## **GENOTEST - TEST DEL DNA**

Gentile Cliente •

grazie per aver scelto My Genomics.

Questo è il report Prevenzione oncologia donna

Il report descrive i risultati del GenoTest che ha commissionato.

### **COS'È IL GENOTEST?**

Il GenoTest è l'analisi del DNA che consente di valutare la suscettibilità genetica a sviluppare una caratteristica o patologia ed è finalizzato a **perfezionare** l'alimentazione e lo stile di vita, **orientare** le analisi per una diagnosi precoce e **personalizzare** il trattamento farmacologico. In generale il rapporto finale delle analisi di Genomica Personalizzata, oltre a fornire informazioni scientifiche e di cultura specifica di settore, contiene indicazioni importanti per gli specialisti dell'ambito medico e nutrizionale, che possono farne uso nell'impostare stili di vita corretti, percorsi mirati di prevenzione ed eventualmente di diagnosi e cura.

E' importante sottolineare che il GenoTest non produce diagnosi di patologie, ma serve a definire la suscettibilità e quindi la predisposizione a svilupparle. Questa suscettibilità è da interpretare come un fattore di rischio immodificabile come lo sono il sesso e l'età. A questo fattore, che ci viene trasmesso tramite i nostri geni, si assommano gli effetti di fattori di rischio ambientali quali: comportamenti errati o esposizione ad agenti tossici e xenobiotici; questi ultimi fattori sono modificabili e quindi possono essere corretti.

L'evoluzione costante di questo settore scientifico fa intravedere in un numero crescente di casi una concreta possibilità di identificare con largo anticipo il rischio di sviluppare alcune malattie e l'opportunità di personalizzare sia misure di prevenzione sia eventuali interventi terapeutici, siano essi di tipo dietoterapico o farmacologico.



### GENOTEST - TEST DEL DNA

Aggiornamenti e ulteriori dati d'interpretazione del genoma che l'evoluzione delle tecnologie e della ricerca medica produrranno in futuro, saranno disponibili per la consultazione accedendo all'interno del nostro sito www.mygenomics.eu.

My Genomics sconsiglia vivamente interventi sugli stili di vita basati su interpretazioni personali dei risultati del test. Ogni estrapolazione dei dati e delle informazioni fornite con questo report a fine di autodiagnosi e autoterapia è oltremodo sconsigliabile e potenzialmente molto pericolosa.

Tutti coloro che approcciano un test genetico devono prima di tutto consultare un professionista per definire il loro stato di salute generale e per condividere con lui la strategia in cui inserire questa indagine e le prospettive di interpretazione dei dati.

Per qualsiasi domanda riguardante il **GenoTest**, o per parlare con un nostro consulente, può visitare il nostro sito web **www.mygenomics.eu**, mandarci una email a **report@mygenomics.eu** o telefonare al nostro customer care al **numero 800 788 941**.



# Indice

GENOTEST - TEST DEL DNA	1
Indice	3
Certificazioni di qualita'	6
Dati Personali	8
Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista)	8
Caratteristiche generali e finalita' del Test del DNA	9
Geni, mutazioni e polimorfismi genetici (SNPs)	9
SNPs come strumento di medicina predittiva e personalizzata: la Nutrigenomica	9
Una dieta ideale - la chiave della salute e dell'invecchiamento di successo	10
Applicazioni del Test	11
Su cosa si basa il Test?	11
I geni analizzati	11
Responsabilità legale	12
Sezioni e analisi	12
Predisposizioni Genetiche	14
I suoi risultati espressi sinteticamente	15
Oncologia: mammella e ovaio	16
Oncologia: mammella e ovaio	19
Introduzione	19
Il risultato	22
Bibliografia	25
Oncologia: colon retto	43
Oncologia: colon retto	45



	Introduzione	45
ΤL	JMORE DEL COLON-RETTO (Fonte: Fondazione Umberto Veronesi)	45
	Il risultato	49
	Bibliografia	51



### Gentile Cliente

Il GenoTest scelto è **Prevenzione oncologia donna**Il codice campione è
Il report è stato prodotto il

Oltre al report cartaceo è possibile consultare il report in formato elettronico (PDF) all'interno dell'area riservata disponibile ad ogni cliente di My Genomics. L'area sarà sempre aggiornata con nuove informazioni, ma il report rimarrà disponibile 30 giorni dalla data del caricamento.

Sarà sempre possibile richiederne una copia. Il sito a cui collegarsi è: www.mygenomics.eu Le credenziali per accedere all'area riservata sul sito www.mygenomics.eu sono le seguenti:

Username: Password:	
Per privacy, esiste una terza password necessaria La password per aprire il file in PDF è:	ad aprire il tuo report in formato PDF.
All'interno dell'area riservata è inoltre disponibile, pagamento effettuato per il GenoTest in questione.	
Il laboratorio che ha analizzato il DNA _	con tecnologia





# **Dati Personali**

DATA DI NASCITA	
SESSO	
ALTEZZA	
PESO	
ETNIA	

# Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista)

# Caratteristiche generali e finalita' del Test del DNA

### Geni, mutazioni e polimorfismi genetici (SNPs)

I geni sono parti della catena del DNA contenenti le istruzioni per la sintesi delle proteine. Ogni gene contiene una specifica combinazione di nucleotidi, identificati con le lettere A, T, C e G, che combinati in modo individuale determinano una proteina specifica. Alcune e fortunatamente rare volte può verificarsi un errore nel processo di replicazione del DNA, che altera la seguenza nucleotidica (mutazione genetica) di un gene codificante. Ciò comporterà un diverso o non corretto funzionamento della proteina sintetizzata a partire dal gene mutato. Esistono poi modifiche nella sequenza del codice genetico, presenti con una frequenza molto elevata e in modo caratteristico in ogni individuo: questi sono detti polimorfismi a singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphisms o SNPs). Gran parte degli SNPs non sembra avere un ruolo biologico diretto sul fenotipo di un individuo, mentre altri producono un'alterazione qualitativa o quantitativa del prodotto di espressione del gene o di più geni associati da una relazione funzionale. Lo studio dei polimorfismi può essere indicativo della predisposizione a sviluppare un determinato tratto fenotipico sia positivo (un certo vantaggio biologico) sia negativo (ad es. una patologia). Nel complesso, le combinazioni di SNPs sono distintive di un individuo, e quindi la loro indagine può essere applicata alla mappatura (fingerprinting) molecolare del genoma per fornire una vera e propria "carta d'identità" genetica soggettiva, con ovvie e immediate applicazioni in alcuni ambiti della medicina. La combinazione di polimorfismi in più geni può aumentare o diminuire la suscettibilità individuale a sviluppare malattie comuni, come diabete e alcuni tipi di cancro, che sono appunto dette poligeniche.

## SNPs come strumento di medicina predittiva e personalizzata: la Nutrigenomica



I test genetici e genomici che si occupano di queste verifiche fanno parte della cosiddetta "medicina predittiva e personalizzata". Lo studio di SNPs può essere condotto in qualsiasi momento della vita di un individuo per conoscere in modo aprioristico la probabilità di sviluppare un certo fenotipo, sia esso favorevole o sfavorevole. Questa probabilità è influenzata dall'interazione dei nostri geni con vari fattori ambientali. La Nutrigenomica usa strumenti d'indagine

statistica e molecolare avanzata per identificare l'interazione degli alimenti con i nostri geni nel produrre effetti sia positivi che negativi per la nostra salute. È una scienza olistica, ovvero una



disciplina che si occupa di raccogliere ampie informazioni su un fenomeno, al fine di ottenere una prima informazione utile a identificare una problematica, ed eventualmente ipotizzare strategie per affrontarla. La Nutrigenomica studia caratteristiche individuali non direttamente associate ad uno stato di malattia, ma ne può definire il livello di suscettibilità genetica a svilupparla. L'importanza di conoscere queste informazioni consiste nell'avere un riferimento di base per affrontare in modo mirato i fattori ambientali che si combinano con i nostri geni nel sostenere un processo patogenetico. Da ciò deriva la possibilità di utilizzare i test nutrigenomici per individuare la dieta ottimale per un individuo, e quindi la risposta metabolica e funzionale agli alimenti o alle loro componenti di rilevanza nutrizionale e non nutrizionale. Per identificare propensioni e suscettibilità di un individuo a sviluppare determinate caratteristiche sulla base dello studio di polimorfismi genici, questi, nel loro complesso o sotto forma di pannelli mirati, vengono confrontati con i polimorfismi presenti nel DNA di molti altri individui, omogenei per la caratteristica oggetto di studio (ad esempio: una malattia). Questo approccio, definito con il termine "studio di associazione", prevede quindi il confronto tra gruppi di individui, distinti in casi (soggetti con la caratteristica che stiamo studiando) e controlli (soggetti in cui la caratteristica non è presente). In questi gruppi la presenza di profili di SNPs distintivi viene verificata e pesata calcolando un indice relativo di probabilità (odd ratio, OR). Questo valore definisce il grado di differenziazione che il test di SNP produce tra i casi e i controlli, e quindi può essere usato nelle indagini individuali per prevedere la probabilità di sviluppare o meno una determinata caratteristica (la stessa presente nei casi investigati nello studio di associazione in cui è stato calcolato il dato OR). La Nutrigenomica non ha nulla a che fare con pratiche di medicina alternativa, e non fornisce direttamente soluzioni cliniche in termini di diagnosi e cura. Non è una scienza che si occupa di modificare o interferire con il DNA, ma ne studia le caratteristiche distintive ed individuali dalle quali estrapolare interpretazioni fenotipiche, ovvero identificare tratti e suscettibilità personali.

### Una dieta ideale - la chiave della salute e dell'invecchiamento di successo

I Test possono favorire la scelta del regime dietetico ottimale all'interno di protocolli nutrizionali e/o clinici, in accordo con i principi della medicina ufficiale. Un'ampia letteratura supporta questo tipo di applicazioni, e studi recenti stanno dimostrando l'impatto sempre più importante della medicina personalizzata e dell'indagine dei polimorfismi genetici nell'ambito della medicina basata sull'evidenza (Evidence Based Medicine). Il concetto di dieta ottimale non può prescindere dall'impostazione di stili di vita corretti, che sono alla base delle misure di prevenzione di malattie associate all'invecchiamento. Dieta ottimale e stili di vita corretti sono quindi alla base del concetto di "invecchiamento di successo". La dieta ideale deve tenere conto delle caratteristiche genetiche individuali, rapportandole all'ambiente in cui si vive: conoscere il nostro assetto genetico ci dà anche l'opportunità di personalizzare programmi di attività fisica e altri comportamenti utili ad



ottenere il maggior vantaggio possibile per la nostra salute.

### **Applicazioni del Test**

Una delle applicazioni più immediate del Test è quella di strumento preclinico di supporto per misure di screening e verifica diagnostica di alcune malattie. Per definire il potere predittivo dell'indagine di SNPs, sono necessari protocolli scientifici mirati e particolarmente complessi in termini di metodi e costi di esecuzione. I trial più significativi condotti negli ultimi anni per l' identificazione di polimorfismi genici di rilevanza clinica si sono basati su una mappatura estensiva (genome-wide) di polimorfismi in ampie popolazioni di soggetti, sulla quale è stato determinato il grado di associazione con vari tratti fenotipici d'interesse clinico. In studi di associazione casocontrollo come quelli sopradescritti, si puo quindi determinare, in termini probabilistici, un indicatore preclinico di una determinata condizione, che viene poi verificato ad altri livelli di indagine clinica e biologica. In questo caso si può anche giungere ad identificare pannelli di SNPs ampi o mirati,che possono acquisire acquisire rilevanza diagnostica. L'indagine di SNPs è usata in modo estensivo a supporto di trial clinici mirati ad identificare nuovi farmaci e protocolli terapeutici: questi permettono di svolgere indagini predittive a livello individuale, finalizzate a definire efficacia e sicurezza di una molecola d'interesse farmacologico o nutrizionale/nutraceutico. In questi settori, l'identificazione preventiva dei "responder" (soggetti che risponderanno a una determinata terapia o alimento/dieta), può portare a definire formulazioni e dosaggi appropriati alle caratteristiche metaboliche individuali, eventualmente prevedendo effetti avversi ed efficacia dell'intervento terapeutico/alimentare.

### Su cosa si basa il Test?

I Test che proponiamo sono basati sulla tecnica di screening di SNPs condotta mediante microarray platform di ultima generazione per scansione e/o sequenziamento ad alta efficienza (o hightroughput) di DNA.Questo tipo di tecnologia permette di:- verificare gruppi mirati (targeted approach) o la serie completa (wide approach) di SNPs che sono presenti nella parte codificante o nell'intero genoma di un individuo;- indagare 964.193 SNPs sull'intero genoma, grazie ad una strategia di indagine per SNPs denominata "wide".

### I geni analizzati

La lista dei geni analizzati è descritta dettagliatamente in ogni pannello di analisi, al fine di definire il genotipo oggetto dell'indagine. Ulteriori informazioni sull'analisi dei geni e sulla letteratura ed essi associata si trovano al termine di ogni sezione che compone il Report, assieme ad una rappresentazione grafica e ad una sintesi descrittiva del livello di suscettibilità individuato, e quindi



### Caratteristiche generali e finalita' del Test del DNA

alle opportune raccomandazioni proposte dai nostri esperti.

## Responsabilità legale

Il rapporto finale delle analisi di Genomica Personalizzata, oltre a fornire informazioni scientifiche e di cultura specifica di settore, contiene indicazioni importanti per gli specialisti dell'ambito medico e nutrizionale, che possono farne uso nell'impostare percorsi mirati di prevenzione ed eventualmente di diagnosi e cura. Sono sconsigliati interventi sugli stili di vita basati su interpretazioni personali dei risultati del test. Ogni estrapolazione dei dati e delle informazioni fornite con questo report a fine di autodiagnosi e autoterapia è oltremodo sconsigliabile e potenzialmente molto pericolosa. Tutti coloro che approcciano un test genetico devono prima di tutto consultare un medico per definire il loro stato di salute generale e per condividere con lui la strategia in cui inserire questa indagine e le prospettive di interpretazione dei dati.

Per qualsiasi domanda riguardante il test genetico, o per parlare con un nostro consulente, può consultare il nostro sito web che troverà a pagina 2.

Un indice di facile consultazione è presente nel Report, al fine di avere visione d'insieme e immediata dei pannelli analizzati, mostrando risultati e caratteristiche genetiche alle quali si deve prestare attenzione.

#### Sezioni e analisi

Il rapporto finale delle analisi è suddiviso in sezioni che contengono le informazioni chiave risultanti dai pannelli dei polimorfismi selezionati, dai quali derivano informazioni sul livello di attenzione da prestare ad ogni aspetto investigato e le relative raccomandazioni sulle misure da adottare. Queste raccomandazioni suggeriscono azioni generali e di indirizzo su come impostare stili di vita sani, e in particolare un regime dietetico ottimale. In ogni sezione è riportata la letteratura a supporto della scelta del pannello di geni in cui vengono analizzati gli specifici polimorfismi.

INDICAZIONI		



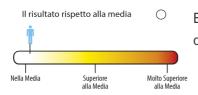
# Caratteristiche generali e finalita' del Test del DNA

	_
	_

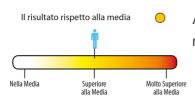


# Predisposizioni Genetiche

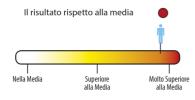
Per una migliore comprensione, i risultati sono presentati secondo uno schema di colori, dove ogni colore ha il significato di:



Bianco: Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione di riferimento.



Arancione chiaro: Il test indica un livello di suscettibilità moderatamente superiore a quello della popolazione di riferimento.



Rosso: Il test indica un livello di suscettibilità particolarmente elevato rispetto a quello della popolazione di riferimento, il livello di attenzione da prestare alle raccomandazioni fornite a corredo di questo risultato è molto elevato.

Questa analisi non è diagnostica quindi non è informativa in merito a patologie oncologiche in corso o future. Un eventuale alto livello di suscettibilità non è indicativo di patologie in atto né è indicativo della certezza di svilupparle e viceversa un basso livello di suscettibilità non è indicativo della certezza di non svilupparle. Sapere di essere portatori di certe alterazioni genetiche a livello di DNA potrebbe essere molto importante perché si possono mettere in atto una serie di misure di prevenzione e di diagnosi precoce insieme al proprio oncologo di riferimento.



# I suoi risultati espressi sinteticamente

Per una migliore visione globale, ogni pannello, oggetto dell'indagine del presente GenoTest<sup>®</sup> è qui riassunto in forma sintetica.

Successivamente ogni pannello verrà analizzato nel dettaglio con la specifica relativa a geni, polimorfismi riscontrati, alleli di rischio e letteratura scientifica.

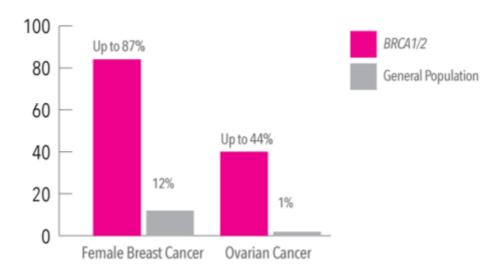
PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Oncologia: mammella e ovaio	Il risultato rispetto alla media  Nella Media Superiore alla Media alla Media	Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione normale di riferimento.
Oncologia: colon retto	Il risultato rispetto alla media  Nella Media Superiore Molto Superiore alla Media alla Media	Il test indica un livello di suscettibilità superiore a quello della popolazione di riferimento.







Ogni giorno in Italia mille nuovi pazienti vengono diagnosticati affetti da tumore maligno, che si aggiungono ai circa due milioni e mezzo di pazienti che vivono già con una diagnosi di tumore oggi in Italia.



Sul rischio complessivo di avere una diagnosi di un qualunque tipo di tumore durante la vita la probabilità di un uomo di sviluppare un tumore è uno su due e per la donna una su tre.

Stratificando per sesso e per tipologia di tumore, si osserva come una donna su otto si ammalerà di un tumore della mammella, così come un uomo ogni sette si ammalerà di un tumore della prostata, un uomo ogni dieci ed una donna ogni diciassette si ammalerà di un tumore del colon retto durante la vita.

Ovviamente queste diagnosi non sono una sentenza di morte, in quanto circa il 55% dei tumori diagnosticati guarisce con le armi terapeutiche a disposizione, in particolare la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, l'ormonoterapia e la terapia biologica.

Certamente è comunque possibile migliorare questi risultati sia con un miglioramento del trattamento a disposizione ma anche con una diagnosi più precoce.

Al riguardo di questo ultimo punto, accanto ai programmi di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori della mammella, del colon retto e anche della prostata, sono stati messi a punto percorsi per la valutazione di uno dei fattori di rischio più rilevanti di sviluppare tumori alla mammella, al colon retto e alla prostata: la familiarità, vale a dire la presenza all'interno della stessa famiglia (materna e/o paterna) di casi con tumore della mammella e dell'ovaio, del



colon retto e della prostata.

Per quanto riguarda i tumori della mammella, come familiarità, si può valutare distinguendo tra "rischio familiare" (aumento del rischio di sviluppare tumori della mammella anche di tre volte) e "rischio ereditario" (aumento del rischio di tumore della mammella fino al 70% associato al rischio di tumore dell'ovaio, essendo il rischio ereditario per questi due tumori correlato).

Mentre si parla di "rischio familiare" per i tumori della mammella e dell'ovaio quando nella stessa famiglia sono presenti casi sporadici di tumori della mammella e dell'ovaio, si può pensare a "rischio ereditario" quando le famiglie (materna e/o paterna) presentano una o più di queste caratteristiche:

- Casi di tumore della mammella e/o dell'ovaio in parenti (figli, figlie, genitori, fratelli, sorelle, nonni, zii e zie);
- Tumore sviluppato in età giovanile (tumore della mammella a meno di 36 anni, tumore dell'ovaio a meno di 40 anni);
- Tumore della mammella bilaterale; Tumore della mammella e dell'ovaio nella stessa donna;
- Tumore della mammella nell'uomo.

La storia familiare (più casi di tumori della mammella e dell'ovaio in familiari stretti), può indicare anche la sindrome ereditaria dovuta alla presenza di una condizione di predisposizione genetica che si riscontra in circa il 15% dei tumori della mammella e dei tumori dell'ovaio considerati insieme e questa predisposizione è dovuta alla presenza di mutazioni del DNA della donna tra le quali sono conosciute quelle che riguardano i geni BRCA1 e BRCA2.



### Introduzione

Quando si parla di tumori alla mammella oggi possibile operare delle distinzioni: si parla infatti di tumori sporadici o familiari/ereditari. Il 75% circa dei tumori mammari è di tipo sporadico, cioè si sviluppa nella popolazione generale in assenza di familiarità ed è per lo più correlato a fattori ambientali. Il restante 25% dei tumori mammari è invece di tipo familiare o ereditario (la classificazione differisce in base alla numerosità, grado di parentela o età di insorgenza di parenti affetti da neoplasia mammaria): il rischio di sviluppare tumori della mammella e/o dell'ovaio infatti è più elevato se altri membri della propria famiglia si sono ammalati di queste neoplasie.

Sono stati scoperti due geni responsabili di circa il 50% delle forme ereditarie di tumori della mammella e/o dell'ovaio:

- Gene BRCA1 presente sul cromosoma 17
- Gene BRCA2 presente sul cromosoma 13.

Questi geni normalmente controllano la proliferazione cellulare e regolando la moltiplicazione delle cellule riparano tratti cromosomici danneggiati, assicurando che il patrimonio genetico venga trasmesso intatto da una cellula alla cellula figlia. Nel caso in cui si ereditino da uno dei due genitori versioni alterate (mutate) di questi geni, viene perso il normale controllo che essi operano. Quando una persona eredita una mutazione a carico dei geni BRCA1 e/o BRCA2, possiede un aumentato rischio di sviluppare, nell'arco della sua vita, un tumore della mammella e/o ovaio:

- le donne che ereditano la mutazione a carico del gene BRCA1 hanno il 45-60% di probabilità di sviluppare un tumore della mammella, e il 20-40% di probabilità di sviluppare un tumore dell'ovaio nell'arco della loro vita;
- le donne che ereditano una mutazione a carico del gene BRCA2 hanno il 25-40% di probabilità di sviluppare un tumore della mammella e il 10-20% di probabilità per il tumore dell'ovaio.

Le mutazioni a carico di questi due geni, inoltre, in caso di pregresso tumore della mammella, aumentano il rischio di sviluppare un tumore dell'altra mammella. Non è detto però che tutte le donne portatrici di mutazione sviluppino un tumore, poiché l'alterazione di per sé non è sufficiente. Infatti, affinché la malattia insorga occorre che avvenga una seconda mutazione sull'allele sano. Pertanto, possono essere presenti, nell'ambito di una famiglia con tumore mammario/tumore dell'ovaio ereditario, dei salti generazionali che possono rendere difficile l'evidenza dell'ereditarietà. Oltre a BRCA1 e BRCA2 esistano anche altri geni, non ancora identificati, la cui



alterazione può predisporre all'insorgenza di forme ereditarie di tali neoplasie.

Il Test per scoprire i tumori sulla base dei dati genetici che derivano dal DNA potrebbe essere importante anche per coloro che hanno già sviluppato un tumore della mammella, un tumore dell'ovaio, del colon retto e della prostata in quanto si può valutare la loro suscettibilità a sviluppare un altro tumore sempre dello stesso tipo o comunque valutare il rischio dei loro familiari di sviluppare questo tipo di tumore.

### Funzione dei geni

GENE	DESCRIZIONE	
АТМ	IL GENE ATAXIA-TELANGIECTASIA MUTATED (ATM) CODIFICA PER LA PROTEINA ATM COINVOLTA NELLA RIPARAZIONE DELLE ROTTURE A DOPPIA ELICA DEL DNA E NELLA REGOLAZIONE DEL CICLO CELLULARE.	
BRCA1	IL GENE BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY GENE 1 (BRCA1) È UN ONCOSOPPRESSORE COINVOLTO NEI PROCESSI DI RIPARAZIONE DEL DNA, NELLA REGOLAZIONE DELLA TRASCRIZIONE DI ALTRI GENI E NEL CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE.	
BRCA2	IL GENE BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY GENE 2 (BRCA2) È UN ONCOSOPPRESSORE COINVOLTO NEI PROCESSI DI RIPARAZIONE DEL DNA, NELLA REGOLAZIONE DELLA TRASCRIZIONE DI ALTRI GENI E NEL CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE.	
CHEK2	IL GENE CHECKPOINT KINASE 2 (CHEK2) CODIFICA PER UNA PROTEINA CHE SI ATTIVA IN RISPOSTA AL DANNO DEL DNA STIMOLANDO LA RIPARAZIONE DEL DNA, L'ARRESTO DEL CICLO CELLULARE O L'APOPTOSI E CONTRIBUISCE AL MANTENIMENTO DELLA INTEGRITÀ GENOMICA.	
PALB2	IL GENE PARTNER AND LOCALIZER OF BRCA2 (PALB2) CODIFICA PER UNA PROTEINA CHE SVOLGE UNA FUNZIONE STABILIZZATRICE DEI GENI BRCA1 E BRCA2 E CONSENTE L'ATTIVAZIONE DEL PATHWAY DI RIPARO DEL DNA.	



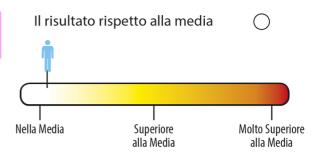
TP53

IL GENE TP53 CODIFICA PER LA PROTEINA P53 UN FATTORE DI TRASCRIZIONE CHE FUNZIONE DA SOPPRESSORE TUMORALE, ATTIVA LA RIPARAZIONE AL DANNO DEL DNA , REGOLA LA PROGRESSIONE DEL CICLO CELLULARE E L'APOPTOSI.



# Livello di suscettibilità 1

Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione normale di riferimento.



# Raccomandazioni

Ci raccomandiamo di ricevere un consulto da uno Specialista al fine di interpretare correttamente il risultato della presente analisi.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
11q13,3	rs614367	Т	СС
19p13	rs8170	A	GG
1p11,2	rs11249433	С	GG
6q14,1	rs17530068	С	TT
8q24	rs13281615	А	GG
ATM	rs1800056	С	TT
ATM	rs1800058	Т	TC
ATM	rs28904921	G	TT
ATM	rs4986761	С	TT
BRCA1	rs16942	С	TC
BRCA1	rs1799950	С	TT
BRCA1	rs1799966	С	TC
BRCA1	rs28897672	С	AA
BRCA1	rs80356898	А	GG
BRCA1	rs80357635	delTC	II

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
BRCA1	rs80357906	I	DD
BRCA1	rs80357569	1135insA	DD
BRCA2	rs144848	С	AC
BRCA2	rs4987117	Т	CC
BRCA2	rs766173	С	AA
BRCA2	rs80359011	А	GG
BRCA2	rs80359140	Т	CC
BRCA2	rs80359271	delT	II
BRCA2	rs80359596	delTC	II
BRCA2	rs80359714	delAG	II
BRCA2	rs80359550	delT	II
C19orf61-KCNN4-LYPD5- ZNF283	rs3760982	А	GG
CCDC88C	rs941764	G	AA
CDKN2A_CDKN2B	rs1011970	Т	GG
CHEK2	rs17879961	G	AA
ESR1	rs2046210	А	GG
FGFR2	rs1219648	G	AA
FGFR2	rs2981579	А	GG
FGFR2	rs2981582	А	GG
HNF4G	rs2943559	G	AA
JHDMID-BRAF	rs11977670	А	GG
LSP1	rs3817198	С	TC
MAP3K1	rs16886165	G	ТТ
MAP3K1	rs889312	С	AA
MDM4	rs4245739	С	AA



GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
MKL1	rs6001930	С	TT
MLLT10-DNAJC1	rs7072776	A	GG
PALB2	rs180177097	А	GG
PALB2	rs180177142	delC	II
RAB3C	rs10472076	С	TC
SLC4A7	rs4973768	Т	TC
TERT	rs10069690	Т	TC
TET2	rs9790517	Т	СС
TNTP1	rs13387042	А	AG
TOX3	rs3803662	А	AA
TP53	rs1042522	G	CG
ZMIZ1	rs704010	Т	СС



## **Bibliografia**

Lo studio della letteratura è alla base della risposta determinata e più popoloso è il campione, più accurati sono i dati.

In futuro è ragionevole aspettarsi sempre più studi in merito, e di conseguenza sempre maggiore accuratezza.

Riportiamo qui di seguito le basi scientifiche studiate per giungere al suo livello di suscettibilità, che abbiamo messo a confronto con il suo DNA.

### **Ethnicity: Caucasian**

Antoniou AC., et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med. 2014 Aug 7;371(6):497-506.

Budroni M., et al. Role of BRCA2 mutation status on overall survival among breast cancer patients from Sardinia. BMC Cancer. 2009; 9: 62.

Capalbo C., et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. Ann Oncol. 2006 Jun;17 Suppl 7:vii34-40.

Catucci I., et al. PALB2 sequencing in Italian familial breast cancer cases reveals a high-risk mutation recurrent in the province of Bergamo. Genet Med. 2014 Sep;16(9):688-94.

CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2\*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. Am J Hum Genet. 2004 Jun;74(6):1175-82.

Easton DF., et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2243-57.

Ferla R., et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. Ann Oncol. 2007 Jun;18 Suppl 6:vi93-8.

Fletcher O., et al. Missense variants in ATM in 26,101 breast cancer cases and 29,842 controls. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Sep;19(9):2143-51.

Goldgar DE., et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. Breast Cancer Res. 2011 Jul 25;13(4):R73.

Gonçalves ML., et al. Association of the TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. Springerplus. 2014 Dec 17;3:749.

Heikkinen T., et al. The breast cancer susceptibility mutation PALB2 1592delT is associated with an aggressive tumor phenotype. Clin Cancer Res. 2009 May 1;15(9):3214-22.

Johnson N., et al. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts



breast cancer susceptibility. Hum Mol Genet. 2007 May 1;16(9):1051-7.

Karami F., et al. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. Biomed Res Int. 2013;2013:928562.

Kilpivaara O., et al. CHEK2 variant I157T may be associated with increased breast cancer risk. Int J Cancer. 2004 Sep 10;111(4):543-7.

Nedelcu R., et al. BRCA mutations in Italian breast/ovarian cancer families. Eur J Hum Genet. 2002 Feb;10(2):150-2.

Papi L., et al. Founder mutations account for the majority of BRCA1-attributable hereditary breast/ovarian cancer cases in a population from Tuscany, Central Italy. Breast Cancer Res Treat. 2009 Oct;117(3):497-504.

Rahman N., et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. Nat Genet. 2007 Feb;39(2):165-7.

Rizzolo P., et al. Inherited and acquired alterations in development of breast cancer. Appl Clin Genet. 2011 Nov 14;4:145-58.

Sambiasi D., et al. BRCA1/2 and clinical outcome in a monoinstitutional cohort of women with hereditary breast cancer. Oncol Rep. 2014 Jan;31(1):365-9

Southey MC., et al. PALB2 and breast cancer: ready for clinical translation! Appl Clin Genet. 2013 Jul 19;6:43-52.

Stuppia L., et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer patients from central Italy. Hum Mutat. 2003 Aug;22(2):178-9.

Tavtigian SV., et al. Growing recognition of the role for rare missense substitutions in breast cancer susceptibility. Biomark Med. 2014;8(4):589-603.

Tommasi S., et al. BRCA1 mutations and polymorphisms in a hospital-based consecutive series of breast cancer patients from Apulia, Italy. Mutat Res. 2005 Oct 15;578(1-2):395-405.

Weischer M., et al. CHEK2\*1100delC Heterozygosity in Women With Breast Cancer Associated With Early Death, Breast Cancer—Specific Death, and Increased Risk of a Second Breast Cancer. J Clin Oncol. 2012 Dec 10; 30(35):4308-16.



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Antoniou AC., et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med. 2014 Aug 7;371(6):497-506.	2014	Caucasian	48	362	-	P < 5E- 02
Catucci I., et al. PALB2 sequencing in Italian familial breast cancer cases reveals a high-risk mutation recurrent in the province of Bergamo. Genet Med. 2014 Sep;16(9):688-94.	2014	Caucasian	34	1.020	1.261	P < 5E-02
Gonçalves ML., et al. Association of the TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. Springerplus. 2014 Dec 17;3:749.	2014	Multi Ethnic	1	25.629	26.633	P < 5E-02
Weischer M., et al. CHEK2*1100delC Heterozygosity in Women With Breast Cancer Associated With Early Death, Breast Cancer—Specific Death, and Increased Risk of a Second Breast Cancer. J Clin Oncol. 2012 Dec 10; 30(35):4308-16.	2012	Caucasian	1	25.571	30.056	P < 5E-02
Goldgar DE., et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. Breast Cancer Res. 2011 Jul 25;13(4):R73.	2011	Caucasian	76	2.570	1.448	P < 8E-



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Fletcher O., et al. Missense variants in ATM in 26,101 breast cancer cases and 29,842 controls. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Sep;19(9):2143-51.	2010	Caucasian	5	26.101	29.842	P < 5E- 02
Budroni M., et al. Role of BRCA2 mutation status on overall survival among breast cancer patients from Sardinia. BMC Cancer. 2009; 9: 62.	2009	Caucasian	48	512	-	P < 5E- 02
Heikkinen T., et al. The breast cancer susceptibility mutation PALB2 1592delT is associated with an aggressive tumor phenotype. Clin Cancer Res. 2009 May 1;15(9):3214-22.	2009	Caucasian	1	1.274	1.079	P < 1E-04
Easton DF., et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature. Jun 28, 2007; 447(7148): 1087–1093.	2007	Multi Ethnic	240.617	26.258	26.894	P < 5E-02
Johnson N., et al. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility. Hum Mol Genet. 2007 May 1;16(9):1051-7.	2007	Caucasian	1.037	473	2.463	P < 5E-02



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Rahman N., et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. Nat Genet. 2007 Feb;39(2):165-7.	2007	Caucasian	1	923	1.084	P < 5E- 02
Capalbo C., et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. Ann Oncol. 2006 Jun;17 Suppl 7:vii34-40.	2006	Caucasian	77	198	-	P < 5E-02
Tommasi S., et al. BRCA1 mutations and polymorphisms in a hospital-based consecutive series of breast cancer patients from Apulia, Italy. Mutat Res. 2005 Oct 15;578(1-2):395-405.	2005	Caucasian	2	511	-	P < 5E-02
CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. Am J Hum Genet. 2004 Jun;74(6):1175-82.	2004	Caucasian	1	10.860	9.065	P < 1E- 07
Kilpivaara O., et al. CHEK2 variant I157T may be associated with increased breast cancer risk. Int J Cancer. 2004 Sep 10;111(4):543-7.	2004	Caucasian	1	1.035	1.885	P < 5E- 02



### **Ethnicity: Afroamerican**

Barnholtz-Sloan JS., et al. FGFR2 and other loci identified in genome-wide association studies are associated with breast cancer in African-American and younger women. Carcinogenesis. 2010 Aug;31(8):1417-23.

Chen F., et al. Fine-mapping of breast cancer susceptibility loci characterizes genetic risk in African Americans. Hum Mol Genet. 2011 Nov 15;20(22):4491-503.

Chen F., et al. A genome-wide association study of breast cancer in women of African ancestry. Hum Genet. 2013 Jan;132(1):39-48.

Haiman CA., et al. A common variant at the TERT-CLPTM1L locus is associated with estrogen receptor–negative breast cancer. Nat Genet. Oct 30, 2011; 43(12): 1210–1214.

Huo D., et al. Evaluation of 19 susceptibility loci of breast cancer in women of African ancestry. Carcinogenesis. 2012 Apr;33(4):835-40.

Hutter CM., et al. Replication of breast cancer GWAS susceptibility loci in the Women's Health Initiative African American SHARe study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Sep;20(9):1950-9.

Long J., et al. Evaluating genome-wide association study-identified breast cancer risk variants in African-American women. PLoS One. 2013 Apr 8;8(4):e58350.

O'Brien KM., et al. Replication of breast cancer susceptibility loci in whites and African Americans using a Bayesian approach. Am J Epidemiol. 2014 Feb 1;179(3):382-94.

Ochs-Balcom HM., et al. Putative linkage signals identified for breast cancer in African American families. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 Feb;24(2):442-7.

Palmer JR., et al. Genetic susceptibility loci for subtypes of breast cancer in an African American population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Jan;22(1):127-34.

Ruiz-Narváez EA., et al. Fine-mapping of the 6q25 locus identifies a novel SNP associated with breast cancer risk in African-American women. Carcinogenesis. 2013 Feb;34(2):287-91.

Siddiq A., et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of breast cancer identifies two novel susceptibility loci at 6q14 and 20q11. Hum Mol Genet. 2012 Dec 15; 21(24): 5373–5384.

Udler MS., et al. FGFR2 variants and breast cancer risk: fine-scale mapping using African American studies and analysis of chromatin conformation. Hum Mol Genet. 2009 May 1;18(9):1692-703.

Zheng Y., et al. Fine mapping of breast cancer genome-wide association studies loci in women of African ancestry identifies novel susceptibility markers. Carcinogenesis. 2013 Jul;34(7):1520-8.



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
O'Brien KM., et al. Replication of breast cancer susceptibility loci in whites and African Americans using a Bayesian approach. Am J Epidemiol. 2014 Feb 1;179(3):382-94.	2014	Multi Ethnic	41	2013	1768	P < 1E-
Chen F., et al. A genome-wide association study of breast cancer in women of African ancestry. Hum Genet. 2013 Jan;132(1):39-48.	2013	African American	66	6747	14161	P < 5E- 02
Long J., et al. Evaluating genome-wide association study-identified breast cancer risk variants in African-American women. PLoS One. 2013 Apr 8;8(4):e58350.	2013	African American	67	1231	2069	P < 5E- 02
Palmer JR., et al. Genetic susceptibility loci for subtypes of breast cancer in an African American population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Jan;22(1):127-34.	2013	African American	24	1199	1942	P < 5E-02
Ruiz-Narváez EA., et al. Fine-mapping of the 6q25 locus identifies a novel SNP associated with breast cancer risk in African-American women. Carcinogenesis. 2013 Feb;34(2):287-91.	2013	African American	2	1191	1941	P < 5E- 02
Zheng Y., et al. Fine mapping of breast cancer genome-wide association studies loci in women of African ancestry identifies novel susceptibility markers.  Carcinogenesis. 2013 Jul;34(7):1520-8.	2013	African American	32	1502	1378	P < 5E-02



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs		N° Controls	P- value*
Huo D., et al. Evaluation of 19 susceptibility loci of breast cancer in women of African ancestry. Carcinogenesis. 2012 Apr;33(4):835-40.	2012	African American	25	1509	1383	P < 5E- 02
Siddiq A., et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of breast cancer identifies two novel susceptibility loci at 6q14 and 20q11. Hum Mol Genet. 2012 Dec 15; 21(24): 5373–5384.	2012	Multi Ethnic	86	15963	40067	P < 5E-02
Haiman CA., et al. A common variant at the TERT-CLPTM1L locus is associated with estrogen receptor-negative breast cancer. Nat Genet. Oct 30, 2011; 43(12): 1210–1214.	2011	Multi Ethnic	1	2722	6415	P < 5E-02
Chen F., et al. Fine-mapping of breast cancer susceptibility loci characterizes genetic risk in African Americans. Hum Mol Genet. 2011 Nov 15;20(22):4491-503.	2011	African American	19	3016	2745	P < 5E- 02
Barnholtz-Sloan JS., et al. FGFR2 and other loci identified in genome-wide association studies are associated with breast cancer in African-American and younger women. Carcinogenesis. 2010 Aug;31(8):1417-23.	2010	African American	29	2311	2022	P < 5E-02
Udler MS., et al. FGFR2 variants and breast cancer risk: fine-scale mapping using African American studies and analysis of chromatin conformation. Hum Mol Genet. 2009 May 1;18(9):1692-703.	2009	African American	8	1253	1245	P < 5E-02



### **Ethnicity: Asian**

Broeks A., et al. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet. Aug 15, 2011; 20(16): 3289–3303.

Cai Q., et al. Genome-wide association analysis in East Asians identifies breast cancer susceptibility loci at 1q32.1, 5q14.3 and 15q26.1. Nat Genet. 2014 Aug;46(8):886-90.

Cai Q., et al. Genome-wide association study identifies breast cancer risk variant at 10q21.2: results from the Asia Breast Cancer Consortium. Hum Mol Genet. 2011 Dec 15; 20(24): 4991–4999.

Elgazzar S., et al. A genome-wide association study identifies a genetic variant in the SIAH2 locus associated with hormonal receptor-positive breast cancer in Japanese. J Hum Genet. 2012 Dec;57(12):766-71.

Gu C., et al. Quantitative assessment of 2q35-rs13387042 polymorphism and hormone receptor status with breast cancer risk. PLoS One. 2013 Jul 22;8(7):e66979.

Hein R., et al. Comparison of 6q25 breast cancer hits from Asian and European Genome Wide Association Studies in the Breast Cancer Association Consortium (BCAC). PLoS One. 2012;7(8):e42380. Epub 2012 Aug 7.

Hong Y., et al. Current evidence on the association between rs3757318 of C6orf97 and breast cancer risk: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(19):8051-5.

Huang T., et al. Assessing interactions between common genetic variant on 2q35 and hormone receptor status with breast cancer risk: evidence based on 26 studies. PLoS One. 2013 Aug 16;8(8):e69056.

Kim HC., et al. A genome-wide association study identifies a breast cancer risk variant in ERBB4 at 2q34: results from the Seoul Breast Cancer Study. Breast Cancer Res. 2012 Mar 27;14(2):R56.

Long J., et al. Genome-Wide Association Study in East Asians Identifies Novel Susceptibility Loci for Breast Cancer. PLoS Genet. 2012 Feb; 8(2): e1002532.

Long J., et al. Identification of a Functional Genetic Variant at 16q12.1 for Breast Cancer Risk: Results from the Asia Breast Cancer Consortium. PLoS Genet. 2010 Jun; 6(6): e1001002.

Low SK., et al. Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. PLoS One. 2013 Oct 15;8(10):e76463.

Mizoo T., et al. Effects of lifestyle and single nucleotide polymorphisms on breast cancer risk: a case-control study in Japanese women. BMC Cancer. 2013 Dec 1;13:565.

Orr N., et al. Fine-mapping identifies two additional breast cancer susceptibility loci at 9q31.2. Hum Mol Genet. 2015 May 15;24(10):2966-84.

Shu XO., et al. Novel Genetic Markers of Breast Cancer Survival Identified by a Genome-Wide



Association Study. Cancer Res. 2012 Mar 1; 72(5): 1182–1189.

Wang X et al. Association between 5p12 genomic markers and breast cancer susceptibility: evidence from 19 case-control studies. PLoS One. 2013 Sep 6;8(9):e73611.

Wang Y., et al. Evaluation of functional genetic variants at 6q25.1 and risk of breast cancer in a Chinese population. Breast Cancer Res. 2014 Aug 14;16(4):422.

Zheng W. et al. Genome-wide association study identifies a novel breast cancer susceptibility locus at 6q25.1. Nat Genet. 2009 Mar; 41(3): 324–328.

Zheng W., et al. Common genetic determinants of breast-cancer risk in East Asian women: a collaborative study of 23 637 breast cancer cases and 25 579 controls. Hum Mol Genet. 2013 Jun 15;22(12):2539-50.



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Orr N., et al. Fine-mapping identifies two additional breast cancer susceptibility loci at 9q31.2. Hum Mol Genet. 2015 May 15;24(10):2966-84.	2015	Multi Ethnic	424	48955	49224	P < 5E- 02
Cai Q., et al. Genome-wide association analysis in East Asians identifies breast cancer susceptibility loci at 1q32.1, 5q14.3 and 15q26.1. Nat Genet. 2014 Aug;46(8):886-90.	2014	Asian	684457	17153	16943	P < 5E- 02
Hong Y., et al. Current evidence on the association between rs3757318 of C6orf97 and breast cancer risk: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(19):8051-5.	2014	Multi Ethnic	1	62891	65635	P < 5E- 02
Wang Y., et al. Evaluation of functional genetic variants at 6q25.1 and risk of breast cancer in a Chinese population. Breast Cancer Res. 2014 Aug 14;16(4):422.	2014	Asian	1	1064	1073	P < 5E- 02
Gu C., et al. Quantitative assessment of 2q35-rs13387042 polymorphism and hormone receptor status with breast cancer risk. PLoS One. 2013 Jul 22;8(7):e66979.	2013	Multi Ethnic	1	99772	164985	P < 5E- 02
Huang T., et al. Assessing interactions between common genetic variant on 2q35 and hormone receptor status with breast cancer risk: evidence based on 26 studies. PLoS One. 2013 Aug 16;8(8):e69056.	2013	Asian	1	3639	4046	P < 5E- 02



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Low SK., et al. Genome-wide association study of breast cancer in the Japanese population. PLoS One. 2013 Oct 15;8(10):e76463.	2013	Asian	79	5527	5494	P < 5E- 02
Wang X et al. Association between 5p12 genomic markers and breast cancer susceptibility: evidence from 19 case-control studies. PLoS One. 2013 Sep 6;8(9):e73611.	2013	Multi Ethnic	2	100083	163894	P < 5E- 02
Zheng W., et al. Common genetic determinants of breast-cancer risk in East Asian women: a collaborative study of 23 637 breast cancer cases and 25 579 controls. Hum Mol Genet. 2013 Jun 15;22(12):2539-50.	2013	Asian	67	23367	25579	P < 5E-02
Elgazzar S., et al. A genome-wide association study identifies a genetic variant in the SIAH2 locus associated with hormonal receptor-positive breast cancer in Japanese. J Hum Genet. 2012 Dec;57(12):766-71.	2012	Asian	37	2730	4613	P < 1E-04
Hein R., et al. Comparison of 6q25 breast cancer hits from Asian and European Genome Wide Association Studies in the Breast Cancer Association Consortium (BCAC). PLoS One. 2012;7(8):e42380. Epub 2012 Aug 7.	2012	Multi Ethnic	1	61689	58822	P < 5E- 02



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Kim HC., et al. A genome-wide association study identifies a breast cancer risk variant in ERBB4 at 2q34: results from the Seoul Breast Cancer Study. Breast Cancer Res. 2012 Mar 27;14(2):R56.	2012	Asian	27	6322	5897	P < 5E-02
Long J., et al. Genome-Wide Association Study in East Asians Identifies Novel Susceptibility Loci for Breast Cancer. PLoS Genet. 2012 Feb; 8(2): e1002532.	2012	Asian	690947	19091	20606	P < 5E- 02
Shu XO., et al. Novel Genetic Markers of Breast Cancer Survival Identified by a Genome-Wide Association Study. Cancer Res. 2012 Mar 1; 72(5): 1182–1189.	2012	Asian	50	1950	4160	P < 5E- 02
Broeks A., et al. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet. Aug 15, 2011; 20(16): 3289–3303.	2011	Multi Ethnic	25	30040	53692	P < 5E-02
Cai Q., et al. Genome-wide association study identifies breast cancer risk variant at 10q21.2: results from the Asia Breast Cancer Consortium. Hum Mol Genet. 2011 Dec 15; 20(24): 4991–4999.	2011	Asian	684457	17153	16943	P < 5E-02



#### Oncologia: mammella e ovaio

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Long J., et al. Identification of a Functional Genetic Variant at 16q12.1 for Breast Cancer Risk: Results from the Asia Breast Cancer Consortium. PLoS Genet. 2010 Jun; 6(6): e1001002.	2010	Asian	53	15468	13001	P < 5E-02
Zheng W. et al. Genome-wide association study identifies a novel breast cancer susceptibility locus at 6q25.1. Nat Genet. 2009 Mar; 41(3): 324–328.	2009	Asian	607728	6531	3998	P < 5E-02



# **Ethnicity: Hispanic**

Leyton Y., et al. Association of PALB2 sequence variants with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population. BMC Cancer. 2015 Jan 31;15:30.

Fejerman L., et al. Genome-wide association study of breast cancer in Latinas identifies novel protective variants on 6q25. Nat Commun. 2014 Oct 20;5:5260.

Gu C., et al. Quantitative assessment of 2q35-rs13387042 polymorphism and hormone receptor status with breast cancer risk. PLoS One. 2013 Jul 22;8(7):e66979.

Elematore I., et al. Association of genetic variants at TOX3, 2q35 and 8q24 with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population. Mol Biol Rep. 2014 Jun;41(6):3715-22.

Fejerman L., et al. Genetic ancestry modifies the association between genetic risk variants and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women. Carcinogenesis. 2013 Aug;34(8):1787-93.

Fejerman L., et al. Admixture mapping identifies a locus on 6q25 associated with breast cancer risk in US Latinas. Hum Mol Genet. 2012 Apr 15;21(8):1907-17.

Slattery ML., et al. Genetic variation in bone morphogenetic proteins and breast cancer risk in hispanic and non-hispanic white women: The breast cancer health disparities study. Int J Cancer. 2013 Jun 15;132(12):2928-39.

Connor AE., et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) polymorphisms and breast cancer among Hispanic and non-Hispanic white women: the Breast Cancer Health Disparities Study. Int J Mol Epidemiol Genet. 2013 Nov 28;4(4):235-49.

Boone SD., et al. Associations between genetic variants in the TGF-ß signaling pathway and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women. Breast Cancer Res Treat. 2013 Sep;141(2):287-97.

Slattery ML., et al. Replication of five GWAS-identified loci and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women living in the Southwestern United States. Breast Cancer Res Treat. 2011 Sep;129(2):531-9.

Murillo-Zamora E., et al. Association between rs2981582 polymorphism in the FGFR2 gene and the risk of breast cancer in Mexican women. Arch Med Res. 2013 Aug;44(6):459-66.



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Leyton Y., et al. Association of PALB2 sequence variants with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population. BMC Cancer. 2015 Jan 31;15:30.	2015	Hispanic	29	1894	4703	P < 5E-02
Elematore I., et al. Association of genetic variants at TOX3, 2q35 and 8q24 with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population. Mol Biol Rep. 2014 Jun;41(6):3715-22.	2014	Hispanic	39	961	838	P < 5E- 02
Fejerman L., et al. Genome-wide association study of breast cancer in Latinas identifies novel protective variants on 6q25. Nat Commun. 2014 Oct 20;5:5260.	2014	Hispanic	14	3140	8184	P < 5E- 02
Boone SD., et al. Associations between genetic variants in the TGF-ß signaling pathway and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women. Breast Cancer Res Treat. 2013 Sep;141(2):287-97.	2013	Multi Ethnic	47	3524	4209	P < 5E-02
Connor AE., et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) polymorphisms and breast cancer among Hispanic and non-Hispanic white women: the Breast Cancer Health Disparities Study. Int J Mol Epidemiol Genet. 2013 Nov 28;4(4):235-49.	2013	Multi Ethnic	34	2093	2610	P < 5E- 02



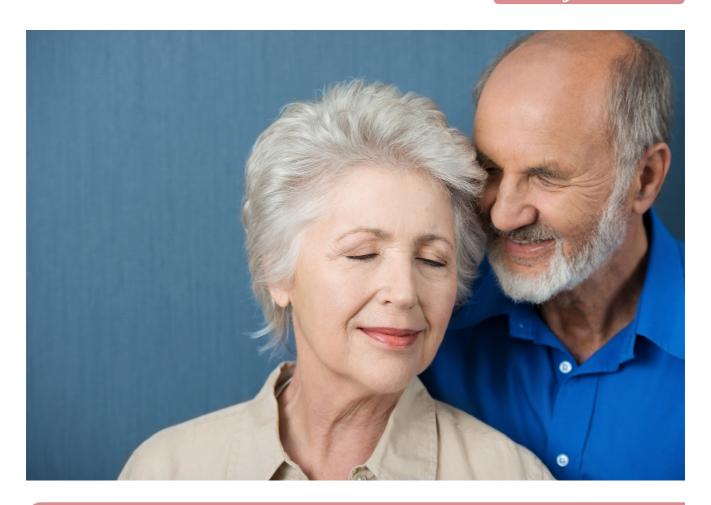
GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Fejerman L., et al. Genetic ancestry modifies the association between genetic risk variants and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women. Carcinogenesis. 2013 Aug;34(8):1787-93.	2013	Multi Ethnic	10	3594	4190	P < 5E-02
Gu C., et al. Quantitative assessment of 2q35-rs13387042 polymorphism and hormone receptor status with breast cancer risk. PLoS One. 2013 Jul 22;8(7):e66979.	2013	Multi Ethnic	1	99772	164985	P < 5E-02
Murillo-Zamora E., et al. Association between rs2981582 polymorphism in the FGFR2 gene and the risk of breast cancer in Mexican women. Arch Med Res. 2013 Aug;44(6):459-66.	2013	Hispanic	1	607	907	P < 5E- 02
Slattery ML., et al. Genetic variation in bone morphogenetic proteins and breast cancer risk in hispanic and non-hispanic white women: The breast cancer health disparities study. Int J Cancer. 2013 Jun 15;132(12):2928-39.	2013	Multi Ethnic	138	2111	2597	P < 5E-02
Fejerman L., et al. Admixture mapping identifies a locus on 6q25 associated with breast cancer risk in US Latinas. Hum Mol Genet. 2012 Apr 15;21(8):1907-17.	2012	Hispanic	6	1497	1272	P < 5E- 02



#### Oncologia: mammella e ovaio

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs		N° Controls	P- value*
Slattery ML., et al. Replication of five GWAS-identified loci and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women living in the Southwestern United States. Breast Cancer Res Treat. 2011 Sep;129(2):531-9.	2011	Multi Ethnic	5	1742	2044	P < 5E-02







Ogni giorno in Italia mille nuovi pazienti vengono diagnosticati affetti da tumore maligno, che si aggiungono ai circa due milioni e mezzo di pazienti che vivono già con una diagnosi di tumore oggi in Italia. Sul rischio complessivo di avere una diagnosi di un qualunque tipo di tumore durante la vita la probabilità di un uomo di sviluppare un tumore è uno su due e per la donna una su tre.

Stratificando per sesso e per tipologia di tumore, si osserva come una donna su otto si ammalerà di un tumore della mammella, così come un uomo ogni sette si ammalerà di un tumore della prostata, un uomo ogni dieci ed una donna ogni diciassette si ammalerà di un tumore del colon retto durante la vita. Ovviamente queste diagnosi non sono una sentenza di morte, in quanto circa il 55% dei tumori diagnosticati guarisce con le armi terapeutiche a disposizione, in particolare la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, l'ormonoterapia e la terapia biologica.

Certamente è comunque possibile migliorare questi risultati sia con un miglioramento del trattamento a disposizione ma anche con una diagnosi più precoce. Al riguardo di questo ultimo punto, accanto ai programmi di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori della mammella, del colon retto e anche della prostata, sono stati messi a punto percorsi per la valutazione di uno dei fattori di rischio più rilevanti di sviluppare tumori alla mammella, al colon retto e alla prostata: la familiarità, vale a dire la presenza all'interno della stessa famiglia (materna e/o paterna) di casi con tumore della mammella e dell'ovaio, del colon retto e della prostata.

Nel tumore del colon retto è ormai chiaro che esistono forme di tipo ereditario nelle quali i genitori trasmettono ai figli un gene difettoso che con il tempo può dare origine alla malattia. È più probabile che un tumore del colon retto sia ereditario se nella famiglia di origine si sono manifestate alcune malattie che predispongono alla formazione di tumori intestinali. Tra queste si possono ricordare le cosiddette poliposi adenomatose ereditarie legate alle mutazioni in un gene oncosoppressore e la carcinosi ereditaria del colon retto su base non poliposica che è invece dovuta a problemi nei geni che si occupano di riparare il DNA in caso di errori.

Da non dimenticare che esistono anche casi in cui le mutazioni che causano il tumore non vengono ereditate ma si presentano nel corso della vita di una persona che è nata senza quel difetto.



#### Introduzione

## **TUMORE DEL COLON-RETTO (Fonte: Fondazione Umberto Veronesi)**

#### CHE COS'È

I tumori del colon-retto colpiscono il tratto finale del tubo digerente. Sono dovuti nella gran parte dei casi a una trasformazione in senso maligno di polipi, piccole escrescenze derivate dalla riproduzione incontrollata di cellule della mucosa intestinale.

I polipi in molti casi no danno sintomi e sono rilevati grazie alla colonscopia. Solo i polipi adenomatosi danno origine a lesioni precancerose da cui può svilupparsi la neoplasia.

#### **FATTORI DI RISCHIO**

Diversi fattori ambientali e comportamentali sono stati associati a un aumento di rischio per il tumore del colon-retto. Numerose ricerche hanno infatti dimostrato che le persone che consumano grandi quantità di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, poca frutta e verdura sono più esposte all'insorgenza della patologia. Lo stesso dicasi per i fumatori, i forti consumatori di alcolici, le persone in sovrappeso e sedentarie.

Contano anche la familiarità e i fattori ereditari in circa un caso su tre. In particolare, il rischio può essere aumentato se la patologia è stata diagnosticata in un parente stretto (padre, padre, fratello o sorella) di età inferiore a 45 anni, oppure in più parenti stretti all'interno della stessa famiglia. Ulteriori condizioni di rischio possono essere patologie intestinali come: malattia di Crohn, rettocolite ulcerosa, poliposi adenomatosa familiare (FAP) e sindrome di Lynch.

#### **COME SI CURA**

#### Chirurgia

Il tumore del colon-retto si tratta comunemente con la chirurgia. L'estensione dell'intervento dipende dalla localizzazione dallo stadio del tumore. Se la malattia è molto estesa possono essere asportati anche i linfonodi regionali ad essa vicini per scongiurare il rischio di diffusione delle cellule tumorali a distanza.

Gli interventi più estesi possono richiedere una stomia (colostomia o ileostomia), una deviazione temporanea o definitiva delle feci, che possono venire eliminate attraverso una breccia nella parete addominale anteriore.



#### Chemioterapia

La chemioterapia consiste nell'impiego di farmaci detti citotossici o antiblastici, che hanno la funzione di bloccare la crescita e la divisione delle cellule tumorali. La chemioterapia può essere somministrata prima e dopo la rimozione chirurgica del tumore.

La chemioterapia neoadiuvante viene somministrata prima dell'operazione per ridurre le dimensioni del tumore e facilitarne la completa rimozione chirurgia.

La chemioterapia adiuvante viene praticata dopo l'intervento e ha lo scopo di ridurre le probabilità di recidive perchè distrugge eventuali cellule tumorali residue.

#### Radioterapia

La radioterapia consiste nell'utilizzo di radiazioni ad alta energia per distruggere le cellule tumorali, cercando di danneggiare il meno possibile le cellule sane. È utilizzata per i tumori del retto, ma normalmente non si applica per il trattamento di quelli del colon, se non per alleviare la sintomatologia in rari casi.

Può essere somministrata prima della chirurgia per ridurre le dimensioni del tumore, che potrà essere così asportato più facilmente, diminuendo anche il rischio di recidiva. Altrimenti, verrà impiegata in seguito se il chirurgo ha incontrato difficoltà a rimuovere interamente il tumore. Se la malattia si è ormai diffusa o nei casi di recidiva, soprattutto con interessamento della regione pelvica, la radioterapia può essere utile per ridurre le dimensioni della lesione e per alleviare i sintomi, incluso quindi il dolore.

#### Terapia ad anticorpi monoclonali

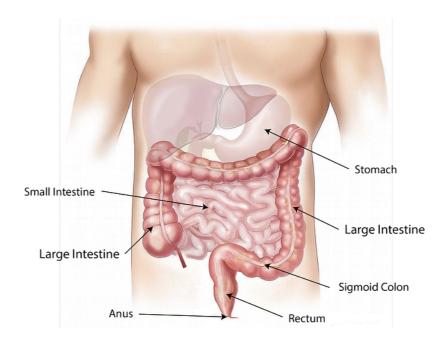
Gli anticorpi monoclonali sono sostanze che riconoscono e si legano ad altre proteine (recettori), presenti soprattutto nelle cellule tumorali, e ne inibiscono l'attività. Nel caso di mutazione del gene KRAS, questi farmaci devono essere combinati con la chemioterapia: se somministrati da soli, risultano poco efficaci. Il trattamento con gli anticorpi monoclonali può determinare alcuni effetti collaterali come: reazioni allergiche seguite da sintomi simil-influenzali, calo di pressione o nausea, eruzione cutanea, stanchezza.

In alcuni casi, la prima dose del trattamento si somministra nell'arco di diverse ore, a volte insieme a qualche altro preparato per prevenire la comparsa, o ridurre l'entità, di eventuali effetti collaterali.

Gli anticorpi monoclonali anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor: recettore del fattore di



crescita epidermica) e anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor: fattore di crescita vascolare endoteliale), sono impiegati nel trattamento del tumore del colon retto (e di altre neoplasie). Entrambe le tipologie di anticorpi agiscono contrastando l'effetto di particolari fattori di crescita.



#### **PREVENZIONE**

E' molto importante praticare attività fisica con regolarità, poichè il peso in eccesso e la sedentarietà, fortemente connessi fra loro, sono associati a un rischio maggiore di malattia. Riguardo all'alimentazione, sono da limitare le carni rosse e conservate (come i salumi), mentre mostrano un'utilità preventiva i vegetali, come frutta, verdura, cereali integrali e legumi, anche per il loro contenuto di fibra.

Si riconosce un legame fra alte concentrazioni di vitamina D nell'organismo e un minor rischio di tumore del colon, ma non vi sono ancora evidenze chiare del fatto che aumentando le quantità di vitamina D si possa prevenire lo sviluppo della malattia. Infine si studiano con interesse gli effetti di antinfiammatori non steroidei a dosi appropriate per lungo tempo.

#### PREVENZIONE SECONDARIA: LO SCREENING

Il programma di screening del colon-retto è indirizzato a uomini e donne dai 50 ai 69 anni di età. Si tratta di un intervento di prevenzione attiva, effettuato con la ricerca di sangue occulto nelle feci e, nei casi positivi, successiva colonscopia (oggi eseguibile attraverso diverse metodiche). Viene ripetuto a intervalli variabili da due a cinque anni, con esigenze più stringenti nel caso in cui siano



presenti fattori di rischio (familiarità di primo grado, presenza di polipi o malattie infiammatorie croniche intestinali).

Lo screening facilita l'identificazione e quindi la rimozione di precursori (adenomi), prima che si trasformino in carcinoma. Aumenta così la probabilità di scoprire carcinomi in stadio iniziale, con una conseguente riduzione della mortalità.

#### QUANTO È DIFFUSO

Il tumore del colon-retto è il primo tumore per insorgenza nella popolazione italiana: nel 2017 sono state effettuate circa 53mila nuove diagnosi. Tra i maschi si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone (14% di tutti i nuovi tumori), nelle femmine al secondo posto (14%), preceduto dalla mammella.

Il 58% delle persone colpite da un tumore del colon-retto risulta in vita a 5 anni dalla diagnosi, con una moderata tendenza all'aumento (i dati risalgono ai primi anni 2000).



# Livello di suscettibilità 2

Il test indica un livello di suscettibilità superiore a quello della popolazione di riferimento.



# Raccomandazioni

Si raccomanda di ricevere un consulto da uno Specialista al fine di interpretare correttamente il risultato della presente analisi.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
10p14	rs10795668	G	AG
11q23	rs3802842	С	AA
12q13.13	rs11169552	С	TC
8q24	rs10505477	А	AG
8q24	rs6983267	G	TG
8q24	rs7014346	А	AG
BMP2	rs961253	С	СС
BMP4	rs1957636	Т	СС
BMP4	rs4444235	С	TT
CDH1	rs16260	А	AC
EIF3H	rs16892766	С	AA
GREM1	rs16969681	Т	СС
GREM1	rs4779584	Т	СС
LAMA5	rs4925386	С	СС
MLH1	rs1800734	А	AG



GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
MYNN	rs10936599	С	CC
RHPN2	rs10411210	С	СС
SMAD7	rs12953717	Т	TC
SMAD7	rs4939827	Т	TC
TERT	rs2736100	А	AA



# **Bibliografia**

Lo studio della letteratura è alla base della risposta determinata e più popoloso è il campione, più accurati sono i dati.

In futuro è ragionevole aspettarsi sempre più studi in merito, e di conseguenza sempre maggiore accuratezza.

Riportiamo qui di seguito le basi scientifiche studiate per giungere al suo livello di suscettibilità, che abbiamo messo a confronto con il suo DNA.

#### **Ethnicity: Caucasian**

Von Holst S., et al. Association studies on 11 published colorectal cancer risk loci.Br J Cancer. 2010 Aug 10;103(4):575-80.

Houlston RS., et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer.Nat Genet. 2008 Dec;40(12):1426-35.

Tenesa A., et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. Nat Genet. 2008 May;40(5):631-7.

Berndt SI., et al. Pooled analysis of genetic variation at chromosome 8q24 and colorectal neoplasia risk. Hum Mol Genet. 2008 Sep 1;17(17):2665-72.

Wokolorczyk D., et al. A range of cancers is associated with the rs6983267 marker on chromosome 8. Cancer Res. 2008 Dec 1;68(23):9982-6.

Curtin K., et al. Meta association of colorectal cancer confirms risk alleles at 8q24 and 18q21. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Feb;18(2):616-21.

Middeldorp A., et al. Enrichment of low penetrance susceptibility loci in a Dutch familial colorectal cancer cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Nov;18(11):3062-7.

Pomerantz MM., et al. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer. Nat Genet. 2009 Aug;41(8):882-4.

Pittman AM., et al. Refinement of the basis and impact of common 11q23.1 variation to the risk of developing colorectal cancer. Hum Mol Genet. 2008 Dec 1;17(23):3720-7.

Tomlinson IP., et al. COGENT (COlorectal cancer GENeTics): an international consortium to study the role of polymorphic variation on the risk of colorectal cancer. Br J Cancer. Jan 19, 2010; 102(2): 447–454.

Peters U., et al.Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk.Hum Genet. 2012 Feb;131(2):217-34.

Lascorz J., et al. Genome-wide association study for colorectal cancer identifies risk polymorphisms in German familial cases and implicates MAPK signalling pathways in disease susceptibility. Carcinogenesis. 2010 Sep;31(9):1612-9



Liu L., et al. The common variant rs4444235 near BMP4 confers genetic susceptibility of colorectal cancer: an updated meta-analysis based on a comprehensive statistical strategy. PLoS One. 2014 Jun 16;9(6):e100133.

Yang H., et al. Meta-analysis of the rs4779584 polymorphism and colorectal cancer risk. PLoS One. 2014 Feb 24;9(2):e89736.

Thompson CL., et al. Genetic variation in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and colon cancer susceptibility. PLoS One. 2013 May 22;8(5):e64122.

Zhang H., et al. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(3):e58170.

Kinnersley B, et at. The TERT variant rs2736100 is associated with colorectal cancer risk. Br J Cancer. Sep 4, 2012; 107(6): 1001–1008.

Tomlinson IP., et al. Multiple common susceptibility variants near BMP pathway loci GREM1, BMP4, and BMP2 explain part of the missing heritability of colorectal cancer.PLoS Genet. 2011 Jun;7(6):e1002105.

Lubbe SJ., et al. Comprehensive evaluation of the impact of 14 genetic variants on colorectal cancer phenotype and risk. Am J Epidemiol. 2012 Jan 1;175(1):1-10.

Esteban-Jurado C., et al. New genes emerging for colorectal cancer predisposition. World J Gastroenterol. 2014 Feb 28;20(8):1961-71.

Whiffin N., Architecture of Inherited Susceptibility to Colorectal Cancer: A Voyage of Discovery. Genes (Basel). 2014 Mar 27;5(2):270-84.

Peters U., et al. Identification of Genetic Susceptibility Loci for Colorectal Tumors in a Genome-Wide Meta-analysis. Gastroenterology. 2013 Apr;144(4):799-807.

Whiffin N., et al. MLH1-93G > A is a risk factor for MSI colorectal cancer. Carcinogenesis. 2011 Aug;32(8):1157-61.

Ghoussaini M., et al. Multiple loci with different cancer specificities within the 8q24 gene desert. J Natl Cancer Inst. 2008 Jul 2;100(13):962-6.

Liao M., et al. Analyzing large-scale samples confirms the association between rs16892766 polymorphism and colorectal cancer susceptibility. Sci Rep. 2015 Jan 22;5:7957.

Li M., et al. Quantitative assessment of the influence of common variation rs16892766 at 8q23.3 with colorectal adenoma and cancer susceptibility. Mol Genet Genomics. 2015 Apr;290(2):461-9.



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Li M., et al. Quantitative assessment of the influence of common variation rs16892766 at 8q23.3 with colorectal adenoma and cancer susceptibility. Mol Genet Genomics. 2015 Apr;290(2):461-9.	2015	Multi Ethnic	1	45495	56000	P < 5E- 02
Liu L., et al. The common variant rs4444235 near BMP4 confers genetic susceptibility of colorectal cancer: an updated meta-analysis based on a comprehensive statistical strategy. PLoS One. 2014 Jun 16;9(6):e100133.	2014	Multi Ethnic	1	28770	28234	P < 5E-02
Yang H., et al. Meta-analysis of the rs4779584 polymorphism and colorectal cancer risk. PLoS One. 2014 Feb 24;9(2):e89736.	2014	Multi Ethnic	1	11796	14378	P < 1E- 03
Thompson CL., et al. Genetic variation in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and colon cancer susceptibility. PLoS One. 2013 May 22;8(5):e64122.	2013	Caucasian	102	1058	1209	P < 5E- 02
Zhang H., et al. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(3):e58170.	2013	Multi Ethnic	1	16928	14781	P < 5E- 02
Kinnersley B, et at. The TERT variant rs2736100 is associated with colorectal cancer risk. Br J Cancer. Sep 4, 2012; 107(6): 1001–1008.	2013	Multi Ethnic	75	16039	16430	P < 5E- 02



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Peters U., et al. Identification of Genetic Susceptibility Loci for Colorectal Tumors in a Genome-Wide Meta-analysis. Gastroenterology. 2013 Apr;144(4):799-807.	2013	Multi Ethnic	10	12696	15311	P < 5E- 08
Peters U., et al. Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk. Hum Genet. 2012 Feb;131(2):217-34.	2012	Caucasian	8	11067	12517	P < 5E- 02
Lubbe SJ., et al. Comprehensive evaluation of the impact of 14 genetic variants on colorectal cancer phenotype and risk. Am J Epidemiol. 2012 Jan 1;175(1):1-10.	2012	Caucasian	14	8878	6051	P < 5E- 02
Tomlinson IP., et al. Multiple common susceptibility variants near BMP pathway loci GREM1, BMP4, and BMP2 explain part of the missing heritability of colorectal cancer.PLoS Genet. 2011 Jun;7(6):e1002105.	2011	Caucasian	14	24910	26275	P < 1E-04
Whiffin N., et al. MLH1-93G > A is a risk factor for MSI colorectal cancer. Carcinogenesis. 2011 Aug;32(8):1157-61.	2011	Caucasian	1	10409	6965	P < 5E- 02
von Holst S., et al. Association studies on 11 published colorectal cancer risk loci.Br J Cancer. 2010 Aug 10;103(4):575-80.	2010	Caucasian	11	1786	1749	P <5E- 02



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Lascorz J., et al. Genome-wide association study for colorectal cancer identifies risk polymorphisms in German familial cases and implicates MAPK signalling pathways in disease susceptibility. Carcinogenesis. 2010 Sep;31(9):1612-9	2010	Caucasian	523	5286	6870	P < 1E-05
Curtin K., et al. Meta association of colorectal cancer confirms risk alleles at 8q24 and 18q21.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Feb;18(2):616-21.	2009	Caucasian	12	1092	1060	P < 5E- 02
Middeldorp A., et al. Enrichment of low penetrance susceptibility loci in a Dutch familial colorectal cancer cohort.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Nov;18(11):3062-7.	2009	Caucasian	6	995	1340	P < 5E- 02
Houlston RS., et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer.Nat Genet. 2008 Dec;40(12):1426-35.	2008	Caucasian	38170	20186	20855	P < 1E-05
Tenesa A., et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. Nat Genet. 2008 May;40(5):631-7.	2008	Caucasian	5	14500	13294	P < 1E-05



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Berndt Sl., et al. Pooled analysis of genetic variation at chromosome 8q24 and colorectal neoplasia risk. Hum Mol Genet. 2008 Sep 1;17(17):2665-72.	2008	Caucasian	15	3134	2798	P < 5E-02
Wokolorczyk D., et al. A range of cancers is associated with the rs6983267 marker on chromosome 8. Cancer Res. 2008 Dec 1;68(23):9982-6.	2008	Caucasian	1	7665	1910	P < 1E-
Pittman AM., et al. Refinement of the basis and impact of common 11q23.1 variation to the risk of developing colorectal cancer. Hum Mol Genet. 2008 Dec 1;17(23):3720-7.	2008	Caucasian	1	10638	10457	P < 5E- 02
Ghoussaini M., et al. Multiple loci with different cancer specificities within the 8q24 gene desert. J Natl Cancer Inst. 2008 Jul 2;100(13):962-6.	2008	Caucasian	9	2299	2284	P < 5E- 02

### **Ethnicity: Afroamerican**

Katkoori VR., et al. Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism differs with race in colorectal adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2009 Apr 1;15(7):2406-16.

Kupfer SS., et al. Genetic heterogeneity in colorectal cancer associations between African and European americans. Gastroenterology. 2010 Nov;139(5):1677-85, 1685.e1-8.

Kupfer SS., et al. Shared and independent colorectal cancer risk alleles in TGFß-related genes in African and European Americans. Carcinogenesis. 2014 Sep;35(9):2025-30.

Li M., et al. Quantitative assessment of the influence of common variation rs16892766 at 8q23.3 with colorectal adenoma and cancer susceptibility. Mol Genet Genomics. 2015 Apr;290(2):461-9.

Liao M., et al. Analyzing large-scale samples confirms the association between rs16892766 polymorphism and colorectal cancer susceptibility. Sci Rep. 2015 Jan 22;5:7957.

Pibiri F., et al. Genetic variation in vitamin D-related genes and risk of colorectal cancer in African



Americans. Cancer Causes Control. 2014 May;25(5):561-70.

Wang H., et al. Fine-mapping of genome-wide association study-identified risk loci for colorectal cancer in African Americans. Hum Mol Genet. 2013 Dec 15; 22(24):5048-55.

Weige CC., et al. Transcriptomes and shRNA suppressors in a TP53 allele-specific model of early-onset colon cancer in African Americans. Mol Cancer Res. 2014 Jul;12(7):1029-41.

Zanetti KA., et al. 3'-UTR and functional secretor haplotypes in mannose-binding lectin 2 are associated with increased colon cancer risk in African Americans. Cancer Res. 2012 Mar 15;72(6):1467-77.

GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Wang H., et al. Fine-mapping of genome-wide association study-identified risk loci for colorectal cancer in African Americans. Hum Mol Genet. 2013 Dec 15; 22(24):5048-55.	2013	African American	29	1894	4703	P < 5E- 02
Kupfer SS., et al. Shared and independent colorectal cancer risk alleles in TGFß-related genes in African and European Americans. Carcinogenesis. 2014 Sep;35(9):2025-30.	2014	Multi Ethnic	11	1194	1352	P < 5E- 02
Kupfer SS., et al. Genetic heterogeneity in colorectal cancer associations between African and European americans. Gastroenterology. 2010 Nov;139(5):1677-85, 1685.e1-8.	2010	Multi Ethnic	22	1194	1352	P < 5E-02
Pibiri F., et al. Genetic variation in vitamin D-related genes and risk of colorectal cancer in African Americans. Cancer Causes Control. 2014 May;25(5):561-70.	2014	African American	39	961	838	P < 5E- 02



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Liao M., et al. Analyzing large-scale samples confirms the association between rs16892766 polymorphism and colorectal cancer susceptibility. Sci Rep. 2015 Jan 22;5:7957.	2015	Multi Ethnic	1	26237	33500	P < 5E-02
Zanetti KA., et al. 3'-UTR and functional secretor haplotypes in mannose-binding lectin 2 are associated with increased colon cancer risk in African Americans. Cancer Res. 2012 Mar 15;72(6):1467-77.	2012	African American	24	261	537	P < 1E-
Katkoori VR., et al. Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism differs with race in colorectal adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2009 Apr 1;15(7):2406-16.	2009	Multi Ethnic	1	137	131	P < 5E- 02
Li M., et al. Quantitative assessment of the influence of common variation rs16892766 at 8q23.3 with colorectal adenoma and cancer susceptibility. Mol Genet Genomics. 2015 Apr;290(2):461-9.	2015	Multi Ethnic	1	45495	56000	P < 5E- 02

## **Ethnicity: Asian**

Cui R., et al. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. Gut. 2011 Jun;60(6):799-805.

Du H., et al. Association study between XPG Asp1104His polymorphism and colorectal cancer risk in a Chinese population. Sci Rep. 2014 Oct 21;4:6700.

Ho JW., et al. Replication study of SNP associations for colorectal cancer in Hong Kong Chinese. Br J Cancer. 2011 Jan 18;104(2):369-75.

Jia WH., et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. Nat Genet. 2013 Feb;45(2):191-6.

Li M., et al. Genetic variants on chromosome 8q24 and colorectal neoplasia risk: a case-control study in China and a meta-analysis of the published literature. PLoS One. 2011 Mar



24;6(3):e18251.

Song Q., et al. A Common SMAD7 Variant Is Associated with Risk of Colorectal Cancer: Evidence from a Case-Control Study and a Meta-Analysis. PLoS One. 2012;7(3):e33318.

Tenesa A., et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. Nat Genet. 2008 May;40(5):631-7.

Thean LF., et al. Association of Caucasian-identified variants with colorectal cancer risk in Singapore Chinese. PLoS One. 2012;7(8):e42407

Tomlinson IP., et al. COGENT (COlorectal cancer GENeTics): an international consortium to study the role of polymorphic variation on the risk of colorectal cancer. Br J Cancer. Jan 19, 2010; 102(2): 447–454.

Xiong F., et al. Risk of genome-wide association study-identified genetic variants for colorectal cancer in a Chinese population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Jul;19(7):1855-61.

Zhang B., et al. Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians. Int J Cancer. 2014 Aug 15;135(4):948-55.

Zhang B., et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. Nat Genet. 2014 Jun;46(6):533-42.

Zhang H., et al. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(3):e58170.

Zhang K., et al. Genetic variations in colorectal cancer risk and clinical outcome. World J Gastroenterol. 2014 Apr 21;20(15):4167-77.

Zhao H., et al. Meta-analysis of the association between NQO1 Pro187Ser polymorphism and colorectal cancer in Asians. Tumour Biol. 2014 Mar;35(3):2111-6

Zheng X, et al. The SNP rs961253 in 20p12.3 is associated with colorectal cancer risk: a case-control study and a meta-analysis of the published literature. PLoS One. 2012;7(4):e34625.

Zhou L., et al. Common genetic variant on BMP4 contributes to colorectal adenoma and cancer: A meta-analysis based on 15 studies. Cytokine. 2015 Apr;72(2):154-9.

Zhou X, et al. Survivin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms with risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2015 Feb 7;13:27.

Zou L., et al. Replication study in Chinese population and meta-analysis supports association of the 11q23 locus with colorectal cancer. PLoS One. 2012;7(9):e45461.



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Zhou X, et al. Survivin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms with risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2015 Feb 7;13:27.	2015	Asian	1	1840	1840	P < 5E-02
Zhou L., et al. Common genetic variant on BMP4 contributes to colorectal adenoma and cancer: A meta-analysis based on 15 studies. Cytokine. 2015 Apr;72(2):154-9.	2015	Multi Ethnic	1	58626	88098	P < 5E- 02
Zhang B., et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. Nat Genet. 2014 Jun;46(6):533-42.	2014	Asian	29	14963	31945	P < 5E-
Zhang B., et al. Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians. Int J Cancer. 2014 Aug 15;135(4):948-55.	2014	Asian	1700000	8675	10504	P < 5E-02
Du H., et al. Association study between XPG Asp1104His polymorphism and colorectal cancer risk in a Chinese population. Sci Rep. 2014 Oct 21;4:6700.	2014	Asian	1	2649	2879	P < 5E-02



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Zhao H., et al. Meta-analysis of the association between NQO1 Pro187Ser polymorphism and colorectal cancer in Asians. Tumour Biol. 2014 Mar;35(3):2111-6	2014	Asian	1	2051	2798	P < 5E- 02
Jia WH., et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. Nat Genet. 2013 Feb;45(2):191-6.	2013	Asian	64	7456	11671	P < 1E- 03
Zhang H., et al. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(3):e58170.	2013	Multi Ethnic	1	16928	14781	P < 5E- 02
Song Q., et al. A Common SMAD7 Variant Is Associated with Risk of Colorectal Cancer: Evidence from a Case-Control Study and a Meta- Analysis. PLoS One. 2012;7(3):e33318.	2012	Multi Ethnic	1	8010	6377	P < 5E-02
Thean LF., et al. Association of Caucasian-identified variants with colorectal cancer risk in Singapore Chinese. PLoS One. 2012;7(8):e42407	2012	Asian	11	1000	1000	P < 5E- 02
Zou L., et al. Replication study in Chinese population and meta-analysis supports association of the 11q23 locus with colorectal cancer. PLoS One. 2012;7(9):e45461.	2012	Asian	1	28770	28234	P < 5E- 02



GWAS	Year	Ethnicity	N° of SNPs	N° Cases	N° Controls	P- value*
Zheng X, et al. The SNP rs961253 in 20p12.3 is associated with colorectal cancer risk: a case-control study and a meta-analysis of the published literature. PLoS One. 2012;7(4):e34625.	2012	Multi Ethnic	1	3639	4046	P < 5E-02
Cui R., et al. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population. Gut. 2011 Jun;60(6):799-805.	2011	Asian	25	6167	4498	P < 1E-08
Ho JW., et al. Replication study of SNP associations for colorectal cancer in Hong Kong Chinese. Br J Cancer. 2011 Jan 18;104(2):369-75.	2011	Asian	32	892	890	P < 5E- 02
Xiong F., et al. Risk of genome-wide association study-identified genetic variants for colorectal cancer in a Chinese population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Jul;19(7):1855-61.	2010	Asian	10	2124	2124	P < 5E-02
Tenesa A., et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. Nat Genet. 2008 May;40(5):631-7.	2008	Multi Ethnic	5	14500	13294	P < 1E- 05

