

Risco poligénico

my HealthScore

Teste de risco poligénico de doenças comuns



myHealthScore

O que é o myHealthScore?

myHealthScore é o teste de rastreio genético que **permite conhecer o risco do paciente vir a apresentar doenças multifatoriais comuns**. O teste determina um risco genético até então despercebido, que permite detetar um maior número de pessoas em risco.

Quais são as vantagens?

- Permite quantificar o risco genético agregado, disperso ao longo do genoma, associado a uma doença concreta.
- Estima o risco de doença e de como esta varia ao longo da vida.
- Pode ser realizado antes do aparecimento dos fatores de risco clínicos, permitindo uma abordagem preventiva mais eficaz.
- Realiza-se uma vez na vida e a integração do resultado em calculadoras de risco melhora o seu poder de previsão.
- Informação independente e complementar de fatores de risco tradicionais e ao estudo de painéis genéticos.

Para quem é indicado?

O teste é indicado para adultos proativos no cuidado da sua saúde. O resultado permite conhecer o risco de apresentar ao longo da vida, as doenças analisadas, para que possam ser definidas **estratégias preventivas e alterações nos hábitos de vida**, com foco na redução do risco.

O que é o risco poligénico?

A maioria das doenças comuns tem uma componente poligénica, ou seja, existe um fator de risco hereditário, que não está associado a uma única variante no genoma, mas sim a centenas ou milhares de variantes que representam o risco derivado de uma diversidade de vias biológicas.¹

Cada variante comporta um risco pequeno ou moderado, que integrado numa pontuação global única, permite uma avaliação conjunta com outros fatores de risco e estilos de vida.

Qual é o tipo de amostra necessário?

O teste pode ser efetuado com uma amostra de saliva ou sangue, que é submetida a sequenciação, através da tecnologia NGS e a análise com um software com marcação CE.

Os fatores genéticos explicam cerca de 40% do risco de doenças comuns, como a diabetes tipo 2 ou a doença arterial coronária.^{2,3}

Quais são as doenças abrangidas?

myHealthScore permite conhecer o risco de apresentar as seguintes doenças:

Doença cardiovascular



> 2 milhões de variantes

Diabetes tipo 2



> 600.000 variantes

Cancro da mama



> 550.000 variantes

Cancro da próstata



> 650.000 variantes

É possível solicitar myHealthScore com avaliação do risco cardiovascular, da diabetes tipo 2 ou cancro, em separado ou em conjunto.

Aplicação clínica



Doença cardiovascular

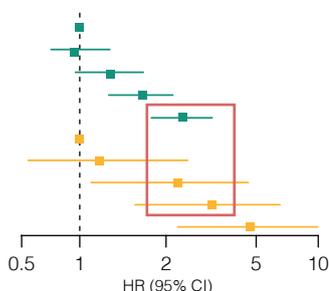
Inclui o risco do paciente apresentar: doença arterial coronária (DAC), fibrilhação auricular, painel lipídico (triglicerídeos e colesterol LDL e HDL) e hipertensão.



1 em cada 4 caso de doença arterial coronária não são detetados através da avaliação de fatores clínicos.⁵

Os protocolos atuais da prevenção de DAC recomendam a utilização de estatinas em pessoas com níveis de c-LDL >190 mg/dl. Esta abordagem pode excluir da estratégia de prevenção primária cerca de 4% da população que apresenta um risco poligénico elevado.⁶ Estas pessoas são aquelas que mais beneficiam da implementação de estratégias de redução dos níveis de c-LDL.^{7,8} Nos pacientes com um resultado de alto risco de DAC, este pode ser reduzido até 50% ao longo da vida, através de alterações no estilo de vida.⁹

Group	LDL-C (mg/dL)	HR (95%CI)
Int PRS	<100	1
	100 - <130	0.94 (0.71-1.24)
	130 - <160	1.25 (0.95-1.63)
	160 - <190	1.62 (1.23-2.13)
	≥ 190	2.34 (1.75-3.14)
High PRS	<100	1
	100 - <130	1.15 (0.54-2.46)
	130 - <160	2.23 (1.08-4.59)
	160 - <190	3.14 (1.52-6.5)
	≥ 190	4.71 (2.23-9.94)



As pessoas com um nível médio de c-LDL (130-160 mg/dL), detetado com myHealthScore, apresentam em média, um risco de DAC semelhante às pessoas com níveis elevados de c-LDL (>190 mg/dL) detetado no myHealthScore.¹⁰

Gráfico adaptado de Bolli et al 2021.

A Veritas disponibiliza uma calculadora no seu site, que permite integrar o resultado **myHealthScore**, juntamente com outros fatores de risco, para conhecer o risco absoluto do paciente.



myHealthScore pode identificar até 20 vezes mais pessoas com risco de DAC, comparável ou superior ao associado a mutações de hipercolesterolemia familiar.⁴



Diabetes tipo 2

A diabetes tipo 2 pode apresentar-se em pessoas de meia idade e idosos. A probabilidade de desenvolver diabetes tipo 2 aumenta a partir dos 45 anos e o risco aumenta quando existem antecedentes familiares ou excesso de peso.¹¹ **myHealthScore** permite conhecer o risco de diabetes tipo 2, para dar início a uma estratégia dietética, de estilo de vida ou de farmacologia que possibilite a sua prevenção



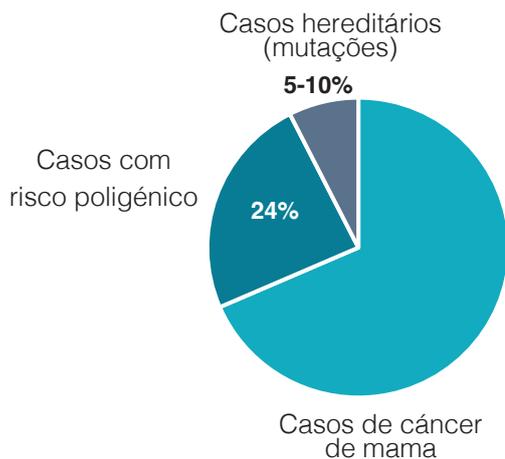
8 em cada 10 pessoas pré-diabéticas desconhecem a sua condição e as possibilidades de prevenção.¹²



Cancro da mama

Apenas 5-10% dos casos de cancro da mama são considerados de origem hereditária, sendo os restantes considerados esporádicos.¹³ Nos casos esporádicos, myHealthScore avalia um componente genético despercebido até à data, que atua como fator de risco adicional a outros fatores clínicos. O resultado do teste permite:

- Adaptar o início do rastreio de cancro da mama em pacientes com risco elevado.
- Melhorar a precisão das calculadoras de risco avançadas, que integram o risco poligénico como fator de risco adicional.¹
- Reflete um risco hereditário na ausência de mutações.
- Em mulheres que apresentam mutações com baixa penetrância, oferece informação adicional acerca do risco da doença.^{14,15}



As mulheres que apresentam percentis de risco mais elevados podem apresentar até o dobro do risco das mulheres com um resultado médio no myHealthScore

Através do myHealthScore é possível detetar até 24% mais de casos de cancro da mama considerados esporádicos.¹⁶



1 em cada 8

mulheres será diagnosticada com cancro da mama ao longo da sua vida.¹⁷



7 em cada 10

mulheres diagnosticadas com cancro da mama não têm antecedentes familiares.¹⁸



2 em cada 10

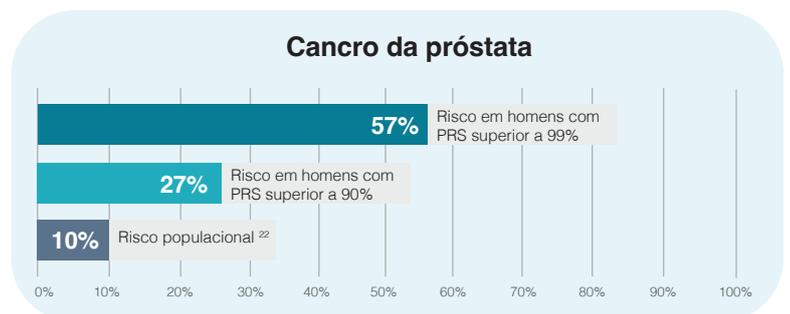
mulheres diagnosticadas com cancro da mama têm menos de 50 anos.¹⁹



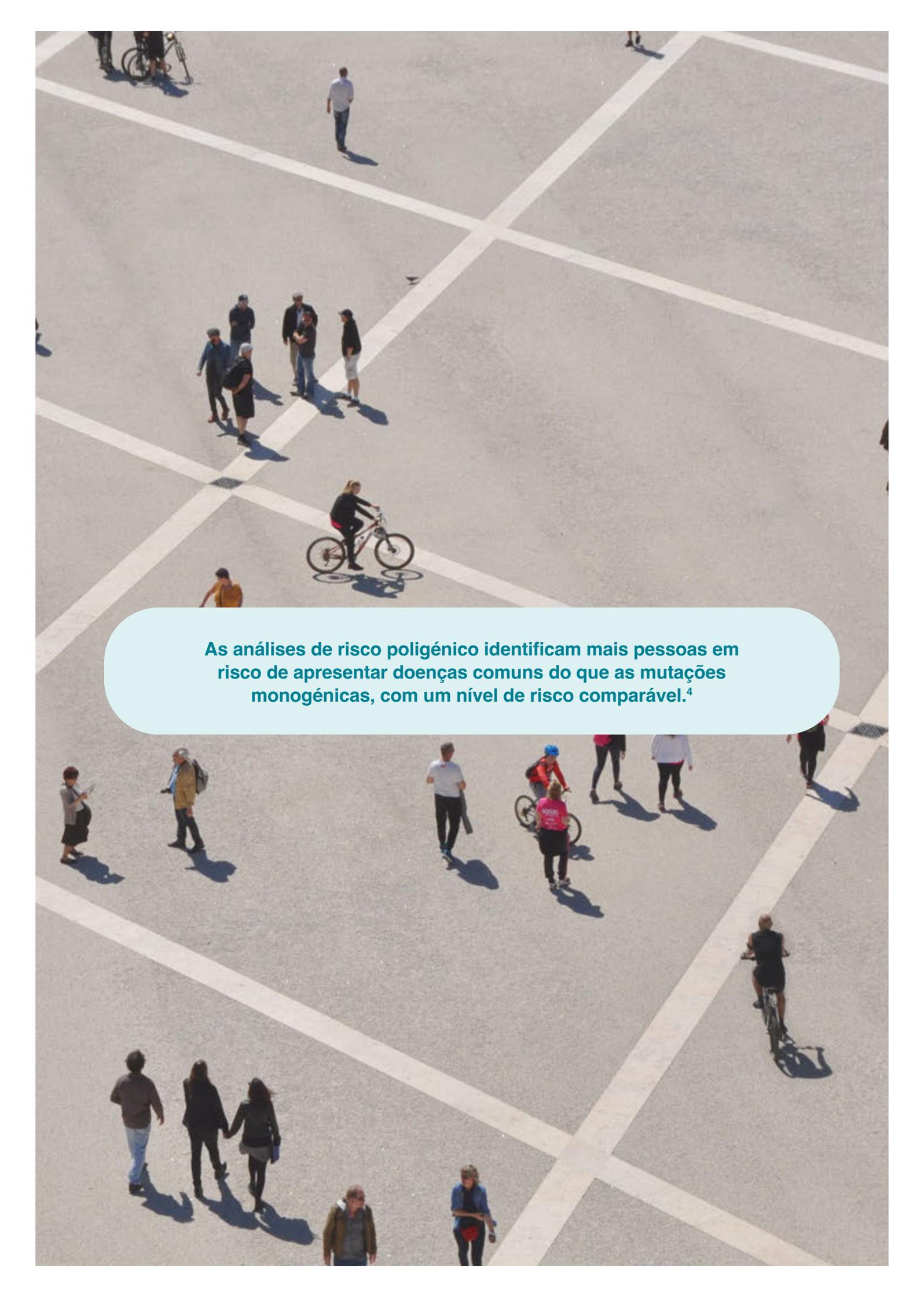
Cancro da próstata

A avaliação do risco de cancro da próstata é oportunista e orientada principalmente para a avaliação de antecedentes familiares, níveis de PSA e de observação física. O resultado implica geralmente uma importante taxa de sobrediagnóstico e de sobretratamento.²⁰ Ao realizar myHealthScore, poderá integrar o risco poligénico nas análises de saúde, proporcionando uma informação mais precisa e completa sobre o risco do paciente.

Homens com **risco poligénico mais elevado, apresentam um risco cerca de 5.7 vezes superior de sofrer de cancro da próstata**, comparativamente com homens com um resultado médio. Os homens nos 10% mais elevados de risco poligénico apresentam um risco 2,7 vezes superior ao da população masculina geral, pelo que esta é uma ferramenta importante de rastreio.



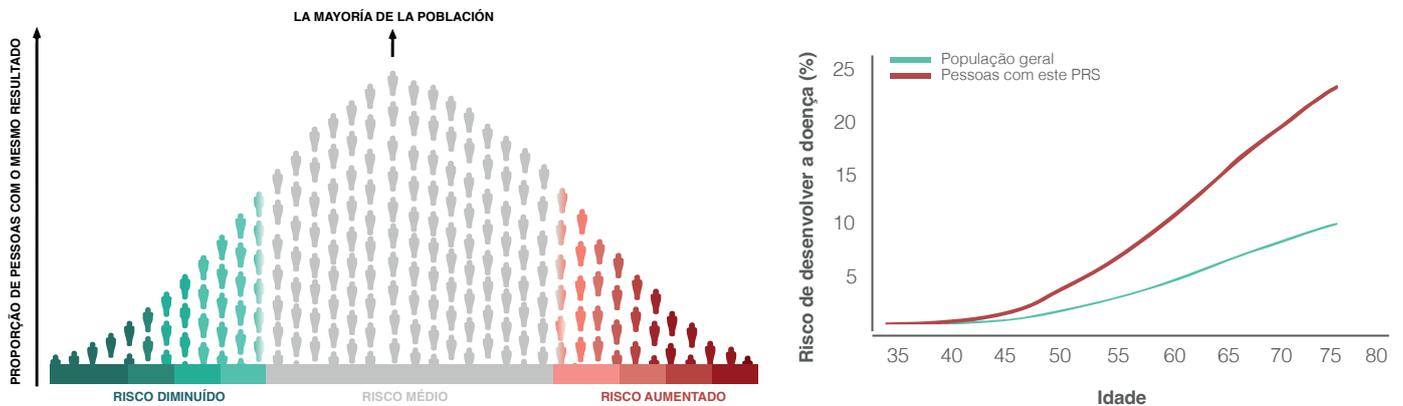
Risco de cancro da próstata ao longo da vida

An aerial photograph of a city intersection. The street is paved with asphalt and marked with white lines forming a grid. Several people are walking across the intersection, and a few are riding bicycles. The scene is brightly lit, casting distinct shadows on the pavement. A light blue rounded rectangle is overlaid on the center of the image, containing text.

As análises de risco poligénico identificam mais pessoas em risco de apresentar doenças comuns do que as mutações monogénicas, com um nível de risco comparável.⁴

Como são apresentados os resultados?

Os resultados incluem o percentil de risco do paciente relativamente à população no geral, bem como o risco ao longo da vida. Adicionalmente, é efetuada uma análise básica à ascendência do paciente, com o objetivo de ajustar a análise de risco em função desta informação.



As doenças complexas têm, regra geral, um início tardio e o risco acumula-se com o tempo, à medida que a exposição ambiental e o envelhecimento progridem. O risco poligénico pode modificar esta trajetória de risco, aumentando-o ou reduzindo-o. **myHealthScore** permite saber se este risco aumenta em função da genética, permitindo implementar estratégias de prevenção ou de redução do risco, antes do aparecimento dos sintomas.

Variação genética das doenças humanas

Dentro das doenças comuns que afetam uma elevada percentagem da população, o risco genético apresenta-se de diferentes formas. Por um lado, as mutações captam o risco associado a uma via concreta alterada e que, como tal, aumenta o risco de doença substancialmente, mas que são muito pouco frequentes na população. Por outro lado, existe um risco mais disperso ao longo do genoma, mas que afeta uma percentagem muito maior da população. Este risco é determinado através da agregação de variantes comuns que, de forma individual, pressupõem um pequeno risco, mas que em conjunto, representadas através de uma pontuação, pressupõem um risco importante que até aqui passava despercebido.

Variação genética em doença arterial coronária

Variantes raras com um grande efeito

Estudos familiares

Variantes em *LDLR*, *PCSK9*, *APOB*

< 1 em cada 300^{7,23}
~ 1 em cada 200

Variantes comuns com efeito pequeno

Estudos GWAS

Entre centenas e milhares de variantes

~ 1 em cada 10¹

População com risco genético alto

Porquê agora?

As grandes bases de dados genéticos, com dados de pacientes, juntamente com os avanços na computação e na bioinformática, tornaram possível o desenvolvimento destas pontuações de risco e a respetiva incorporação em contexto clínico.

Referências

1. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet.* 2019;28(R2):R133-R142.
2. Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A. Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine. *Endocr Rev* 2019;40:1500–20.
3. Marston NA, et al. Predicting Benefit From Evolocumab Therapy in Patients With Atherosclerotic Disease Using a Genetic Risk Score: Results From the FOURIER Trial. *Circulation.* 2020;141(8):616-623.
4. Khera AV, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–1224.
5. Figtree GA, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet.* 2021;397(10279):1085-1094.
6. Aragam KG, et al. Limitations of Contemporary Guidelines for Managing Patients at High Genetic Risk of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 9;75(22):2769-2780.
7. Klarin D, Natarajan P. Clinical utility of polygenic risk scores for coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021;doi:10.1038/s41569-021-00638-w
8. Abraham G, et al. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2016 Nov 14;37(43):3267-3278.
9. Hasbani et al. American Heart Association's Life's Simple 7: Lifestyle Recommendations, Polygenic Risk, and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease *Circulation.* 2022;145:808–818
10. Bolli A, et al. Risk of Coronary Artery Disease Conferred by Low-Density Lipoprotein Cholesterol Depends on Polygenic Background. *Circulation.* 2021;143(14):1452-1454.
11. Wild S, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1047-53.
12. [cdc.gov/diabetes/library/features/truth-about-prediabetes.html](https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/truth-about-prediabetes.html)
13. Nielsen FC, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer.* 2016 Sep;16(9):599-612
14. Busby GB, et al. Genetic assessments of breast cancer risk that do not account for polygenic background are incomplete and lead to incorrect preventative strategies. 2021: doi.org/10.1101/2021.08.13.21262050
15. Mars N, et al. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. *Nat Commun.* 2020;11(1):6383. doi:10.1038/s41467-020-19966-5.
16. Datos internos; pendiente de publicación.
17. Boetes C. Update on screening breast MRI in high-risk women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(1):149-58, viii-ix.
18. Grzyski JJ, et al. Population genetic screening efficiently identifies carriers of autosomal dominant diseases. *Nat Med.* 2020;26(8):1235-1239.
19. Mackenzie CR. Breast cancer survivors' experiences of partner support and physical activity participation. *Psychooncology.* 2015;24(9):1197-203.
20. Jegerlehner S, et al; NICER Working Group. Recent incidence and surgery trends for prostate cancer: Towards an attenuation of overdiagnosis and overtreatment? *PLoS One.* 2019 Feb 4;14(2):e0210434.
21. Schumacher FR, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2018;50:928-936.
22. Bycroft C, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018;562:203-209.
23. Natarajan P, et al. Polygenic Risk Scoring for Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(16):1894–1897

Sobre o Grupo

A NIMGenetics e a Veritas Genetics combinam os seus conhecimentos e capacidades para oferecer a abordagem mais abrangente à genética médica, integrando a genómica preventiva e soluções avançadas de diagnóstico genético.

Ambas as empresas fazem parte do grupo *LetsGetChecked*, uma empresa global de cuidados de saúde com presença internacional, líder em inovação em genética e saúde digital, fornecendo soluções acessíveis e personalizadas para pacientes e profissionais de saúde em todo o mundo.

info@nimgenetics.com

