

# NUOVI SCENARI DI PREVENZIONE: IL RISCHIO POLIGENICO

A. Boccanelli\*, G. Bottà°

\* Società Italiana di Cardiologia Geriatrica (SICGe), Roma.

° CEO Allelica Ink, Roma.

## **Abstract**

*Le coronaropatie sono ancora la causa principale di morbidità e mortalità nei Paesi sviluppati, nonostante siano malattie altamente prevenibili. Questo è dovuto anche al fatto che i modelli di rischio utilizzati nella pratica clinica si sono dimostrati inefficaci nell'identificare le persone a rischio: fino al 30% di casi di infarto miocardico non presentano fattori di rischio tradizionali utilizzati nei modelli della stima del rischio. Malgrado la componente genetica dell'infarto miocardico sia nota da molti anni, con un tasso di ereditarietà compreso tra il 40 ed il 60%, non è ancora utilizzata come fattore di rischio nei modelli di prevenzione primaria come la Carta Cuore o lo SCORE Europeo. Recenti progressi nella genomica e nell'uso di big data clinici hanno permesso lo sviluppo di score di rischio genetici chiamati Polygenic Risk Score (PRS), in grado di identificare popolazioni con livelli di LDL-C nella media, ma con lo stesso rischio di infarto dei portatori di ipercolesterolemia. L'utilità clinica del PRS sta proprio nell'identificare individui ad alto rischio che sono invisibili ai modelli tradizionali. In questa relazione sono discusse le applicazioni cliniche del PRS per coronaropatie.*

## **Necessità di migliorare i modelli di rischio**

Le coronaropatie fanno parte di quelle che vengono chiamate malattie complesse o multifattoriali, in cui convergono numerose eziologie, non tutte facilmente riconoscibili. Numerosi progressi sono stati fatti negli ultimi 50 anni nella prevenzione primaria, individuando sempre più fattori di rischio coinvolti nello sviluppo delle placche aterosclerotiche e nella loro successiva destabilizzazione e conseguente rottura. Per esempio, basti solo pensare che il

colesterolo non veniva differenziato in LDL-C e HDL nelle decadi passate, ma utilizzato come un unico biomarcatore<sup>1</sup>.

Studi prospettici basati su centinaia di migliaia fino a milioni di individui hanno permesso di sviluppare modelli di rischio basati sulla combinazione di più fattori di rischio. Questo ha consentito di individuare delle soglie dei livelli di rischio nei successivi 5 o 10 anni dal momento in cui i parametri vengono raccolti in un individuo, per poter avere indicazioni su quando iniziare o meno una terapia farmacologica finalizzata alla riduzione del rischio. Diversi Paesi hanno sviluppato modelli basati su popolazioni più o meno grandi e con caratteristiche locali, considerando in alcuni casi anche l'ancestralità degli individui<sup>2</sup>. I modelli di rischio predittivi più conosciuti sono lo SCORE Europeo, la Carta Cuore Italiana e il Framingham, poi sostituito dalle pooled cohort equation negli Stati Uniti. L'utilità clinica di questi modelli è stata ampiamente dimostrata, nonostante le loro capacità predittive, misurate con un indice di discriminazione chiamato AUC, non siano eccellenti, non superando infatti la soglia dello 0.8. Inoltre, alcuni parametri hanno un peso sproporzionatamente alto: l'età, ad esempio, ha un ruolo eccessivo nella valutazione del rischio, tanto da aver spinto a stabilire dei limiti di età per l'applicazione di questi modelli, al fine di evitare che la stima del rischio sia troppo influenzata da questo parametro<sup>3</sup>. La necessità di migliorare i modelli tradizionali risulta inoltre evidente quando si stima l'incidenza dei casi di infarto che sfuggono alla valutazione del rischio. Fino al 30% di casi di infarto, infatti, non presenta i fattori di rischio utilizzati nei modelli classici di predizione<sup>4</sup>. Ad aggravare questa situazione, è la constatazione che i casi di infarto STEMI che non presentavano fattori di rischio avevano una mortalità più alta nei successivi 30 giorni dopo l'evento<sup>5</sup>.

Risulta quindi chiaro il limite dei modelli di rischio utilizzati nella pratica clinica nella prevenzione delle coronaropatie.

## **La componente genetica dell'infarto**

L'infarto miocardico è una patologia multifattoriale con una grande componente ereditaria, stimata attraverso studi su larga scala all'incirca dal 40 al 60%<sup>6</sup>. La componente genetica dell'infarto è stata dimostrata essere di due tipi: monogenica e poligenica. Sono noti geni come il APOB, LDLR, PCSK9, che, in presenza di mutazioni patogenetiche, sono responsabili di alterazioni nel metabolismo del colesterolo LDL, causando ipercolesterolemia familiare. Queste mutazioni possono essere identificate grazie al sequenziamento con tecnologia Next Generation Sequencing (NGS) e ad analisi bioinformatiche, la cui patogenicità viene poi confermata dal genetista. Individuare portatori di mutazioni patogenetiche nei geni causanti ipercolesterolemia familiare è fondamentale, poiché questi pazienti presentano rischio di sviluppare infarto circa tre volte superiore rispetto ai non portatori. I portatori sono comunque rari, con prevalenza di circa 0.5% e vengono spesso identificati in controlli di routine a causa del livello abnorme di LDL che manifestano<sup>7</sup>.

Esiste anche un'altra modalità di ereditare per via genetica la condizione di ipercolesterolemia familiare, quella poligenica, in cui non si riscontrano mutazioni (i.e. errori nel codice genetico che causano un'alterazione della pro-

teina codificata) ma un aumento di alleli di variazioni comuni chiamati polimorfismi. I polimorfismi sono delle variazioni che non causano un'alterazione del gene, ognuna con un piccolo effetto sul rischio; quando invece queste variazioni si sommano, conferiscono un significativo aumento del rischio genetico di sviluppare il fenotipo. In un recente studio pubblicato su JAMA Cardiology è stata evidenziata una prevalenza di ipercolesterolemia di tipo poligenico di circa il 5%, dimostrando come i polimorfismi riescano ad identificare una popolazione più grande rispetto alle mutazioni<sup>8</sup>.

Un'altra componente genetica dell'infarto importantissima è quella che, pur in assenza di elevati livelli di colesterolo LDL, conferisce un rischio di infarto tre volte più alto<sup>9</sup>, permettendo di individuare pazienti invisibili ai modelli di rischio tradizionali. Questa componente è chiamata score poligenico per coronaropatie ed ha come principale meccanismo d'azione quello di interagire con il colesterolo LDL, amplificandone in modo moltiplicativo il rischio. Questo comporta che persone con livelli di LDL considerati di per sé non preoccupanti (e.g. 130-160 mg/dL) abbiano in realtà lo stesso rischio di chi ha ipercolesterolemia (LDL >190 mg/dL), condizione che potremmo chiamare "ipercolesterolemia invisibile"<sup>10</sup>. Questo fenomeno è molto preoccupante, perché milioni di persone presentano livelli di colesterolo LDL tra 130-160 mg/dL. In presenza di score poligenico elevato, questi soggetti sviluppano placche aterosclerotiche con la stessa intensità e pericolosità di chi ha ipercolesterolemia, ma in modo più subdolo, perché invisibile ai modelli di rischio tradizionali. Infatti lo score poligenico non è correlato con nessun altro fattore di rischio, come per esempio ipertensione o altri lipidi, facendo sì che chi ha score poligenico elevato non possa essere identificato in nessun modo se non attraverso l'analisi genetica<sup>11</sup>.

## Il Polygenic Risk Score

Per quanto esposto sopra, possiamo affermare che l'infarto miocardico sia caratterizzato da diverse componenti genetiche. Studi su grande scala effettuati negli ultimi anni hanno permesso lo sviluppo di score poligenici basati su polimorfismi. Gli score poligenici chiamati in inglese Polygenic Risk Score (PRS) possono essere composti anche da milioni di variazioni genetiche localizzate in regioni del genoma codificanti e intergeniche, essendo quindi coinvolte anche nella trascrizione genica. I PRS sono formati da una somma pesata dei polimorfismi associati allo sviluppo della patologia. Lo sviluppo di nuovi PRS per le coronaropatie ha avuto una grandissima accelerazione negli ultimi tre anni, grazie all'utilizzo di dataset genomici prospettici per effettuare validazioni cliniche su larga scala come la UKBiobank. Questa Biobanca è stata sviluppata grazie ad un progetto del Governo Inglese che ha visto coinvolte più di 500.000 persone, seguite per 10 anni e con a disposizione dei ricercatori sia il dato genetico che quello clinico attraverso gli electronic health record<sup>12</sup>. La disponibilità di dati clinici e genetici di un grandissimo numero di persone ha permesso lo sviluppo di modelli integrati, che hanno dimostrato come il colesterolo LDL conferisca rischi diversi a seconda del PRS. Un risultato di grande valore clinico è quello di aver dimostrato come persone con LDL tra 130 e 160 mg/dL e con PRS elevato, abbiano lo stesso rischio di chi

ha ipercolesterolemia (LDL >190 mg/dL) e PRS nella media <sup>10</sup>.

L'analisi genetica che permette di calcolare il PRS può essere effettuata tramite un semplice tampone salivare e successive analisi bioinformatiche permettono di generare un report utilizzabile nella pratica clinica, identificando per esempio il reale rischio conferito dal colesterolo LDL a seconda del PRS.

## **Applicazioni cliniche**

Il PRS ha grande utilità quando inserito all'interno di una stima del rischio assoluto, in quanto rende possibile, attraverso la valutazione della componente genetica dell'infarto, riclassificare individui da rischio medio a rischio alto. In questo modo si riesce ad identificare persone che altrimenti non verrebbero attenzionate in prevenzione primaria. Il PRS è di grande utilità nei casi di rischio intermedio, quando è incerta la decisione se iniziare o meno una terapia farmacologica <sup>11</sup>. Il PRS permette di aggiungere un fattore di rischio ulteriore in qualità di Risk Enhancing Factor. I Risk Enhancing Factors sono tutti quei fattori di rischio che aumentano il rischio di almeno 2 volte, come per esempio la storia familiare o alti livelli di trigliceridi. Anche i progressi effettuati nel campo dell'imaging hanno permesso di identificare nuovi individui con Risk Enhancing Factor, per esempio attraverso analisi di eco doppler delle carotidi o di calcium score delle coronarie. In caso di rischio intermedio il PRS può quindi essere utilizzato come Risk Enhancing Factor, visto che è capace di identificare il 20% della popolazione con rischio superiore al 200%, rientrando quindi nella definizione stessa di Risk Enhancing Factor <sup>11</sup>. Sappiamo che i fattori di rischio tradizionali si traducono in fenomeni clinici con l'avanzare dell'età, quando le placche aterosclerotiche sono già in via di formazione. Il PRS consente di estendere la prevenzione a fasce di età più giovani: individui con alto PRS non dovrebbero avere livelli di LDL superiori a 130 mg/dL <sup>10</sup>, identificando quindi le esigenze e comprendendo le caratteristiche di gruppi di persone simili tra loro, con l'obiettivo finale di raggiungere la massima precisione di intervento a livello dell'individuo (prevenzione di precisione). Il PRS può essere utilizzato anche laddove non ci siano chiare manifestazioni di altri fattori di rischio tradizionali. Fare il test in questi pazienti permette di capire le cause della malattia e di iniziare uno screening a cascata tra i familiari, per permettere di identificare altri membri con PRS elevato che necessitano di maggiore attenzione nel monitoraggio dei livelli di LDL e di una più rigorosa applicazione delle strategie di prevenzione primaria. I familiari di primo grado di persone con PRS elevato hanno infatti il 40% di probabilità di avere anche loro PRS alto <sup>13</sup>.

## **Conclusioni**

Il PRS si è dimostrato un valido nuovo metodo di valutazione del rischio da aggiungere all'arsenale utilizzato nella pratica clinica. Questo permette al medico di identificare in modo più efficace e precoce persone ad alto rischio e avviarle in un percorso di prevenzione primaria adeguato. In questo modo sarà possibile diminuire il numero di casi di infarto che non si possono prevenire a causa delle limitazioni dei modelli attualmente utilizzati nella pratica

clinica. Questo approccio mirato ad una medicina migliore capace sempre più di comprendere in modo preciso le esigenze del singolo, permetterà ulteriori successi nella riduzione di casi di infarto nella popolazione.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Muldoon, Matthew F, Stephen B. Manuck, and Karen A. Matthews.* Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *British Medical Journal* 1990; 301.6747:309-314
- 2) *Damen, Johanna A, et al.* Performance of the Framingham risk models and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine* 2019; 17.1:1-16
- 3) *Yadlowsky, Steve, et al.* Clinical implications of revised pooled cohort equations for estimating atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Ann Int Med* 2018; 169.1:20-29
- 4) *Vernon, Stephen T., et al.* ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients Without Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors-How Common Are They, and What Are Their Outcomes?. *J Am Heart Ass* 2019; 8.21:e013296
- 5) *Figtree, Gemma A, et al.* Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet* 2021; 2021397.10279:1085-94
- 6) *Zeng, Lingyao, et al.* Contribution of gene regulatory networks to heritability of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73.23:2946-57
- 7) *Beheshti, Sabina O, et al.* Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75.20:2553-66
- 8) *Trinder M, Gordon A F, Brunham LR.* Association of monogenic vs polygenic hypercholesterolemia with risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2020; 5.4:390-399
- 9) *Khera, Amit V, et al.* Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics* 2018; 50.9: 1219-24
- 10) *Bolli et al.* Risk of coronary artery disease conferred by low-density lipoprotein cholesterol depends on polygenic background. *Circulation* 2021; 143.14:1452-54
- 11) *Aragam, Krishna G, et al.* Limitations of contemporary guidelines for managing patients at high genetic risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75.22:2769-80
- 12) *Bycroft, Clare, et al.* The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018; 562.7726:203-209
- 13) *Reid, Nicholas J, et al.* Concordance of a High Polygenic Score Among Relatives: Implications for Genetic Counseling and Cascade Screening. *Circulation: Genomic and Precision Medicine* 2021; 14.2:e003262