

Determinantes poligénicos de la carga aterosclerótica global y su progresión mediante ecografía vascular 3D en pacientes jóvenes con enfermedad coronaria precoz

Blanca Santos Martín(1), Ismail Kirrout(1), Luis Jesús Jiménez Borreguero(1), Nuria Montes Casado(1), Hortensia de la Fuente(1), Natalia Pascual(1), Alberto Cecconi(1), Álvaro Montes Muñiz(1), Andrez Felipe Cubides Novoa(1), Fernando Alfonso Manterola(1) y Beatriz López Melgar(1) de (1)Hospital Universitario de la Princesa, Madrid - España

Introducción: La creciente incidencia de eventos de cardiopatía isquémica precoz (CIP) y su recurrencia a pesar del tratamiento médico representa un importante problema de salud pública, determinado por mecanismos heterogéneos y poco conocidos. El riesgo poligénico emerge como factor clave más allá de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCV). Sin embargo, la relación entre susceptibilidad genética, carga aterosclerótica y su progresión permanece sin determinar. El objetivo es investigar los determinantes genéticos de la carga global de placa (CGP) y su progresión mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y scores de riesgo poligénico (PRS).

Métodos: Se reclutaron prospectivamente 190 pacientes con CIP (<60 años). La CGP se definió como la suma de volúmenes de placa en territorio carotídeo y femoral bilateral medida mediante ecografía vascular 3D, evaluada al inicio y tras ~3 años de seguimiento (?CGP). Se evaluaron asimismo FRCV y marcadores de laboratorio (lípidos, coagulación, inflamación e inmunidad). Se realizaron GWAS mediante el modelo FarmCPU, ajustado por covariables relevantes, para identificar Polimorfimos de Nucleótido Único (SNPs) asociados con los fenotipos de interés (P<10??), que fueron incorporados a modelos GLM multivariantes para evaluar su asociación con la CGP y la ?CGP. Los PRS se calcularon mediante PRSice-2 y se realizó análisis de enriquecimiento funcional.

Resultados: Los GWAS identificaron múltiples SNPs independientemente asociados con la CGP y la ?CGP, sin solapamiento entre fenotipos, indicando determinantes genéticos distintos para la carga de placa y su progresión. La incorporación de estas variantes mejoró sustancialmente la predicción (R^2 de 0,26 a 0,52 y de 0,15 a 0,63, respectivamente; P<10?³). Los PRS mejoraron la estratificación del riesgo, con incremento progresivo de CGP y ?CGP a través de las categorías de riesgo (bajo, intermedio y alto), siendo significativamente mayores en la categoría de mayor riesgo (Figura 1A). El análisis de enriquecimiento funcional reveló funciones relacionadas con la comunicación intercelular y la regulación estructural para la CGP, y procesos de diferenciación celular y desarrollo del sistema nervioso para la ?CGP (Figura 1B)

Conclusiones: El riesgo poligénico influye tanto en la carga aterosclerótica basal como en su progresión en pacientes jóvenes con CIP a través de mecanismos genéticos independientes. La integración de PRS con ecografía

vascular 3D y datos clínicos mejora la estratificación del riesgo, apoyando un enfoque de medicina de precisión en la prevención secundaria de la CIP.

