

Dell'Oca Runco, Nicolás¹; Reyes, Ximena¹; Fernandez, Graciela¹; Ressa, Andres¹; Lopez, Pablo¹; Stoll, Mario¹

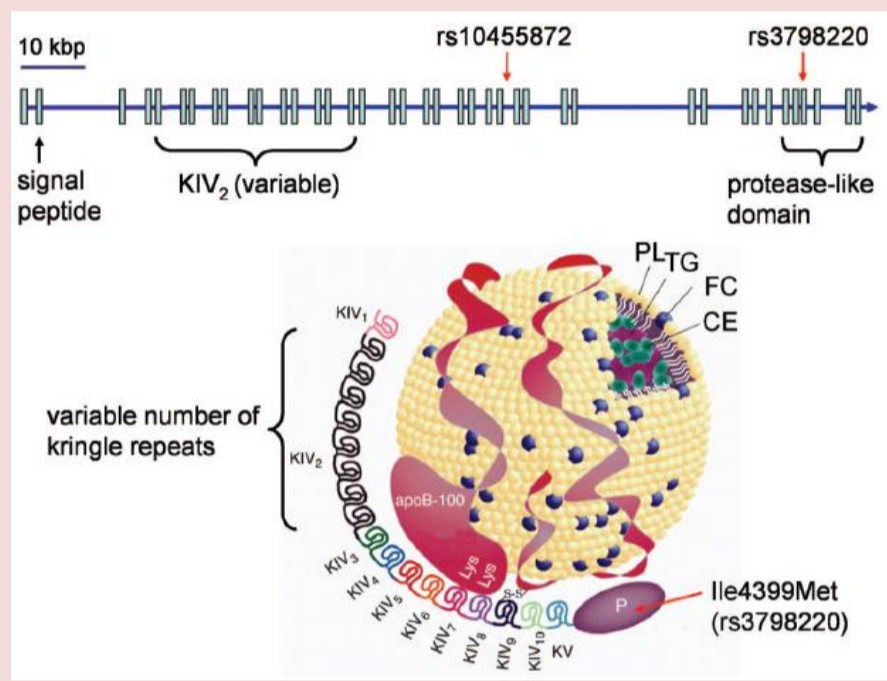
¹ GENYCO Program, Cardiology Genetics Laboratory. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular;

Lp(a) Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La Lipoproteína a (Lp(a)) es un conocido marcador genético, independiente de riesgo cardiovascular. Concentraciones elevadas de Lp(a) se asocian a mayor incidencia y severidad de Enfermedad Cardiovascular (Santos *et al.*, 2014). El riesgo de sufrir infarto de miocardio se incrementa 2 a 2.5 veces en individuos con niveles de Lp(a) superiores al 77 mg/dl (Gencer *et al.*, 2017)

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN.

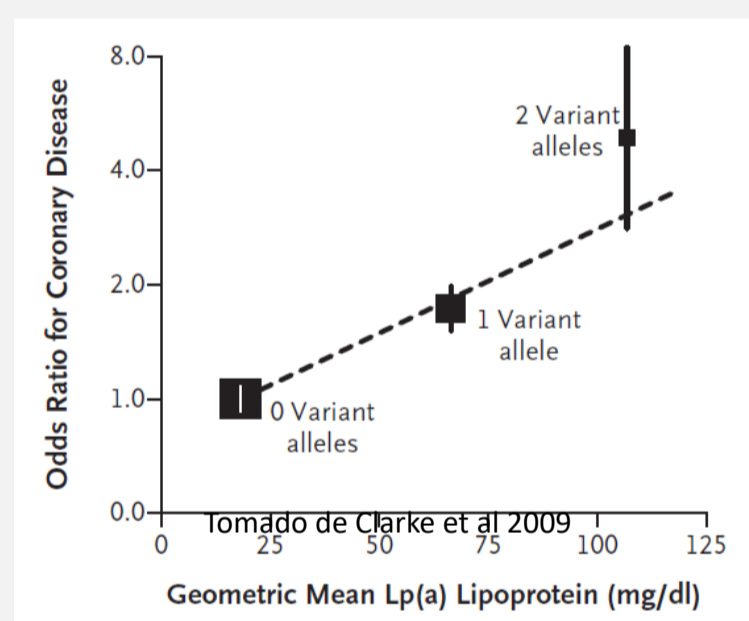
La estructura dual sugiere que la Lp(a) contribuye a los procesos de aterosclerosis y trombosis



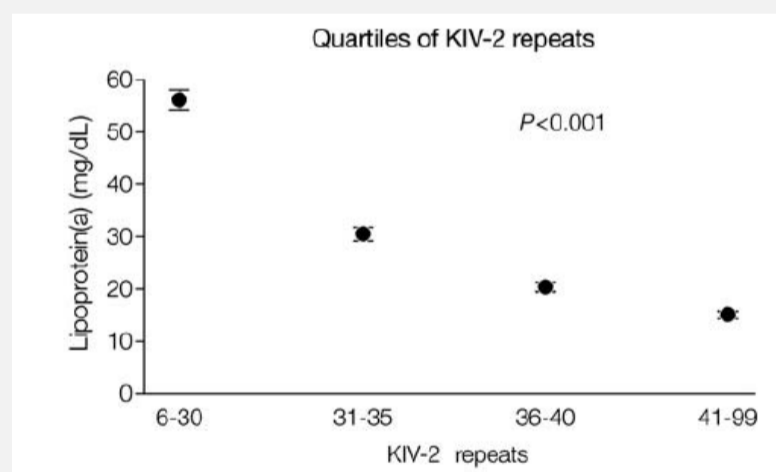
La Lp(a) está formada por una partícula similar a LDL colesterol que contiene ApoB100 y una glicoproteína Apo(a) similar al plasminógeno de entre 300 y 800 kDa (Li *et al.*, 2011; Gencer *et al.*, 2017).

GENÉTICA DE LA LP(a)

Las concentraciones plasmáticas de LP(a) presentan una enorme variabilidad en individuos sano y son determinadas mayormente por variaciones en el gen LPA.



Los polimorfismos **rs10455872** y **rs3798220** en el gen LP(a) están relacionados con los niveles de Lp(a) y con el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular (ECV)(Clarke *et al.*, 2009). Los portadores de estos polimorfismos presentan mayor riesgo de sufrir enfermedad coronaria (Kamstrup *et al.*, 2013).



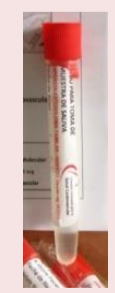
Tomado de Norderdestgaard et al 2010

Hay una correlación inversa entre el número de repetidos Kringle IV tipo 2 (KIV2) en el gen Lp(a) y los niveles de Lp(a). Las isoformas pequeñas son más aterogénicas o peligrosas más allá de los niveles de Lp(a) y aumentan el riesgo de sufrir IAM (Kamstrup *et al.*, 2013).

METODOLOGÍA

Extracción de ADN

Saliva



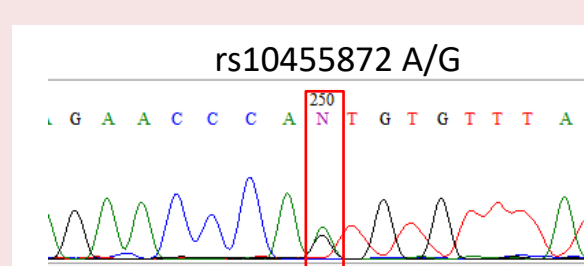
Sangre



Sistema de recolección, transporte y procesamiento de muestras de saliva desarrollado en GENYCO ANII



Amplificación por PCR y secuenciación por método Sanger



RESULTADOS

Población estudiada

Rango edades	Edad	Edad Evento	Sexo	Lp(a)	rs 104	rs 379	ECP	LDL Max	HF
0-19	14			19				195	
	14			22				332	
	15			232				407	HF
	17			104				336	
20-39	21			171				141	
	22			78				230	
	26			100					
	28			30				213	HF
	29			90				261	HF
	32			17				161	
	33			11				214	
	33			170			Rexax	80	
	35			22				350	HF
	39			51					
	39			67				160	
	40-59	40			94				239
42				24				171	
43				44				134	
46				27				143	
47				28				328	
52		48		162			IAM	93	
55		51		141			Rexax	229	
57		43		25			IAM	252	HF
57	48		120			Angor	73		
>60	60	54		23			Angor	83	
	60	49		72			P ateroma	178	
	65	55		87			IAM	73	

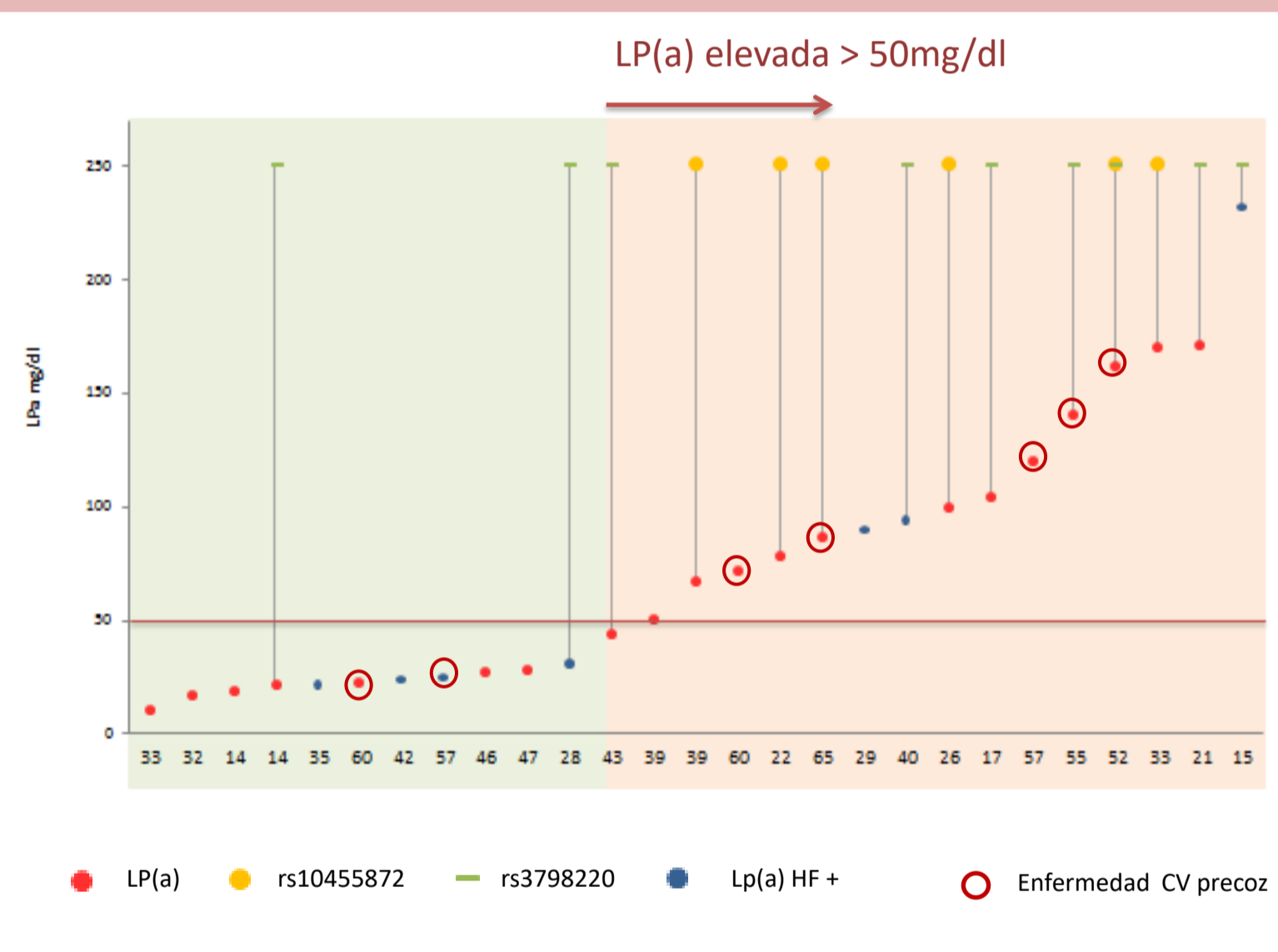
Analizamos el genotipo de los polimorfismos rs10455872 y rs3798220 en 27 individuos de entre 14 y 65 años

15 hombres y 12 mujeres

7 con diagnóstico molecular positivo de Hipercolesterolemia Familiar

14 individuos son portadores de al menos un polimorfismo

NIVELES DE LP(a) Y RIESGO CARDIOVASCULAR



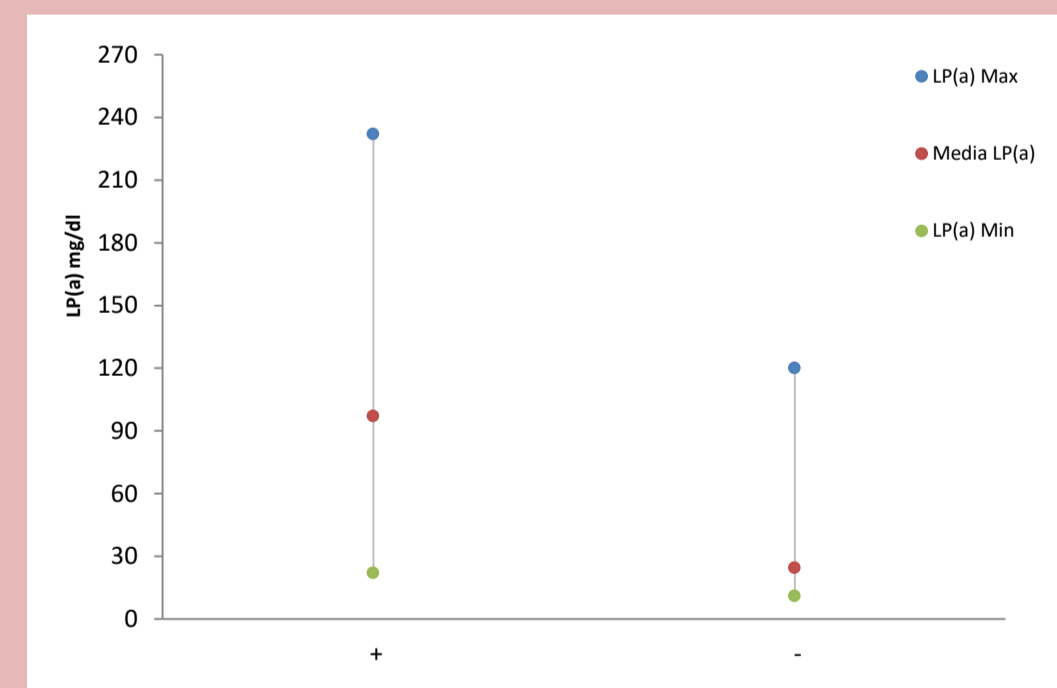
85 % de los portadores tiene Lp(a) elevada

75% de los pacientes con Lp(a) elevada son positivos para al menos 1 polimorfismo

8 padecieron un evento cardiovascular precoz
5 con LP(a) elevada
4 positivos para alguno de los polimorfismos
1 con HF confirmada y Lp(a) normal
La mayoría presentó el evento luego de los 43 años

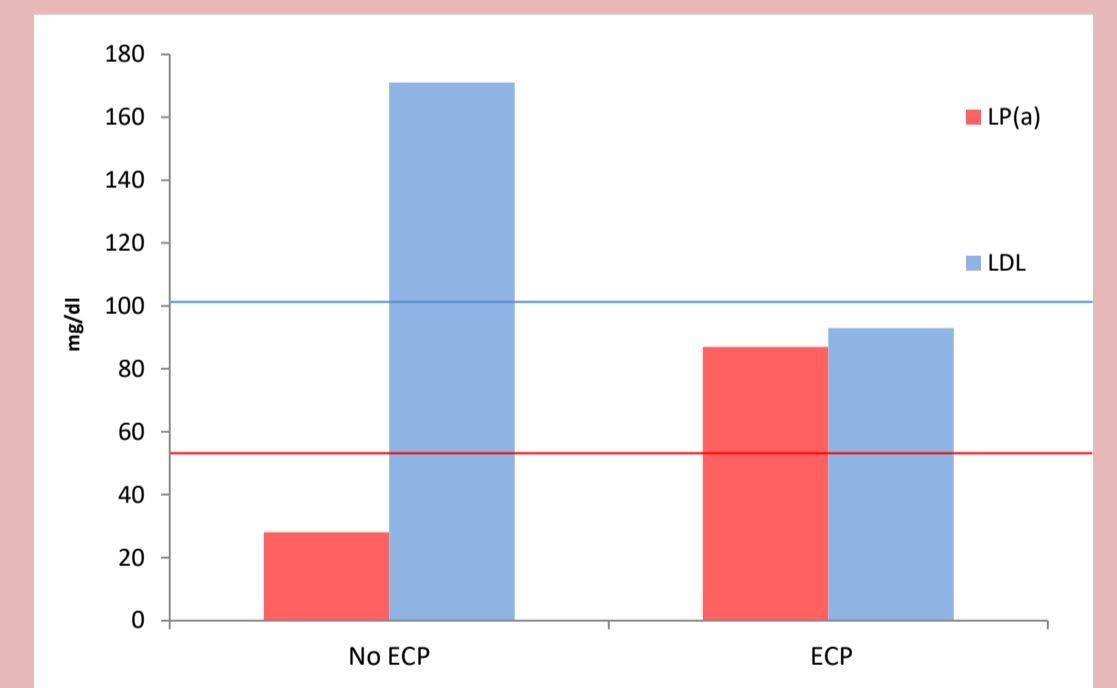
4 de estos pacientes solo presentan LP(a) elevada como factor de riesgo CV

La media de Lp(a) en portadores de al menos alguno de los polimorfismos es mayor que en los no portadores.



Mediana de Lp(a) en portadores (+) y no portadores (-) de polimorfismos

En los mayores de 40 años con ECP la media de Lp(a) está elevada y no la de LDL-C



Mediana de Lp(a) y LDL-C en mayores de 40 años. Enfermedad Coronaria Precoz (ECP)

CONCLUSIONES

Identificamos pacientes con ECP en los que el nivel de Lp(a) es mejor predictor de riesgo cardiovascular que el de LDL-C. Mostramos que la estrategia de monitorear los niveles de LP(a) junto con el genotipado de polimorfismos relevantes puede ser útil para identificar pacientes de alto riesgo cardiovascular en pacientes jóvenes con antecedentes familiares o personales de enfermedad coronaria descartados otros factores etiológicos. Nuestros datos confirman lo reportado en la literatura sobre la importancia de la LP(a) como factor de riesgo cardiovascular y reafirman la necesidad de evaluar la incorporación de este marcador en la predicción del riesgo cardiovascular en patologías aterogénicas.

REFERENCIAS

- CLARKE, R. et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. N Engl J Med, v. 361, n. 26, p. 2518-28, Dec 2009. ISSN 1533-4406. Disponible em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032323 >.
- GENCER, B. et al. Lipoprotein(a): the revenant. Eur Heart J, Feb 2017. ISSN 1522-9645. Disponible em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28329241 >.
- KAMSTRUP, P. R.; TYBJÆRG-HANSEN, A.; NORDESTGAARD, B. G. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. J Am Coll Cardiol, v. 61, n. 11, p. 1146-56, Mar 2013. ISSN 1558-3597. Disponible em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375930 >.
- LI, Y. et al. Genetic variants in the apolipoprotein(a) gene and coronary heart disease. Circ Cardiovasc Genet, v. 4, n. 5, p. 565-73, Oct 2011. ISSN 1942-3268. Disponible em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010162 >.
- SANTOS, P. C. et al. LPA rs10455872 polymorphism is associated with coronary lesions in Brazilian patients submitted to coronary angiography. Lipids Health Dis, v. 13, p. 74, Apr 2014. ISSN 1476-511X. Disponible em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24776095 >.