

Aplicación del puntaje de riesgo poligénico de colesterol-LDL elevado de seis SNP en población argentina con fenotipo de hipercolesterolemia familiar

Virginia Bañares,^{1*} Javier Martini,² Graciela López,³ Pablo Corral⁴ y Laura Schreier³

¹Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr Carlos Malbrán", Centro Nacional de Genética Médica, Departamento de Genética Experimental, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ²Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr Carlos Malbrán", Centro Nacional de Genética Médica, Departamento de Genética Clínica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ³Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ⁴Universidad FASTA, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas, Mar del Plata, Buenos Aires. Argentina

Resumen

Introducción: Un nivel de colesterol-LDL > 190 mg/dL indica hipercolesterolemia severa de origen monogénico y/o poligénico. Los puntajes de riesgo genético (GRS) evalúan potenciales causas poligénicas. **Objetivo:** Aplicar el GRS de seis SNP (GRS-6) en individuos con hipercolesterolemia severa. **Material y métodos:** Se estudiaron 69 sujetos del registro de detección de hipercolesterolemia familiar (HF) en Argentina. **Resultados:** Con 44 individuos con fenotipo de HF sin variantes genéticas que indicaran origen monogénico (HF/M-) y 26 sujetos de control, se estableció el valor de corte de GRS-6 en > 0.76, con sensibilidad de 0.59 y especificidad de 0.69; 15 sujetos HF/M- (34 %) presentaron GRS-6 positivo. Los valores medios del GRS-6 en los pacientes con HF/M-, HF/M+ y los sujetos de control fueron 0.72 ± 0.17 , 0.66 ± 0.17 y 0.70 ± 0.13 ($p = 0.43$). No existieron diferencias significativas en los valores de colesterol, ni en el puntaje clínico, entre los casos con GRS-6 positivo versus negativo. En 32 % de los casos se obtuvieron valores positivos para contribución poligénica con GRS-6 versus 20 % con GRS-10, puntaje que previamente había sido aplicado ($p = 0.003$). **Conclusión:** Describimos el primer valor de corte para el GRS-6 en una población latinoamericana, y concluimos que este GRS podría aportar a la evaluación de la contribución poligénica en los pacientes con hipercolesterolemia severa en la población argentina de manera similar a la de otras poblaciones europeas.

PALABRAS CLAVE: Hipercolesterolemia familiar. Hipercolesterolemia poligénica. Hipercolesterolemia severa. Puntaje de riesgo poligénico.

Application of the 6-SNP elevated LDL-cholesterol polygenic risk score in individuals with familial hypercholesterolemia phenotype from an Argentine population

Abstract

Introduction: LDL-cholesterol greater than 190 mg/dL indicates severe hypercholesterolemia (HS) of monogenic and/or polygenic origin. Genetic risk scores (GRS) evaluate potential polygenic causes. **Objective:** We applied a GRS of 6-SNP (GRS-6) in HS individuals. **Material and methods:** 69 subjects from the Familial Hypercholesterolemia (HF) Detection registry in Argentina (Da Vinci). **Results:** With 44 individuals with HF-phenotype, not carriers of genetic variants that indicate a monogenic origin (HF/M-) and 26 controls, the GRS-6 cut-off value was established, > 0.76, sensitivity 0.59, specificity 0.69. 15/44(34 %) HF/M- presented GRS-6+. The mean GRS-6 values in HF/M-, HF/M+ and controls were 0.72 ± 0.17 , 0.66 ± 0.17 ,

*Correspondencia:

Virginia Bañares

E-mail: vbaniaries@anlis.gob.ar

Fecha de recepción: 20-05-2024

Fecha de aceptación: 17-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000163

Gac Med Mex. 2024;160:435-441

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and 0.70 ± 0.13 respectively ($p = 0.43$). There were no significant differences in cholesterol values, or in the clinical score, between cases with positive vs negative GRS-6. The GRS-6 was positive in 32 % of the cases vs 20 % of the previously applied GRS-10 ($p = 0.003$), significantly increasing the detection of polygenic contribution. **Conclusions:** We present an estimate of the first cut-off value for the GRS-6 in a Latin American population, and we conclude that the GRS-6 could contribute to the evaluation of the polygenic contribution in cases with severe hypercholesterolemia in our population in a similar way to that of other European populations.

KEY WORDS: Familial hypercholesterolemia. Polygenic hypercholesterolemia. Severe hypercholesterolemia. Polygenic risk score.

Introducción

La hipercolesterolemia severa se define por un nivel del colesterol LDL (c-LDL) > 190 mg/dL en el que se descartan causas secundarias y cuyo origen puede ser monogénico, poligénico o ambos; recientemente también se planteó un origen oligogénico.^{1,2} Entre las formas monogénicas está la hipercolesterolemia familiar (HF), con una frecuencia de hipercolesterolemia heterocigota de 1/300 individuos,^{3,4} que suele presentarse con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y menor respuesta a los tratamientos convencionales.⁵ Los sujetos con genotipo homocigoto portan dos variantes genéticas en el mismo gen y presentan fenotipos mucho más severos.

El diagnóstico clínico de HF puede realizarse mediante Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), que constituye un conjunto de criterios clínicos de amplio uso para la evaluación.⁶ Valores de DLCN entre seis y ocho puntos indican diagnóstico probable y mayores a ocho puntos, diagnóstico definitivo. Aproximadamente, la mitad de los casos con seis puntos o más resultan portadores de variantes patogénicas en heterocigosis en los genes clásicos vinculados a la HF: LDLR, APOB o PCSK9, lo que confirma el diagnóstico.^{3,7,8}

En los pacientes sin variantes genéticas patogénicas detectadas, el origen podría ser poligénico. Los puntajes de riesgo genético (GRS, *genetic risk scores*) constituyen herramientas para evaluar potenciales causas poligénicas. Estos puntajes reflejan una predisposición genética, basada en la coexistencia de múltiples variantes genéticas comunes o polimorfismos genéticos (SNP, *single nucleotide polymorphism*) asociados a niveles elevados de c-LDL, que sumados actúan como factores de riesgo genético de hipercolesterolemia.⁹ La identificación de causas poligénicas en familias con sospecha de HF no portadoras de variantes genéticas patogénicas es importante, ya que la detección en cascada familiar no sería de gran eficiencia en ellas.¹⁰

En trabajos previos, a población del Estudio de Detección de HF en Argentina (estudio Da Vinci) se le aplicó el GRS con 10 SNP (GRS-10),¹¹ desarrollado originalmente en población canadiense caucásica; 20.3 % de los sujetos estudiados mostró valores superiores al definido como de corte; de ellos, 29 % también portaba variantes en los genes clásicos que explicaban claramente la HF, razón por la cual en 11.8 % de las personas analizadas se asoció la hipercolesterolemia severa a causas poligénicas.³

En población caucásica de Europa, Talmud *et al.* desarrollaron el GRS de 12 SNP, que dio lugar posteriormente a que Futema *et al.* postularan el GRS simplificado con seis de esos SNP (GRS-6), con igual rendimiento diagnóstico.^{9,12}

Para la implementación de los GRS, es necesario establecer valores de corte a partir de los cuales se considere con la mayor eficiencia posible que existe contribución poligénica en el fenotipo observado; esos valores de corte deben ser establecidos y validados idealmente en las mismas poblaciones en las que se emplearán.¹³

Objetivo

Aplicar GRS-6 en pacientes con hipercolesterolemia severa sin causas secundarias, no portadores de variantes genéticas patogénicas asociadas a HF, y establecer el valor de corte para la población argentina.

Material y métodos

Se incluyeron consecutivamente 69 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que ingresaron al estudio Da Vinci, seleccionados a partir de 1967 pacientes con hipercolesterolemia de una base de 51 253 pacientes.³ Brevemente, los pacientes cumplían con los siguientes criterios de inclusión: c-LDL > 190 mg/dL sin causas secundarias de hipercolesterolemia, presentaban ≥ 6 puntos del DLCN (entre seis

y ocho, probable HF; > 8, HF definitiva) y estudio genético. Los criterios diagnósticos que conforman el DLCN se determinaron tras una minuciosa evaluación clínica, bioquímica y de antecedentes familiares.³

El estudio genético comprendía un panel de genes expandido³ para hipercolesterolemia que incluía los genes clásicos de HF: LDLR, APOB, PCSK9, APOE y LDLRAP1; otros vinculados al metabolismo de LDL como ABCG5, ABCG8, CYP27A1, LPL, LIP y LIPA; así como los 10 SNP del GRS descrito por Wang *et al.*¹¹ El 48 % de los pacientes se encontraba bajo tratamiento hipolipemiente y para estimar el DLCN se tuvo en cuenta el valor de c-LDL reportado por los pacientes antes del tratamiento; si lo desconocían, se estimó implementando los factores correctivos según el tratamiento recibido.¹⁴

La clasificación clínica de las variantes genéticas se actualizó según ACMG2015 y la información disponible en Clinical Genome Resource (ClinGen), LOVD3, GnomAD y ClinVar: patogénicas (P), posiblemente patogénicas (LP, *like pathogenic*), variantes de significado incierto (VUS, *variant of uncertain significance*), posiblemente benignas (LB, *likely benign*) o benignas (B).

Por otro lado, se recolectaron 26 muestras de sangre de individuos de ambos sexos mayores de 18 años, sin fenotipo de HF, con valores de c-LDL < 130 mg/dL y de triglicéridos < 150 mg/dL, que no recibían tratamiento hipolipemiente o tomaban medicación alguna, quienes conformaron el grupo de control. El ADN se obtuvo con técnica salina.¹⁵

Tanto los pacientes como los individuos de control otorgaron su consentimiento informado y la investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires Res CD 1762/17.

Determinación de GRS-6

En el grupo de control, los seis SNP que integran el puntaje se determinaron con secuenciación de Sanger; para ello se diseñaron cinco conjuntos de *primers*:

- Para rs629301 en CELSR2, 5'GGAGGACAGGG-TACCACACA3' y 5'GCAATTCCTGCAAAGGGT TA3'.
- Para rs1367117 en APOB, 5'AGTAATTCCCT-GATCCACGATG3' y 5'GTGTTCCAGCACCATT CC3'.
- Para rs6544713 en ABCG8, 5'CAGACTCCTCCA-GCCATGAG3' y 5'CCCCTTTCAGCTCAGACA TT3'.

- Para rs6511720 en LDLR, 5'ACCGGGGATGAT-GATGATT3' y 5'GAGGAAAACATCAGGGGT GT3'.
- Para rs429358 y rs7412 en APOE, 5'TCGGAACT-GGAGGAACAAC3' y 5'GCTCCTTCACCTC-GTCC AG3'.

Se utilizaron los programas Primer 3 y Primer 3 Plus (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0> y <https://primer3plus.com/cgi-bin/dev/primer3plus.cgi>). Todos se verificaron con los programas BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) y UCSC In-Silico PCR (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr>), con el fin de evaluar su especificidad.

En los pacientes con estudio genómico previamente realizado con NGS,³ los genotipos de los *loci* rs1367117, rs6544713, rs6511720, rs429358 y rs7412 se obtuvieron a partir de archivos VCF guardados (*variant call format*); el *locus* rs629301, no cubierto por el panel de genes empleado, se obtuvo con secuenciación de Sanger. El cálculo de la puntuación se realizó como lo describieron Futema *et al.*¹¹

Análisis estadístico

El valor de corte para GRS-6 se determinó mediante curva ROC a partir de los casos con hipercolesterolemia de origen no monogénico (no portadores de variantes genéticas patogénicas o VUS en los genes clásicos de HF) y con los individuos de control, seleccionando el punto óptimo de sensibilidad y especificidad (o de mayor área bajo la curva).¹⁶ La comparación en la distribución de las puntuaciones que indicaron resultados positivos *versus* negativos se realizó con la prueba de χ^2 . Las comparaciones de medias entre dos grupos se realizaron con la prueba t de Student para muestras independientes. Para comparar tres o más grupos se implementó la prueba de ANOVA; un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. En todos los casos se utilizó la planilla de cálculo de Excel 2016.

Resultados

Después de actualizar los datos de los 69 pacientes con fenotipo HF analizados, 16 resultaron portadores de variantes genéticas raras (o mutaciones) P o LP en los genes clásicos (HF/M+), lo que indica un origen monogénico de la hipercolesterolemia, dos de ellos también con GRS-10 positivo; 44 no portaban mutaciones (HF/M-), 10 de ellos con GRS-10 positivo, lo que evidenció contribución poligénica; cuatro pacientes

Tabla 1. Características de la muestra de estudio agrupadas por GRS-6

Característica	HF/M- (n = 44)		HF/M+ (n = 16)	Grupo de control (n = 26)	p
	GRS-6 positivo (n = 15, 34 %)	GRS-6 negativo (n = 29, 66 %)			
Mujeres	28 (64 %)		10	18 (69 %)	0.23*
	8	20			
Varones	16 (36 %)		6	8 (31 %)	
	7	9			
Edad (años)	53.11 ± 8.46		47.13 ± 12.46	47.73 ± 13.69	0.046**
	51.73 ± 9.24	53.83 ± 8.10			
c-LDL (mg/dL)	240.48 ± 54.46		266.69 ± 72.20	110.29 ± 15.53	< 0.00†
	239.80 ± 57.92	240.83 ± 53.65			
Enfermedad cardiovascular	2		2	NA	—
	1	1			
DLCN	7.20 ± 1.85		9.00 ± 2.50	NA	0.015†
	7.07 ± 2.12	7.28 ± 1.73			
GRS-6	0.72 ± 0.17		0.70 ± 0.13	0.66 ± 0.17	0.43†

HF/M-: fenotipo de hipercolesterolemia familiar (HF) de origen no monogénico. HF/M+: fenotipo de HF de origen monogénico. NA: no aplica.

* χ^2 ; **prueba t, HF/M- versus controles; †ANOVA.

portaban variantes VUS en los genes clásicos, sin que fuera posible precisar el origen monogénico o, eran portadores de dos variantes raras en los genes no clásicos que podrían indicar una contribución oligogénica;¹ en cinco pacientes no se dispuso de ambas GRS. En total se seleccionaron 60 muestras.

Al excluir los casos de origen monogénico, el subgrupo de 44 individuos HF/M- fue el seleccionado para establecer el valor de corte de GRS-6. La curva ROC se trazó con los resultados de 28 mujeres (64 %) y 16 varones (36 %), con edades entre los 35 y 70 años, con media de 53.11 ± 8.46 años y nivel de c-LDL de 240.48 ± 54.46 mg/dL; y de 26 individuos de control, 18 mujeres (69 %) y ocho varones (31 %), con edades entre los 29 y 71 años, media de 47.73 ± 13.69 años y niveles de c-LDL de 110.29 ± 15.53 mg/dL. La prueba de χ^2 mostró que no había diferencias significativas en la distribución por sexos ($p = 0.23$), mientras que la edad de los sujetos de control resultó ligeramente menor que la de los casos HF/M-, prueba t con $p = 0.046$ (Tabla 1). El corte óptimo se estableció en > 0.76, con una sensibilidad de 0.59 y especificidad de 0.69 (Figura 1).

En el grupo HF/M-, 15 pacientes (34 %) presentaron valores > 0.76, mientras que entre los sujetos de

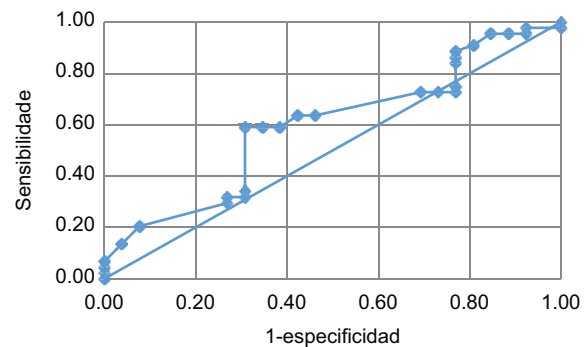


Figura 1. Curva ROC obtenida con los valores de GRS-6. Valor de corte: > 0.76, sensibilidad de 0.59 y especificidad de 0.69.

control ocho (31 %) fueron positivos. Además, resultó positivo en cuatro de los casos monogénicos (25 %). La prueba de χ^2 mostró que estas diferencias no alcanzaron significación ($p = 0.08$). El valor medio de GRS-6 fue mayor en el grupo de casos HF/M- respecto al de los individuos de control y al de los pacientes HF/M+, aunque no fue significativa la diferencia: 0.72 ± 0.17, 0.66 ± 0.17 y 0.70 ± 0.13, respectivamente, $p = 0.43$ (Tabla 1 y Figura 2).

Los valores medios de c-LDL de los grupos control, HF/M- con GRS-6 positivo, HF/M- con GRS-6

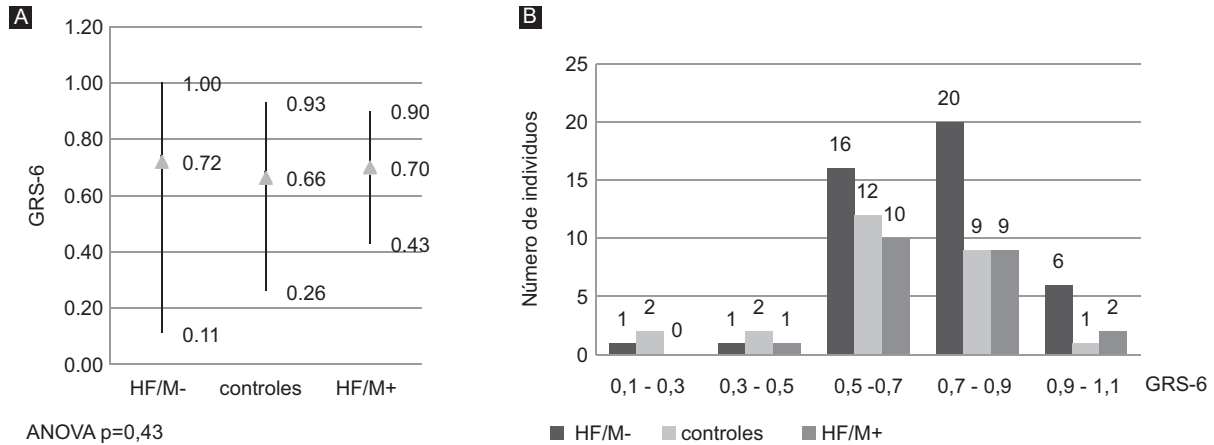


Figura 2. Descripción de los valores obtenidos con GRS-6 en el grupo de control, casos portadores y no portadores de variantes genéticas. **A:** valores medios, mínimos máximos. **B:** distribución de las puntuaciones. HF/M-: fenotipo de hipercolesterolemia familiar (HF) sin variantes genéticas detectadas; HF/M+: fenotipo de HF con variantes genéticas.

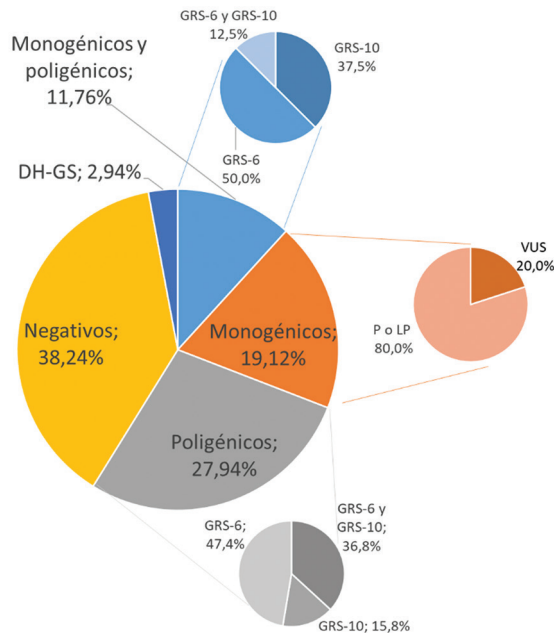


Figura 3. Distribución de los resultados de los estudios genéticos en toda la muestra al incluir GRS-6. DH-GS: doble heterocigota en genes secundarios relacionados con el metabolismo del c-LDL.

negativo y HF/M+ fueron: 110.29 ± 15.53 , 239.80 ± 57.92 , 240.83 ± 53.65 y 266.69 ± 72.20 mg/dL, respectivamente. Como es de esperar, los controles tuvieron valores significativamente menores de c-LDL, $p < 0.00$. No se observaron diferencias significativas entre los grupos HF/M- con GRS-6 positivo, HF/M- con GRS-6 negativo y HF/M+, $p = 0.34$ (Tabla 1).

Los valores medios del DLCN fueron significativamente mayores en el grupo HF/M+ respecto a los

Tabla 2. Comparación de los resultados de GRS-6 y GRS-10 en la muestra de casos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar

		GRS-6				Total	
		Negativo		Positivo			
		n	%	n	%	n	%
GRS-10	Negativo	37	59	11	20	48	80
	Positivo	4	6	8	15	12	20
Total		41	68	19	32	60	100

Prueba de χ^2 , GRS-6 versus GRS-10, $p = 0.003$.

grupos HF/M- con GRS-6 positivo o HF/M- con GRS-6 negativo, que a su vez no mostraron diferencias entre sí ($p = 0.015$): 9.00 ± 2.50 , 7.07 ± 2.12 y 7.28 ± 1.73 , respectivamente (Tabla 1).

GRS-6 mostró resultados positivos en 32 % de la muestra estudiada, mientras que GRS-10, en 20 %. A su vez, GRS-6 resultó positivo en 11 sujetos (20 %) con GRS-10 negativo, de tal forma que incrementó significativamente la detección de la contribución poligénica en la muestra ($p = 0.003$). En la Tabla 2 se resumen los hallazgos.

En la Figura 3 se ilustran los resultados genéticos obtenidos al incluir GRS-6 en el estudio de los 69 sujetos inicialmente evaluados: 19.1 % mostró un origen monogénico (27.3 % de estos portaba una variante VUS), sumado a 11.8 % que, además, presentaba contribución poligénica (12.5 % de estos últimos con ambos GRS positivos); 27.9 % con contribución poligénica (47.4 % de estos con GRS-6 positivo y 36.8 % con

ambos GRS) Un 2.9 % resultó de origen doble heterocigoto, VUS/VUS, en genes vinculados al metabolismo de LDL. Entre los pacientes con hipercolesterolemia de origen poligénico, un caso GRS-6 positivo también resultó ser doble heterocigoto, ABCG5 y ABCG8, portando variantes LP y VUS. En 38.2 % no se identificaron variantes genéticas y ambos GRS fueron negativos.

Discusión

En este trabajo se aplicó GRS-6 a una muestra de pacientes de la provincia de Buenos Aires reclutados en el estudio Da Vinci, relativo a la detección de HF en Argentina, quienes presentaban hipercolesterolemia severa sin causas secundarias y que habían sido evaluados genéticamente.

La importancia de esta investigación se centra en el establecimiento de un valor de corte para GRS-6 determinado en la misma población, ya que en la herencia poligénica el ambiente tiene mayor impacto que en la herencia monogénica, de ahí que los puntajes deben ser evaluados en la población local. El ambiente incluye tanto factores externos, representados por hábitos, costumbres y cultura de la comunidad que repercuten en el genoma, como factores internos, representados por los polimorfismos genéticos presentes. Cabe destacar que hasta el momento, en Latinoamérica no existen reportes de valores de corte de este GRS para hipercolesterolemia. El valor obtenido resultó igual al que se utiliza en la población ibérica.⁷ La incorporación de GRS-6 en el estudio genético permitió incrementar 20 % la detección de contribución poligénica, lo cual ayuda a establecer la relación fenotipo-genotipo.

Los GRS sugieren, en el contexto fenotípico correspondiente, la existencia de una contribución poligénica respecto a un rasgo distintivo, en este caso, los altos niveles de c-LDL. En este trabajo, el valor medio de GRS-6 en los casos HF/M- fue más alto que en los individuos de control, si bien no alcanzó significación estadística, como se observa en reportes de Reino Unido,¹⁷ Alemania,¹⁸ Brasil¹⁹ y Portugal;²⁰ se debe tener en cuenta que en todos esos países el número de muestras fue muy superior al de la investigación que aquí se presenta. Sin embargo, en concordancia con el reporte de Rieck *et al.*,¹⁷ no se identificaron diferencias entre los valores medios de GRS-6 entre los individuos de control y aquellos con hipercolesterolemia monogénica. Llamó la atención que los valores medios de GRS-6 obtenidos en los grupos HF/M- del presente trabajo y los reportados por Futema *et al.*¹⁶ fuesen similares, a diferencia de lo que ocurrió en población germana.¹⁷

Los valores de c-LDL fueron significativamente menores en el grupo de control respecto de los otros grupos, como era de esperar dado los criterios de inclusión establecidos. No se observaron diferencias significativas entre los valores de c-LDL entre los grupos HF/M- con resultados positivos o negativos en GRS-6, en concordancia con otros reportes.^{17,18} Lo anterior se explica en parte por la sumatoria que existe entre los distintos orígenes genéticos de la hipercolesterolemia y los niveles de colesterol, y porque varios casos recibían medicación hipolipemiente, de ahí que los valores máximos de colesterol fueron los informados por los pacientes.

No se identificaron diferencias en los valores del DLCN entre los grupos HF/M- con resultados positivos o negativos en GRS-6, en concordancia con los hallazgos de otros trabajos.¹⁹

Se destaca que GRS-6 detectó 20 % más casos con contribución poligénica en comparación con GRS-10. Una limitación de este estudio consistió en que se aplicaron puntajes diseñados en otras poblaciones de origen caucásico, por lo tanto, el peso considerado para cada alelo podría no ser el más preciso. Investigaciones previas en población argentina mostraron que las frecuencias alélicas son similares a las identificadas en poblaciones caucásicas europeas, por lo que es de esperar gran similitud en este sentido.^{21,22}

La proporción de casos con resultados positivos en GRS-6 fue mayor a la de los individuos de control. Aunque las diferencias no alcanzaron significación, es de esperar que se deba al tamaño pequeño de los grupos y a la coexistencia de otros SNP que contribuyen a incrementar el riesgo y que no están incluidos en GRS-6, así como también a otros que tienen efectos protectores.

Los hallazgos de esta investigación sugieren que GRS-6 podría aportar a la evaluación de la contribución poligénica en casos con hipercolesterolemia severa en la población argentina, de manera muy similar a la de poblaciones europeas; sin embargo, es necesario profundizar mediante estudios con un mayor número de muestras, así como en otras localidades, ya que dada su simplicidad, esta herramienta diagnóstica podría incluirse entre los métodos que se utilizan actualmente en el país.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los participantes de esta investigación, a quienes permitieron conformar un grupo de control, al equipo técnico del Centro Nacional

de Genética Médica, por la preparación de los materiales empleados en el laboratorio; a Andrew Geller, del Boston Heart Institute, por su apoyo con los archivos VCF; y a Ariel, del Servicio de Secuenciación de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, por su apoyo con el secuenciador.

Financiamiento

Este trabajo se financió con los fondos aportados por la Fundación Alberto J. Roemmers en el periodo 2019-2021 para el trabajo “Comparación de dos puntajes de riesgo de colesterol LDL elevado con herencia poligénica en casos de nuestra población con fenotipo de hipercolesterolemia familiar con y sin variantes genéticas asociadas”, y con el presupuesto anual del Departamento del Genética Experimental del Centro Nacional de Genética Médica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, Teramoto R, Hosomichi K, Nohara A, et al. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease. *J Clin Lipidol*. 2018;12(6):1436-1444. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.08.006
2. Di Taranto MD, Fortunato G. Genetic heterogeneity of familial hypercholesterolemia: repercussions for molecular diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3224. DOI: 10.3390/ijms24043224

3. Corral P, Geller AS, Polisecki EY, López GI, Bañares VG, Cacciagiu L, et al. Unusual genetic variants associated with hypercholesterolemia in Argentina. *Atherosclerosis*. 2018;277:256-261. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.009
4. Heshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: metaanalyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553-2566. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057
5. Alonso R, Pérez de Isla L, Muñoz-Grijalvo O, Mata P. Barriers to early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: current perspectives on improving patient care. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:11-25. DOI: 10.2147/VHRM.S192401
6. World Health Organization [Internet]. Ginebra, Suiza: Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO Consultation. WHO publication No.WHO/HGN/FH/CONS/99.2. World Health Organization; 1999. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/66346>
7. Medeiros AM, Alves AC, Miranda B, Chora JR, Bourbon M; Investigators of the Portuguese FH Study. Unraveling the genetic background of individuals with a clinical familial hypercholesterolemia phenotype. *J Lipid Res*. 2023;65(2):100490. DOI: 10.1016/j.jlr.2023.100490
8. Taylor A, Wang D, Patel K, Whittall R, Wood G, Farrer M, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet*. 2010;77(6):572-580. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01356.x
9. Visscher PM, Yengo L, Cox NJ, Wray NR. Discovery and implications of polygenicity of common diseases. *Science*. 2021;373(6562):1468-1473. DOI: 10.1126/science.abi8206
10. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: A case-control study. *Lancet*. 2013;381:1293-1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8
11. Wang J, Dron S, Ban MR, Robinson JF, McIntyre AD, Alazzam M, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(12). DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.30802
12. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem*. 2015;61(1):231-238. DOI: 10.1373/clinchem.2014.231365
13. Rosenberg NA, Edge MD, Pritchard JK, Feldman MW. Interpreting polygenic scores, polygenic adaptation, and human phenotypic differences. *Evol Med Public Health*. 2019;(1):26-34. DOI: 10.1093/emph/eoy036
14. Haralambos K, Whatley SD, Edwards R, Gingell R, Townsend D, Ashfield-Watt P, et al. Clinical experience of scoring criteria for familial hypercholesterolemia (FH) genetic testing in Wales. *Atherosclerosis*. 2015;240(1):190-196. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.003
15. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215
16. Ayala-Figueroa RI, Martínez-Miranda R, Estrada-Guzmán JD. Cálculo de curvas ROC utilizando una hoja de cálculo. *Revista Electrónica de PortalesMedicos.com*. 2019 Feb 2. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/calculo-curvas-roc-utilizando-una-hoja-calculo>
17. Futema M, Bourbon M, Williams M, Humphries SE. Clinical utility of the polygenic LDL-C SNP score in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2018;277:457-463. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006
18. Rieck L, Barday F, Grenkowitz T, Bertram L, Helmuth J, Mischung C, et al. Mutation spectrum and polygenic score in German patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2020;98(5):457-467. DOI: 10.1111/cge.13826
19. Lima IR, Tada MT, Oliveira TGM, Jannes CE, Bensenor I, Lotufo PA, et al. Polygenic risk score for hypercholesterolemia in a Brazilian familial hypercholesterolemia cohort. *Atheroscler Plus*. 2022;28(49):47-55. DOI: 10.1016/j.athplu.2022.06.002
20. Medeiros AM, Alves AC, Miranda B, Chora JR, Bourbon M; Investigators of the Portuguese FH Study. Unraveling the genetic background of individuals with a clinical familial hypercholesterolemia phenotype. *J Lipid Res*. 2024;65(2):100490. DOI: 10.1016/j.jlr.2023.100490
21. Sala A, Penacino G, Corach D. Comparison of allele frequencies of eight STR loci from Argentinian Amerindian and European populations. *Hum Biol*. 1998;70(5):937-947. Disponible en: <https://digitalcommons.wayne.edu/humbiol/vol70/iss5/7>
22. Bobillo MC, Zimmermann B, Sala A, Huber G, Röck A, Bandelt HJ, et al. Amerindian mitochondrial DNA haplogroups predominate in the population of Argentina: towards a first nationwide forensic mitochondrial DNA sequence database. *Int J Legal Med*. 2010;124(4):263-268. DOI: 10.1007/s00414-009-0366-3