

# La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno. Cosa è cambiato e cosa cambierà

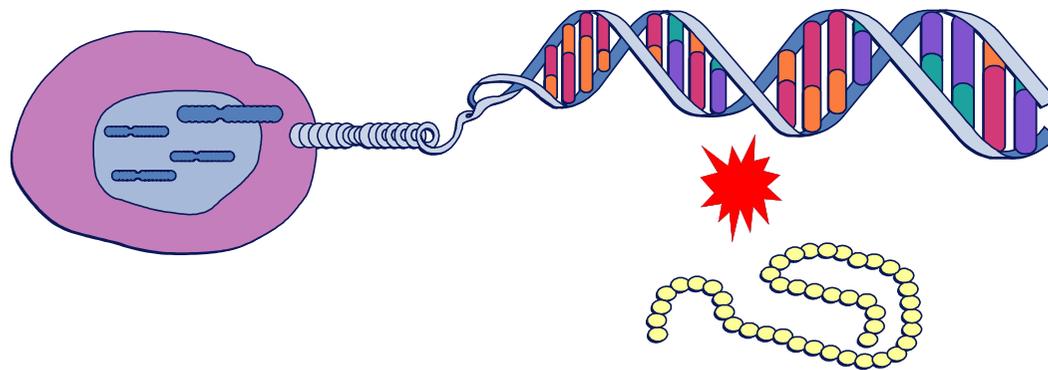
Paola Grammatico



40  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
A.N.D.O.S. ROMA  
18-19-20 MAGGIO 2023

# Il cancro è una malattia genetica.

Se è insorto un tumore c'è stata una mutazione o un fenomeno epigenetico (es. metilazione) che ha attivato o inattivato un gene che regola il ciclo cellulare



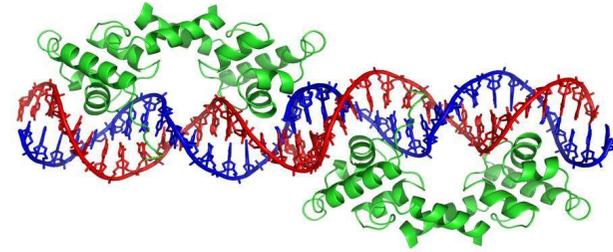
La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno.  
Cosa è cambiato e cosa cambierà

Paola Grammatico

# Tumori sporadici

**La maggior parte dei tumori insorge a causa di una mutazione nelle cellule somatiche, pertanto non vengono ereditate poiché confinate al tessuto neoplastico**

# Tumori eredo-familiari



Circa il 10% delle neoplasie sono causate da mutazioni costituzionali.

La suscettibilità al cancro può essere una malattia ereditaria

La mutazione costituzionale conferisce un maggior rischio di sviluppare il tumore rispetto alla popolazione generale e può essere trasmessa ai figli.

# Fattori indicativi per una suscettibilità oncologica familiare

- Aggregazione familiare di tumori specifici (es. ca mammella/ovaio, ca colon/endometrio,...)
- Insorgenza precoce
- Presenza di neoplasie multiple
- Segni fenotipici caratteristici

# La storia della genetica del tumore della mammella: dal BRCA alla genomica



Science

Current Issue First release papers Archive About Submit manuscript

HOME > SCIENCE > VOL. 266, NO. 5182 > A STRONG CANDIDATE FOR THE BREAST AND OVARIAN CANCER SUSCEPTIBILITY GENE BRCA1

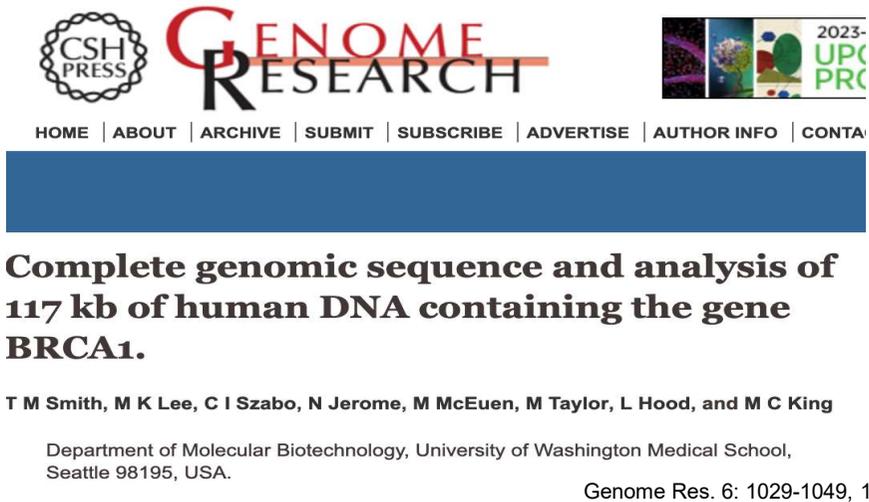
RESEARCH ARTICLE

## A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene *BRCA1*

YOSHIO MIKI, JEFF SWENSEN, DONNA SHATTUCK-EIDENS, P. ANDREW FUTREAL, KEITH HARSHMAN, SEAN TAVTIGIAN, QINGYUN LIU, CHARLES COCHRAN,  
L. MICHELLE BENNETT, [...], AND MARK H. SKOLNICK +35 authors Authors Info & Affiliations

SCIENCE • 7 Oct 1994 • Vol 266, Issue 5182 • pp. 66-71 • DOI:10.1126/science.7545954

1994: Associazione tra la suscettibilità al ca mammella e la regione cromosomica 17q.....



CSH PRESS GENOME RESEARCH

2023-UPC PRO

HOME | ABOUT | ARCHIVE | SUBMIT | SUBSCRIBE | ADVERTISE | AUTHOR INFO | CONTACT

## Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene *BRCA1*.

T M Smith, M K Lee, C I Szabo, N Jerome, M McEuen, M Taylor, L Hood, and M C King

Department of Molecular Biotechnology, University of Washington Medical School, Seattle 98195, USA.

Genome Res. 6: 1029-1049, 1996

1996: Sequenziamento della regione contenente il gene BRCA1

# La storia della genetica del tumore della mammella: dal BRCA alla genomica

nature

[Explore content](#) [About the journal](#) [Publish with us](#) [Subscribe](#)

[nature](#) > [letters](#) > [article](#)

Published: 28 December 1995

## Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*

[Richard Wooster](#), [Graham Bignell](#), [Jonathan Lancaster](#), [Sally Swift](#), [Sheila Seal](#), [Jonathan Mangion](#), [Nadine Collins](#), [Simon Gregory](#), [Curtis Gumbs](#), [Gos Micklem](#), [Rita Barfoot](#), [Rifat Hamoudi](#), [Sandeep Patel](#), [Catherine Rices](#), [Patrick Biggs](#), [Yasmin Hashim](#), [Amanda Smith](#), [Frances Connor](#), [Adalgeir Arason](#), [Julius Gudmundsson](#), [David Ficencic](#), [David Kelsell](#), [Deborah Ford](#), [Patricia Tonin](#), ... [Michael R. Stratton](#) [+ Show authors](#)

[Nature](#) **378**, 789–792 (1995) | [Cite this article](#)

1995: Identificazione del gene  
BRCA2 come responsabile  
della suscettibilità al ca  
mammella

nature genetics

[Explore content](#) [About the journal](#) [Publish with us](#) [Subscribe](#)

[nature](#) > [nature genetics](#) > [letters](#) > [article](#)

Published: 01 March 1996

## The complete *BRCA2* gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds

[S.V. Tavtigian](#), [J. Simard](#), [J. Rommens](#), [F. Couch](#), [D. Shattuck-Eidens](#), [S. Neuhausen](#), [S. Merajver](#), [S. Thorlacius](#), [K. Offit](#), [D. Stoppa-Lyonnet](#), [C. Belanger](#), [R. Bell](#), [S. Berry](#), [R. Bogden](#), [Q. Chen](#), [T. Davis](#), [M. Dumont](#), [C. Frye](#), [T. Hattier](#), [S. Jammulapati](#), [T. Janecki](#), [P. Jiang](#), [R. Kehrer](#), [J.-F. Leblanc](#), ... [D.E. Goldgar](#) [+ Show authors](#)

[Nature Genetics](#) **12**, 333–337 (1996) | [Cite this article](#)

2194 Accesses | 680 Citations | 15 Altmetric | [Metrics](#)

1996: Sequenziamento del gene  
BRCA2

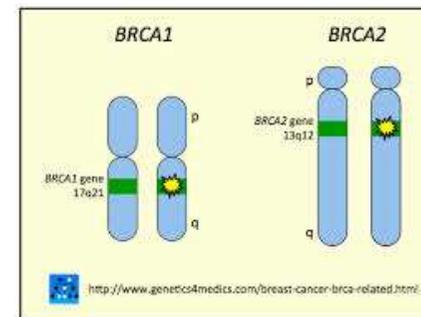
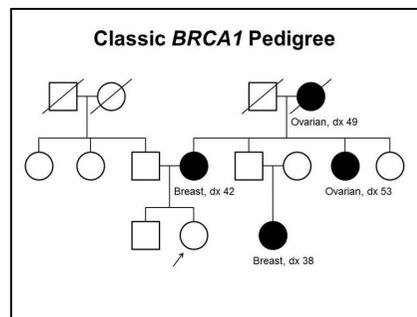
5-10 % dei Ca mammella sono da attribuirsi alla sindrome del carcinoma della mammella/ovaio ereditaria (HBOC)

1/500-1.000 soggetti nella popolazione generale sono affetti da una patologia legata a mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2

1/40 individui di origine Ebraica Ashkenazita è portatore di una mutazione BRCA1/BRCA2

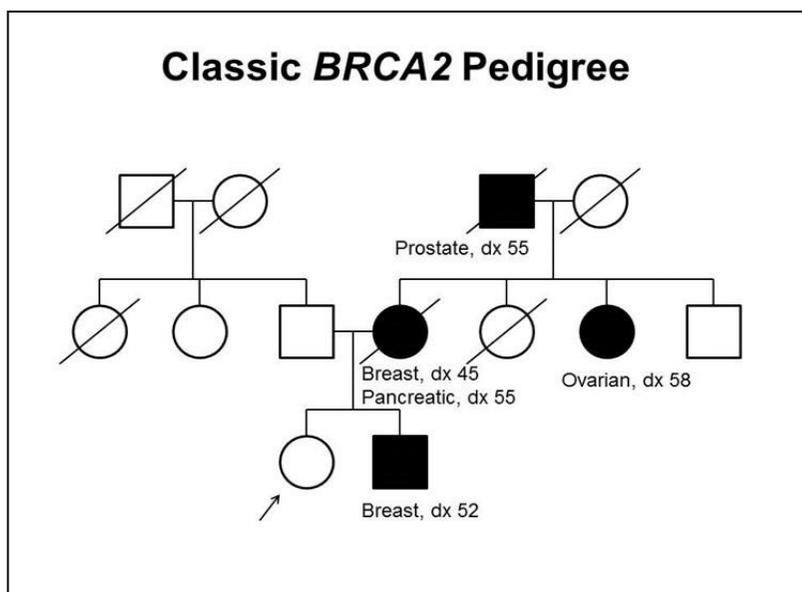


I soggetti con mutazioni nei geni BRCA1/BRCA2 accumulano danni nel DNA che portano alla formazione di una neoplasia



## BRCA2: rischio cancro della prostata e della mammella nell'uomo

Uomini con mutazioni nel gene BRCA2 hanno un rischio maggiore di 40 volte di sviluppare carcinoma della mammella e un rischio elevato di sviluppare un carcinoma della prostata aggressivo prima dei 65 anni.



# Indicazioni al test genetico

<b>Storia personale di:</b>
Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare
Uomo con carcinoma mammario
Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
Donna con carcinoma mammario $\leq 40$ anni
Donna con carcinoma mammario triplo negativo
Donna con carcinoma mammario bilaterale $< 50$ anni
Donna con carcinoma mammario in stadio iniziale a recettori ormonali positivi e $\geq 4$ linfonodi positivi
Donna con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi con precedente CT neoadiuvante, residuo di malattia e CPS/EG score $\geq 3$
Donna con carcinoma mammario metastatico recettori ormonali positivi/HER2-negativo già sottoposta a chemioterapia con antracicline/taxani e trattamento endocrino (qualora possibili), in progressione dopo inibitori di CDK 4/6 per la malattia avanzata.
<b>Storia personale di carcinoma mammario 46-50 anni e familiarità di primo grado* per:</b>
Carcinoma mammario $< 50$ anni
Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età
Carcinoma mammario bilaterale
Carcinoma mammario maschile
Carcinoma del pancreas
Carcinoma della prostata
<b>Storia personale di carcinoma mammario <math>&gt; 50</math> anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, pancreatico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei)</b>

\*Presenza di un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio/a) con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).



## ADDENDUM Linee guida CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE

Addendum edizione 2022  
Aggiornata a 23.02.2023

In collaborazione con:



# Sensibilità diagnostica test BRCA

Il tasso di positività per mutazioni BRCA1/2 nelle donne ad alto rischio inviate dalla senologia o dalla consulenza genetica è pari a circa il 5-7%

Necessità di identificare la mutazione predisponente in altri geni

# Non solo BRCA.....

Thompson et al. *Breast Cancer Research* (2015) 17:111  
DOI 10.1186/s13058-015-0627-7



RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Prevalence of *PALB2* mutations in Australian familial breast cancer cases and controls



Ella R. Thompson<sup>1,2</sup>, Kylie L. Gorringer<sup>1,2,3</sup>, Simone M. Rowley<sup>1</sup>, Michelle W. Wong-Brown<sup>4</sup>, Simone McInerney<sup>5</sup>, Na Li<sup>1,6</sup>, Alison H. Trainer<sup>1,5</sup>, Lisa Devereux<sup>1,7</sup>, Maria A. Doyle<sup>8</sup>, Jason Li<sup>8</sup>, Richard Lupat<sup>8</sup>, Martin B. Delatycki<sup>9</sup>, LifePool Investigators, Gillian Mitchell<sup>2,5,10</sup>, Paul A. James<sup>2,3,5</sup>, Rodney J. Scott<sup>6,11</sup> and Ian G. Campbell<sup>1,2,3\*</sup>

### Abstract

**Introduction:** *PALB2* is emerging as a high-penetrance breast cancer predisposition gene in the order of *BRCA1* and *BRCA2*. However, large studies that have evaluated the full gene rather than just the most common variants in both cases and controls are required before all truncating variants can be included in familial breast cancer variant testing.

**Methods:** In this study we analyse almost 2000 breast cancer cases sourced from individuals referred to familial cancer clinics, thus representing typical cases presenting in clinical practice. These cases were compared to a similar number of population-based cancer-free controls.

**Results:** We identified a significant excess of truncating variants in cases (1.3 %) versus controls (0.2 %), including six novel variants ( $p = 0.0001$ ; odds ratio (OR) 6.58, 95 % confidence interval (CI) 2.3–18.9). Three of the four control individuals carrying truncating variants had at least one relative with breast cancer. There was no excess of missense variants in cases overall, but the common c.1676A > G variant (rs152451) was significantly enriched in cases and may represent a low-penetrance polymorphism ( $p = 0.002$ ; OR 1.24 (95 % CI 1.09–1.47).

**Conclusions:** Our findings support truncating variants in *PALB2* as high-penetrance breast cancer susceptibility alleles, and suggest that a common missense variant may also lead to a low level of increased breast cancer risk.

Int J Clin Oncol  
DOI 10.1007/s10147-015-0906-4



ORIGINAL ARTICLE

## Analysis of *PALB2* mutations in 155 Japanese patients with breast and/or ovarian cancer

Hiroshi Nakagomi<sup>1,5</sup> · Ikuko Sakamoto<sup>2</sup> · Yosuke Hirotsu<sup>3</sup> · Kenji Amemiya<sup>3</sup> · Hitoshi Mochiduki<sup>3</sup> · Masao Omata<sup>3,4</sup>

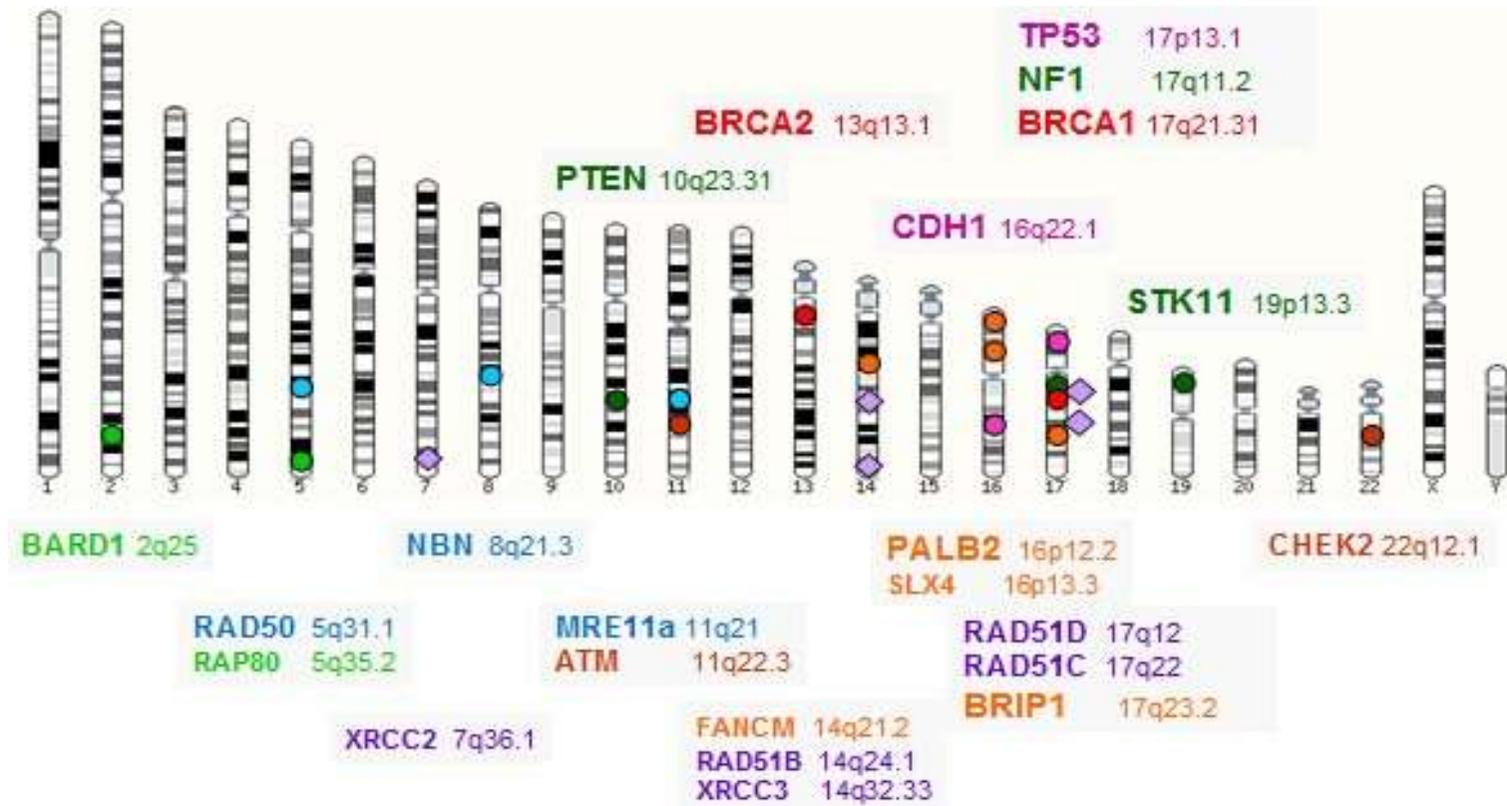
Mutazioni in **PALB2** comportano un elevato rischio di carcinoma della mammella.

Sotto i 40 anni rischio relativo 8-9 volte maggiore rispetto alla popolazione

Tra i 40 e 60 anni rischio relativo 6-8 volte maggiore rispetto alla popolazione.

Oltre 60 anni rischio relativo 5 volte maggiore rispetto alla popolazione.

# Geni di suscettibilità allo sviluppo di tumori della mammella e dell'ovaio



La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno.  
Cosa è cambiato e cosa cambierà

Paola Grammatico

## Sindrome carcinoma gastrico diffuso e carcinoma lobulare della mammella



Malattia eterogenea che viene sospettata quando in una famiglia due consanguinei di primo grado sono affetti (uno dei quali prima dei 50 anni) o sono affette almeno tre persone, di qualunque età e grado di parentela.

Quando si associa ad una mutazione costituzionale della caderina E (**il gene CDH1 è coinvolto in circa il 25% dei casi**) conferisce anche un rischio di tumore giovanile al colon.

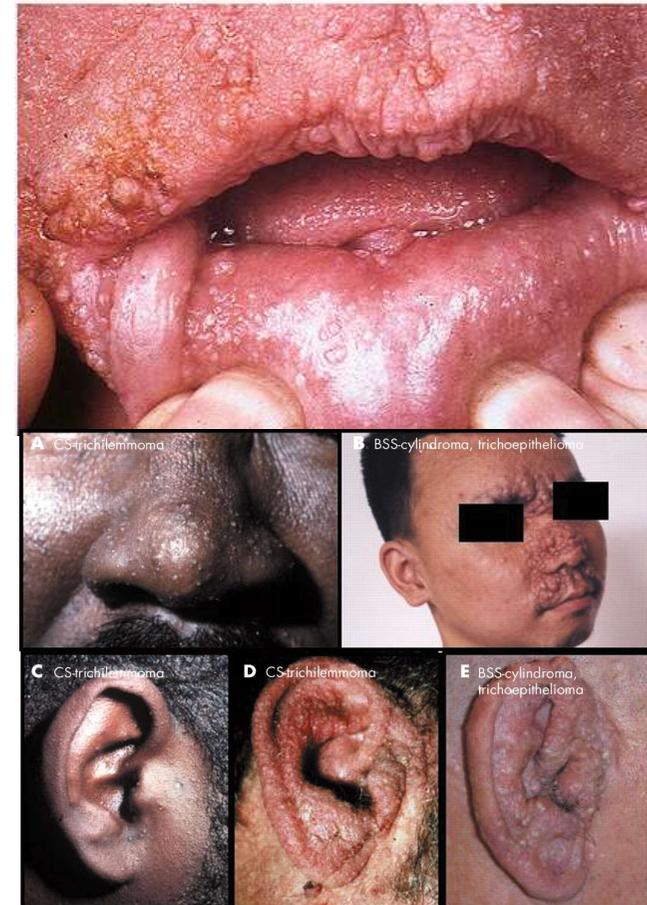
Le donne con mutazioni in CDH1 hanno un **rischio del 60%** di sviluppare un **carcinoma della mammella** entro gli 80 anni

# Sindrome di Cowden

Incidenza 1:200.000

## Segni clinici:

- Polipi intestinali amartomatosi
- Amartomi multipli della pelle, della mammella, della tiroide, dell'endometrio, del sistema nervoso
- Tumori extra-intestinali (**mammella**, endometrio, tiroide)
- Coinvolgimento cutaneo (90-100% casi)
- Papilloma della mucosa orale
- Cheratosi palmoplantare



La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno.  
Cosa è cambiato e cosa cambierà

Paola Grammatico



## Sindrome di Cowden



**Genodermatosi con amartomi multipli in diversi tessuti e rischio per tumori mammella (85%), tiroide, endometrio, rene e colon-retto.**

**80% mutazioni nel gene **PTEN**. Altri geni: KLLN, SDHB, SDHD, AKT1 e PIK3CA**

### **Follow-up per pazienti con mutazioni PTEN:**

- Ecografia tiroide anche se di età inferiore a 18 anni.
- Fra 35-40 anni, colonscopia e imaging renale biennale.
- Donne: autoesame del seno mensile e screening mammografico con ecografie transvaginali o biopsie endometriali annuali dall'età di 30 anni.



# Sindrome di Peutz-Jeghers (JPS)

## Segni clinici:

- Polipi intestinali amartomatosici
- Lentiginosi della mucosa buccale, della regione anale e delle dita
- Conferisce un rischio di tumore dell'ovaio (cellule della granulosa), del testicolo (cellule del Sertoli), del collo dell'utero e del pancreas, della **mammella (duttale)**, del polmone





## Sindrome di Peutz-Jeghers

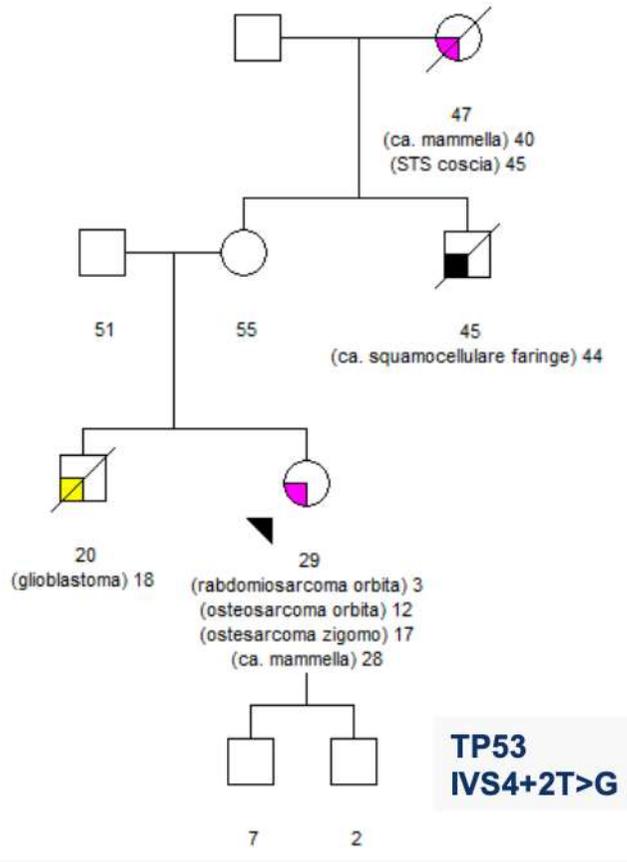


Malattia rara, AD,

Prevalenza inferiore a 1/25.000-300.000

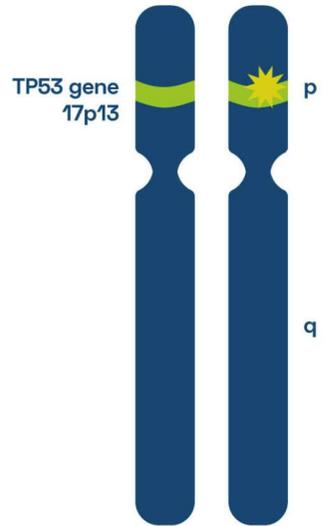
STK11 (19p13.3) responsabile della malattia nel 80-94% delle famiglie (mutazioni-delezioni).

45% dei casi “mutazioni de novo”



# sindrome di Li-Fraumeni

- sarcomi dei tessuti molli
  - sarcomi dell'osso
  - tumore della mammella giovanile
  - tumori cerebrali
  - ca. plessi coroidei
  - ca. corteccia surrenalica (bambini)
  - ca. polmone bronchiolo alveolare
  - tumori in aree di radioterapia
- (mutazioni loss-of-function gene TP53)**



**50% mutazioni TP53,  
Penetranza 50% a 50 anni**



## SINDROME DI LI-FRAUMENI

### **Rischio di tumore per pazienti con mutazione TP53:**

**15 anni: 15%**

**50 anni: 80% nelle donne e 40% negli uomini  
(differenza legata al ca mammella)**

**Rischio elevato di un secondo cancro radioindotto**

**Sorveglianza poco efficace, eccetto MRI per il ca mammella nelle donne  
dopo i 20 anni**

# Disease Spectrum of Breast Cancer Susceptibility Genes

Frontiers in Oncology,  
Vol. 11, April 2021,

Jin Wang<sup>1,2</sup>, Preeti Singh<sup>2</sup>, Kanhua Yin<sup>2,3</sup>, Jingan Zhou<sup>2,4</sup>, Yujia Bao<sup>5</sup>, Menghua Wu<sup>5</sup>,  
Kush Pathak<sup>6</sup>, Sophia K. McKinley<sup>7</sup>, Danielle Braun<sup>3,8</sup> and Kevin S. Hughes<sup>2\*</sup>

**TABLE 2 |** Diseases associated with the 12 breast cancer susceptibility genes.

BCSGs	Disease Spectrum		
	Malignant	Benign	Borderline
<i>ATM</i>	Breast Cancer, Colorectal Cancer, Gastric Cancer, Pancreatic Cancer, Prostate Cancer		
<i>BARD1</i>	Breast Cancer		
<i>BRCA1</i>	Breast Cancer, Ovarian Cancer, Pancreatic Cancer, Prostate Cancer		
<i>BRCA2</i>	Breast Cancer, Melanoma, Ovarian Cancer, Pancreatic Cancer, Prostate Cancer		
<i>CDH1</i>	Breast Cancer, Gastric Cancer	BCD Syndrome*	
<i>CHEK2</i>	Breast Cancer, Colorectal Cancer, Gastric Cancer, Kidney Cancer, Prostate Cancer, Osteosarcoma, Thyroid Cancer		
<i>NF1</i>	Brain Tumor, Breast Cancer, Leukemia, Sarcoma	Bone Dysplasia, Cafe-Au-Lait Spots, Intellectual Disability, Iris Hamartoma, Neurofibroma, Pulmonary Stenosis, Skin	GIST, Paraganglioma, Pheochromocytoma
<i>PALB2</i>	Breast Cancer, Ovarian Cancer, Pancreatic Cancer, Prostate Cancer		
<i>PTEN</i>	Brain Tumor, Breast Cancer, Colorectal Cancer, Endometrial Cancer, Kidney Cancer, Melanoma, Thyroid Cancer	Acral Keratoses, Autism, Cerebrovascular Malformation, Facial Papules, GI Hamartomatous Polyps, Lipoma, Macrocephaly, Macular Pigmentation, Oral Mucosal Papillomatosis, Palmoplantar Keratoses, Thyroid, Trichilemmoma, Uterine Fibroid	
<i>RECQL</i>	Breast Cancer		
<i>STK11</i>	Breast Cancer, Cervical Cancer, Colorectal Cancer, Endometrial Cancer, Gastric Cancer, Hepatobiliary Cancer, Lung Cancer, Pancreatic Cancer, Small Intestine Cancer	GI Hamartomatous Polyps, Skin	Non-Epithelial Ovarian Tumor, Ovarian SCST, Testicular SCST
<i>TP53</i>	Adrenocortical Carcinoma, Brain Tumor, Breast Cancer, Colorectal Cancer, Hepatobiliary Cancer, Pancreatic Cancer, Osteosarcoma, Soft Tissue Sarcoma		

GI, gastrointestinal; BCD, blepharocheilodontic; SCST, sex cord-stromal tumor; GIST, gastrointestinal stromal tumor.

\*BCD syndrome consists of facial dysmorphism, hypertelorism, imperforate anus, distichiasis, clinodactyly, hypoplastic nails, choanal atresia, cleft palate, and benign teeth disorder.

**2021 - 2022**

**1074** pazienti con indicazione per suscettibilità oncologica analizzate con pannello TruSight Hereditary Cancer Panel (113 geni)

**89** positivi per mutazioni patogenetiche

CHEK2	9
BRAC2	7
MITF	7
ATM	6
MLH1	6
MSH2	5
RAD51C	5
BRCA1	4
MHS6	4
CDKN2A	3
LZTR1	3
MUTYH	3
PALB2	3
APC	2
BARD1	2
PMS2	2
PTEN	2
RAD51	2
RAD51D	2
SMAD4	2
CDH1	1
DICER1	1
FLCN	1
NBN	1
NF1	1
POT1	1
RB1	1
SDHB	1
TERF2IP	1
TP53	1

## Sensibilità diagnostica TruSight Hereditary Cancer Panel (113 geni)



**NextSeq 550Dx Sequencer  
(Illumina)**

La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno.  
Cosa è cambiato e cosa cambierà

Paola Grammatico

**32 degli 89** positivi  
inviati per aumentata  
susceptibilità per ca  
mammella/ovaio

**4/32 (13%):** positivi  
per BRCA1/2

ATM	5
CHEK2	5
MSH2	3
RAD51C	3
BRCA1	2
BRCA2	2
MSH6	2
PALB2	2
PTEN	2
BARD1	1
CDH1	1
LZTR1	1
RAD51	1
RAD51D	1
TP53	1

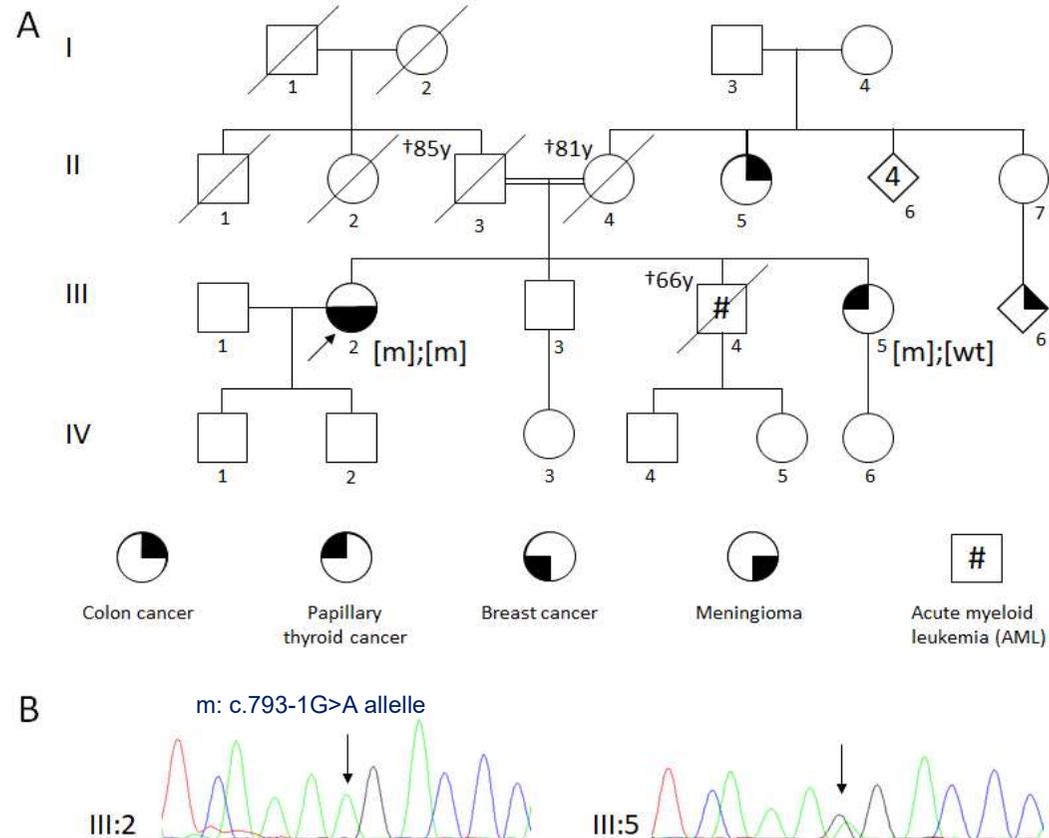
BRIEF COMMUNICATION

Check for updates

### Two unrelated cases with biallelic *CHEK2* variants: a novel condition with constitutional chromosomal instability?

Irene Bottillo<sup>1</sup>, Emanuele Savino<sup>1</sup>, Silvia Majore<sup>1</sup>, Claudia Mulargia<sup>1</sup>, Michele Valiante<sup>1</sup>, Alessandro Ferraris<sup>1</sup>, Valentina Rossi<sup>2</sup>, Francesca Svegliati<sup>2</sup>, Maria Pia Ciccone<sup>1</sup>, Francesca Brusco<sup>1</sup>, Barbara Grammatico<sup>1</sup>, Gianluca Di Giacomo<sup>1</sup>, Simone Bargiacchi<sup>1</sup>, Daniela D'Angelantonio<sup>1</sup> and Paola Grammatico<sup>1</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to European Society of Human Genetics 2022



63 anni, figlia di consanguinei

49 anni ca. mammella + recettori ormoni, negativo HER2, metastasi linfonodali

50 anni, meningioma

54 anni ca. mammella controlaterale

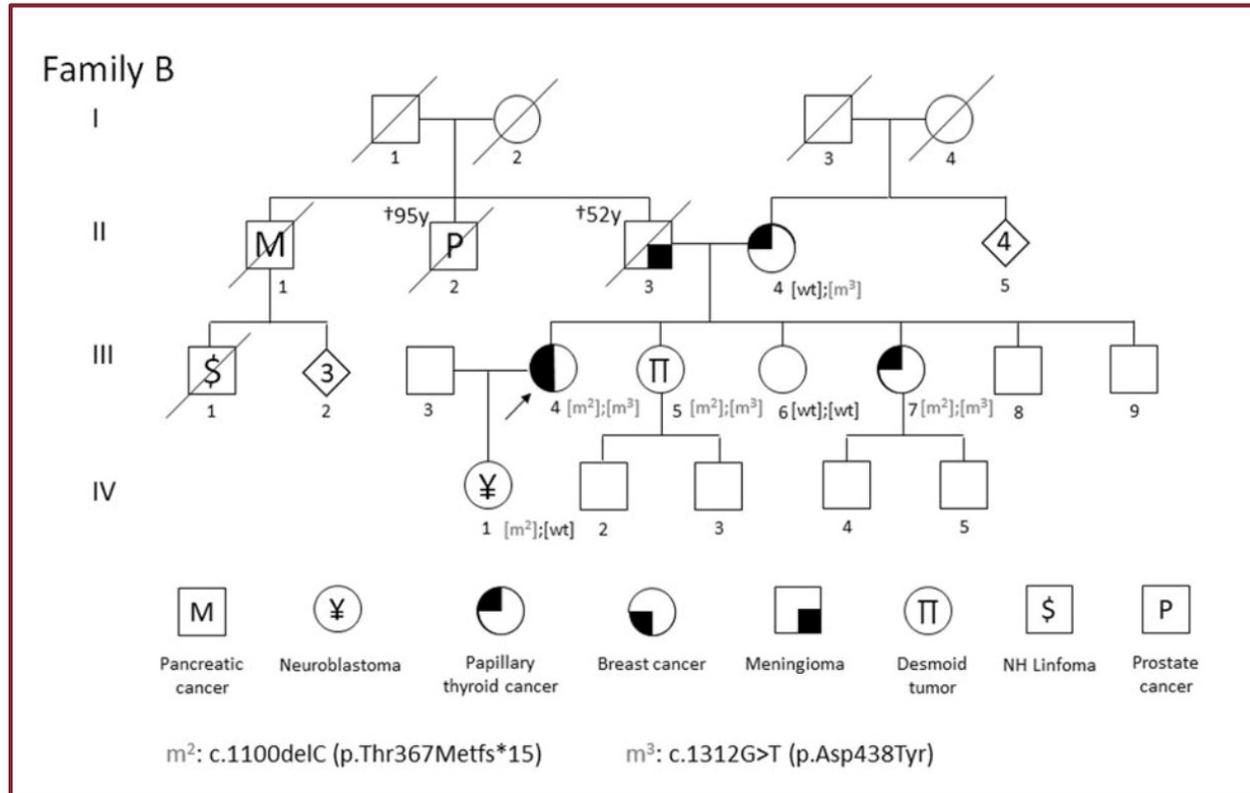
Sorella 69 anni con carcinoma papillifero della tiroide insorto a 46 anni

Fratello deceduto a 66 anni per leucemia mieloide acuta

La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno. Cosa è cambiato e cosa cambierà

Paola Grammatico

# CHEK2



Paziente affetta da carcinoma della mammella e tumore papillifero della tiroide

Carcinoma papillifero della tiroide nella madre (74 anni) e nella sorella (47 anni)

Padre deceduto a 52 anni per meningioma insorto prima dei 50 anni

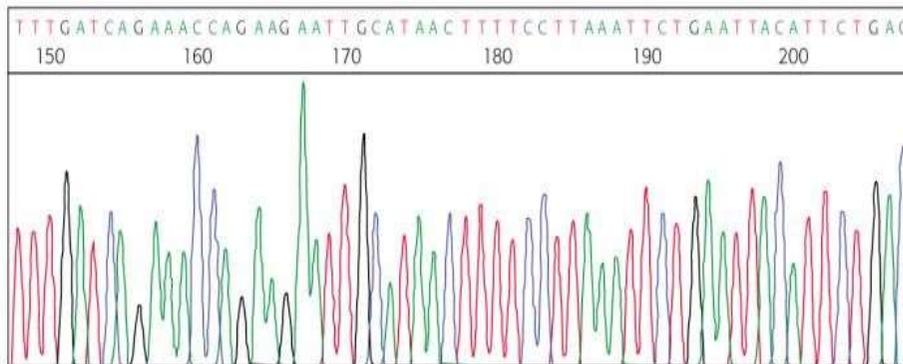
Sorella con neuroblastoma a 18 mesi

Sorella con Tumore desmoide toracico diagnosticato a 43 anni

# (1990-2005) Dal sequenziamento Sanger .....

**Esone dopo esone  
Gene dopo gene**

**Costo reagenti elevato  
Tempo/uomo elevato  
Tempi di refertazione lunghi, a volte di  
anni**



**Migliaia – milioni  
bp/giorno**

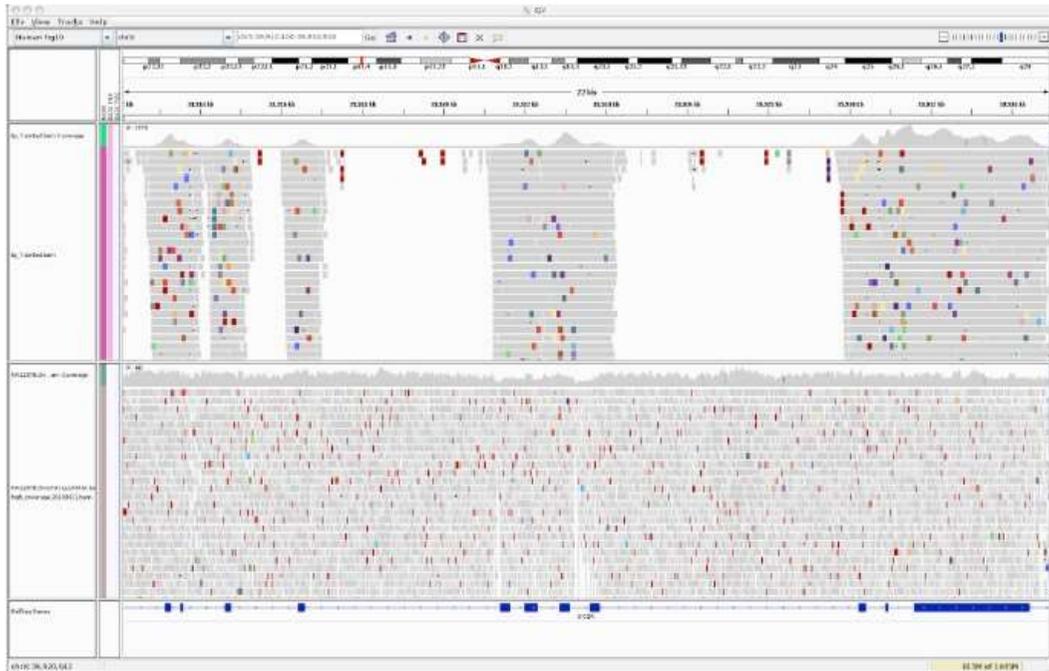
La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno.  
Cosa è cambiato e cosa cambierà

Paola Grammatico

# 2005 – oggi

---

## ..... al Sequenziamento massivo parallelo (NGS)



**Pannello multigenico**  
(60-200 x 10<sup>3</sup> bp 60-200 kb)

**Sequenziamento esoma**  
(60-80 x 10<sup>6</sup> bp 60-80 Mb)

**Sequenziamento  
genoma**  
(6 x 10<sup>9</sup> bp 6 Gb)

**Milioni - miliardi  
bp/giorno**

La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno.  
Cosa è cambiato e cosa cambierà

Paola Grammatico

# Profilazione genomica dei tumori eredo-familiari

## Sanger vs pannelli multigenici vs esoma

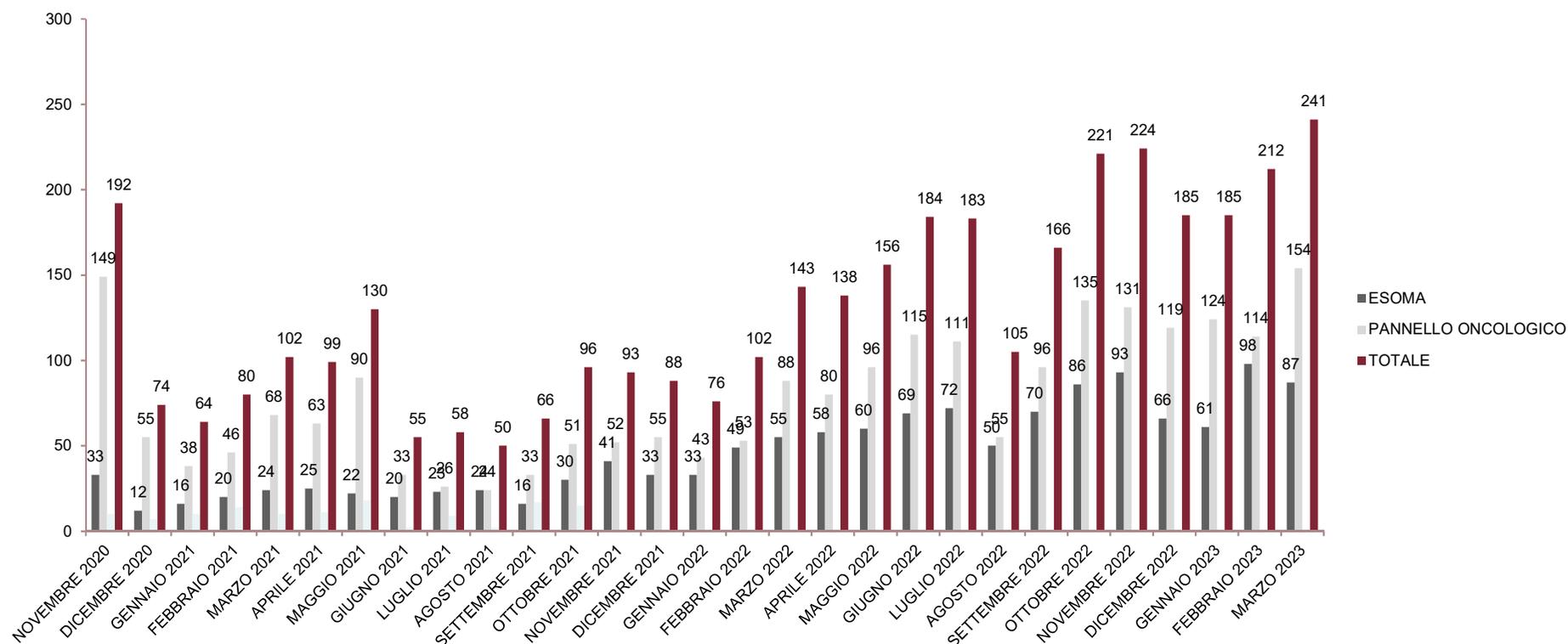


Sequencing System	iSeq <sup>™</sup>	MiniSeq <sup>™</sup>	MiSeq <sup>™</sup>	NextSeq <sup>™</sup>	HiSeq <sup>™</sup>	HiSeq <sup>™</sup> X	NovaSeq <sup>™</sup>
					4000	Five/Ten	6000
Output per run	1.2 Gb	7.5 Gb	15 Gb	120 Gb	1.5 Tb	1.8 Tb	1 Tb - 6 Tb <sup>1</sup>
Instrument price	\$19.9K	\$49.5K	\$99K	\$275K	\$900K	\$6M <sup>2</sup> /\$10M <sup>2</sup>	\$985K
Installed base <sup>3</sup>	NA	~600	~6,000	~2,400	~2,300 <sup>4</sup>		~285

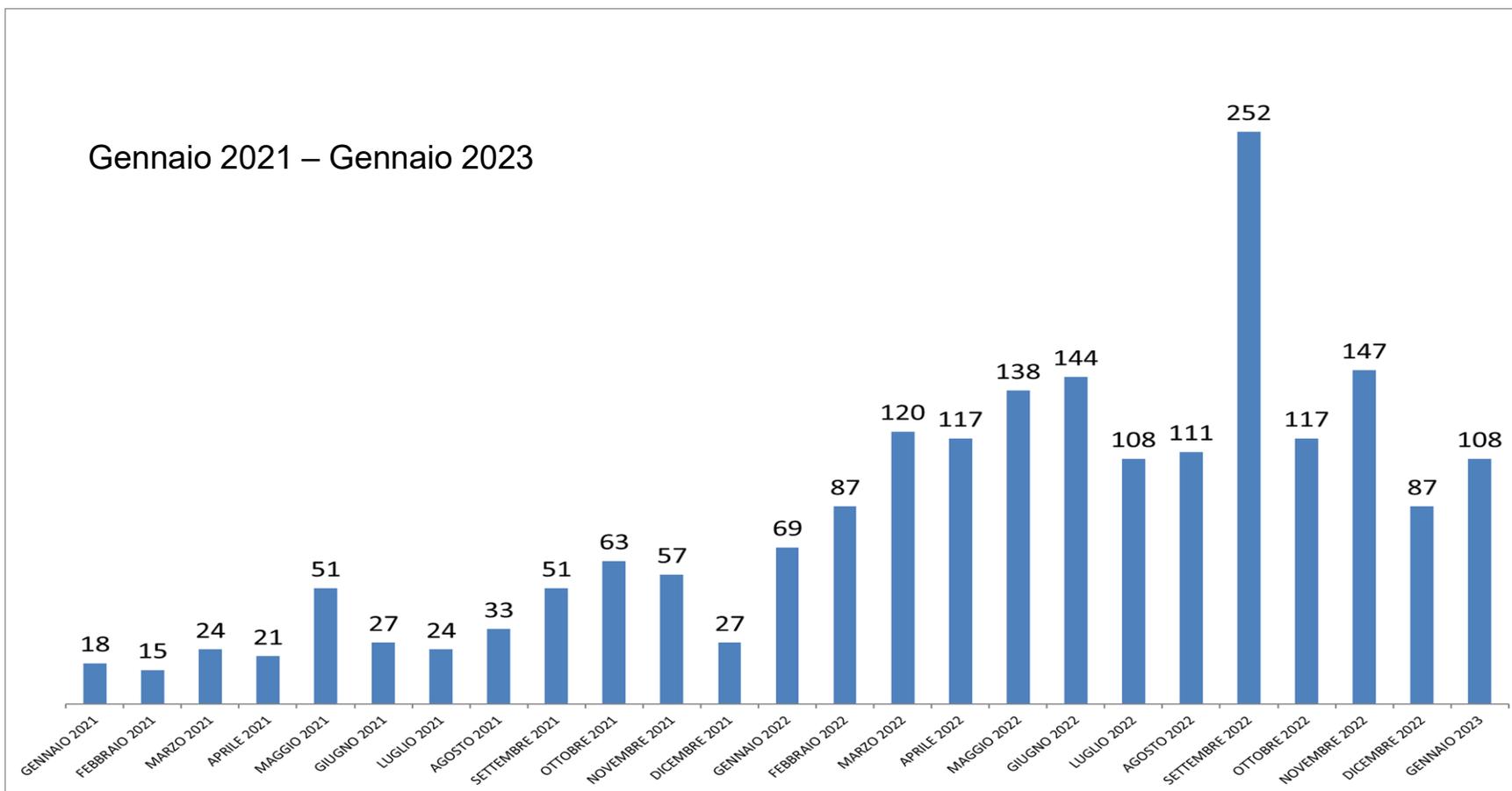
Row Labels	PRICE per GB
ISEQ 100 (Output 1.2GB)	€ 437,50
MiniSeq (Output 7.5GB)	€ 215,87
MiSeq (Output 15 GB)	€ 106,67
MiSeqDx (CE-IVD) (Output 15 GB)	€ 106,67
NextSeq5x0 (Output 120 GB)	€ 39,60
NextSeq DX (CE-IVD) (Output 120 GB)	€ 39,60
NEXTSEQ 2000 (Output 330 GB)	€ 17,06
NovaSeq 6000 (Output 3-6 TB)	€ 4,38

PANNELLO	Estensione della regione target	Estensione del sequenziamento	Costo/campione (esclusa analisi)
BRCA1/BRCA2	0,026Mb	26Mb (coverage medio ca.1000x)	250 euro su Miseq
Pannello oncologico 113 geni	403Kb	483Mb (coverage medio ca.150x)	400 euro su NextSeq2000
ESOMA	45Mb	6.750Mb (coverage medio ca.150x)	600 euro su NextSeq2000 400 euro su NovaSeq
GENOMA	3300Mb	165.000Mb (coverage medio ca.50x)	1500 euro Su NovaSeq

## Campioni analizzati NGS: novembre 2020 – marzo 2023



## Analisi di segregazione nei familiari a rischio genealogico: Ricerca della mutazione identificata nel probando



La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno.  
Cosa è cambiato e cosa cambierà

Paola Grammatico

# Centralizzazione delle attività di diagnostica NGS

Sostenibilità economica del sistema

Esperienza del personale nella interpretazione dei dati

Tempi di refertazione adeguati

Possibilità di rivalutare a distanza i dati senza ripetere l'esperimento  
(nuove evidenze cliniche  
o scientifiche, paziente defunto)

**UOC Laboratorio di Genetica Medica  
Sapienza/A.O. San Camillo-Forlanini**  
Strutture convenzionate

ASL RM1 (NIPT)

ASL RM 2  
(Osp. Pertini/Sant'Eugenio)

ASL RM 3 (Osp. Grassi)

ASL RM4\*

ASL RM6

Fatebenefratelli  
Isola Tiberina-Gemelli

Ospedale Belcolle Viterbo



ASL Rieti

Istituti Fisioterapici  
Ospedalieri –  
San Gallicano

ASL Frosinone\*

Policlinico Universitario  
Campus Biomedico

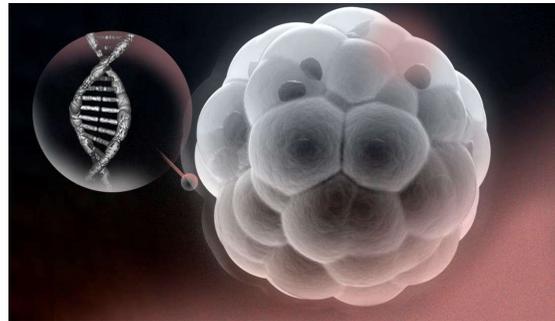
Istituto CSS  
Mendel IRCCS  
S. Giovanni  
Rotondo

Sapienza / Policlinico Umberto I

\* Convenzione in fase di stipula

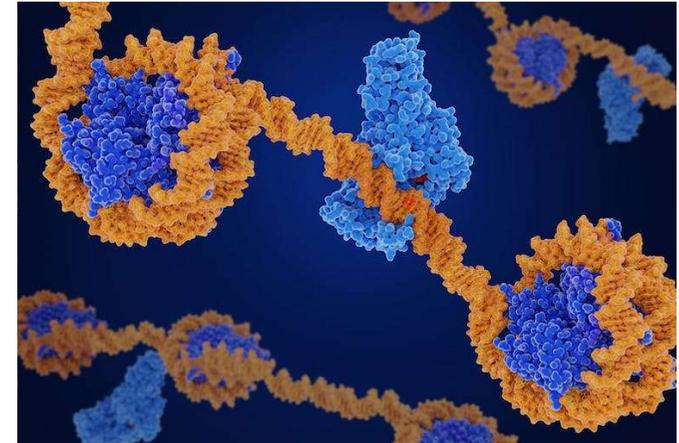
# La Genetica medica a supporto delle Breast units

- Identificazione della mutazione patogenetica
- Inquadramento della patologia
- Definizione del percorso terapeutico (approccio chirurgico e farmacologico)
- Individuazione dei familiari a rischio e test genetici a cascata
- Individuazione di nuove associazioni gene-malattia
- Programmazione del corretto follow-up e approcci preventivi
- Valutazione di possibili rischi riproduttivi
- Diagnosi prenatale
- Diagnosi preimpianto



# Epigenetica

I meccanismi epigenetici possono modificare l'espressione dei geni senza modificarne la sequenza



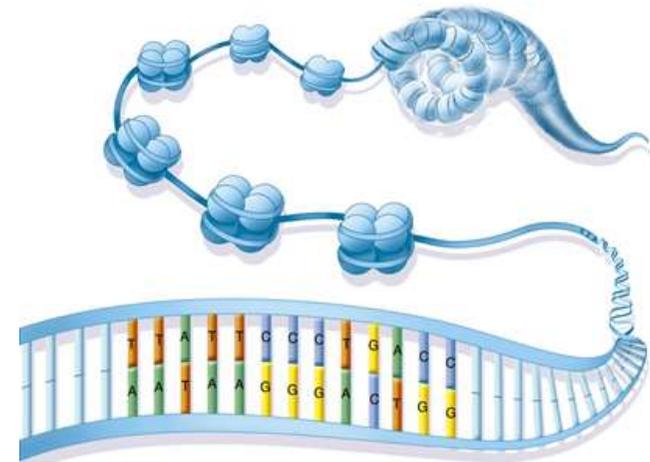
Specifiche molecole si attaccano o staccano dal DNA rendendole più o meno accessibili

Da questo deriva che un gene sia o meno trascritto in mRNA e quindi tradotto o meno in proteina che potrà o meno esercitare la propria funzione

# Meccanismi epigenetici

**Metilazione del DNA** (aggiunta di un gruppo metile) : generalmente blocca l'espressione del gene. La demetilazione (rimozione del gruppo metile) porta alla riattivazione del gene consentendone l'espressione.

**Modificazione degli istoni** (aggiunta di gruppi chimici agli istoni), proteine sulle quali si avvolge il DNA



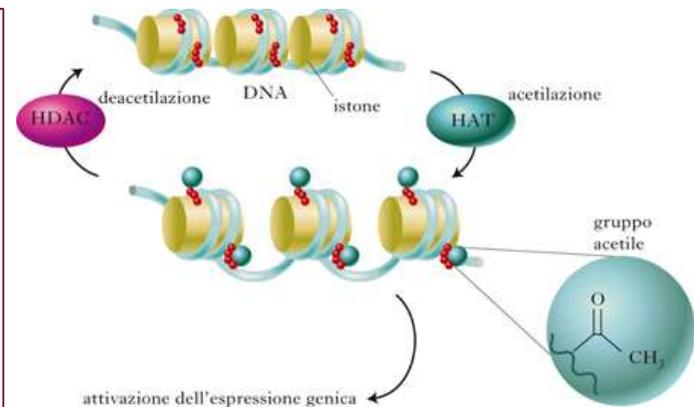
**RNA non codificanti.** Molecole di RNA che si appiano a RNA codificanti silenziandoli e impedendo che possano dare origine alla proteina

**Epi = sopra**

# Epigenetica e cancro

**Metilazione:** blocco di espressione di geni che controllano la crescita cellulare, riparano il DNA o attivano l'apoptosi (morte cellulare programmata).

**Demetilazione:** attivazione di geni che promuovono la crescita cellulare o aumentare la instabilità cromosomica.



**Obiettivo:** Identificare di farmaci in grado di modificare il profilo epigenetico delle cellule tumorali.

**Criticità:** come far arrivare il farmaco sul gene appropriato, nel tessuto corretto, al momento opportuno.

AIRC 2022

# La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno. Cosa è cambiato e cosa cambierà

## La terapia genica

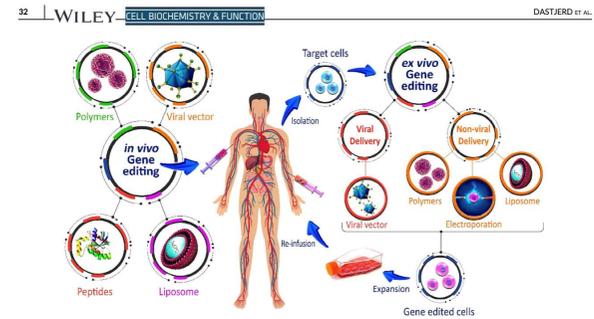


FIGURE 1 Ex vivo and in vivo gene therapy. Genetic material can be injected directly into a patient's body (in vivo gene therapy), or cells taken from the body are genetically modified in laboratory and then the modified cells are re-infused to the patient's body (ex vivo gene therapy)

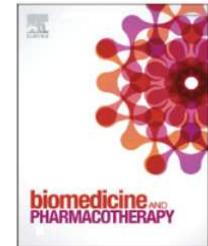
Biomedicine & Pharmacotherapy 153 (2022) 113324



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Biomedicine & Pharmacotherapy

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bioph](http://www.elsevier.com/locate/bioph)



Review

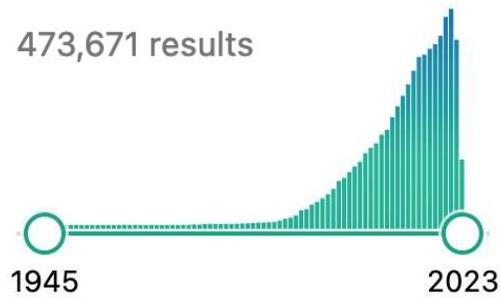
## Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview

Fatemeh Arabi<sup>1</sup>, Vahid Mansouri<sup>1</sup>, Naser Ahmadbeigi<sup>\*</sup>

Gene Therapy Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran 1411713135, Iran

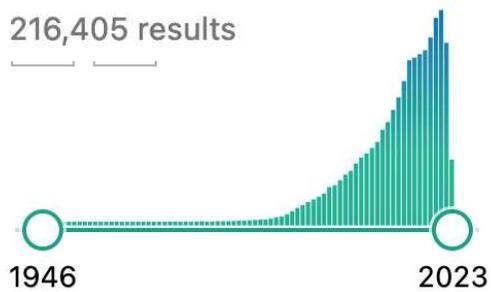


RESULTS BY YEAR



Pubmed 14-5-23  
**Gene Therapy**

RESULTS BY YEAR

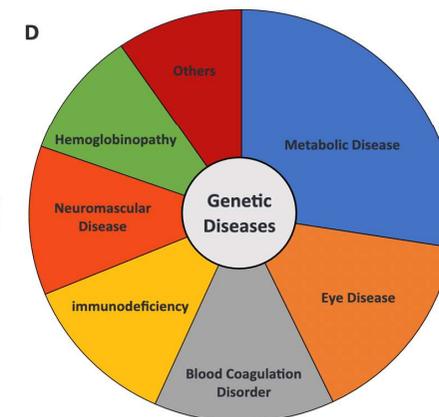
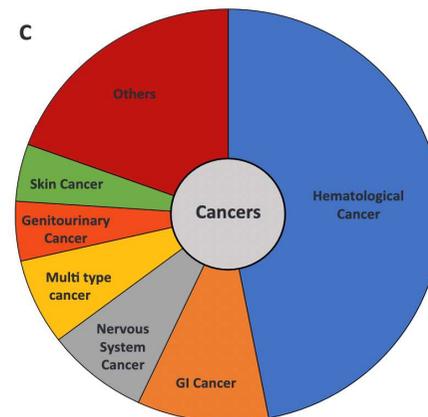
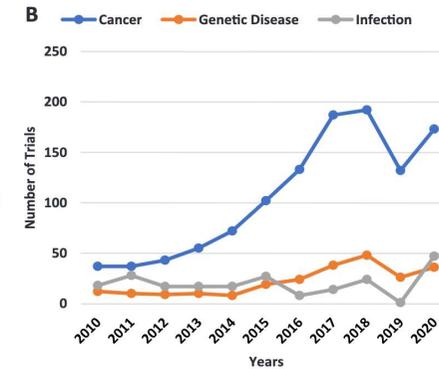
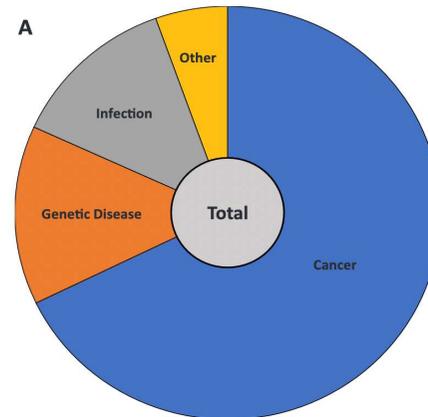


Pubmed 14-5-23  
**Gene Therapy and Cancer**

## Sperimentazioni cliniche per terapie geniche - 2022

F. Arabi et al.

Biomedicine & Pharmacotherapy 153 (2022) 113324



**Table 3**  
Most common disorders on which gene therapy, hemophilia, HIV, COVID-19, peripheral vascular disease

Disorders addressed by gene therapy with their	
Cancers	#
Leukemia	268
Lymphoma	232
Melanoma	84
Multiple Myeloma	84
Lung cancer	65
Pancreatic Cancer	58
Ovarian cancer	56
Breast cancer	55
Glioblastoma	53
Hepatocellular carcinoma	51
Colorectal Cancer	42
Sarcoma	39
Prostate cancer	36
Glioma	35
Bladder cancer	28
Gastric cancer	26
Head and Neck cancer	24
Mesothelioma	22
Renal cell carcinoma	21
non-small cell lung carcinoma	20
Astrocytoma	18
Squamous cell carcinoma	16
Cervical cancer	13
Neuroblastoma	13
Esophageal cancer	11
HPV	5
Urinary cancers	4
Mantle cell lymphoma	3
Merkel cell carcinoma	3
Myelodysplastic syndrome	3
Uterine cancer	3
Cervical intraepithelial neoplasia	2
Small cell lung carcinoma	2
Thyroid cancers	2
Retinoblastoma	1
Genetic disorders	#
Spinal muscular atrophy	23
Duchenne Muscular Dystrophy	18
Hemophilia B	17
ADA-SCID	16
Beta Thalassemia	16
Leber congenital amaurosis	15
Hemophilia A	14
Retinitis Pigmentosa	10
Choroideremia	9
Sickle cell anemia	9
Primary Hyperoxaluria	9
Epidermolysis bullosa	9
Transthyretin Amyloidosis	8



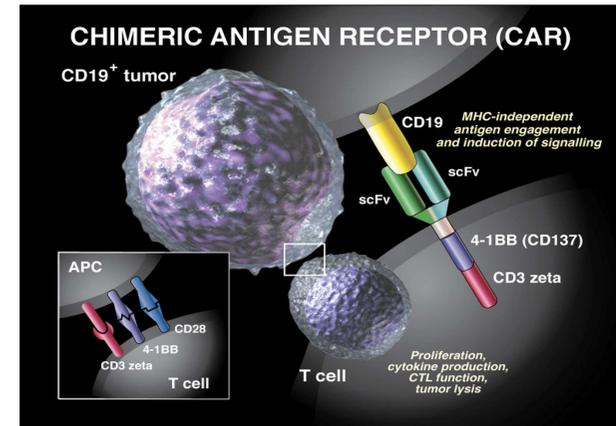
**Table 3**

Most common disorders on which gene therapies, hemophilia, HIV, COVID-19, peripheral vascular disease

Disorders addressed by gene therapy with their count

Cancers	#
Leukemia	268
Lymphoma	232
Melanoma	84
Multiple Myeloma	84
Lung cancer	65
Pancreatic Cancer	58
Ovarian cancer	56
Breast cancer	55
Glioblastoma	53
Hepatocellular carcinoma	51
Colorectal Cancer	42
Sarcoma	39
Prostate cancer	36
Glioma	35
Bladder cancer	28
Gastric cancer	26

# TERAPIA GENICA CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR-T)



Tecnica in grado di riprogrammare i linfociti T e renderli capaci di attaccare le cellule tumorali

Isolamento delle cellule tumorali e dei linfociti T del paziente

Inserimento (virus) del recettore Car specifico per le cellule tumorali del paziente verso le quali i linfociti T tornano ad essere reattivi.

# CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR-T) E TUMORI SOLIDI

N ENGL J MED 388;14 NEJM.ORG APRIL 6, 2023

ORIGINAL ARTICLE

## GD2-CART01 for Relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma

F. Del Bufalo, B. De Angelis, I. Caruana, G. Del Baldo, M.A. De Ioris, A. Serra, A. Mastronuzzi, M.G. Cefalo, D. Pagliara, M. Amicucci, G. Li Pira, G. Leone, V. Bertaina, M. Sinibaldi, S. Di Cecca, M. Guercio, Z. Abbaszadeh, L. Iaffaldano, M. Gunetti, S. Iacovelli, R. Bugianesi, S. Macchia, M. Algeri, P. Merli, F. Galaverna, R. Abbas, M.C. Garganese, M.F. Villani, G.S. Colafati, F. Bonetti, M. Rabusin, K. Perruccio, V. Folsi, C. Quintarelli, and F. Locatelli, for the Precision Medicine Team–IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù\*

*«A total of 27 children with heavily pretreated neuroblastoma (12 with refractory disease, 14 with relapsed disease, and 1 with a complete response at the end of first-line therapy) were enrolled and received GD2-CART01»*

*«Seventeen children had a response to the treatment (overall response, 63%); 9 patients had a complete response, and 8 had a partial response. Among the patients who received the recommended dose, the 3-year overall survival and event-free survival were 60% and 36%, respectively.»*

# La rivoluzione della genetica nella terapia del tumore al seno. Cosa è cambiato e cosa cambierà

## Genetica, epigenetica, terapia genica

Paola Grammatico

[paola.grammatico@uniroma1.it](mailto:paola.grammatico@uniroma1.it)

[www.genetica-medica.it](http://www.genetica-medica.it)

*Grazie*



40  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
A.N.D.O.S. ROMA  
18•19•20 MAGGIO 2023



**L'ARTE DELLA CURA PERSONALIZZATA**

