

PLASMA LIPIDS, LIPOPROTEINS AND CARDIOVASCULAR DISEASES: from Genes to Clinical Intervention

HIGHLIGHTS



**Fondazione
Internazionale
Menarini**



***Milano
21-23 Aprile 2016***

HIGHLIGHTS

Welcome to Milano!

Il Prof. Catapano, Chairman del Convegno ha aperto i lavori congressuali sottolineando l'importanza del libero scambio dei dati e delle informazioni nel campo della ricerca scientifica in generale e in particolare, nel settore delle dislipidemie e delle malattie cardiovascolari, settore che sta subendo delle profonde mutazioni legate all'evoluzione della Genomica ad esso applicata. Grazie alle nuove metodologie è possibile individuare sia nuovi target di malattia che approcci terapeutici innovativi, rinnovando allo stesso tempo quelli classici. Il Presidente del Convegno ha terminato il suo intervento introduttivo dando il benvenuto agli illustri ricercatori presenti, provenienti da varie parti del mondo, che rappresentano il meglio della ricerca scientifica del settore.



Alberico L. Catapano
(Milano, Italia)



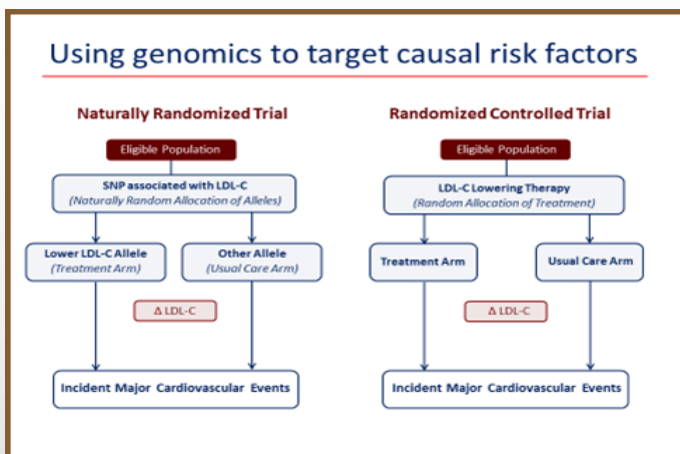
HIGHLIGHTS

Genetica e Malattia Cardiovascolare: a che punto siamo?

In questa lettura il Prof. Ference da Detroit ha approfondito la relazione fra Evidenza Genetica, e Malattia Cardiovascolare. Più in particolare ha messo a confronto la metodologia classica degli studi clinici farmacologici randomizzati con la nuova metodologia basata sull'utilizzo della genomica per individuare con precisione i fattori di rischio responsabili delle malattie cardiovascolari e anche per indirizzare il trattamento farmacologico in soggetti ipercolesterolemici di qualunque età a rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. La genomica in tal modo svolge due compiti altamente strategici: predittivo e prescrittivo. La genomica può essere applicata anche alla scoperta e sviluppo di nuovi farmaci. Le principali tappe di questo processo sono costituite dall'individuazione di biomarkers che presentano un rapporto di causalità con l'outcome in studio, dalla validazione di specifici target terapeutici, dalla conduzione di studi genetici con randomizzazione mendeliana e l'utilizzo di polimorfismi che simulano gli effetti dei farmaci in esame. L'applicazione di questo processo permette di valutare l'efficacia dei nuovi farmaci in tempi decisamente inferiori a quelli impiegati con i classici trial clinici randomizzati. Il relatore ha quindi presentato dati tratti dai principali trials clinici letti alla luce dell'analisi genomica e condotti con farmaci ipocolesterolemizzanti sia tradizionali quali le statine, che innovativi quali gli anticorpi monoclonali recentemente approvati per il trattamento secondario delle iperdislipidemie. Le sorprese non sono mancate sul ruolo di alcune lipoproteine quali le HDL, sulla relazione fra gli inibitori dell'enzima CETP, le HDL e la prevalenza di eventi cardiovascolari ed anche sul ruolo delle lipoproteine ricche in trigliceridi.



Brian A. Ference
(Detroit, USA)



Causal role of TG rich lipoproteins on CVD?

- Multivariable Mendelian randomization

Association of the strength of a SNP's effect on plasma lipids with its strength of effect on CAD risk.

Outcome	Predictor	Covariate	Beta	SE	P
PCAD	LDL-C	-	0.41	0.039	4 × 10 ⁻²⁰
PCAD	LDL-C	LDL-C	0.38	0.039	9 × 10 ⁻¹⁹
PCAD	LDL-C	TRIGLYCERIDES	0.40	0.034	1 × 10 ⁻²²
PCAD	LDL-C	LDL-C; TRIGLYCERIDES	0.38	0.034	2 × 10 ⁻²²
PCAD	LDL-C	-	-0.18	0.052	0.0006
PCAD	LDL-C	TRIGLYCERIDES	-0.12	0.041	0.005
PCAD	LDL-C	LDL-C	-0.09	0.048	0.057
PCAD	LDL-C	LDL-C; TRIGLYCERIDES	-0.04	0.037	0.35
PCAD	TRIGLYCERIDES	-	0.44	0.074	2 × 10 ⁻⁸
PCAD	TRIGLYCERIDES	LDL-C	0.42	0.057	5 × 10 ⁻¹²
PCAD	TRIGLYCERIDES	LDL-C	0.36	0.074	3 × 10 ⁻⁸
PCAD	TRIGLYCERIDES	LDL-C; LDL-C	0.36	0.057	1 × 10 ⁻⁸

De R et al. Nat Genet. 2013;45:1345-1352.

Qual'è la principale differenza fra studi genetici mendeliani e i classici trials clinici randomizzati? Qual è il punto di passaggio dalla Genomica predittiva a quella prescrittiva? Qual è il ruolo delle HDL nella riduzione dei livelli di LDL alla luce dei nuovi studi genetici? Quale ruolo rivestono i Trigliceridi nel determinismo del rischio cardiovascolare?



HIGHLIGHTS

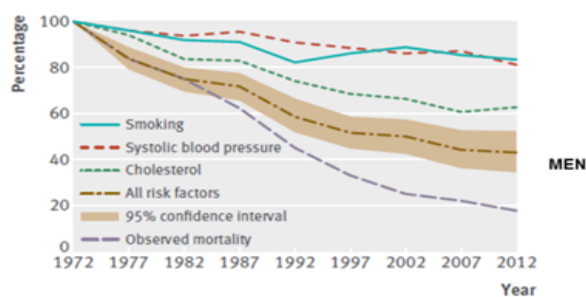
Malattia Cardiovascolare Dieta e Stile di Vita

Il Prof. Riccardi di Napoli ha parlato del rapporto fra Malattia Cardiovascolare e Dieta. I dati della letteratura continuano ad indicare la stretta relazione fra aumento del rischio cardiovascolare e percentuale di acidi grassi saturi presenti nella dieta. Alla luce di questi dati, l'introduzione nella dieta di cibi ricchi di acidi grassi polinsaturi in sostituzione di quei cibi ricchi in acidi grassi saturi resta un presidio fondamentale. Il relatore ha tuttavia segnalato come stia emergendo in alcuni paesi, in particolare appartenenti all'area nord-occidentale del pianeta, la tendenza ad aumentare l'utilizzo nella dieta di cibi ricchi in acidi grassi saturi. Questo fenomeno ha prodotto negli ultimi anni l'aumento della prevalenza di eventi cardiovascolari in paesi nordici come la Finlandia. Tuttavia la riduzione dei livelli medi di colesterolo circolanti nel sangue ottenuta con la dieta, non basta da sola a risolvere il problema. La malattia cardiovascolare infatti ha un'origine plurifattoriale e l'aumento della prevalenza di ipertensione arteriosa, di ipersensibilità all'insulina e di obesità viscerale, fenomeni presenti a livello globale, sono fattori altrettanto importanti che contribuiscono ad alzare il livello di rischio anche in quei soggetti con colesterolo plasmatico apparentemente nella norma. Vanno inoltre presi in considerazione altri fattori legati alla tipologia di alimenti che in questi anni sono stati introdotti sul mercato alimentare, come integratori e o sostituti di cibi ricchi in acidi grassi saturi. Il relatore ha mostrato dati che evidenziano come l'introduzione nella dieta di alcuni di questi alimenti non si traduca affatto in un vantaggio in termini di protezione cardiovascolare, anzi in alcuni casi si possono avere effetti peggiorativi, è il caso ad esempio dei cibi al cui interno sono presenti additivi del glucosio. Infine un altro fattore che sta assumendo sempre più importanza è l'interazione fra microbiota intestinale e malattie cardio metaboliche.



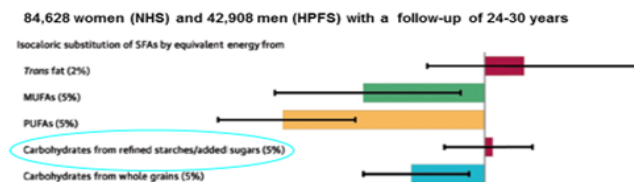
Gabriele Riccardi
(Napoli, Italia)

Predicted and observed reduction (%) in coronary heart disease mortality in 34,525 middle-age men and women in Finland



Jousilahti P et al, BMI 2015

Estimated percentage of change in the risk of Coronary Heart Disease associated with isocaloric substitution of saturated fat with other dietary components



Li H et al, JACC 2015

Quanto influisce sulla prevalenza di eventi cardiovascolari la natura multifattoriale della malattia? Quali sono i nuovi fattori di rischio cardiovascolari nella popolazione occidentale? Quali sono le principali interazioni fra microbiota intestinale e malattia cardiovascolare?



HIGHLIGHTS

Lipidi plasmatici e Malattia Cardiovascolare

Il Prof. Graham di Dublino ha parlato del rapporto fra lipidi plasmatici e Malattia Cardiovascolare dal punto di vista epidemiologico. La correlazione fra livelli di colesterolo plasmatico e malattia cardiovascolare resta fondamentale in tutti gli studi epidemiologici, tuttavia esistono altri fattori di rischio legati alla natura plurifattoriale di questa malattia, responsabili di circa il 35% di eventi cardiovascolari in assenza di ipercolesterolemia. Per quanto riguarda il ruolo dei Trigliceridi non è totalmente chiaro se siano una semplice indicatore del rischio o se contribuiscano attivamente ad aumentarlo. Altri fattori fondamentali per la valutazione del livello di rischio cardiovascolare sono: la presenza di ipertensione arteriosa, il fumo di sigaretta e l'età. Un ulteriore fattore strettamente legato all'aumento di rischio cardiovascolare è il BMI. Più in particolare l'aumento di 10 punti di BMI, da 20 a 30, raddoppia la mortalità cardiovascolare e questo fenomeno è più evidente nei giovani. Per quanto riguarda le HDL, i dati tratti dalla letteratura continuano ad evidenziarne la correlazione inversa con gli eventi cardiovascolari e questo fenomeno si osserva a tutti i livelli di rischio. Il vero problema tuttavia è legato alla presenza di eventi maggiori in una larga fascia di popolazione definibile a "basso rischio cardiovascolare"; il relatore ha definito questo fenomeno il paradosso della prevenzione. In altri termini i pazienti ad alto rischio sono probabilmente quelli meglio identificati e più trattati, tuttavia contribuiscono solo in parte alla reale prevalenza del rischio cardiovascolare, mentre i pazienti a basso rischio sono più numerosi, più difficilmente individuabili ed hanno un peso maggiore sulla prevalenza di eventi cardiovascolari.



Ian Graham
(Dublino, Irlanda)

Cardiovascular Disease – The Scope of the Problem



World Heart Organisation, World Health Report, 2004

SCORE BMI

An increase in BMI from 20 to 30 is associated with-

- **0.75 mmol/L** increase in cholesterol
- **0.2 mmol/L** decrease in HDL chol
- An increase in Chol:HDL chol ratio from **4** to **5.5**
- **15 mmHg** increase in blood pressure
- A **doubling** of cardiovascular mortality; more marked in the **young**

Come è cambiata in Europa la distribuzione della prevalenza della mortalità cardiovascolare? Quanto incidono gli altri fattori di rischio sulla mortalità cardiovascolare? Qual'è il ruolo dei Trigliceridi? Cosa intende il relatore con la definizione "dilemma femminile"?



HIGHLIGHTS

Il danno d'organo pre-clinico: il ruolo dei lipidi, lipoproteine e altri fattori di rischio

Il Prof. Vlachopoulos di Atene ha affrontato il problema dei biomarkers come indicatori surrogati di malattia cardiovascolare. I biomarkers fanno riferimento a endpoint surrogati, i quali a loro volta, sono, ovvero dovrebbero essere, indicatori di malattia. Il problema è legato ai criteri di scelta dei biomarkers, criteri che devono essere estremamente rigidi e stringenti per non creare dei falsi biomarkers indicatori di nulla. Il relatore a questo punto ha presentato dati sui biomarkers vascolari indicatori di eventi cardiovascolari e sugli effetti dei lipidi su questi indicatori. Più in particolare ha parlato del Coronary Artery Calcium score (CAC), dell'indice caviglia-braccio (ABI), della rigidità arteriosa (cfPWV), dello spessore della placca a livello della carotide mediante il rapporto intima-media (cIMT). Con la finalità di definire il grado di predittività di questi biomarkers, basato sulla loro intrinseca connessione con i meccanismi di aterosclerosi, il relatore ha presentato dati sull'effetto che questi fenomeni hanno sui suddetti meccanismi. L'uso dei biomarkers nella pratica clinica è sempre più diffuso, questo fenomeno da una parte ha indubbiamente prodotto un aumento dei costi, dall'altra tuttavia ha permesso l'individuazione di nuove categorie di pazienti ad alto rischio cardiovascolare.



C. Vlachopoulos
(Atene, Grecia)

(Strict) Criteria for surrogate endpoint:

1. **Proof of concept:** Do biomarker levels differ between subjects with and without outcome?
2. **Prospective validation:** Does it predict development of future outcomes in a prospective cohort or nested case-cohort study? ✓
3. **Incremental value:** Does it add predictive information over and above established, standard risk markers?
4. **Clinical utility:** Does it change predicted risk sufficiently to change recommended therapy? (reclassification)
5. **Clinical outcomes:** Does its use improve clinical outcomes, especially when tested in a RCT? ✗
6. **Cost-effectiveness:** Does its use improve clinical outcomes sufficiently to justify the additional costs?
7. **Ease of use**
8. **Methodological consensus**
9. **Reference values**

Modified from: Hlatky et al, Circulation 2009

A "fear" of medical community

Biomarkers: Upward reclassification

Increased medical resources / increased cost / increased harm

With the ACC/AHA cholesterol management guidelines nearly two-thirds of the adult population are candidates for therapy.

However,

The absence of CAC reclassifies approximately one-half of candidates as NOT eligible for statin therapy (MESA study)

Nasir et al. JACC 2015
Blaha et al. Circulation 2016

Confrontando fra loro i biomarkers, quali risultano essere i migliori indicatori di malattia cardiovascolare?

Qual'è il grado di affidabilità del biomarker CAC?

Quali ruoli può interpretare il biomarker ABI come indicatore di malattia cardiovascolare?



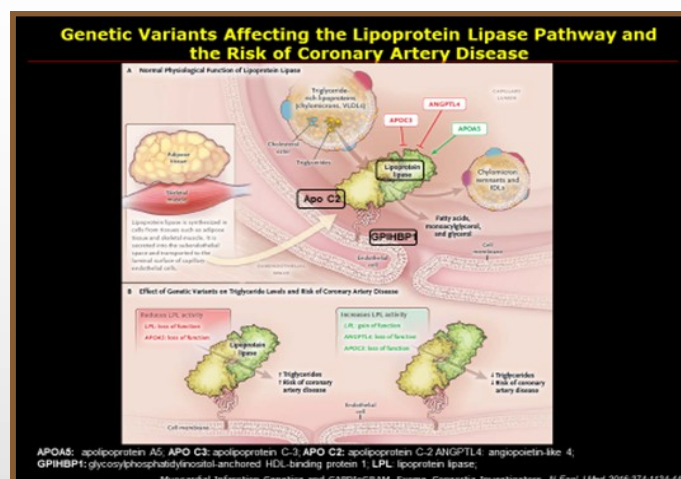
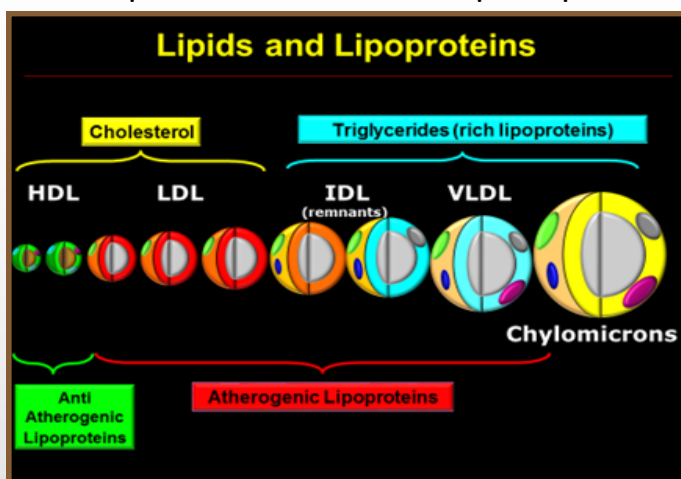
HIGHLIGHTS

Le Lipoproteine ricche in Trigliceridi e la Malattia Cardiovascolare

Il Prof. Zambon di Padova ha parlato del ruolo delle lipoproteine ricche in Trigliceridi come fattori di rischio di eventi cardiovascolari e ha affrontato l'argomento dal punto di vista epidemiologico, genetico, dei trials clinici ed infine dal punto di vista fisiopatogenetico. Il relatore ha sottolineato l'importanza, dal punto di vista epidemiologico, della popolazione affetta da ipertrigliceridemia di grado lieve, infatti, a causa della sua elevata numerosità, il contributo in termini di rischio di eventi cardiovascolari è alto. Mediante la presentazione di dati prodotti dalla letteratura, il relatore ha dimostrato che sono le lipoproteine ricche in trigliceridi e non i trigliceridi per sé a correlare con il rischio di eventi cardiovascolari. In questo senso si può affermare che l'aterogenesi si sviluppa in particolare nella fase postprandiale, quando i livelli di lipoproteine ricche in trigliceridi sono particolarmente elevati. Dal punto di vista genetico un passaggio fondamentale è rappresentato dalle varianti che colpiscono la via metabolica della Lipasi lipoproteica e la sua correlazione col rischio cardiovascolare. In particolare una di queste mutazioni, localizzata a livello di uno degli esoni dell'allele ANGPTL4, gene inibitore della lipasi lipoproteica, liberandone l'attività, determina la riduzione significativa delle lipoproteine ricche in trigliceridi. I dati tratti dai trials clinici condotti con statine, confermano questi dati, le lipoproteine ricche in trigliceridi sono un fattore indipendente di rischio per mortalità e morbilità cardiovascolari, anche in pazienti con livelli di LDL nella norma. Quale può essere la spiegazione di questo fenomeno dal punto di vista fisiopatologico? Il relatore ha dedicato l'ultima parte della sua relazione per rispondere a questa domanda.



Alberto Zambon
(Padova, Italia)



Qual'è il rapporto fra le lipoproteine ricche in trigliceridi e gli eventi legati alla malattia cardiovascolare? Quali sono le mutazioni genetiche più rappresentative legate alla via metabolica della lipasi lipoproteica? Sono i trigliceridi post prandiali o quelli a digiuno a correlare maggiormente con gli eventi cardiovascolari? Quali sono le spiegazioni più plausibili del fenomeno dal punto di vista fisiopatogenetico?



HIGHLIGHTS

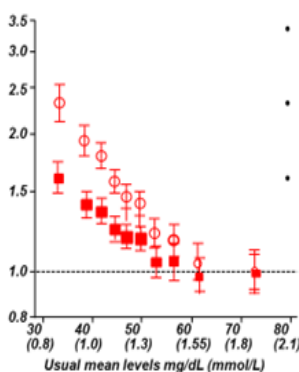
HDL e Malattia Cardiovascolare

Il Prof. von Eckardstein di Zurigo ha parlato della correlazione fra HDL ed eventi cardiovascolari, approfondendo in particolare tre aspetti: il ruolo delle HDL come fattore di rischio ovvero come indicatore di rischio, le HDL come target terapeutico e i biomarkers della funzionalità delle HDL. Per quanto riguarda il primo aspetto, il relatore ha sottolineato il ruolo delle HDL non come fattore protettivo in presenza di aterosclerosi, bensì come indicatore della risposta dell'organismo a fenomeni patologici che coinvolgono svariate funzionalità quali la funzione endoteliale, i fenomeni di ossidazione, il diabete mellito e i fenomeni infiammatori. Tuttavia non tutti i dati sono fra loro concordanti, dagli studi genetici ad esempio, non sono emerse delle correlazioni specifiche fra HDL e rischio cardiovascolare né come fattori di rischio né come semplici indicatori di rischio. Nei trial clinici disegnati per valutare l'efficacia e la safety dei nuovi anticorpi monoclonali inibitori dell'enzima CEPT, è stato evidenziato un aumento significativo dei livelli circolanti di HDL, di tipo dose dipendente; questo effetto tuttavia non ha dato risultati positivi in termini di efficacia fino al punto che, alcuni di questi trials, sono stati interrotti o per inefficacia o per l'insorgenza di eventi avversi gravi. Per quanto riguarda i biomarkers di funzionalità delle HDL il relatore ha sottolineato come, pur nella difficoltà di evidenziarne di significativi, sia necessario in primis ridefinire le funzioni delle HDL stesse a partire dall'origine del colesterolo in esse inglobato, fino ad ora erroneamente legato alla lipolisi presente a livello vascolare periferico, quando invece nella realtà è quasi unicamente di origine epatica. Il colesterolo HDL non può comunque essere definito un target terapeutico ed eventuali variazioni dei suoi livelli non sono predittivi di nessuna tipologia di outcome.



A. von Eckardstein
(Zurigo, Svizzera)

Relationship Between HDL-C and CHD



- 302 430 participants (12 785 cases of CHD) from 68 studies. Regression analyses stratified by sex and trial group
- Further adjustments for age, SBP, smoking status, history of diabetes, BMI, non-HDL-C and logTG
- HDL-C concentrations above the 80th percentile (1.62 mM) are not better protected from coronary heart disease than the individuals in the 60th to 80th percentiles with HDL-cholesterol concentrations ranging from 1.35 to 1.62 mM.

Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA 2009.

Which criteria for the usefulness of biomarkers are fulfilled by HDL-related parameters?

	Low abundant HDL-molecules	HDL-function
Analytical performance		
Accurate and precise assays	Depends on target	Depends on target
Pre-analytical issues clarified	no	no
Widely accessible assays	Not yet	no (ever?)
High-throughput & rapid turn-around	Not yet	no (ever?)
Reasonable costs	?	no (ever?)
Diagnostic / prognostic performance		
Robust associations with incident disease?	For most unknown	Unknown or (yes)*
Novel information beyond existing markers?	unknown	Unknown or (yes)*
Validated decision limits?	no	no
Clinical utility		
Superiority to existing tests?	unknown	unknown
Modifiable risk association (treatment target)?	unknown	unknown
Biomarker guided triage enhances care?	unknown	unknown

Annema and von Eckardstein 2016; Translational Research in press

*: Cholesterol efflux capacity

Qual'è il ruolo delle HDL nei confronti della malattia cardiovascolare? Quali sono i fattori che influenzano i livelli plasmatici di HDL? Esiste una correlazione patofisiologica fra bassi livelli di HDL e malattie cardiovascolari?



HIGHLIGHTS

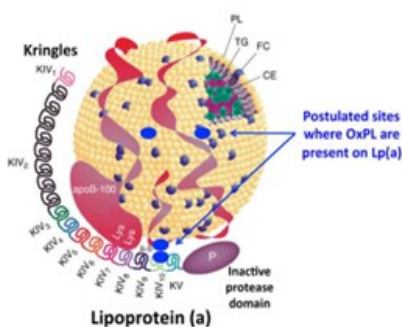
La correlazione fra Lp(a) e Malattia Cardiovascolare

Il Prof. Tsimikas di Carlsbad ha approfondito la correlazione fra Lp(a) e malattia cardiovascolare, partendo dai processi patologici mediati da questa lipoproteina: la stenosi della valvola aortica calcifica e l'aterosclerosi coronarica. In particolare, partendo dai dati prodotti sia da studi clinici tradizionali che da studi di genetica, il relatore ha parlato del ruolo della Lp(a) come fattore di rischio cardiovascolare, sottolineando che l'aggiunta di questo fattore ai tradizionali modelli di rischio, permette di stratificare circa il 40% dei pazienti dislipidemici. Nei soggetti con livelli circolanti di LDL nella norma, sono gli alti livelli di Lp(a) a giustificare in gran parte la presenza del cosiddetto "rischio residuo" di malattia cardiovascolare. Il relatore ha quindi parlato di una nuova tecnologia definita "antisenso" grazie alla quale è possibile sintetizzare nuove molecole, che, agendo direttamente sul mRNA, riducono significativamente i livelli circolanti di Lp(a). La riduzione dei livelli di Lp(a) si traduce anche nella riduzione dei fosfolipidi ossidati circolanti, delle APO B e dei livelli di LDL. Inoltre si riduce anche l'attivazione dei monociti come fattori infiammatori. Queste indicazioni rafforzano il ruolo della Lp(a) come fattore di rischio cardiovascolare.



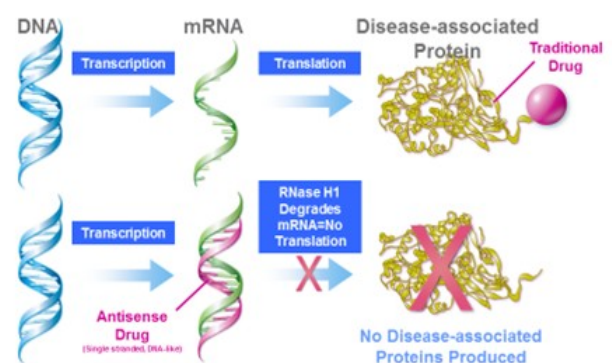
Sotirios Tsimikas
(Carlsbad, USA)

Structure of Lp(a) and sites of OxPL accumulation



Leibundgut et al JACC 2012 and JLR 2013, Rao ATVB 2015

RNA-targeted Antisense Drugs Block the Translation of a Specific Protein



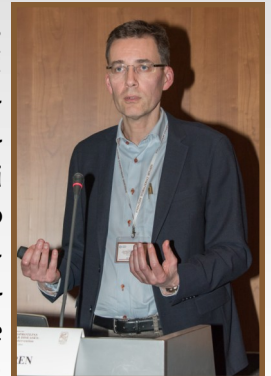
Qual'è la struttura dell'Lp(a) e quali sono i siti di accumulo dei fosfolipidi ossidati?
Quali sono i principali meccanismi patogenetici attribuiti alla Lp(a)?
Qual'è la correlazione fra rischio residuo e livelli di Lp(a)?
Quali sono le tecniche che hanno permesso di sintetizzare farmaci in grado di ridurre significativamente i livelli circolanti Lp(a)?



HIGHLIGHTS

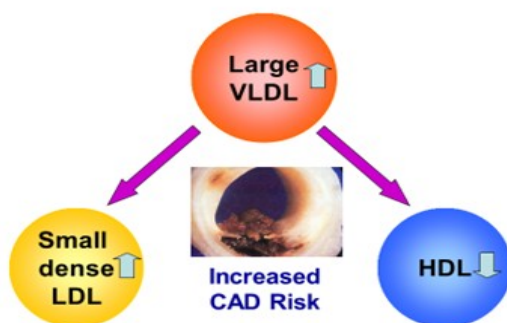
La correlazione fra dislipidemia e grasso ectopico

Il Prof. Boren di Goteborg ha approfondito la correlazione fra dislipidemia, obesità, diabete di tipo 2 e insulino resistenza. I pazienti affetti da dislipidemia in presenza di obesità o di diabete di tipo 2 od anche di iperinsulinemia, presentano ipertrigliceridemia, elevati livelli di lipemia post-prandiale, concentrazioni significative di remnants, ridotti livelli di HDL e alti livelli di LDL dense e di piccole dimensioni. Quali sono i meccanismi fisiopatologici che determinano la presenza di un simile quadro dislipidemico? Per rispondere a questa domanda il Prof. Boren ha illustrato in maniera puntuale ed approfondita il metabolismo delle lipoproteine sia a livello epatico che extraepatico, partendo dalla correlazione fra le grandi VLDL, le LDL piccole e dense e le HDL, questa correlazione (anche denominata triade aterogena), è caratterizzata dalla presenza di alti livelli di VLDL, alti livelli di LDL e bassi livelli di HDL; il risultato è l'aumento del rischio cardiovascolare. Il primo movens si sviluppa a livello epatico dove predomina la sovrapproduzione delle VLDL₁ sulle VLDL₂. Il relatore ha sottolineato come i principali predittori di questa sovrapproduzione siano la steatosi epatica e la glicemia. L'obesità è responsabile della steatosi, cioè dell'accumulo ectopico di grasso a livello epatico, il diabete od anche l'iperinsulinemia sono responsabili dell'iperglicemia. Obesità e diabete sono strettamente correlate fra loro. Inoltre la presenza di tessuto adiposo a livello epatico contribuisce ad abolire l'azione inibitrice acuta dell'insulina sulla sintesi di VLDL₁. In circa il 70% dei soggetti obesi esistono delle alterazioni metaboliche dei trigliceridi legati alle VLDL₁ unitamente anche altre alterazioni metaboliche in particolare a carico delle APO A₁. Queste alterazioni dipendono direttamente dallo stato di obesità ed è in particolare l'obesità addominale a determinare la sovrapproduzione di lipoproteine ricche in trigliceridi a livello epatico, meccanismo fondamentale per l'instaurazione della dislipidemia aterogena che a sua volta determina l'ulteriore presenza di aterogenesi.

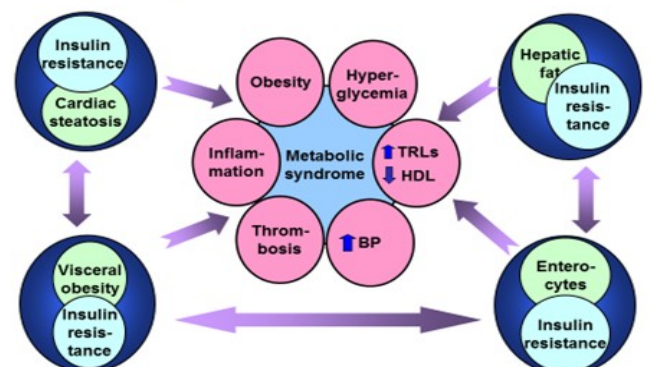


Jan Boren
(Goteborg, Svezia)

The Atherogenic Lipoprotein Triad



Ectopic fat, insulin resistance and CVD risk



Modified from Gastaldello A. and Basta G Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2010;20:481-490

Qual'è il meccanismo fisiopatologico che sottende alla sovrapproduzione di VLDL₁? La presenza di steatosi epatica e di sovraespressione delle VLDL₁ sono due epifenomeni ovvero esiste una relazione di dipendenza? Qual'è la provenienza del grasso epatico?



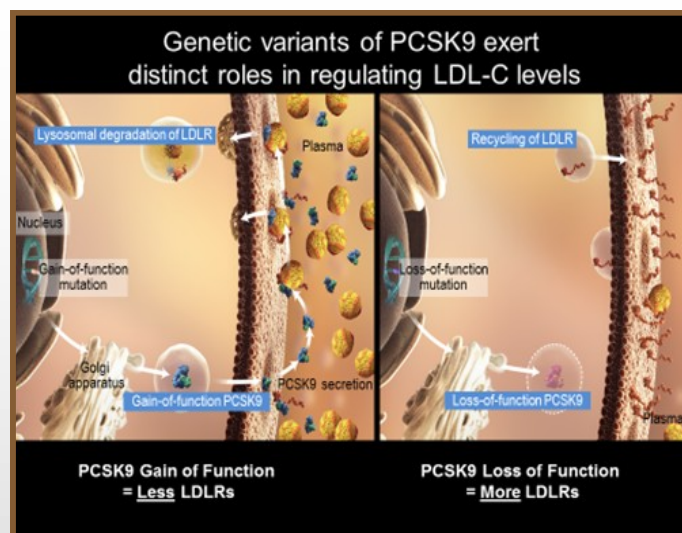
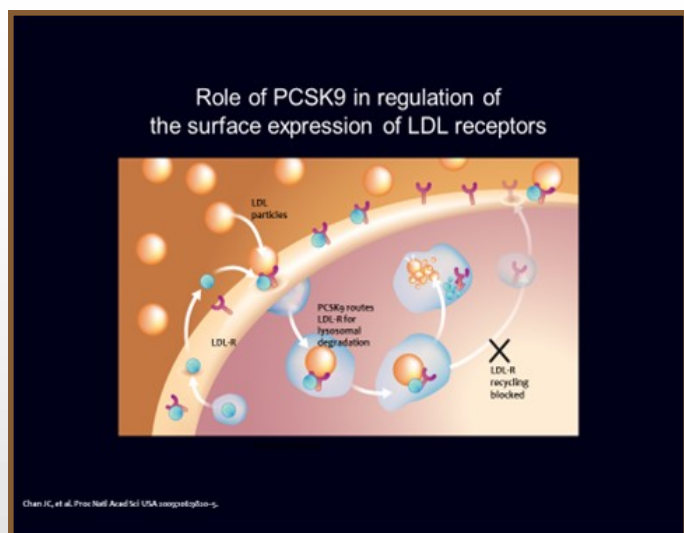
HIGHLIGHTS

Nuovi presidi per il trattamento delle iperdislipidemie: gli inibitori della proteina PCSK9 ed oltre

Il Prof. Catapano ha focalizzato la sua presentazione sul ruolo della proteina PCSK9 nella regolazione della sintesi delle LDL e sul ruolo dei nuovi anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9 nella cura delle iperdislipidemie. La proteina PCSK9 agisce a livello epatico ed è deputata a modulare il legame delle molecole di colesterolo LDL che si presentano a livello della membrana cellulare degli epatociti con gli specifici recettori che veicolano questi lipidi fino alla sede della loro distruzione negli esosomi e lisosomi intracellulari. Di conseguenza la presenza di questa proteina in qualche modo riduce l'espressione e l'attività dei recettori delle LDL presenti sulla membrana cellulare degli epatociti. Studi condotti su soggetti nei quali sono presenti specifiche mutazioni di questa proteina che ne determinano un importante deficit di funzionalità, hanno evidenziato una significativa riduzione dei livelli plasmatici di LDL. A questo punto il relatore ha posto una domanda fondamentale: cosa succede nei pazienti in caso di assenza o di deficit totale dell'attività di PCSK9? I principali effetti sono: la riduzione significativa dei livelli plasmatici di LDL e un soddisfacente stato generale di salute. L'inibizione di PCSK9 può allora rappresentare un presidio farmacologico sicuro ed efficace per la cura delle dislipidemie, in particolare quelle più gravi. Il relatore si è quindi addentrato nella presentazione dei dati tratti dai principali studi clinici, alcuni dei quali in corso, condotti con le molecole ad oggi sintetizzate, il cui meccanismo d'azione è rappresentato dall'inibizione della proteina PCSK9.



Alberico L. Catapano
(Milano, Italia)



Cos'è la proteina PCSK9? Quali sono le funzioni di questa proteina? In caso di deficit genetico della proteina PCSK9 quali sono gli effetti sulla sintesi lipidica a livello epatico e sui livelli plasmatici di LDL? A che punto sono gli studi condotti su pazienti dislipidemicici trattati con gli inibitori della proteina PCSK9?



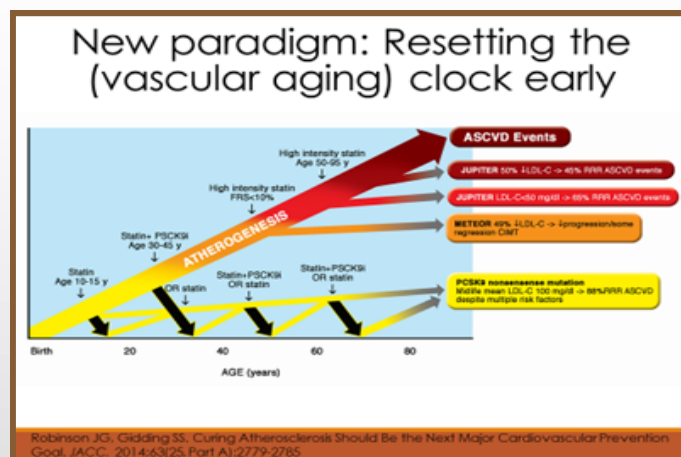
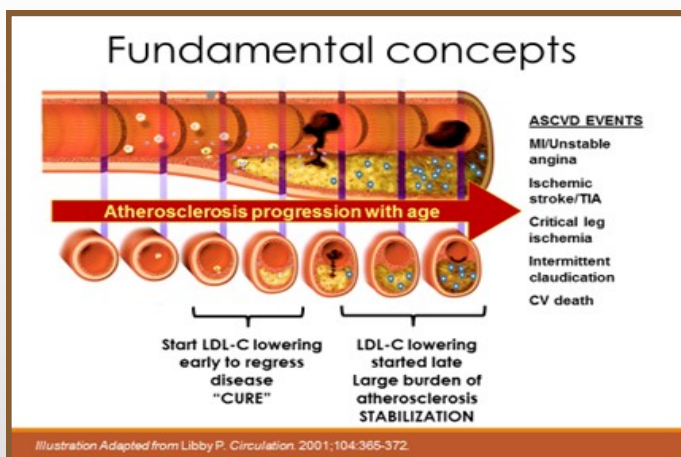
HIGHLIGHTS

Terapia ipolipemizzante: trattamento intensivo verso trattamento precoce

La Prof.ssa Robinson di Iowa City ha affrontato il problema della prevenzione della malattia cardiovascolare e delle sue complicanze. Il primo presidio da prendere in considerazione è la prevenzione mediante l'applicazione di semplici regole di stile di vita legate all'attività fisica, allo stile alimentare, al ripristino di un'accettabile forma fisica. Per quanto apparentemente semplici da applicare, queste regole tuttavia spesso vanno in conflitto con la vita reale condotta nei paesi occidentali. In mancanza di questi presidi l'unica opzione che rimane è quella di applicare precocemente una copertura farmacologica che sia in grado di ridurre quanto meno la progressione dell'aterosclerosi. La relatrice ha presentato dati tratti dai principali studi clinici disegnati per valutare l'impatto dell'aterosclerosi in termini di manifestazione di eventi e una delle principali evidenze emerse è l'alta prevalenza di eventi in soggetti apparentemente a basso rischio, con livelli di LDL non particolarmente elevati. Il trattamento farmacologico applicato precocemente è in grado di ridurre in maniera significativa la prevalenza di eventi cardiovascolari. Prima si inizia nel tempo la terapia farmacologica, maggiori saranno i benefici in termini di riduzione di eventi nella popolazione. Nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare questa regola diventa fondamentale. La relatrice ha proposto una nuova strategia di approccio caratterizzata dal tentativo di resettare il clock biologico dell'inizio dei processi di aterosclerosi a livello vascolare fin dall'età giovanile, con l'obiettivo di ritardare l'insorgenza delle complicanze vascolari dell'aterosclerosi. Questa strategia è giustificata dal fatto che l'assenza di calcificazioni a livello vascolare non significa assenza di rischio, esistono infatti altri fattori, quali ipertensione, obesità, diabete che contribuiscono a determinare il livello di rischio. La relatrice è quindi passata ad illustrare le strategie future della ricerca che dovranno mirare ad ottimizzare le opzioni farmacologiche in base alle caratteristiche di ogni paziente. La medicina di precisione ha la potenzialità di raggiungere l'obiettivo di ridurre ulteriormente i livelli di rischio cardiovascolare a cui la popolazione è esposta.



Jennifer Robinson
(Iowa City, USA)



Quali sono i concetti fondamentali alla base della prevenzione cardiovascolare? Qual'è la prevalenza in Italia dei fattori di rischio cardiovascolari? Si può parlare di malattia cardiovascolare epidemica nei bambini e negli adolescenti? Quali sono gli effetti dei nuovi presidi terapeutici sulla riduzione dei livelli di colesterolo plasmatico?



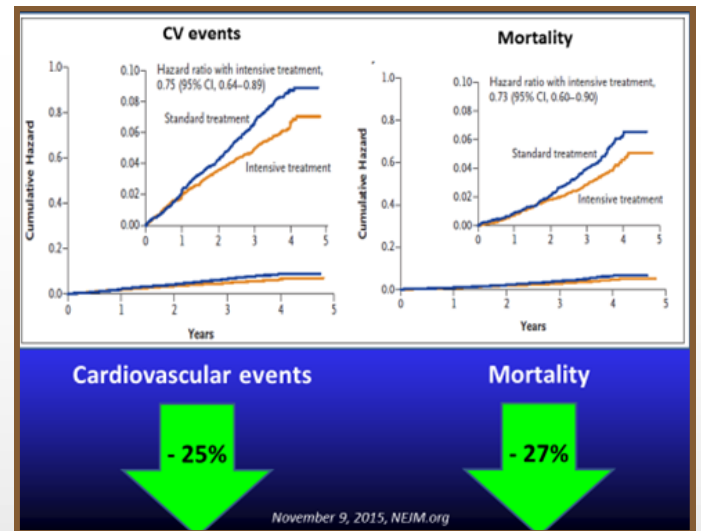
HIGHLIGHTS

Nuovi livelli soglia per il trattamento dell'ipertensione Arteriosa e relativi target

Il Prof. Agabiti Rosei di Brescia ha presentato dati di recentissima pubblicazione sugli effetti del trattamento antiipertensivo in soggetti a basso rischio cardiovascolare. In tutti gli studi presentati il trattamento ha mostrato effetti positivi sulla riduzione di eventi cardiovascolari specialmente quando viene applicata una strategia terapeutica più aggressiva. L'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistolica, il più possibile vicina ai livelli ottimali, ha ridotto in maniera significativa gli eventi cardiovascolari a 5 anni in confronto ad un trattamento farmacologico di tipo conservativo. Questi dati aprono la strada a nuove strategie di prevenzione e di cura dell'ipertensione arteriosa con la finalità di ridurre ulteriormente l'evoluzione verso la malattia cardiovascolare e le sue temibili complicanze.



E. Agabiti Rosei
(Brescia, Italia)



Quali sono gli attuali livelli pressori raccomandati dalle Linee guida della Società Europea dell'ipertensione?

Esistono precise indicazioni relative al trattamento dei pazienti con livelli pressori fra i 140 mmHg e i 160 mmHg?

Quali sono i livelli pressori target in soggetti ipertesi che non presentano segni e sintomi di malattia cardiovascolare?



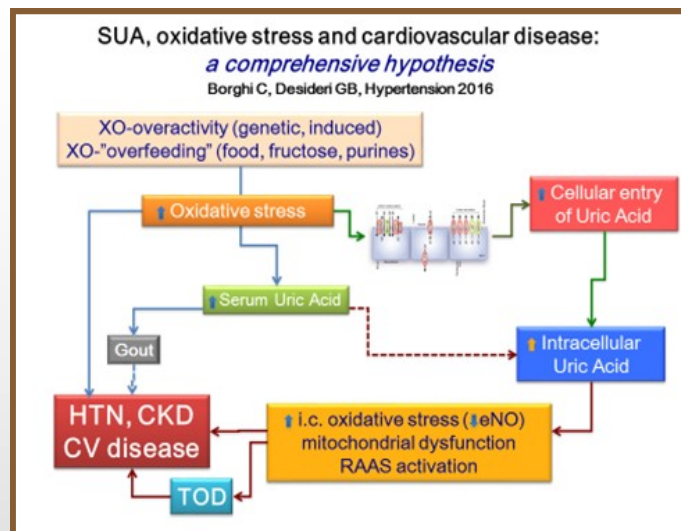
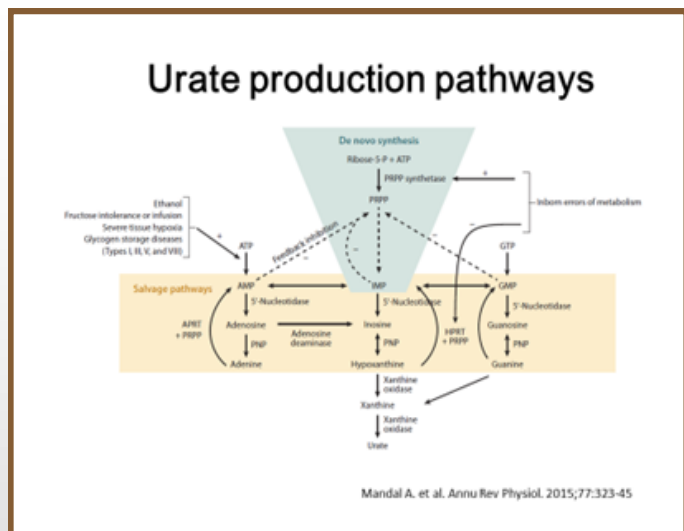
HIGHLIGHTS

Rischio cardiovascolare e nuovi fattori di rischio: il ruolo dell'acido urico

Il Prof. Borghi di Bologna ha presentato dati sul ruolo dell'acido urico come fattore di rischio cardiovascolare. Negli ultimi anni sono stati pubblicati nuovi dati in quantità sempre maggiore che stabiliscono un chiaro rapporto fra acido urico e malattia cardiovascolare. Il problema semmai è capire se l'acido urico sia un fattore di rischio ovvero un epifenomeno, cioè un semplice marcatore del rischio. Il relatore ha presentato tutta una serie di dati che hanno evidenziato la stretta correlazione fra livelli di acido urico, livelli di pressione arteriosa e prevalenza di malattia cardiovascolare. In soggetti iperuricemici l'ipertensione arteriosa tende a presentarsi precocemente rispetto a soggetti non iperuricemici. Oltre all'ipertensione e alla malattia cardiovascolare, esistono altri quadri patologici associati ad alti livelli di acido urico, quali la sindrome metabolica, il diabete e l'insufficienza renale. Un altro dato estremamente interessante è rappresentato dal fatto che il trattamento dell'iperuricemia può ridurre i livelli pressori. Esistono per altro anche dati tratti in particolare da studi condotti con randomizzazione di tipo mendeliano, che sembrano non confermare questa stretta correlazione. Il Prof. Borghi a questo punto ha presentato una nuova ipotesi fisiopatogenetica sulla stretta interazione fra acido urico, stress ossidativo e malattia cardiovascolare.



Claudio Borghi
(Bologna, Italia)



Qual'è la via metabolica che regola la sintesi di acido urico? Quali sono i tempi di insorgenza di ipertensione arteriosa in soggetti iperuricemici rispetto a soggetti non iperuricemici? Quali sono le principali ipotesi fisiopatogenetiche legano fra loro acido urico, malattia cardiovascolare e stress ossidativo?



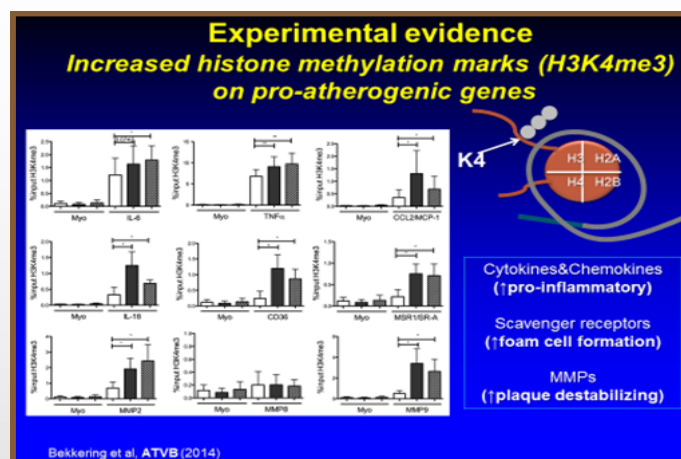
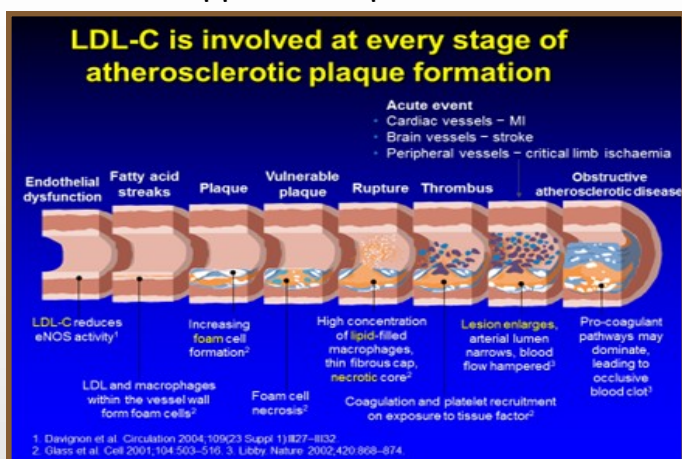
HIGHLIGHTS

L'evoluzione della storia dell'infiammazione nel determinismo del processo aterogenico

Il Prof. Stroes di Amsterdam ha ripercorso la storia della correlazione fra infiammazione e aterogenesi, partendo dal suo inizio quando il Prof. Ross nel 1999 affermò che l'aterosclerosi era un processo tipicamente infiammatorio. Ma come "misurare" l'attività infiammatoria nel determinismo dell'aterosclerosi? Gli studi di genetica possono dare una risposta a questa domanda. Non è solo un problema di come misurare ma anche di cosa misurare, in altre parole quali sono i fattori infiammatori coinvolti nei processi aterosclerotici? Il relatore ha presentato dati di recente pubblicazione che evidenziano come esistano dei nuovi fattori coinvolti nel determinismo dei processi aterosclerotici a livello vascolare. Sono i lipidi contenuti nelle cellule circolanti ad attivare i processi infiammatori che determinano l'insorgenza dell'aterosclerosi a livello vascolare. Questi processi sembrano essere strettamente legati alla presenza di Lp(a), tanto è vero che la loro riduzione si traduce nell'inversione dell'iperattività dei monociti circolanti. Questi processi infiammatori coinvolgono anche tessuti ricchi di cellule immunitarie quali la milza e il midollo osseo. Il relatore ha quindi approfondito il legame fra stato infiammatorio ed epigenetica, dove risulta evidente una influenza diretta di fattori infiammatori sui processi metabolici interni dei monociti circolanti mediati da fenomeni epigenetici. Questi dati sono sorprendenti perché fino ad ora non era possibile supporre una simile interazione fra monociti, cellule per definizione di per sé "finite", e fattori che ne determinano una ulteriore evoluzione in termini di attivazione infiammatoria. Queste scoperte aprono la strada verso nuovi approcci terapeutici della malattia cardiovascolare al momento ancora futuristici.



Erik S.G. Stroes
(Amsterdam, NL)



Come misurare l'attività infiammatoria nei processi di aterosclerosi? Quali sono i fattori causali coinvolti nei processi infiammatori responsabili del determinismo dell'aterosclerosi? Qual'è il ruolo delle LDL nel determinismo di questi fenomeni? Qual è il ruolo dell'epigenetica nel legame fra i fenomeni infiammatori e il determinismo dei processi di aterosclerosi?



HIGHLIGHTS

Queste sono solo alcune delle tematiche trattate durante i lavori congressuali. Per un maggior approfondimento si rimanda al sito della **Fondazione Internazionale Menarini** dove sono presenti le relazioni congressuali in versione integrale.

Per seguire le presentazioni di questo convegno clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/... e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.



Fondazione Internazionale Menarini

Centro Direzionale Milanofiori 20089 Rozzano (MI) - Edificio L - Strada 6
Tel. +39 02 55308110 Fax +39 02 55305739 Email: milan@fondazione-menarini.it
www.fondazione-menarini.it - www.facebook.com/fondazionemenarini