



IL GENOTEST

Medicina di precisione

*Perfezionare lo stile di vita
Orientare le analisi per una diagnosi precoce*

RISULTATO DEL GENOTEST

GENOTEST - TEST DEL DNA

Gentile Cliente **DEMO**,

grazie per aver scelto My Genomics.

Questo è il report **Prevenzione oncologia uomo**

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.

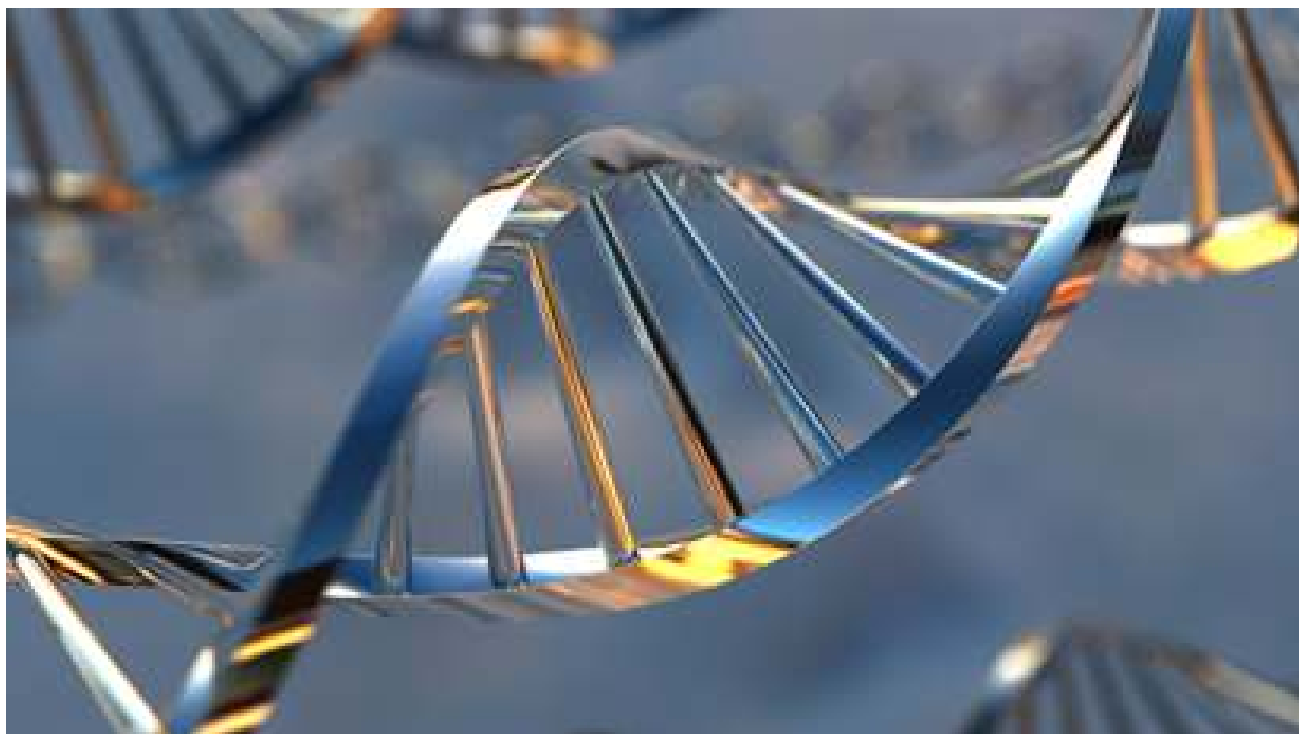
L'evoluzione costante di questo settore scientifico fa intravedere in un numero crescente di casi una concreta possibilità di identificare con largo anticipo il rischio di sviluppare alcune malattie e l'opportunità di personalizzare sia misure di prevenzione sia eventuali interventi terapeutici, siano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

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 |
| Dati Personali | 6 |
| Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista) | 6 |
| Caratteristiche generali e finalita' del Test del DNA | 7 |
| Geni, mutazioni e polimorfismi genetici (SNPs) | 7 |
| SNPs come strumento di medicina predittiva e personalizzata: la Nutrigenomica | 7 |
| Una dieta ideale - la chiave della salute e dell'invecchiamento di successo | 8 |
| Applicazioni del Test | 9 |
| Su cosa si basa il Test? | 9 |
| I geni analizzati | 9 |
| Responsabilità legale | 10 |
| Sezioni e analisi | 10 |
| Predisposizioni Genetiche | 12 |
| I suoi risultati espressi sinteticamente | 13 |
| Oncologia: prostata | 14 |
| Oncologia: prostata | 16 |
| Introduzione | 16 |
| Il tumore alla prostata (Fonte Airc) | 16 |
| Il risultato | 22 |
| Bibliografia | 25 |
| Oncologia: colon retto | 39 |
| Oncologia: colon retto | 41 |
| Introduzione | 41 |
| TUMORE DEL COLON-RETTO (Fonte: Fondazione Umberto Veronesi) | 41 |

| | |
|---|-----------|
| Il risultato | 45 |
| Bibliografia | 47 |
| Sindrome da Fatica Cronica (CFS) | 59 |
| Sindrome da Fatica Cronica (CFS) | 61 |
| Introduzione | 61 |
| Il risultato | 65 |
| Bibliografia | 66 |

San Marino, 19/03/2021

Gentile Cliente **DEMO**

Il GenoTest scelto è **Prevenzione oncologia uomo**

Il codice campione è **DEMO**

Il report è stato prodotto il **19/03/2021**

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 (<https://areariservata.mygenomics.eu/>) sul sito www.mygenomics.eu** sono le seguenti:

Username:

Password:

Per privacy, una volta entrati nell'area riservata, esiste una terza password necessaria ad aprire il report in formato PDF.

La password per aprire il file in PDF è:

All'interno dell'area riservata è inoltre disponibile, se richiesta, la fattura commerciale inerente al pagamento effettuato per il GenoTest in questione.

Il laboratorio che ha analizzato il DNA è _____ con tecnologia _____.

Dati Personali

| | |
|-----------------|----|
| DATA DI NASCITA | |
| SESSO | M |
| ALTEZZA | cm |
| PESO | kg |
| 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 sequenza 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 caso-controllo come quelli sopradescritti, si può 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 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 high-throughput) 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 ad 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 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

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |

Predisposizioni Genetiche

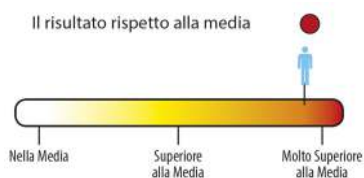
Per una migliore comprensione, i risultati sono presentati secondo uno schema di colori, dove ogni colore ha il significato di:



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.




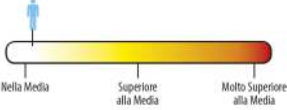

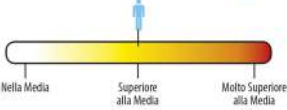

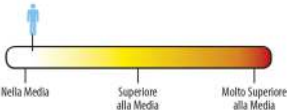
Rosso: Il test indica un livello di suscettibilità particolarmente elevato rispetto a quello della popolazione di riferimento, il livello di attenzione da prestare alle raccomandazioni fornite a corredo di questo risultato è molto elevato.

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[®] 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: prostata | <p>Il risultato rispetto alla media </p>  | Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione normale di riferimento. |
| Oncologia: colon retto | <p>Il risultato rispetto alla media </p>  | Il test indica un livello di suscettibilità superiore a quello della popolazione di riferimento. |
| Sindrome da Fatica Cronica (CFS) | <p>Il risultato rispetto alla media </p>  | Esiste una suscettibilità genetica sovrapponibile alla popolazione di riferimento allo sviluppo di astenia cronica nel corso della vita, compresa la sindrome da fatica cronica (CFS). |



Oncologia: prostata

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 il tumore della prostata, vi sono geni mutati che sono principalmente associati con il rischio di carcinoma in oggetto. Questi geni mutati sono quelli individuati nel BRCA1 e BRCA2 ma non solo, anche se con un livello più basso di rischio rispetto al tumore della mammella, e comunque la loro associazione è già stata valutata in migliaia di casi di tumore della prostata.

Oncologia: prostata

Introduzione

Il tumore alla prostata (Fonte Airc)

Cos'è

La prostata è una ghiandola presente solo negli uomini, posizionata di fronte al retto e che produce una parte del liquido seminale rilasciato durante l'eiaculazione. In condizioni normali, ha le dimensioni di una noce, ma con il passare degli anni o a causa di alcune patologie può ingrossarsi fino a dare disturbi soprattutto di tipo urinario.

Questa ghiandola è molto sensibile all'azione degli ormoni, in particolare di quelli maschili, come il testosterone, che ne influenzano la crescita.

Il tumore della prostata ha origine proprio dalle cellule presenti all'interno della ghiandola che cominciano a crescere in maniera incontrollata.

Tipologie

Nella prostata sono presenti diversi tipi di cellule, ciascuna delle quali può trasformarsi e diventare cancerosa, ma quasi tutti i tumori prostatici diagnosticati originano dalle cellule della ghiandola e sono di conseguenza chiamati adenocarcinomi (come tutti i tumori che hanno origine dalle cellule di una ghiandola).

Oltre all'adenocarcinoma, nella prostata si possono trovare in rari casi anche sarcomi, carcinomi a piccole cellule e carcinomi a cellule di transizione.

Molto più comuni sono invece le patologie benigne che colpiscono la prostata, soprattutto dopo i 50 anni, e che talvolta provocano sintomi che potrebbero essere confusi con quelli del tumore. Nell'iperplasia prostatica benigna la porzione centrale della prostata si ingrossa e la crescita eccessiva di questo tessuto comprime l'uretra - canale che trasporta l'urina dalla vescica all'esterno attraversando la prostata che, compressa, crea problemi nel passaggio dell'urina.

Evoluzione

Il tumore della prostata viene classificato in base al grado, che indica l'aggressività della malattia, e allo stadio, che indica invece lo stato della malattia.

A seconda della fase in cui è la malattia si procede anche a effettuare esami di stadiazione come TC (tomografia computerizzata) o risonanza magnetica.

Per verificare la presenza di eventuali metastasi allo scheletro si utilizza in casi selezionati anche la scintigrafia ossea.

Il patologo che analizza il tessuto prelevato con la biopsia assegna al tumore il cosiddetto grado di Gleason, cioè un numero compreso tra 1 e 5 che indica quanto l'aspetto delle ghiandole tumorali sia simile o diverso da quello delle ghiandole normali: più simili sono, più basso sarà il grado di Gleason. I tumori con grado di Gleason minore o uguale a 6 sono considerati di basso grado, quelli con 7 di grado intermedio, mentre quelli tra 8 e 10 di alto grado. Questi ultimi hanno un maggior rischio di progredire e diffondersi in altri organi. Più recentemente è stato introdotto un nuovo sistema di classificazione il quale stratifica la neoplasia prostatica in cinque gradi in base al potenziale maligno e all'aggressività.

Per definire invece lo stadio al tumore si utilizza in genere il sistema TNM (T =tumore), dove N indica lo stato dei linfonodi (N: 0 se non intaccati, 1 se intaccati) e M la presenza di metastasi (M: 0 se assenti, 1 se presenti). Per una caratterizzazione completa dello stadio della malattia, a questi tre parametri si associano anche il grado di Gleason e il livello di PSA alla diagnosi.

La correlazione di questi parametri (T, Gleason, PSA) consente di attribuire alla malattia tre diverse classi di rischio: basso, intermedio e alto rischio. In genere nel caso di un basso rischio (cioè di una malattia che difficilmente si diffonderà e darà luogo a metastasi) si può anche decidere di non procedere alla rimozione chirurgica della ghiandola ma di limitarsi a monitorare la storia naturale e l'eventuale evoluzione della patologia.

Sintomi

Nelle sue fasi iniziali, il tumore della prostata è asintomatico e viene diagnosticato in seguito alla visita urologica, che comporta esplorazione rettale, o controllo del PSA, con un prelievo del sangue.

Quando la massa tumorale cresce, dà origine a sintomi urinari: difficoltà a urinare (in particolare a iniziare) o bisogno di urinare spesso, dolore quando si urina, sangue nelle urine o nello sperma, sensazione di non riuscire a urinare in modo completo.

Spesso i sintomi urinari sopradescritti possono essere legati a problemi prostatici di tipo benigno come l'ipertrofia: in ogni caso è utile rivolgersi al proprio medico e/o allo specialista urologo che sarà in grado di decidere se sono necessari ulteriori esami di approfondimento.

Diagnosi

Il numero di diagnosi di tumore della prostata è aumentato progressivamente da quando, negli anni Novanta, l'esame per la misurazione del PSA è stato approvato dalla Food and Drug Administration

(FDA) americana. Sul suo reale valore ai fini della diagnosi di un tumore, però, il dibattito è ancora aperto in quanto molto spesso i valori sono alterati per la presenza di una iperplasia benigna o di una infezione. Per questa ragione negli ultimi anni si è osservata una riduzione dell'uso di tale test. In particolare, la misurazione sierica del PSA va valutata attentamente in base all'età del paziente, la familiarità, l'esposizione a eventuali fattori di rischio e la storia clinica.

I sintomi urinari del tumore della prostata compaiono solo nelle fasi più avanzate della malattia e comunque possono indicare anche la presenza di problemi diversi dal tumore. È quindi molto importante che la diagnosi sia eseguita da un medico specialista che prenda in considerazione diversi fattori prima di decidere come procedere.

Nella valutazione dello stato della prostata, il medico può decidere di eseguire il test del PSA e l'esplorazione rettale, che si esegue nell'ambulatorio del medico di base o dell'urologo, e permette a volte di identificare al tatto la presenza di eventuali noduli a livello della prostata.

Se questo esame fa sorgere il sospetto di tumore, si procede in genere con una biopsia della prostata su guida ecografica. L'unico esame in grado di identificare con certezza la presenza di cellule tumorali nel tessuto prostatico è la biopsia eseguita in anestesia locale, che dura pochi minuti e viene fatta in regime di day hospital. Grazie alla guida della sonda ecografica inserita nel retto vengono effettuati, con un ago speciale, almeno 12 prelievi per via trans-rettale o per via trans-perineale (la regione compresa tra retto e scroto) che vengono poi analizzati dal patologo al microscopio alla ricerca di eventuali cellule tumorali. La biopsia prostatica può essere anche eseguita in maniera mirata sotto la guida della risonanza magnetica.

Come si cura

Oggi sono disponibili molti tipi di trattamento per il tumore della prostata ciascuno dei quali presenta benefici ed effetti collaterali specifici. Solo un'attenta analisi delle caratteristiche del paziente (età, aspettativa di vita eccetera) e della malattia (basso, intermedio o alto rischio) permetterà allo specialista urologo di consigliare la strategia più adatta e personalizzata e di concordare la terapia anche in base alle preferenze di chi si deve sottoporre alle cure.

In alcuni casi, soprattutto per pazienti anziani o con altre malattie gravi, si può scegliere di non attuare nessun tipo di terapia e "aspettare": è quello che gli anglosassoni chiamano watchful waiting, una "vigile attesa" che non prevede trattamenti sino alla comparsa di sintomi. In pazienti che presentino caratteristiche della malattia a basso rischio esistono opzioni terapeutiche che consentono di posticipare il trattamento nel momento in cui la malattia diventi " clinicamente significativa", effettuando inizialmente solo controlli abbastanza frequenti (PSA, esame rettale, biopsia) che permettono di controllare l'evoluzione della malattia e verificare eventuali cambiamenti che meritano

un intervento.

Quando si parla di terapia attiva, invece, la scelta spesso ricade sulla chirurgia radicale. La prostatectomia radicale - la rimozione dell'intera ghiandola prostatica e dei linfonodi della regione vicina al tumore - viene considerata un intervento curativo, se la malattia risulta confinata nella prostata. Grazie ai notevoli miglioramenti degli strumenti chirurgici, oggi l'intervento di rimozione della prostata può essere effettuato in modo classico (prostatectomia radicale retro pubica aperta), per via laparoscopica, o attraverso la laparoscopia robot-assistita.

In Italia i robot adatti a praticare l'intervento sono sempre più diffusi su tutto il territorio nazionale, anche se studi recenti hanno dimostrato che gli esiti dell'intervento robotico e di quello classico si equivalgono nel tempo: non c'è quindi una reale indicazione a eseguire l'intervento tramite robot. Per i tumori in stadi avanzati, il bisturi da solo spesso non riesce a curare la malattia e vi è quindi la necessità di associare trattamenti come la radioterapia o la ormonoterapia.

Per la cura della neoplasia prostatica, nei trattamenti considerati standard, è stato dimostrato che anche la radioterapia a fasci esterni è efficace nei tumori di basso rischio, con risultati simili a quelli della prostatectomia radicale.

Un'altra tecnica radioterapica che sembra offrire risultati simili alle precedenti nelle malattie di basso rischio è la brachiterapia, che consiste nell'inserire nella prostata piccoli "semi" che rilasciano radiazioni. Quando il tumore della prostata si trova in stadio metastatico, a differenza di quanto accade in altri tumori, la chemioterapia non è il trattamento di prima scelta e si preferisce invece la terapia ormonale. Questa ha lo scopo di ridurre il livello di testosterone - ormone maschile che stimola la crescita delle cellule del tumore della prostata - ma porta con sé effetti collaterali come calo o annullamento del desiderio sessuale, impotenza, vampate, aumento di peso, osteoporosi, perdita di massa muscolare e stanchezza.

Fra le terapie locali ancora in via di valutazione vi sono la crioterapia (eliminazione delle cellule tumorali con il freddo) e HIFU (ultrasuoni focalizzati sul tumore). Sono inoltre in fase di sperimentazione, in alcuni casi già molto avanzata, anche i vaccini che spingono il sistema immunitario a reagire contro il tumore e a distruggerlo, e i farmaci anti-angiogenici che bloccano la formazione di nuovi vasi sanguigni impedendo al cancro di ricevere il nutrimento necessario per evolvere e svilupparsi ulteriormente. Queste ultime forme di terapia sono indicate in pazienti con malattia in stadio avanzato.

Chi è a rischio

Uno dei principali fattori di rischio per il tumore della prostata è l'età : le possibilità di ammalarsi sono molto scarse prima dei 40 anni, ma aumentano sensibilmente dopo i 50 anni e circa due tumori su tre

vengono diagnosticati in persone con più di 65 anni. I ricercatori hanno dimostrato che circa il 70% degli uomini oltre gli 80 anni ha un tumore della prostata, anche se nella maggior parte dei casi la malattia non dà segni e ci si accorge della sua presenza solo in caso di autopsia dopo la morte.

Quando si parla di tumore della prostata un altro fattore non trascurabile è senza dubbio la familiarità, il rischio di ammalarsi è pari al doppio per chi ha un parente consanguineo (padre, fratello eccetera) con la malattia rispetto a chi non ha nessun caso in famiglia.

Anche la presenza di mutazioni in alcuni geni come BRCA1 e BRCA2, già coinvolti nel favorire l'insorgenza di tumori di seno e ovaio, o del gene HPC1, può aumentare il rischio di sviluppare un cancro alla prostata.

La probabilità di ammalarsi potrebbe essere legata anche ad alti livelli di ormoni come il testosterone, che favorisce la crescita delle cellule prostatiche, e l'ormone IGF1, simile all'insulina, ma che lavora sulla crescita delle cellule e non sul metabolismo degli zuccheri.

Non meno importanti sono i fattori di rischio legati allo stile di vita: dieta ricca di grassi saturi, obesità, mancanza di esercizio fisico sono solo alcune delle caratteristiche e delle abitudini negative sempre più diffuse nel mondo occidentale che possono favorire lo sviluppo e la crescita del tumore della prostata.

Quanto è diffuso

Il tumore della prostata è uno dei tumori più diffusi nella popolazione maschile e rappresenta circa il 15% di tutti i tumori diagnosticati nell'uomo: le stime, relative all'anno 2015, parlano di 35.000 nuovi casi l'anno in Italia, ma il rischio che la malattia abbia un esito nefasto non è particolarmente elevato, soprattutto se si interviene in tempo.

Lo dimostrano anche i dati relativi al numero di persone ancora vive dopo cinque anni dalla diagnosi - in media il 91% - una percentuale tra le più elevate tra i tumori, soprattutto se si tiene conto dell'età avanzata dei pazienti e quindi delle altre possibili cause di morte.

Stando ai dati più recenti, nel corso della propria vita un uomo su 8 nel nostro Paese ha la probabilità di ammalarsi di tumore della prostata. L'incidenza, cioè il numero di nuovi casi registrati in un dato periodo di tempo, è cresciuta fino al 2003, in concomitanza della maggiore diffusione del test PSA (Antigene prostatico specifico, in inglese Prostate Specific Antigene) quale strumento per la diagnosi precoce, e successivamente è iniziato a diminuire.

Prevenzione

Non esiste una prevenzione primaria specifica per il tumore della prostata anche se sono note alcune

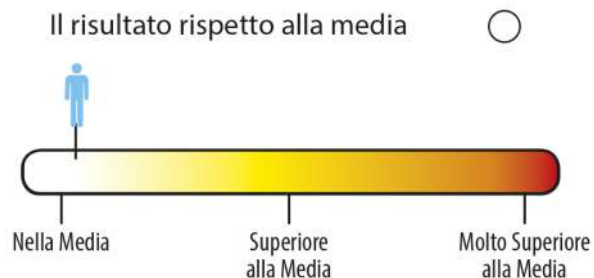
utili regole comportamentali che possono essere incluse nella vita di tutti i giorni: aumentare il consumo di frutta, verdura, cereali integrali e ridurre quello di carne rossa, soprattutto se grassa o troppo cotta e di cibi ricchi di grassi saturi.

È buona regola inoltre mantenere il proprio peso nella norma e mantenersi in forma facendo ogni giorno attività fisica - senza esagerare, è sufficiente mezz'ora al giorno, anche solo una camminata.

La prevenzione secondaria consiste nel rivolgersi al medico ed eventualmente nel sottoporsi ogni anno a una visita urologica, se si ha familiarità per la malattia o se sono presenti fastidi urinari.

Livello di suscettibilità 1

Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione normale 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 |
|-------|------------|-------------|----------|
| 11q13 | rs10896449 | G | AG |
| 11q13 | rs11228565 | A | GG |
| 11q13 | rs7931342 | G | TG |
| 17q24 | rs1859962 | G | TG |
| 19q13 | rs8102476 | C | TC |
| 22q13 | rs5759167 | G | TG |
| 2q37 | rs7584330 | C | AG |
| 3q21 | rs10934853 | A | AC |
| 8q24 | rs1016343 | T | CC |
| 8q24 | rs10505483 | T | GG |
| 8q24 | rs1447295 | A | CC |
| 8q24 | rs16901979 | A | CC |
| 8q24 | rs16902094 | G | AA |
| 8q24 | rs4242382 | A | GG |
| 8q24 | rs445114 | T | TC |

| GENE | MUTATION | ALLELE RISK | GENOTYPE |
|-----------------|-------------|-------------|----------|
| 8q24 | rs6983267 | G | TG |
| 8q24 | rs6983561 | C | AA |
| 8q24 | rs7000448 | T | TC |
| 8q24 | rs7837688 | T | GG |
| 9q33 | rs1571801 | T | TG |
| ARMC2/SESN1 | rs2273669 | G | AG |
| ATP5SL/CEACAM21 | rs11672691 | G | AG |
| CCHCR1 | rs130067 | G | AA |
| CLDN23 | rs7013418 | G | TT |
| CTBP2 | rs4962416 | C | TT |
| EBF2 | rs11135910 | A | TC |
| EHBP1 | rs721048 | A | GG |
| HNF1A | rs17021918 | C | CC |
| HNF1B | rs4430796 | A | AG |
| HNF1B | rs7501939 | C | CC |
| HOXB13 | rs138213197 | T | CC |
| ITGA6 | rs12621278 | A | AA |
| KLK3 | rs2735839 | G | AG |
| KRT8 | rs902774 | A | GG |
| LMTK2 | rs6465657 | C | TT |
| MSMB | rs10993994 | T | TC |
| NKX3-1 | rs1512268 | T | AG |
| NOTCH4 | rs3096702 | A | CC |
| NUDT10 | rs5945572 | A | GG |
| NUDT10 | rs5945619 | C | TT |
| PDLIM5 | rs12500426 | A | AC |

| GENE | MUTATION | ALLELE RISK | GENOTYPE |
|-------------|------------|-------------|----------|
| PRPH | rs10875943 | C | TC |
| RAD51L1 | rs7141529 | G | CC |
| SLC22A3 | rs9364554 | T | TC |
| SP8 | rs12155172 | A | GG |
| TAF1B/GRHL1 | rs11902236 | A | TC |
| THADA | rs1465618 | T | GG |
| UBXD4 | rs4665609 | A | CC |
| ZBTB38 | rs6763931 | A | AG |

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

Zheng SL., et al. Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):910-9.

Reinhardt D., et al. Prostate Cancer Risk Alleles are Associated with Prostate Cancer Volume and Prostate Size. *J Urol.* 2013 Dec 15. pii: S0022-5347(13)06128-4.

Gudmundsson J., et al. Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet.* Oct 2009; 41(10): 1122–1126.

Chang BL., et al. Fine mapping association study and functional analysis implicate a SNP in MSMB at 10q11 as a causal variant for prostate cancer risk. *Hum Mol Genet.* Apr 1, 2009; 18(7): 1368–1375.

Kote-Jarai Z., et al. Multiple Novel Prostate Cancer Predisposition Loci Confirmed by an International Study: The PRACTICAL Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Aug;17(8):2052-61.

Zheng SL., et al. Genetic Variants and Family History predict Prostate Cancer similar to PSA. *Clin Cancer Res.* Feb 1, 2009; 15(3): 1105–1111.

Thomas G. et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet.* 2008 Mar;40(3):310-5.

Teerlink CC., et al. Association analysis of 9,560 prostate cancer cases from the International Consortium of Prostate Cancer Genetics confirms the role of reported prostate cancer associated SNPs for familial disease. *Hum Genet.* 2014 Mar;133(3):347-56.

Eeles RA., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):385-91, 391e1-2.

Eeles RA., ET AL. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. *Nat Genet.* 2009 Oct;41(10):1116-21.

Schumacher FR., ET AL. Genome-wide association study identifies new prostate cancer susceptibility loci. *Hum Mol Genet.* 2011 Oct 1;20(19):3867-75.

Amin Al Olama A., et al. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. *Hum Mol Genet.*

Jan 15, 2013; 22(2): 408–415.

Hazelett DJ., et al. Comprehensive Functional Annotation of 77 Prostate Cancer Risk Loci. *PLoS Genet.* 2014 Jan 30;10(1):e1004102

Kote-Jarai Z., et al. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. *Nat Genet.* 2011 Jul 10;43(8):785-91.

Gudmundsson J., et al. A study based on whole-genome sequencing yields a rare variant at 8q24 associated with prostate cancer. *Nat Genet.* 2012 Dec;44(12):1326-9.

Gudmundsson J., et al. Common sequence variants on 2p15 and xp11.22 confer susceptibility to prostate cancer. *Nat Genet.* 2008 Mar;40(3):281-3.

Sun J., et al. Evidence for two independent prostate cancer risk associated loci in the HNF1B gene at 17q12. *Nat Genet.* 2008 Oct;40(10):1153-5.

Lange EM., et al. Genome-wide association scan for variants associated with early-onset prostate cancer. *PLoS One.* 2014 Apr 16;9(4):e93436.

Van den Broeck T., et al. The role of single nucleotide polymorphisms in predicting prostate cancer risk and therapeutic decision making. *Biomed Res Int.* 2014;2014:627510.

Xu J., et al. Estimation of absolute risk for prostate cancer using genetic markers and family history. *Prostate.* 2009 Oct 1;69(14):1565-72.

Lindström S., et al. Common genetic variants in prostate cancer risk prediction—results from the NCI Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Mar;21(3):437-44.

Macinnis RJ., et al. A risk prediction algorithm based on family history and common genetic variants: application to prostate cancer with potential clinical impact. *Genet Epidemiol.* Sep 2011; 35(6): 549–556.

Jin G., et al. Validation of prostate cancer risk-related loci identified from genome-wide association studies using family-based association analysis: evidence from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet.* 2012 Jul;131(7):1095-103.

Sun J., et al. Inherited genetic markers discovered to date are able to identify a significant number of men at considerably elevated risk for prostate cancer. *Prostate.* 2011 Mar 1;71(4):421-30.

Lange EM., et al. Early onset prostate cancer has a significant genetic component. *Prostate.* 2012 Feb 1;72(2):147-56.

Sun J., et al. Genetic Score Is an Objective and Better Measurement of Inherited Risk of Prostate Cancer than Family History. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):585-7.

Kirkegaard P., et al. A cluster-randomised, parallel group, controlled intervention study of genetic prostate cancer risk assessment and use of PSA tests in general practice—the ProCaRis study: study protocol. *BMJ Open.* 2013 Mar 1;3(3).

Kader AK., et al. Potential impact of adding genetic markers to clinical parameters in predicting

prostate biopsy outcomes in men following an initial negative biopsy: findings from the REDUCE trial. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):953-61.

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|--|------|-----------|------------|-------------------|-------------------|-----------|
| Teerlink CC., et al. Association analysis of 9,560 prostate cancer cases from the International Consortium of Prostate Cancer Genetics confirms the role of reported prostate cancer associated SNPs for familial disease. <i>Hum Genet.</i> 2014 Mar;133(3):347-56. | 2014 | Caucasian | 25 | 9.560 | 2.946 | P <1E-02 |
| Hazelett DJ., et al. Comprehensive Functional Annotation of 77 Prostate Cancer Risk Loci. <i>PLoS Genet.</i> 2014 Jan 30;10(1):e1004102 | 2014 | Caucasian | 727 | Colture cellulari | Colture cellulari | P < 5E-02 |
| Lange EM., et al. Genome-wide association scan for variants associated with early-onset prostate cancer. <i>PLoS One.</i> 2014 Apr 16;9(4):e93436. | 2014 | Caucasian | 458.162 | 931 | 2.571 | P < 5E-05 |
| Eeles RA., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. <i>Nat Genet.</i> 2013 Apr;45(4):385-91, 391e1-2. | 2013 | Caucasian | 211.155 | 25.074 | 27.272 | P <1E-02 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|---|-------------|------------------|-------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Amin Al Olama A., et al. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. Hum Mol Genet. Jan 15, 2013; 22(2): 408–415. | 2013 | Multi Ethnic | 2.600.000 | 11.085 | 11.463 | P < 5E-02 |
| Reinhardt D., et al. Prostate Cancer Risk Alleles are Associated with Prostate Cancer Volume and Prostate Size. J Urol. 2013 Dec 15. pii: S0022-5347(13)06128-4. | 2013 | Caucasian | 38 | 1.321 | - | P < 5E-02 |
| Gudmundsson J., et al. A study based on whole-genome sequencing yields a rare variant at 8q24 associated with prostate cancer. Nat Genet. 2012 Dec;44(12):1326-9. | 2012 | Caucasian | 252 | 5.141 | 54.444 | P < 1,5E-09 |
| Lindström S., et al. Common genetic variants in prostate cancer risk prediction—results from the NCI Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Mar;21(3):437-44. | 2012 | Caucasian | 39 | 7.509 | 7.652 | P < 5E-02 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|---|------|-----------|------------|----------|-------------|-----------|
| Jin G., et al. Validation of prostate cancer risk-related loci identified from genome-wide association studies using family-based association analysis: evidence from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). Hum Genet. 2012 Jul;131(7):1095-103. | 2012 | Caucasian | 17 | 5.730 | - | P < 5E-02 |
| Lange EM., et al. Early onset prostate cancer has a significant genetic component. Prostate. 2012 Feb 1;72(2):147-56. | 2012 | Caucasian | 13 | 1.163 | 2.713 | P < 5E-02 |
| Schumacher FR., ET AL. Genome-wide association study identifies new prostate cancer susceptibility loci. Hum Mol Genet. 2011 Oct 1;20(19):3867-75. | 2011 | Caucasian | 571.243 | 2.782 | 4.458 | P < 5E-02 |
| Kote-Jarai Z., et al. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. Nat Genet. 2011 Jul 10;43(8):785-91. | 2011 | Caucasian | 2.600.000 | 37.250 | 36.359 | P < 5E-02 |
| Macinnis RJ., et al. A risk prediction algorithm based on family history and common genetic variants: application to prostate cancer with potential clinical impact. Genet Epidemiol. Sep 2011; 35(6): 549–556. | 2011 | Caucasian | 26 | 4.390 | - | P < 5E-02 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|--|------|-----------|------------|----------|-------------|-----------|
| Sun J., et al. Inherited genetic markers discovered to date are able to identify a significant number of men at considerably elevated risk for prostate cancer. Prostate. 2011 Mar 1;71(4):421-30. | 2011 | Caucasian | 28 | 2.899 | 1.722 | P < 5E-02 |
| Eeles RA., ET AL. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1116-21. | 2009 | Caucasian | 541.129 | 21.733 | 20.655 | P < 1E-06 |
| Xu J., et al. Estimation of absolute risk for prostate cancer using genetic markers and family history. Prostate. 2009 Oct 1;69(14):1565-72. | 2009 | Caucasian | 14 | 4.065 | 2.938 | P < 5E-02 |
| Gudmundsson J., et al. Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility. Nat Genet. Oct 2009; 41(10): 1122–1126. | 2009 | Caucasian | 22 | 1.980 | 7.000 | P < 5E-02 |
| Chang BL., et al Fine mapping association study and functional analysis implicate a SNP in MSMB at 10q11 as a causal variant for prostate cancer risk. Hum Mol Genet. Apr 1, 2009; 18(7): 1368–1375. | 2009 | Caucasian | 45 | 2.899 | 1.722 | P < 5E-02 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|---|------|-----------|------------|----------|-------------|-----------|
| Zheng SL., et al. Genetic Variants and Family History predict Prostate Cancer similar to PSA. Clin Cancer Res. Feb 1, 2009; 15(3): 1105–1111. | 2009 | Caucasian | 12 | 2.893 | 1.781 | P < 5E-02 |
| Thomas G. et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. Nat Genet. 2008 Mar;40(3):310-5. | 2008 | Caucasian | 528 | 1.172 | 1.157 | P < 5E-02 |
| Gudmundsson J., et al. Common sequence variants on 2p15 and xp11.22 confer susceptibility to prostate cancer. Nat Genet. 2008 Mar;40(3):281-3. | 2008 | Caucasian | 2 | 10.054 | 28.879 | P < 5E-02 |
| Sun J., et al. Evidence for two independent prostate cancer risk associated loci in the HNF1B gene at 17q12. Nat Genet. 2008 Oct;40(10):1153-5. | 2008 | Caucasian | 41 | 9.572 | 7.421 | P < 5E-02 |
| Zheng SL., et al. Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer. N Engl J Med. 2008 Feb 28;358(9):910-9. | 2008 | Caucasian | 16 | 2893 | 2149 | P < 5E-02 |
| Kote-Jarai Z., et al. Multiple Novel Prostate Cancer Predisposition Loci Confirmed by an International Study: The PRACTICAL Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Aug;17(8):2052-61. | 2008 | Caucasian | 7 | 7370 | 5742 | P < 5E-02 |

Ethnicity: Afroamerican

- Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet.* 2014 Oct;46(10):1103-9.
- Batai K., et al. Fine-mapping of IL16 gene and prostate cancer risk in African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Nov;21(11):2059-68.
- Bensen JT., et al. Admixture Mapping of Prostate Cancer in African Americans participating in the North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). *Prostate.* 2014 Jan;74(1):1-9.
- Chang BL., et al. Validation of genome-wide prostate cancer associations in men of African descent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Jan;20(1):23-32.
- Cook MB., et al. A genome-wide association study of prostate cancer in West African men. *Hum Genet.* 2014 May;133(5):509-21.
- Haiman CA., et al. Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. *PLoS Genet.* 2011 May;7(5):e1001387.
- Haiman CA., et al. Genome-wide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. *Nat Genet.* 2011 Jun;43(6):570-3.
- Haiman CA., et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat Genet.* 2007 May; 39(5): 638–644.
- Han Y., et al. Generalizability of established prostate cancer risk variants in men of African ancestry. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):1210-7.
- Li W., et al. NUDT11 rs5945572 polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Mar 15;8(3):3474-81.
- Peprah E., et al. Genome-wide association studies in Africans and African Americans: expanding the framework of the genomics of human traits and disease. *Public Health Genomics.* 2015;18(1):40-51.
- Robbins C., et al. Confirmation study of prostate cancer risk variants at 8q24 in African Americans identifies a novel risk locus. *Genome Res.* 2007 Dec;17(12):1717-22.
- Robbins CM., et al. EphB2 SNPs and Sporadic Prostate Cancer Risk in African American Men. *PLoS One.* 2011; 6(5): e19494.
- Sutcliffe S., et al. MSMB variation and prostate cancer risk: clues towards a possible fungal etiology. *Prostate.* 2014 May;74(6):569-78.
- Troutman SM., et al. Racial Disparities in the Association Between Variants on 8q24 and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2012 Mar; 17(3): 312–320.
- Waters KM., et al. A common prostate cancer risk variant 5' of MSMB (microseminoprotein-beta) is a strong predictor of circulating MSP (microseminoprotein) in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Oct; 19(10): 2639–2646.

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|--|------|------------------|------------|----------|-------------|-----------|
| Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. Nat Genet. 2014 Oct;46(10):1103-9. | 2014 | Multi Ethnic | 23 | 43303 | 43737 | P < 5E-02 |
| Batai K., et al. Fine-mapping of IL16 gene and prostate cancer risk in African Americans. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Nov;21(11):2059-68. | 2012 | African American | 11 | 806 | 895 | P < 5E-02 |
| Bensen JT., et al. Admixture Mapping of Prostate Cancer in African Americans participating in the North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (PCaP). Prostate. 2014 Jan;74(1):1-9. | 2014 | African American | 1509 | 1130 | - | P < 5E-02 |
| Chang BL., et al. Validation of genome-wide prostate cancer associations in men of African descent. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jan;20(1):23-32. | 2011 | African American | 47 | 4040 | 3748 | P < 5E-02 |
| Cook MB., et al. A genome-wide association study of prostate cancer in West African men. Hum Genet. 2014 May;133(5):509-21. | 2014 | African American | 90 | 5570 | 5430 | P < 5E-02 |
| Haiman CA., et al. Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. PLoS Genet. 2011 May;7(5):e1001387. | 2011 | African American | 49 | 3425 | 3290 | P < 5E-02 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|---|------|------------------|------------|----------|-------------|-----------|
| Haiman CA., et al. Genome-wide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. Nat Genet. 2011 Jun;43(6):570-3. | 2011 | African American | 1047986 | 3425 | 3290 | P < 5E-02 |
| Han Y., et al. Generalizability of established prostate cancer risk variants in men of African ancestry. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):1210-7. | 2015 | African American | 82 | 4858 | 4678 | P < 5E-02 |
| Li W., et al. NUDT11 rs5945572 polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Mar 15;8(3):3474-81. | 2015 | Multi Ethnic | 1 | 28370 | 48360 | P < 5E-02 |
| Robbins C., et al. Confirmation study of prostate cancer risk variants at 8q24 in African Americans identifies a novel risk locus. Genome Res. 2007 Dec;17(12):1717-22. | 2007 | African American | 24 | 490 | 567 | P < 5E-02 |
| Robbins CM., et al. EphB2 SNPs and Sporadic Prostate Cancer Risk in African American Men. PLoS One. 2011; 6(5):e19494. | 2011 | African American | 341 | 490 | 567 | P < 5E-02 |

Ethnicity: Asian

Akamatsu S., et al. Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. Nat Genet. 2012 Feb 26;44(4):426-9,

Akamatsu S., et al. Reproducibility, performance, and clinical utility of a genetic risk prediction model for prostate cancer in Japanese. PLoS One. 2012;7(10):e46454.

Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. Nat Genet. 2014 Oct;46(10):1103-9.

- Cheng I., et al. Evaluating genetic risk for prostate cancer among Japanese and Latinos. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Nov;21(11):2048-58.
- Haiman CA., et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat Genet.* 2007 May; 39(5): 638–644.
- Li W., et al. NUDT11 rs5945572 polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Mar 15;8(3):3474-81.
- Liu F., et al. Systematic confirmation study of reported prostate cancer risk-associated single nucleotide polymorphisms in Chinese men. *Cancer Sci.* 2011 Oct;102(10):1916-20.
- Na R., et al. Evaluation of Reported Prostate Cancer Risk-Associated SNPs From Genome-Wide Association Studies of Various Racial Populations in Chinese Men. *Prostate.* 2013 Nov; 73(15): 1623–1635.
- Takata R., et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet.* 2010 Sep;42(9):751-4.
- Troutman SM., et al. Racial Disparities in the Association Between Variants on 8q24 and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2012 Mar; 17(3): 312–320.
- Wang M., et al. Replication and cumulative effects of GWAS-identified genetic variations for prostate cancer in Asians: a case-control study in the ChinaPCa consortium. *Carcinogenesis.* 2012 Feb;33(2):356-60.
- Waters KM., et al. A common prostate cancer risk variant 5' of MSMB (microseminoprotein-beta) is a strong predictor of circulating MSP (microseminoprotein) in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Oct; 19(10): 2639–2646.
- Xu J. et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4. *Nat Genet.* 2012 Nov; 44(11): 1231–1235.
- Zheng J., et al. Predictive performance of prostate cancer risk in Chinese men using 33 reported prostate cancer risk-associated SNPs. *Prostate.* 2012 Apr;72(5):577-83.
- Zhu Y., et al. Prostate cancer in East Asia: evolving trend over the last decade. *Asian J Androl.* 2015 Jan-Feb; 17(1): 48–57.

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|---|------|-----------|------------|----------|-------------|-----------|
| Akamatsu S., et al. Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. <i>Nat Genet.</i> 2012 Feb 26;44(4):426-9, | 2012 | Asian | 9 | 2.557 | 3.033 | P < 1E-04 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|---|------|--------------|------------|----------|-------------|-----------|
| Akamatsu S., et al. Reproducibility, performance, and clinical utility of a genetic risk prediction model for prostate cancer in Japanese. PLoS One. 2012;7(10):e46454. | 2012 | Asian | 31 | 3294 | 6281 | P < 5E-02 |
| Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. Nat Genet. 2014 Oct;46(10):1103-9. | 2014 | Multi Ethnic | 23 | 43303 | 43737 | P < 5E-02 |
| Cheng I., et al. Evaluating genetic risk for prostate cancer among Japanese and Latinos. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Nov;21(11):2048-58. | 2012 | Multi Ethnic | 69 | 5513 | 7379 | P < 5E-02 |
| Li W., et al. NUDT11 rs5945572 polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Mar 15;8(3):3474-81. | 2015 | Asian | 1 | 76730 | 48360 | P < 1E-03 |
| Liu F., et al. Systematic confirmation study of reported prostate cancer risk-associated single nucleotide polymorphisms in Chinese men. Cancer Sci. 2011 Oct;102(10):1916-20. | 2011 | Asian | 33 | 1108 | 1525 | P < 5E-02 |
| Na R., et al. Evaluation of Reported Prostate Cancer Risk-Associated SNPs From Genome-Wide Association Studies of Various Racial Populations in Chinese Men. Prostate. 2013 Nov; 73(15): 1623–1635. | 2013 | Asian | 53 | 1922 | 2175 | P < 5E-02 |
| Takata R., et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. Nat Genet. 2010 Sep;42(9):751-4. | 2010 | Asian | 31 | 4584 | 8801 | P < 5E-02 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|---|------|-----------|------------|----------|-------------|-----------|
| Wang M., et al. Replication and cumulative effects of GWAS-identified genetic variations for prostate cancer in Asians: a case-control study in the ChinaPCa consortium. <i>Carcinogenesis</i> . 2012 Feb;33(2):356-60. | 2012 | Asian | 5 | 1524 | 2169 | P < 5E-02 |
| Xu J. et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4. <i>Nat Genet</i> . 2012 Nov; 44(11): 1231–1235. | 2012 | Asian | 731458 | 4484 | 8934 | P < 5E-02 |
| Zheng J., et al. Predictive performance of prostate cancer risk in Chinese men using 33 reported prostate cancer risk-associated SNPs. <i>Prostate</i> . 2012 Apr;72(5):577-83. | 2012 | Asian | 33 | 1108 | 1525 | P < 5E-02 |

Ethnicity: Hispanic

Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. 2014 Oct;46(10):1103-9.

Cheng I., et al. Evaluating genetic risk for prostate cancer among Japanese and Latinos. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Nov;21(11):2048-58.

Beuten J., et al. Association of chromosome 8q variants with prostate cancer risk in Caucasian and Hispanic men. *Carcinogenesis*. 2009 Aug;30(8):1372-9.

Troutman SM., et al. Racial Disparities in the Association Between Variants on 8q24 and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2012 Mar; 17(3): 312–320.

Waters KM., et al. A common prostate cancer risk variant 5' of MSMB (microseminoprotein-beta) is a strong predictor of circulating MSP (microseminoprotein) in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Oct; 19(10): 2639–2646.

Haiman CA., et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat Genet*. 2007 May; 39(5): 638–644.

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|--|------|--------------|------------|----------|-------------|-----------|
| Al Olama AA., et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. Nat Genet. 2014 Oct;46(10):1103-9. | 2014 | Multi Ethnic | 23 | 43.303 | 43.737 | P < 5E-02 |
| Cheng I., et al. Evaluating genetic risk for prostate cancer among Japanese and Latinos. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Nov;21(11):2048-58. | 2012 | Multi Ethnic | 69 | 5.513 | 7.379 | P < 5E-02 |
| Beuten J., et al. Association of chromosome 8q variants with prostate cancer risk in Caucasian and Hispanic men. Carcinogenesis. 2009 Aug;30(8):1372-9. | 2009 | Multi Ethnic | 49 | 797 | 1.312 | P < 5E-03 |



Oncologia: colon retto

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.

Oncologia: colon retto

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, madre, 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 chirurgica.

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.

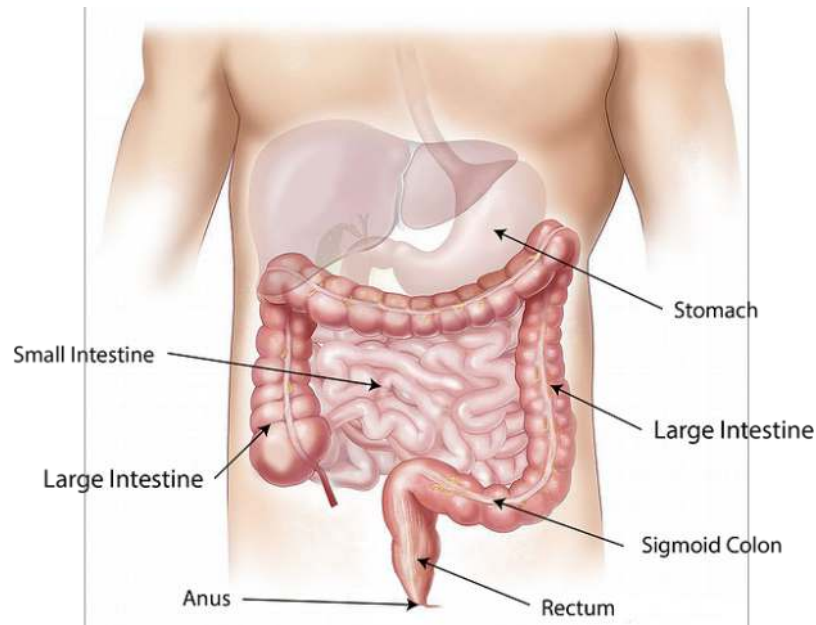
- Terapia ad anticorpi monoclonali

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.

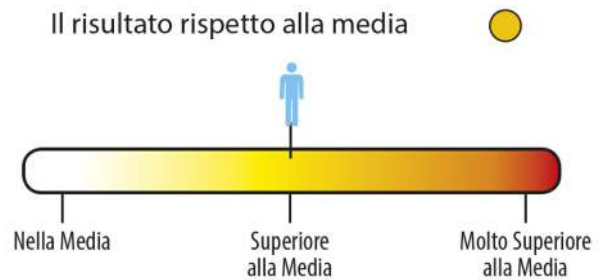
QUANTO È DIFFUSO

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 | GG |
| 11q23 | rs3802842 | C | AC |
| 12q13.13 | rs11169552 | C | CC |
| 8q24 | rs10505477 | A | TC |
| 8q24 | rs6983267 | G | TG |
| 8q24 | rs7014346 | A | GG |
| BMP2 | rs961253 | C | AA |
| BMP4 | rs1957636 | T | TT |
| BMP4 | rs4444235 | C | TT |
| CDH1 | rs16260 | A | AC |
| EIF3H | rs16892766 | C | AA |
| GREM1 | rs16969681 | T | CC |
| GREM1 | rs4779584 | T | TC |
| LAMA5 | rs4925386 | C | CC |
| MLH1 | rs1800734 | A | GG |

| GENE | MUTATION | ALLELE RISK | GENOTYPE |
|-------|------------|-------------|----------|
| MYNN | rs10936599 | C | CC |
| RHPN2 | rs10411210 | C | CC |
| SMAD7 | rs12953717 | T | TC |
| SMAD7 | rs4939827 | T | TC |
| TERT | rs2736100 | A | GG |

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 al. 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.

Ghousaini 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 al. 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 |
| 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. | 2008 | Caucasian | 15 | 3134 | 2798 | P < 5E-02 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|---|------|-----------|------------|----------|-------------|-----------|
| Wokolorczyk D., et al. A range of cancers is associated with the rs6983267 marker on chromosome 8. <i>Cancer Res.</i> 2008 Dec 1;68(23):9982-6. | 2008 | Caucasian | 1 | 7665 | 1910 | P < 1E-02 |
| Pittman AM., et al. Refinement of the basis and impact of common 11q23.1 variation to the risk of developing colorectal cancer. <i>Hum Mol Genet.</i> 2008 Dec 1;17(23):3720-7. | 2008 | Caucasian | 1 | 10638 | 10457 | P < 5E-02 |
| Ghousaini M., et al. Multiple loci with different cancer specificities within the 8q24 gene desert. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 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 TGFβ-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. <i>Hum Mol Genet.</i> 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 TGFβ-related genes in African and European Americans. <i>Carcinogenesis.</i> 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. <i>Gastroenterology.</i> 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. <i>Cancer Causes Control.</i> 2014 May;25(5):561-70. | 2014 | African American | 39 | 961 | 838 | P < 5E-02 |
| Liao M., et al. Analyzing large-scale samples confirms the association between rs16892766 polymorphism and colorectal cancer susceptibility. <i>Sci Rep.</i> 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. <i>Cancer Res.</i> 2012 Mar 15;72(6):1467-77. | 2012 | African American | 24 | 261 | 537 | P < 1E-03 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|---|------|--------------|------------|----------|-------------|-----------|
| 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. <i>World J Surg Oncol</i> . 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. <i>Cytokine</i> . 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. <i>Nat Genet</i> . 2014 Jun;46(6):533-42. | 2014 | Asian | 29 | 14963 | 31945 | P < 5E-03 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|--|------|--------------|------------|----------|-------------|-----------|
| Zhang B., et al. Genome-wide association study identifies a new SMAD7 risk variant associated with colorectal cancer risk in East Asians. <i>Int J Cancer</i> . 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. <i>Sci Rep</i> . 2014 Oct 21;4:6700. | 2014 | Asian | 1 | 2649 | 2879 | P < 5E-02 |
| Zhao H., et al. Meta-analysis of the association between NQO1 Pro187Ser polymorphism and colorectal cancer in Asians. <i>Tumour Biol</i> . 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. <i>Nat Genet</i> . 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. <i>PLoS One</i> . 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. <i>PLoS One</i> . 2012;7(3):e33318. | 2012 | Multi Ethnic | 1 | 8010 | 6377 | P < 5E-02 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|---|------|--------------|------------|----------|-------------|-----------|
| 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 |
| 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 |

| GWAS | Year | Ethnicity | N° of SNPs | N° Cases | N° Controls | P-value* |
|--|------|--------------|------------|----------|-------------|-----------|
| 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 |



Sindrome da Fatica Cronica (CFS)

Si stima che la Sindrome da Fatica Cronica (CFS) possa affliggere 300000 Italiani circa, lo 0,4% della popolazione in Europa e in Nord America con un costo di 9 miliardi di dollari l'anno in perdita di produttività sul lavoro dovuta all'assenza causata dalla malattia solo negli Stati Uniti.

La causa e la patogenesi della CFS sono ancora poco chiare, ma sono stati studiati i fattori predisponenti, meccanismi fisiopatologici, genetici e immunologici, disfunzioni del sistema neuroendocrino, disturbi cognitivi, forme secondarie, correlazione tra CFS e post-esposizione a tossici ambientali e/o alimentari, sindrome da fatica cronica post infettiva, la fatica correlata ai tumori e alle terapie oncologiche, oltre che i trattamenti.



Lo stato dell'arte delle conoscenze in materia di CFS è stato riportato nell'ultimo libro sulla CFS del Prof. Umberto Tirelli *La stanchezza quando diventa una malattia: La sindrome da fatica cronica (C.F.S.)* - SBC Edizioni - sulla base di un'ampia analisi delle metodologie utilizzate e di valutazioni delle diagnosi differenziali e dei fattori socio-culturali ed epidemiologici. Al momento non ci sono test di laboratorio specifici per una diagnosi di CFS, anche se vi sono esami che possono identificare altre patologie caratterizzate da Fatica Cronica. Tuttavia, studi precedenti indicano differenze significative nei modelli di espressione genica nei leucociti del sangue periferico tra i pazienti con CFS e individui sani o con altre patologie. Anche se molti di questi studi non hanno identificato geni predittivi per una diagnosi di CFS sulla base della loro espressione, è stato dimostrato in precedenza che i livelli di espressione di 44 geni, potrebbero

distinguere i pazienti con CFS dai gruppi di controllo sani. Alcuni studi hanno identificato caratteristiche molto rilevanti per la patogenesi della CFS, come l'infezione virale; una funzione immunitaria anomala; un'esposizione alle tossine, a sostanze chimiche e pesticidi; lo stress; l'ipotensione; livelli di linfociti anomali e disfunzioni neuroendocrine. Tuttavia, i meccanismi di base della malattia e l'interazione nei pazienti con CFS restano da chiarire. Molti di questi studi hanno analizzato l'espressione genica nei pazienti con CFS e in ogni studio i geni associati con il sistema immunitario sono stati di primo piano.

Infine, i familiari dei pazienti con CFS sembrano essere più predisposti a sviluppare astenia cronica e CFS. (Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ, Paykel ES; Zainal; Middleton; Paykel (2001). "A family history study of chronic fatigue syndrome". *Psychiatr Genet* 11 (3): 123–8.)

Sindrome da Fatica Cronica (CFS)

Introduzione

La sindrome da fatica cronica è una malattia multifattoriale idiopatica che viene descritta da un rapporto dell'Institute of Medicine (IOM) pubblicato nel febbraio 2015 come una «malattia sistemica, complessa, cronica e grave», caratterizzata da una profonda stanchezza, disfunzioni cognitive, alterazioni del sonno, manifestazioni autonome, dolore e altri sintomi, che sono peggiorati da uno sforzo di qualsiasi tipo.

Essa viene indicata come malattia seria, di lungo periodo che colpisce molti apparati dell'organismo, riducendo o impedendo le normali attività dei pazienti, talvolta confinandoli a letto. I sintomi sono ricondotti essenzialmente a severa fatica, disturbi del sonno e peggioramento dei sintomi a seguito di sforzi (PEM), a cui possono aggiungersi problemi cognitivi e di concentrazione, dolore e stordimento. Già in precedenza i CDC avevano riconosciuto la CFS come una malattia devastante e complessa che comporta una fatica schiacciante e una miriade di altri sintomi che non vengono migliorati dal riposo e che possono peggiorare dopo l'attività fisica o uno sforzo mentale, nonché una riduzione sostanziale del livello di attività dei pazienti rispetto a quello che potevano sostenere prima di ammalarsi.

Essa colpisce in prevalenza le donne e può colpire anche bambini e adolescenti.

La CFS può gravemente compromettere la capacità dei pazienti di condurre una vita normale.

Molte persone con CFS hanno difficoltà a completare le attività quotidiane e almeno un quarto di esse è stata obbligata a letto per tempi prolungati a causa della malattia. La malattia può quindi avere ricadute sociali importanti per quanto riguarda il mondo del lavoro o delle attività professionali in generale, dato che può indurre ad assenza dal posto di lavoro o al vero e proprio isolamento sociale. Ogni individuo reagisce in modo diverso alla malattia e può sviluppare un alto numero di sintomi. Può comparire o esacerbarsi (spesso temporaneamente) anche dopo un'influenza e talvolta in comorbilità con la fibromialgia.

Essa presenta una gamma di anomalie neurologiche, immunologiche e del sistema endocrino, che spesso riducono (almeno all'esordio e nelle fasi acute) la capacità lavorativa del soggetto del 50% o più, a causa della debolezza generale e della facilità a stancarsi. Generalmente ricorrono:

- fatica cronica (es. astenia, sia generalizzata sia in zone specifiche) persistente per almeno 6 mesi che non è alleviata da riposo, che si esacerba con piccoli sforzi e che provoca una sostanziale riduzione dei livelli precedenti delle attività occupazionali, sociali o personali;
- presenza regolare di quattro o più dei seguenti sintomi, anche questi per almeno 6 mesi:
- disturbi della memoria e della concentrazione tali da ridurre i precedenti livelli di attività

occupazionale e personale;

-faringite;

-dolori o gonfiore delle ghiandole linfonodali cervicali e ascellari;

-dolori muscolari e delle articolazioni senza infiammazioni o rigonfiamento delle stesse;

-cefalea di tipo diverso da quella presente eventualmente in passato;

-sonno non ristoratore;

-debolezza post-esercizio fisico, che perdura per almeno 24 ore.

-Altri sintomi: parestesia, acufeni, problemi di equilibrio, sintomi che imitano la neuropatia (dolori e parestesie in alcune innervazioni, come nella sindrome del tunnel carpale o la sindrome del tunnel cubitale), disturbi respiratori, sinusite, crampi, spasmi, atassia, tremore, fascicolazioni, mioclonia, sintomi simil-influenzali, sudore notturno[41], febbre intermittente, vista offuscata, problemi intestinali, problemi ginecologici, confusione, dispepsia, aumento di peso, insofferenza al caldo, al freddo e all'umidità.



La sindrome ricorre prevalentemente in individui giovani o di mezza età, con una prevalenza delle donne sugli uomini di 1.8, ma può presentarsi in bambini; molto raramente si presenta la prima volta in soggetti di età avanzata, che invece soffrono già di indebolimento a causa dell'età.

Non esiste ancora alcun marcatore biologico o test di laboratorio universalmente acclarato che identifichi con certezza la sindrome o le patologie affini, per cui la diagnosi è spesso sintomatica e differenziale. Solo di recente sono stati individuati diversi possibili marcatori biologici. Lo IOM nel suo rapporto del 2015 ha definito nuove caratterizzazioni diagnostiche. Agli esami non risultano solitamente alterazioni di marcatori normali come il CPK, e all'elettromiografia non sono presenti segni estesi di denervazione, al massimo di sofferenza muscolare, talvolta correlata o autonoma

(dovuta a cause meccaniche come l'ernia del disco). In certi casi vengono eseguiti risonanza magnetica o biopsia muscolare per escludere miopatie come la distrofia muscolare o la sclerosi multipla.

Per presupporre una diagnosi di fatica cronica è necessario escludere altre possibili cause: Malattia di Lyme e neuroborreliosi, Miastenia gravis, Tumori (specialmente linfoma e altre neoplasie), Distrofia muscolare e miopatie, Sclerosi multipla, AIDS, Diabete mellito, Gastrite cronica atrofica autoimmune con anemia perniciosa, Disturbi endocrini come Ipotiroidismo e ipertiroidismo, Malattie cardiache/epatiche/renali/polmonari/Epatite, Cirrosi biliare primitiva, Patologie osteoarticolari gravi (artrosi, mielopatia e artrite), Narcolessia, Malattia del motoneurone ed altre patologie neuromuscolari, Sindrome di Sjögren, Spasmofilia, Sindrome di Guillain-Barré, Lupus eritematoso sistemico, Sarcoidosi, Sclerodermia, Vasculiti, Obesità grave, Sindrome miositica tensiva, Tossicodipendenza e alcolismo, Bulimia e anoressia nervosa, Apnea notturna, Insonnia grave, Gravi disturbi psichici (schizofrenia, disturbo bipolare grave, depressione maggiore), Effetti collaterali di farmaci, Malattia di Addison, Intossicazione cronica da metalli pesanti (es. saturnismo), Comorbilità.

La CFS può essere associata alle seguenti patologie: Fibromialgia, Sensibilità chimica multipla, Sindrome del colon irritabile, Sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS), Ipotensione ortostatica, Insonnia o ipersonnia, Cistite interstiziale, Sindrome delle fascicolazioni benigne, Insulinoresistenza, Sindrome metabolica, Disturbi ginecologici e Sindrome dell'ovaio policistico, Celiachia e intolleranze al glutine, Disbiosi e Sindrome da permeabilità intestinale, Sindrome della Guerra del Golfo, Sindrome delle gambe senza riposo, Disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare, Disturbi d'ansia (es. disturbo ossessivo-compulsivo), Sindrome da deficit di attenzione e iperattività, Depressione reattiva, Alcune sindromi autoimmuni (allergie, vitiligine, psoriasi, ecc.), Neuropatie, Disturbi della colonna vertebrale (es. radicolopatia), Tremore essenziale, Sindrome da iperventilazione, Eziologia e fisiopatologia.

Essendo una malattia multifattoriale e non essendoci ancora marcatori biologici ed esami specifici universalmente acclarati, la CFS è difficile da identificare come un'entità nosografica singola e alcuni ricercatori la considerano come un "termine ombrello" per una grande varietà di malattie sottostanti, che possono andare dall'ansia correlata a intolleranza all'esercizio, a molte altre patologie che consistono in danni neurologici o mitocondriali, risultanti in insufficiente produzione di energia, o disfunzioni autoimmuni. Le possibili cause sono state divise in fattori neurologici, psicologici o psicosociali o influenze, infezioni, fattori immunologici, fattori endocrini e fattori genetici.

Sebbene oggi sia stata classificata dall'Organizzazione mondiale della sanità sotto le malattie del

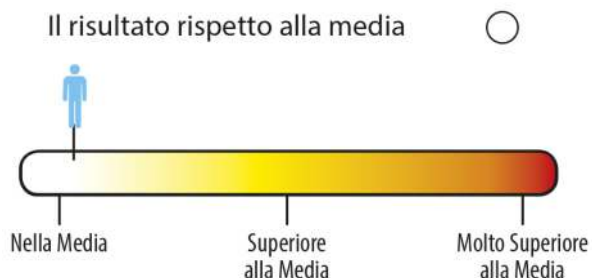
sistema nervoso, l'eziologia della CFS è al momento sconosciuta. Le cause di questa sindrome, diffusa senza un concreto discriminante in tutto il mondo, sono tuttora oggetto di studio. Sono ipotizzati per l'appunto modelli multifattoriali: ad esempio, aspetti genetici ed ambientali, situazioni come un'intossicazione chimica, infezioni virali come l'Epstein-Barr o altri, quali ad esempio infezioni batteriche, si ipotizza che potrebbero attivare sintomi tipici della CFS.

Le possibili cause ipotizzate sono affini a quella della fibromialgia.

La CFS è associata ad una risposta immunologica abnorme allo sforzo, all'incapacità di recuperare da sforzo ridotto, ad anomalie neuroendocrine, riducenti la funzione dei linfociti natural killer, e a forme di intolleranza ortostatica tra cui la sindrome da tachicardia ortostatica posturale, l'ipotensione neuro-mediata, l'ipotensione ortostatica, le anomalie del microbiota umano intestinale oltre alle cause più studiate, che seguono nel dettaglio (autoimmunità, cause endocrine, neuromuscolari-metaboliche, tossico-ambientali, ecc.). Ci sono molti studi in corso, ma la reale fisiopatologia resta ignota.

Livello di suscettibilità 1

Esiste una suscettibilità genetica **sovrapponibile alla popolazione di riferimento** allo sviluppo di astenia cronica nel corso della vita, compresa la sindrome da fatica cronica (CFS).



Livello di suscettibilità 1

La diagnosi di CFS rimane comunque soltanto clinica. Pertanto si raccomanda di ricevere un consulto da uno specialista al fine di interpretare correttamente il risultato della presente analisi.

| GENE | MUTATION | ALLELE RISK | GENOTYPE |
|--------|-----------|-------------|----------|
| COMT | rs4633 | T | TC |
| COMT | rs4646312 | C | TC |
| COMT | rs6269 | G | AG |
| HTR2A | rs6311 | T | CC |
| HTR2A | rs6313 | A | CC |
| MRPS6 | rs543736 | G | AG |
| NR3C1 | rs852977 | A | AG |
| SLC6A4 | rs2066713 | A | CC |
| TNF | rs1799724 | T | CC |
| TPH2 | rs2070762 | G | TC |

Bibliografia

Goertzel BN., et al. Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*. 2006 Apr;7(3):475-83.

Cifuentes RA., et al. Supervised selection of single nucleotide polymorphisms in chronic fatigue syndrome. *Biomedica*. 2011 Oct-Dec;31(4):613-21.

Frampton D., et al. Assessment of a 44 Gene Classifier for the Evaluation of Chronic Fatigue Syndrome from Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression. *PLoS One*. 2011 Mar 30;6(3):e16872.

Fukuda S., et al. Association of monoamine-synthesizing genes with the depression tendency and personality in chronic fatigue syndrome patients. *Life Sci*. 2013 Feb 27;92(3):183-6.

Huang LC., et al. A comparison of classification methods for predicting Chronic Fatigue Syndrome based on genetic data. *J Transl Med*. 2009 Sep 22;7:81.

Norheim KB., et al. A possible genetic association with chronic fatigue in primary Sjögren's syndrome: a candidate gene study.. *Rheumatol Int*. 2014 Feb;34(2):191-7.

Rajeevan MS., et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *Genes Brain Behav*. 2007 Mar;6(2):167-76.

Shimosako N., et al. Use of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) to distinguish gene expression subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Clin Pathol*. 2014 Dec;67(12):1078-83.

Smith AK., et al. Convergent genomic studies identify association of GRIK2 and NPAS2 with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology*. 2011;64(4):183-94.

Smith AK., et al. Genetic evaluation of the serotonergic system in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Feb;33(2):188-97.

Carlo-Stella N., et al. A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: Positive association of TNF-857 and IFNgamma 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;24(2):179-82.

Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ, Paykel ES; Zainal; Middleton; Paykel (2001). "A family history study of chronic fatigue syndrome". *Psychiatr Genet* 11 (3): 123–8.

