

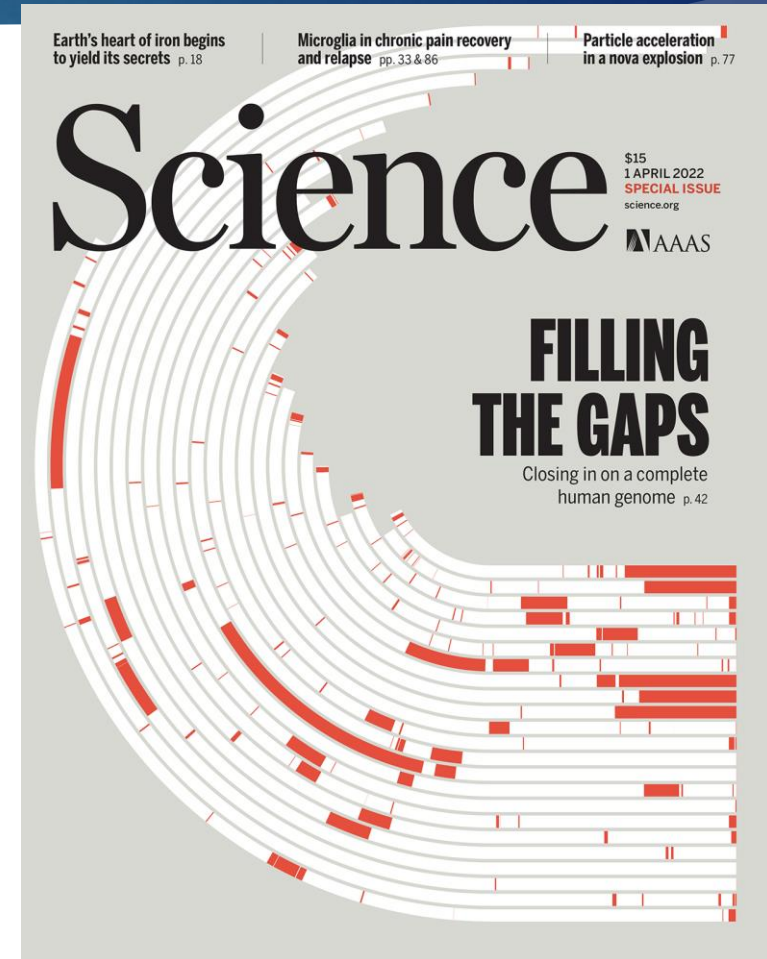
# Polygenic Risk Scores

Περικλής Μακρυθανάσης, MD, PhD, PD  
Επ. Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής | Εργ. Ιατρικής Γενετικής | Ιατρική Σχολή | ΕΚΠΑ

# Filling the gaps!!



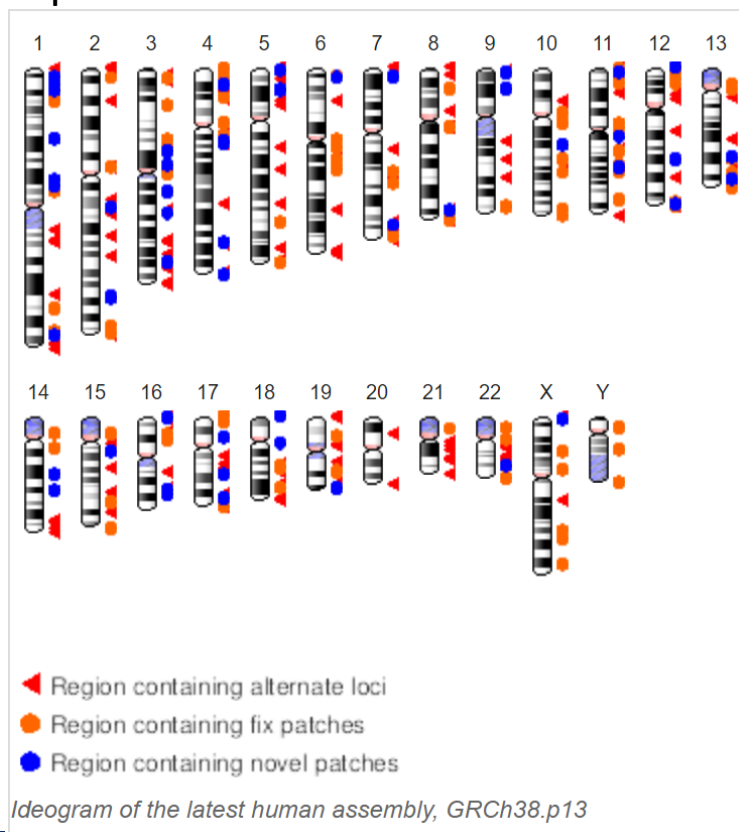
2000



2022

# Το ανθρώπινο γονιδίωμα είχε «κενά» (GRCh38.p13)

- Το απλοειδικό ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελείται από 3.000.000.000 νουκλεοτιδικές βάσεις χωρισμένο σε 23 χρωμοσώματα.



Chromosome	All scaffolds	Placed scaffolds	Unplaced scaffolds
1	231,223,641	230,481,121	742,520
2	240,863,511	240,548,241	315,270
3	198,255,541	198,100,144	155,397
4	189,962,376	189,752,667	209,709
5	181,358,067	181,265,378	92,689
6	170,078,524	170,078,524	0
7	158,970,135	158,970,135	0
8	144,768,136	144,768,136	0
9	122,084,564	121,790,553	294,011
10	133,263,006	133,263,006	0
11	134,634,058	134,533,742	100,316
12	133,137,821	133,137,821	0
13	97,983,128	97,983,128	0
14	91,660,769	90,568,149	1,092,620
15	85,089,576	84,641,328	448,248
16	83,378,703	81,805,944	1,572,759
17	83,481,871	82,920,216	561,655
18	80,089,650	80,089,650	0
19	58,440,758	58,440,758	0
20	63,944,268	63,944,268	0
21	40,088,623	40,088,623	0
22	40,181,019	39,159,782	1,021,237
X	154,893,034	154,893,034	0
Y	26,452,288	26,415,048	37,240
Un	4,328,403	na	4,328,403
<b>Genome</b>	<b>2,948,611,470</b>	<b>2,937,639,396</b>	<b>10,972,074</b>

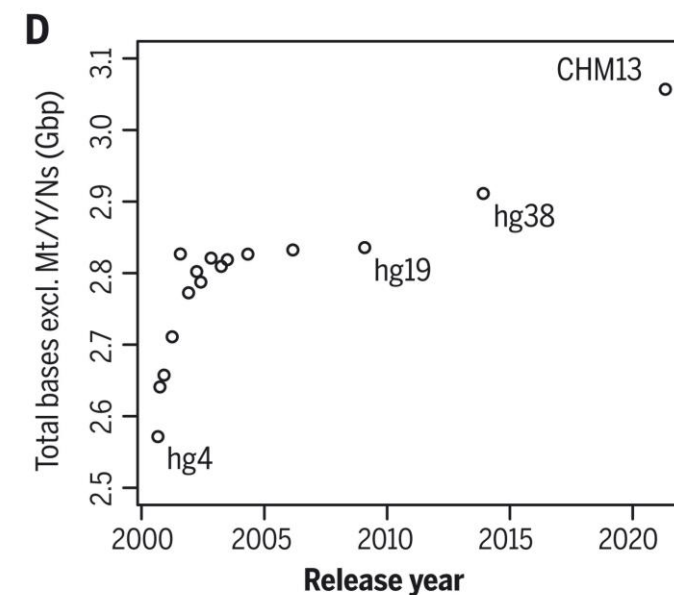
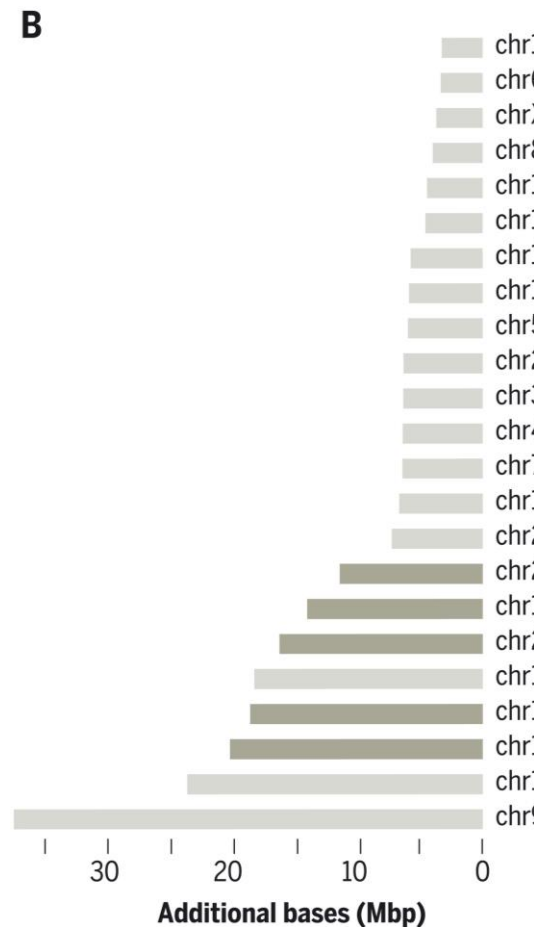
# The complete sequence of a human genome

## RESEARCH ARTICLE

### HUMAN GENOMICS

## The complete sequence of a human genome

Sergey Nurk<sup>1†</sup>, Sergey Koren<sup>1†</sup>, Arang Rhie<sup>1†</sup>, Mikko Rautiainen<sup>1†</sup>, Andrey V. Bzikadze<sup>2</sup>, Alla Mikheenko<sup>3</sup>, Mitchell R. Vollger<sup>4</sup>, Nicolas Altemose<sup>5</sup>, Lev Uralsky<sup>6,7</sup>, Ariel Gershman<sup>8</sup>, Sergey Aganezov<sup>9†</sup>, Savannah J. Hoyt<sup>10</sup>, Mark Diekhans<sup>11</sup>, Glennis A. Logsdon<sup>4</sup>, Michael Alonge<sup>9</sup>, Stylianos E. Antonarakis<sup>12</sup>, Matthew Borchers<sup>13</sup>, Gerard G. Bouffard<sup>14</sup>, Shelise Y. Brooks<sup>14</sup>, Gina V. Caldas<sup>15</sup>, Nae-Chyun Chen<sup>9</sup>, Haoyu Cheng<sup>16,17</sup>, Chen-Shan Chin<sup>18</sup>, William Chow<sup>19</sup>, Leonardo G. de Lima<sup>13</sup>, Philip C. Dishuck<sup>4</sup>, Richard Durbin<sup>19,20</sup>, Tatiana Dvorkina<sup>3</sup>, Ian T. Fiddes<sup>21</sup>, Giulio Formenti<sup>22,23</sup>, Robert S. Fulton<sup>24</sup>, Arkarachai Functammasan<sup>18</sup>, Erik Garrison<sup>11,25</sup>, Patrick G. S. Grady<sup>10</sup>, Tina A. Graves-Lindsay<sup>26</sup>

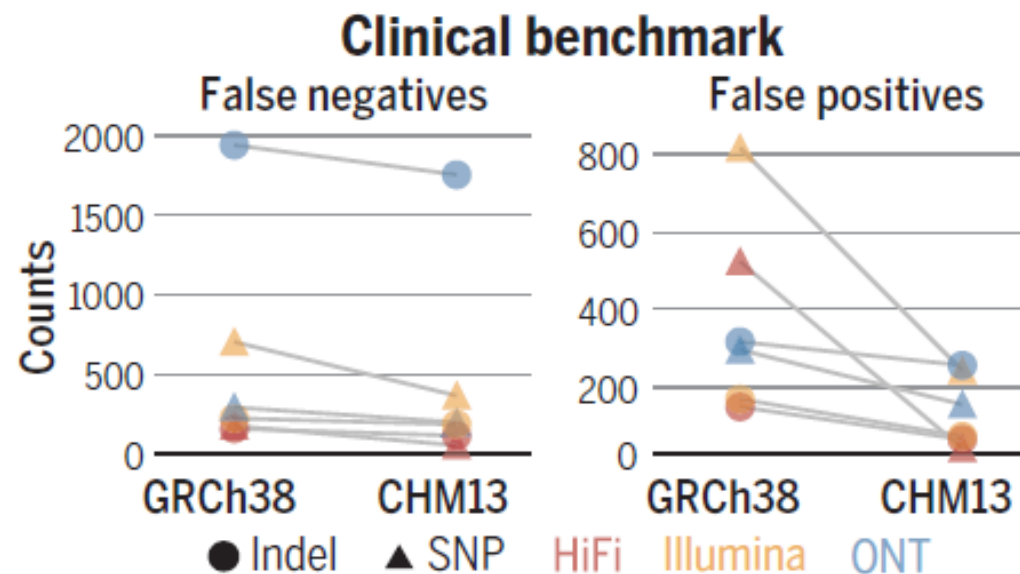


# A complete reference genome improves analysis of human genetic variation

## HUMAN GENOMICS

### A complete reference genome improves analysis of human genetic variation

Sergey Aganezov†, Stephanie M. Yan†, Daniela C. Soto†, Melanie Kirsche†, Samantha Zarate†, Pavel Avdeyev, Dylan J. Taylor, Kishwar Shafin, Alaina Shumate, Chunlin Xiao, Justin Wagner, Jennifer McDaniel, Nathan D. Olson, Michael E. G. Sauria, Mitchell R. Vollger, Arang Rhie, Melissa Meredith, Skylar Martin, Joyce Lee, Sergey Koren, Jeffrey A. Rosenfeld, Benedict Paten, Ryan Layer, Chen-Shan Chin, Fritz J. Sedlazeck, Nancy F. Hansen, Danny E. Miller, Adam M. Phillippy, Karen H. Miga, Rajiv C. McCoy\*, Megan Y. Dennis\*, Justin M. Zook\*, Michael C. Schatz\*



## HUMAN GENOMICS

# Segmental duplications and their variation in a complete human genome

Mitchell R. Vollger, Xavi Guitart, Philip C. Dishuck, Ludovica Mercuri, William T. Harvey, Ariel Gershman, Mark Diekhans, Arvis Sulovari, Katherine M. Munson, Alexandra P. Lewis, Kendra Hoekzema, David Porubsky, Ruiyang Li, Sergey Nurk, Sergey Koren, Karen H. Miga, Adam M. Phillippy, Winston Timp, Mario Ventura, Evan E. Eichler\*

## HUMAN GENOMICS

# From telomere to telomere: The transcriptional and epigenetic state of human repeat elements

Savannah J. Hoyt, Jessica M. Storer†, Gabrielle A. Hartley†, Patrick G. S. Grady†, Ariel Gershman†, Leonardo G. de Lima, Charles Limouse, Reza Halabian, Luke Wojenski, Matias Rodriguez, Nicolas Altemose, Arang Rhie, Leighton J. Core, Jennifer L. Gerton, Wojciech Makalowski, Daniel Olson, Jeb Rosen, Arian F. A. Smit, Aaron F. Straight, Mitchell R. Vollger, Travis J. Wheeler, Michael C. Schatz, Evan E. Eichler, Adam M. Phillippy, Winston Timp, Karen H. Miga, Rachel J. O'Neill\*

## HUMAN GENOMICS

# Complete genomic and epigenetic maps of human centromeres

Nicolas Altemose, Glennis A. Logsdon†, Andrey V. Bzikadze†, Pragma Sidhwani†, Sasha A. Langley†, Gina V. Caldas†, Savannah J. Hoyt, Lev Uralsky, Fedor D. Ryabov, Colin J. Shew, Michael E. G. Sauria, Matthew Borchers, Ariel Gershman, Alla Mikheenko, Valery A. Shepelev, Tatiana Dvorkina, Olga Kunyavskaya, Mitchell R. Vollger, Arang Rhie, Ann M. McCartney, Mobin Asri, Ryan Lorig-Roach, Kishwar Shafin, Julian K. Lucas, Sergey Aganezov, Daniel Olson, Leonardo Gomes de Lima, Tamara Potapova, Gabrielle A. Hartley, Marina Haukness, Peter Kerpedjiev, Fedor Gusev, Kristof Tigyi, Shelise Brooks, Alice Young, Sergey Nurk, Sergey Koren, Sofie R. Salama, Benedict Paten, Evgeny I. Rogaev, Aaron Streets, Gary H. Karpen, Abby F. Dernburg, Beth A. Sullivan, Aaron F. Straight, Travis J. Wheeler, Jennifer L. Gerton, Evan E. Eichler, Adam M. Phillippy, Winston Timp, Megan Y. Dennis, Rachel J. O'Neill, Justin M. Zook, Michael C. Schatz, Pavel A. Pevzner, Mark Diekhans, Charles H. Langley, Ivan A. Alexandrov\*, Karen H. Miga\*

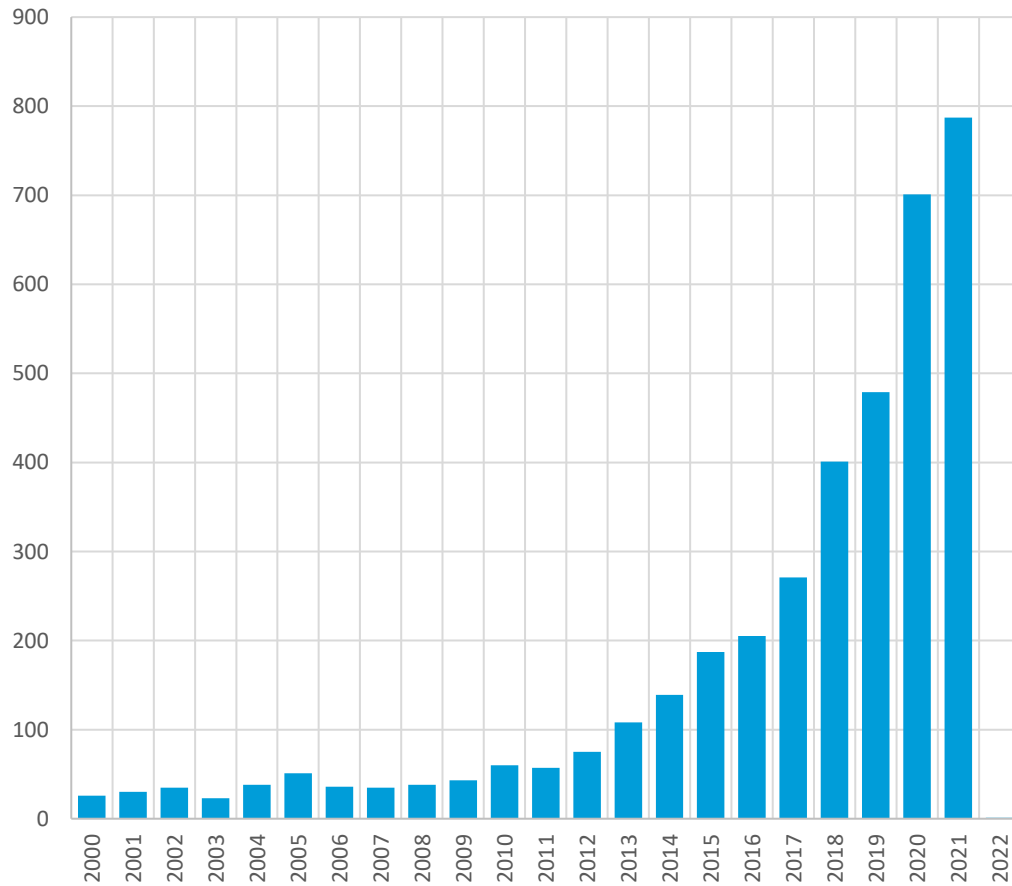
## HUMAN GENOMICS

# Epigenetic patterns in a complete human genome

Ariel Gershman, Michael E. G. Sauria, Xavi Guitart, Mitchell R. Vollger, Paul W. Hook, Savannah J. Hoyt, Miten Jain, Alaina Shumate, Roham Razaghi, Sergey Koren, Nicolas Altemose, Gina V. Caldas, Glennis A. Logsdon, Arang Rhie, Evan E. Eichler, Michael C. Schatz, Rachel J. O'Neill, Adam M. Phillippy, Karen H. Miga\*, Winston Timp\*

# Polygenic Risk Scores (PRS) γιατί τώρα;

Pubmed: Polygenic Risk Score



GENOME UK  
The future of healthcare



Genetics in the NHS	ADD challenge	UK Biobank
Clinical diagnostic testing for NHS patients embedding WGS into routine care for the first time	Long-term prospective cohort for early detection research at an unprecedented scale	World leading long-term prospective cohort research
Provision of genomic testing across the UK, including at least <b>500,000</b> whole genomes in England by 2024	<b>5 million</b> participants	<b>500,000</b> participants healthy at the time of recruitment
Whole genome sequencing and non-whole	Genotyping – PRS	Whole exome sequencing and whole genome



EU SCIENCE HUB

The European Commission's science and knowledge service

Commission > EU Science Hub > Publication > Genome Wide Association Studies Polygenic Scores and Social Science Genetics Overview

About Us Research Knowledge Working With Us Procurement News & Events Our Community

Knowledge

Knowledge & competence centres

Scientific tools & databases

Publications

Policy & measurement

Skills & technologies

Support

## Genome-wide association studies, polygenic scores and social science genetics: overview and policy implications

### Abstract:

Recent developments in genetics are opening unprecedented possibilities to understand the physical and mental health of individuals. Moreover, with the advent of genome editing techniques it has become possible to introduce subtle changes in the DNA and thus to intervene in the combined sets of traits of an individual, including the curing of certain

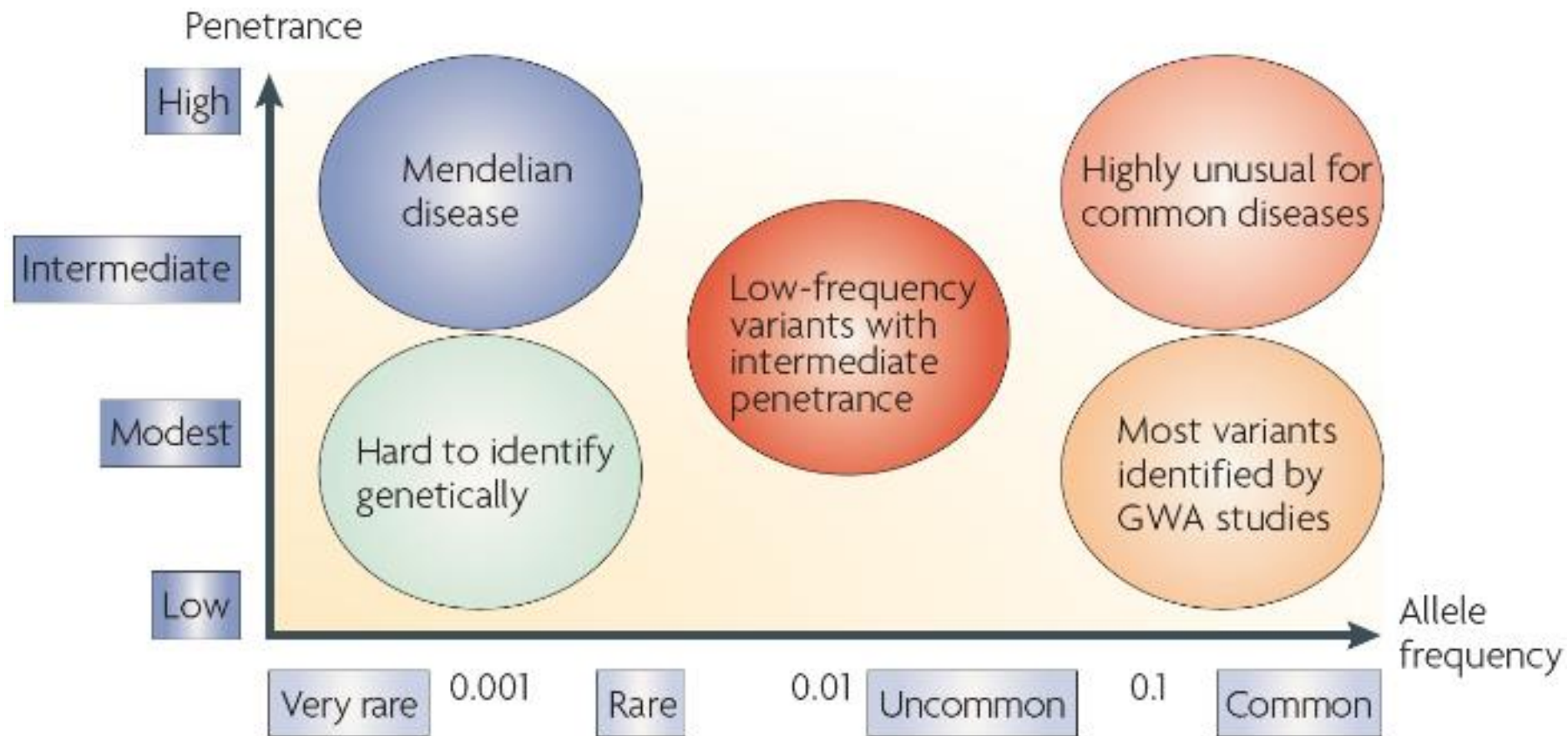
R  
S  
P  
B  
P  
R  
H  
G

# Polygenic Risk Scores: ορισμοί

- genome.gov (NIH) : “ A polygenic risk score is one way by which people can learn about their risk of developing a disease, based on the total number of changes related to the disease. ”
- CDC : “ An example of precision health, polygenic risk scores combine the different versions of many genes you have that are related to a specific disease. ”
- NHS : “ Polygenic risk scores are a way to measure and quantify the effects of many gene variants on an individual’s phenotype. In other words, they estimate a person’s predisposition to a certain condition or trait based on genetic variants throughout the genome. ”



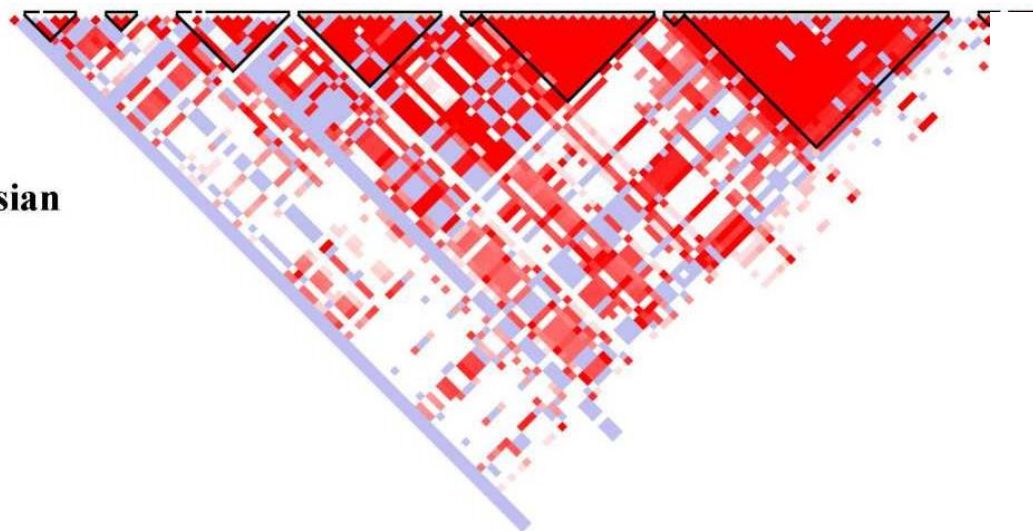
# PRS => πολυπαραγοντικά νοσήματα



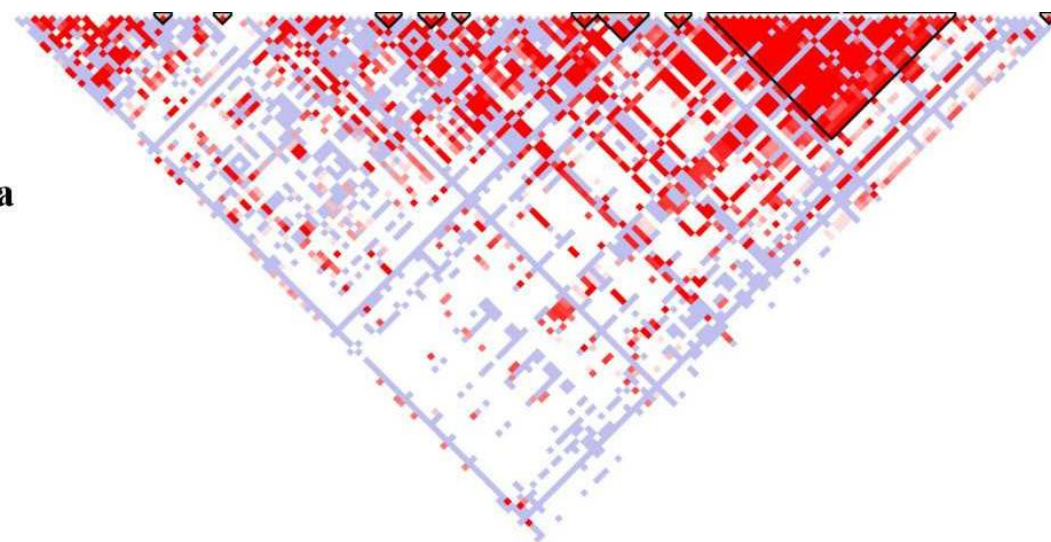
# Linkage disequilibrium / ανισορροπία σύνδεσης



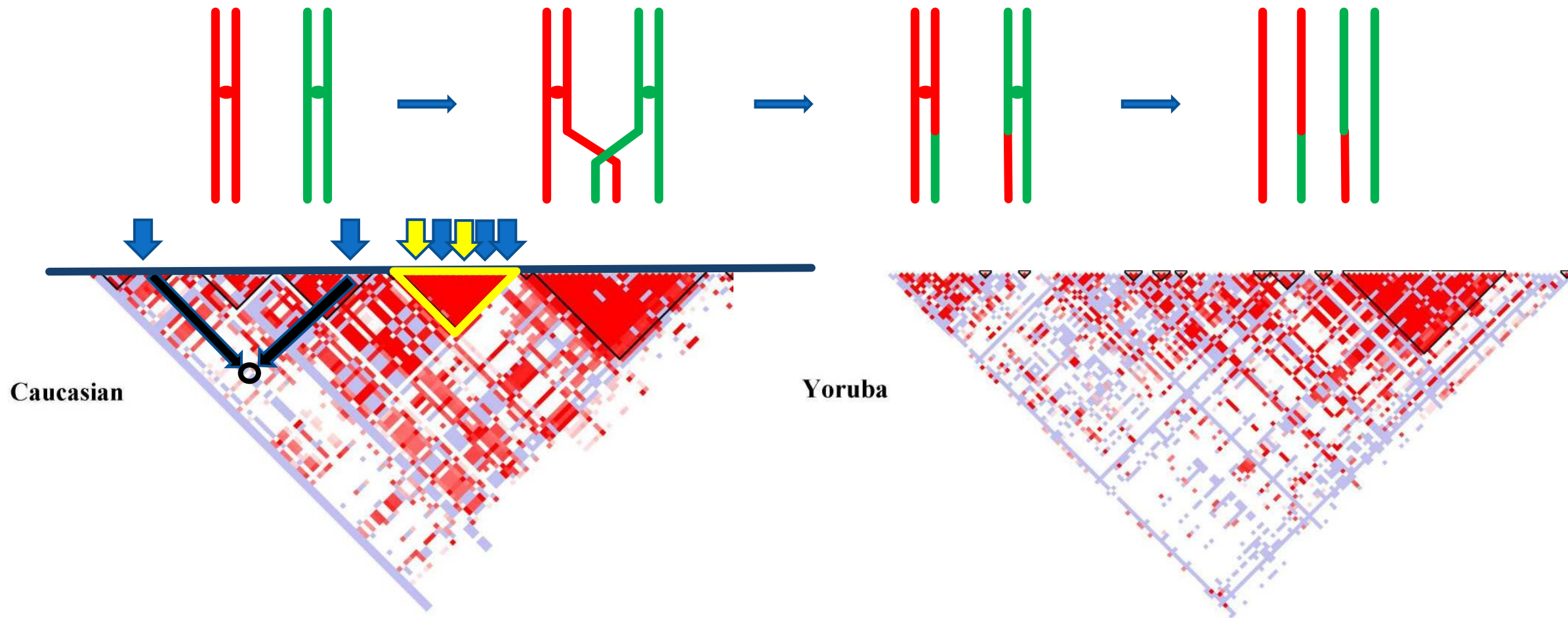
Caucasian



Yoruba



# Linkage disequilibrium / ανισορροπία σύνδεσης



# Το παράδειγμα του γονιδίου *FTO* (Fat Mass- And Obesity-associated Gene)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

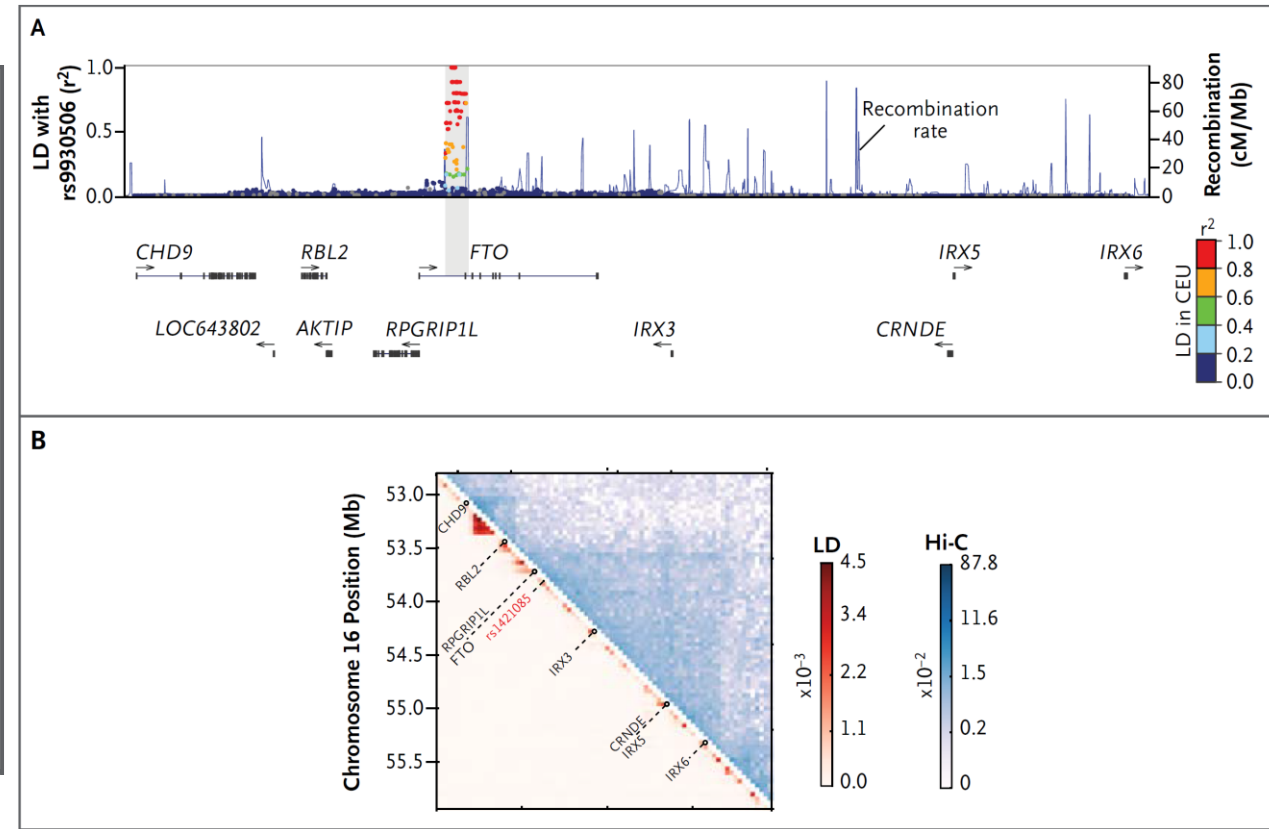
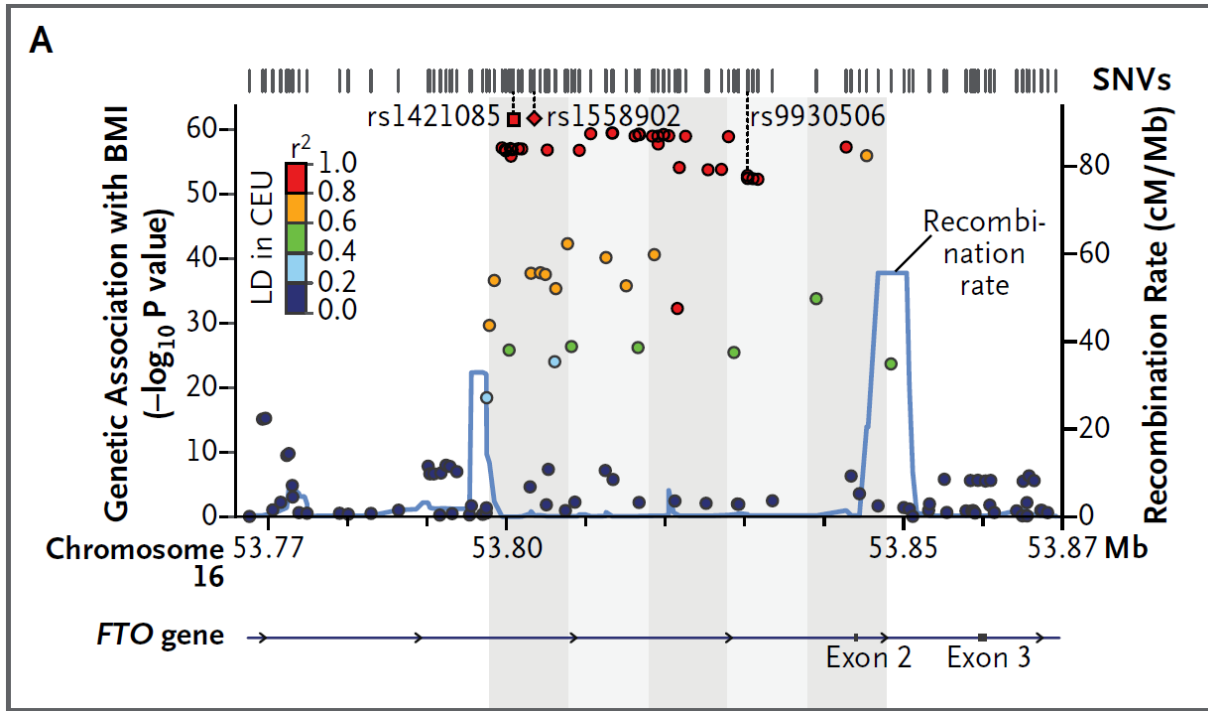
## *FTO* Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans

Melina Claussnitzer, Ph.D., Simon N. Dankel, Ph.D., Kyoung-Han Kim, P. Gerald Quon, Ph.D., Wouter Meuleman, Ph.D., Christine Haugen, M.S. Viktoria Glunk, M.Sc., Isabel S. Sousa, M.Sc., Jacqueline L. Beaudry, Ph.D., Vijitha Puvindran, B.Sc., Nezar A. Abdennur, M.Sc., Jannel Liu, B.Sc., Per-Arne Svensson, Ph.D., Yi-Hsiang Hsu, Ph.D., Daniel J. Drucker, M.D., Gunnar Mellgren, M.D., Ph.D., Chi-Chung Hui, Ph.D., Hans Hauner, M.D., and Manolis Kellis, Ph.D.

### STUDY DESIGN

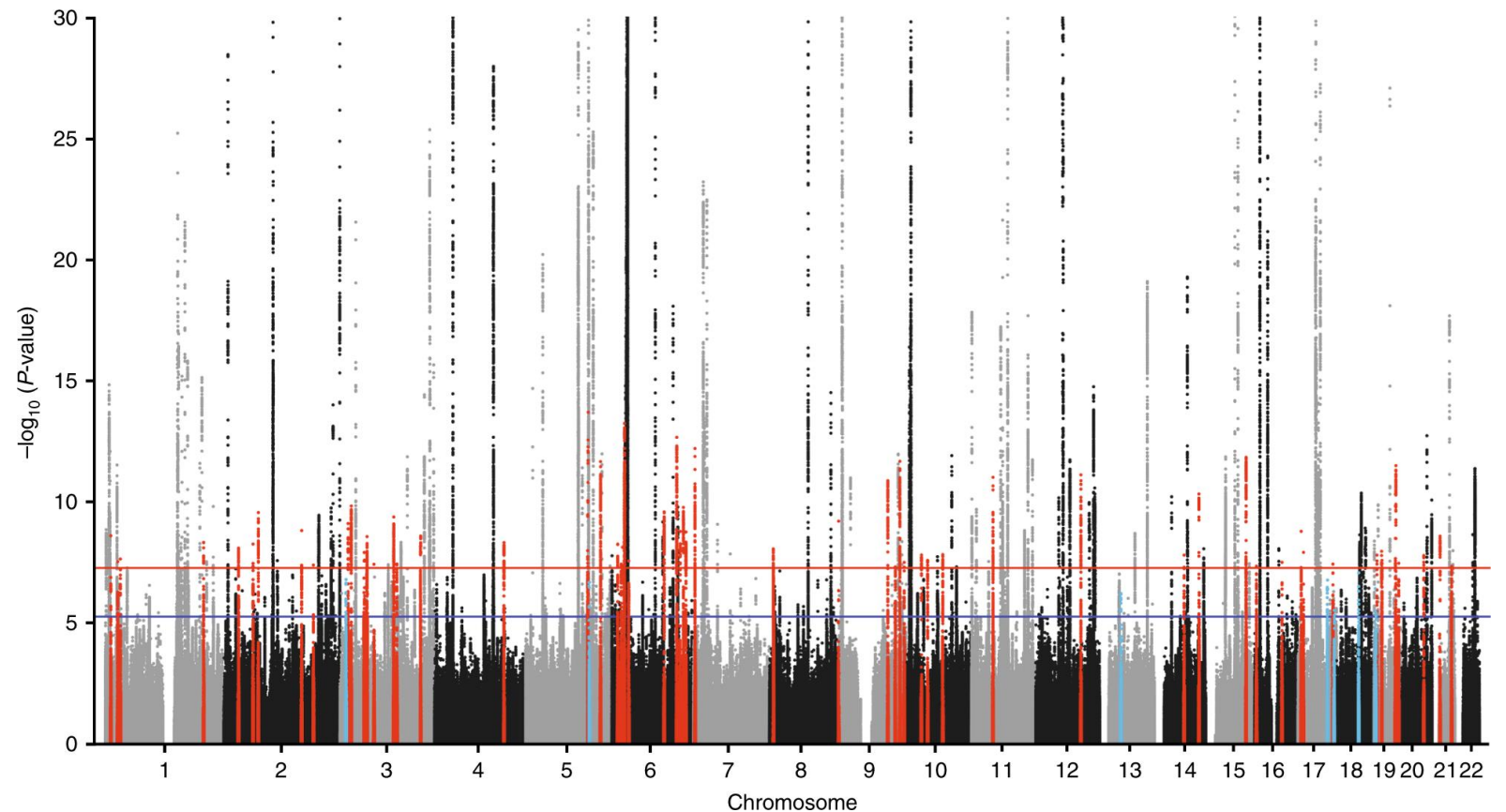
We used techniques of epigenomics, comparative genomics, human genetics, genome editing, and directed perturbations in samples from patients and from mice to dissect the regulatory circuitry and mechanistic basis of the *FTO* obesity-associated locus. Our methods are described in detail in the Methods section in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org.

*FTO* => *IRX3* και *IRX5*



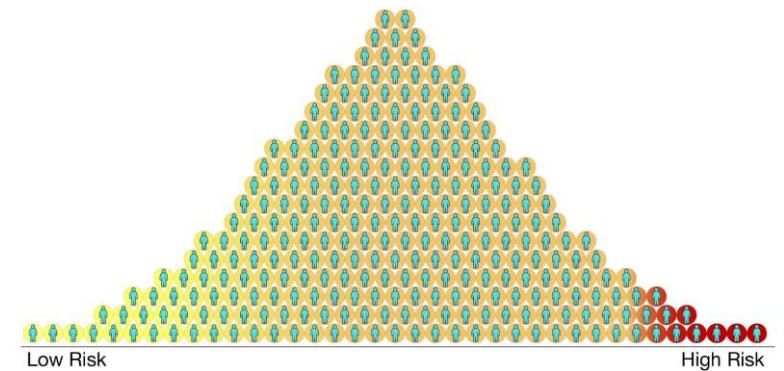
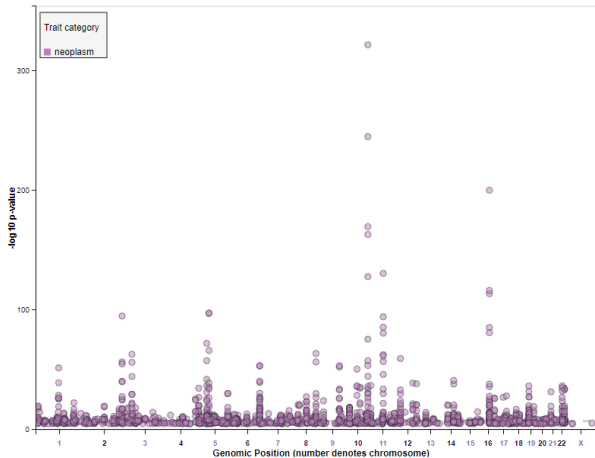
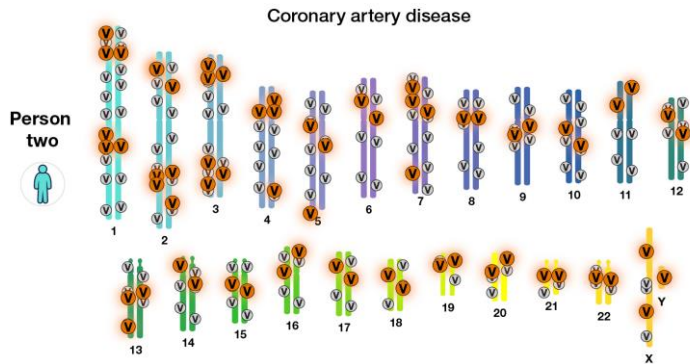
# GWAS

- Manhattan Plot
- Κάθε σημείο αντιπροσωπεύει ένα τεστ για ένα SNP
- Ο οριζόντιος άξονας αντιπροσωπεύει τα χρωμοσώματα
- Ο κάθετος άξονας είναι ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της τιμής  $p$

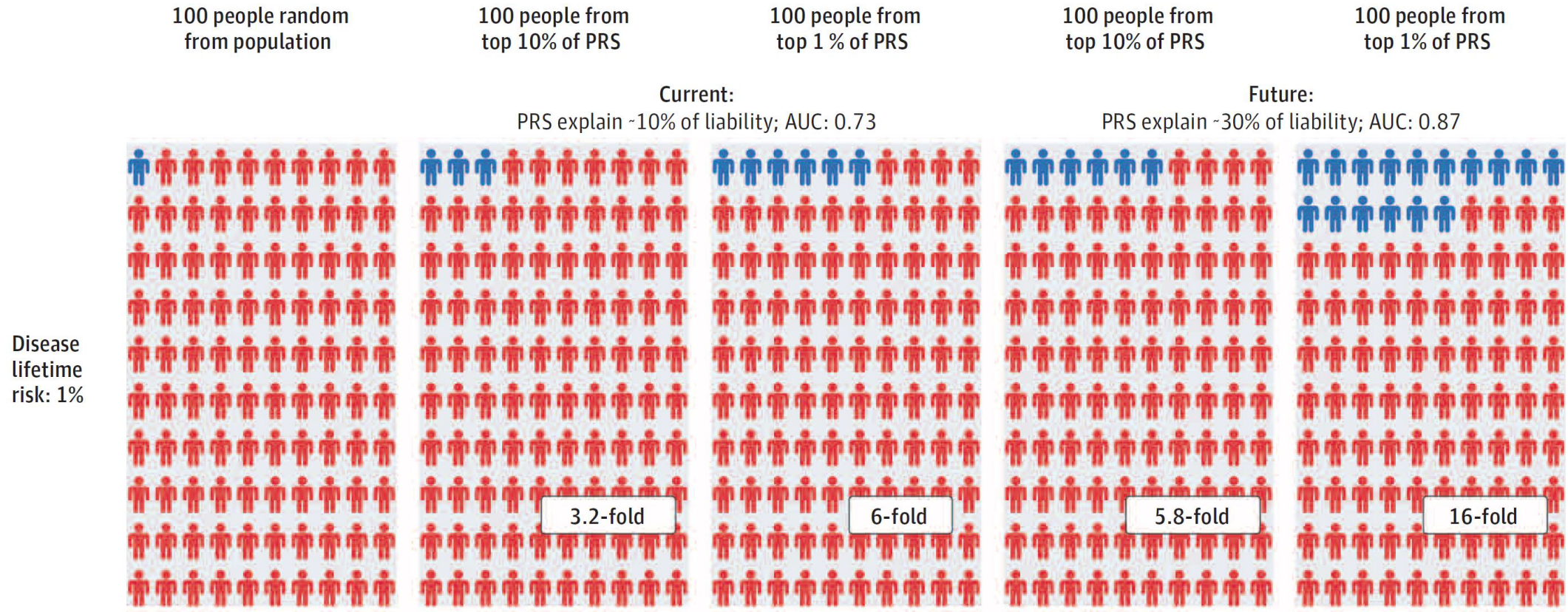


# GWAS => PRS

- Συγκεντρώνονται στοιχεία από πολλές GWAS
- Γίνεται μετα-ανάλυση με το σύνολο των δεδομένων (πολλαπλές στατιστικές αναλύσεις μεταξύ των οποίων και imputation)
- Σταθμίζονται τα SNP με βάση την p-value και με περαιτέρω στατιστικές αναλύσεις συνδυάζονται επιλέγονται κάποια από αυτά ώστε να καταλήξουν σε ένα και μόνο αριθμό.
- Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια κατανομή των ασθενών σε ασθενείς υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για το μελετούμενο χαρακτηριστικό



# PRS : Εκτιμώμενη χρησιμότητα





# PRS : Εκτιμώμενη χρησιμότητα

100 people random from population

100 people from top 10% of PRS

100 people from top 1% of PRS

100 people from top 10% of PRS

100 people from top 1% of PRS

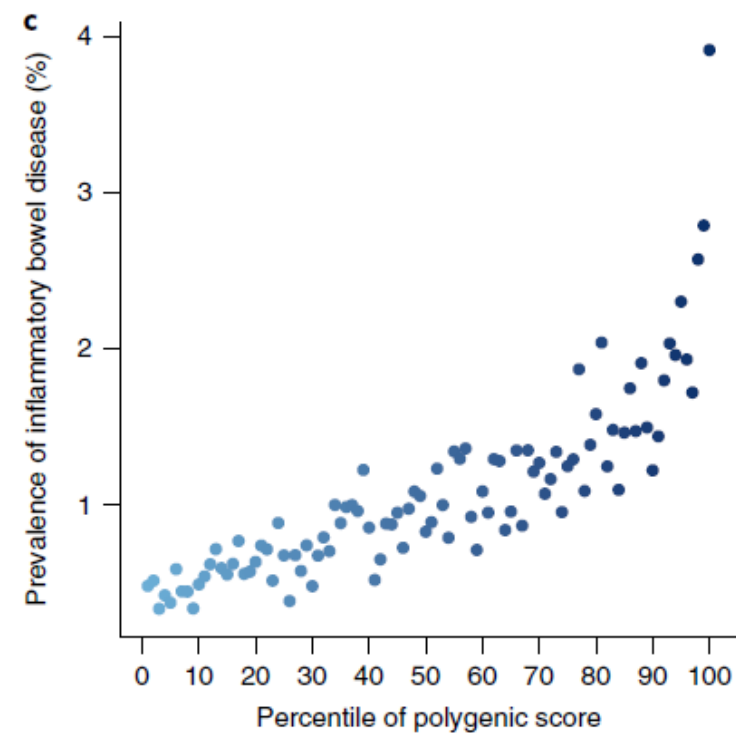
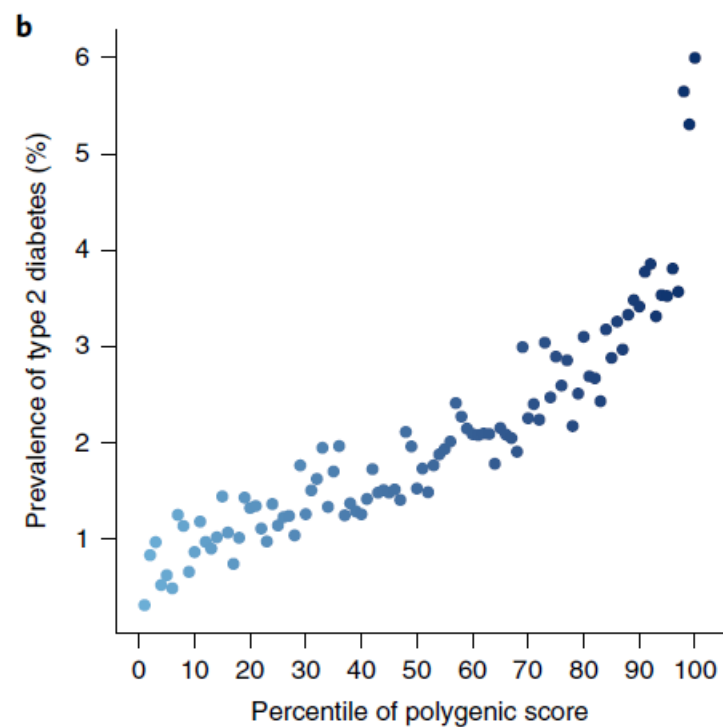
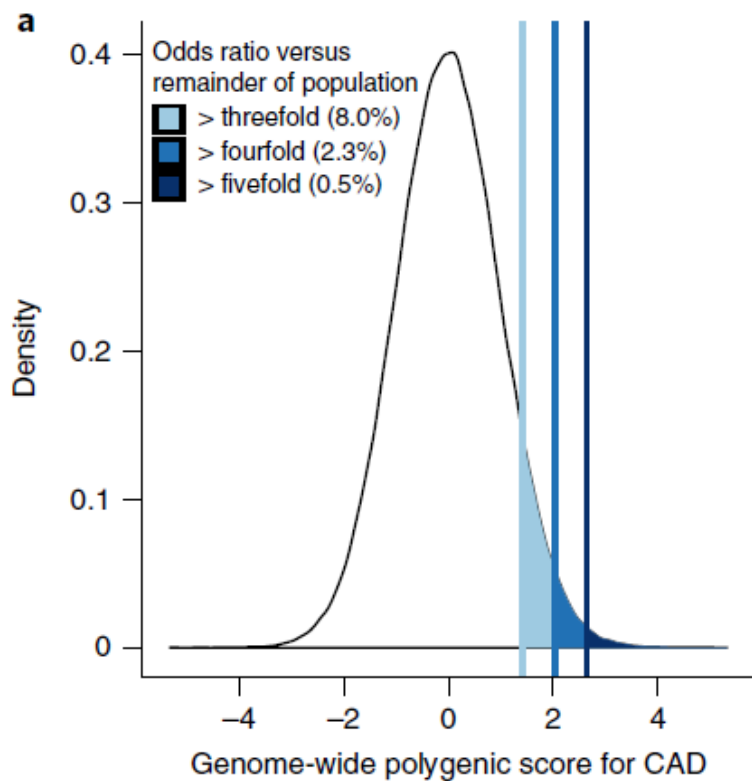
Disease lifetime risk: 10%



## Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations

Amit V. Khera<sup>1,2,3,4,5</sup>, Mark Chaffin<sup>4,5</sup> , Krishna G. Aragam<sup>1,2,3,4</sup>, Mary E. Haas<sup>4</sup>, Carolina Roselli<sup>4</sup> ,  
Seung Hoan Choi<sup>4</sup>, Pradeep Natarajan<sup>2,3,4</sup> , Eric S. Lander<sup>4</sup>, Steven A. Lubitz<sup>2,3,4</sup> ,  
Patrick T. Ellinor<sup>2,3,4</sup>  and Sekar Kathiresan<sup>1,2,3,4\*</sup> 

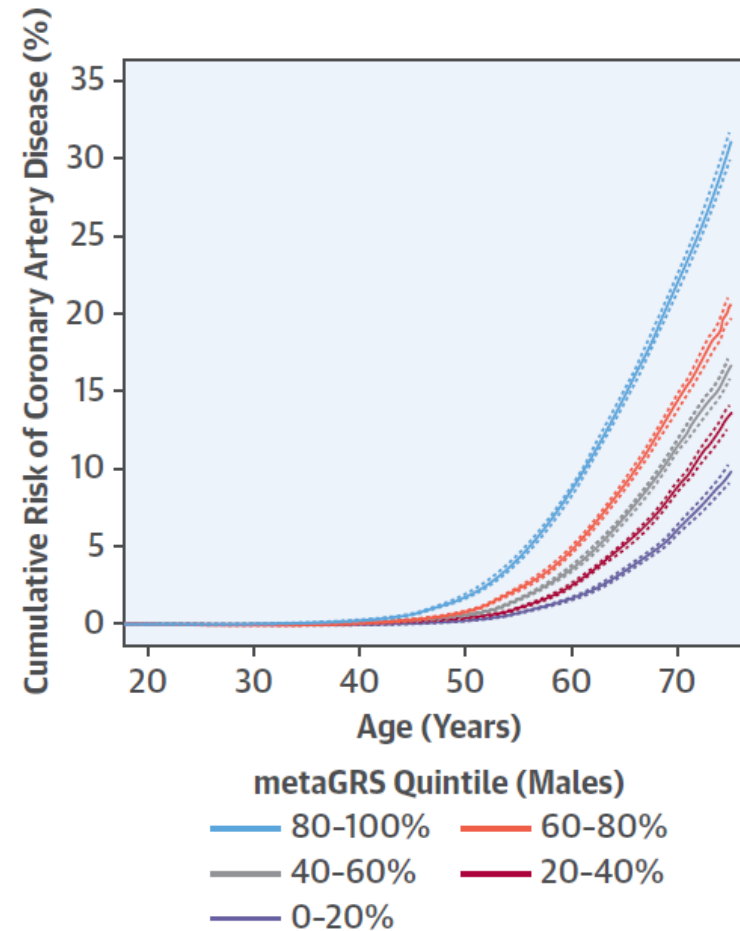
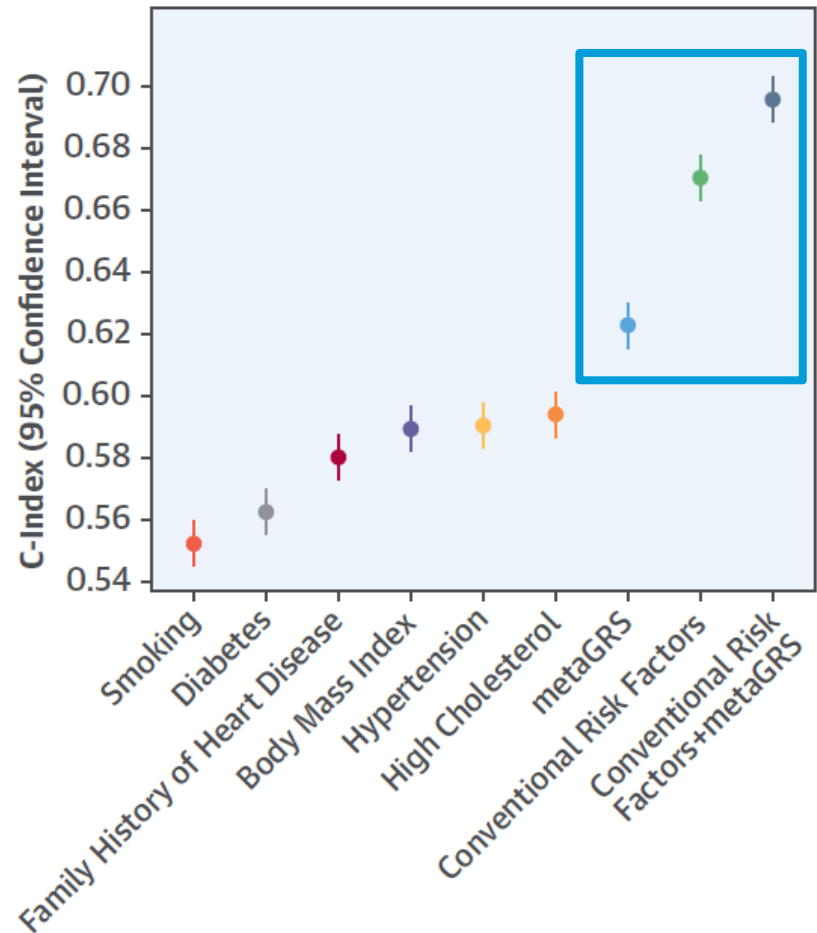
# Polygenic Risk Scores | Στεφανιαία ν., ΣΔ, ΦΝΕ



# PRS και στεφανιαία νόσος (I)

## Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults

Implications for Primary Prevention



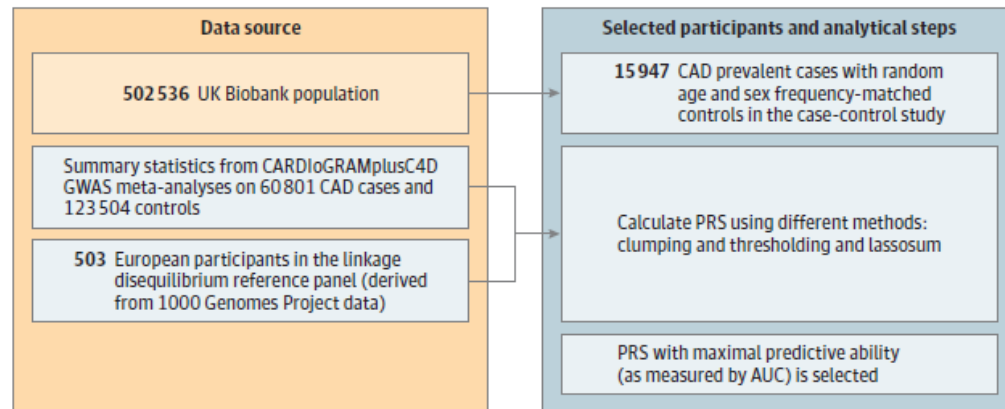
# Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease

Joshua Elliott, MBBS, MSc; Barbara Bodinier, MSc; Tom A. Bond, MBBS; Marc Chadeau-Hyam, PhD; Evangelos Evangelou, PhD; Karel G. M. Moons, PhD; Abbas Dehghan, MD, PhD; David C. Muller, PhD; Paul Elliott, MBBS, PhD; Ioanna Tzoulaki, PhD

## PRS και στεφανιαία νόσος (II)

Figure 1. Study Design and Flowchart for Coronary Artery Disease (CAD)

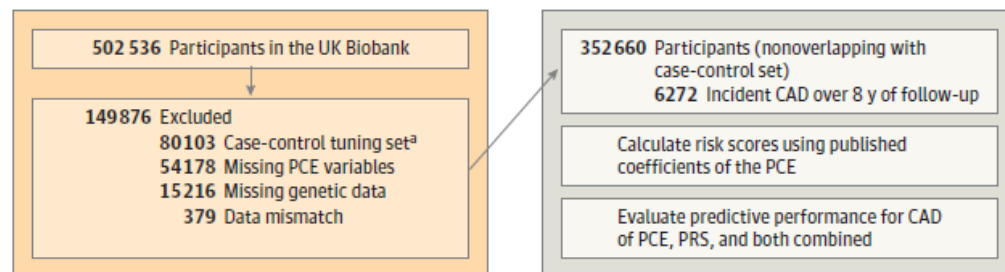
### A Selection of PRS in case-control study



C statistics

PRS + PCE: 0.78 (95% CI, 0.77-0.79)
PCE: 0.76 (95% CI, 0.75-0.77)
PRS + age + sex: 0.76 (95% CI, 0.75-0.76)
Age + sex: 0.73 (95% CI, 0.72-0.74)
PRS: 0.61 (95% CI, 0.60-0.62)

### B Cohort study



### C statistics

PRS + PCE: 0.78 (95% CI, 0.77-0.79)
PCE: 0.76 (95% CI, 0.75-0.77)
PRS + age + sex: 0.76 (95% CI, 0.75-0.76)
Age + sex: 0.73 (95% CI, 0.72-0.74)
PRS: 0.61 (95% CI, 0.60-0.62)

# PRS και στεφανιαία νόσος (III)

JAMA | Original Investigation

## Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease

Jonathan D. Mosley, MD, PhD; Deepak K. Gupta, MD, MSCI; Jingyi Tan, MA; Jie Yao, MD, MS; Quinn S. Wells, MD, PharmD; Christian M. Shaffer, BS; Suman Kundu, DSc; Cassianne Robinson-Cohen, PhD; Bruce M. Psaty, MD; Stephen S. Rich, PhD; Wendy S. Post, MD, MS; Xluqing Guo, PhD; Jerome I Rotter, MD; Dan M. Roden, MD; Robert E. Gerszten, MD; Thomas J. Wang, MD

Table 1. Baseline Characteristics of the ARIC and MESA Cohorts

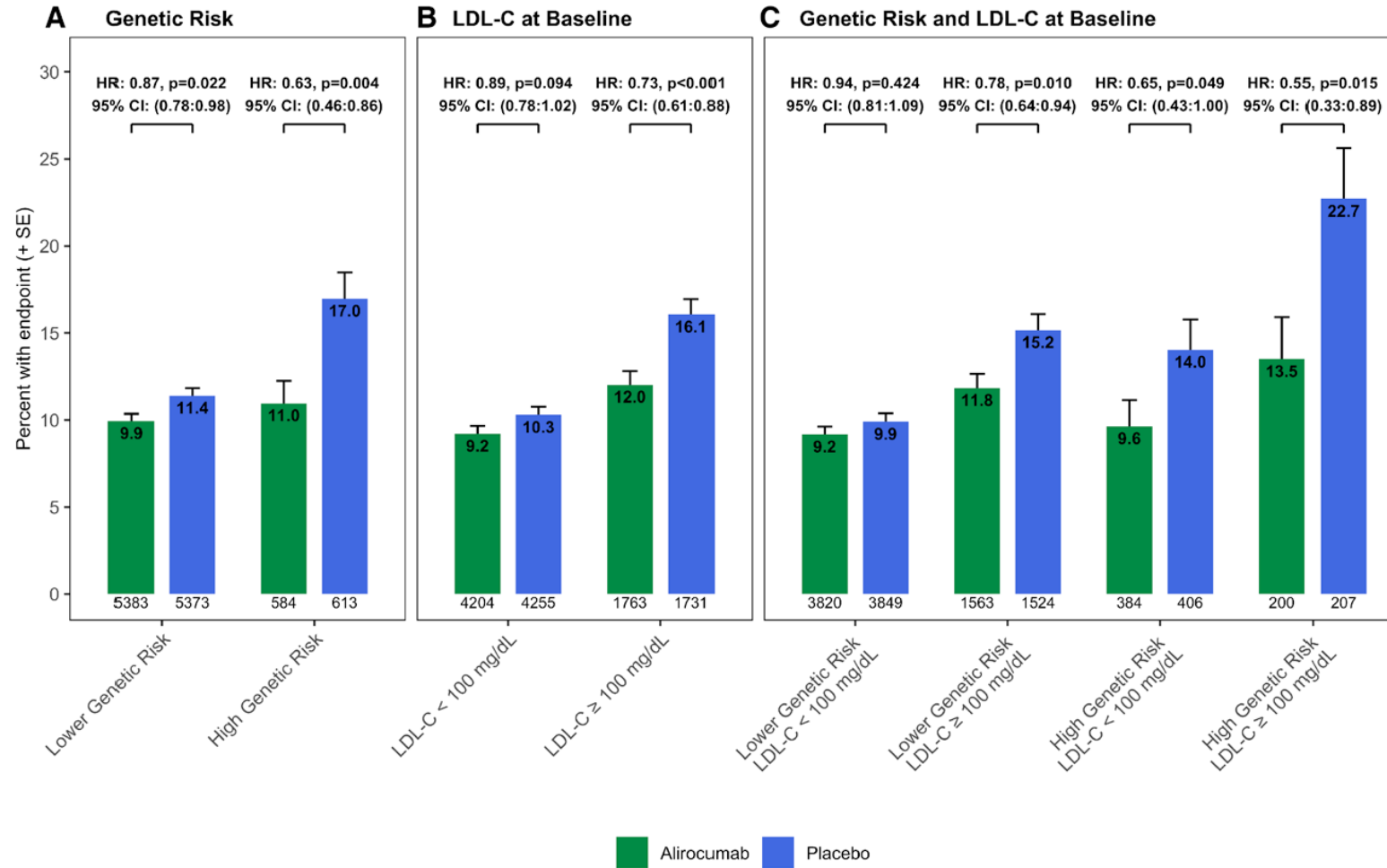
Characteristic	No. (%) of Participants	
	ARIC (n = 4847) <sup>a</sup>	MESA (n = 2390) <sup>a</sup>
Men	2113 (43.6)	1142 (47.8)
Women	2734 (56.4)	1248 (52.2)
Age, mean (SD), y	62.9 (5.6)	61.8 (9.6)
Total cholesterol, mean (SD), mg/dL	202.3 (36.0)	196.3 (35.2)
HDL cholesterol, mean (SD), mg/dL	50.2 (16.5)	52.5 (15.7)
Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg	125.5 (18.2)	122.8 (20.0)
Taking antihypertensive medications	1400 (28.9)	768 (32.1)
Taking statin medication	472 (9.7)	397 (16.6)
Current smoker	689 (14.2)	284 (11.9)
Type 2 diabetes	201 (6.0)	120 (5.0)
High estimated 10-y risk, >7.5% <sup>b</sup>		
Maternal or paternal family history of CHD <sup>c</sup>		
Maternal or paternal premature CHD <sup>d</sup>		
Completed high school		

Table 4. C Statistics Evaluating the Performance of the Polygenic Risk Score in ARIC and MESA

Model	C Statistic (95% CI) <sup>a</sup>	
	ARIC	MESA
5 principal components + PRS <sup>b</sup>	0.549 (0.521-0.571)	0.587 (0.532-0.623)
Age + sex + 5 principal components	0.663 (0.638-0.684)	0.646 (0.600-0.681)
Age + sex + 5 principal components + PRS	0.669 (0.644-0.691)	0.672 (0.627-0.705)
Base model <sup>c</sup>	0.701 (0.679-0.722)	0.660 (0.613-0.694)
Base model + PRS	0.700 (0.677-0.721)	0.681 (0.637-0.715)
Base model + PRS: Top 10% <sup>d</sup>	0.700 (0.676-0.721)	0.675 (0.63-0.711)
Base model + PRS: Top 20% <sup>d</sup>	0.700 (0.675-0.721)	0.670 (0.625-0.703)
Base model + family history	0.705 (0.681-0.725)	NA

# PRS στεφανιαία νόσος | κλινική μελέτη

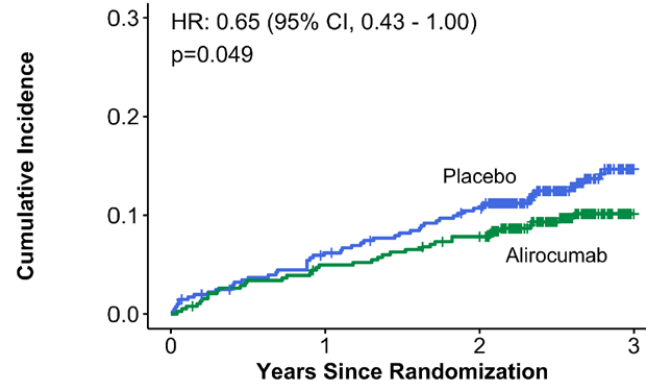
Patients With High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit From Alirocumab Treatment in the ODYSSEY OUTCOMES Trial



# PRS στεφανιαία νόσος | κλινική μελέτη

## Patients With High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit From Alirocumab Treatment in the ODYSSEY OUTCOMES Trial

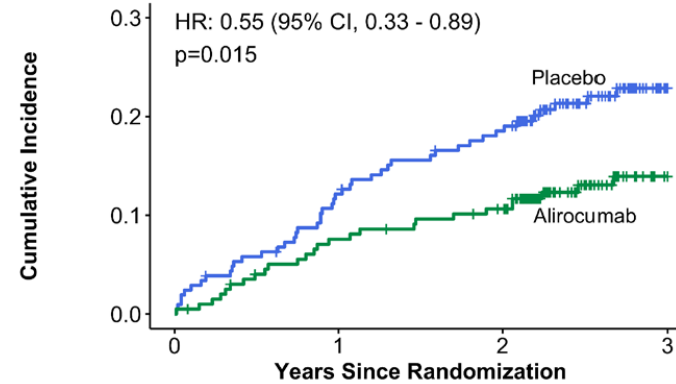
**A High Genetic Risk & LDL-C < 100 (mg/dL)**



No. at risk

Placebo	406	377	355	146
Alirocumab	384	363	350	138

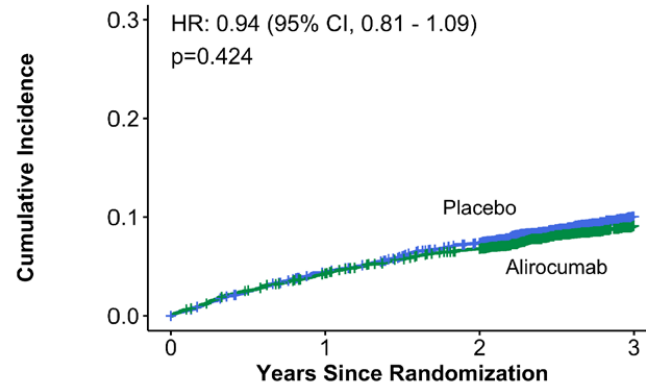
**B High Genetic Risk & LDL-C ≥ 100 (mg/dL)**



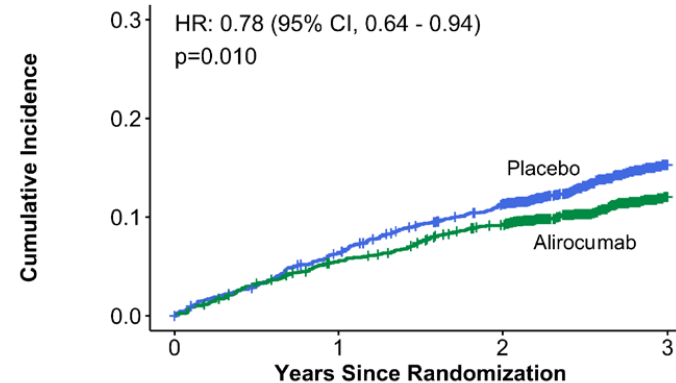
No. at risk

Placebo	207	180	165	63
Alirocumab	200	182	173	79

**C Lower Genetic Risk & LDL-C < 100 (mg/dL)**



**D Lower Genetic Risk & LDL-C ≥ 100 (mg/dL)**





# Καρκίνος του Μαστού

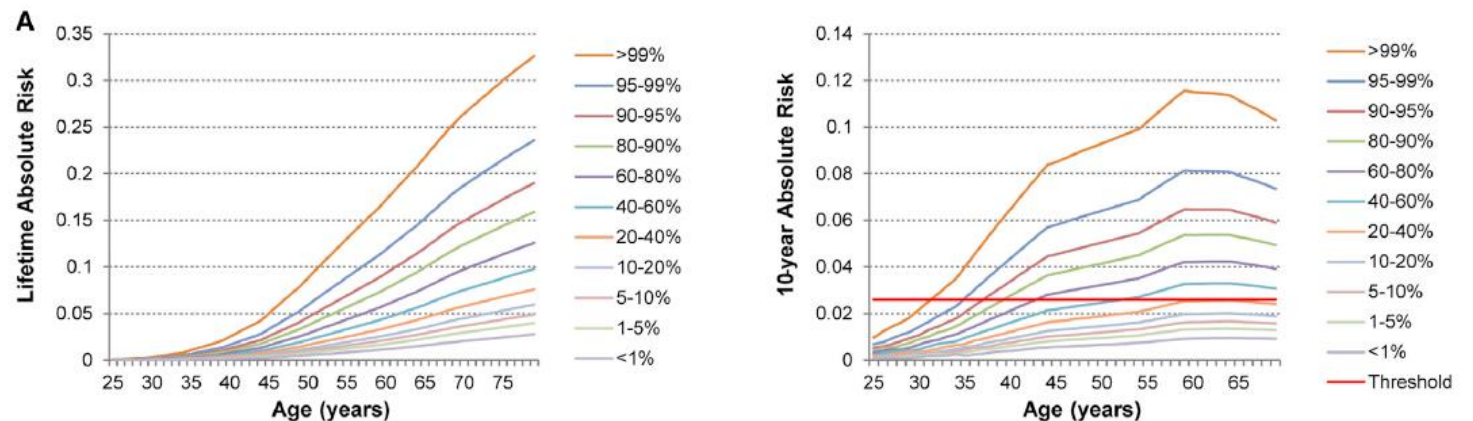
- Χρησιμοποιώντας 313 SNPs δημιούργησαν risk score που στις ασθενείς που βρίσκονται στο ανώτερο 1% του πληθυσμού προβλέπει 2 έως 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.
- Στην ίδια μελέτη προβλέπουν ότι τα 313 SNP που ταυτοποιήθηκαν ανακαλύπτουν περίπου το 50% της κληρονομικότητας που προβλέπεται ότι υπάρχει.

## ARTICLE

### Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes

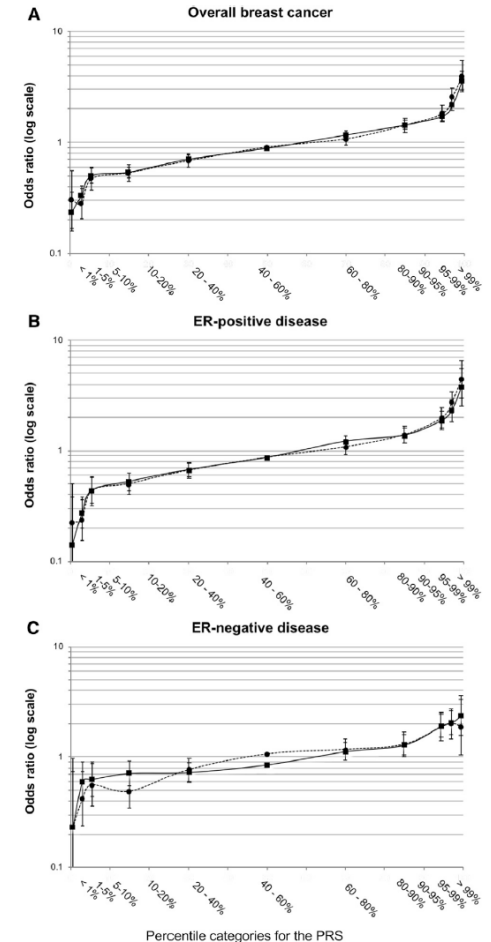
Nasim Mavaddat,<sup>1,\*</sup> Kyriaki Michailidou,<sup>1,2</sup> Joe Dennis,<sup>1</sup> Michael Lush,<sup>1</sup> Laura Fachal,<sup>3</sup> Andrew Lee,<sup>1</sup> Jonathan P. Tyrer,<sup>3</sup> Ting-Huei Chen,<sup>4</sup> Qin Wang,<sup>1</sup> Manjeet K. Bolla,<sup>1</sup> Xin Yang,<sup>1</sup> Muriel A. Adank,<sup>5</sup> Thomas Ahearn,<sup>6</sup> Kristiina Aittomäki,<sup>7</sup> Jamie Allen,<sup>1</sup> Irene L. Andrulis,<sup>8,9</sup> Hoda Anton-Culver,<sup>10</sup> Natalia N. Antonenkova,<sup>11</sup> Volker Arndt,<sup>12</sup> Kristan J. Aronson,<sup>13</sup> Paul L. Auer,<sup>14,15</sup> Päivi Auvinen,<sup>16,17,18</sup> Myrto Barrdahl,<sup>19</sup> Laura E. Beane Freeman,<sup>6</sup> Matthias W. Beckmann,<sup>20</sup> Sabine Behrens,<sup>19</sup> Javier Benitez,<sup>21,22</sup> Marina Bermisheva,<sup>23</sup> Leslie Bernstein,<sup>24</sup> Carl Blomqvist,<sup>25,26</sup> Natalia V. Bogdanova,<sup>11,27,28</sup> Stig E. Bojesen,<sup>29,30,31</sup> Bernardo Bonanni,<sup>32</sup> Anne-Lise Børresen-Dale,<sup>33,34</sup> Hiltrud Brauch,<sup>35,36,37</sup> Michael Bremer,<sup>27</sup> Hermann Brenner,<sup>12,37,38</sup> Adam Brentnall,<sup>39</sup> Ian W. Brock,<sup>40</sup> Angela Brooks-Wilson,<sup>41,42</sup> Sara Y. Brucker,<sup>43</sup> Thomas Brüning,<sup>44</sup> Barbara Burwinkel,<sup>45,46</sup> Daniele Campa,<sup>19,47</sup> Brian D. Carter,<sup>48</sup> Jose E. Castelao,<sup>49</sup> Stephen J. Chanock,<sup>6</sup> Rowan Chlebowski,<sup>50</sup> Hans Christiansen,<sup>27</sup> Christine L. Clarke,<sup>51</sup> J. Margriet Collée,<sup>52</sup> Emilie Cordina-Duverger,<sup>53</sup> Sten Cornelissen,<sup>54</sup> Fergus J. Couch,<sup>55</sup> Angela Cox,<sup>40</sup> Simon S. Cross,<sup>56</sup> Kamila Czene,<sup>57</sup>

(Author list continued on next page)



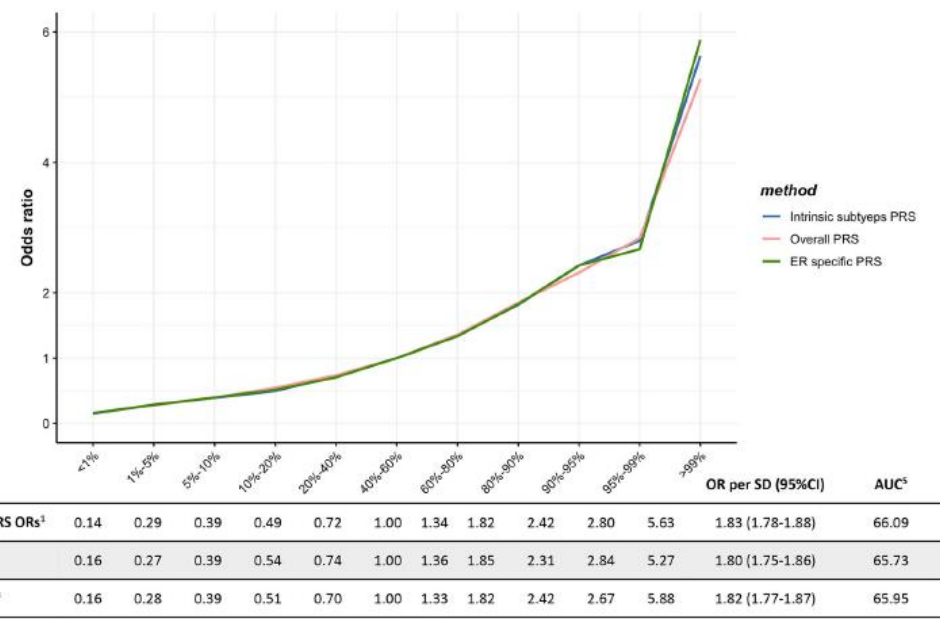
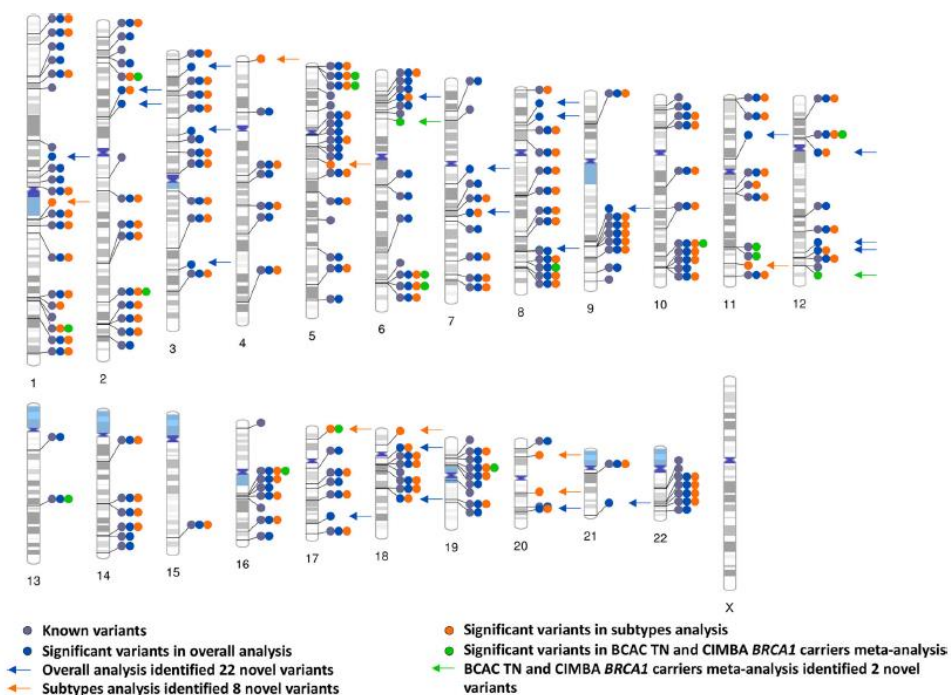
# Καρκίνος του Μαστού

- Στην ίδια μελέτη, ο κίνδυνος όπως υπολογίστηκε από το PRS υπολογίστηκε χωριστά ανάλογα με την έκφραση ER
- Το PRS έδειξε καλύτερη δυνατότητα εκτίμησης για όγκους ER+ καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού για τις γυναίκες στο ανώτερο 1% του κινδύνου υπολογίστηκε σε 4,37 (95%CI: 3,59–5,33) και 2,78 (95%CI:1,83–4,24) μεγαλύτερος σε σχέση με τις γυναίκες στα μέσα percentiles για ER+ και ER- αντίστοιχα.
- Υπολογίστηκε επίσης ότι η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC), που χρησιμοποιείται σαν μέτρο εκτίμησης της ακρίβειας της πρόβλεψης, δεν άλλαξε δραματικά από τη χρήση 77, 313 ή 3820 SNP (0,603, 0,630, 0,636 αντίστοιχα).



# Καρκίνος του Μαστού PRS (II)

- Αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν και από άλλες μελέτες
- 330 SNPs, OR >99% 5,6, AUC 0.65



# PRS και επιπλέον προβλεπτικοί παράγοντες

- Ο συνδυασμός του PRS με τα αποτελέσματα της μαστογραφίας, και ορμονικών παραγόντων είχε καλύτερα διακριτικά αποτελέσματα από κάθε τεστ χωριστά
- Οι αύξεις στις τιμές AUC ήταν σχετικά μικρές

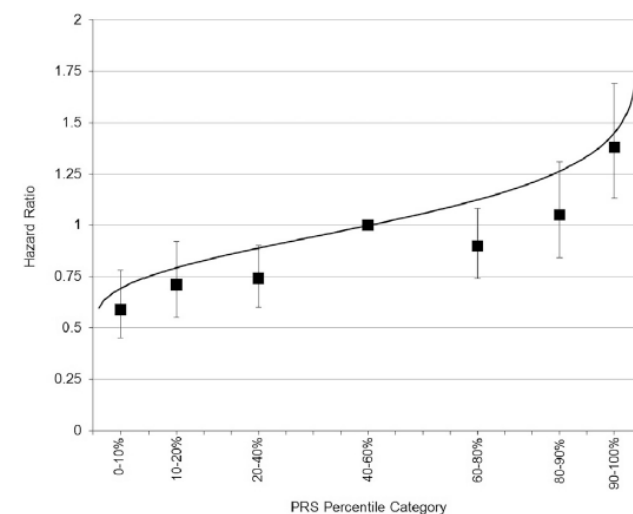
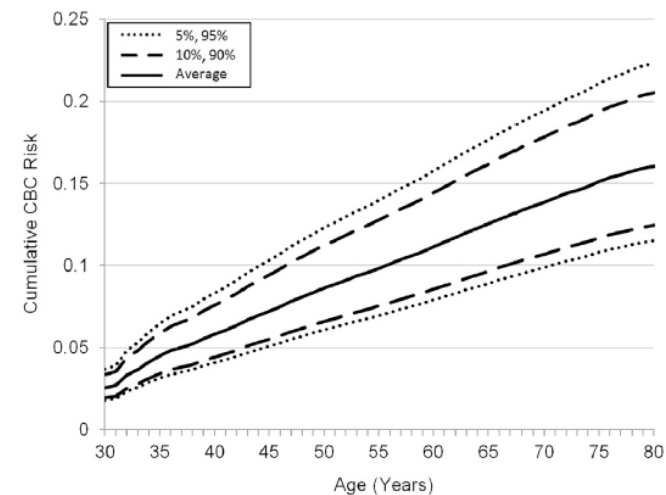
**Table 3. Change in age-adjusted AUC of Rosner–Colditz model for invasive breast cancer by including PRS, percent MD, and circulating hormones.**

Population and model	Number of cases/controls	AUC (95% CI)	Change in AUC (95% CI)
<b>Premenopausal women</b>	1,164/2,741	60.5 (58.5–62.5)*	
+ PRS		64.1 (62.1–66.1)	3.6 (2.0–5.2)
+ MD		63.3 (61.3–65.3)	2.7 (1.1–4.3)
+ PRS + MD		66.3 (64.5–68.1)	5.7 (3.9–7.5)
<b>Postmenopausal women not using HT</b>	653/1,336	61.1 (58.6–63.6)*	
+ PRS		64.9 (62.4–67.4)	3.8 (1.8–5.8)
+ MD		61.9 (59.4–64.4)	1.0 (-0.4–2.4)
+ T + E1S + PRL		64.3 (61.8–66.8)	3.1 (1.1–5.1)
+ PRS + MD		65.4 (62.9–67.9)	4.4 (2.2–6.6)
+ PRS + T + E1S + PRL		66.5 (64.0–69.0)	5.3 (2.9–7.7)
+ MD + T + E1S + PRL		65.2 (62.7–67.7)	4.0 (1.8–6.2)
+ PRS + MD + T + E1S + PRL		67.4 (64.9–69.9)	6.2 (3.8–8.6)
<b>Postmenopausal women using HT</b>	859/1,407	63.3 (60.9–65.7)*	
+ PRS		67.1 (64.7–69.5)	3.9 (1.9–5.9)
+ MD		65.9 (63.5–68.3)	2.4 (1.0–3.8)
+ PRL		64.6 (62.2–67.0)	1.1 (0.1–2.1)
+ PRS + MD		69.5 (67.3–71.7)	6.1 (3.9–8.3)
+ PRS + PRL		67.8 (65.4–70.2)	4.5 (2.3–6.7)
+ MD + PRL		66.7 (64.3–69.1)	3.1 (1.5–4.7)
+ PRS + MD + PRL		69.9 (67.7–72.1)	6.5 (4.3–8.7)
<b>All women</b>	2,676/5,484	61.8 (60.4–63.2)*	
+ PRS + MD + T + E1S + PRL		67.8 (66.6–69.0)	6.1 (4.9–7.3)

PRS, MD, and circulating hormones were modeled as continuous variables. Some of the changes in AUC did not match exactly to the difference in AUC shown in the table due to rounding.

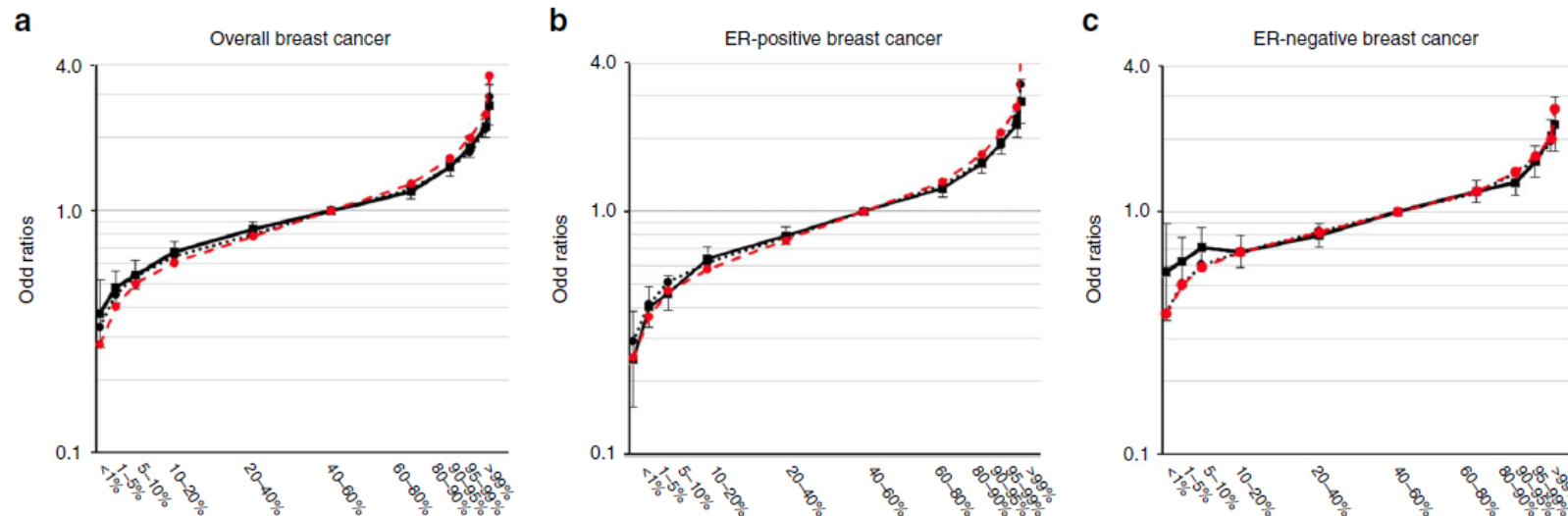
# PRS και κίνδυνος ανάπτυξης ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού

- Χρησιμοποιήθηκε το PRS<sub>313</sub> προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού
- Ο HR (Hazard Ratio) υπολογίστηκε σε 0,75 και 1,33 για τη 10<sup>η</sup> και 90<sup>η</sup> ποσοστιαία θέση αντίστοιχα, με απόλυτο κίνδυνο μέχρι την ηλικία των 80 ετών 12,4% και 20,5% αντίστοιχα.
- Ο C-index υπολογίστηκε σε 0,563 στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό της μελέτης
- Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι η ισχύς της πρόβλεψης είναι χαμηλότερη για τις γυναίκες Ασιατικής καταγωγής και ότι παρά το γεγονός ότι το PRS φαίνεται να είναι ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας, η ισχύς της πρόβλεψης είναι ασθενής και θα πρέπει να συνδυαστεί και με άλλους προβλεπτικούς παράγοντες για να αποκτήσει μεγαλύτερη χρησιμότητα.



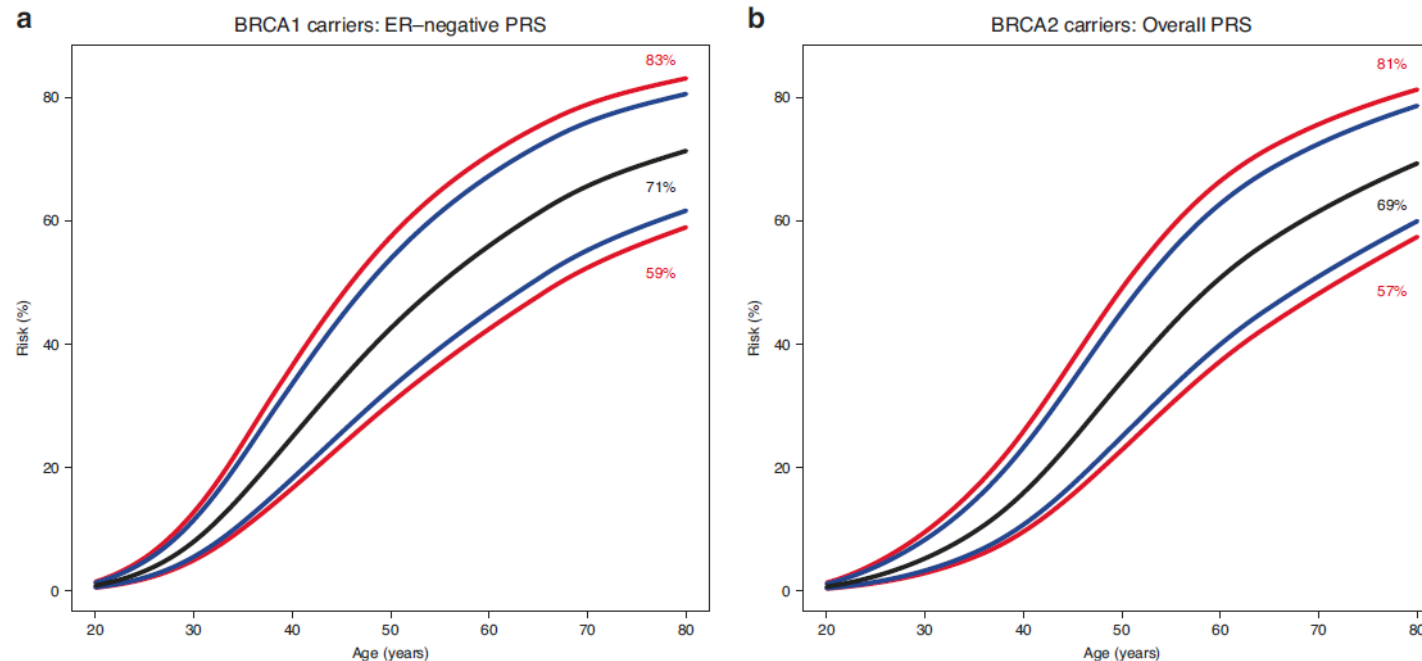
# PRS σε Ασιατικούς πληθυσμούς

- Σε άλλη μελέτη εκτίμηση του κινδύνου σε Ασιατικούς πληθυσμούς (μαυρή γραμμή) με τη χρήση 287 SNP από το αρχικό πάνελ έδειξε αντίστοιχα αποτελέσματα με τον Ευρωπαϊκό πληθυσμό (κόκκινη γραμμή)
- 26 από τα αρχικά SNP απορρίφθηκαν λόγω αδυναμίας σωστής εκτίμησής τους (imputation < 0,9)



# PRS σε φορείς παθ. παραλλαγών *BRCA1* / 2

- Ο υπολογισμός του PRS σε γυναίκες φορείς *BRCA1* / 2 δείχνει ότι μπορεί να τις κατατάξει σε διαφορετικά επίπεδα συνολικού κινδύνου
- Για την 5<sup>η</sup> και 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση ο κίνδυνος στο σύνολο της ζωής προσδιορίστηκε σε 59% και 83% αντίστοιχα για το *BRCA1* (ER-) και 57% και 81% για το *BRCA2*.



# PRS | καρκίνος μαστού

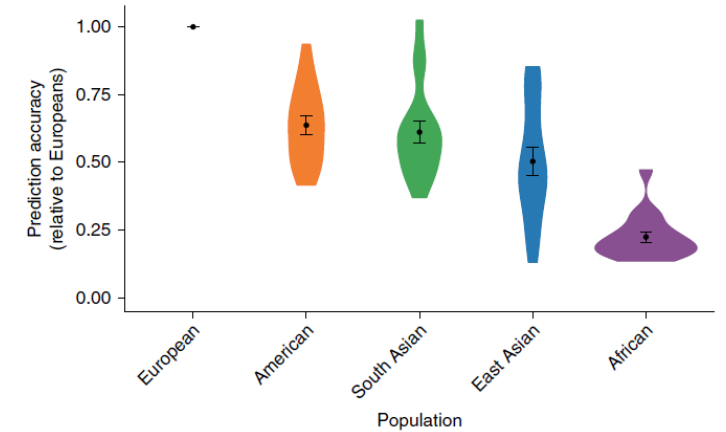
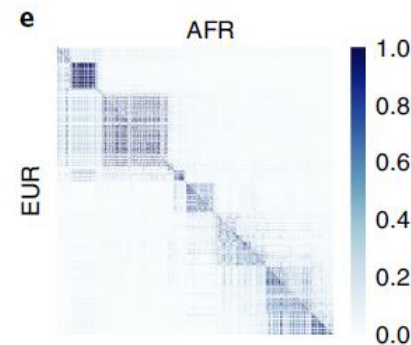
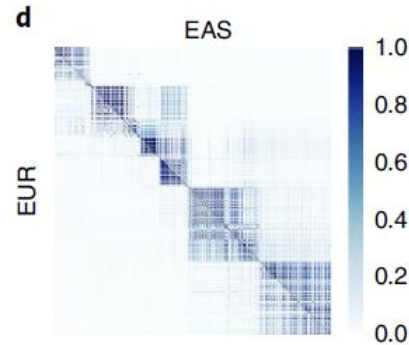
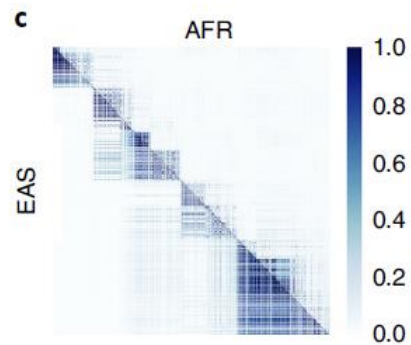
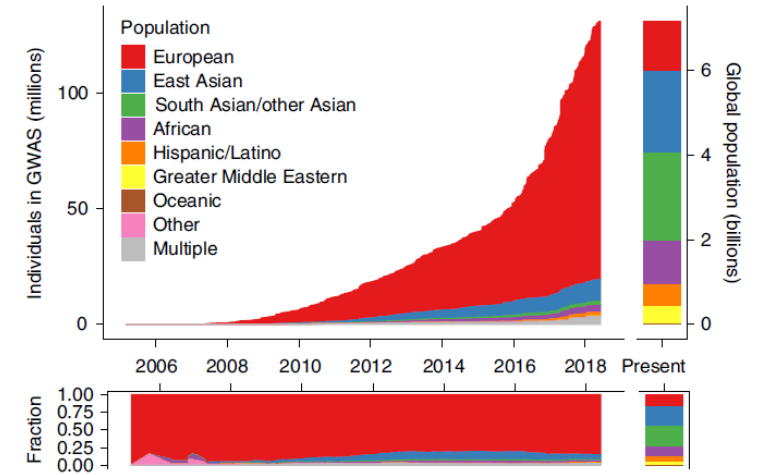
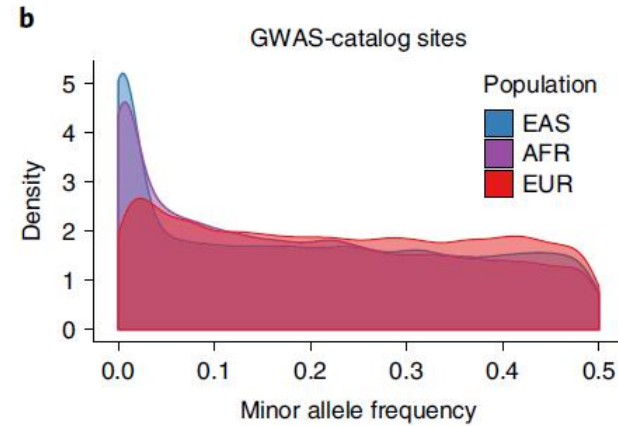
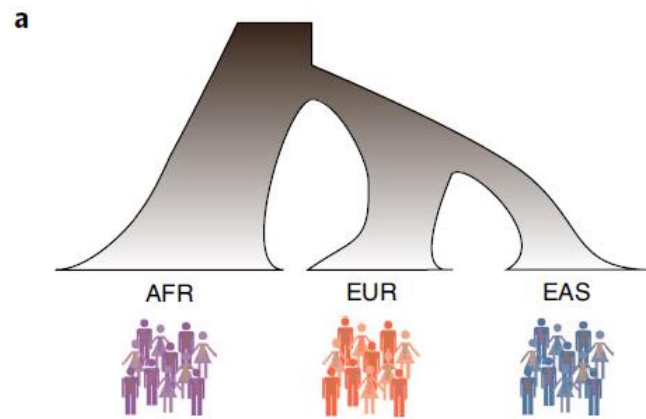
Number of cases in the analysis	Cancer site <sup>a</sup>	Total number of susceptibility SNPs (SE)	Total heritability, in log-OR scale <sup>b</sup> (SE)	Average heritability explained per susceptibility SNP <sup>c</sup> (SE), in 10 <sup>-4</sup> 10 <sup>-4</sup>	Number of SNPs associated with larger variance component (SE)	% of heritability explained by SNPs with larger variance component	AUC associated with the best PRS <sup>d</sup> (SE)
<10,000	CLL	2025 (1501)	1.62 (0.37)	7.2 (4.4)	52 (15)	41	0.82 (0.03)
<10,000	Esophageal	3641 (2515)	1.24 (0.36)	3.4 (1.9)	NA <sup>e</sup>	NA	0.78 (0.03)
<10,000	Testicular	2598 (2088)	2.81 (0.40)	9.2 (6.6)	196 (75)	54	0.88 (0.02)
<10,000	Oropharyngeal	3623 (2060)	0.68 (0.27)	1.9 (0.5)	NA	NA	0.72 (0.04)
<10,000	Pancreas	1757 (1490)	0.60 (0.16)	3.2 (2.2)	47 (27)	31	0.71 (0.03)
10,000–25,000	Renal	2220 (1555)	0.57 (0.12)	2.4 (1.4)	46 (36)	24	0.70 (0.02)
10,000–25,000	Glioma	2364 (1593)	0.87 (0.11)	2.2 (1.2)	61 (25)	55	0.75 (0.01)
10,000–25,000	Melanoma	1098 (533)	0.65 (0.09)	4.4 (1.6)	106 (58)	52	0.72 (0.01)
10,000–25,000	Colorectal	1484 (696)	0.43 (0.10)	2.9 (0.8)	14 (11)	7	0.68 (0.02)
10,000–25,000	Endometrial	1052 (772)	0.27 (0.07)	2.5 (1.3)	46 (34)	26	0.64 (0.02)
10,000–25,000	Ovarian	1015 (715)	0.24 (0.06)	2.2 (1.1)	49 (31)	36	0.64 (0.02)
>25,000	Lung	6096 (2750)	0.39 (0.06)	0.6 (0.2)	15 (7)	15	0.67 (0.01)
>25,000	Prostate	4530 (1052)	0.77 (0.04)	1.1 (0.2)	276 (99)	51	0.73 (0.01)
>25,000	Breast	7599 (1615)	0.60 (0.03)	0.6 (0.1)	587 (133)	56	0.71 (0.00)



# PRS για όλους;

## Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities

Alicia R. Martin <sup>1,2,3\*</sup>, Masahiro Kanai <sup>1,2,3,4,5</sup>, Yoichiro Kamatani <sup>5,6</sup>, Yukinori Okada <sup>5,7,8</sup>, Benjamin M. Neale <sup>1,2,3</sup> and Mark J. Daly <sup>1,2,3,9</sup>



- Polygenic Risk Scores: Γενετική προδιάθεση των κοινών πολυγονιδιακών νοσημάτων
  - Πιθανή εφαρμογή σε μεγάλο αριθμό νοσημάτων
  - Δεν είναι σαφής ο τρόπος με τον οποίο πρέπει να γίνεται, αντικρουόμενα δεδομένα, δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες, ασαφής ο τρόπος με τον οποίο θα ενσωματωθούν στην παρούσα κλινική πράξη
  - Πολλά υποσχόμενο πεδίο που αυτή τη στιγμή εξελίσσεται με τεράστια δυναμική, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τόσο την αντιμετώπιση όσο και την πρόληψη των κοινών πολυπαραγοντικών νοσημάτων.
-



Ευχαριστώ