

L'ereditarietà nel tumore della mammella: geni, e persone normali

GISCAD – Torino, 28 Settembre 2013

Paolo Bruzzi

Epidemiologia Clinica

IRCCS San Martino IST

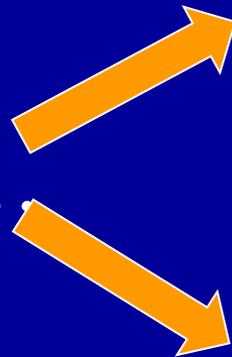
Genova -ITALY

L'ereditarietà nel tumore della mammella: geni, e persone normali

GENE

GENI: Plurale di...

GENIO



Se c'e' qualche "genio", dov'e' piu' facile
che stia?

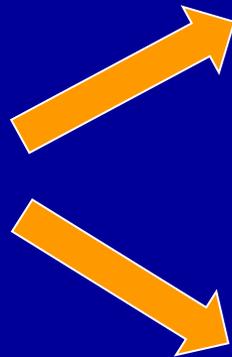
**Foundation for Genomics and Population
Health (PHG Foundation),
Cambridge, UK**

contro

Paolo Bruzzi
(Via Palestro 12/9, Genova)

L'ereditarietà nel tumore della mammella: geni, e persone normali

NORMALI



Che non presentano
anomalie

Che seguono una
distribuzione
Gaussiana

L'ereditarietà nel tumore della mammella: geni, e persone normali

PERSONE
NORMALI



Che non presentano
anomalie GENETICHE

Dibattito Ideologico (anni 50-70)

1. Il cancro e' una malattia genetica

Genetisti

2. Il cancro e' causato dall'ambiente

Epidemiologi

Il cancro e' una malattia dei geni

- Osservazioni su cellule neoplastiche
- Modelli di laboratorio
- Studi su cause/meccanismi
- Tumori ereditari

Nota

1. Il cancro e' una malattia genetica

a) Mutazioni somatiche

**b) Mutazioni/Polimorfismi cellule
germinali**

Cancri ereditari

- Rari
- Ereditarieta' di tipo Mendeliano
- Alta penetranza
- Sindromi relativamente omogenee
- Identificazione della mutazione responsabile(?)

Cancri e sindromi ereditari

- Retinoblastoma (Rb1)
- Neurofibromatosis (NF1 e NF2)
- Mult. End. Neopl. (Men1-2)
- Wilms tumor
- Li-Fraumeni S. (P53)
- Cromosomal fragility Syndrome
- Familial Polyposis (APC)
- HNPCC (hMSH2-hMLH1)
- Familial Melanoma
- Familial Breast Cancer (BRCA1-2)

Il cancro (mammario) e' dovuto a cause ambientali

- Variazioni geografiche/temporali (>8 volte)
- Variazioni negli emigranti (1-2 generazioni)
- Cancro da esposizioni professionali
 - Suore? Transessuali?
- Fattori di rischio individuali
(RX, Riproduzione, Ormoni, Dieta, etc.)
- Esperimenti animali

Cancro mammario e ambiente

- L'insieme di fattori NON EREDITARI puo' determinare variazioni di piu' di 10 volte nel rischio di un individuo di sviluppare cancro mammario
- In popolazioni non esposte ad alcuno di questi fattori, il c. mammario e' una malattia MOLTO RARA

Ambiente o Geni?

Visione tradizionale

Inherited Genetic
Mutations



Hereditary
Cancers

Environmental Factors



Somatic Mutations

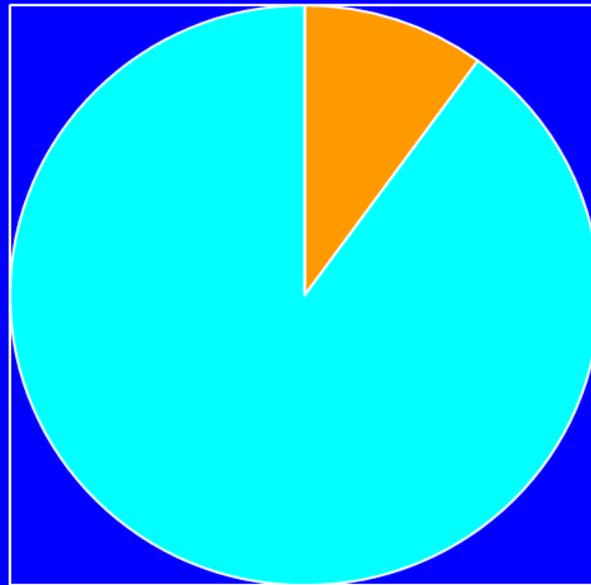


Environmental Cancers

Ambiente o Geni?

Visione Tradizionale

- Proporzione dei tumori dovuti all'ambiente e all'ereditarietà



■ **inherited**

■ **environmental**

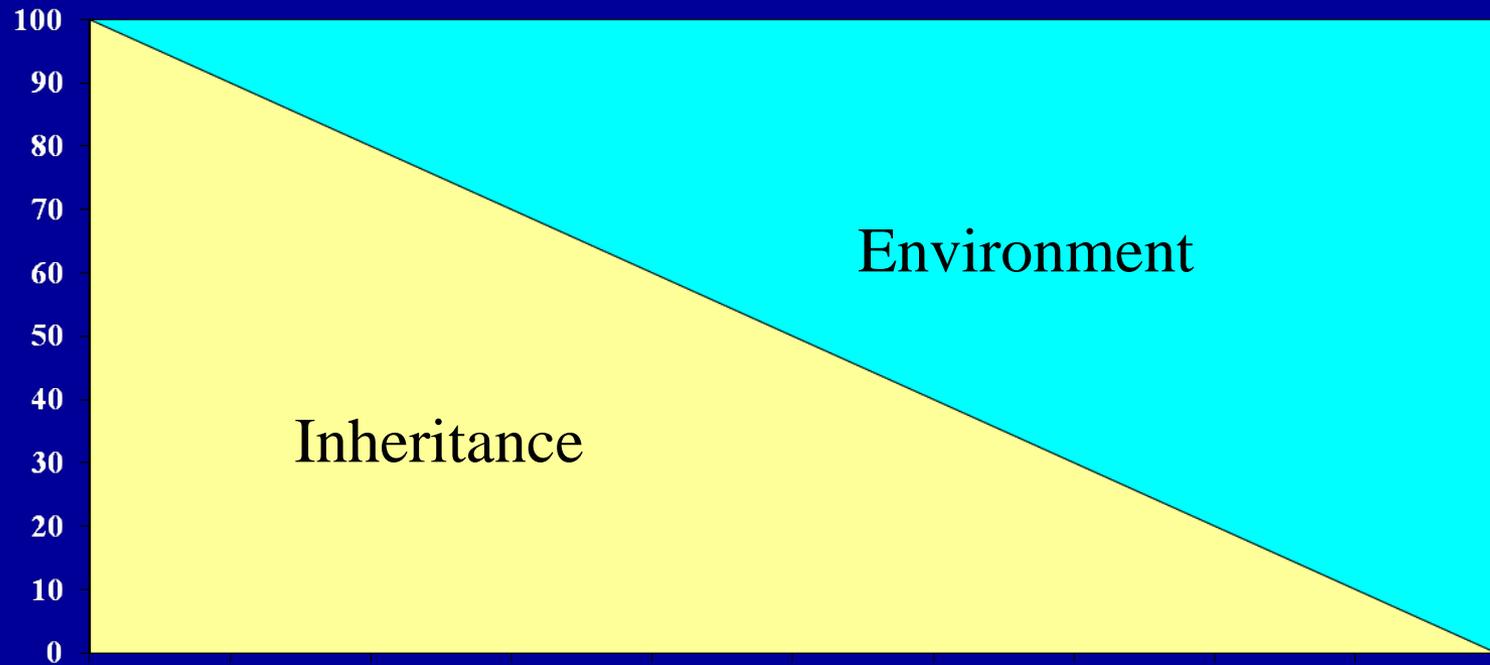
Ambiente o Geni?

- Penetranza incompleta nei carriers di mutazioni associate con un rischio molto alto (e.g. BRCA-> 50-70%)
- Cancri differenti associati alla stessa mutazione (e.g. BRCA->mammella-ovaio)
- Eta' variabile all'insorgenza di cancro
- Storia familiare di c. mammario e del colon (al di fuori delle sindromi ereditarie)
- Studi sperimentali

Ambiente e Geni!

- Molte esposizioni cancerogene non causano mutazioni
- Molti geni in sindromi ereditarie sembrano avere solo un ruolo ‘predisposing’

Ambiente e Geni



Environment vs genes

Inheritance



Famil.Polyposis, Retinoblastoma

Heredit.Breast C., HNPCC

Cancers related to diet (Breast, Colorectal, Prostatic, Gastric cancers)

Cancers related to smoking (Lung, laryngeal, head & neck, kidney, bladder)

Occupational cancers

Radiation cancers

Environment

Ultimi anni

- Sono state scoperte molte varianti ereditarie associate con il rischio di cancro con un effetto debole (Rischio relativo <1.5)
- Molti geni implicati nella cancerogenesi sembrano agire modificando il metabolismo o l'inattivazione/attivazione di cancerogeni

Environment and genes

FACTORS

- Mutagens
- Differentiation
- Metabolic
- Mitotic
- Mechan.

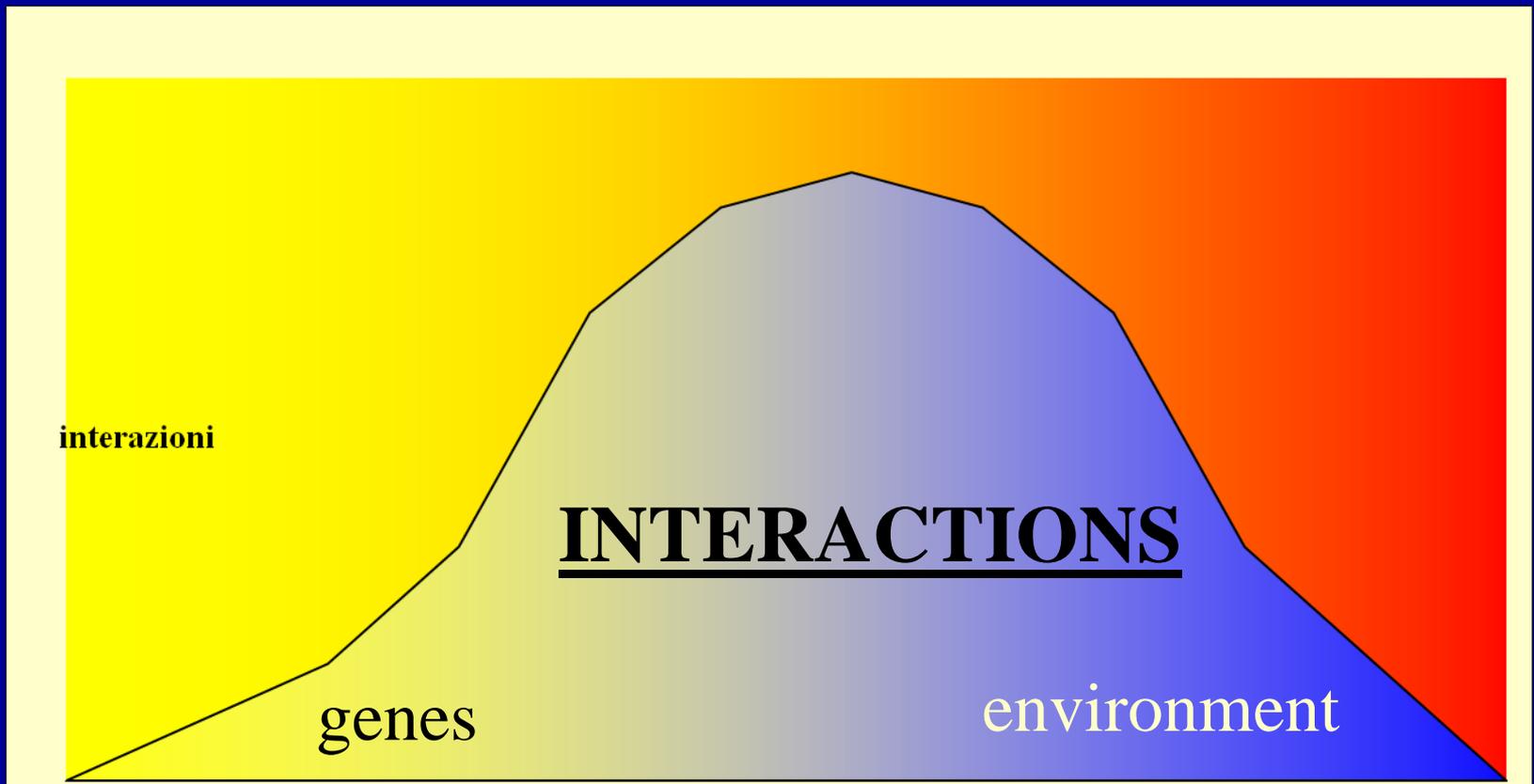


GENES

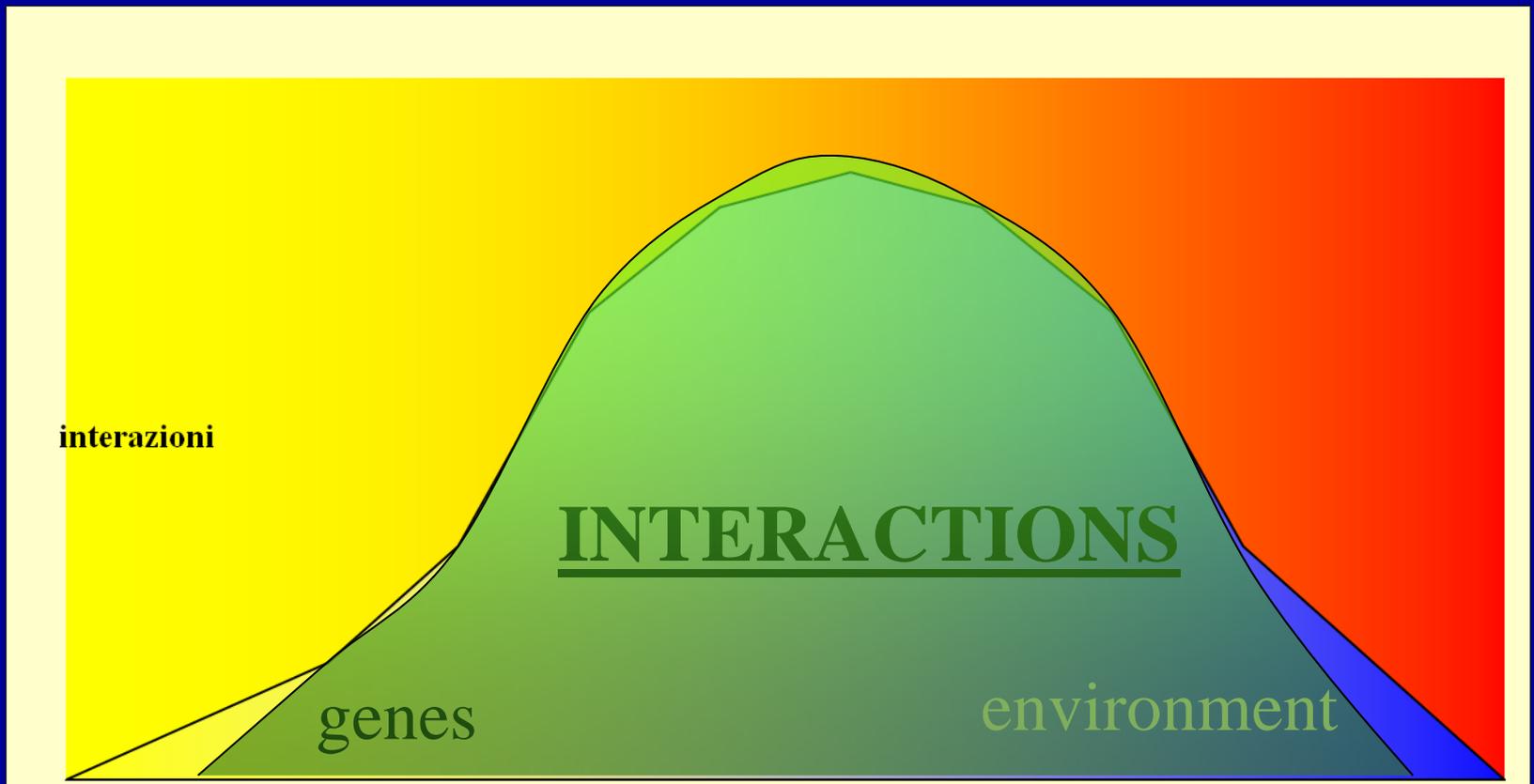
- Oncogenes
- Antioncogenes
- Susceptibility Genes
- Metabolism Genes

INTERAZIONI!

Inheritance and environment in the causation of cancer



Inheritance and environment in the causation of cancer



- Quale rilevanza ha l' ereditarieta' rispetto all' ambiente nell' eziologia delle malattie croniche?
- Fino a che punto sono possibili progressi nelle conoscenze sulle "cause" del cancro?

Rischio Attribuibile

Rischio Attribuibile (AR, PAR, EF)

“Che proporzione dell’incidenza e’ “dovuta”
a quel fattore?”

Rischio Attribuibile

Dipende da:

- Effetto del fattore (Rischio Relativo)
- Diffusione del fattore
- Interazioni con altri fattori presenti nella popolazione esposta

Esempio

| | | |
|-----------|-----------|----|
| Mal. X | incidenza | AR |
| ‘di base’ | 10/M | - |

Esempio

| Mal. X | incidenza | AR |
|----------------------------|-------------|------------|
| 'di base' | 10/M | - |
| + A, RR=3 Freq.=50% | 20/M | 50% |

Esempio

| Mal. X | incidenza | AR |
|------------------------------------|-------------|------------|
| 'di base' | 10/M | - |
| + A, RR=3 Freq.=50% | 20/M | 50% |
| + B , RR=3 Freq.=50% | 40/M | 50% |

Esempio

| Mal. X | incidenza | AR |
|----------------------------|-------------|------------|
| 'di base' | 10/M | - |
| + A, RR=3 Freq.=50% | 20/M | 50% |
| + B, RR=3 Freq.=50% | 40/M | 50% |
| + C, RR=3 Freq.=50% | 80/M | 50% |

Esempio

| Mal. X | incidenza | AR |
|----------------------------|--------------|------------|
| 'di base' | 10/M | - |
| + A, RR=3 Freq.=50% | 20/M | 50% |
| + B, RR=3 Freq.=50% | 40/M | 50% |
| + C, RR=3 Freq.=50% | 80/M | 50% |
| + D, RR=3 Freq.=50% | 160/M | 50% |

Esempio

| Mal. X | incidenza | AR |
|----------------------------|--------------|------------|
| 'di base' | 10/M | - |
| + A, RR=3 Freq.=50% | 20/M | 50% |
| + B, RR=3 Freq.=50% | 40/M | 50% |
| + C, RR=3 Freq.=50% | 80/M | 50% |
| + D, RR=3 Freq.=50% | 160/M | 50% |

$$\sum AR = 200\%$$

$$AR(A+B+C+D)=94\%$$

Implicazioni

- Somma di AR individuali puo' $\gg 100\%$
- La presenza di AR molto elevati di uno o piu' fattori non esclude la presenza di altri fattori (es. genetici) con AR elevato

Esempio

Mal. X

incidenza

AR

Osservata

160/M

totale 94%-

Esempio

| Mal. X | incidenza | AR |
|-------------------------------|--------------|--------------------|
| Osservata | 160/M | totale 94%- |
| Gene A, RR=3 Freq.=50% | | 50% |
| Gene B, RR=3 Freq.=50% | | 50% |

Esempio

| Mal. X | incidenza | AR |
|--------------------------------------|--------------|--------------------|
| Osservata | 160/M | totale 94%- |
| Gene A, RR=3 Freq.=50% | | 50% |
| Gene B, RR=3 Freq.=50% | | 50% |
| Esposizione C, RR=3 Freq.=50% | | 50% |
| Esposizione D, RR=3 Freq.=50% | | 50% |

Esempio

| Mal. X | incidenza | AR |
|--------------------------------------|--------------|--------------------|
| Osservata | 160/M | totale 94%- |
| Gene A, RR=3 Freq.=50% | | 50% |
| Gene B, RR=3 Freq.=50% | | 50% |
| Esposizione C, RR=3 Freq.=50% | | 50% |
| Esposizione D, RR=3 Freq.=50% | | 50% |

Rischio Attribuibile ai fattori genetici = 75%

Rischio Attribuibile ai fattori ambientali = 75%

Conseguenze

La scoperta di ‘nuovi’ fattori di rischio genetici (es. da genome-wide studies) per le malattie croniche

- e' possibile anche quando si sa gia' molto sulle cause della malattia
- NON toglie alcun significato al ruolo dei fattori ambientali (e viceversa)

Conseguenze

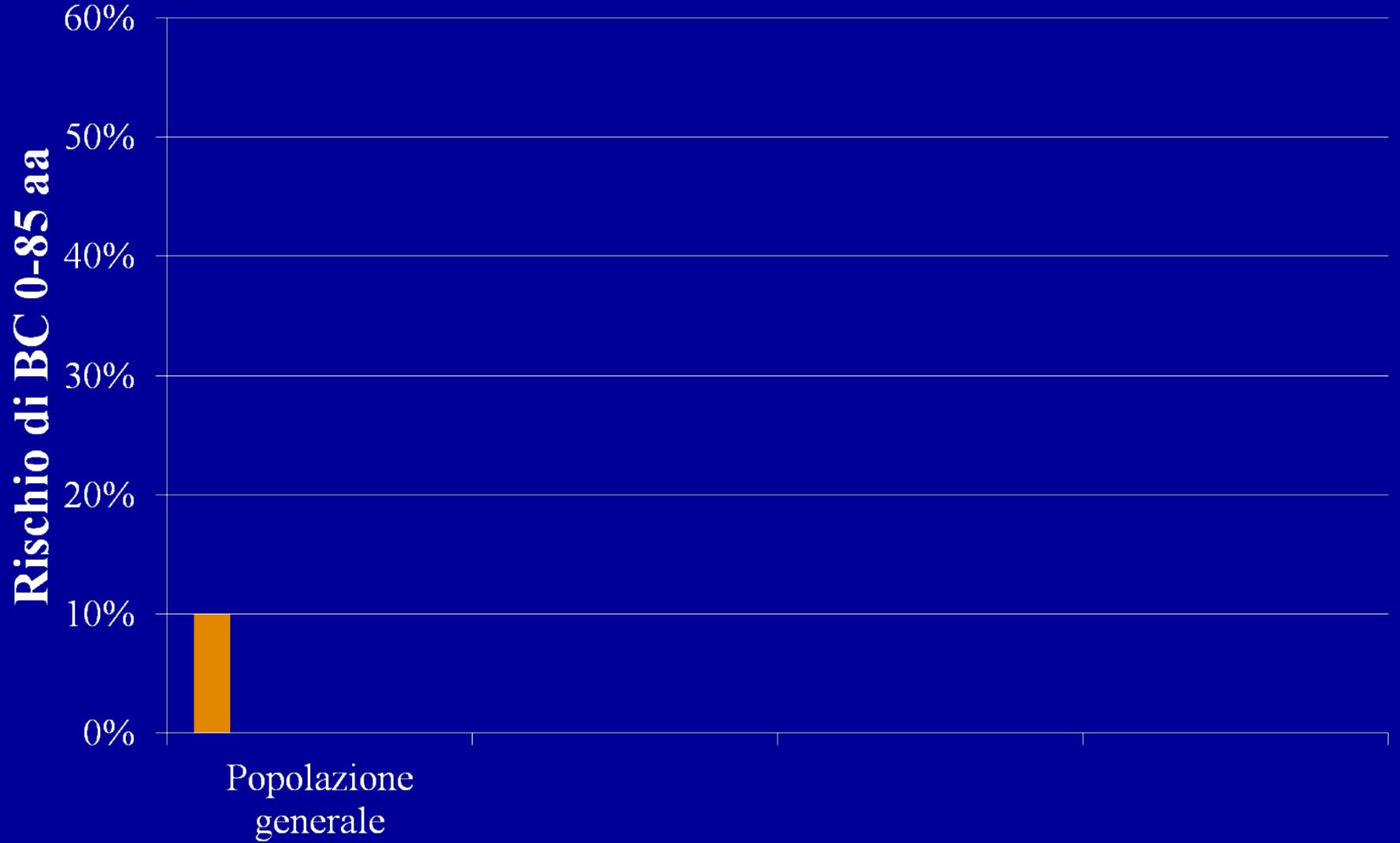
1. Non ha senso ‘attribuire’ frazioni ai fattori genetici e ambientali (es. torte)
2. Teoricamente, esistono illimitate possibilità’ di scoprire sempre nuovi fattori di rischio genetici e ambientali
3. Qual’è l’importanza di geni “ a bassa penetranza? (Rischio Relativo 1.05-1.2)

Ipotesi (*Neo-geneticista*)

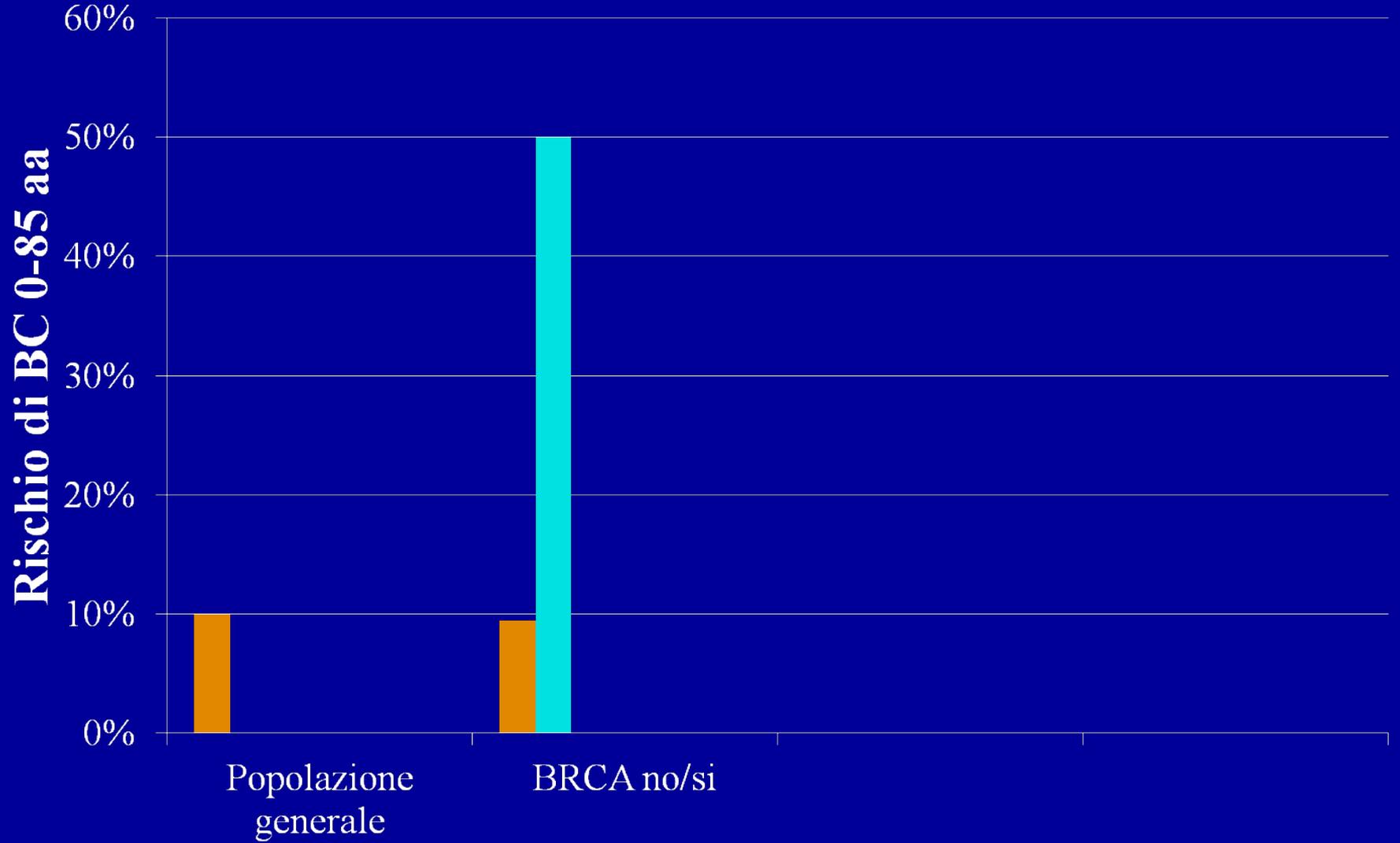
- Ci sono pochi geni con un forte effetto sul cancro
- Ci potrebbero essere molti geni le cui varianti hanno un effetto debole
- Questo effetto potrebbe sommarsi determinando, tra individui della stessa popolazione, importanti differenze nel rischio

INDIVIDUABILI!

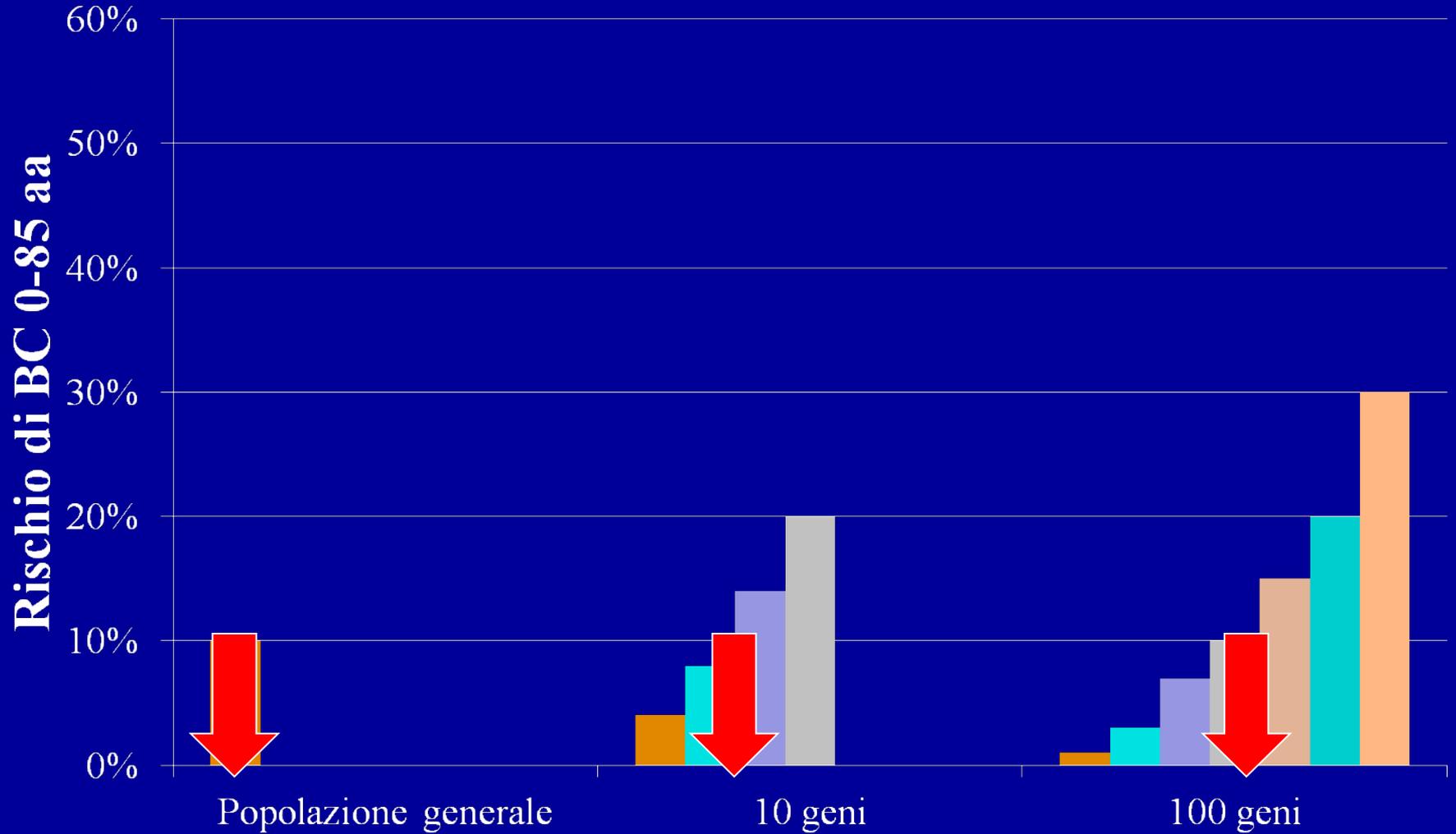
Razionale



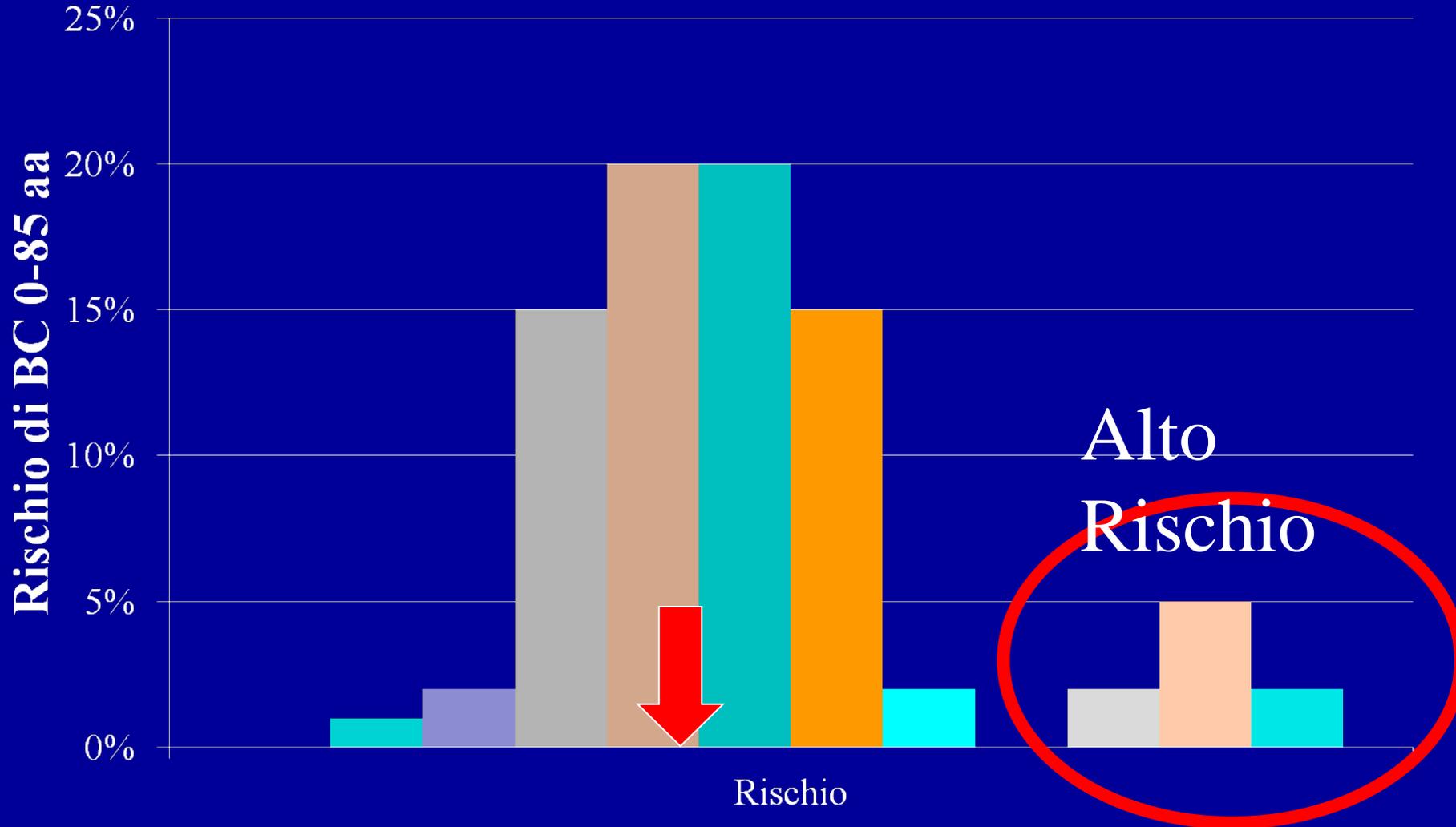
Razionale



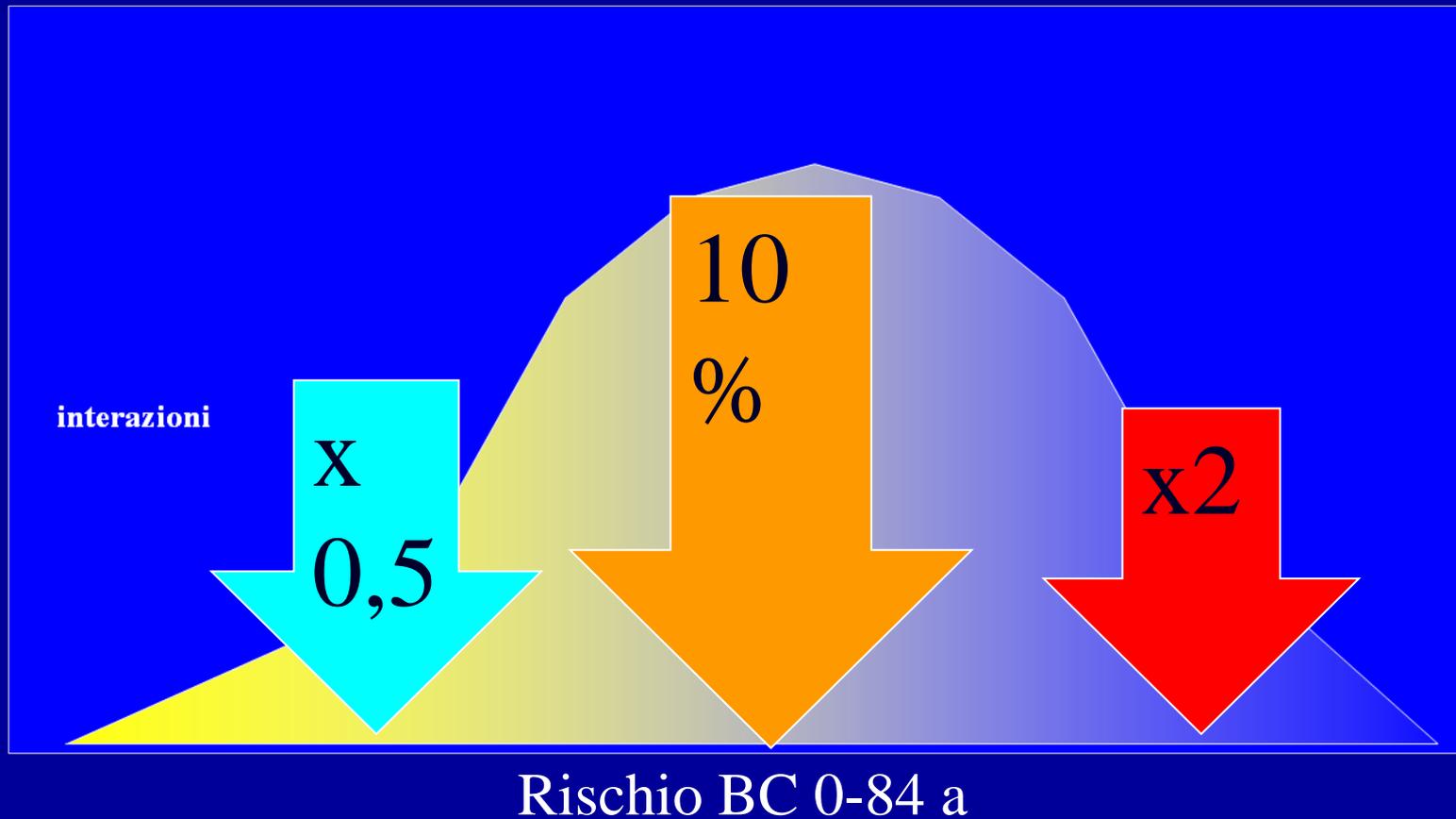
Razionale



Risultato sperato



Distribuzione del rischio ereditario di BC nella popolazione (Speranza)



Stratificazione del rischio

- Prevenzione primaria personalizzata
- Screening personalizzato

Predicting the influence of common variants

NATURE GENETICS | VOLUME 45 | NUMBER 4 | APRIL 2013

(p. 343) reports the results of genotyping ~200,000 SNPs in a total of ~200,000 individuals. The implications of these studies are explored in

>130 istituzioni nel mondo

For three common cancers, breast, ovarian and prostate, genetic variants now explain about a third of the familial relative risk

With each of these studies now able to identify the individuals at the greatest genetic risk, SNP genotypes can be used in stratification approaches and tested in population screening.

Quesito

- L'attuale sforzo (mondiale) nella ricerca di varianti geniche EREDITARIE associate a moderato incremento nel rischio di cancro e' rilevante
 - dal punto di vista scientifico?
 - in un'ottica preventiva?
 - sul piano etico/ideologico?

Quesito

- L'attuale sforzo (mondiale) nella ricerca di varianti geniche EREDITARIE associate a moderato incremento nel rischio di cancro e' rilevante

– dal punto di vista scientifico?

SI!

Comprendere dei meccanismi

Individuazione delle cause

Quesito

- L'attuale sforzo (mondiale) nella ricerca di varianti geniche EREDITARIE associate a moderato incremento nel rischio di cancro e' rilevante
 - *dal punto di vista scientifico?*
 - in un'ottica preventiva?

Public health implications from COGS and potential for risk stratification and **screening**

Hilary Burton¹, Susmita Chowdhury¹, Tom Dent¹, Alison Hall¹, Nora Pashayan² & Paul Pharoah^{3,4}

NATURE GENETICS | VOLUME 45 | NUMBER 4 | APRIL 2013

...how emerging findings of associations with these three hormone-related cancers could enhance disease prevention by enabling the stratification of risk and the fine-tuning of current screening programs according to risk.

“Fine tuning of screening for breast cancer”

- compared with (NHS) screening (47–73yrs)
- A personalised screening age 35–79 yrs
- of women with the same 10-yr absolute risk=2.5%

24% fewer eligible for screening
detecting 3% fewer cases

Advantages of stratified programs

- a. ...increased opportunities to detect cancers in individuals of younger ages, in whom the cancers tend to behave more aggressively
- b. ...reduced risk of false positives, with reduction of harm due to unnecessary biopsies and invasive treatments

Risultati di questo studio

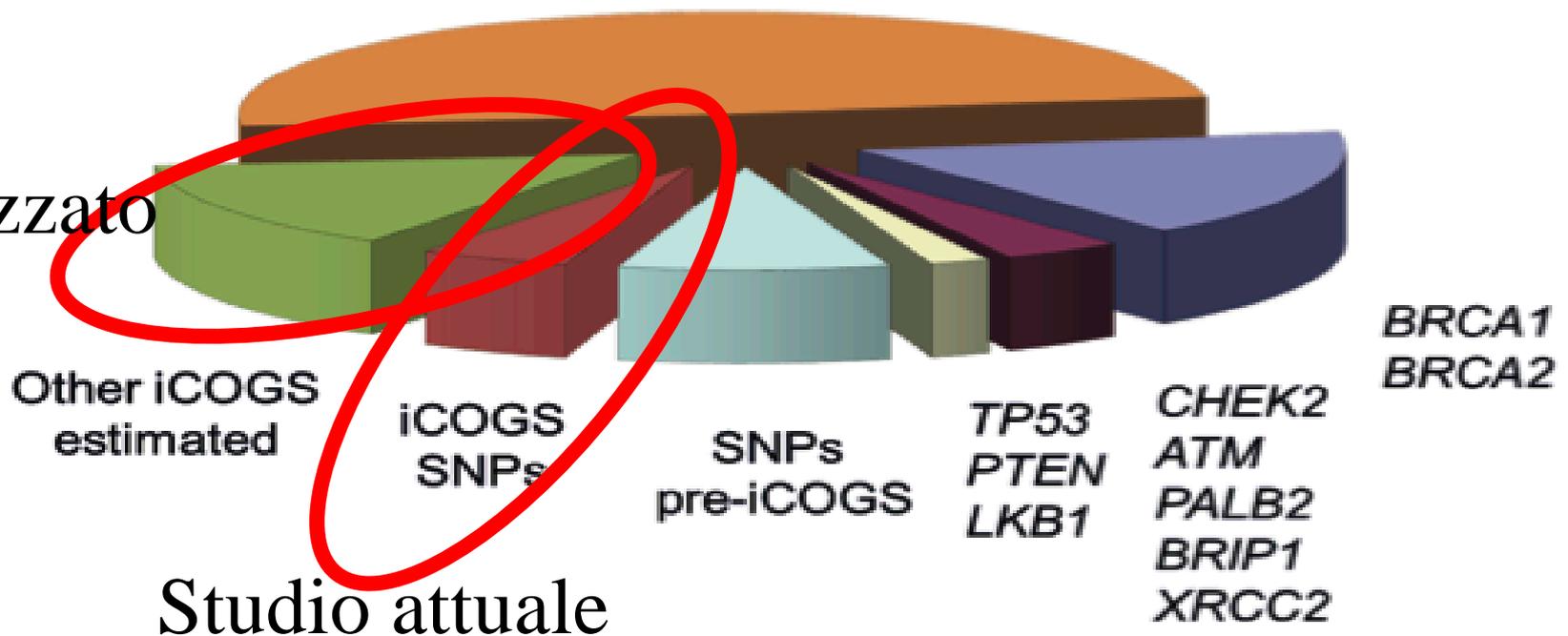
- “41 newly associated loci”
- **RR: Massimo 1.26 (35/41 <1.1)**
- “explain 5% of the familial risk of breast c.”
- “...suggests that a a much larger number of loci contribute to susceptibility”
- Estimate:>1000 loci associated with BC risk
- Only for 10 loci $RR > 1.05$

Quota del rischio familiare di c. mammario spiegata da fattori genetici

a

Unexplained: 50%

Ipotizzato



ICOGS' conclusions

... the currently known loci now define a genetic profile for which

- 5% of the female population has a risk that is ~2.3-fold higher than the population average
- and 1% of the population has a risk that is ~3-fold higher

5% con $RR=2.3\%$?? Come la storia familiare!

Ma e' davvero una prospettiva promettente?

Carcinoma mammario

Stima del rischio attribuibile a fattori

Genetici: 10%

Noti = 5%

Ignoti = 5%

Ambientali : 90%

Noti: 50%

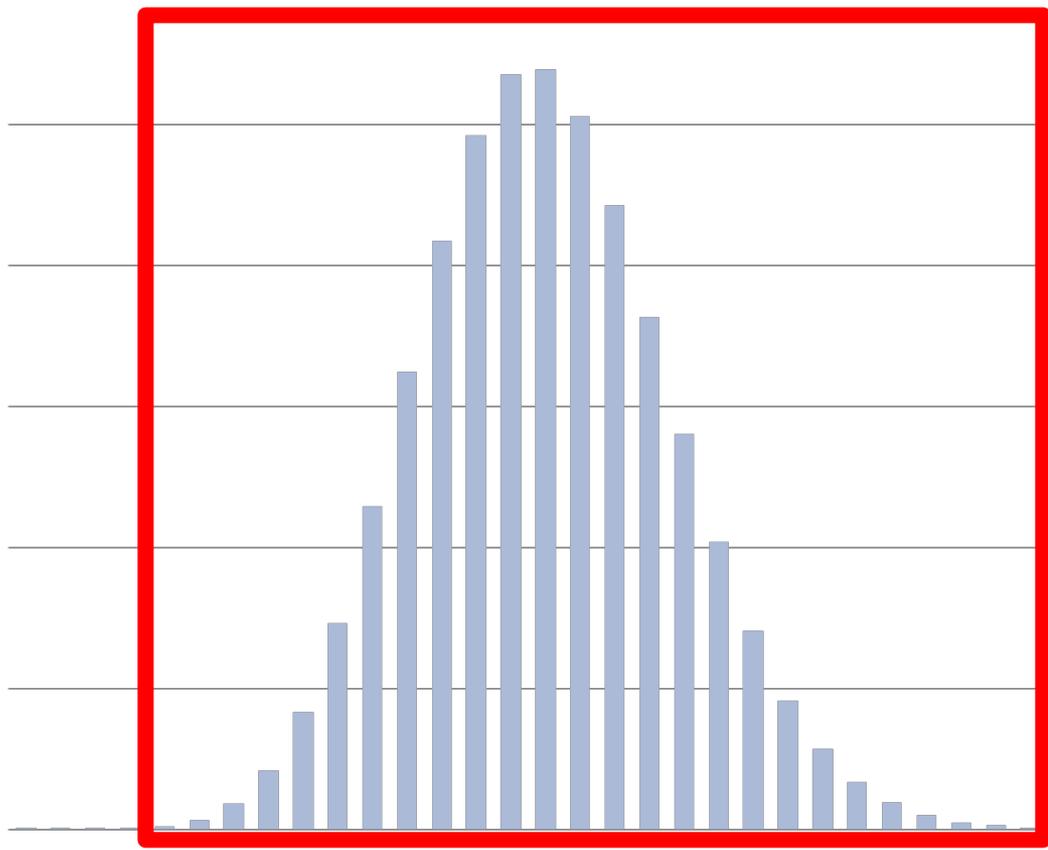
Ignoti: 70%

Distribuzione del rischio nella popolazione
(150 SNPs, Prevalence=10%, RR= 1.05)

Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, Prev=10%, RR= 1.05)

Frequenza nella popolazione generale

12,00%
10,00%
8,00%
6,00%
4,00%
2,00%
0,00%

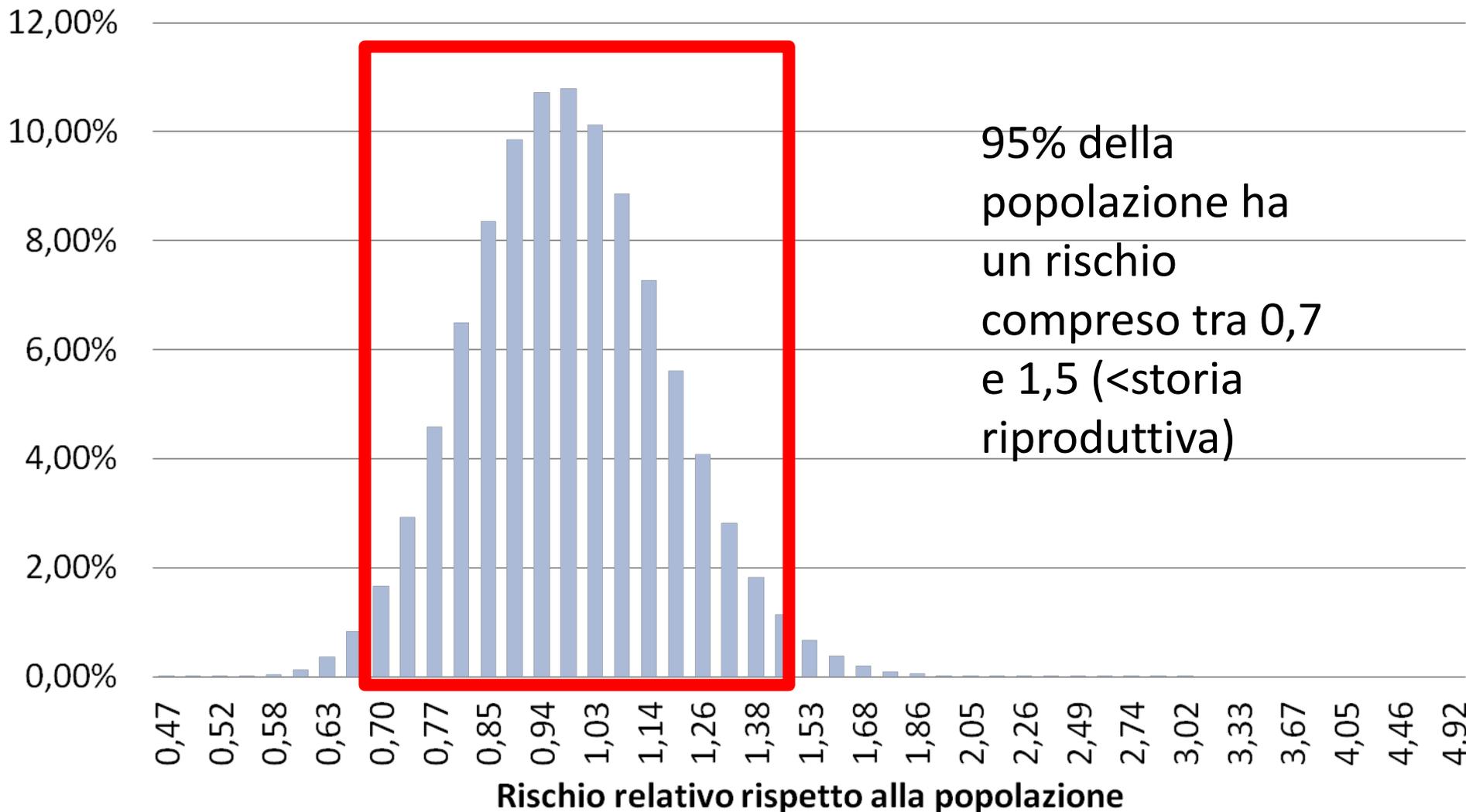


99,9% della popolazione ha un rischio compreso tra $\frac{1}{2}$ e 2 (<storia familiare)

Rischio relativo rispetto alla popolazione

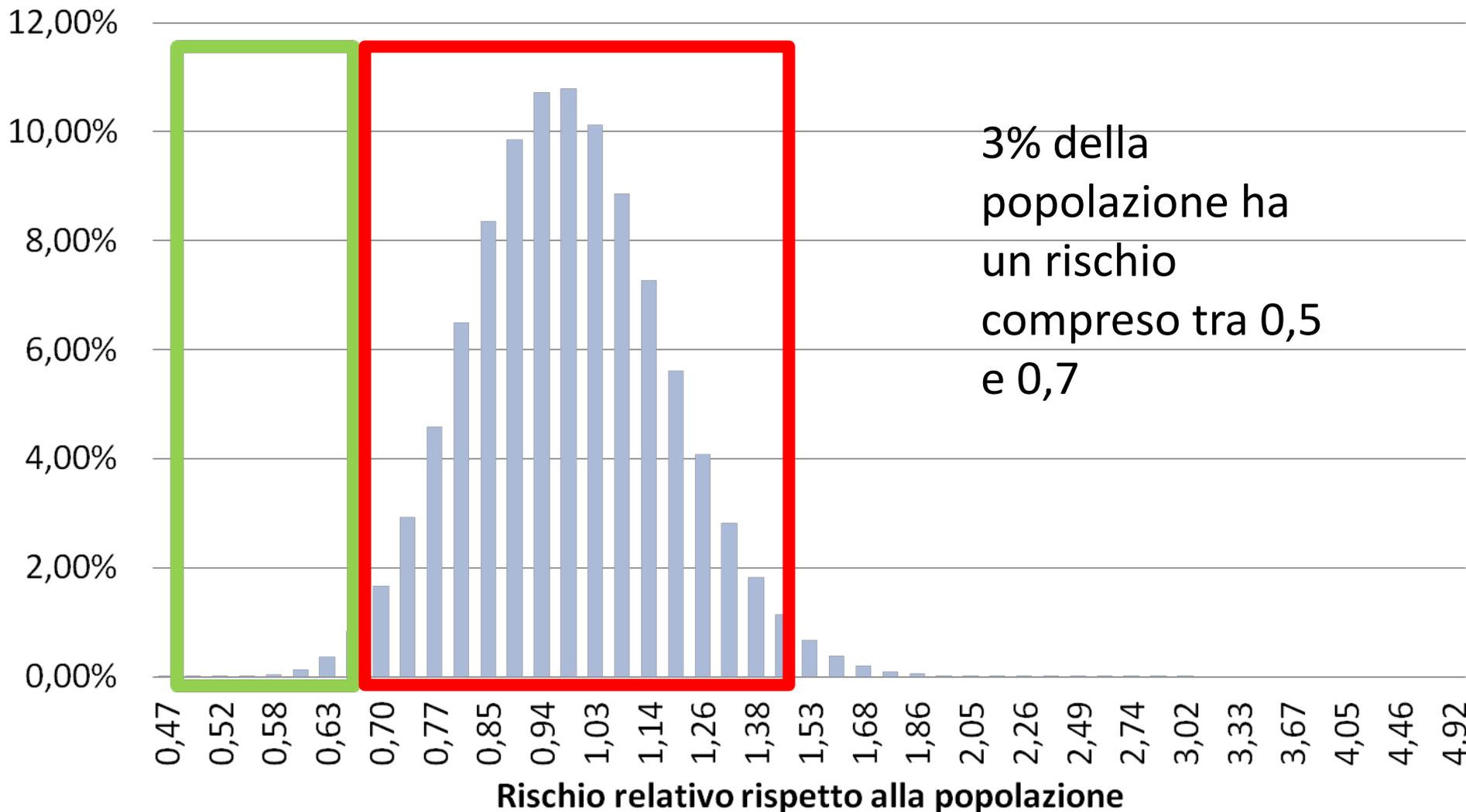
Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, Prev=10%, RR= 1.05)

Frequenza nella popolazione generale



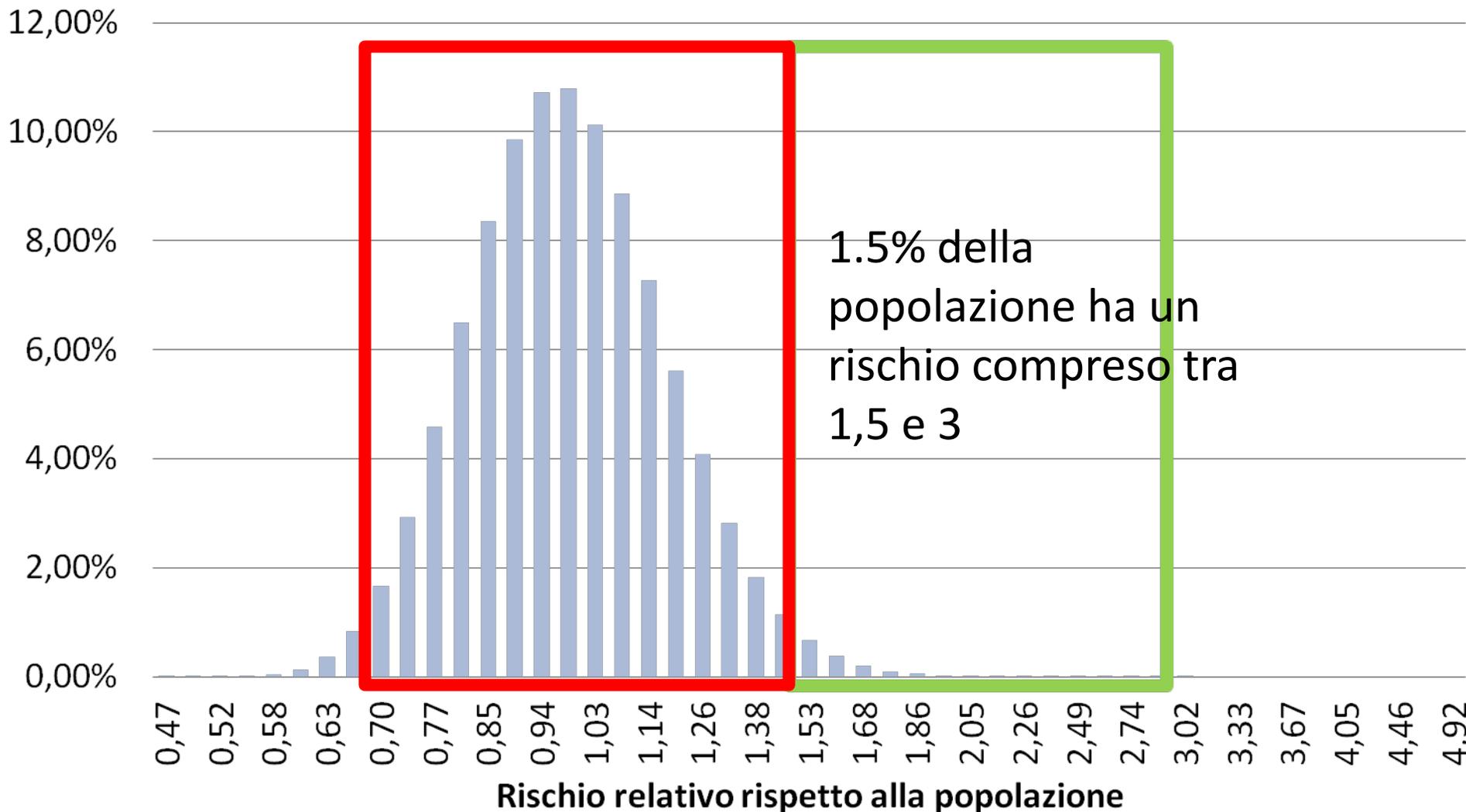
Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, Preval=10%, RR= 1.05)

Frequenza nella popolazione generale



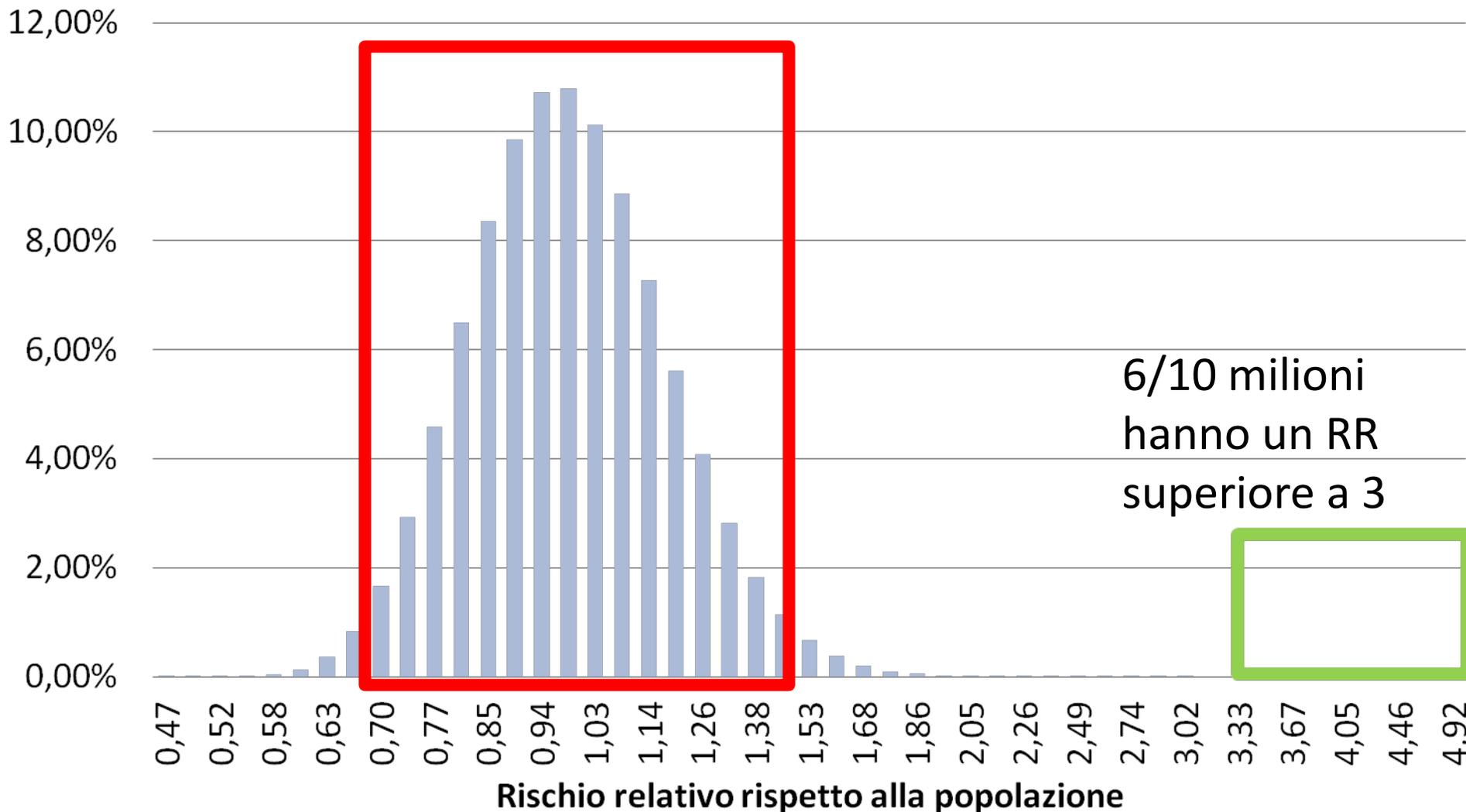
Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, Prev.=10%, RR= 1.05)

Frequenza nella popolazione generale



Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, Prev=10%, RR= 1.05)

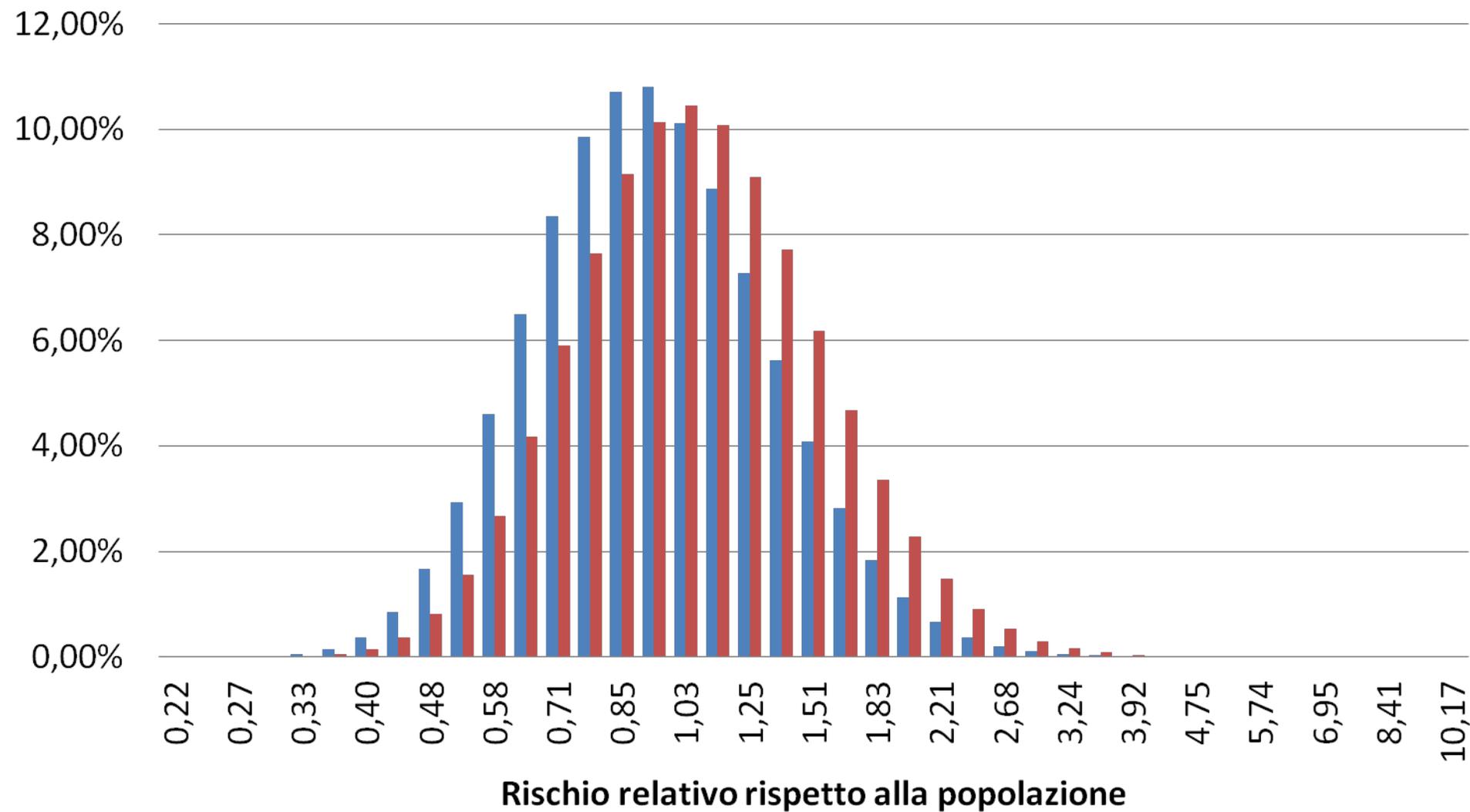
Frequenza nella popolazione generale



Distribuzione del rischio nella popolazione
(150 SNPs, Prevalence=10%, RR= 1.1)

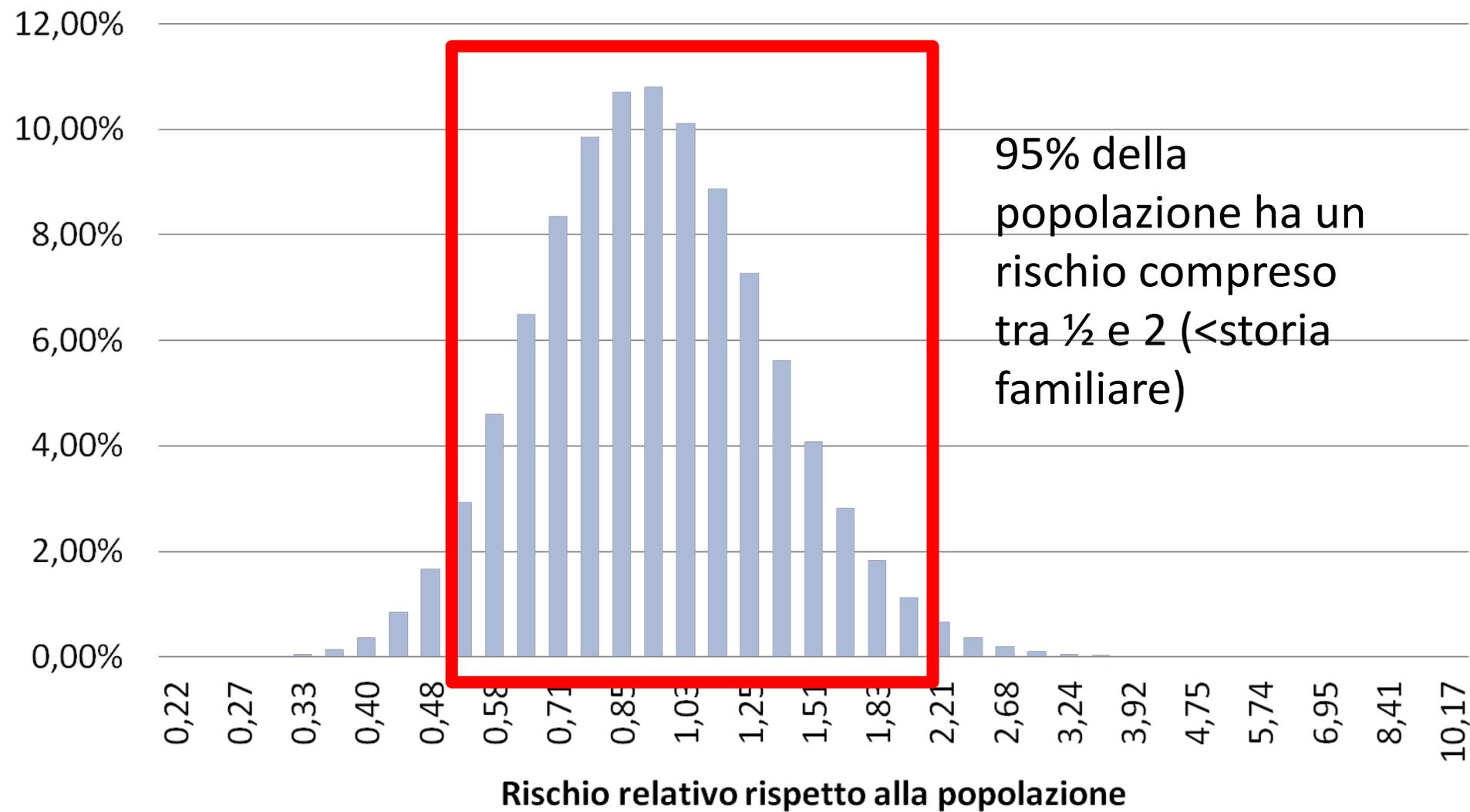
Distribuzione del rischio nei casi (150 SNPs, Prev=10%, RR= 1.1)

Frequenza nella popolazione generale e nei casi



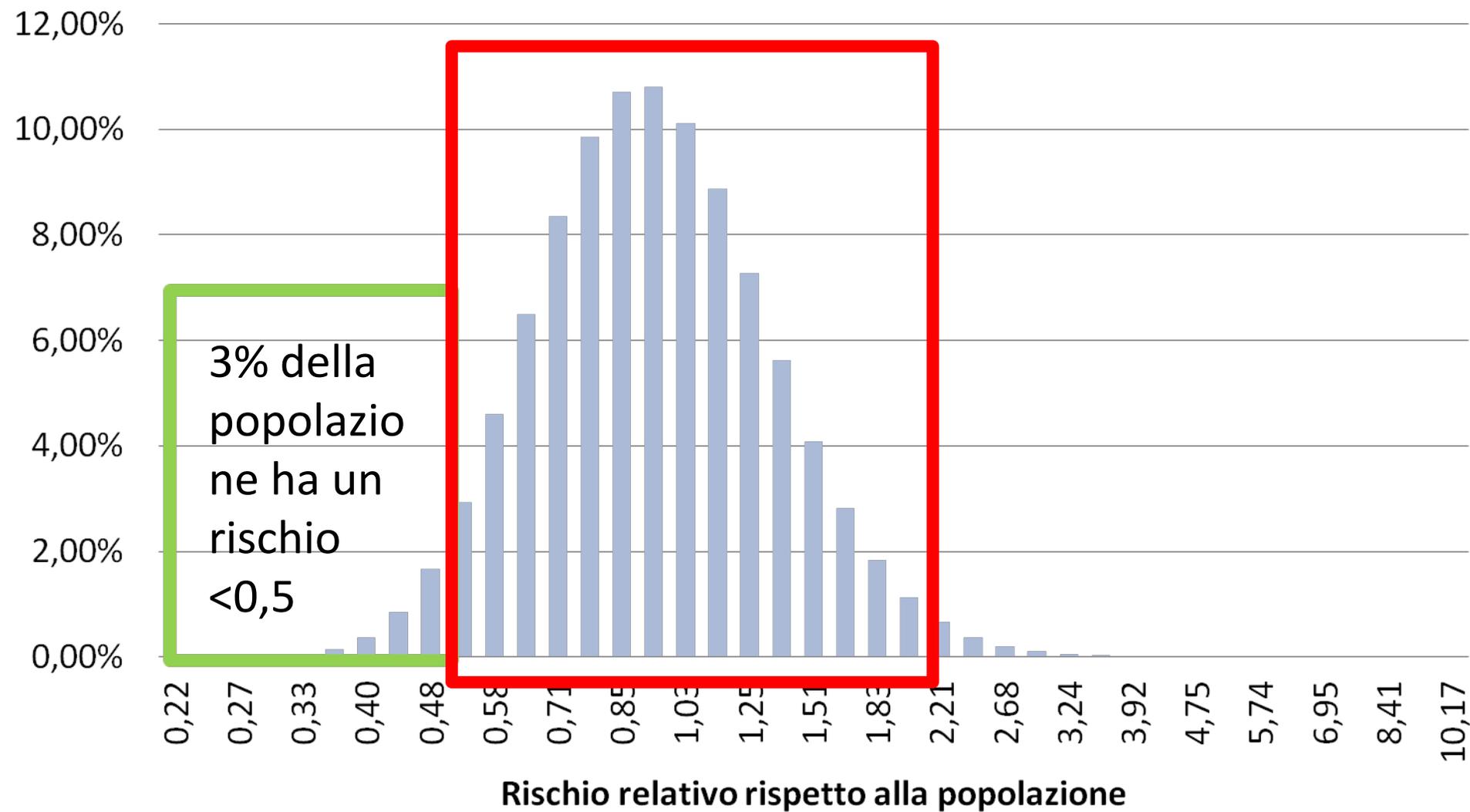
Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, Prev=10%, RR= 1.1)

Frequenza nella popolazione generale



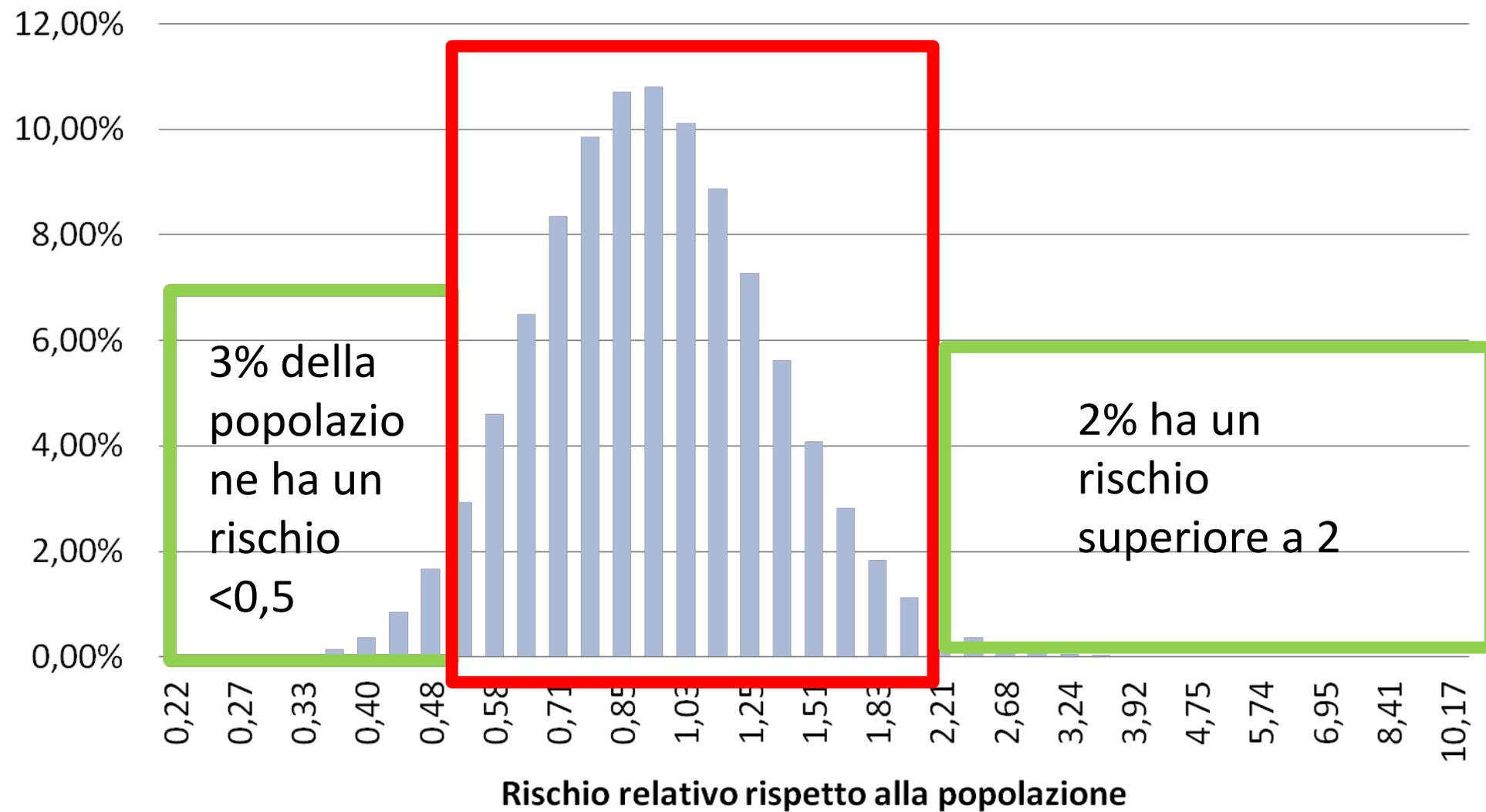
Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, Prev=10%, RR= 1.1)

Frequenza nella popolazione generale



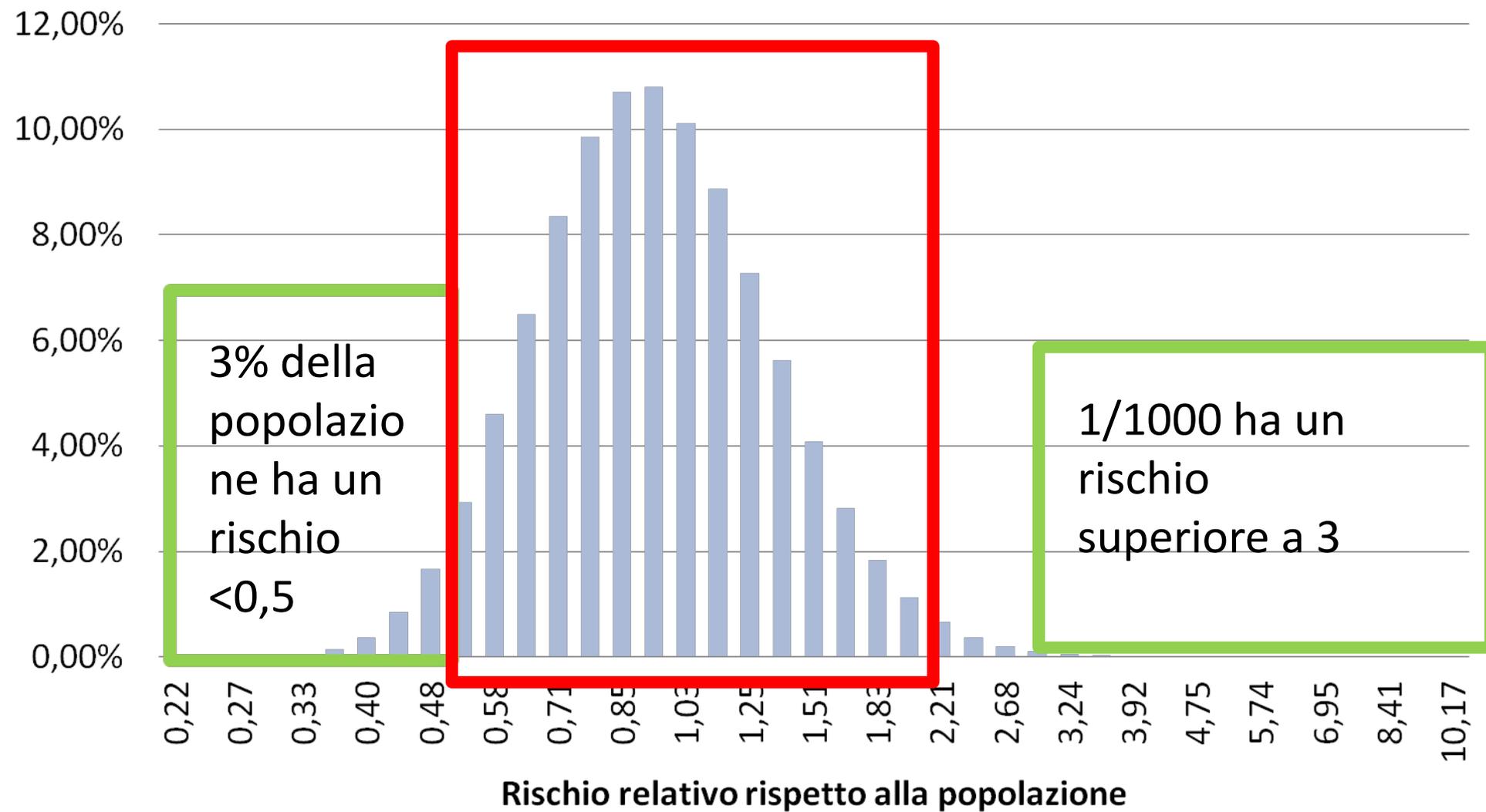
Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, Prev=10%, RR= 1.1)

Frequenza nella popolazione generale



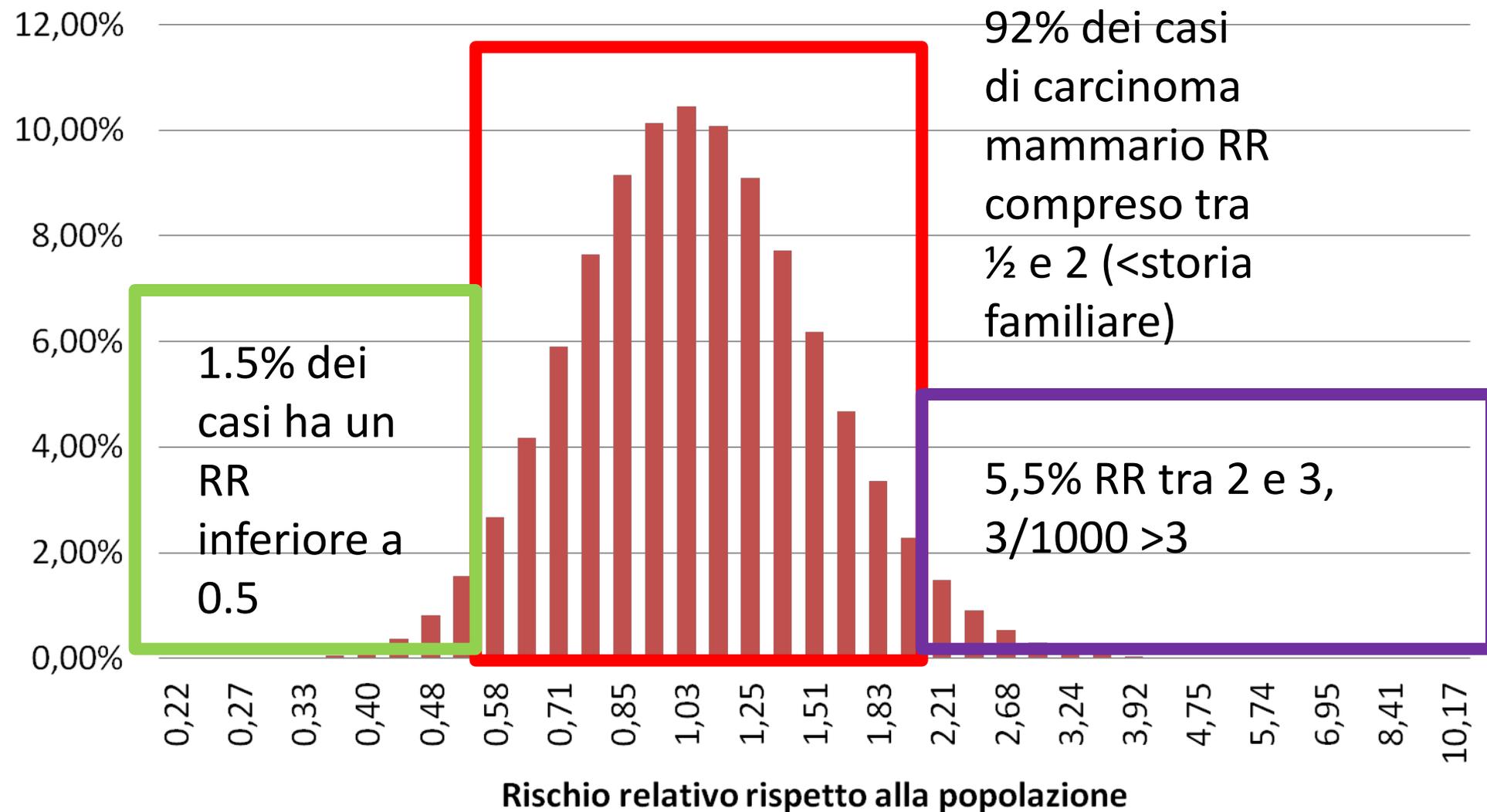
Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, Prev=10%, RR= 1.1)

Frequenza nella popolazione generale



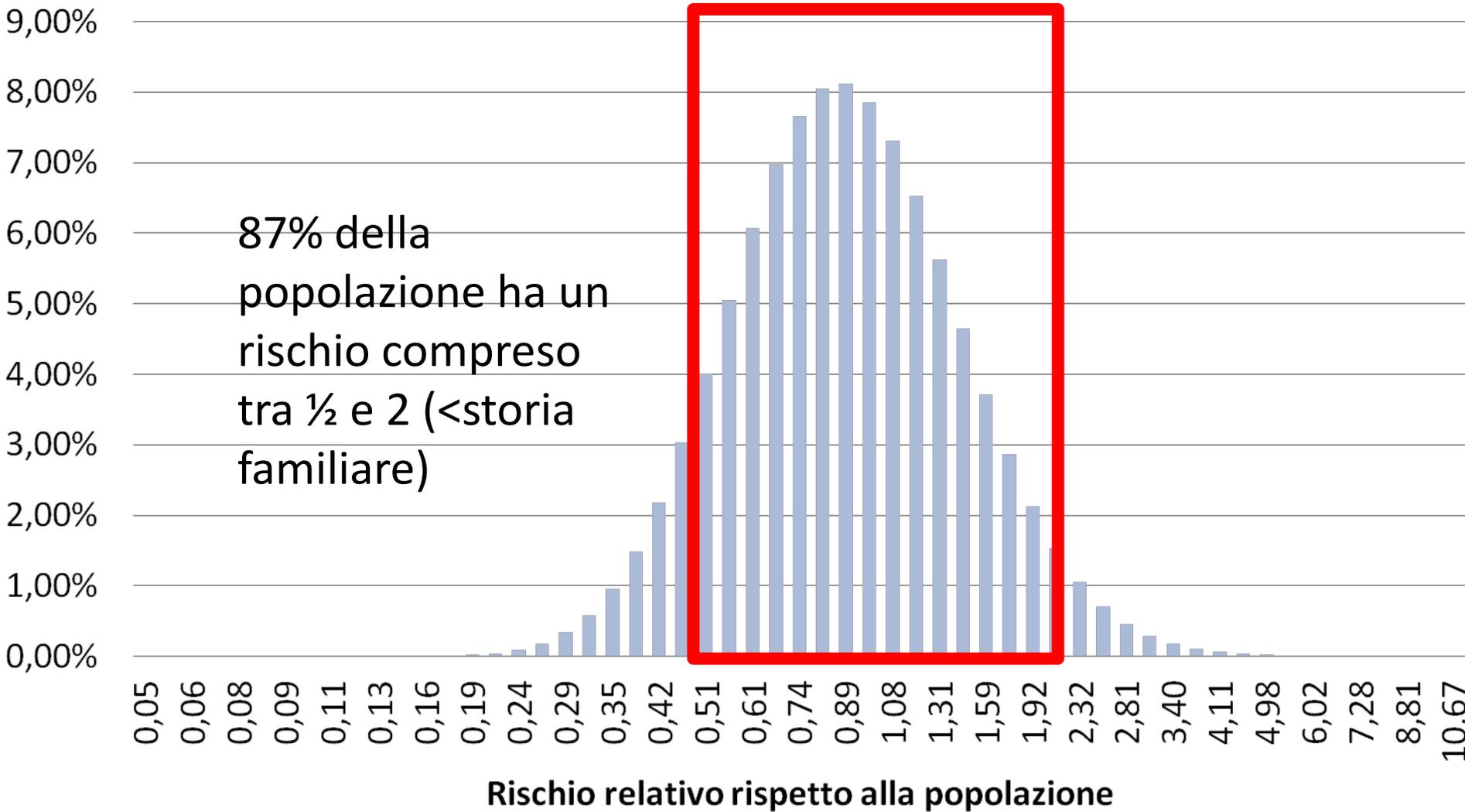
Distribuzione del rischio nei casi (150 SNPs, Prev=10%, RR= 1.1)

Frequenza nei casi



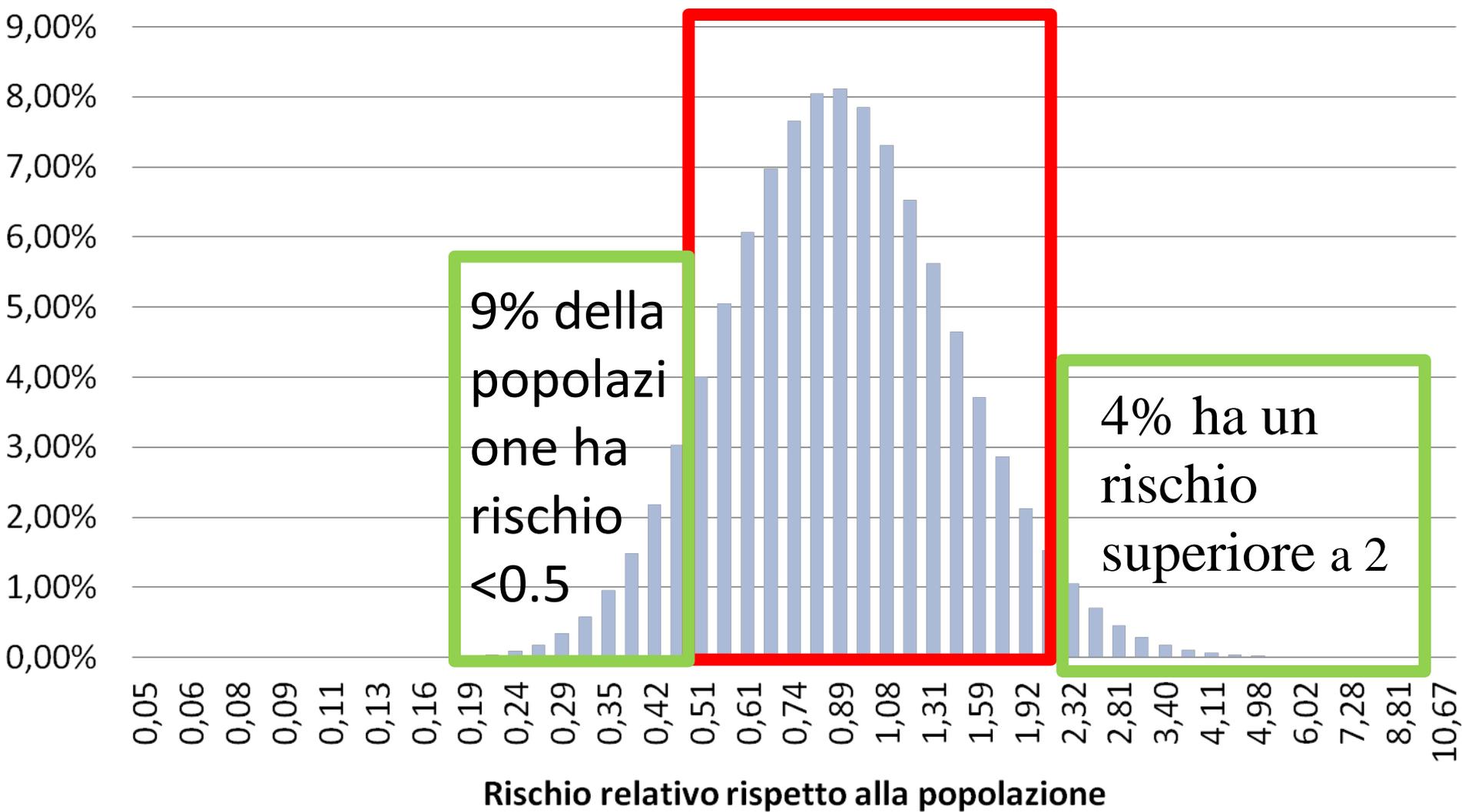
Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, **Prev=20%** RR= 1.1)

Frequenza nella popolazione generale



Distribuzione del rischio nella popolazione (150 SNPs, **Prev=20%** RR= 1.1)

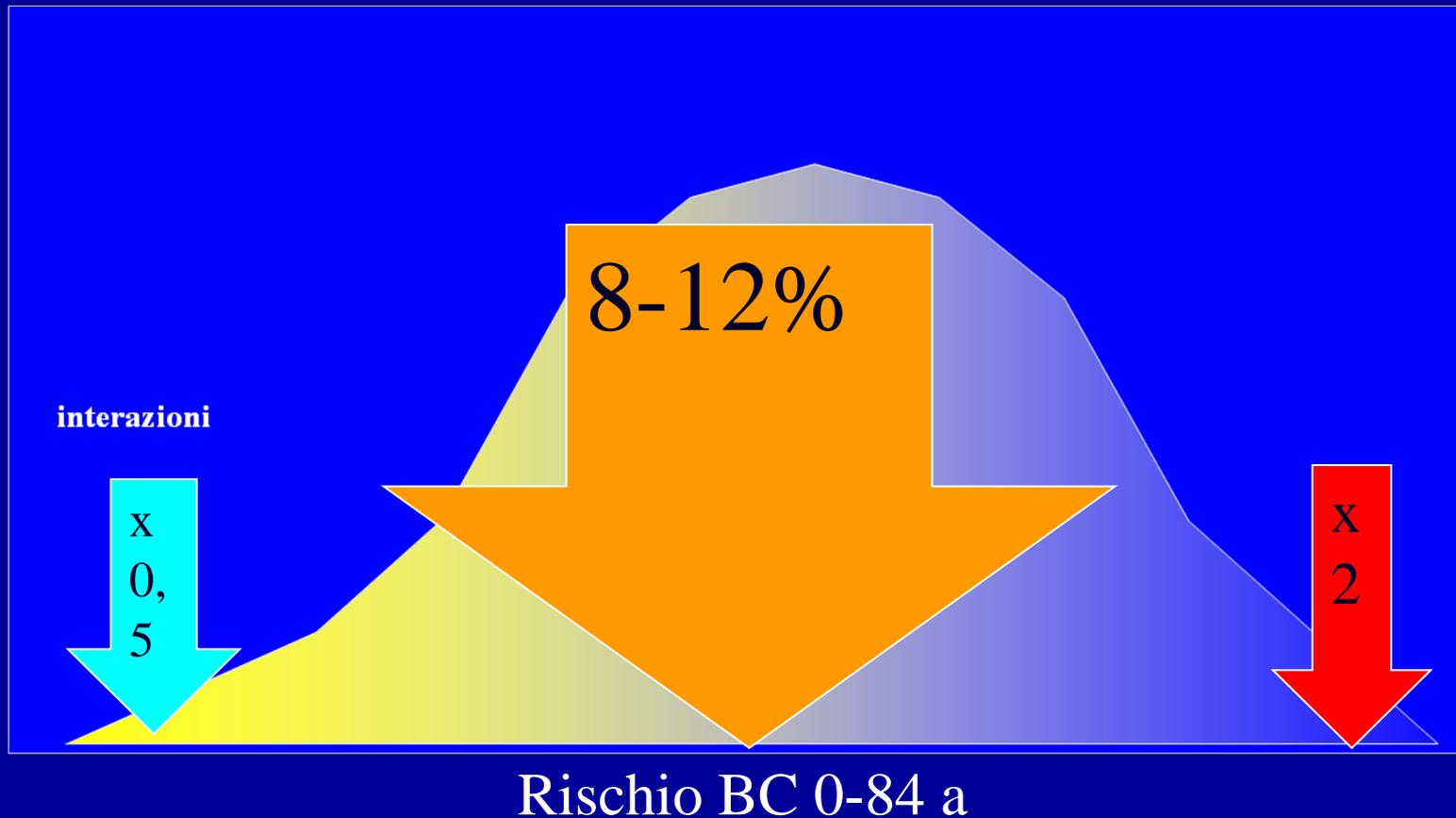
Frequenza nella popolazione generale



Conclusioni

1. E' improbabile che la ricerca di geni a bassa penetranza permetta di identificare significative porzioni della popolazione a rischio cosi' diverso da giustificare interventi preventivi personalizzati

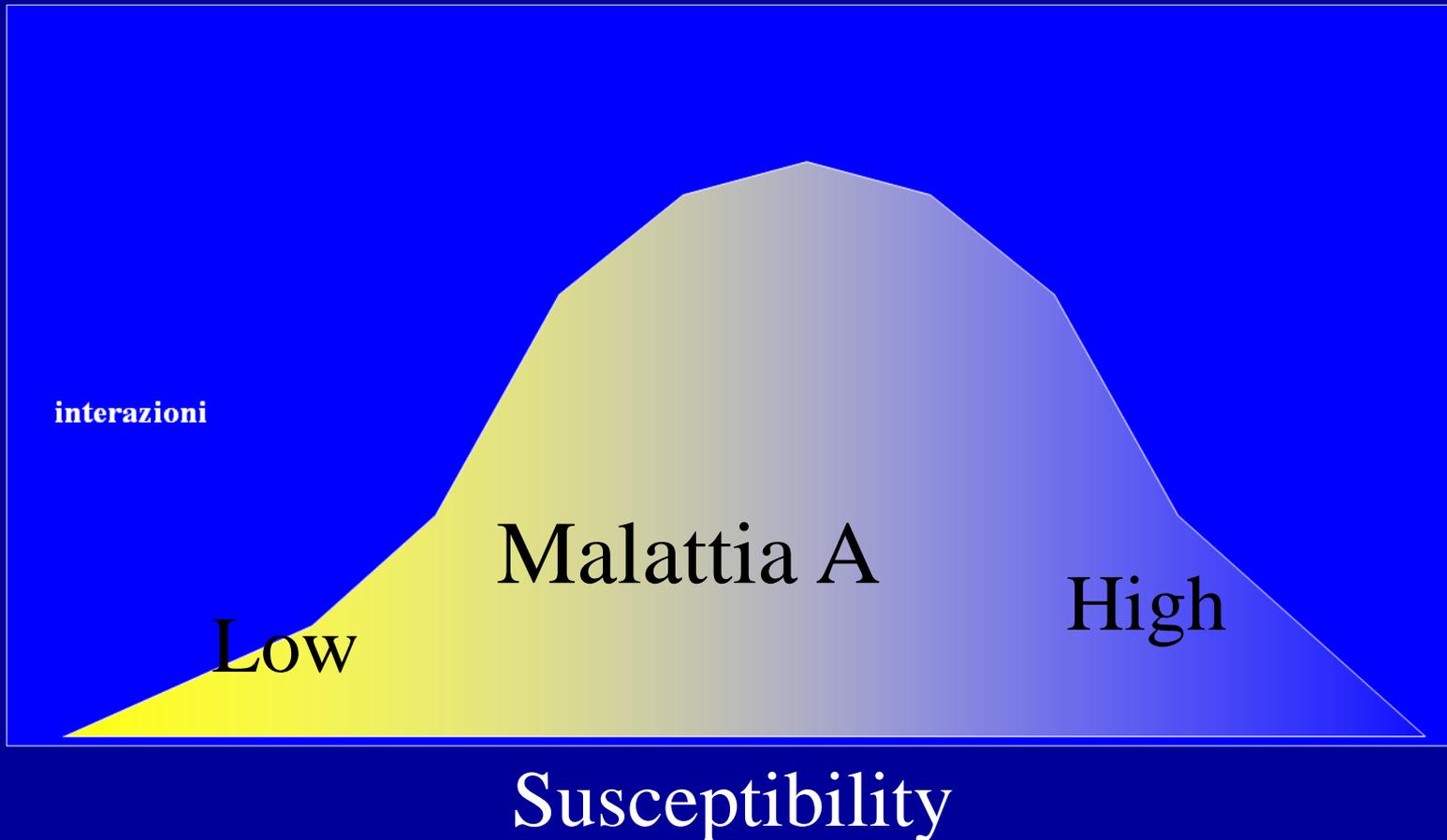
Distribuzione verosimile del rischio ereditario di BC nella popolazione



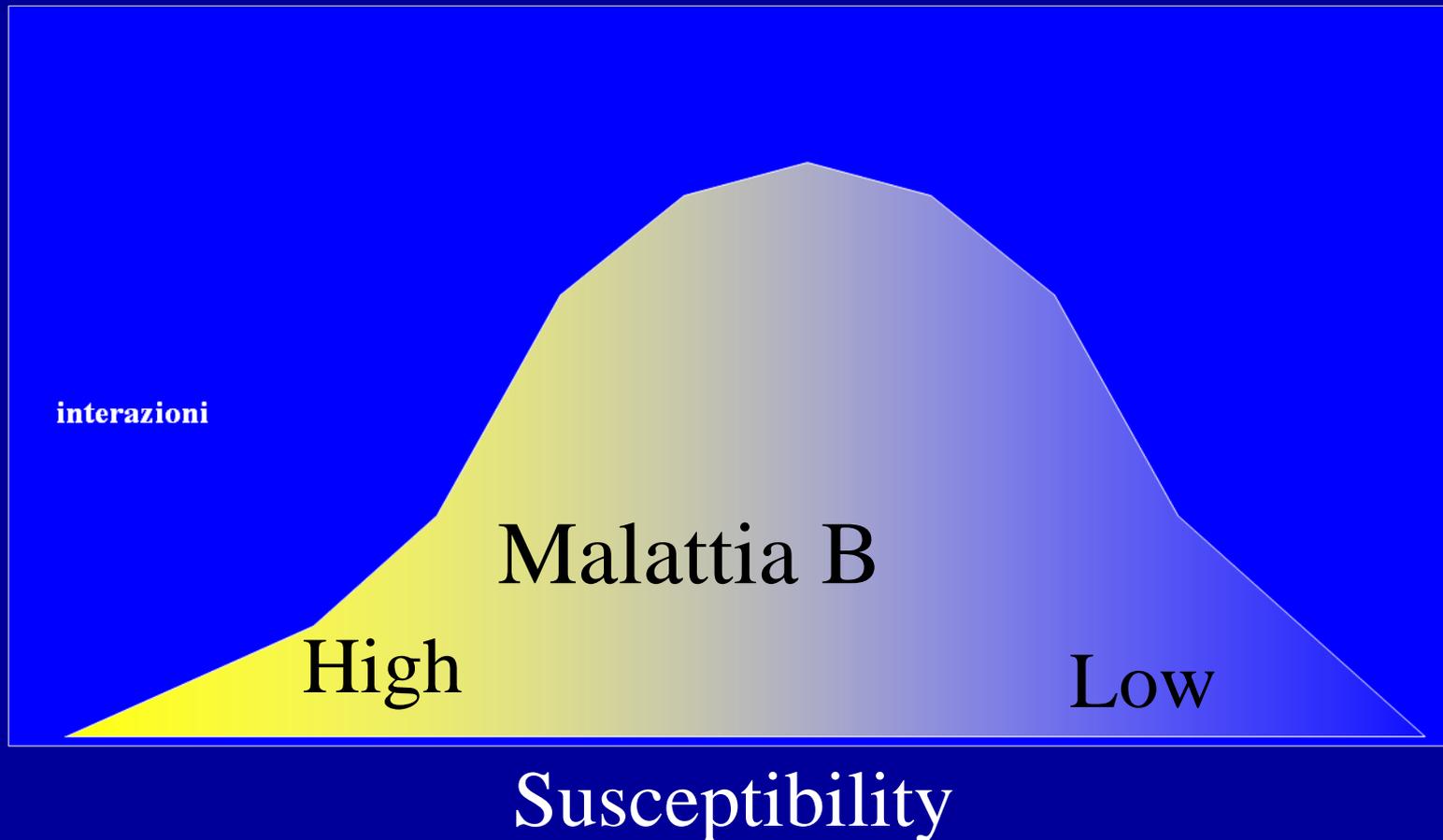
Conclusioni

1. *E' improbabile che la ricerca di geni a bassa penetranza permetta di identificare significative porzioni della popolazione a rischio cosi' diverso da giustificare interventi preventivi personalizzati*
2. Ipotesi di screening personalizzato presuppongono un'invarianza
 - della performance dei test diagnostici (sensibilita' e specificita')
 - dell'efficacia dello screeningin diversi gruppi di rischio (es. eta' giovani),
invarianza che e' poco plausibile

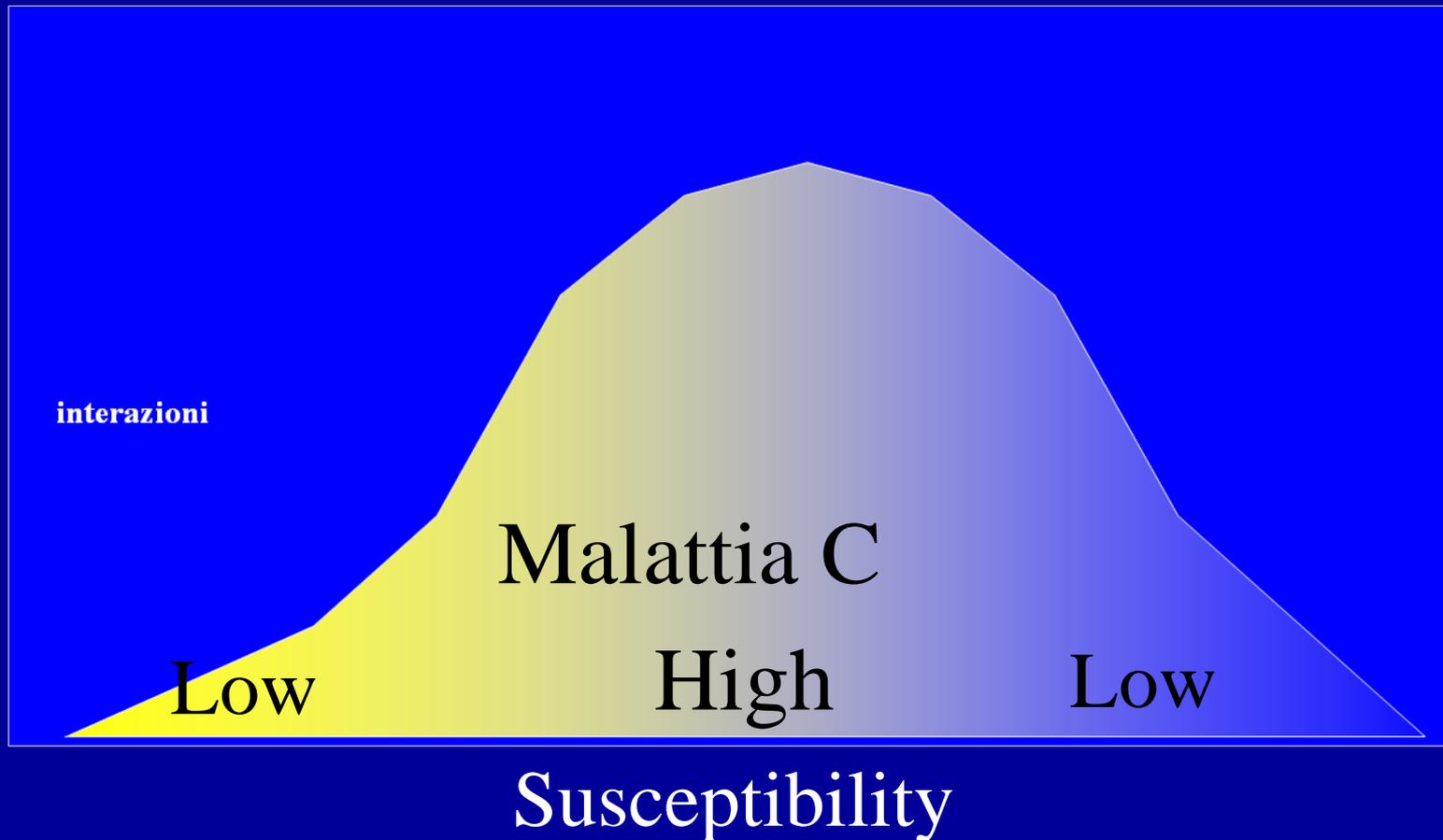
Distribuzione della suscettibilita' nella popolazione generale



Distribuzione della suscettibilita' nella popolazione generale



Distribuzione della suscettibilita' nella popolazione generale



Suscettibilita'

Considerando la frequenza e la distribuzione delle malattie croniche nelle popolazioni occidentali,

Ognuno e' suscettibile a qualche malattia

Attenzione

- La maggior parte di queste malattie non sono suscettibili di prevenzione secondaria
- La maggior parte delle esposizioni nocive causa piu' malattie (e i geni determinano quali)

Tipi di prevenzione (G. Rose)

- Population Prevention

Interventi mirati a ridurre il rischio complessivo della popolazione (sanita' pubblica)

- Individual Prevention

Interventi mirati a ridurre il rischio del singolo individuo

Population Prevention

Pochi fattori/Molte malattie

Moltissimi beneficiari

- Prevenzione ambientale
- Stili di vita (effetto gregge)
- **Screening di popolazione**

Esempi positivi (Smoking, HRT, CVD, inquinamento urbano, Pap test))

Futuro della prevenzione? (individuale)

Screening 'Genetico'

= Predizione del rischio individuale

- Molti geni

- Moltissimi soggetti 'a rischio' per qualcosa

- Benefici? Strumenti per contrastare il rischio?

Rilevanza preventiva dei fattori genetici

- Identificazione di soggetti a rischio (MOLTO) aumentato? Certamente!
- Identificazione dei soggetti a rischio “moderatamente “aumentato?

Nessuno puo' dirsi a basso rischio per
TUTTE le malattie croniche

Geni, e persone normali

Ma allora chi e' normale?

Siamo interessati a un prospettiva
preventiva che ci qualifica tutti
come portatori di qualche anomalia
(=anormali)?

Geni, e persone normali

Ma si tratta realmente di geni
“difettosi” o di una risposta a stimoli
ambientali patologici?

Chi vuole sapere quale malattia lo
colpira’ tra le mille candidate (anche
se non puo’ fare niente)?

Quesito

- L'attuale sforzo (mondiale) nella ricerca di varianti geniche EREDITARIE associate a moderato incremento nel rischio di cancro e' rilevante
 - *dal punto di vista scientifico?*
 - *in un'ottica preventiva?*
 - sul piano etico/ideologico?

Predizione del rischio individuale

~~Anticipabile?~~

*‘Will you tell us when to live,
will you tell us when to die?’*

Cat Stevens, 1970

Where do the children play?
(from “Tea for the Tillerman”)