

LA LUNGHEZZA TELOMERICA LEUCOCITARIA, DETERMINATA GENETICAMENTE, È CAUSALMENTE ASSOCIATA ALLA PROGRESSIONE DELLO SPESSORE MEDIO-INTIMALE CAROTIDEO

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

¹Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Italy, ²Center for the Study of Atherosclerosis – Bassini Hospital, Cinisello Balsamo, Italy, ³IRCCS – Multimedica Hospital, Sesto San Giovanni, Italy, ⁴Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, UK

La Lunghezza Telomerica Leucocitaria (LTL) è un indice di funzionalità dei telomeri e della capacità replicativa cellulare. Durante l'invecchiamento si osserva un accorciamento di LTL (TS); tuttavia un aumento di TS è associato con numerose patologie, quali cancro e diabete. Scopo di questo lavoro è stato: 1) valutare se LTL e TS sono associati con la prognosi cardiovascolare, 2) determinare l'impatto di specifiche signatures genetiche su LTL e TS 3) valutare l'impatto di questi profili sulla progressione del danno vascolare.

Pertanto abbiamo misurato al basale la LTL in una coorte rappresentativa della popolazione generale (Studio PLIC); sei anni più tardi la misurazione era stata replicata su 768 soggetti. Di questi, sono stati raccolti i dati clinici, biochimici, antropometrici e la storia farmacologica. Tramite ultrasonografia è stato determinato lo spessore medio-intimale carotideo (c-IMT), valutandone la progressione. Erano disponibili gli SNPs su sette loci genici associati con la LTL in un'analisi GWAS (cinque di questi si trovano su geni che codificano per componenti del sistema telomeri/telomerasi: TERC, TERT, NAF1, OBFC1 e RTEL1). E' stato infine calcolato lo score genetico per ogni individuo.

La LTL mediana al basale era di 5.75 kbp [3.59-8.26] e 4.61 kbp [3.64-5.53] dopo 6 anni. Il TS mediano era di -956 bp [IQR -3.536-1.185]. La LTL era associata inversamente al TS ($\beta = -0.919$, $p < 0.001$). LTL e TS erano associati con diversi parametri cardio-metabolici ma non variavano in funzione della terapia farmacologica. Aggiustando per i fattori di rischio classici, il TS era associato a una più rapida progressione di c-IMT ($\beta = 1.48$; $p = 0.05$). TS variava in funzione dello score genetico ($\beta = -0.090$, $p = 0.041$), il quale a sua volta era associato con una più rapida progressione di c-IMT.

In conclusione, LTL e il TS, tratti ereditabili, sono associati con la progressione di c-IMT. L'analisi genetica suggerisce che il TS è causale per la progressione dell'aterosclerosi subclinica.