

Consulenza Genetica e Rischi

La domanda

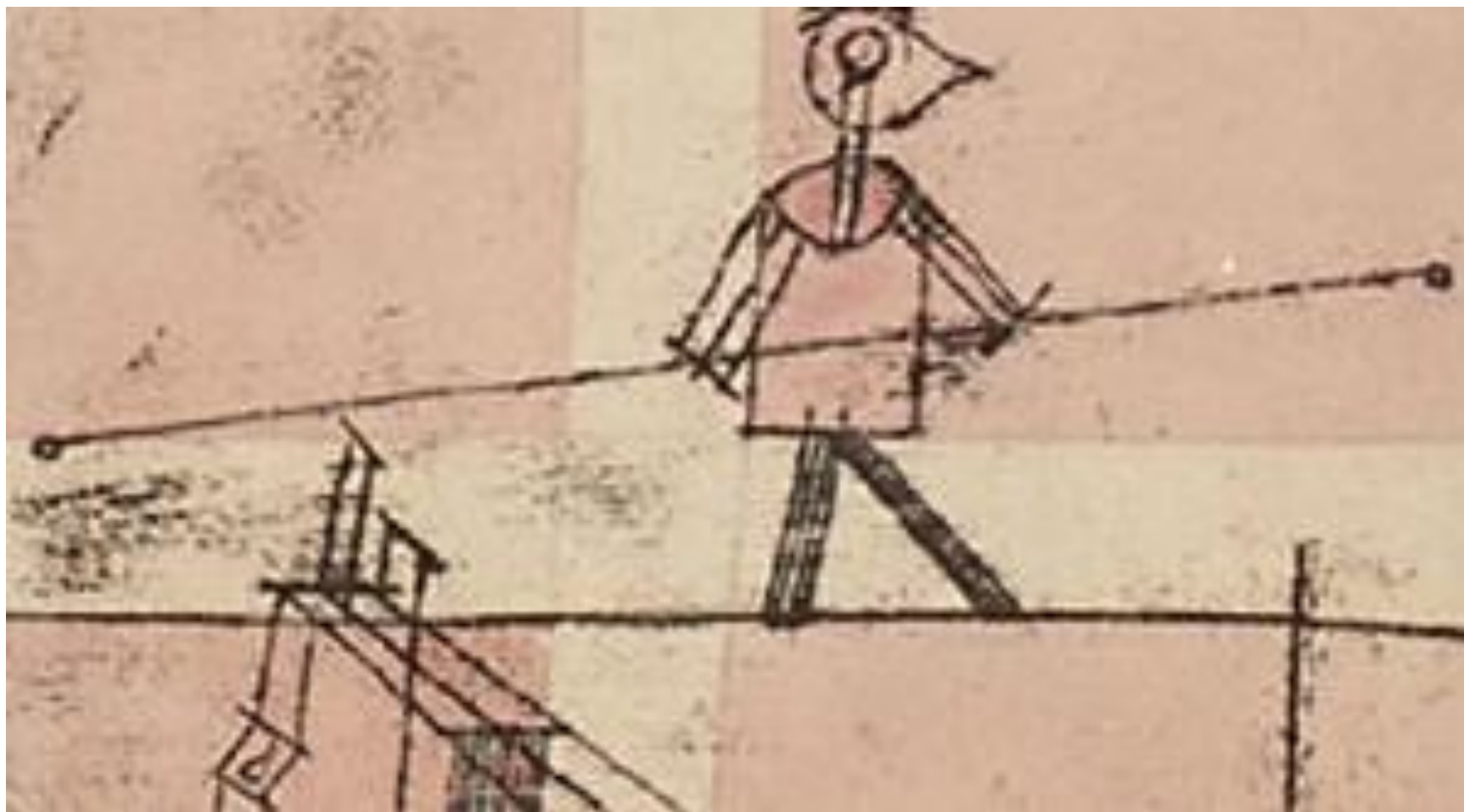
Quale è il mio **rischio** di sviluppare malattia?



Fasi della consulenza genetica

1. Diagnosi
- 2. Valutazione del rischio**
3. Comunicazione al consultando
4. Discussioni delle possibili opzioni
5. Offerta di un contatto e di un supporto a lungo termine

Valutare il rischio



Rischio di ricorrenza

- **Rischio di ricorrenza** = Il rischio che una malattia genetica presente in un membro di una famiglia si presenti in un altro membro della famiglia.



Come si può predire un evento che dovrà ancora accadere

A

Conosco una legge che lo governa



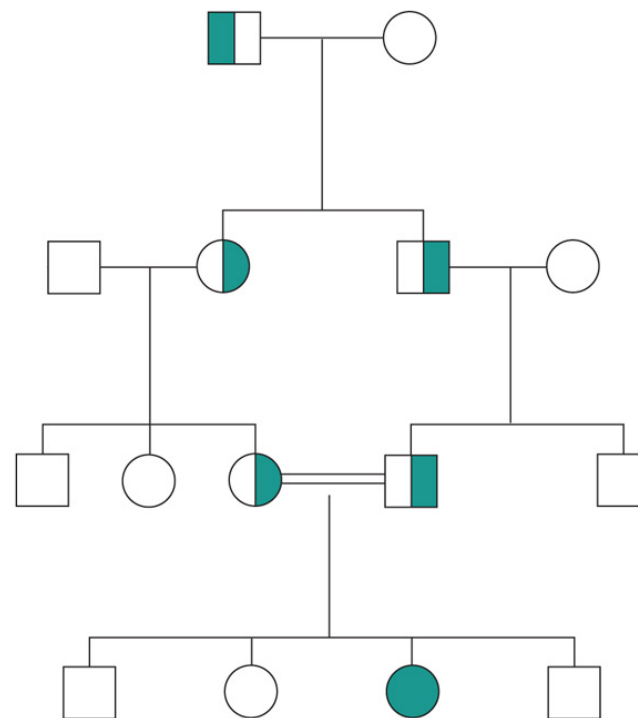
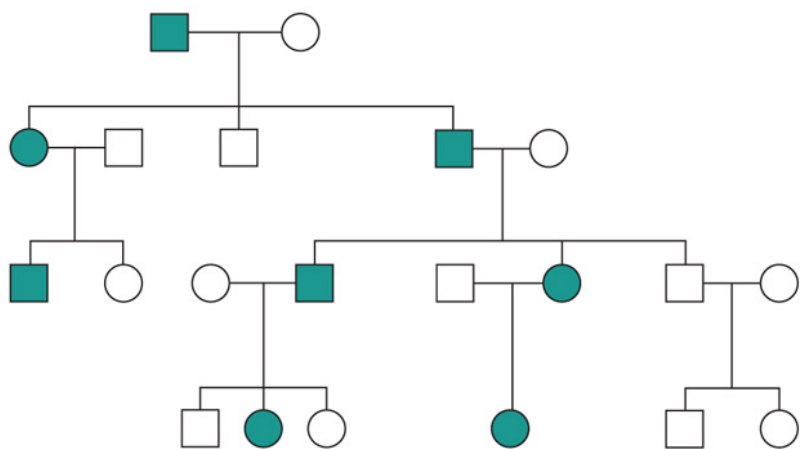
B

Ne stimo la probabilità con metodi statistici

Tipi di Rischi di Ricorrenza

- 1. Rischio teorico di ricorrenza calcolato su legge Mendeliana (logica A)**
- 2. Rischio empirico di ricorrenza (logica B)**
- 3. Rischio calcolato con approccio Bayesiano (in qualche maniera A e B insieme)**

Rischio teorico di ricorrenza calcolato su legge Mendeliana



Ovviamente ...

- Il calcolo del rischio teorico con approccio mendeliano è possibile solo per le malattie mendeliane.
- Altre conoscenze formali di genetica possono aiutare nella determinazione di altri rischi teorici (ad esempio effetti di traslocazioni bilanciate)
- ... e se Mendel non c'è, come ad esempio nelle malattie multifattoriali ?

L'assunto centrale

RISCHIO = PROBABILITA' = FREQUENZA



Rischio empirico di ricorrenza

Rischio empirico di ricorrenza = rischio di ricorrenza calcolato in base ad osservazioni sperimentali sulla frequenza della malattia tra i consanguinei di individui affetti

Rischio di ricorrenza empirico

Rischio di ricorrenza in alcune malformazioni congenite

Malformazione	Incidenza nella popolazione	Rischio di ricorrenza nei consanguinei di primo grado (%)
Labioschisi e/o palatoschisi	1/1000	4,9
Lussazione dell'anca	1/1000	3,5
Stenosi pilorica	1/500	3,2
Piede equino	1/1000	2,8

Thomas Bayes



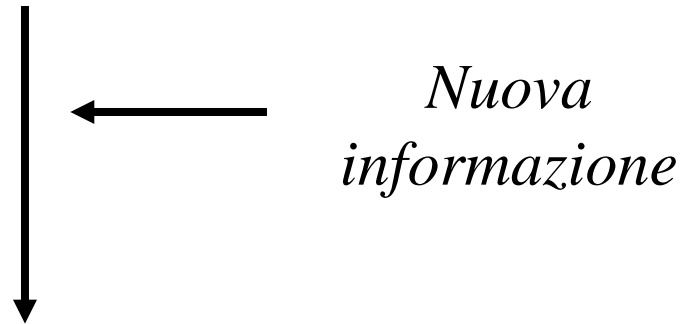
Essay Towards Solving a Problem in the Doctrine of Chances

Il Teorema di Bayes

- Il teorema di Bayes fornisce un metodo per modificare il livello di confidenza in una data ipotesi alla luce di nuova informazione.

Logica Bayesiana

Probabilità a priori



Probabilità a posteriori

Un caso concreto (non genetico)

Scenario

Qual è il mio rischio di sviluppare un cancro della mammella ?

Poco meno dell'uno per cento. Più precisamente circa lo 0.8 %



Scenario

Esiste un test di screening ?



La mammografia.
Se lei fosse ammalata nel 88% dei casi la mammografia sarebbe positiva. Consideri che in un 7% dei casi la mammografia risulta positiva anche in persone sane

Sintetizzando

- La donna ha un rischio del 0.8 % di sviluppare il cancro della mammella
- Se la donna ha un cancro della mammella ella avrebbe una mammografia positiva nel 88 % dei casi
- Se la donna non ha il cancro della mammella avrebbe una mammografia positiva nel 7% dei casi

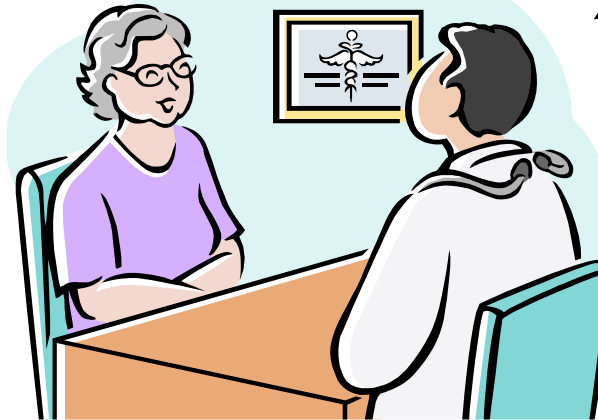
Scenario

- La signora decide di sottoporsi alla mammografia

Scenario

Qual è stato l' esito della mammografia ?

La mammografia ha dato esito **POSITIVO**, mostrando segni di **CANCRO DELLA MAMMELLA**



Scenario

- Qual è, adesso, la probabilità che la signora abbia il cancro della mammella ?

Probabilità a priori



*Nuova
informazione =
ESITO
MAMMOGRAFIA*

Probabilità a posteriori

Scenario

- Qual è la probabilità che la signora abbia il cancro della mammella ?
 - (a) Nessuna probabilità
 - (b) circa il 10 %
 - (c) circa il 50 %
 - (d) circa il 90 %
 - (e) il 100 %

Scenario

- Qual è la probabilità che la signora abbia il cancro della mammella ?

- (a) Nessuna probabilità

- (b) circa il 10 %

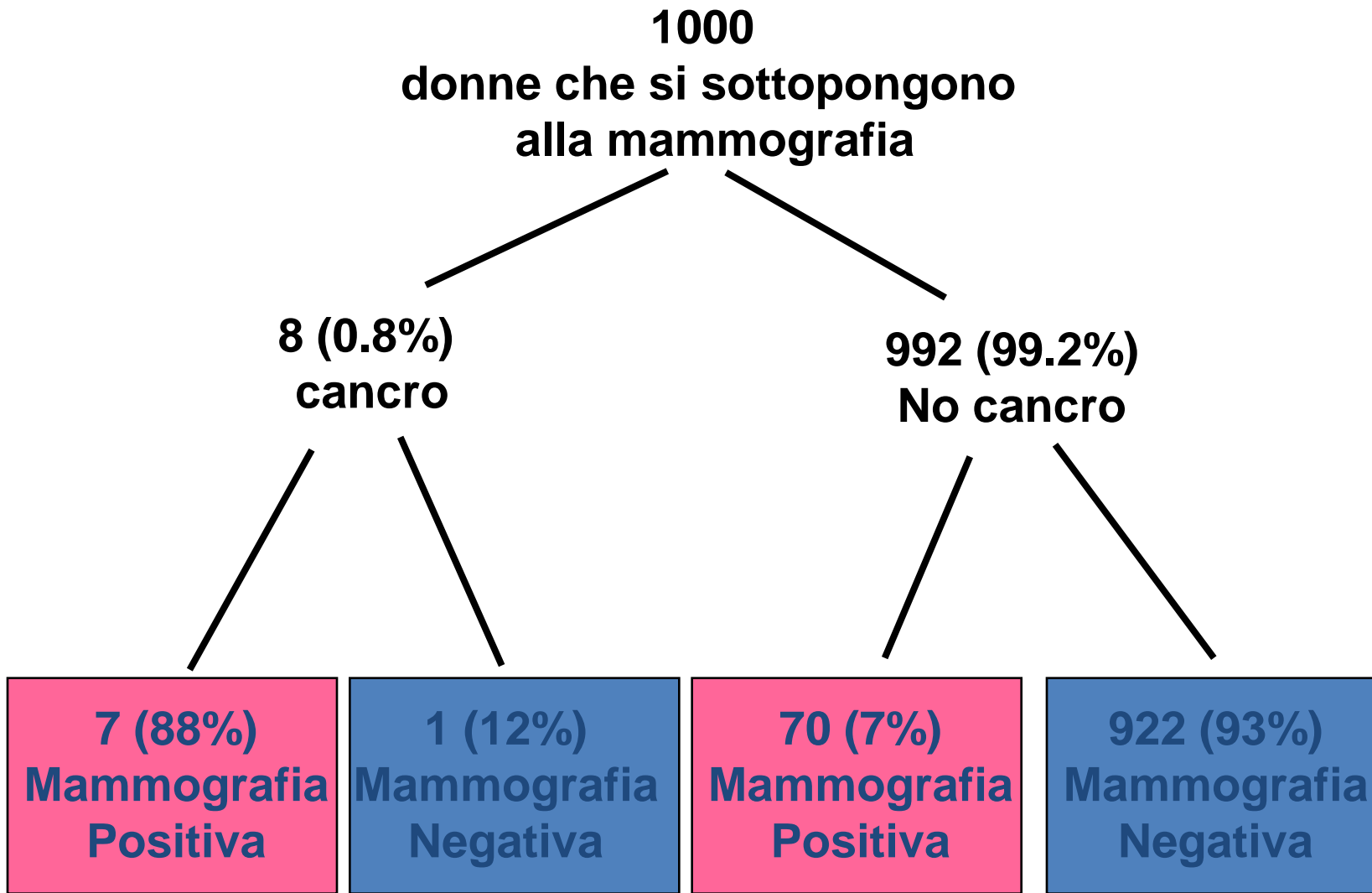
- (c) circa il 50 %

- (d) circa il 90 %

- (e) il 100 %



Precisamente il 9 %



**7 delle 77 donne (9%) con una
mammografia positiva hanno il cancro**

Dove si sbaglia ?

- La donna ha un rischio del 0.8 % di sviluppare il cancro della mammella
- Se la donna ha un cancro della mammella ella avrebbe una mammografia positiva nel 88 % dei casi
- Se la donna non ha il cancro della mammella avrebbe una mammografia positiva nel 7% dei casi

Dove si sbaglia ?

- La donna ha un rischio del 0.8 % di sviluppare il cancro della mammella
- **Se la donna ha un cancro della mammella ella avrebbe una mammografia positiva nel 88 % dei casi**
- Se la donna non ha il cancro della mammella avrebbe una mammografia positiva nel 7% dei casi

Perché si sbaglia ?

E' una affermazione solo "statistica", senza nessi funzionali

- La donna ha un rischio del 0.8 % di sviluppare il cancro della mammella

- **Se la donna ha un cancro della mammella ella avrebbe una mammografia positiva nel 88 % dei casi**

E' una affermazione che riguarda una categoria di poco interesse. La categoria importante è quella dei malati

- Se la donna non ha il cancro della mammella avrebbe una mammografia positiva nel 7% dei casi

Per non sbagliare = Bayes



La probabilità di un evento q data una condizione p è eguale

$$\Pr(q|p) = \frac{\Pr(q) \times \Pr(p|q)}{[\Pr(q) \times \Pr(p|q)] + [\Pr(\sim q) \times \Pr(p|\sim q)]}$$

Per non sbagliare = Bayes più pratico

Ipotesi	A	B
Probabilità a priori	Probabilità che A sia vera prima di nuove informazioni	Probabilità che B sia vera prima di nuove informazioni
Probabilità Condizionale Probabilità che la nuova informazione sia vera a condizione che...	Si valuta la probabilità che la nuova informazione sia presente se fosse vera l'ipotesi A	Si valuta la probabilità che la nuova informazione sia presente se fosse vera l'ipotesi B
Probabilità Congiunta	= probabilità a priori X probabilità condizionale	= probabilità a priori X probabilità condizionale
Probabilità a posteriori	Probabilità che A sia vera dopo la nuova informazione	Probabilità che B sia vera dopo la nuova informazione

Cancro della mammella

Ipotesi	Cancro	NON cancro
Probabilità a priori	Probabilità che A sia vera prima di nuove informazioni = 0.8% (0.008)	Probabilità che B sia vera prima di nuove informazioni = 99.2% (0.992)
Probabilità Condizionale Probabilità di una mammografia positiva	Probabilità di avere una mammografia positiva in presenza di cancro = 88% (0.88)	Probabilità di avere una mammografia positiva in assenza di cancro = 7% (0.07)
Probabilità Congiunta	= 0.008 X 0.88 = 0.00704	= 0.992 X 0.07 = 0.06944
Probabilità a posteriori	0.00704 / (0.00704 + 0.06944) = 0.09 (9%)	0.06944 / (0.00704 + 0.06944) = 0.91 (91%)

Bayes e la consulenza genetica

In generale

- Il teorema di Bayes si applica intensivamente nella consulenza genetica
- In generale, il rischio “a priori” è quello definito in base alle leggi mendeliane
- Questo rischio viene modificato in base ad altre informazioni che possono venire dall’analisi dell’albero genealogico o da test analitici

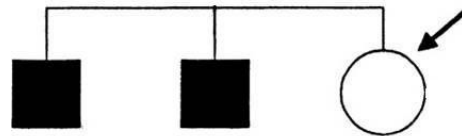
Consulenza Genetica

A due miei fratelli è stata fatta diagnosi di malattia di Kennedy. Vorrei sapere il mio rischio genetico



Esempio 1

Atrofia muscolare spino bulbare di Kennedy (OMIM 300377) X-linked recessiva

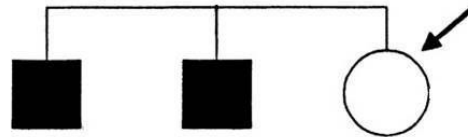


Quale è la probabilità che la probanda possa ammalare ?

Quale è la probabilità che la probanda sia carrier ?

Esempio 1 (risposta affrettata e sbagliata)

Atrofia muscolare spino bulbare di Kennedy (OMIM 300377) X-linked recessiva



Quale è la probabilità che la probanda possa ammalare ? = **NESSUNA**

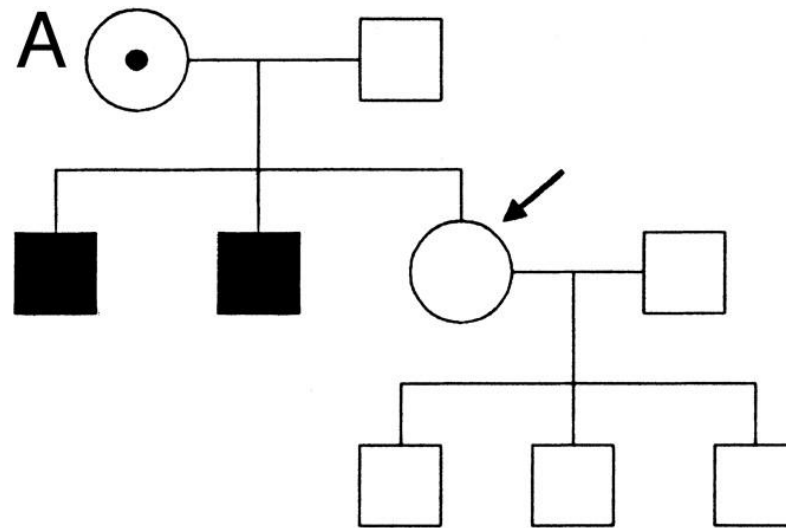
Quale è la probabilità che la probanda sia carrier ? = **1/2 ?????**

Consulenza Genetica



Esempio 1

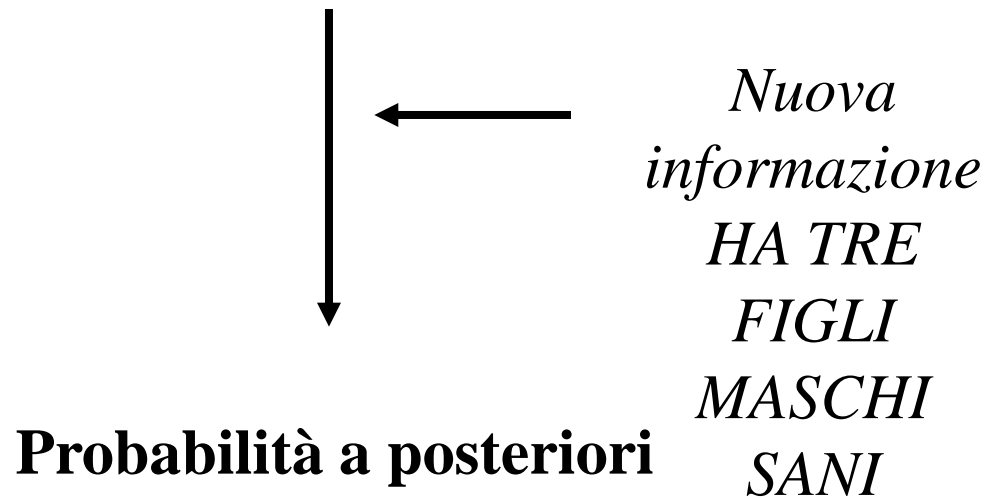
Atrofia muscolare spino bulbare di Kennedy (OMIM 300377) X-linked recessiva

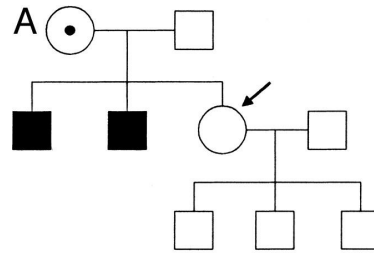


Quale è la probabilità che la probanda sia carrier ?

Logica Bayesana

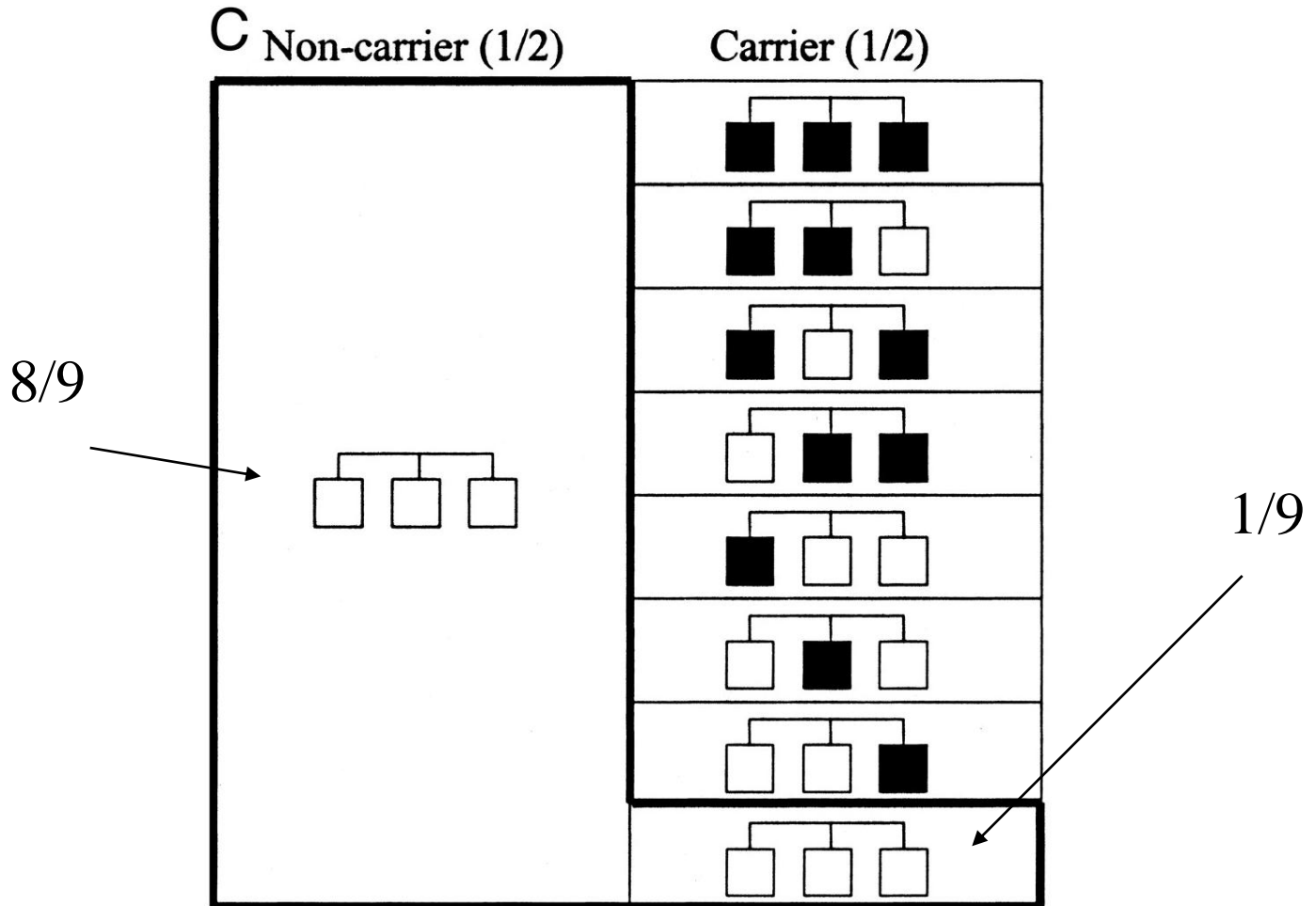
Probabilità a priori





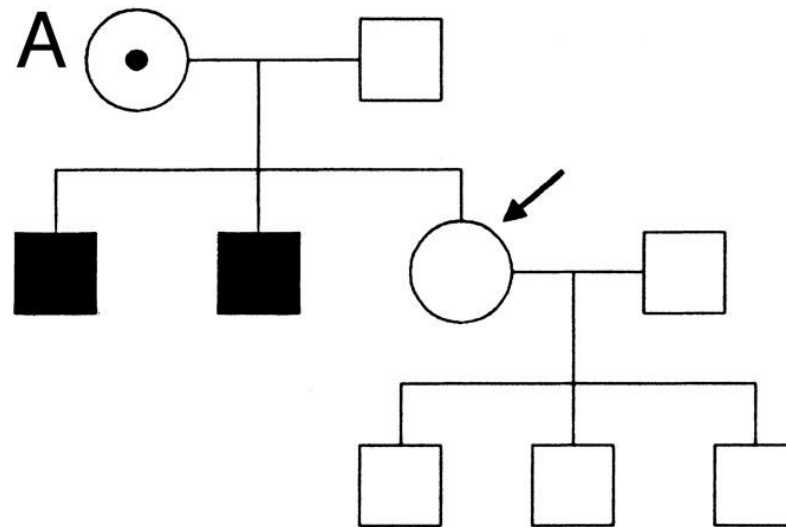
Ipotesi	Carrier	Non Carrier
Probabilità a priori	Probabilità che ipotesi <i>Carrier</i> sia vera prima di nuove informazioni = 1/2	Probabilità che ipotesi <i>Non Carrier</i> sia vera prima di nuove informazioni = 1/2
Probabilità Condizionale Probabilità che la nuova informazione (avere 3 figli sani) sia vera a condizione che...	Probabilità che la nuova informazione (avere 3 figli sani) sia presente se fosse vera l'ipotesi <i>Carrier</i> = 1/8 (1/2 X 1/2 X 1/2)	Probabilità che la nuova informazione (avere 3 figli sani) sia presente se fosse vera l'ipotesi <i>Non Carrier</i> = circa 1
Probabilità Congiunta	probabilità a priori X probabilità condizionale 1/2 X 1/8 = 1/16	probabilità a priori X probabilità condizionale 1/2 X 1 = 1/2
Probabilità a posteriori	(1/16) / (1/16 + 1/2) = 1/9	(1/2) / (1/16 + 1/2) = 8/9

Altra visualizzazione



Esempio 1 (risposta dopo Bayes e corretta)

Atrofia muscolare spino bulbare di Kennedy (OMIM 300377) X-linked recessiva

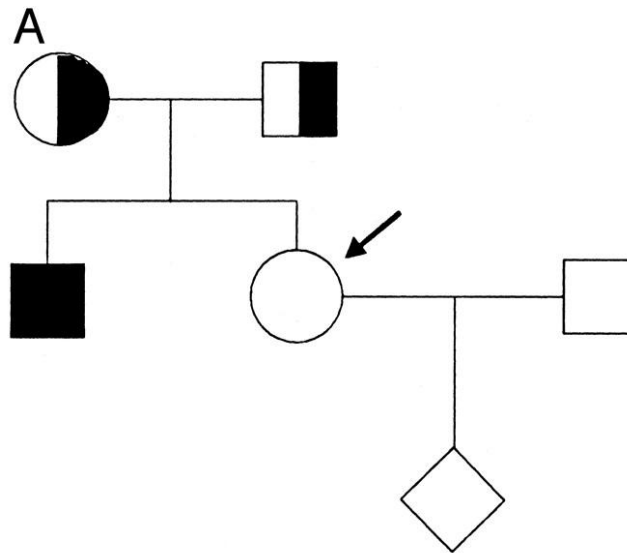


Quale è la probabilità che la probanda sia carrier ?

1/9 (poco più del 10 %)

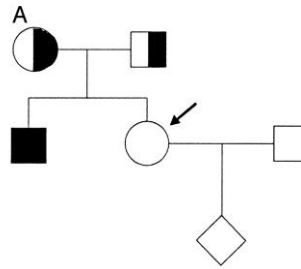
Esempio n 2

Fibrosi cistica (Autosomica recessiva CF, OMIM 219700)



La probanda si è sottoposta al test genetico per CF
E' risultata **NEGATIVA**. Il test riesce ad identificare il
90% delle mutazioni della CF.

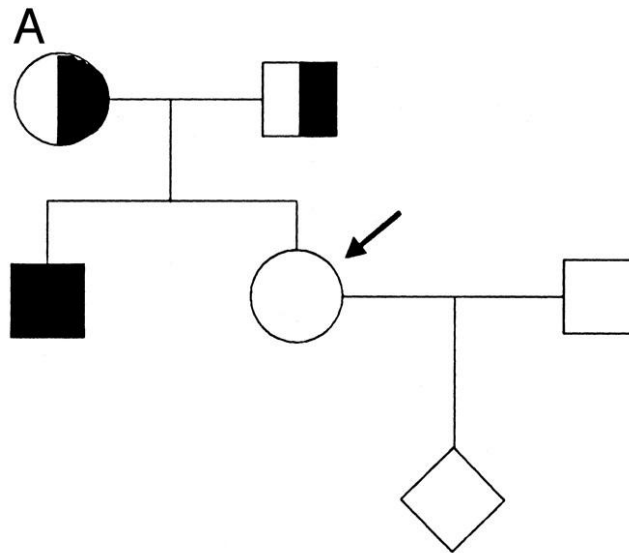
Quale è la probabilità che la probanda sia carrier di CF ?



Ipotesi	Carrier	Non Carrier
Probabilità a priori	Probabilità che ipotesi <i>Carrier</i> sia vera prima di nuove informazioni = $2/3$	Probabilità che ipotesi <i>Non Carrier</i> sia vera prima di nuove informazioni = $1/3$
Probabilità Condizionale Probabilità che la nuova informazione (test negativo) sia vera a condizione che...	Probabilità che la nuova informazione (test negativo) sia presente se fosse vera l'ipotesi <i>Carrier</i> = $1/10$ (il test copre il 90 % delle mutazioni)	Probabilità che la nuova informazione (test negativo) sia presente se fosse vera l'ipotesi <i>Non Carrier</i> = circa 1
Probabilità Congiunta	probabilità a priori X probabilità condizionale $2/3$ X $1/10 = 2/30 = 1/15$	probabilità a priori X probabilità condizionale $1/3$ X $1 = 1/3$
Probabilità a posteriori	$(1/15) / (1/15 + 1/3) = 1/6$	$(1/3) / (1/15 + 1/3) = 5/6$

Esempio n 2 (risposta dopo Bayes)

Fibrosi cistica (Autosomica recessiva CF, OMIM 219700)



Quale è la probabilità che la probanda sia carrier di CF ?

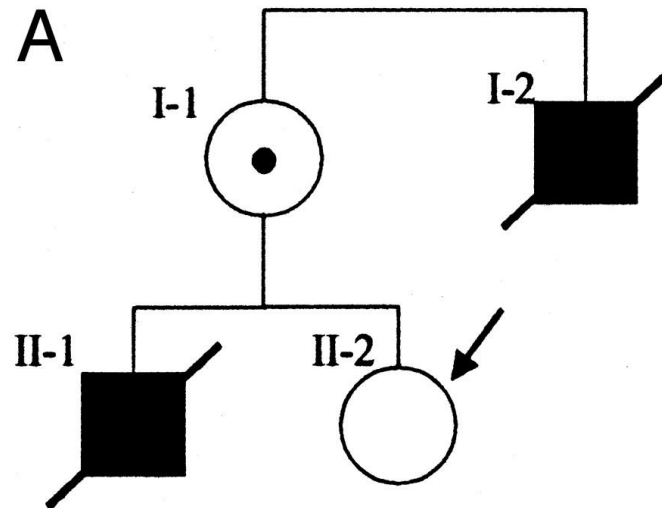
1/6 (poco più del 16 %)

Schema Generale

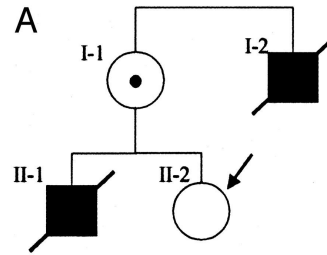
Ipotesi	A	B
Probabilità a priori	Probabilità che A sia vera prima di nuove informazioni	Probabilità che B sia vera prima di nuove informazioni
Probabilità Condizionale Probabilità che la nuova informazione sia vera a condizione che...	Si valuta la probabilità che la nuova informazione sia presente se fosse vera l'ipotesi A	Si valuta la probabilità che la nuova informazione sia presente se fosse vera l'ipotesi B
Probabilità Congiunta	= probabilità a priori X probabilità condizionale	= probabilità a priori X probabilità condizionale
Probabilità a posteriori	Probabilità che A sia vera dopo la nuova informazione	Probabilità che B sia vera dopo la nuova informazione

Esempio n 3

Distrofia di Duchenne (X-linked recessiva DMD, OMIM #310200)



La probanda si è sottoposta (ESITO NEGATIVO) al dosaggio della creatin-fosfo-chinasi, che risulta aumentata nel 67 % dei carrier, ma anche nel 5% dei non carrier
Quale è la probabilità che la probanda sia carrier di DMD ?



Ipotesi	Carrier	Non Carrier
Probabilità a priori	Probabilità che ipotesi <i>Carrier</i> sia vera prima di nuove informazioni = 0.5 (1/2)	Probabilità che ipotesi <i>Non Carrier</i> sia vera prima di nuove informazioni = 0.5 (1/2)
Probabilità Condizionale Probabilità che la nuova informazione (test negativo) sia vera a condizione che...	Probabilità che la nuova informazione (normale CPK) sia presente se fosse vera l'ipotesi <i>Carrier</i> = 0.33 (67% dei carrier hanno alta CPK)	Probabilità che la nuova informazione (normale CPK) sia presente se fosse vera l'ipotesi <i>Non Carrier</i> = 0.95 (5% dei carrier hanno alta CPK)
Probabilità Congiunta	probabilità a priori X probabilità condizionale $0.5 \times 0.33 = 0.165$	probabilità a priori X probabilità condizionale $0.5 \times 0.95 = 0.475$
Probabilità a posteriori	$(0.165) / (0.165 + 0.475) = 0.26$ (26 %)	$(0.475) / (0.165 + 0.475) = 0.74$ (74 %)

Conclusioni

- La statistica bayesiana è uno strumento molto importante in generale.
- Essa è molto usata, in particolare, dai genetisti medici per modificare il rischio ottenuto semplicemente dalla genetica mendeliana
- Il punto debole della statistica bayesiana risiede proprio nella solidità della probabilità “a priori”. Questo punto NON è debole in genetica, perché la probabilità “a priori” generalmente è fondata su basi molto solide (Mendel)