



GLI STUDI GENETICI ED IL RISCHIO DI MESOTELIOMA

Marta Betti

Responsabile:
Prof.ssa Irma Dianzani
Dipartimento Scienze della Salute
Novara

Progetto di ricerca

Ricerca di **fattori genetici di rischio** coinvolti nello sviluppo del mesotelioma pleurico maligno dovuto ad esposizione all'amianto

Analisi dei fattori di rischio genomici

Indicatori di componente ereditaria

Nelle malattie indotte da un agente ambientale quando si pensa ad una componente ereditaria?

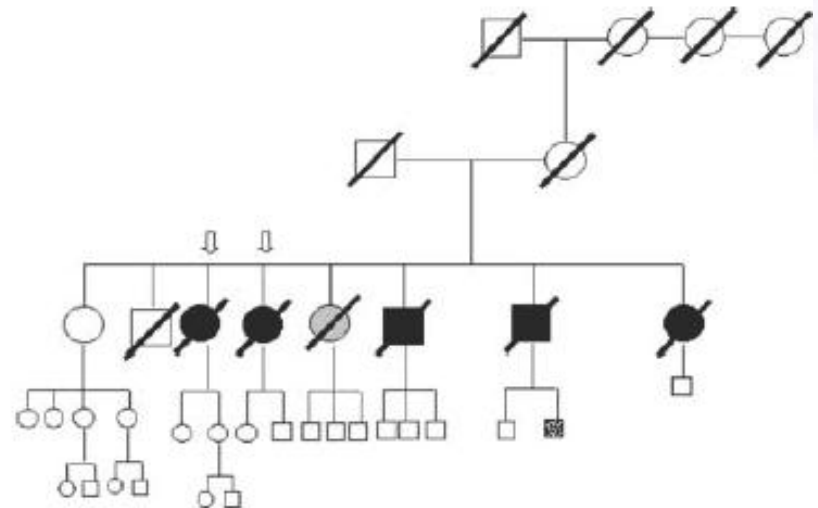
- ✧ Quando **solo una parte** degli individui esposti all'agente ambientale sviluppa la malattia
- ✧ Quando si osservano famiglie in cui la malattia si manifesta in proporzioni maggiori da quelle della popolazione (**più ammalati legati da relazioni di consanguineità**)

Analisi dei fattori di rischio genomici

Indicatori di componente ereditaria

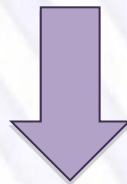
Per il MESOTELIOMA:

- ✧ Solo il 5-17% degli individui esposti ad alti livelli di amianto sviluppa il tumore
- ✧ Descrizioni di famiglie con più ammalati consanguinei (Ascoli *et al.* 2003, 2007)



IPOTESI

Ogni individuo presenta una differente risposta all'esposizione all'amianto, controllata da una serie di geni di cui esistono molte forme (varianti)



Avere nel proprio genoma alcune varianti potrebbe modificare il rischio determinato dall'esposizione all'amianto

Filoni di ricerca

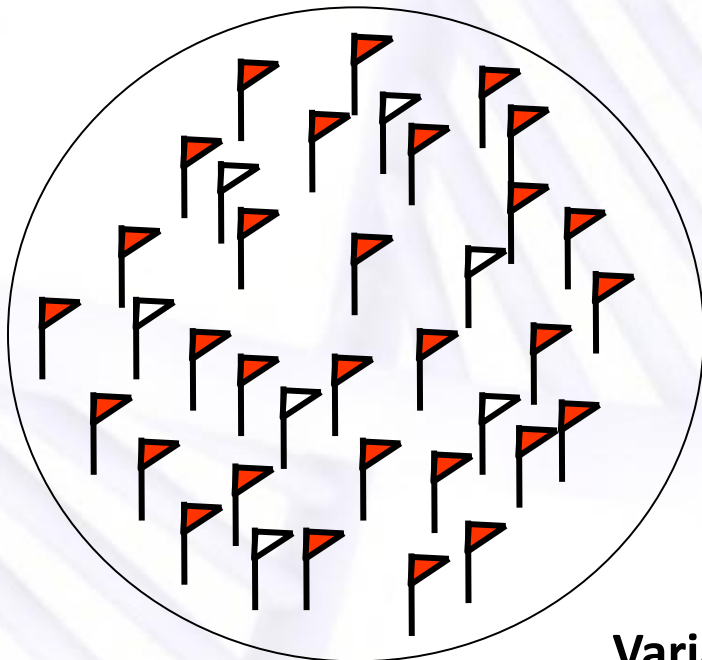
1. Studio dell'intero genoma (Studio di associazione -GWAS-)

2. Analisi del gene BAP1

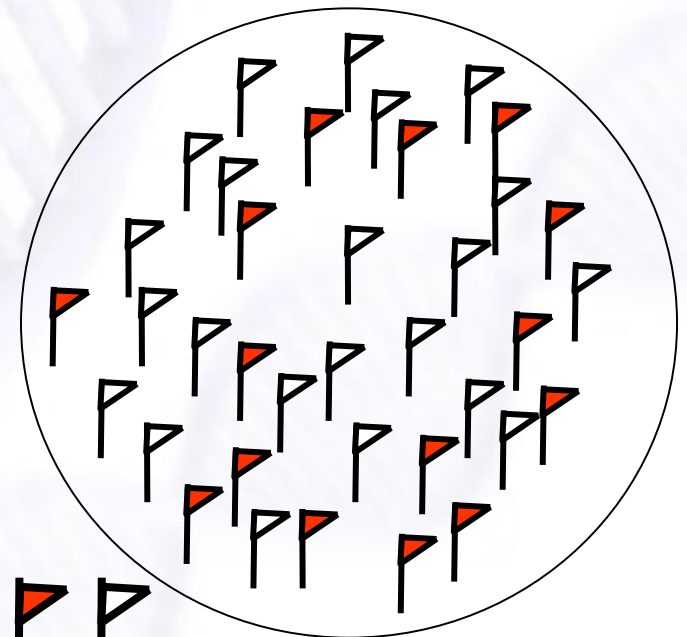
Studio di associazione

- ✧ Studio caso-controllo
- ✧ Obiettivo: identificare varianti geniche che hanno diversa frequenza tra i due gruppi di individui
- ✧ La maggiore frequenza, statisticamente significativa, di una variante genica tra i malati indica che i soggetti con tale variante hanno un rischio aumentato di sviluppare la malattia

MALATI (casi)



SANI (controlli)



Variante Polimorfica



Progetto 1: Studio di associazione sull'intero genoma (GWAS)

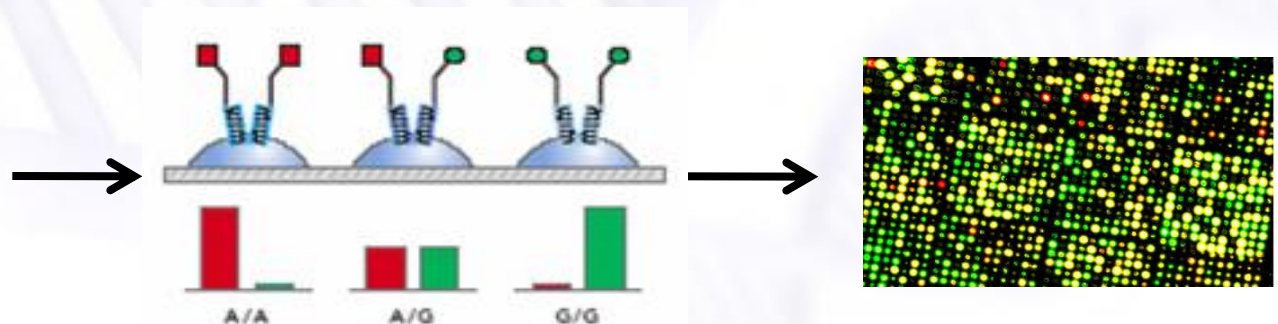
- ✧ studio di varianti lungo tutto il genoma
- ✧ 370.000 varianti polimorfiche

✓ **407 casi di mesotelioma**

(241 di Casale Monferrato, Torino e Genova)

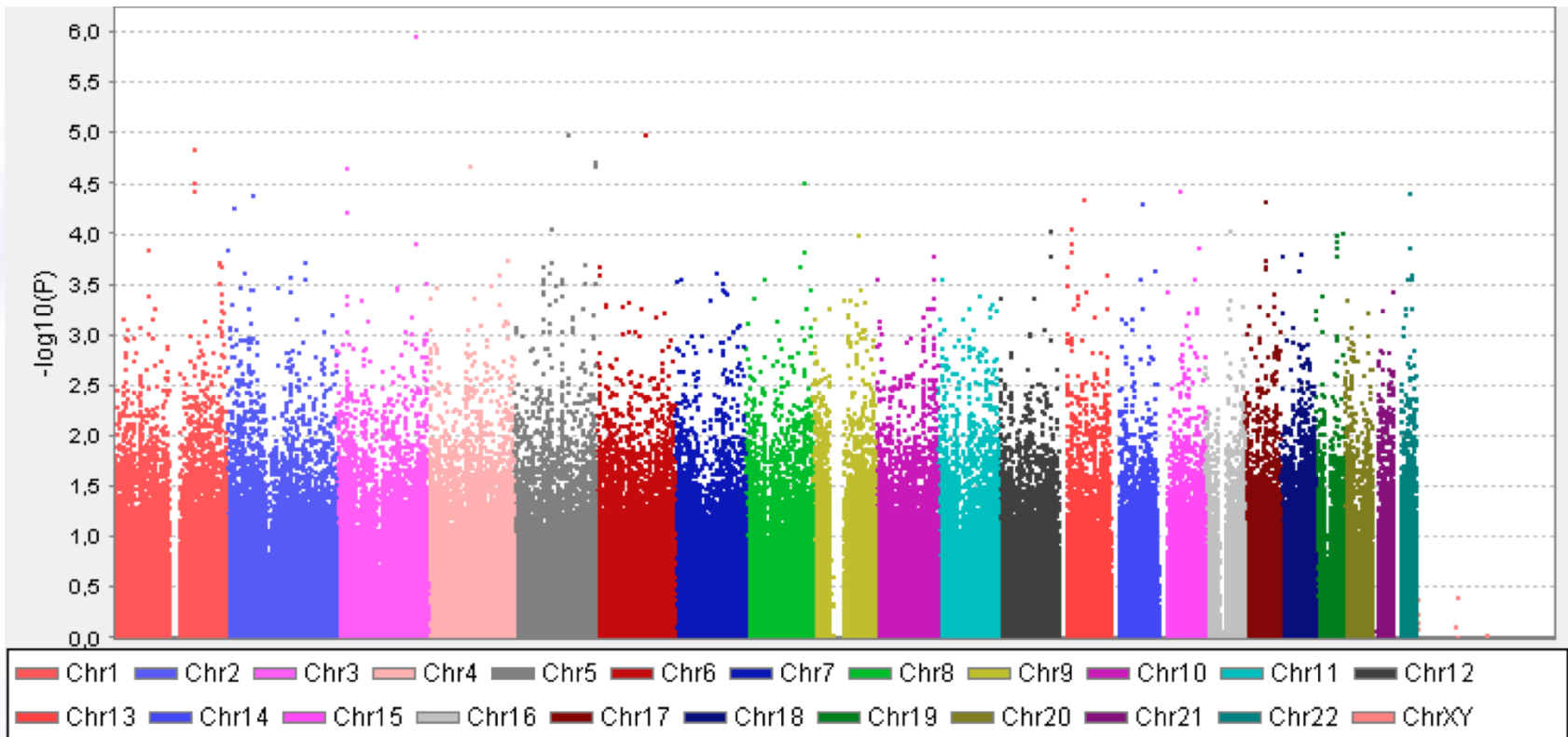
✓ **389 controlli di popolazione (252 di Casale) e ospedalieri**

- ✧ Livelli di esposizione all'amianto noti sia per i casi sia per i controlli



Progetto 1: Risultati

Manhattan plot



Analisi di regressione
logistica corretta per

- Età
- Sesso
- Struttura della popolazione
- Livelli di esposizione all'amianto

Progetto 1: Risultati

✧ varianti associate al mesotelioma

Chr	Allele	OR (IC 95%)	<i>p</i>	Tipizzazione
5q35.3	G	1.84(1.39-2.44)	1.93 x 10 ⁻⁵	Genotipizzato
8q24.21	G	1.70(1.31-2.13)	2.60 x 10 ⁻⁵	Genotipizzato
14q11.2	G	1.80(1.39-2.35)	1.13 x 10 ⁻⁵	Imputato

Analisi dei fattori di rischio genomici

basso rischio

I fattori genetici (varianti) singolarmente sono molto meno importanti dell'amianto, ma ne aumentano gli effetti patologici

- ✧ rischio collegato all'amianto OR 8-17
- ✧ rischio collegato alla variante del gene OR 1.5
- ✧ insieme i fattori genetici aumentano il rischio da esposizione all'amianto OR 16-45

Progetto 1: Replica



Replica effettuata su casistica australiana:

428 casi di mesotelioma

1269 controlli

Lo studio ha confermato le regioni genomiche in cui si trovano alcune delle varianti identificate come fattori di rischio nello studio italiano

Progetto 1: Conclusioni

- ✧ La popolazione studiata (italiana e australiana) sembra presentare varianti che aumentano solo debolmente il rischio di sviluppare il mesotelioma, come succede per tutti i tumori sporadici
- ✧ Il ruolo dell'amianto è ampiamente preponderante come fattore di rischio rispetto a quello dei geni (17 contro 1.5-2)
- ✧ L'esposizione all'amianto è necessaria per lo sviluppo del tumore
- ✧ Negli individui geneticamente predisposti aumenta il rischio da esposizione all'amianto (OR 45)

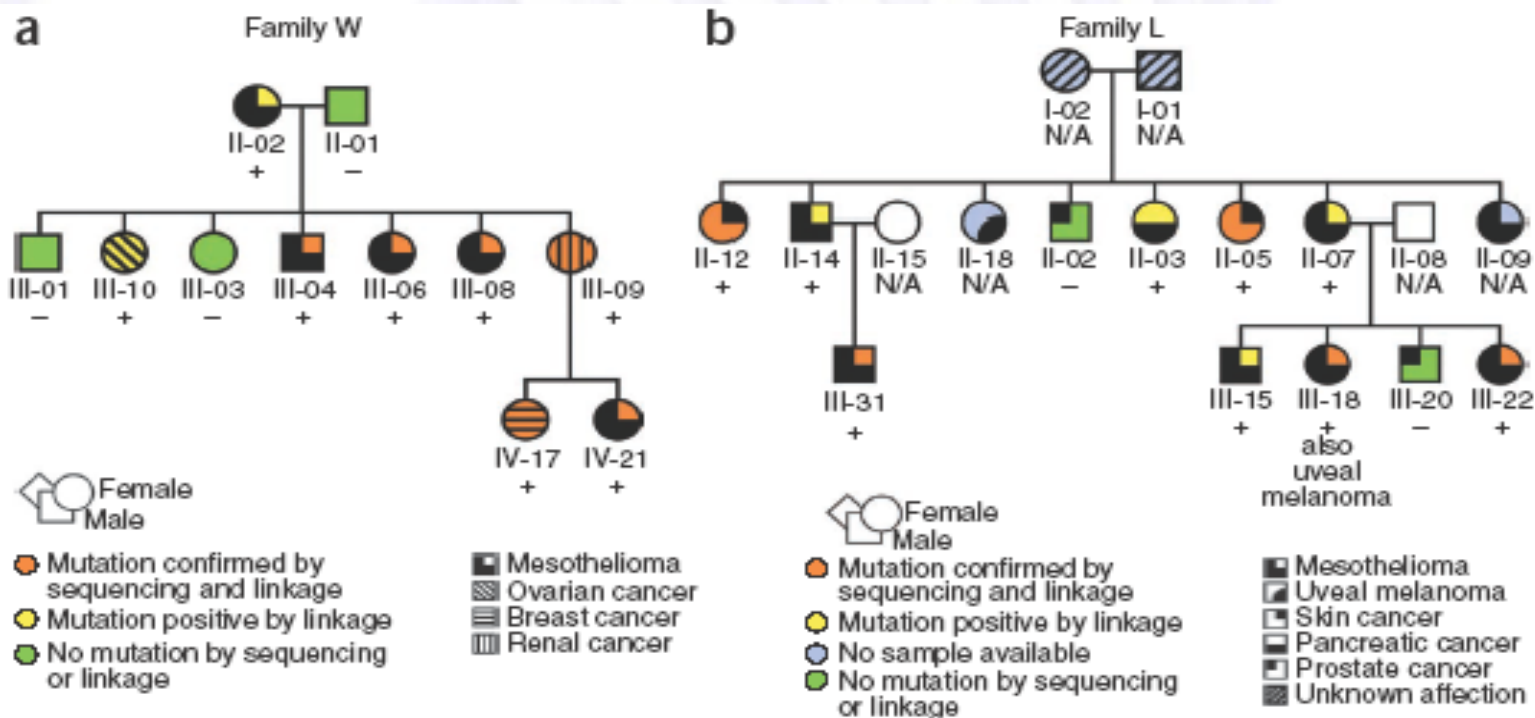
Filoni di ricerca

1. Studio sull'intero genoma (Studio di associazione -GWAS-)

2. Analisi del gene BAP1

Progetto 2: Analisi del gene BAP1

Nel 2011 è stato identificato un gene mutato in una sindrome ad alto rischio di tumori multipli tra cui anche il mesotelioma (2 famiglie): **gene BAP1**



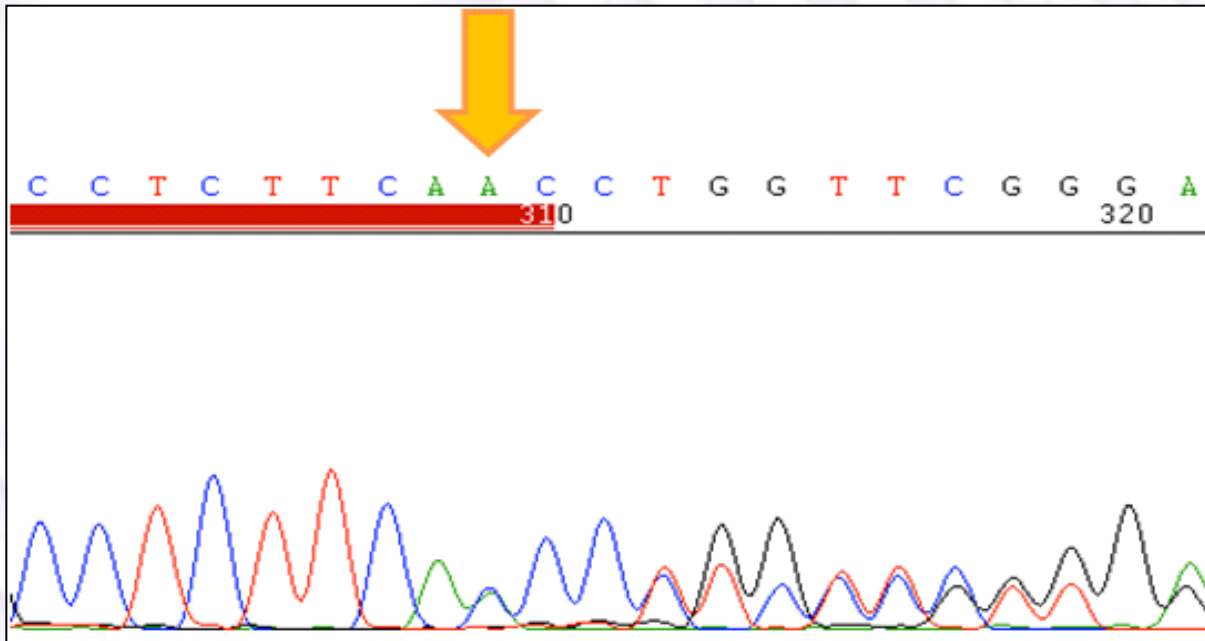
Progetto 2: Analisi del gene BAP1

Studio del gene BAP1 in soggetti con diagnosi di mesotelioma:

- ✧ **100 casi sporadici (non familiari) di Casale Monferrato**
- ✧ **un caso familiare** proveniente dal centro Italia

Progetto 2: Risultati

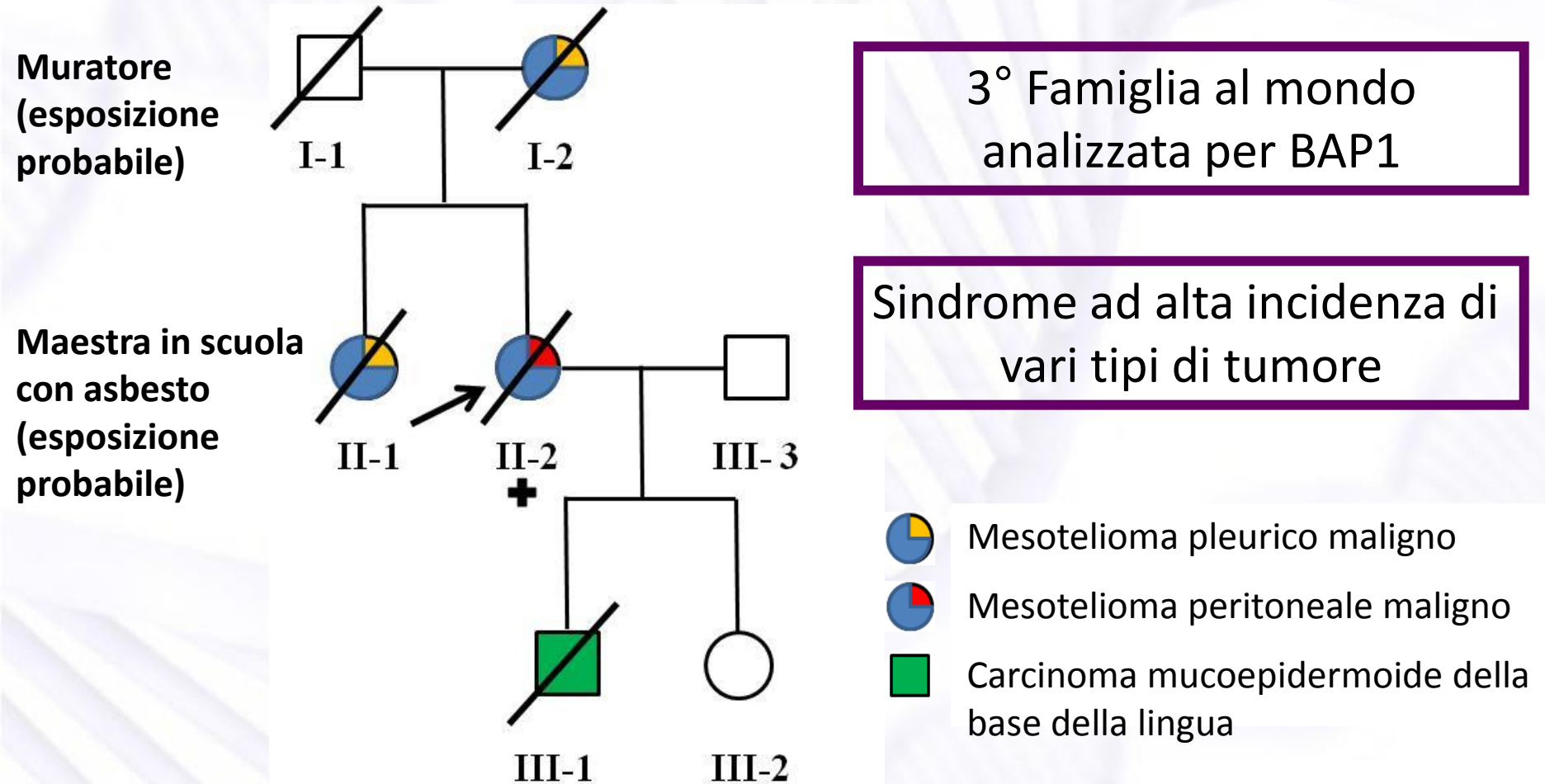
- ✧ Nessuno dei 100 pazienti di Casale mostra mutazioni nel gene BAP1
- ✧ Una **mutazione patogena** identificata nel caso familiare



**INSERZIONE
NELL'ESONE 2:
c.46_47insA**

Analisi dei fattori genomici ad **alto rischio** analisi del gene **BAP1**

Albero genealogico della famiglia con la mutazione in BAP1



Progetto 2: Conclusioni

- ✧ Il gene BAP1 provoca una **sindrome tumorale** che aumenta il rischio di sviluppare vari tipi di tumori, tra cui il mesotelioma
 - ✧ Probabilmente rende il soggetto più suscettibile a cancerogeni di vario tipo
 - ✧ L'esposizione al cancerogeno (l'amianto per il mesotelioma) è evidentemente condizione necessaria per lo sviluppo dei tumori
- ✧ Nessuno dei 100 pazienti di Casale studiati finora presenta mutazioni in BAP1
 - ✧ Non frequenti casi ad alto rischio genetico nei casi sporadici

Conclusioni

Ne consegue che

Gli studi genetici non mostrano un **ruolo alternativo** dei geni rispetto all'amianto alla base dello sviluppo del mesotelioma, ma varianti geniche aumentano gli effetti dell'amianto

Articoli pubblicati su riviste internazionali

- 1) **Dianzani I.**, Gibello L., Biava A., Giordano M., Bertolotti M., **Betti M.**, Ferrante D., Guarrera S., Betta G.P., Mirabelli D., Matullo G., Magnani C. (2006) *Mut. Res.* 599, 124-134.
- 2) Neri M., Ugolini D., **Dianzani I.**, Gemignani F., Landi S., Cesario a., Magnani C., Mutti L., Puntoni R., Bonassi S. (2008) *Mut. Res.* 659(1-2), 126-136.
- 3) Ugolini D., Neri M., Ceppi M., Cesario A., **Dianzani I.**, Filiberti R., Gemignani F., Landi S., Magnani C., Mutti L., Puntoni R., Bonassi S. (2008) *Mut. Res.* 658 (3), 162-171.
- 4) **Betti M.**, Neri M., Ferrante D., Landi S., Biava A., Gemignani F., Bertolotti M., Mirabelli D., Padoan M., Ugolini D., Botta M., Bonassi S., Magnani C., **Dianzani I.** (2009) *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212, 322-329.
- 5) **Betti M.**, Ferrante D., Padoan M., Guarrera S., Giordano M., Aspesi A., Mirabelli D., Casadio C., Betta P.G., Libener R., Guaschino R., Matullo G., Piccolini E., Magnani C., **Dianzani I.** (2011) *Mut. Res* 708, 11-20.
- 6) G. Matullo, S. Guarrera, **M. Betti**, G. Fiorito, D. Ferrante, F. Voglino, G. Cadby, C. Di Gaetano, F. Rosa, A. Russo, A. Hirvonen, E. Casalone, S. Tunesi, M. Padoan, M. Giordano, A. Aspesi, C. Casadio, F. Ardisson, E. Ruffini, P.G. Betta, R. Libener, R. Guaschino, E. Piccolini, M. Neri, A.W.B. Musk, N. H. de Klerk, J. Hui, J. Beilby, A.L. James, J. Creaney, B.W. Robinson, S. Mukherjee, L.J. Palmer, D. Mirabelli, D. Ugolini, S. Bonassi, C. Magnani, **I. Dianzani**. Submitted to the Journal of the National Cancer Institute

TESI MESOTELIOMA PLEURICO

- ✧ 7 tesi di Laurea Specialistica in Biologia o Biotecnologie
- ✧ 5 tesi di Laurea triennale in Biologia o Biotecnologie
- ✧ 1 tesi di Dottorato in Biotecnologie per l'uomo
- ✧ 1 tesi di Specializzazione in Patologia Clinica

Finanziamenti

- ✧ Regione Piemonte Ricerca Sanitaria
Finalizzata 2007, 2008, 2009
- ✧ Fondazione Buzzi Unicem Onlus 2007
- ✧ CIPE
- ✧ AIRC

Ringraziamenti

La nostra riconoscenza va
a tutti i pazienti, alle loro famiglie e ai controlli

407 pazienti - 389 controlli Italiani
(241 pazienti – 252 controlli di Casale Monferrato)
428 pazienti - 1269 controlli Australiani

in tutto **2493 persone**

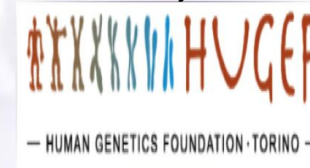
per la loro generosità
nel donare il prelievo di sangue e accettare l'intervista

Gruppo di lavoro

M.Betti, E.Casalone, M.Giordano, A.Aspesi, C.Casadio, I.Dianzani
(Dip.Scienze della Salute, Univ.Piemonte Orientale, Novara)

D.Ferrante, S.Tunesi, M.Padoan, D.Mirabelli, C.Magnani
(Dip.Medicina Traslazionale, Univ.Piemonte Orientale, Novara e
CPO Piemonte Torino)

G.Matullo, S.Guarrera, G.Fiorito, D.Voglino, C.DiGaetano, F.Rosa, A.Russo
(Dip.Genetica, Biologia, Biochimica e HUGEF, Univ.Torino)



M.Neri, D.Ugolini, S.Bonassi (Dip. Oncologia, Biologia e Genetica, Univ.Genova e
Epidemiologia Molecolare, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma)

R.Guaschino (Centro Trasfusionale, Azienda Ospedaliera di Alessandria)

E.Piccolini (Pneumologia, Ospedale di Casale Monf.to)

F.Ardisson (Chirurgia Toracica, Univ.Torino)

E.Ruffini (Chirurgia Toracica, Univ.Torino)

P.G.Betta, R.Libener (Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera di Alessandria)

