



31° Congresso Nazionale
S.I.S.A SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ATEROSCLEROSI
PALERMO 19-21 Novembre 2017

 **FONDAZIONE S.I.S.A.**

Borsa di studio "Andrea Mezzetti" 2017

**THE LIFETIME EXPOSURE TO LIPID RISK FACTORS
IN CARDIOVASCULAR HIGH-RISK PATIENTS:
EVALUATION OF A STRATEGY BASED ON THE GENETIC EXPOSURE SCORES
COMBINED WITH THE EXTREME PHENOTYPES ANALYSIS**

Valeria Ingrassia

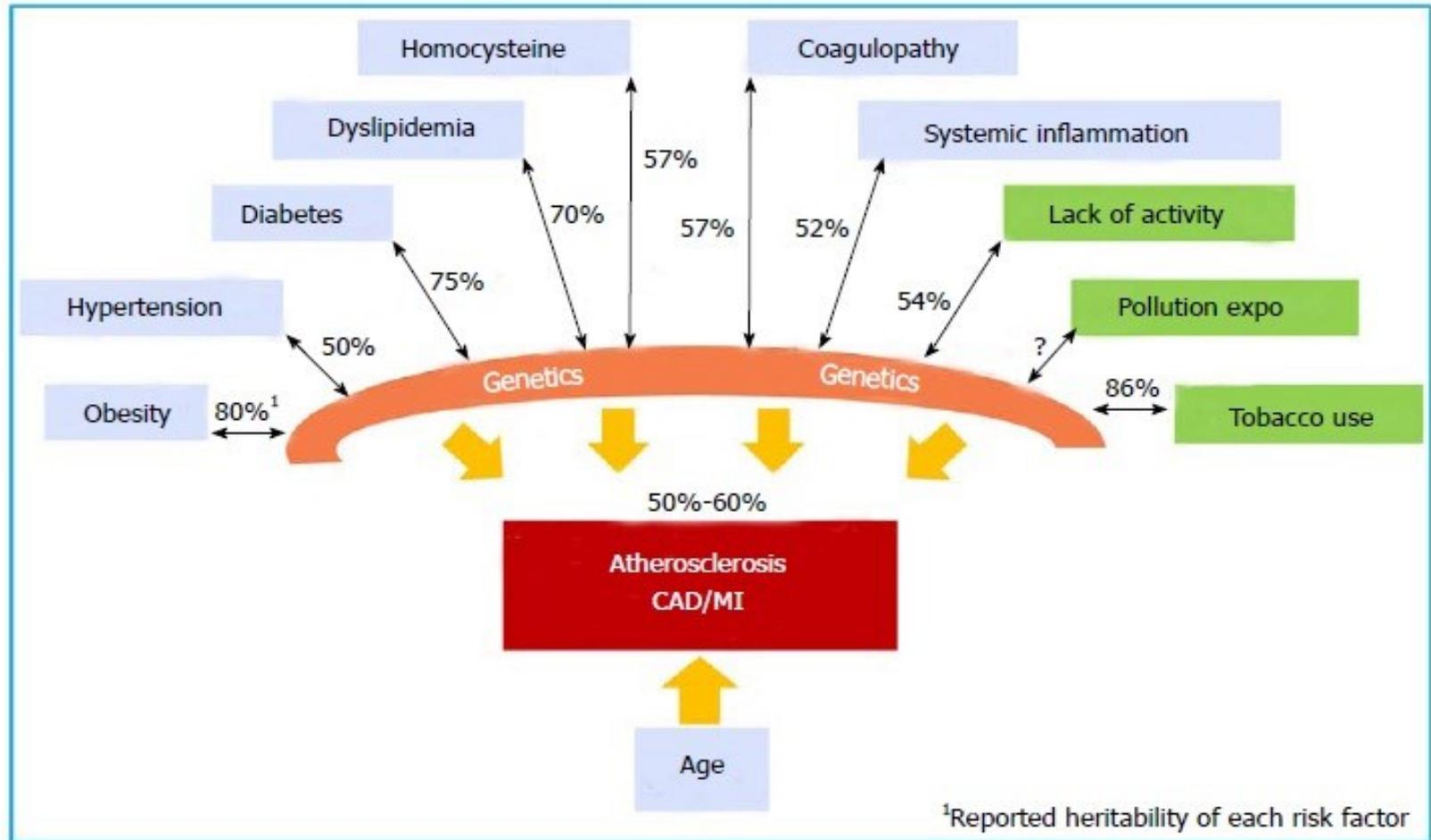
*Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DiBiMiS)
Università di Palermo*



Background

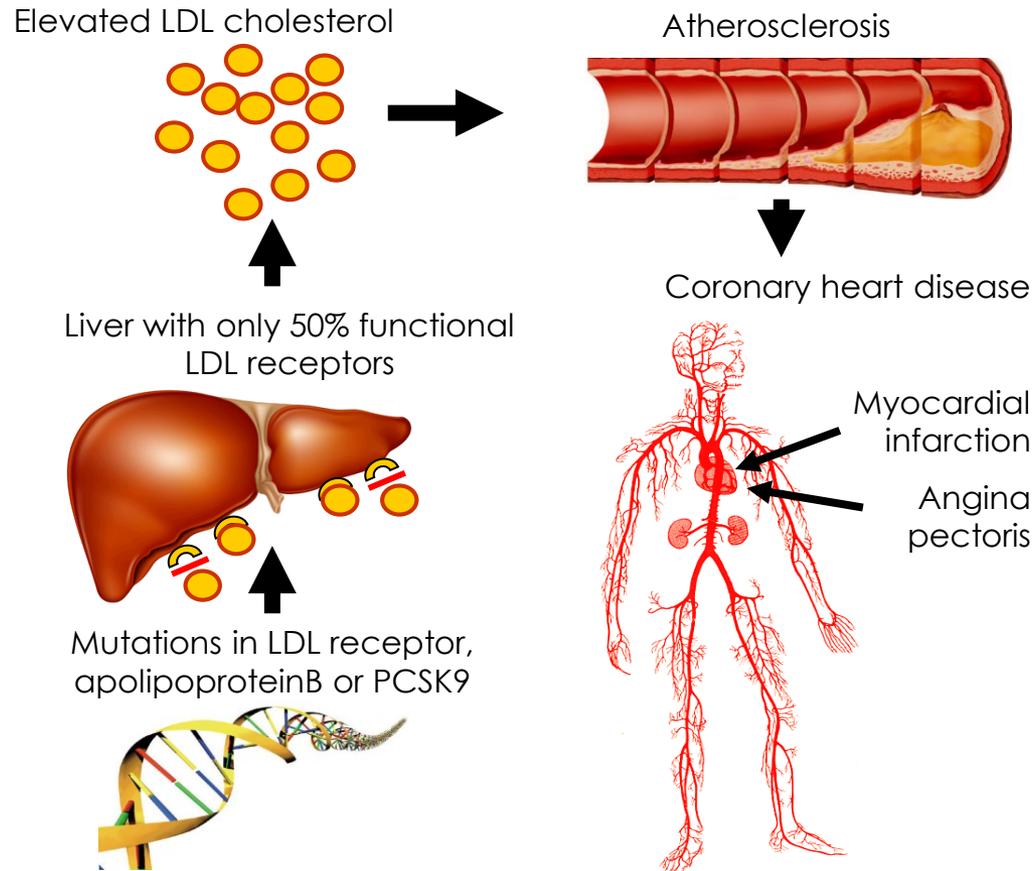
Atherosclerosis

A multi-decade pathological process



The estimated heritability of CAD and MI is 50% to 60%.

High LDL-C and CAD: the example of FH



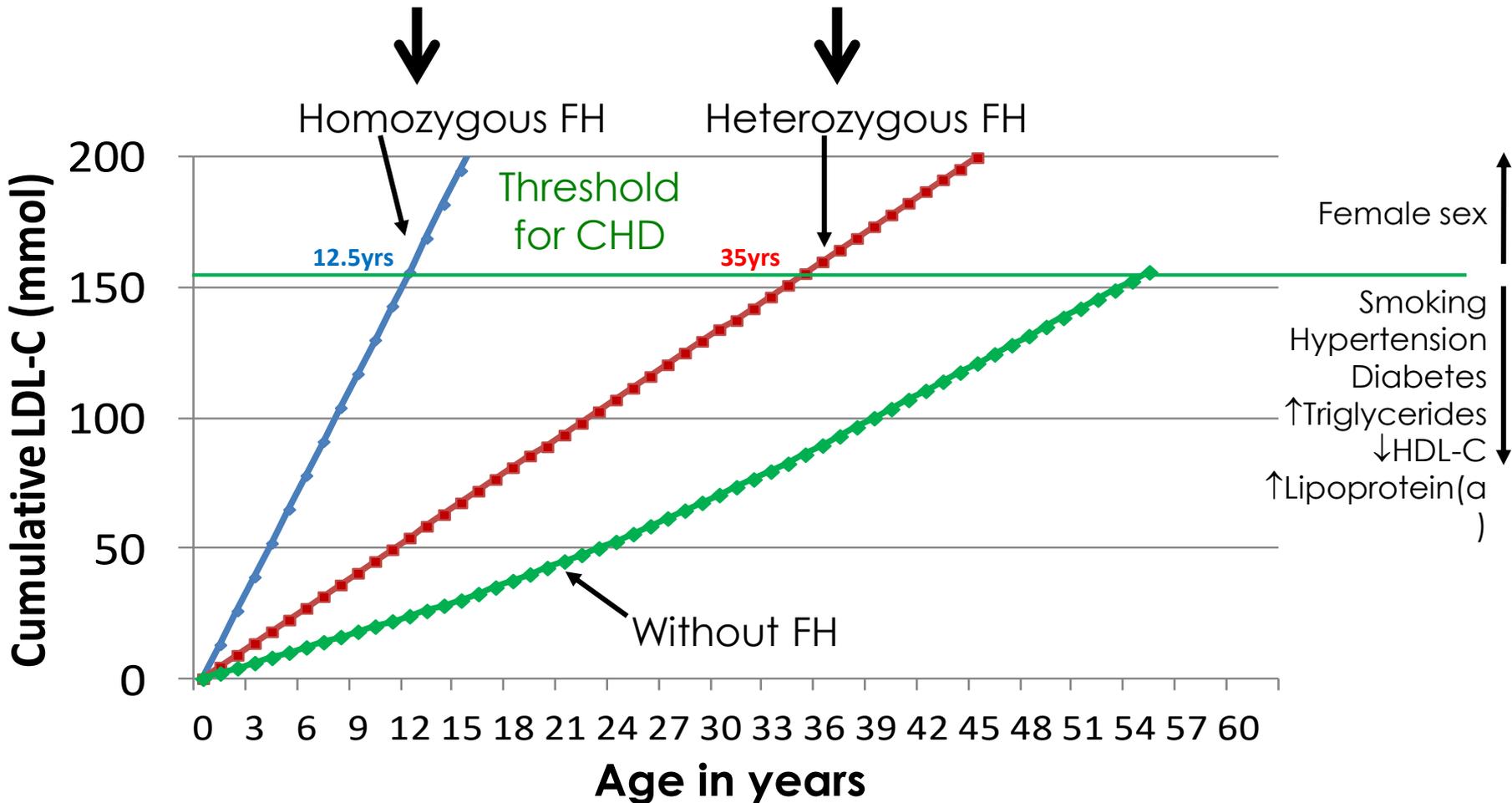
- ✓ Estimated HeFH frequency 1:250
- ✓ Variable prevalence of CAD (4-20%)

High LDL-C and CAD: the example of FH

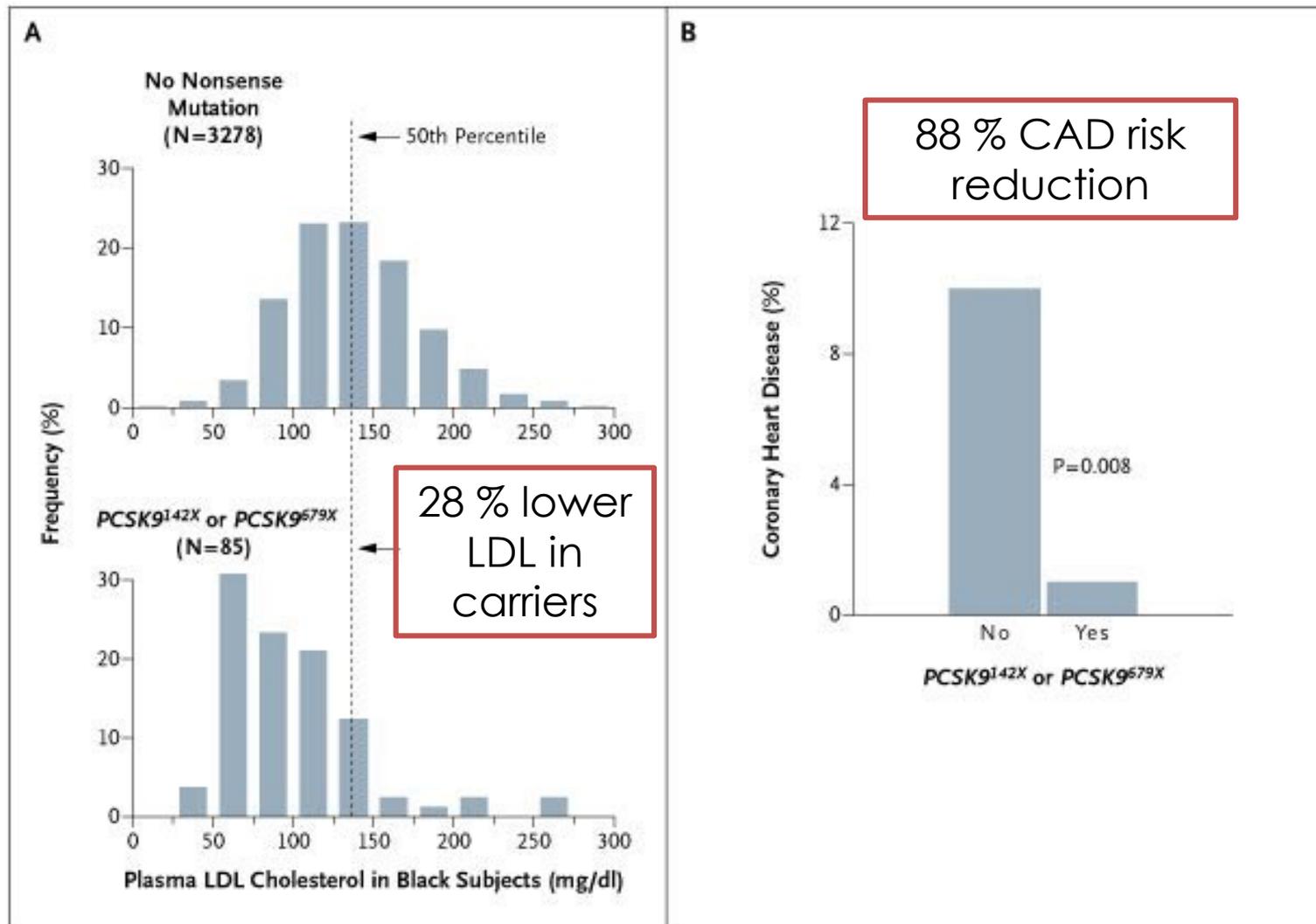
Cumulative exposure (cholesterol-yrs) by age:
FH vs. unaffected (healthy) individuals

Coronary disease & death before age 20

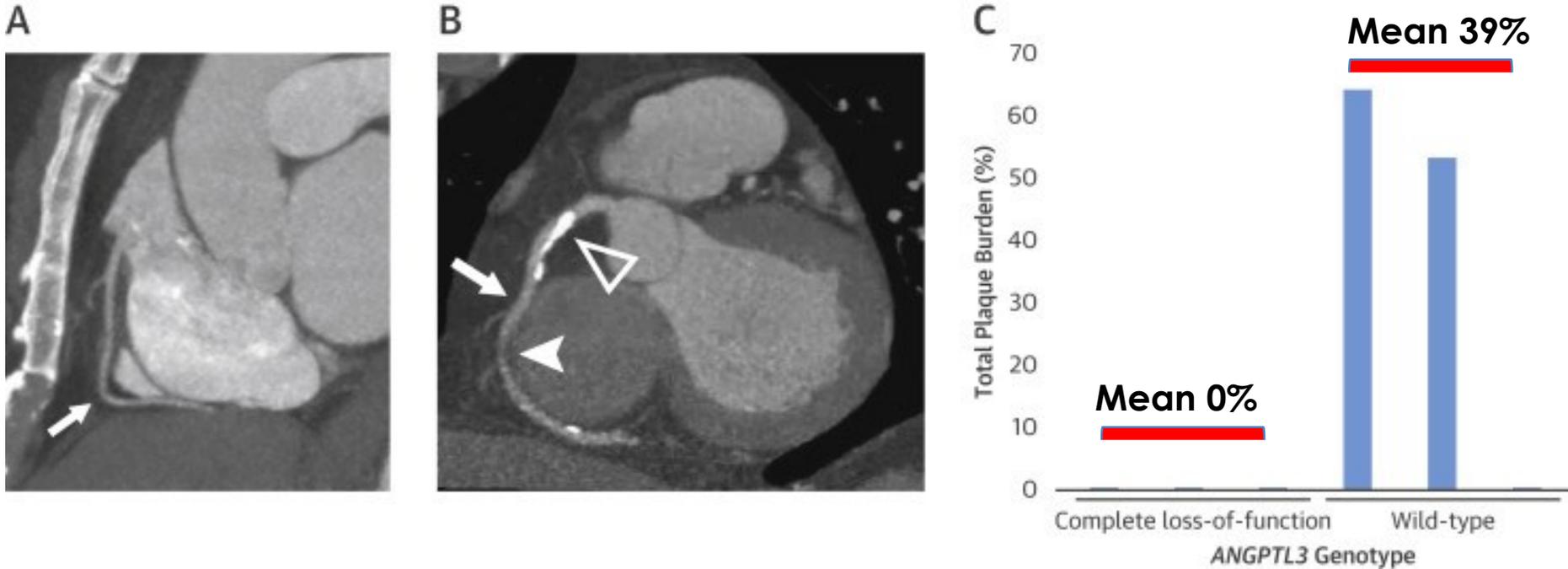
Untreated: coronary disease before age 55



Low LDL-C and CAD: the example of LOF mutations of PCSK9

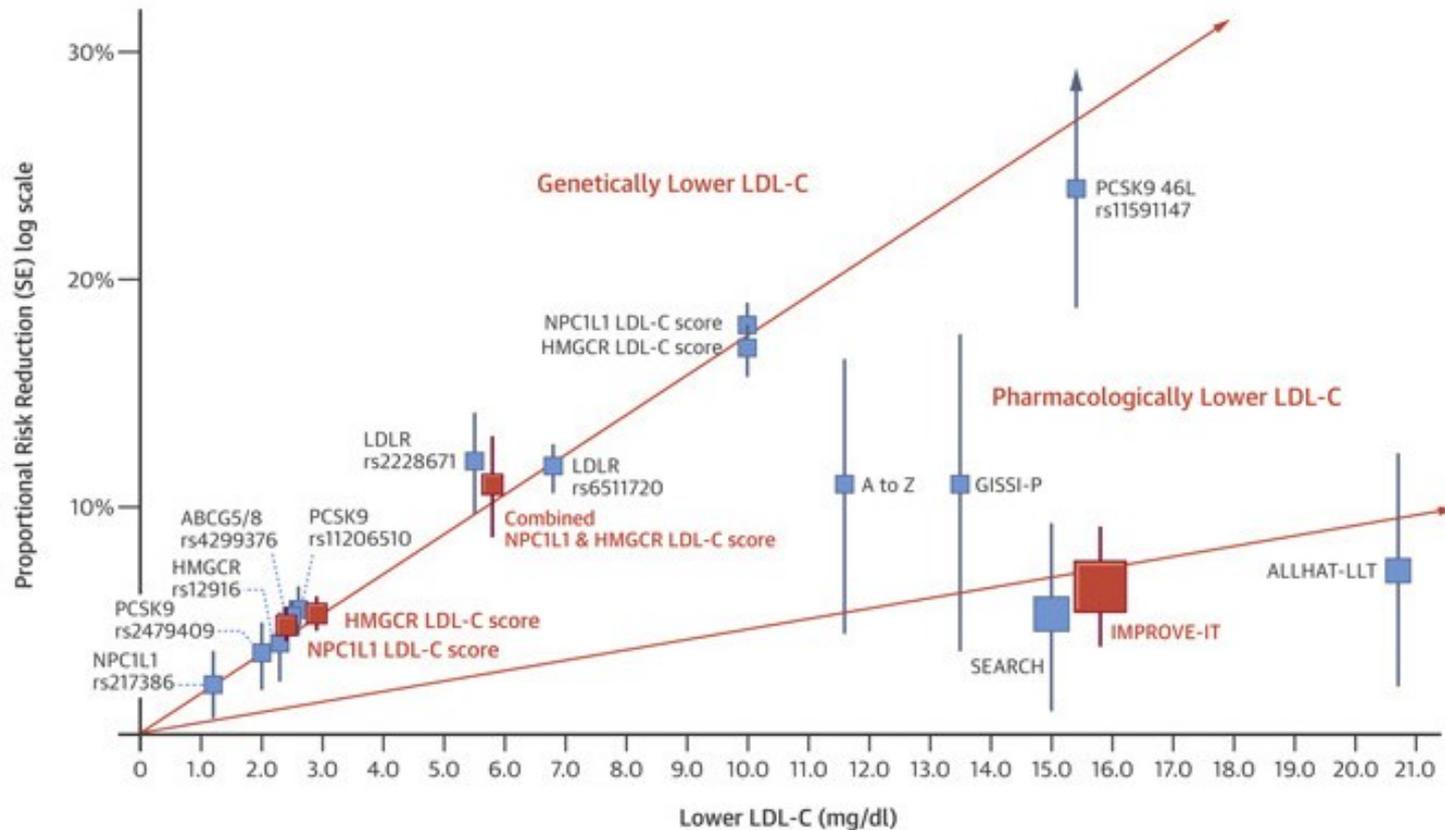


Low LDL-C and CAD: the example of ANGPTL3 Deficiency



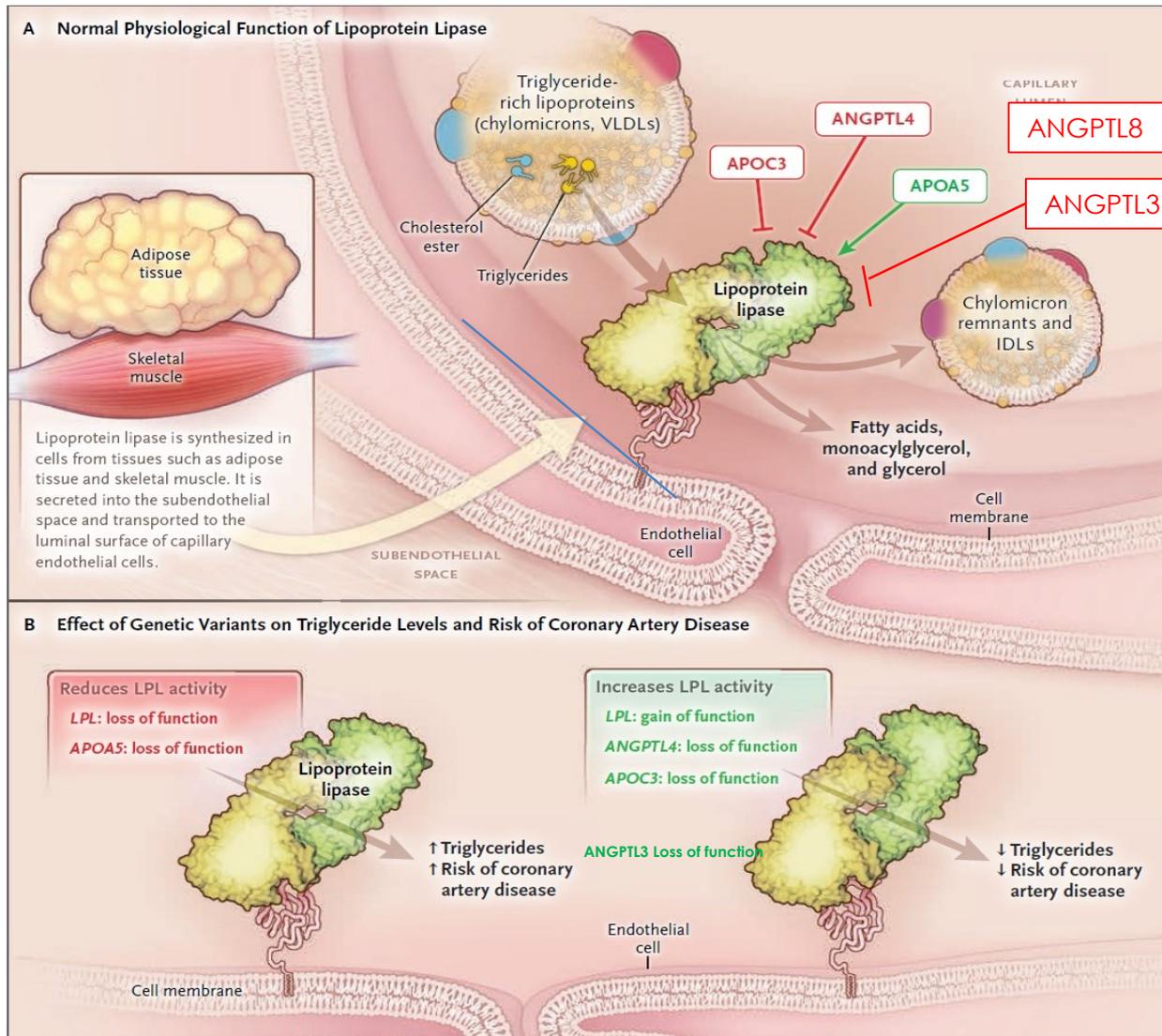
Stitzel NO, et al. PROMIS and Myocardial Infarction
Genetics Consortium Investigators.
J Am Coll Cardiol. 2017

Log-linear association between genetically and pharmacologically mediated lower low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease



Long-term exposure to each mmol/L lower LDL-C is associated with a 55% reduction in the risk of CHD and to achieve this same relative risk reduction starting later in life would require lowering LDL-C by 3 mmol/L

Triglycerides and CAD



HDL-C and CAD

LIPG Asn396Ser has no effect on MI in studies totaling 116,320 individuals

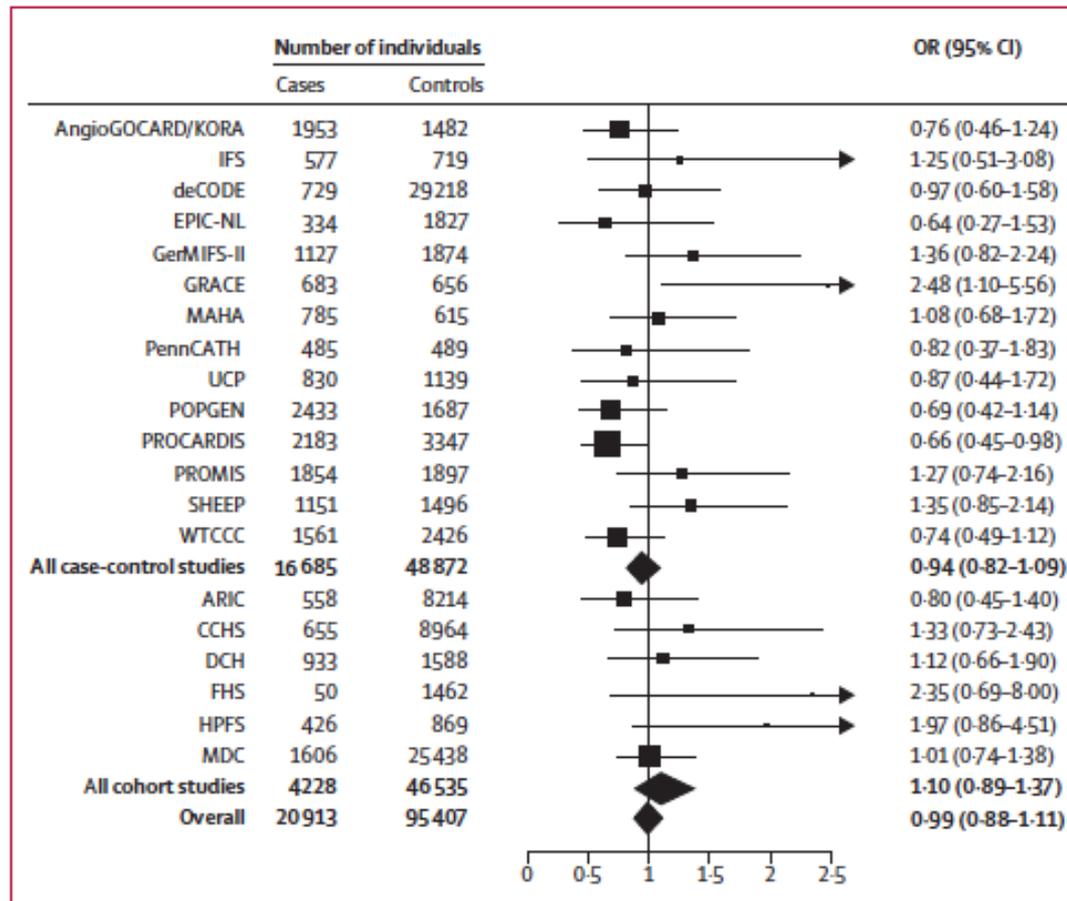


Figure 2: Association of LIPG Asn396Ser with myocardial infarction in 116 320 participants from 20 studies. In each study, the HDL-cholesterol-raising serine allele was modelled.

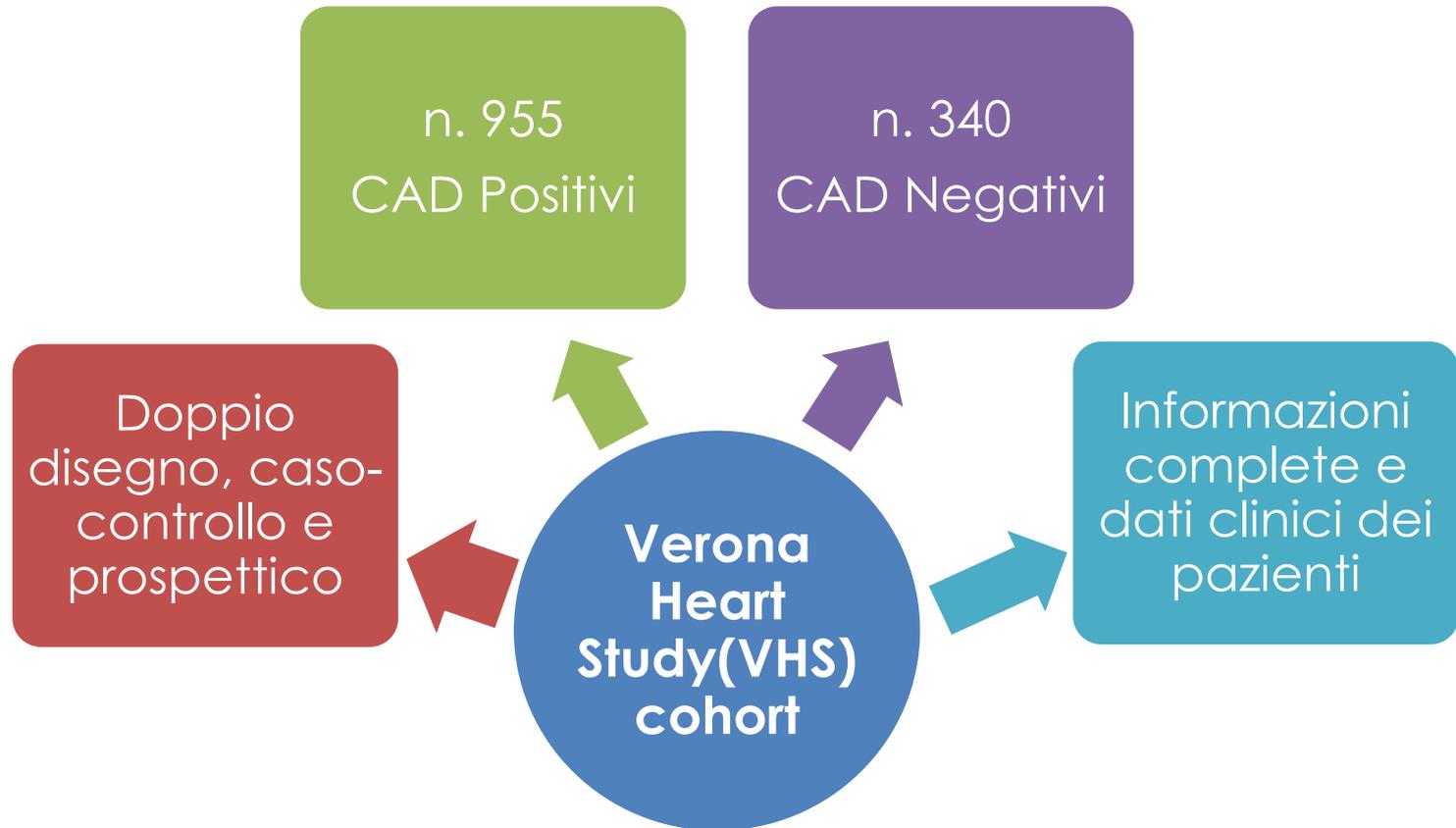
Razionale

- ▣ Sviluppo di algoritmi per stimare l'esposizione a lungo termine ai fattori di rischio lipidici

- ▣ Contributo di fenotipi lipidici “estremi” e di varianti genetiche rare sul rischio di sviluppo di CAD

- ▣ Identificazione di nuove varianti geniche rare con un effetto su:
 - a) fenotipi lipidici caratterizzati da livelli estremamente alti/bassi di LDL-C, TG e HDL-C
 - b) suscettibilità genetica alla CAD

Casistica



Obiettivi

Obiettivo #1

Esposizione a lungo termine ad alti/bassi livelli di LDL-C

Alti livelli di LDL-C

Genotipizzazione di **6 SNPs**

↑ LDL-C

(Polygenic Burden)

Futema et al. Clin Chem 2015

SCORE di
ALTA ESPOSIZIONE
RANGE da 0 a 12

CELSR2
rs629301

APOB
rs1367117

LDLR
rs6511720

ABCG8
rs6544713

APOE
rs429358

APOE
rs7412



Tipizzazione
mediante
Real Time PCR

VHS coorte

Bassi Livelli di LDL-C

Genotipizzazione di **9 SNPs**

↓ LDL-C

*Ference et al, J Am Coll Cardiol.
2012*

SCORE di
BASSA ESPOSIZIONE
RANGE da 0 a 18

SORT1
rs599839
rs646776

PCSK9
rs11206510
rs11591147

LDLR
rs6511720
rs2228671

ABCG8
rs4299376

APOE
rs4420638

Obiettivo #2

Score di esposizione a lungo termine e CAD

Correlazione tra gli scores di esposizione genetica individuale con le caratteristiche cliniche e angiografiche di tutti i soggetti VHS



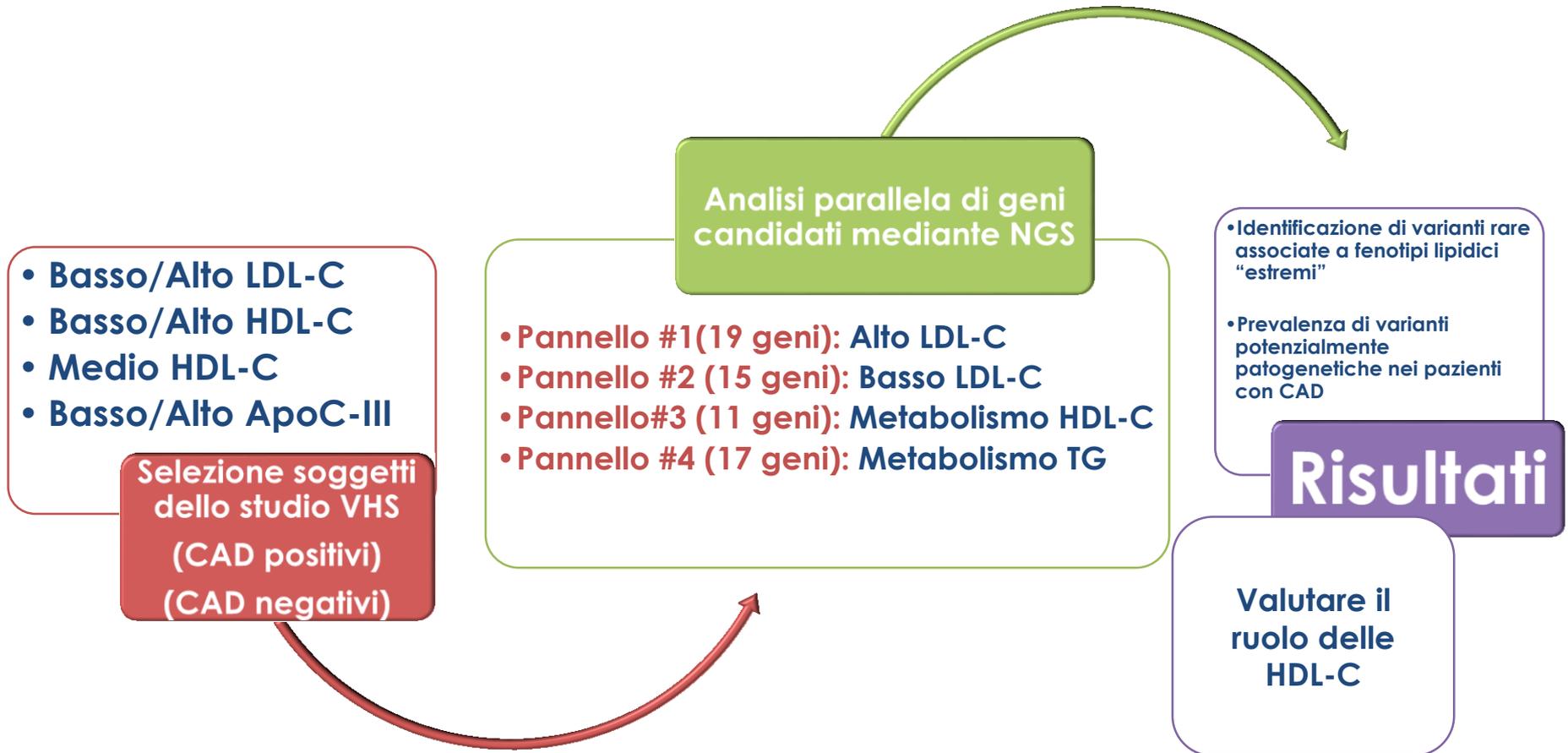
Calcolo del genetic risk score in base al numero di alleli sfavorevoli o protettivi



Concordanza tra l'esposizione a lungo termine ai livelli di LDL-c, i classici fattori di rischio e le caratteristiche cliniche e angiografiche di CAD

Obiettivo #3

Basi genetiche dei fenotipi estremi LDL-C, HDL-C e apoC-III
in una coorte di soggetti sottoposti a coronarografia



Obiettivo #4



Risultati attesi

▣ **Obiettivo 1.**

Costruzione di uno score basato sul numero di alleli che aumentano/riducono i livelli di LDL-C e misura dell'esposizione a lungo termine ai livelli di LDL-C nei 955 CAD positivi e 340 CAD negativi

▣ **Obiettivo 2.**

Correlare i dati dello score di esposizione a lungo termine e CAD nella coorte VHS

▣ **Obiettivo 3.**

Identificare varianti rare in geni candidati nei soggetti con fenotipi lipidici estremi. Valutazione del ruolo di HDL-C

▣ **Obiettivo 4.**

Identificare pazienti “CAD resistenti” e “CAD suscettibili” non portatori di mutazioni nei geni candidati da sottoporre all'analisi dell'esoma

 **FONDAZIONE S.I.S.A.**

Università degli Studi di Palermo
A.O.U. Policlinico di Palermo



 **SOCIETA' ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ATEROSCLEROSI**

**Laboratorio di Biochimica, Biologia e
Genetica molecolare delle dislipidemie
"Laura Notarbartolo"**

Prof. Maurizio Averna

Prof. Angelo Baldassare Cefalù

Prof. Carlo M. Barbagallo

Dott. Davide Noto

Dott.ssa Antonina Ganci

Dott.ssa Rossella Spina

Dott.ssa Antonella Giammanco

Dott.ssa Vincenza Valenti

Dott.ssa Chiara Scrimali

Dott.ssa Ida Altieri

Dott.ssa Francesca Fayer