

Edición génica in vivo de PCSK9 en la prevención cardiovascular aterosclerótica: de la validación genética a la clínica

In Vivo Gene Editing of PCSK9 in the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: From Genetic Validation to Clinical Application

PABLO CORRAL¹, MTSAC, , NATALIA NARDELLI², 

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) continúa siendo la principal causa de morbilidad a nivel mundial, y el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) constituye el principal factor de riesgo causal y modificable. Las terapias hipolipemiantes disponibles –estatinas, ezetimibe, anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 e interferencia por ARN– han demostrado reducir eventos cardiovasculares, pero requieren administración crónica y están limitadas por la potencia, la adherencia, el costo y el acceso. La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) es, hasta el momento, el blanco mejor validado genéticamente para el desarrollo de estrategias de edición génica in vivo dirigidas a lograr una reducción permanente del c-LDL mediante una única administración terapéutica. En esta revisión se describe la biología de PCSK9, las plataformas de edición génica disponibles –CRISPR-Cas9, edición de bases y edición prima– y su vehiculización hacia el hepatocito mediante nanopartículas lipídicas. Se resumen los datos preclínicos y los ensayos clínicos en curso (VERVE-101, VERVE-102 y YOLT-101) que muestran reducciones sostenidas y dosis-dependientes del c-LDL tras una infusión única, con perfiles de seguridad aceptables a corto plazo. Finalmente, se discuten los desafíos de seguridad a largo plazo, regulatorios, económicos y éticos que condicionan la eventual traducción de esta tecnología a la práctica clínica habitual.

Palabras clave: PCSK9 - Edición génica - CRISPR-Cas9 - Edición de bases - Colesterol LDL - Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

ABSTRACT

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide, and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is the primary causal and modifiable risk factor. Available lipid-lowering therapies—statins, ezetimibe, anti-PCSK9 monoclonal antibodies, and RNA interference—have been shown to reduce cardiovascular events, but they require long-term administration and are limited by efficacy, adherence, cost, and access. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is, to date, the most genetically validated target for the development of in vivo gene-editing strategies aimed at achieving a permanent reduction in LDL-C through a single therapeutic administration. This review describes the biology of PCSK9, the available gene-editing platforms—CRISPR-Cas9, base editing, and primer editing—and their delivery to hepatocytes via lipid nanoparticles. It summarizes preclinical data and ongoing clinical trials (VERVE-101, VERVE-102, and YOLT-101) showing sustained, dose-dependent reductions in LDL-C following a single infusion, with acceptable short-term safety profiles. Finally, the long-term safety, regulatory, economic, and ethical challenges that will determine the eventual translation of this technology into routine clinical practice are discussed.

Key words: PCSK9 - Gene editing - CRISPR-Cas9 - Base editing - LDL cholesterol - Atherosclerotic cardiovascular disease

INTRODUCCIÓN

La ECVA sigue siendo la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo. (1) La evidencia genética, epidemiológica y de ensayos clínicos aleatorizados converge en un mismo punto: el colesterol unido a

lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es un factor causal de aterosclerosis y su reducción disminuye de manera proporcional y acumulativa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. (2) Sobre esta base se han desarrollado sucesivas generaciones de fármacos hipolipemiantes: las estatinas —que inhiben la HMG-CoA

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:421-428. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i5.21056>

Recibido: 02/08/2026 - Aceptado: 17/09/2026



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Departamento de Farmacología e Investigación, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina.

² Consultorio de Lípidos, Sanatorio Otamendi. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

reductasa—, el ezetimibe —que bloquea la absorción intestinal de colesterol—, los anticuerpos monoclonales contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y, más recientemente, el ARN de interferencia pequeño (inclisiran) dirigido contra el ARN mensajero de PCSK9. (3,4) Estas herramientas han demostrado reducciones robustas del riesgo cardiovascular en grandes poblaciones de pacientes y han beneficiado a millones de personas en todo el mundo.

Sin embargo, persiste una brecha terapéutica relevante. Un porcentaje considerable de pacientes de alto riesgo no alcanza los objetivos de c-LDL recomendados por las guías, ya sea por potencia, intolerancia, por costo, por barreras de acceso o por falta de adherencia a tratamientos que exigen administración diaria o inyecciones periódicas de por vida. (5) Frente a este escenario surge un paradigma terapéutico distinto: la edición génica somática in vivo, capaz de introducir una modificación permanente y dirigida en el ADN del hepatocito con el objetivo de lograr una reducción del c-LDL duradera o incluso permanente a partir de una única infusión intravenosa.

La PCSK9 constituye el paradigma de blanco ideal para esta estrategia por varias razones que se desarrollan en la sección siguiente; se expresa predominantemente en el hígado, cuenta con décadas de validación genética y farmacológica, y su inactivación completa —observada de manera natural en portadores de variantes de pérdida de función— no se asocia a consecuencias clínicas adversas conocidas. (6) El objetivo de esta revisión es sintetizar, para el médico especialista en prevención cardiovascular y el investigador en este campo, el estado actual del conocimiento sobre la edición génica de PCSK9: su fundamento biológico, las plataformas tecnológicas empleadas, los resultados de los ensayos clínicos en curso y los desafíos que aún restan resolver antes de que esta tecnología pueda incorporarse a la práctica asistencial.

PCSK9: BIOLOGÍA BÁSICA Y VALIDACIÓN GENÉTICA COMO BLANCO TERAPÉUTICO

La PCSK9 es una serina proteasa secretada, sintetizada predominantemente en el hígado, cuya función fisiológica es regular la densidad del receptor de LDL (rLDL) en la superficie del hepatocito. (7) Tras su secreción, la PCSK9 circulante se une al dominio EGF-A (*Epidermal Growth Factor-like repeat A*) del rLDL; esta unión impide el reciclaje normal del receptor hacia la membrana plasmática tras la endocitosis del complejo LDL-rLDL y lo dirige, en cambio, hacia la degradación lisosomal. (8) El resultado neto es una menor densidad de rLDL hepáticos, una menor depuración de partículas LDL circulantes y, por lo tanto, mayores concentraciones plasmáticas de c-LDL.

La validación de PCSK9 como blanco terapéutico surgió de la genética humana antes que del desarrollo farmacológico dirigido. En 2003 se identificaron variantes de ganancia de función en el gen PCSK9 como causa

de hipercolesterolemia familiar autosómica dominante. (9) Poco después, estudios poblacionales identificaron el fenómeno inverso: individuos portadores de variantes de pérdida de función en PCSK9 —incluidas variantes sin sentido más frecuentes en poblaciones de ascendencia africana— presentaban reducciones de c-LDL de entre el 28 y el 40%, junto con una disminución del riesgo de cardiopatía coronaria de hasta el 88% a lo largo de la vida. (10,11) De manera crucial, estos portadores no mostraban ningún fenotipo adverso aparente asociado a la ausencia parcial o casi total de PCSK9 circulante, lo que sentó las bases de seguridad conceptual para el desarrollo de inhibidores farmacológicos y, ulteriormente, de estrategias de inactivación génica permanente.

Esta validación genética se tradujo rápidamente en fármacos eficaces. Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 (evolcumab, alirocumab) neutralizan la proteína circulante, reducen el c-LDL entre un 50 y un 60% sobre el tratamiento con estatinas y han demostrado disminuir eventos cardiovasculares mayores en prevención secundaria en los ensayos FOURIER y ODDYSEY Outcomes. (12) Por su parte, el inclisiran, un ARN de interferencia pequeño conjugado con N-acetilgalactosamina (GalNAc) que silencia la traducción hepática de PCSK9, logra reducciones similares con una posología de solo dos aplicaciones subcutáneas anuales tras la dosis de inicio. (4) Estos desarrollos demuestran que la inhibición farmacológica —transitoria y reversible— de PCSK9 reproduce con seguridad el beneficio cardiovascular observado en los portadores naturales de variantes de pérdida de función, y constituye el fundamento racional directo para intentar reproducir ese mismo efecto de manera permanente mediante edición génica somática del propio gen PCSK9 en el hepatocito.

TECNOLOGÍAS DE EDICIÓN GÉNICA

El *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-CRISPR-associated protein 9* (**sistema CRISPR-Cas9**) —derivado de un mecanismo de inmunidad adaptativa bacteriana frente a bacteriófagos— fue el primero en habilitar la edición dirigida del genoma humano con eficiencia clínicamente relevante. (13) Su componente central es la nucleasa Cas9, dirigida a una secuencia genómica específica por un ARN guía (gRNA) complementario, que reconoce además una secuencia corta adyacente denominada PAM (*Protospacer Adjacent Motif*). Una vez posicionada, Cas9 genera una rotura de doble cadena (DSB, *Double-Strand Break*) en el ADN, que la célula repara mediante unión de extremos no homólogos (NHEJ, *Non-Homologous End Joining*) un mecanismo propenso a errores que introduce inserciones o deleciones aleatorias (*indels*). Cuando estas alteraciones afectan una región codificante, pueden modificar el marco de lectura y generar un codón de terminación prematuro, inactivando funcionalmente el gen. Este fue el principio utilizado

en los primeros abordajes preclínicos de inactivación de PCSK9 mediante CRISPR-Cas9 clásico.

La **edición de bases** representa un refinamiento posterior que evita la generación de roturas de doble cadena. En este sistema, una Cas9 modificada para actuar únicamente como una nickasa (nCas9, que corta solo una de las dos hebras) se fusiona a una enzima desaminasa. Los editores de citosina (CBE) convierten transitoriamente una citosina en uracilo, que la maquinaria celular interpreta como timina; por su parte, los editores de adenina (ABE) convierten una adenina en inosina, interpretada como guanina. Tras la reparación o replicación del ADN, estas modificaciones se consolidan como conversiones permanentes **C•G→T•A** y **A•T→G•C**, respectivamente, sin necesidad de generar una rotura de doble cadena. (14,15) Al eliminar el DSB, la edición de bases reduce sustancialmente la formación de *indels* y de reordenamientos cromosómicos, y resulta particularmente eficaz para inactivar genes mediante la introducción de codones de terminación prematuros o la alteración de sitios de *splicing* (el mecanismo empleado por los editores de PCSK9 actualmente en desarrollo clínico), que introducen una variante puntual en el sitio donante de *splicing* en la unión entre el exón 1 y el intrón 1, generando un transcrito no funcional por retención intrónica y degradación mediada por el sistema de vigilancia del ARN mensajero.

La **edición prima** constituye una tercera plataforma, aún más versátil, capaz de introducir los doce tipos posibles de sustituciones de bases, además de pequeñas inserciones y deleciones, mediante la fusión de una nickasa de Cas9 con una transcriptasa reversa y un ARN guía extendido (*prime editing guide*, pegRNA) que dirige el sistema hacia la secuencia diana y contiene el molde que especifica la modificación deseada. (16) Si bien ofrece mayor variedad de ediciones posibles, su desarrollo para aplicaciones *in vivo* continúa siendo menos avanzado que el de la edición de bases, por lo que los programas clínicos más avanzados en lipidología continúan basándose en editores de bases.

La entrega de esta maquinaria molecular al hepatocito constituye, en sí misma, un desafío tecnológico central. Las nanopartículas lipídicas (LNP) —esferas de 80 a 200 nm compuestas por lípidos ionizables, colesterol, fosfolípidos y lípidos pegilados— encapsulan el ARN mensajero que codifica el editor de bases junto con el gRNA, y tras la administración intravenosa se acumulan naturalmente en el hígado, donde son captadas por endocitosis mediada por receptores. (17) La expresión transitoria del editor a partir del ARNm —que se degrada en pocos días— limita la ventana temporal de actividad de la nucleasa y, con ello, el riesgo de edición fuera de blanco. Un refinamiento adicional consiste en conjugar N-acetilgalactosamina (GalNAc) a la superficie de la LNP, lo que favorece su captación hepática a través del receptor de asialoglicoproteína, independiente del rLDL; esta modificación resulta particularmente relevante en pacientes con hipercolesterolemia familiar, en quienes la disponibilidad

reducida de rLDL podría limitar la captación de LNP no conjugadas. (18)

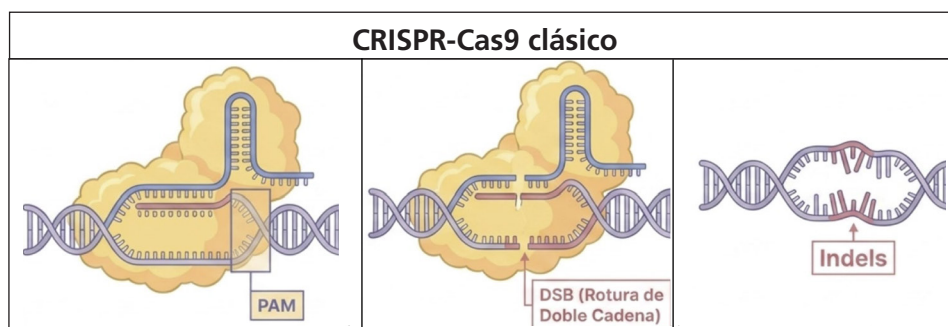
ESTUDIOS EN MARCHA

La validación preclínica de la edición de PCSK9 se desarrolló de manera escalonada en hepatocitos humanos primarios, roedores y primates no humanos. Musunuru et al. demostraron que un editor de adenina dirigido al sitio donante de *splicing* entre los exones 1 y 2 de PCSK9 producía una reducción durable del colesterol en primates tras una única infusión. (19) Estudios posteriores en macacos, empleando la formulación y secuencia que luego se trasladaría a la clínica, mostraron una edición hepática promedio del 67-83% con reducciones sostenidas de PCSK9 sérico y de c-LDL hasta 69%, que persistieron más de un año tras una dosis única, sin evidencia de edición en esperma ni en la descendencia de animales tratados. (20)

Sobre esta base, se inició el primer ensayo clínico en humanos de edición génica *in vivo* de PCSK9, VERVE-101 (estudio Heart-1, NCT05398029, Verve Therapeutics), en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota y enfermedad coronaria establecida. (21) Los resultados provisionales, presentados en 2023, mostraron reducciones dosis-dependientes de c-LDL de hasta el 55% en las cohortes de mayor dosis, sostenidas durante al menos seis meses de seguimiento. La mayoría de los eventos adversos fueron transitorios (reacciones a la infusión, elevación leve de transaminasas), aunque se reportaron tres eventos cardiovasculares graves en pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, entre ellos un fallecimiento por paro cardíaco considerado no relacionado con el tratamiento por el comité independiente de seguridad. Estos hallazgos, junto con anomalías de laboratorio atribuidas posteriormente al componente lipídico de la formulación, motivaron la pausa del reclutamiento de VERVE-101 y el traslado del programa hacia una segunda generación de nanopartícula. (22)

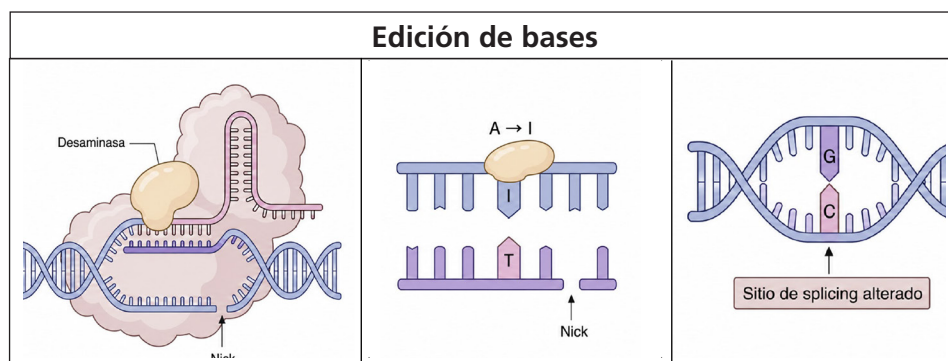
VERVE-102 (estudio Heart-2, NCT06164730) emplea el mismo editor de adenina y la misma secuencia guía que VERVE-101, pero incorpora una LNP de nueva generación conjugada con GalNAc, diseñada para una captación hepática independiente del rLDL y un perfil inflamatorio más favorable. (22) El análisis intermedio del estudio, que incluyó pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad coronaria prematura, mostró reducciones medias de PCSK9 y rLDL del 88% y 62% respectivamente en la cohorte de mayor dosis, con una reducción absoluta de c-LDL de 78 mg/dL, sin toxicidad limitante de dosis ni fallecimientos, y con reacciones a la infusión de intensidad leve a moderada en aproximadamente una quinta parte de los participantes. (23,24) De manera relevante, la magnitud del descenso de c-LDL resultó comparable a la obtenida con anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 en tratamiento crónico. (23)

Fig. 1. Comparación de las principales plataformas de edición génica. **A)** CRISPR-Cas9 clásico: el ARN guía (gRNA) dirige a Cas9 hacia la secuencia diana adyacente al motivo PAM, donde genera una rotura de doble cadena (DSB). La reparación mediante unión de extremos no homólogos (NHEJ) introduce inserciones o deleciones (*indels*) que pueden inactivar el gen. **B)** Edición de bases: una Cas9 nickasa (nCas9) fusionada a una desaminasa modifica una base específica sin generar una DSB. En el caso de los editores de adenina (ABE), la conversión A→I, posteriormente interpretada como G, permite introducir cambios puntuales, como la alteración del sitio donante de *splicing* de PCSK9. **C)** Edición prima: una nCas9 fusionada a una transcriptasa reversa utiliza un ARN guía extendido (pegRNA) para incorporar de manera precisa sustituciones, inserciones o deleciones definidas, sin necesidad de una rotura de doble cadena del ADN

A

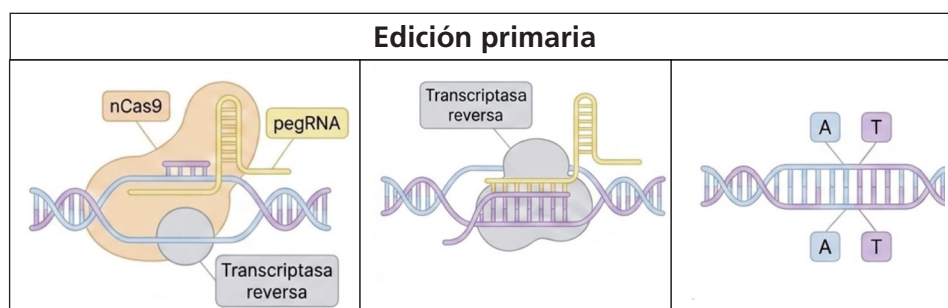
El gRNA dirige a Cas9 hacia la secuencia diana adyacente al motivo PAM. Cas9 genera una rotura de doble cadena, que es reparada mediante NHEJ. Esta reparación puede introducir indels que alteran el marco de lectura y producen un codón de terminación prematuro, inactivando el gen.

DSB: rotura de doble cadena; NHEJ: unión de extremos no homólogos; PAM: motivo adyacente al protoespaciador

B

El gRNA se aparea con una de las hebras del ADN y desplaza la hebra opuesta, formando un R-loop compuesto por un híbrido ARN-ADN y una hebra de ADN expuesta. La desaminasa del ABE actúa sobre esta hebra desplazada y convierte una adenina en inosina. Simultáneamente, la nCas9 produce un corte de una sola hebra —*nick*— en la hebra opuesta, apareada con el gRNA, lo que orienta la reparación celular. La inosina es interpretada como guanina y el cambio se consolida como A T G C, sin generar una rotura intencional de doble cadena. En la PCSK9, esta sustitución altera el sitio donante de *splicing* del intrón 1 e impide la producción de una proteína funcional.

A: adenina; ABE: editor de bases de adenina; C: citosina; DSB, rotura de doble cadena; G: guanina; gRNA: ARN guía; I: inosina; nCas9, Cas9 nickasa; PAM, motivo adyacente al protoespaciador; T: timina.

C

La **edición prima** es una plataforma de alta precisión que funciona fusionando una nickasa de Cas9 (que corta solo una hebra del ADN) con una enzima transcriptasa reversa. El proceso es dirigido por un ARN guía extendido, denominado **pegRNA**, que cumple una doble función: guía a la maquinaria hasta el lugar exacto del genoma y porta adherida la secuencia con la edición deseada. Una vez allí, la transcriptasa reversa utiliza las instrucciones de este pegRNA para "escribir" la nueva información directamente en el ADN, lo que permite realizar los doce tipos de cambios de base posibles, así como pequeñas inserciones y deleciones.

En paralelo, se encuentra en desarrollo YOLT-101 (YolTech Therapeutics), un editor de adenina basado en una desaminasa novedosa derivada de *Hafnia paralvei*, vehiculizado también mediante LNP conjugada con GalNAc, en un ensayo dirigido específicamente a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Los datos interinos en seis pacientes, con seguimiento de hasta 36 semanas, mostraron una reducción media de c-LDL cercana al 50% en la cohorte de 0,6 mg/kg, con una reducción máxima superior al 74% sostenida por más de seis meses en un participante, y un perfil de eventos adversos consistente en reacciones transitorias a la infusión y elevaciones leves y asintomáticas de enzimas hepáticas. (25)

Resulta útil situar estos tres programas de edición génica de PCSK9 frente a las estrategias farmacológicas anti-PCSK9 ya consolidadas en la práctica clínica —los anticuerpos monoclonales, inclisiran y, más recientemente, lerodalcibep, una proteína de fusión adnectina-albúmina de administración mensual que ha demostrado reducciones de c-LDL de entre 59 y 65% en hipercolesterolemia familiar heterocigota y de

al menos 60% en poblaciones de alto riesgo cardiovascular. (4,12,26,27) La comparación (Tabla 1) permite apreciar que, en términos de magnitud del descenso de C-LDL, la edición génica en su formulación más avanzada (VERVE-102) iguala o supera a las terapias farmacológicas crónicas, pero con una diferencia cualitativa central: mientras los anticuerpos monoclonales, inclisiran y lerodalcibep requieren administración periódica indefinida, la edición génica introduce una modificación permanente del ADN hepático a partir de una única infusión, cuyo perfil de seguridad y durabilidad a largo plazo aún no ha sido establecido con el mismo nivel de evidencia.

El principio de edición hepática dirigida se ha extendido más allá de PCSK9. VERVE-201 (estudio Pulse-1) y CTX310, inactivan ANGPTL3 —un regulador de la lipoproteína lipasa cuya deficiencia genética se asocia a hipolipidemia familiar combinada y menor riesgo cardiovascular— en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota o hipercolesterolemia refractaria; CTX310 mostró en su cohorte de mayor dosis reducciones de hasta 75% en ANGPTL3, 82%

Tabla 1. Comparación entre las estrategias farmacológicas anti-PCSK9 consolidadas y los programas de edición génica de PCSK9 en desarrollo clínico

Estrategia	Mecanismo / diana	Vía y posología	Reducción de C-LDL	Naturaleza del efecto	Estado de desarrollo
Anticuerpos monoclonales (evolocumab, alirocumab)	Neutralización de PCSK9 circulante	SC, cada 2 semanas (o mensual, alirocumab 300 mg)	50–70%	Reversible; requiere dosis continua	Aprobados; reducción demostrada de eventos CV (FOURIER, ODDYSEY Outcomes) (12)
Inclisiran	ARN hepático; silencia el ARNm de PCSK9	SC; día 0, mes 3, luego cada 6 meses	~40–50%	Reversible (silenciamiento transitorio); efecto sostenido por dosis	Aprobado; ensayos de resultados CV en curso. (4)
Lerodalcibep	Proteína de fusión adnectina anti-PCSK9 + albúmina	SC, mensual (300 mg)	58,6–65% (HeFH); ≥60% (alto riesgo CV)	Reversible; requiere dosis continua	Aprobado (FDA, 2025) (26,27)
VERVE-101 (Heart-1)	Edición de bases (ABE) de PCSK9; LNP no conjugada	IV, infusión única	Hasta 55%	Permanente (edición genómica irreversible)	Fase 1b; reclutamiento pausado (21,22)
VERVE-102 (Heart-2)	Mismo editor; LNP-GalNAc de 2. ^a generación	IV, infusión única	PCSK9 –88%; c-LDL – 62% (Δ abs. 78 mg/dL)	Permanente	Fase 1b en curso (23,24)
YOLT-101	Editor de bases (desaminasa de <i>Hafnia paralvei</i>); LNP-GalNAc	IV, infusión única	~50% (máx. >74%)	Permanente	Fase 1 en curso (25)

ARN: ácido ribonucleico; c-LDL: colesterol LDL; CV: cardiovasculares; GalNAc: N acetil galactosamina; HeFH: hipercolesterolemia familiar heterocigota; IV: intravenosa; LNP: nanopartícula lipídica; SC: subcutánea

en triglicéridos y 81% en c-LDL, sin eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. (28) CTX320 aplica el mismo principio al gen LPA para reducir de manera permanente la síntesis de apolipoproteína(a) y, con ello, las concentraciones de lipoproteína(a) —un factor de riesgo causal e independiente de enfermedad aterosclerótica y estenosis aórtica que permanece prácticamente refractario a las terapias hipolipemiantes convencionales—, con reducciones de Lp(a) de hasta 94% sostenidas durante siete meses en primates no humanos. (29,30) Fuera del terreno lipídico, la validación de esta plataforma de entrega hepática se ha extendido a la amiloidosis cardíaca por transtiretina, donde nexiguran ziclumeran (NTLA-2001) —un editor CRISPR-Cas9 clásico dirigido al gen TTR— redujo los niveles séricos de transtiretina en un 90% a los doce meses en un ensayo de fase 1, actualmente en fase 3. (31)

OPORTUNIDADES Y DESAFÍOS

La principal preocupación de seguridad de cualquier estrategia de edición génica permanente es la actividad fuera de blanco (*off-target*), capaz de generar delecciones extensas, reordenamientos cromosómicos o activación de oncogenes. (32) Aunque los editores de bases reducen sustancialmente este riesgo al evitar las roturas de doble cadena, no lo eliminan por completo, y su evaluación exige el uso combinado de herramientas computacionales y métodos experimentales de alta sensibilidad, como GUIDE-seq, junto con variantes de Cas9 de alta fidelidad. (33,34) A esto se suma la incertidumbre sobre la durabilidad del efecto, dado que el diseño de dosis escalonada de los primeros ensayos implica que las cohortes de mayor dosis —con el efecto hipolipemiante más pronunciado— cuentan todavía con el seguimiento más corto.

Un segundo eje de discusión es la selección apropiada de pacientes. A diferencia de las enfermedades monogénicas graves sin alternativa terapéutica, la hipercolesterolemia dispone de múltiples tratamientos eficaces y seguros con décadas de experiencia clínica; por ello, el beneficio incremental de una intervención permanente e irreversible debe sopesarse cuidadosamente frente al riesgo, especialmente en poblaciones jóvenes con capacidad reproductiva, en quienes cobra relevancia —aunque no se ha detectado hasta el momento— la posibilidad teórica de transmisión germinal de la edición. Las agencias regulatorias, entre ellas la FDA, exigen actualmente un seguimiento mínimo de quince años en los receptores de terapias génicas, lo que plantea desafíos logísticos y de sostenibilidad para los patrocinadores y los sistemas de registro a largo plazo. (35)

Finalmente, la implementación clínica de la edición génica plantea interrogantes económicos, regulatorios y éticos que que trascienden el ámbito estrictamente biomédico. El financiamiento de una intervención única y de muy alto costo resulta difícil de integrar en sistemas de salud fragmentados o basados en ase-

guradoras y empleadores con períodos de cobertura limitados. A ello se suma la necesidad de garantizar un acceso equitativo tanto a estas terapias como a las pruebas genéticas necesarias para identificar a los potenciales candidatos, actualmente subutilizadas incluso en la hipercolesterolemia familiar. Asimismo, el carácter permanente de las modificaciones genómicas somáticas exige marcos específicos de regulación, seguimiento y consentimiento informado, acordes con tecnologías cuyos riesgos a largo plazo aún no se conocen por completo. (36,37) Como contrapartida, la posibilidad de lograr protección cardiovascular de por vida mediante una intervención única en individuos de alto riesgo genético, antes incluso de la manifestación clínica de la enfermedad, redefine el horizonte de la prevención primaria y ha impulsado ya la primera aplicación de edición de bases personalizada de tipo N-de-1 en un recién nacido con una enfermedad metabólica monogénica grave, como prueba de concepto de la rapidez con que estas plataformas pueden adaptarse a un genotipo individual. (38)

CONCLUSIONES

La PCSK9 constituye en la actualidad el blanco génico mejor validado —genética, farmacológica y clínicamente— para el desarrollo de terapias de edición in vivo dirigidas a la prevención cardiovascular aterosclerótica. Los ensayos clínicos en curso, VERVE-102 y YOLT-101 entre otros, han demostrado reducciones sostenidas y dosis-dependientes de c-LDL comparables a las obtenidas con los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, alcanzadas mediante una única infusión intravenosa, con perfiles de seguridad a corto plazo generalmente aceptables tras la incorporación de nanopartículas lipídicas de segunda generación. Sin embargo, se trata todavía de datos de fase 1 en poblaciones pequeñas y con seguimiento limitado: la durabilidad del efecto a largo plazo, el riesgo acumulado de eventos fuera de blanco y la selección apropiada de candidatos son preguntas abiertas que solo estudios más amplios, aleatorizados y con seguimiento prolongado podrán responder. Para el lipidólogo clínico, el desafío inmediato no es todavía prescribir esta tecnología, sino comprender su fundamento biológico, seguir de cerca su desarrollo y participar activamente en la discusión sobre los criterios clínicos y éticos que deberán guiar su eventual incorporación a la práctica asistencial.

Declaración conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véase formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease

- Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
 3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
 4. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615758>
 5. Toth PP, Granowitz C, Hull M, Anderson A, Philip S. Long-term statin persistence is poor among high-risk patients with dyslipidemia: a real-world administrative claims analysis. *Lipids Health Dis* 2019;18:175. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1099-z>
 6. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054013>
 7. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:928-33. <https://doi.org/10.1073/pnas.0335507100>
 8. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, Zhao Z, McDonald M, Horton JD, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem* 2007;282:18602-12. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702027200>
 9. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6. <https://doi.org/10.1038/ng1161>
 10. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*. 2005;37:161-5. <https://doi.org/10.1038/ng1509>
 11. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2833-42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.044>
 12. Furtado RH, Giugliano RP. What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. *Cardiol Ther*. 2020;9:59-73. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00163-w>
 13. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012;337:816-21. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
 14. Komor AC, Kim YB, Packer MS, Zuris JA, Liu DR. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature* 2016;533:420-4. <https://doi.org/10.1038/nature17946>
 15. Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA, Packer MS, Badran AH, Bryson DI, et al. Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature* 2017;551:464-71. <https://doi.org/10.1038/nature24644>
 16. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, Koblan LW, Levy JM, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature* 2019;576:149-57. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>
 17. Cullis PR, Hope MJ. Lipid Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies. *Mol Ther* 2017;25:1467-75. <https://doi.org/10.1016/j.yymthe.2017.03.013>
 18. Kasiewicz LN, Biswas S, Beach A, Ren H, Dutta C, Mazzola AM, et al. GalNAc-Lipid nanoparticles enable non-LDLR dependent hepatic delivery of a CRISPR base editing therapy. *Nat Commun* 2023;14:2776. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37465-1>
 19. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, Garcia SP, DeNizio JE, Reiss CW, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature* 2021;593:429-34. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03534-y>
 20. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, Garcia SP, DeNizio JE, Reiss CW, et al. Efficacy and safety of an investigational single-course CRISPR base-editing therapy targeting PCSK9 in nonhuman primate and mouse models. *Circulation* 2023;147:242-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062132>
 21. Vafai SB, Gladding PA, Scott R, Kerr J, Taubel J, Cegla J, et al. Safety and pharmacodynamic effects of VERVE-101: an investigational DNA base editing medicine designed to durably inactivate the PCSK9 gene and lower LDL cholesterol – interim results of the phase 1b Heart-1 trial. American Heart Association Scientific Sessions 2023; Philadelphia, PA.
 22. Verve Therapeutics. Verve Therapeutics announces pipeline progress and reports third quarter 2024 financial results. 2024. Disponible en: <https://vervetx.gcs-web.com>
 23. Xue F, Liu S, Zhang C, Zhang Y. In vivo PCSK9 base editing: from the concept of lifelong lipid lowering to early clinical exploration of one-time therapy. *Innovation Nutrition*. 2026;1:100022. <https://doi.org/10.59717/j.xinn-nutri.2026.100022>
 24. Vafai SB, Taubel J, Ashdown T, Patel RS, Diamondali S, Cegla J, et al. In Vivo Base Editing of PCSK9 with VERVE-102 for Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2026 Aug 13;395:648-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2601283>
 25. Wan P, Tang S, Lin D, Lu Y, Long M, Xiao L, et al. In vivo base editing gene therapy for heterozygous familial hypercholesterolemia: a phase 1 trial. *Nat Med* 2026;32:1045-51. <https://doi.org/10.1038/s41591-026-04254-4>
 26. Raal F, Fourie N, Scott R, Blom D, De Vries Basson M, Kayikcioglu M, Caldwell K, Kallend D, Stein E; LIBerate-HeFH Investigators. Long-term efficacy and safety of leredalcibep in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the LIBerate-HeFH trial. *Eur Heart J* 2023;44:4272-80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad596>
 27. Klug EQ, Llerena S, Burgess LJ, Fourie N, Scott R, Vest J, et al; LIBERATE-HR Investigators. Efficacy and Safety of Leredalcibep in Patients With or at High Risk of Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2024;9:800-7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.1659>
 28. Laffin LJ, Nicholls SJ, Scott RS, Clifton PM, Baker J, Sarraju A, et al. Phase 1 Trial of CRISPR-Cas9 Gene Editing Targeting ANGPTL3. *N Engl J Med* 2025;393:2119-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511778>
 29. Morrow PK, D'Souza S, Wood T, Gowda V, Lee N, Zhang ML, et al. CTX320: an investigational in vivo CRISPR-based therapy efficiently and durably reduces lipoprotein(a) levels in non-human primates after a single dose. *Circulation*. 2023;148:A17013. https://doi.org/10.1161/circ.148.suppl_1.17013
 30. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.801>
 31. Fontana M, Solomon SD, Kachadourian J, Walsh L, Rocha R, Lebwohl D, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing with Nexiguran Ziclu-

meran for ATTR Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;391:2231-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412309>

32. Kosicki M, Tomberg K, Bradley A. Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nat Biotechnol* 2018;36:765-71. <https://doi.org/10.1038/nbt.4192>

33. Tsai SQ, Zheng Z, Nguyen NT, Liebers M, Topkar VV, Thapar V, et al. GUIDE-seq enables genome-wide profiling of off-target cleavage by CRISPR-Cas nucleases. *Nat Biotechnol* 2015;33:187-97. <https://doi.org/10.1038/nbt.3117>

34. Kleinstiver BP, Pattanayak V, Prew MS, Tsai SQ, Nguyen NT, Zheng Z, et al. High-fidelity CRISPR-Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects. *Nature* 2016;529:490-5. <https://doi.org/10.1038/nature16526>

35. U.S. Food and Drug Administration. Long term follow-up after

administration of human gene therapy products; guidance for industry. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/113768/download>

36. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance. Washington, DC: National Academies Press; 2017.

37. Ambardekar AV, Bhatt A, Hoekstra M, Kelly MA, Musunuru K, Natarajan P. Gene Editing Therapy in Cardiovascular Disease: 2026 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2026;88:1157-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.02.5092>

38. Musunuru K, Grandinette SA, Wang X, Hudson TR, Briseno K, Berry AM, et al. Patient-Specific In Vivo Gene Editing to Treat a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med* 2025;392:2235-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2504747>