

L'ACCORCIAMENTO DEI TELOMERI LEUCOCITARI È ASSOCIATO CON UN AUMENTATO RISCHIO DI DANNO EXTRA-CARDIACO ED EVENTI CARDIOVASCOLARI NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Baragetti A.^{1,2}, Palmen J.⁵, Garlaschelli K.², Grigore L.², Humphries S.E.⁵, Catapano A.L.^{1,3}, Talmud P.J.⁵, Norata G.D.^{1,4}

¹ Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Milan, Italy

² Center for the Study of Atherosclerosis – Bassini Hospital, Cinisello Balsamo, Italy

³ IRCCS – Multimedica Hospital, Sesto San Giovanni, Italy

⁴ The Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University, London, UK

⁵ Centre for Cardiovascular Disease, University College London, London, UK

INTRODUZIONE: La lunghezza dei telomeri leucocitari (LTL) determina la funzione telomerica e la capacità replicativa cellulare. E' stata di recente dimostrata l'associazione tra LTL, l'invecchiamento cellulare e l'insorgenza di patologie, tra le quali anche la cardiopatia coronarica ischemica (CHD). L'associazione tra l'accorciamento prospettico dei telomeri (TS) e la progressione dello spessore medio-intimale carotideo (CCA-IMT), marcatore surrogato di aterosclerosi subclinica è al momento ancora ignota.

MATERIALI E METODI: Al fine di verificare tale associazione, abbiamo misurato la LTL in 768 soggetti (462 donne e 306 uomini) alla randomizzazione e dopo un follow-up di 6 anni. Il CCA-IMT è stato determinato con ultrasonografia e l'incidenza di danno extra-cardiaco è stata definita come l'ispessimento oltre il 75mo percentile dell'IMT medio per una popolazione generale Caucasica. Sono state raccolte informazioni sull'incidenza di eventi cardiovascolari (CVE). E' stato inoltre determinato il genotipo su due loci determinati LTL in seguito a GWAS: TERT A>C (Telomerase Reverse Transcriptase) e ACYP2 C>A (Acylphosphatase 2).

RISULTATI: L'LTL medio alla randomizzazione era $1.25 + 0.92$ (mediana, 1.14) e dopo il follow-up era $0.70 + 0.37$ (mediana, 0.70). Il TS annuale mediano era 0.078 e 0.46 dopo 6 anni. Le terapie non hanno inciso sul TS.

Aggiustando per tutti i classici fattori di rischio cardiovascolare, il TS era direttamente associato con un più alto rischio di incidente danno extra-cardiaco (beta= 1.48; p= 0.05 per il TS annuale e beta= 0.25 p= 0.05 per il TS complessivo nei 6 anni). I portatori dell'allele raro per TERT rs2736100 hanno mostrato un maggiore TS (beta= 0.111, p=0.003), mentre i portatori dell'allele raro per ACYP2 rs11125529 hanno mostrato un minor numero di CVE (HR= 0.506 [0.272-0.941, 95% C.I.], p= 0.031).

CONCLUSIONI: questo è il primo studio di interesse cardiovascolare che dimostra l'associazione diretta tra il TS e una maggiore incidenza di danno extra-cardiaco in un'ampia coorte della popolazione generale. Inoltre, l'analisi genetica suggerisce che la relazione tra il TS e la prognosi cardiovascolare potrebbe essere causale.