

Cardio Risk

é uma ferramenta ao serviço da medicina de precisão e do aconselhamento genético.





“

Os médicos estão acostumados a ver os casos mais graves, mas com a genética você está se antecipando.

Dr. Luis Izquierdo | Chief Medical Officer Veritas Genetics

CardioRisk



**Compromisso humano e tecnológico
com o diagnóstico e aconselhamento**

O que é CardioRisk?

É um serviço de diagnóstico de doenças cardiovasculares hereditárias que integra:

- O sequenciamento do exoma completo da Veritas, que apresenta um design otimizado para uma profundidade de sequenciamento de exoma mais homogênea.
- A análise sob a metodologia Double-check, de 100 genes selecionados por uma equipe de especialistas na classificação de variantes no campo das doenças cardíacas.^{1,2}
- Assessoria especializada pré e pós-teste ao especialista oferecido por médicos geneticistas.
- O armazenamento de dados de sequenciamento com uma ferramenta de bioinformática que permite o posterior acesso e reanálise das informações, se necessário.

A ESC, AHA y CCS^{3,4,5,6,7} recomendam que os pacientes com cardiomiopatia e canalopatia recebam aconselhamento genético.

Publicações científicas mostram que os estudos genéticos no campo das doenças cardíacas familiares são custos-efetivos.^{8,9}

O teste inclui todos os genes recomendados pela *American Heart Association* (Scientific Statement 2020).¹⁰

Informação técnica exoma completo Veritas

- Sequenciamento do exoma completo (WES) com cobertura média de 100x, sequenciando mais de 99% dos genes de interesse a ≥20x.
- Mais de 19.000 genes cobertos.
- A classificação das variantes é realizada de acordo com as diretrizes do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).
- A Veritas conta com uma equipe de curators especializados que realizam a interpretação com base nos conhecimentos científicos mais atualizados, com um software especializado desenvolvido para uma classificação detalhada de variantes.

Tipos de amostra

Amostras requisitadas:

- Saliva em kit específico fornecido pela Veritas
- Sangue total em EDTA
- DNA extraído de acordo com as especificações da Veritas

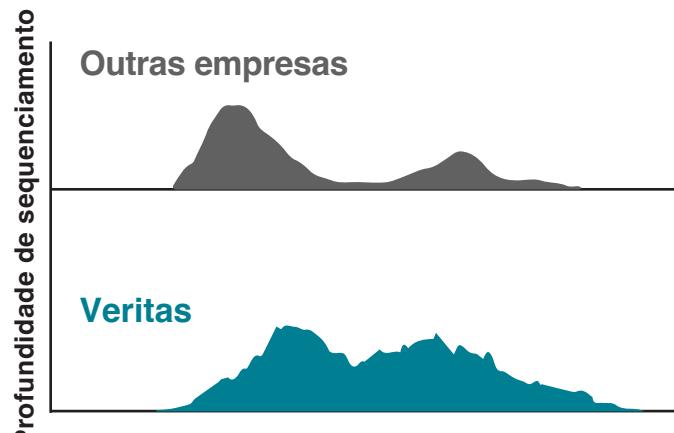
Aconselhamento ao especialista

Veritas fornece um serviço diferenciado, aconselhamento ao especialista na interpretação dos resultados de seu paciente, sempre que necessário.

Serviços adicionais

Uma vez que o teste CardioRisk foi realizado, é possível ampliar a análise genética para incluir:

- Outros genes de interesse do especialista
- Serviço de Exoma Diagnóstico
- Serviço de reanálise de dados para que o paciente se beneficie dos avanços do conhecimento científico¹¹



Exemplo de cobertura diferente de uma região específica no exoma com o WES da Veritas, comparado com outras empresas.

O sequenciamento do exoma completo (WES) é uma ferramenta apropriada para abordar a heterogeneidade genética presente na doença cardiovascular hereditária.

- Estudos recentes evidenciam uma melhora muito significativa no desempenho do diagnóstico utilizando o sequenciamento de exoma no que diz respeito ao uso de painéis.^{12,13}
- Observa-se um elevado número de casos no qual várias mutações são registradas simultaneamente.¹³
- As vantagens do exoma são mais proeminentes nos casos em que não há alta suspeita clínica e naqueles em que o paciente foi recuperado após um episódio de morte súbita.¹²

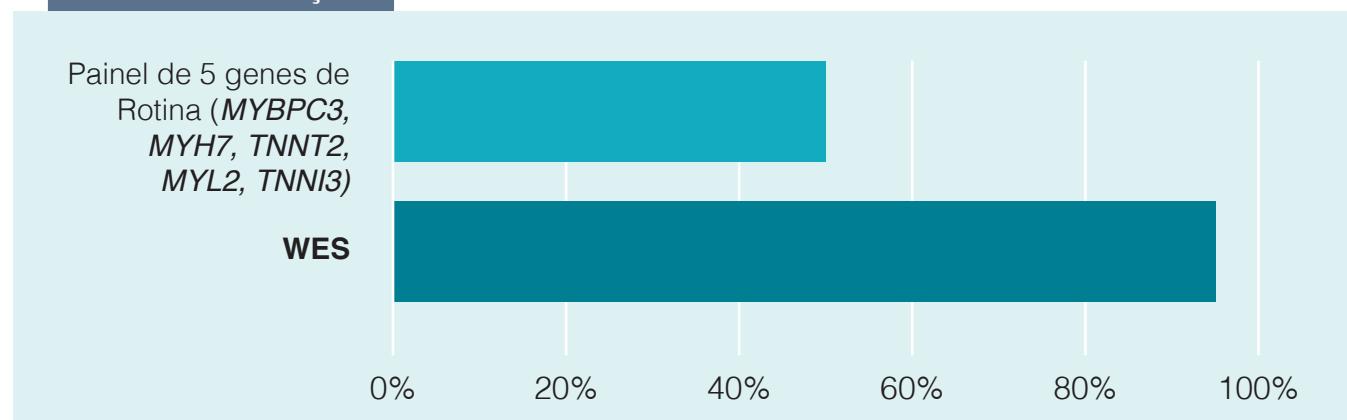
AUMENTO DO DESEMPENHOO DIAGNÓSTICO



Publicação: *Cardiovascular Genetics - AHA Journals*

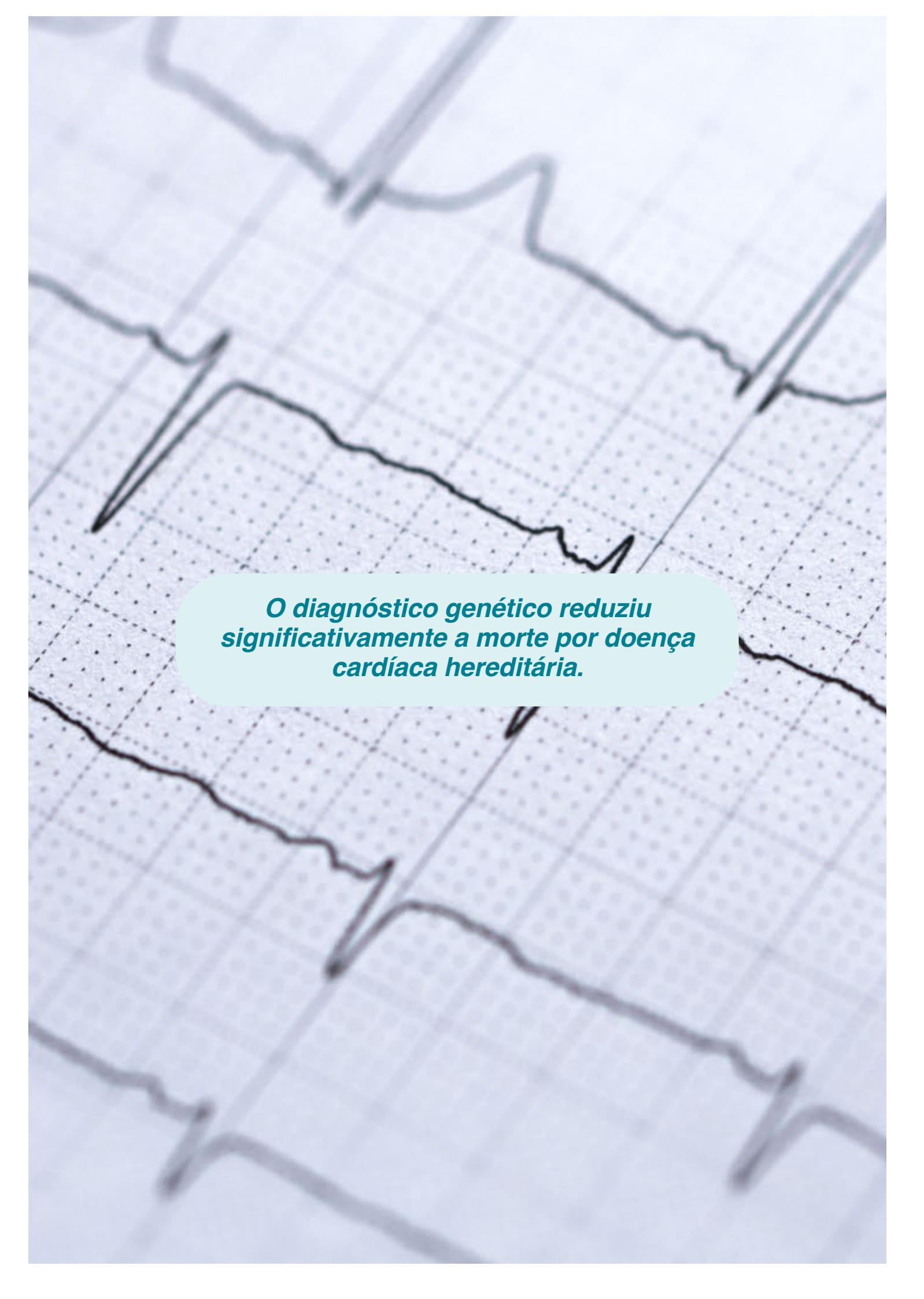
Estudo realizado pela Escola de Medicina de Yale, em 200 casos de entrada consecutiva, no contexto de doença cardiovascular de base hereditária (DCV), foi observado um aumento diagnóstico do 18% a 26,5% com o uso de exoma $p = 0,04$ ¹²

TAXA DE DETECÇÃO



Archives of Cardiovascular Diseases Supplements

Estudo multicêntrico em 200 casos de cardiomiopatia hipertrófica. O desempenho diagnóstico analisado é de 95% em comparação com os 50% registrado com um pequeno painel de 5 genes¹³ (60% com os genes usuais na prática normal na Espanha)^{4,14}



*O diagnóstico genético reduziu
significativamente a morte por doença
cardíaca hereditária.*

LISTA DE CARDIOPATIAS FAMILIARES E GENES ASSOCIADOS (AGRUPADAS POR CONDIÇÃO)

Cardiomiopatias primárias	Cardiomiopatia hipertrófica	<i>ACTC1, ACTN2, COX15, CSRP3, FHL1, FLNC, FXN, JPH2, LAMP2, LDB3, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, NEXN, NF1, PLN, PRKAG2, SLC25A4, TCAP, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, VCL</i>
	Cardiomiopatia dilatada	<i>ABCC9, ACTC1, ACTN2, BAG3, CRYAB, CSRP3, DES, DSG2, FKTN (FCMD), LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH7, NEXN, NF1, PLN, RBM20, SCN5A, TAZ, TCAP, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, VCL</i>
	Cardiomiopatia não compactada	<i>ACTC1, CSRP3, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH7, SCN5A, TAZ, TNNT2, TPM1, TTN</i>
	Displasia arritmogênica do ventrículo direito	<i>DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, LMNA, PKP2, PLN, RYR2, TGFB3, TMEM43, TTN</i>
	Cardiomiopatia restritiva familiar	<i>ACTC1, BAG3, DES, FLNC, MYH7, MYL2, MYL3, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN</i>
Cardiomiopatias metabólicas	Doença de Fabry	<i>GLA</i>
	Doença de Pompe	<i>GAA</i>
	Doença de Danon	<i>LAMP2</i>
	Síndrome de Barth	<i>TAZ</i>
	Amiloidose cardíaca familiar associada a transtirretina	<i>TTR</i>
Canalopatias - Arritmias	Síndrome do QT Curto	<i>KCNH2, KCNJ2, KCNQ1</i>
	Síndrome QT Longo & Romano-Ward	<i>CALM1, CALM2, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNQ1, SCN5A</i>
	Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen	<i>KCNE1, KCNQ1</i>
	Síndrome de Brugada	<i>CACNA1C, SCN5A</i>
	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	<i>CALM1, CALM3, CASQ2, RYR2, TRDN</i>
	Canalopatia em canal de potássio ATP- dependente	<i>ABCC9</i>
	Fibrilação auricular familiar	<i>ABCC9, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, LMNA, PRKAG2, RYR2, SCN5A, TNNI3, TNNT2</i>
	Wolf-Parkinson-White	<i>PRKAG2</i>
	Defeito familiar na condução cardíaca	<i>SCN5A</i>
	Síndrome de Marfan	<i>FBN1</i>
Síndromes com envolvimento vascular	Síndrome de Loeys-Dietz	<i>SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFBRI1, TGFBRI2</i>
	Aracnodactilia contractual congênita (Síndrome de Beals)	<i>FBN2</i>
	Aneurisma da aorta torácica, forma familiar	<i>ACTA2, ELN, FBN1, FLNA, LOX, MYH11, MYLK, NOTCH1, PRKG1, SMAD3, SKI, SLC2A10, SMAD4, TGFBRI1, TGFBRI2</i>
	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (tipo vascular)	<i>COL3A1</i>
	Síndrome de Noonan	<i>BRAF, KRAS, MAP2K1, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, SOS2</i>
RASopatias	Síndrome de LEOPARD	<i>BRAF, MAP2K1, PTPN11, RAF1</i>
	Síndrome cardio-facio-cutâneo	<i>BRAF, KRAS, MAP2K1, MAP2K2</i>
	Síndrome de Costello	<i>HRAS</i>
	Síndrome Noonan-like com cabelo anágeno frouxo (OMIM # 607721 # 617506)	<i>PPP1CB, SHOC2</i>
	Síndrome Noonan-like com ou sem leucemia mielomonocítica juvenil	<i>CBL</i>
	Ataxia de Friedreich com cardiomiopatia associada	<i>FXN</i>
Outras síndromes vinculadas a patologia cardíaca	Síndrome de Andersen-Tawil	<i>KCNJ2</i>
	Síndrome de Cantu	<i>ABCC9</i>
	Cardio-encéfalo-miopatia infantil fatal por deficiência de citocromo C oxidase	<i>COX15</i>
	Charcot-Marie-Tooth	<i>BAG3, LMNA</i>
	Cutis laxa	<i>EFEMP2</i>
	Distrofia muscular do tipo cinturas	<i>CAV3, FKTN (FCMD), LMNA, TCAP, TTN</i>
	Distrofia muscular distal	<i>MYH7</i>
	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	<i>EMD, FHL1, LMNA, TMEM43</i>
	Distrofia muscular tipo Fukuyama	<i>FKTN (FCMD)</i>
	Distrofia muscular associada a LMNA	<i>LMNA</i>
	Síndrome de Leigh	<i>COX15</i>
	Miopatia de início precoce com cardiomiopatia fatal (OMIM # 611705)	<i>TTN</i>
	Neurofibromatose	<i>NF1</i>
	Síndrome de Timothy	<i>CACNA1C</i>
	Síndrome de Walker-Walburg	<i>FKTN (FCMD)</i>
Outros fatores de risco (Cardiopatia Isquêmica)	Hipercolesterolemia familiar	<i>ABCG5, ABCG8, APOE, APOB, LDLR, LDLRAP1 (ARH), LIPA, PCSK9</i>

Referência

1. Ingles J, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12:e002460. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002460.
2. Walsh R, et al. Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes. *Eur Heart J.* 2017;38:3461–3468. doi:10.1093/eurheartj/ehw603.
3. Ackerman MJ, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2011;13(8):1077-1109. doi:10.1093/europace/eur245.
4. Authors/Task Force members, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
5. Charron P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31(22):2715-26. doi:10.1093/eurheartj/ehq271.
6. Gersh BJ, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of echocardiography, American Society of nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(25):e212-e260. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.011.
7. Gollob MH, et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. *Can J Cardiol.* 2011;27(2):232-245. doi:10.1016/j.cjca.2010.12.078.
8. Ingles J, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2012;98(8):625-630. doi:10.1136/heartjnl-2011-300368.
9. Perez MV, et al. Cost-effectiveness of genetic testing in family members of patients with long-QT syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4:76-84. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957365.
10. Musunuru K, et al. Genetic testing for inherited cardiovascular diseases: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13:e000067. doi:10.1161/HCG.0000000000000067.
11. Baker SW, et al. Automated clinical exome reanalysis reveals novel diagnoses. *J Mol Diagn.* 2019 Jan;21(1):38-48. doi:10.1016/j.jmoldx.2018.07.008.
12. Seidelmann SB, et al. Application of whole exome sequencing in the clinical diagnosis and management of inherited cardiovascular diseases in adults. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(1):e001573. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001573.
13. Nguyen K, et al. Genetic spectrum of hypertrophic cardiomyopathy revisited. Whole Exome Sequencing reveals extreme genetic heterogeneity, new gene mutations in a multicenter series of 200 patients. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements.* 2019;11(1):29. doi:10.1016/j.acvdsp.2018.10.059.
14. Binder J, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofilament mutations. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(4):459-467. doi:10.4065/81.4.459.

Bibliografia

- Zook JM, et al. Extensive sequencing of seven human genomes to characterize benchmark reference materials. *Sci Data* 2016;3:160025 doi: 10.1038/sdata.2016.25. PMID: 27271295
- Mandelker D et al. Navigating highly homologous genes in a molecular diagnostic setting: a resource for clinical next-generation sequencing. *Genet Med* 2016;18:1282-1289. PMID: 27228465
- Landrum MJ et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nuc Acids Res* 2016;44(1):D862–D868. doi: 10.1093/nar/gkv1222. PMID 26582918
- Richards S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424. PMID 25741868
- Stenson PD et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet* 2017;136:665-677. PMID: 28349240

Sobre a Veritas

A Veritas Genetics, uma empresa do grupo *LetsGetChecked*, é uma das líderes mundiais em sequenciamento genético avançado e interpretação clínica do exoma e do genoma completo, impulsionando a transição para a medicina personalizada e preventiva.

Usando tecnologias de última geração e os mais altos padrões de segurança, a Veritas Genetics ajuda indivíduos, profissionais de saúde e instituições em todo o mundo a entender e antecipar riscos genéticos, permitindo decisões de saúde mais informadas e proativas.

Com foco em inovação e acessibilidade, a Veritas Genetics transforma a maneira como entendemos e cuidamos da saúde em todas as fases da vida.



a [LetsGetChecked](#) company

infobrasil@veritasint.com | veritasint.com

