

Uso clínico dos testes genéticos em doenças cardiovasculares

ADRIANA BASTOS CARVALHO, MD, PHD

LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR DO CTC-INC

PROFESSORA ASSOCIADA DO IBCCF-UFRJ

Tópicos que serão abordados

↳ Doenças cardiovasculares de etiologia genética

↳ Revisão de conceitos genéticos

↳ Recomendações para o uso clínico dos testes genéticos

↳ Seleção do painel de genes para a investigação genética

↳ Desafios dos testes genéticos

↳ Impacto econômico do diagnóstico genético

Tópicos que serão abordados

↳ Doenças cardiovasculares de etiologia genética

↳ Revisão de conceitos genéticos

↳ Recomendações para o uso clínico dos testes genéticos

↳ Seleção do painel de genes para a investigação genética

↳ Desafios dos testes genéticos

↳ Impacto econômico do diagnóstico genético

Todas as doenças cardiovasculares têm um componente genético.

História familiar

Doenças monogênicas
ou oligogênicas

Cardiomiopatia hipertrófica
Síndrome do QT longo congênita
Hipercolesterolemia familiar
Síndrome de Marfan

Genes são a origem

Doenças complexas

Doença arterial coronariana
Infarto do miocárdio
Diabetes mellitus tipo 2
Obesidade

Genes são um dos
fatores

Cardiomiopatias

1. Hipertrofica
2. Dilatada
3. Restritiva
4. Não compactada
5. Arritmogênica do VD

Dislipidemias

1. Hipercolesterolemia familiar

Canalopatias

1. Síndrome do QT Longo
2. Síndrome do QT Curto
3. Síndrome de Brugada
4. Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
5. Doença progressiva da condução cardíaca

Aortopatias

1. Aneurismas e dissecções da aorta torácica hereditários (HTAAD)
2. Síndrome de Marfan
3. Síndrome de Loya-Dietz
4. Síndrome de Ehlers-Danlos do tipo IV

Tópicos que serão abordados

↳ Doenças cardiovasculares de etiologia genética

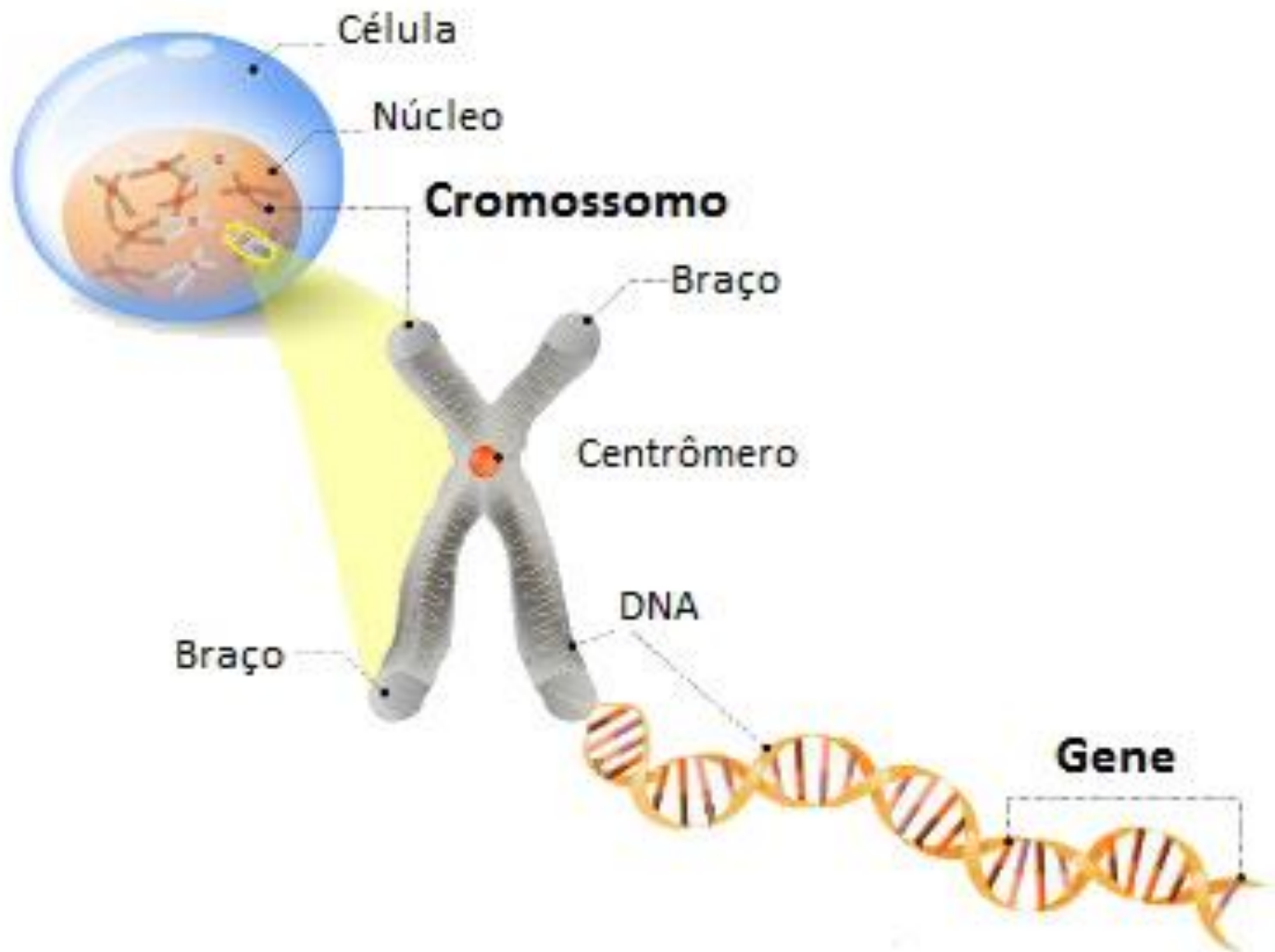
↳ Revisão de conceitos genéticos

↳ Recomendações para o uso clínico dos testes genéticos

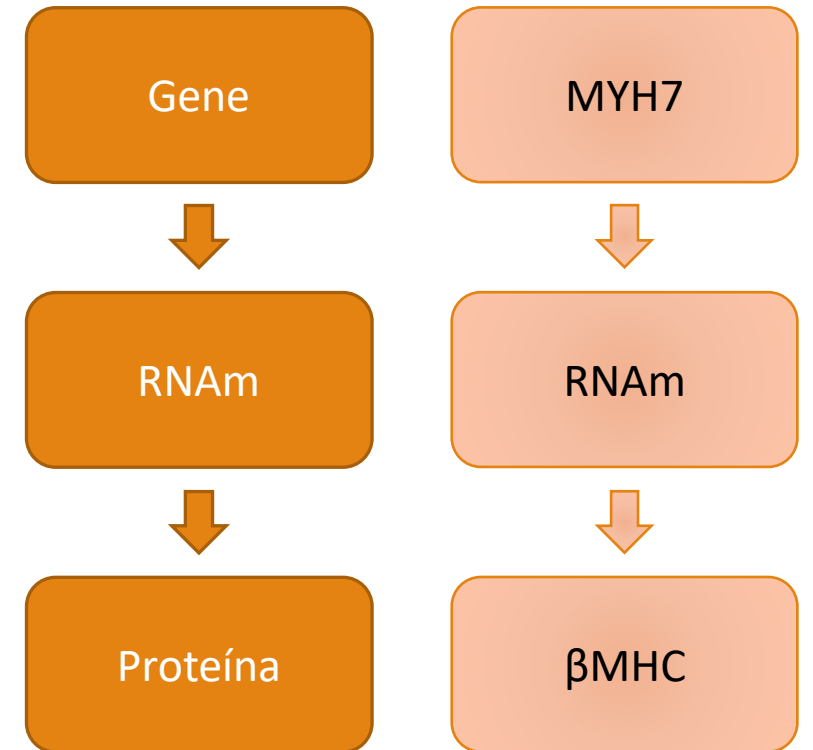
↳ Seleção do painel de genes para a investigação genética

↳ Desafios dos testes genéticos

↳ Impacto econômico do diagnóstico genético



Dogma central da biologia molecular



Variante

Variação na sequência do DNA em relação ao genoma de referência.

Genoma de referência: Projeto Genoma Humano (13 indivíduos).

Mutação

Variante que ocorre em menos de 1% da população.

Polimorfismo
(SNP)

Variante que ocorre em mais de 1% da população.

Single nucleotide polymorphism

Bancos de dados: gnomAD (amostras de 125.748 indivíduos saudáveis)

Frequência vs Patogenicidade

Variante

Variação na sequência do DNA em relação ao genoma de referência.

Genoma de referência: Projeto Genoma Humano (13 indivíduos).

Patogênica

Provavelmente
patogênica

Significado
desconhecido (VUS)

Variant of unknown significance

Benigna

Provavelmente
benigna

Critérios de classificação elaborados pela ACMG.
Richards S et al. Genet Med. 2015, 17(5):405-424.

Variante

Variação na sequência do DNA em relação ao genoma de referência.

Genoma de referência: Projeto Genoma Humano (13 indivíduos).

Somática

Variante que ocorre em células diferentes dos gametas e não pode ser transmitida à prole.

Germinativa

Variante em células germinativas (precursores dos gametas) que pode ser herdada e que, quando transmitida à prole, será incorporada em todas as células do organismo.

De novo

Variante que surge pela primeira vez em um membro da família como resultado de uma alteração genética na célula germinativa de um dos pais ou durante o início da embriogênese.

Tópicos que serão abordados

↳ Doenças cardiovasculares de etiologia genética

↳ Revisão de conceitos genéticos

↳ Recomendações para o uso clínico dos testes genéticos

↳ Seleção do painel de genes para a investigação genética

↳ Desafios dos testes genéticos

↳ Impacto econômico do diagnóstico genético

Cardiomiopatia hipertrófica

Diretrizes da ESC para o diagnóstico e manejo da cardiomiopatia hipertrófica (EHJ 2014, 35: 2733-2779).

Classe	Nível	Recomendação
I	B	É recomendado que pacientes que preenchem critérios para HCM realizem teste genético quando este possibilitar o rastreamento em cascata dos familiares.

Teste genético é importante para:

Diagnóstico diferencial de fenocópias.

Genes sindrômicos em que a hipertrofia ventricular pode ser encontrada de forma isolada.

- Doença de Fabry
 - Doença de Pompe
 - Doença de Danon
 - Cardiomiopatia PRKAG2
 - Desminopatia
 - Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
 - Síndrome de Noonan
 - Miopatia miofibrilar
 - Síndrome de Timothy
 - Amiloidose por transtirretina
- Doenças de armazenamento do glicogênio

Hipercolesterolemia familiar

Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017
(Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/img/pockets/pocketbook-dislipidemias.pdf>).

Classe	Nível	Recomendação
I	A	O diagnóstico genético deve ser oferecido para pacientes com diagnóstico definitivo ou provável de HF com o objetivo de viabilizar o rastreamento familiar em cascata de maneira mais custo-efetiva.

HTAAD não sindrômicos

Diretrizes da ESC para o diagnóstico e tratamento de doenças aórticas (EHJ 2014, 35: 2873-2926).

Classe	Nível	Recomendação
I	C	Quando houver alta suspeita clínica de HTAAD, é recomendado que o paciente seja referido a um geneticista para investigação familiar e testes moleculares.

Síndrome do QT longo

AHA/ACC/HRS Manejo de Arritmias Ventriculares e Prevenção de Morte Súbita Cardíaca 2017 (Circulation 2018, 138(13): e272-e391).

Classe	Nível	Recomendação
I	B-NR	É recomendado que pacientes com suspeita clínica de SQTl realizem teste genético e recebam aconselhamento genético.

Risk for Life-Threatening Cardiac Events in Patients With Genotype-Confirmed Long-QT Syndrome and Normal-Range Corrected QT Intervals

Goldenberg et al. JACC 2011, 57: 52-59
3386 pacientes

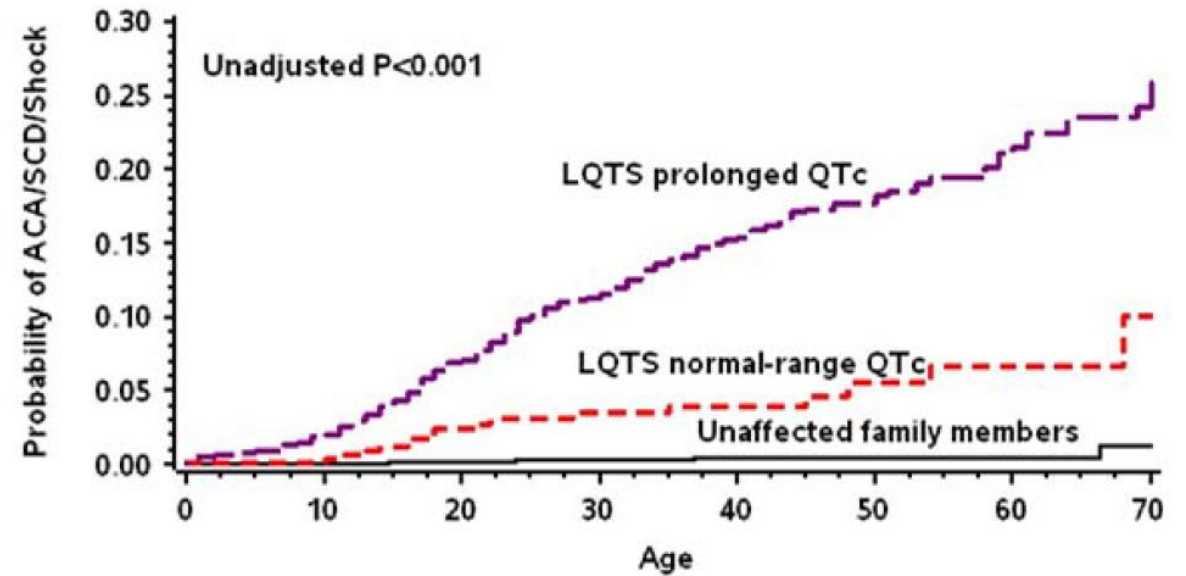


Table 2 Multivariate Analysis: Risk for ACA or SCD Among the 3 Genotype and QTc Categories*

Genotype and QTc Subgroup	HR	95% CI	p Value
LQTS with prolonged QTc interval vs. unaffected family members	36.53	13.35-99.95	<0.001
LQTS with normal-range QTc interval vs. unaffected family members	10.25	3.34-31.46	<0.001
LQTS with normal-range QTc interval vs. LQTS with prolonged QTc interval	0.28	0.16-0.49	<0.001

Classe	Nível	Recomendação
Ila	B-NR	É razoável que pacientes assintomáticos com SQTl e QTc < 470 ms recebam terapia crônica com beta-bloqueadores.

Tópicos que serão abordados

↳ Doenças cardiovasculares de etiologia genética

↳ Revisão de conceitos genéticos

↳ Recomendações para o uso clínico dos testes genéticos

↳ Seleção do painel de genes para a investigação genética

↳ Desafios dos testes genéticos

↳ Impacto econômico do diagnóstico genético

Como solicitar o teste?



Feito com saliva ou sangue.



Pode ser coletado em casa e enviado pelos Correios.



Selecionar o painel de genes.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL REPORT

ClinGen — The Clinical Genome Resource

Heidi L. Rehm, Ph.D., Jonathan S. Berg, M.D., Ph.D., Lisa D. Brooks, Ph.D., Carlos D. Bustamante, Ph.D., James P. Evans, M.D., Ph.D., Melissa J. Landrum, Ph.D., David H. Ledbetter, Ph.D., Donna R. Maglott, Ph.D., Christa Lese Martin, Ph.D., Robert L. Nussbaum, M.D., Sharon E. Plon, M.D., Ph.D., Erin M. Ramos, Ph.D., Stephen T. Sherry, Ph.D., and Michael S. Watson, Ph.D., for ClinGen

Critical Questions of the Program

Is this gene associated with a disease?
Clinical validity

Is this variant causative?
Pathogenicity

Is this information actionable?
Clinical usefulness

ClinGen é uma iniciativa do NIH cujo objetivo é construir uma base de dados central que defina a relevância clínica dos genes e variantes para uso na medicina de precisão e em pesquisa.

Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome

THE PRESENT AND FUTURE

JACC SCIENTIFIC EXPERT PANEL

Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia

JACC Scientific Expert Panel



Circulation: Genomic and Precision Medicine

ORIGINAL ARTICLE



Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2018 THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION.
PUBLISHED BY ELSEVIER. ALL RIGHTS RESERVED.

VOL. 72, NO. 6, 2018

Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection



Tópicos que serão abordados

↳ Doenças cardiovasculares de etiologia genética

↳ Revisão de conceitos genéticos

↳ Recomendações para o uso clínico dos testes genéticos

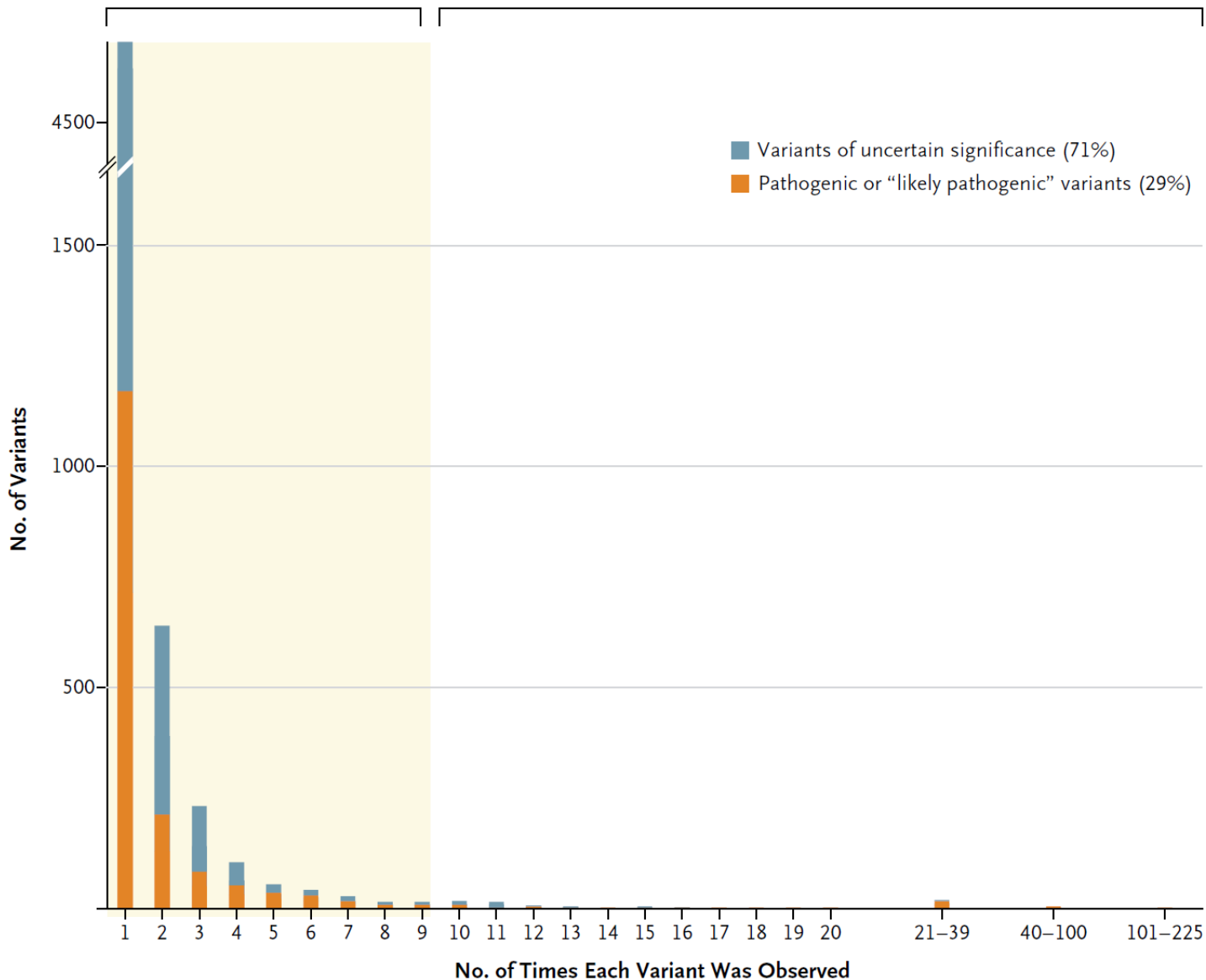
↳ Seleção do painel de genes para a investigação genética

↳ Desafios dos testes genéticos

↳ Impacto econômico do diagnóstico genético

83% of patients have variants that are rare or of uncertain clinical significance (5776 variants)

17% of patients have pathogenic or "likely pathogenic" variants seen ≥ 10 times (63 variants)



O genoma humano tem mais de 80 milhões de variantes.

Determinação da patogenicidade é um enorme desafio.

Impacto sobre a vida do paciente e de seus familiares.

Especialização cada vez maior dos profissionais responsáveis pela classificação.

Critérios de classificação gene-específicos.

A clínica é soberana

Desafios são semelhantes aos de qualquer exame complementar.

- O genótipo não deve ser usado para presumir o fenótipo.
- A chance de encontrar uma variante rara em qualquer indivíduo é enorme.
- É fundamental que a solicitação do teste genético seja guiada pelos achados clínicos.

AHA/ACC/HRS Manejo de Arritmias Ventriculares e Prevenção de Morte Súbita Cardíaca 2017 (Circulation 2018, 138(13): e272-e391).

Classe	Nível	Recomendação
I	B-NR	É recomendado que parentes de primeiro grau de vítimas de MS antes dos 40 anos realizem teste genético e recebam aconselhamento genético conforme indicado pelos achados clínicos.



The Promise and Peril of Precision Medicine: Phenotyping Still Matters Most

Jaeger P. Ackerman, BA; Daniel C. Bartos, PhD; Jamie D. Kapplinger, BS;
David J. Tester, BS; Brian P. Delisle, PhD; and Michael J. Ackerman, MD, PhD

- Paciente de 13 anos, sexo masculino, faleceu durante o sono. A autópsia inicial foi inconclusiva.
- A avaliação clínica dos pais e do irmão não mostrou alterações.
- Holter de 21 dias do irmão mostrou breve episódio de taqui supra paroxística interpretada com NSVT.
- Diagnóstico de QT longo e implante de CDI.
- Posteriormente, o teste genético do irmão mostrou uma variante no KCNQ1, que foi encontrada em mais de 24 parentes.
- Estudos funcionais não mostraram efeito funcional da variante no KCNQ1.
- Estudo expandido com amostra do caso índice e dos pais mostrou uma variante *de novo* no gene DES.

Ackerman et al. Mayo Clin Proc 2016, 91: 1606-1616

Tópicos que serão abordados

↳ Doenças cardiovasculares de etiologia genética

↳ Revisão de conceitos genéticos

↳ Recomendações para o uso clínico dos testes genéticos

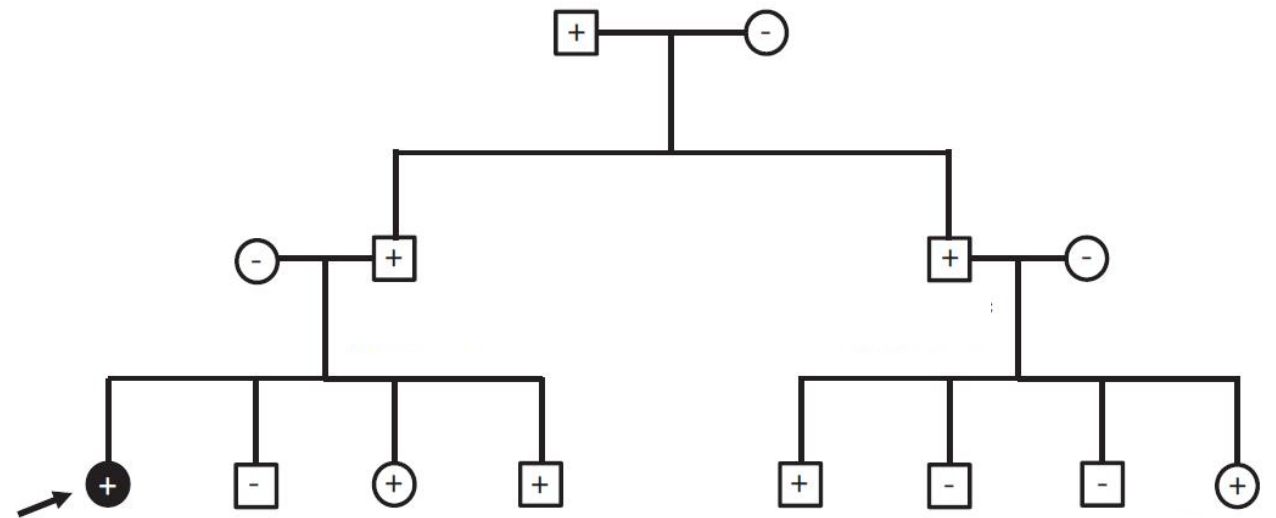
↳ Seleção do painel de genes para a investigação genética

↳ Desafios dos testes genéticos

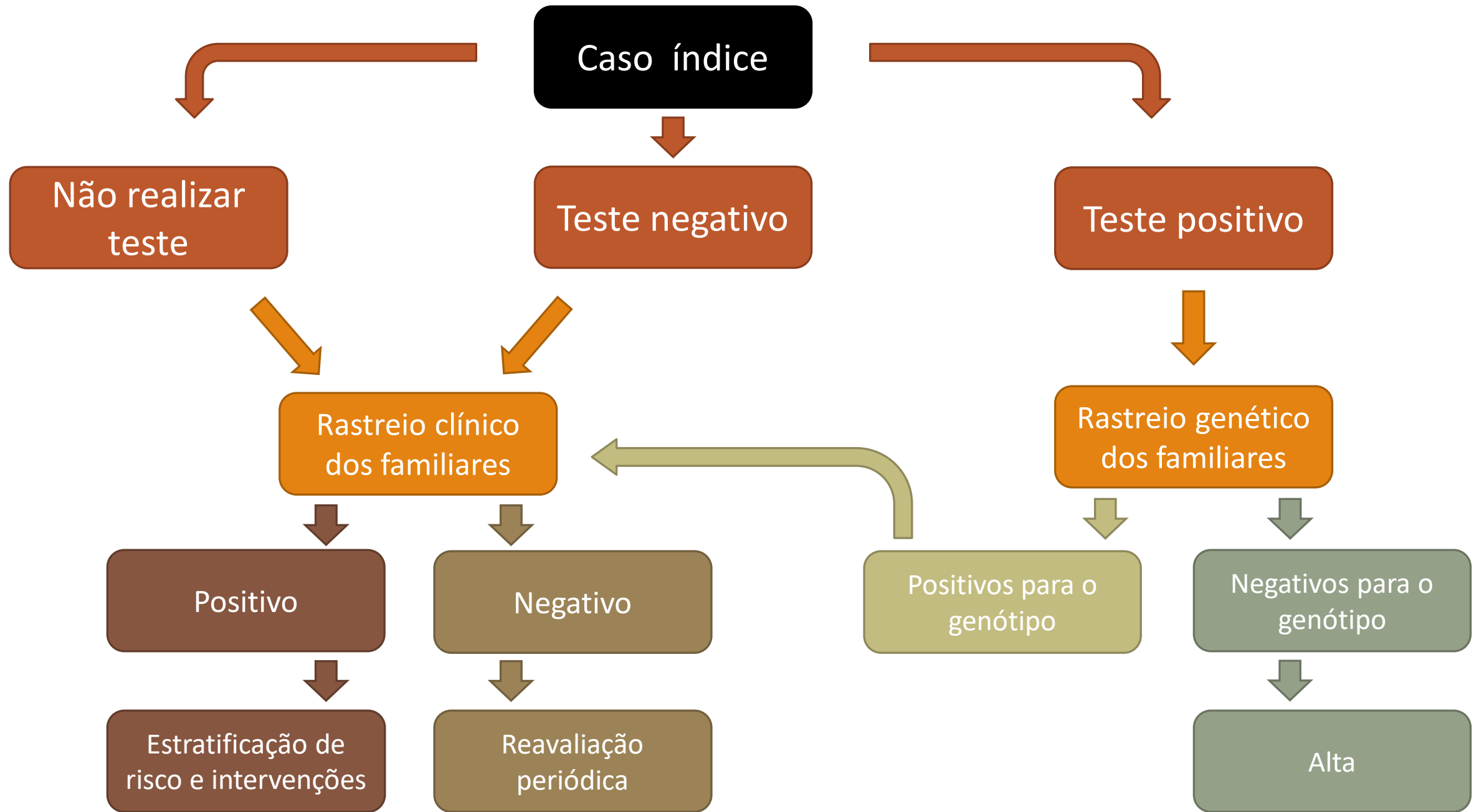
↳ Impacto econômico do diagnóstico genético

Rastreo em cascata dos familiares

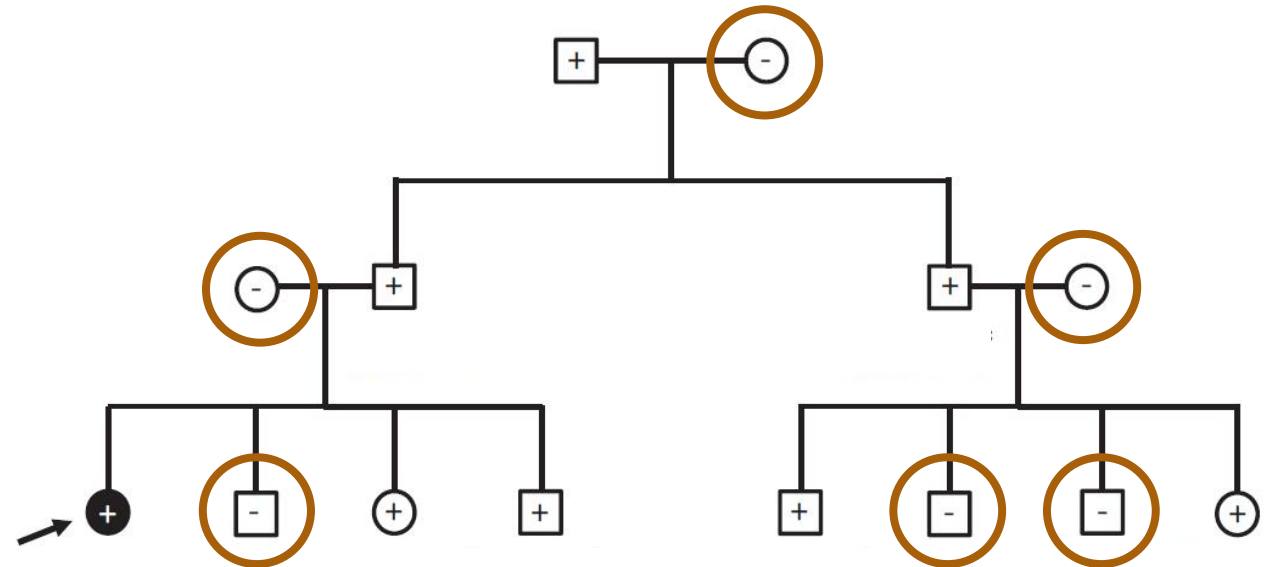
Testes em cascata começando com os parentes de primeiro grau.



Stutzman et al. Heart Rhythm Case Rep 2019, 5: 163-168



Rastreio em cascata dos familiares



Stutzman et al. Heart Rhythm Case Rep 2019, 5: 163-168



European Heart Journal (2010) 31, 926–935
doi:10.1093/eurheartj/ehq067

SPECIAL ARTICLE

DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model

Sarah Wordsworth^{1*}, José Leal¹, Edward Blair^{2,3}, Rosa Legood⁴, Kate Thomson⁵, Anneke Seller⁵, Jenny Taylor⁶, and Hugh Watkins³

Incidência de 1:500

Brasil: 400.000 pessoas

Alto risco de morte súbita



European Heart Journal (2017) 38, 1832–1839
doi:10.1093/eurheartj/ehx111

CLINICAL RESEARCH

Prevention and epidemiology

Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK

Marion Kerr¹, Robert Pears², Zofia Miedzybrodzka³, Kate Haralambos⁴, Moyra Cather⁵, Melanie Watson⁶, and Steve E. Humphries^{7*}

Incidência de 1:250

Brasil: 800.000 pessoas

Risco de evento coronariano antes dos 50 anos = 50%

Tratamento com estatinas na infância

Table 1 Screening strategies evaluated

Strategy	Genetic counselling	Clinical follow-up of those with initial negative test result	SCD prevention measure ^a
Cascade clinical	Yes	No	ICD
Cascade genetic	Yes	No	ICD
Cascade clinical (5yr surveillance)	Yes	Yes	ICD
Cascade genetic (5yr surveillance)	Yes	Yes ^b	ICD

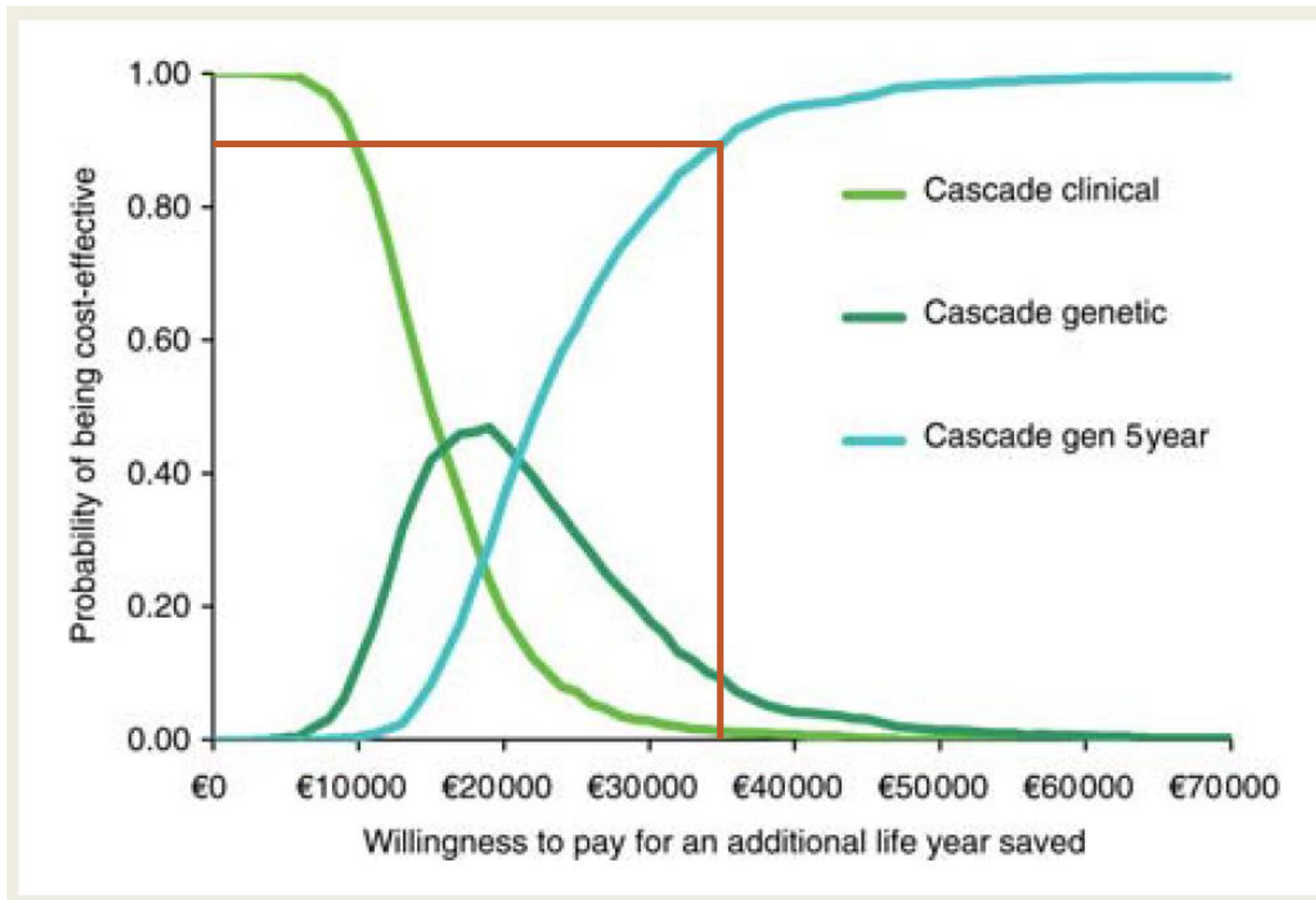
^aFor positive high risk diagnostic results.

^bFor those whose parent's HCM mutation was not identified.

Table 4 Expected years of life and costs by strategy (family scenario)

Strategy	Discounted lifetime cost per patient (€)	Discounted Life expectancy per patient (LY)	Incremental cost per life year (€/LY) ^a
Cascade Clinical	€14 872	43.61	
Cascade Genetic	€19 459	43.93	€14 397
Cascade Clinical (5 year surveillance)	€21 208	43.91	Dominated by genetic strategies
Cascade Genetic (5 year surveillance)	€21 803	44.04	€21 561

^aFigures are not exact due to rounding.



Disponibilidade para pagar por ano de vida salvo: €35.000

Hipercolesterolemia familiar

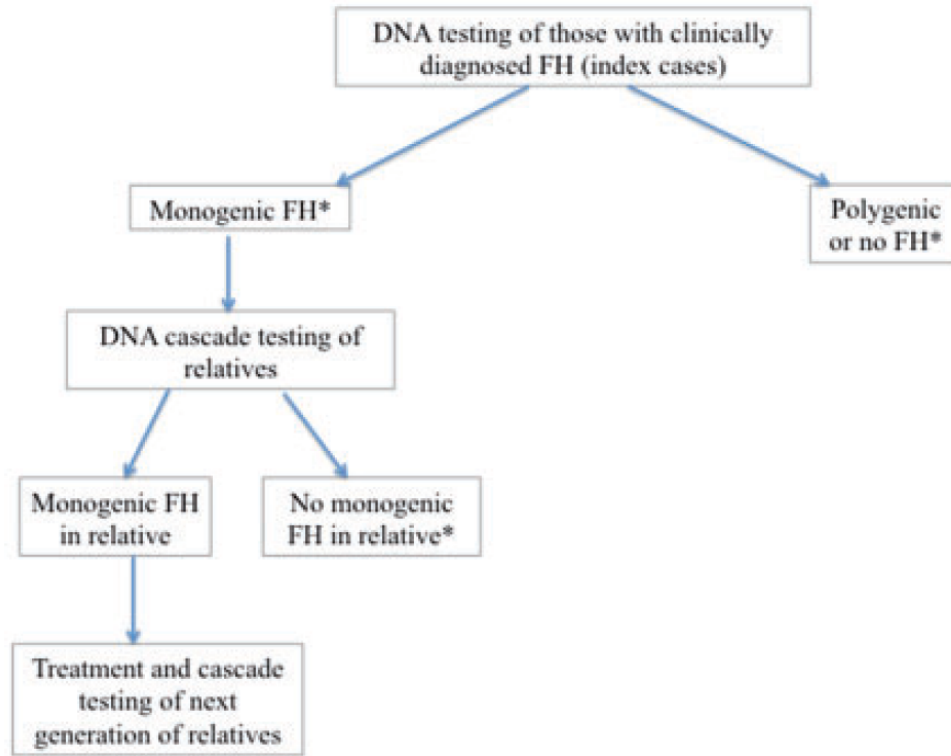


Figure 1 Structure of economic model.

*It is assumed that appropriate treatment is provided for index cases and, where applicable, for mutation-negative relatives. Any change to treatment for these groups as a result of DNA testing is outside the scope of the model.

Table 3 Estimated adverse events averted (cumulative) per 1000 relatives tested

Years after testing	Myocardial infarction	Stroke	Unstable angina	Stable angina	Deaths
5	10	1	3	12	2
10	22	3	8	22	7
20	46	8	14	36	16
30	67	13	17	42	23

Table 4 Lifetime net cost, ICER and QALY impacts of cascade testing per tested relative

Age	Lifetime cost	Lifetime QALY gain	ICER
20–34	£2722	0.56	£4889
35–44	£2943	0.46	£6369
45–54	£2789	0.48	£5770
55–64	£2732	0.36	£7587
65–74	£2495	0.31	£8056
75+	£2285	0.21	£11072
Cohort	£2781	0.48	£5806

ICER, incremental cost effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted-life-year.

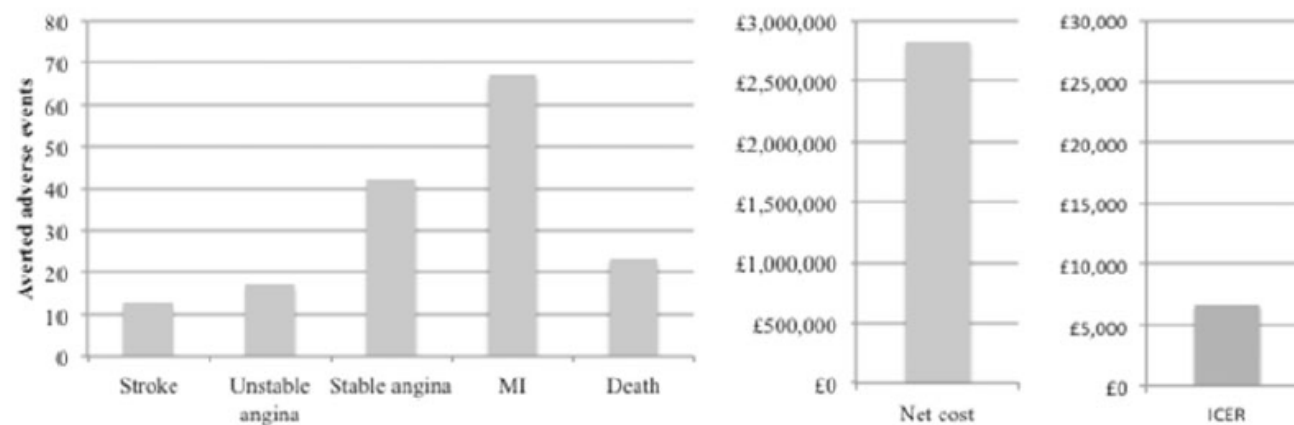


Figure 3 Adverse events averted, net cost and incremental cost effectiveness ratio after 30 years per 1000 relatives tested.

Conclusões

A realização de teste genético é uma recomendação classe I para cardiomiopatia hipertrófica, hipercolesterolemia familiar, HTAAD e SQT.

O teste genético pode ser útil em outras doenças para facilitar o rastreio dos familiares.

A escolha do painel de genes deve ser guiada pelo fenótipo e pelas recomendações do ClinGen.

A determinação da patogenicidade das variantes permanece um desafio, evidenciando a importância da experiência do laboratório para a correta interpretação dos resultados do sequenciamento.

Os testes genéticos são custo-efetivos em outros países. É preciso determinar se isso é válido no contexto brasileiro.

A solid orange vertical bar is positioned on the left side of the slide, extending from the top to the bottom.

Obrigada!

carvalhoab@biof.ufrj.br