

## Πρότυπα σωματικών μεταλλάξεων στο γονιδίωμα των όγκων

Christopher Greenman, Philip Stephens, Raffaella Smith, et al.  
Nature 2007; 446(8):153-158

Απόδοση στα ελληνικά: ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ  
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α', ΚΑΑ-ΝΝΘΑ

**Οι όγκοι συνδέονται με την εμφάνιση μεταλλάξεων σε μια μικρή ομάδα γονιδίων. Οι μεταλλάξεις αυτές παρέχουν πλεονεκτήματα ως προς την ανάπτυξη.**

Η διαθεσιμότητα της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος μας ώθησε να πραγματοποιήσουμε συστηματική ανάλυση της αλληλουχίας γονιδιωμάτων όγκων, αναζητώντας μεταλλάξεις και νέα γονίδια που θα μπορούσαν να σχετίζονται με την ογκογένεση. Βρέθηκαν 1.000 σωματικές μεταλλάξεις σε 274 megabases (Mb) DNA, οι οποίες ανταποκρίνονται σε κωδικοποιούντα εξόνια για 518 γονίδια κινασών των πρωτεϊνών, σε 210 διαφορετικούς ανθρώπινους όγκους. Σημειώθηκε μια σημαντική ποικιλία στον αριθμό και στα πρότυπα μεταλλάξεων σε συγκεκριμένους όγκους, γεγονός που ερμηνεύθηκε ως μάρτυρας έκθεσης σε διαφορετικούς τοξικούς παράγοντες, ως αποτέλεσμα ελλειμμάτων στην επιδιόρθωση του DNA ή ως συνέπεια της διαφορετικής κυτταρικής προέλευσης. Οι περισσότερες σωματικές μεταλλάξεις είναι μάλλον «αδρανείς» και δεν συνεισφέρουν στην ογκογένεση. Ωστόσο, υπήρξαν στοιχεία για «στρατηγικές» μεταλλάξεις που συμμετέχουν στην καρκινογένεση σε περίπου 120 γονίδια. Η συστηματική μελέτη της αλληλουχίας στο γονιδίωμα των όγκων αποκαλύπτει την εξελικτική ποικιλία των όγκων και εμπλέκει μεγαλύτερο «ρεπερτόριο» γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο απ' ό,τι αρχικά υπολογιζόταν.

Οι όγκοι αποτελούν ανεξέλεγκτες μτώσεις κλώνων που εμφανίζονται λόγω μεταλλάξεων, οι οποίες παρέχουν επιλεκτικά αναπτυξιακά πλεονεκτήματα στα κύτταρα. Τα μεταλλαγμένα γονίδια που εμπλέκονται αιτιοπαθογενετικά στον καρκίνο αποκαλούνται «ογκογονίδια». Περισσότερα από 350 τέτοια γονίδια έχουν ήδη ταυτοποιηθεί<sup>1</sup> (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/>). Τα ογκογονίδια έχουν ταυτοποιηθεί μέσω πολλών φυσικών και γενετικών χαρτογραφικών στρατηγικών. Κάθε

μία από αυτές τις στρατηγικές έχει ταυτοποιήσει έναν αριθμό ογκογονιδίων, αφήνοντας ανοιχτή την πιθανότητα να υπάρχουν και άλλα ογκογονίδια που, όμως, πέρασαν απαρατήρητα. Η χαρτογράφηση της πλήρους αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος οδήγησε στην υπόθεση ότι η συστηματική μελέτη της αλληλουχίας (resequencing) των καρκινικών γονιδιωμάτων θα μπορούσε να αποκαλύψει την πλήρη εικόνα των μεταλλάξεων σε κάθε είδος όγκου και συνεπώς να ταυτοποιήσει πολλά από τα «αφανή» ογκογονίδια<sup>2</sup>. Οι σωματικές μεταλλάξεις εμφανίζονται στο γονιδίωμα όλων των διαιρούμενων κυττάρων, φυσιολογικών και νεοπλασματικών. Μπορεί να προκύψουν σαν αποτέλεσμα εσφαλμένης ενσωμάτωσης κατά τη διάρκεια του διπλασιασμού του DNA ή μέσω έκθεσης σε ενδογενείς ή εξωγενείς καρκινογόνους παράγοντες. Το καρκινικό γονιδίωμα φέρει δύο βιολογικές τάξεις σωματικών μεταλλάξεων, που προκύπτουν από τις παραπάνω διαδικασίες. Οι «οδηγές» μεταλλάξεις παρέχουν αναπτυξιακό πλεονέκτημα στο κύτταρο και ενέχονται αιτιοπαθογενετικά στην καρκινογένεση. Συνεπώς έχουν επιλεγεί με θετικό τρόπο.

Εξ ορισμού, αυτές οι μεταλλάξεις εμφανίζονται στα γονίδια που σχετίζονται με την καρκινογένεση. Αντίθετα, οι «αδρανείς» μεταλλάξεις δεν προέρχονται από επιλογή. Υπήρχαν ήδη στα πρόδρομα κύτταρα απ' όπου προέκυψε η κλωνική ανάπτυξη των νεοπλασματικών κυττάρων, είναι βιολογικά ουδέτερες και δεν παρέχουν αναπτυξιακά πλεονεκτήματα. Θα ήταν λοιπόν σημαντικό να διακριθούν οι «οδηγές» από τις «αδρανείς» μεταλλάξεις. Ωστόσο, η επίπτωση και τα χαρακτηριστικά των οδηγών και των αδρανών μεταλλάξεων δεν έχουν ακόμη καθορισθεί με ακρίβεια.

### Οι σωματικές μεταλλάξεις των κινασών των πρωτεϊνών

Η γονιδιακή οικογένεια των κινασών

των πρωτεϊνών επελέγη για τη μελέτη μας, επειδή οι κινάσες αυτές εμπλέκονται συχνά στην καρκινογένεση<sup>1</sup> και επειδή οι αναστολείς των μεταλλαγμένων κινασών έχουν πρόσφατα επιδείξει σημαντική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του καρκίνου<sup>3</sup>. Επιπλέον, οι κωδικοποιούσες αλληλουχίες των κινασών των πρωτεϊνών αποτελούν ένα μεγαλύτερο μέρος του καρκινικού γονιδιώματος απ' ό,τι αρχικά είχε υπολογισθεί. Δείγματα (n=5.210) που περιλάμβαναν όγκους του μαστού, του πνεύμονα, του εντέρου, του στομάχου, του νεφρού, της ωοθήκης, του όρχεως, μελανώματα, γλοιώματα και οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία μελετήθηκαν για σωματικές μεταλλάξεις στα κωδικοποιούντα εξόνια και στα splice junctions 518 γονιδίων που κωδικοποιούν κινάσες πρωτεϊνών<sup>4</sup>, συνολικά 274Mb του καρκινικού γονιδιώματος. Από τους 210 όγκους που μελετήθηκαν, οι 169 ήταν πρωτοπαθείς, 2 ήταν πρώιμες καλλιέργειες και 39 ήταν αθάνατες σειρές καρκινικών κυττάρων. Βρέθηκαν χίλιες επτά μεταλλάξεις (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Studies/>). Από αυτές, οι 921 ήταν απλές αντικαταστάσεις βάσεων, οι 78 ήταν μικρές παρεμβολές ή απαιτίσεις και 8 ήταν σύνθετες αλλαγές, συνήθως διπλές αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων. Μεταξύ των απλών αντικαταστάσεων των βάσεων, οι 620 κωδικοποιούσαν μεταβολές missense, οι 54 κωδικοποιούσαν μεταβολές nonsense, οι 28 βρισκόνταν σε υψηλά διατηρημένες θέσεις των splice junctions και οι 219 ήταν συνώνυμες (σιωπηλές) μεταλλάξεις. Περίπου το ένα τρίτο από αυτές τις μεταλλάξεις ήταν ήδη γνωστές<sup>5-8</sup>.

### Η επίπτωση των σωματικών μεταλλάξεων

Αν και υπάρχουν ήδη αρκετά στοιχεία σχετικά με την επίπτωση των σωματικών αναδιευθετήσεων και των μεταβολών στον αριθμό των αντιγράφων στο γονιδίωμα ανθρώπινων όγκων (χάρη σε μελέτες που

χρησιμοποίησαν την κρυογενετική και τον συγκριτικό γονιδιακό υβριδισμό), τα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση των σημειακών σωματικών μεταλλάξεων παρέμεναν περιορισμένα πριν από αυτή τη μελέτη<sup>5,6,8-10</sup>. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι ο αριθμός των σημειακών μεταλλάξεων ποικίλει τόσο μεταξύ των διαφόρων τύπων καρκίνου, όσο και στα πλαίσια του ίδιου τύπου. Εβδομήντα τρεις από τους 210 τύπους καρκίνου δεν εμφάνισαν καμία μετάλλαξη, ενώ άλλοι εμφάνισαν σημαντικό αριθμό μεταλλάξεων. Η υψηλότερη επίπτωση μεταλλάξεων εμφανίστηκε σε 2 γλιώματα που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με τεμοζολαμίδη, έναν παράγοντα που είναι γνωστός για τις μεταλλαξιογόνες δράσεις του<sup>7,11,12</sup>. Ορισμένα μελανώματα και ορισμένοι πνευμονικοί όγκοι εμφάνισαν επίσης σημαντικό αριθμό μεταλλάξεων που ίσως οφείλονται στο ιστορικό έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία και καπνό, αντίστοιχα. Ανωμαλίες στην επιδιόρθωση του DNA επηρέασαν επίσης τον αριθμό των σωματικών μεταλλάξεων. Πέντε όγκοι με ελλημιατικό μηχανισμό επιδιόρθωσης των σφαημάτων του DNA, γεγονός που οδηγεί σε μικροδορυφορική αστάθεια, εμφάνισαν υψηλή επίπτωση αντικαταστάσεων βάσεων και μικρών προσθηκών ή ελλημιαμάτων στο DNA. Ορισμένοι όγκοι χωρίς προηγούμενη θεραπεία, έλλειμμα στους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του DNA ή έκθεση σε τοξικούς παράγοντες, εμφάνισαν επίσης πολλές μεταλλάξεις. Εξαιρουμένων των όγκων με γνωστό έλλειμμα στους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του DNA ή με έκθεση σε θεραπευτικές ουσίες, εμφανίστηκαν διαφορές στη συνολική επίπτωση μεταλλάξεων μεταξύ των διαφόρων τύπων καρκίνου. Μεταξύ των πρωτοπαθών όγκων, ο καρκίνος του πνεύμονα εμφάνισε την υψηλότερη επίπτωση σωματικών μεταλλάξεων, ενώ ακολούθησαν ο καρκίνος του στομάχου, των ωοθηκών, του παχέος εντέρου και του νεφρού. Αντίστροφα, ο καρκίνος του όρχεος, ο καρκινοειδής του πνεύμονα και οι περισσότεροι όγκοι του μαστού εμφάνισαν πολύ μικρότερο αριθμό μεταλλάξεων.

Οι όγκοι με τις περισσότερες μεταλλάξεις κατά κανόνα προέρχονταν από επιθήλια με υψηλό ρυθμό κυτταρικής ανακύκλωσης και υψηλό βαθμό έκθεσης σε τοξικούς παράγοντες (π.χ. πνεύμονας, στομάχι, παχύ έντερο). Ωστόσο, ίσως άλλοι, άγνωστοι παράγοντες να επηρεάζουν το παραπάνω φαινόμενο. Για παράδειγμα, η επίπτωση μεταλλάξεων στους όγκους των ωοθη-

κών βρέθηκε υψηλότερη από αυτή στους όγκους του εντέρου. Οι περισσότεροι όγκοι των ωοθηκών θεωρείται ότι προέρχονται από εξειδικευμένα κύτταρα του περιτοναϊκού περιβλήματος των ωοθηκών (ή από ωοθηκικές κύστες που προέρχονται από αυτά τα κύτταρα). Γι' αυτά τα κύτταρα δεν υπάρχουν γνωστοί τοξικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες και δεν θεωρούνται επιθήλια ταχείας ανακύκλωσης.

### Υπογραφές σωματικών μεταλλάξεων

Ο μεγάλος αριθμός σωματικών μεταλλάξεων που βρέθηκαν στη μελέτη επέτρεψε τη σύγκριση των «υπογραφών μετάλλαξης» μεταξύ των όγκων. Οι υπογραφές αυτές μπορεί να φέρουν το ίχνος προηγούμενων μεταλλαξιογόνων εκθέσεων ή ελλημιαμάτων επιδιόρθωσης του DNA. Συνεπώς, μπορεί να παρέχουν σημαντικά στοιχεία που αφορούν στην αιτιολογία των όγκων. Στο παρελθόν, οι υπογραφές από οδηγές μεταλλάξεις σε γνωστά ογκογονίδια, ιδιαίτερα στο TP53 (<http://www.p53.iarc.fr/index.html>), έδωσαν πολλές πληροφορίες. Ωστόσο, τα σχετικά συμπεράσματα επηρεάστηκαν μοιραία από τη βιολογική επιλογή, η οποία παραμορφώνει το πρότυπο που σχηματίζουν οι υποκείμενες μεταλλακτικές διαδικασίες. Αντίθετα, από τη συστηματική μελέτη των σωματικών μεταλλάξεων, οι περισσότερες σωματικές μεταλλάξεις φαίνεται ότι είναι αδρανείς και άρα δεν επηρεάζονται από τη βιολογική επιλογή.

Οι «υπογραφές μετάλλαξης» διέφεραν μεταξύ των διαφόρων όγκων. Στους καρκίνους του πνεύμονα, στα μελανώματα και στα γλιόβλαστώματα, οι υπογραφές αυτές ίσως αντανάκλουν το ιστορικό έκθεσης στον καπνό, στην υπεριώδη ακτινοβολία και στη χημειοθεραπεία, αντίστοιχα<sup>6,7</sup>. Ωστόσο, η παθογένεση άλλων «υπογραφών» παραμένει άγνωστη. Για παράδειγμα, δείξαμε παλαιότερα ότι μια υποομάδα όγκων του μαστού εμφανίζει μια ασυνήθη «υπογραφή μετάλλαξης», που χαρακτηρίζεται από αντιμεταθέσεις C:G:G:C, οι οποίες συμβαίνουν στα πλαίσια μιας ορισμένης αλληλουχίας, στα δινουκλεοτίδια TrC/GrA<sup>5</sup>.

Με βάση την παρούσα μελέτη, δείχνουμε ότι μεταβολές τύπου C:G:G:C είναι επίσης ενισχυμένες στα δινουκλεοτίδια TrC/GrA σε όγκους του πνεύμονα, των ωοθηκών κ.ά. Αυτό υποδηλώνει ότι η υποκείμενη μεταλλακτική διαδικασία είναι ίσως περισσότερο διαδομένη απ' ότι πιστεύαμε παλαιότερα.

### Η επίπτωση των οδηγών και των αδρανών μεταλλάξεων

Η μελέτη της αλληλουχίας των κωδικοποιούντων εξονίων 518 κινασών έδειξε 921 σωματικές μεταλλάξεις (αντικαταστάσεις βάσεων). Οι μεταλλάξεις ονομάστηκαν είτε μη συνώνυμες (nonsynonymous, αλλαγή ενός αμινοξέος), είτε συνώνυμες (synonymous, καμία αλλαγή αμινοξέος). Για να μελετήσουμε τον αριθμό των οδηγών και των αδρανών μεταλλάξεων, εξετάσαμε το λόγο μη συνώνυμες/συνώνυμες μεταλλάξεις σε σύγκριση με αυτή που θα περίμενε κανείς λόγω τύχης<sup>13,14</sup>. Η υπόθεση πίσω από αυτή την ανάλυση ήταν ότι η βιολογική επιλογή ασκείται κυρίως στις μη συνώνυμες μεταλλάξεις, επειδή αυτές μπορούν να μεταβάλλουν τη δομή και τη λειτουργικότητα των πρωτεϊνών. Αντίθετα, οι συνώνυμες μεταλλάξεις είναι συνήθως βιολογικά σιωπηλές και άρα δεν μπορούν να γίνουν αντικείμενο επιλογής. Συνεπώς, ένας υψηλότερος λόγος μη συνώνυμες/συνώνυμες μεταλλάξεις σε σύγκριση με αυτόν που θα προέκυπτε τυχαία, δείχνει θετική επιλογή (πίεση επιλογής), καθώς επίσης είναι δηλωτικός της παρουσίας οδηγών μεταλλάξεων. Ένας χαμηλότερος λόγος μη συνώνυμες/συνώνυμες μεταλλάξεις σε σύγκριση με αυτόν που θα προέκυπτε τυχαία δείχνει αρνητική επιλογή. Αυτή η προσέγγιση έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα σε μελέτες επιλογής κατά τη διάρκεια της εξέλιξης<sup>15</sup>. Η πίεση επιλογής όλων των 921 μεταλλάξεων (αντικαταστάσεις βάσεων) ήταν 1.29 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1.10–1.51). Αυτό δείχνει μια υπέρβαση των μη συνώνυμων μεταλλάξεων σε σύγκριση με τις αναμενόμενες, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία οδηγών μεταλλάξεων στο σύνολο. Έντεκα από τις 921 μεταλλάξεις θα μπορούσαν να ενοχοποιούνται με βάση τις παλαιότερες γνώσεις μας στην ανάπτυξη των μελετηθέντων όγκων<sup>16,17</sup>. Πάντως, η αφαίρεση αυτών των μεταλλάξεων ελάχιστα μείωσε την πίεση επιλογής στο 1.28. Συνεπώς, οι περισσότερες οδηγές μεταλλάξεις που ανιχνεύθηκαν δεν ήταν προηγουμένως γνωστές για τη συμμετοχή τους στην καρκινογένεση.

### Χαρακτηριστικά των οδηγών μεταλλάξεων

Για να κατανοηθεί καλύτερα η φύση των οδηγών μεταλλάξεων στις κινάσες των πρωτεϊνών, εξετάσαμε πώς η πίεση επιλογής ποικίλει μεταξύ διαφορετικών υποομάδων των μεταλλάξεων. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ

⇒ μεταλλάξεων mis-sense (1.27), nonsense (1.58) και splice site (1.23), καθώς επίσης και μεταξύ ιστολογικών ομάδων του καρκίνου. Ωστόσο, η πίεση επιλογής ήταν μικρότερη σε όγκους με ελλημματομικό μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA (πίεση επιλογής 1.08) σε σύγκριση με τους καρκίνους χωρίς αυτή την ιδιαιτερότητα. Πολλές από τις ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις σε γονίδια των κινασών των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην καρκινογένεση βρίσκονται στην περιοχή των κινασών (kinase domain) (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>). Ωστόσο, η πίεση επιλογής ήταν ελάχιστα μόνο υψηλότερη (1.40) μεταξύ μεταλλάξεων των περιοχών των κινασών σε σύγκριση με τις εξωτερικές μεταλλάξεις (1.23). Οι μεταλλάξεις μέσα στην αγκύλη P και στα τμήματα ενεργοποίησης (activation segments) των περιοχών των κινασών, όπου συχνά εντοπίζονται ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις στον καρκίνο, έδειξε μια πίεση επιλογής της τάξης του 1.75. Συνολικά, η ανάλυση έδειξε ότι αν και μπορεί η πίεση επιλογής να είναι μεγαλύτερη για τις μεταλλάξεις των περιοχών των κινασών, πολλές από τις οδηγές μεταλλάξεις δεν βρίσκονται στις περιοχές των κινασών. Υπήρχαν διαφορές στην πίεση επιλογής μεταξύ των δέκα υποομάδων των κινασών των πρωτεϊνών, με την υψηλότερη πίεση να αφορά στην εξαρτώμενη από την καλμοντουλίνη κινάση (1.59). Αυτό σημαίνει ότι και οι άλλες υποομάδες συνεισφέρουν στην εμφάνιση του καρκίνου.

### Δυσνητικά ογκογονίδια κινασών των πρωτεϊνών

Για να διευκρινισθεί περαιτέρω ποιες κινάσες φέρουν συνήθως τις περισσότερες οδηγές μεταλλάξεις, τα 518 γονίδια κατατάχθηκαν σύμφωνα με την πιθανότητα που έχει το καθένα να φέρει τουλάχιστον μια οδηγό μετάλλαξη. Είναι αξιοσημείωτο ότι το γονίδιο που βρίσκεται στην κορυφή αυτής της στατιστικής κατάταξης είναι το Titin (TTN), το οποίο φέρει 63 μη συνώνυμες και 13 συνώνυμες μεταλλάξεις. Η πίεση επιλογής που σχετίζεται με το TTN είναι μόνο 2.04 συγκρινόμενη με 8.36 και 7.16 για τα γονίδια BRAF και STK11, αντίστοιχα και περίπου το ήμισυ των μη συνώνυμων μεταλλάξεων στο TTN φαίνεται ότι είναι αδρανείς. Το TTN είναι το μεγαλύτερο πεπτιδίο που κωδικοποιείται στο ανθρώπινο γονιδίωμα<sup>18</sup> και έχει μελετηθεί εντατικά σαν συστατικό του μηχανισμού της μυϊκής σύσπασης. Ωστόσο, εκφράζεται σε πολλά είδη κυττάρων και διαθέτει και άλλες λειτουργίες συμβατές με έναν πιθανό

ρόλο του στην καρκινογένεση<sup>19-21</sup>. Ο ρόλος του TTN σαν ογκογονίδιο παραμένει προς το παρόν μια μαθηματική πρόβλεψη και θα πρέπει να επαληθευτεί με βιολογική έρευνα. Πολλά από τα γονίδια που βρίσκονται ψηλά στη στατιστική κατάταξη έχουν προηγουμένως ενοχοποιηθεί στα πλαίσια της καρκινογένεσης. Μερικά από αυτά τα γονίδια μπορεί να ενεργοποιούνται από τις σωματικές τους μεταλλάξεις και



να δρουν σαν κυρίαρχα ογκογονίδια, για παράδειγμα τα NTRK3 και ITK, που ενεργοποιούνται λόγω αναδιευθέτησης στον εκκριτικό καρκίνο του μαστού και στο λέμφωμα από T-λεμφοκύτταρα, αντίστοιχα (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/>). Άλλα φαίνεται ότι αδρανοποιούνται και λειτουργούν σαν υπολειμματικά ογκογονίδια, συμπεριλαμβανομένου του ATM, οι μεταλλάξεις του οποίου στα αρχέγονα κύτταρα προδιαθέτουν στην αταξία τηλεαγγειεκτασία<sup>22</sup> και στον καρκίνο του μαστού<sup>23</sup>, του TGFBR2, οι σωματικές μεταλλάξεις του οποίου βρίσκονται συχνά σε καρκίνους που σχετίζονται με ελλημματομικά επιδιόρθωσης του DNA<sup>24</sup> και του BMPR1A, οι αδρανοποιούμενες μεταλλάξεις του οποίου στα αρχέγονα κύτταρα προκαλούν πολυποδίαση του εντέρου<sup>25</sup>. Κάθε ένα από αυτά τα τρία γονίδια έχει τουλάχιστον μία σωματική μετάλλαξη nonsense στο μελετηθέν υλικό.

Ωστόσο, τα περισσότερα από τα γονίδια με πιθανές οδηγούς μεταλλάξεις δεν έχουν προηγουμένως συσχετιστεί με την καρκινογένεση. Αρκετές μεταλλάξεις που εντοπίστηκαν σε συντηρημένες λειτουργικές περιοχές, αποτελούν πιθανές υποψήφιες οδηγές μεταλλάξεις. Η συσσώρευση των

μεταλλάξεων σε πολλά γονίδια ενοχοποιεί το μονοπάτι JNK για την καρκινογένεση. Οι μεταλλάξεις στο μονοπάτι JNK είναι πιθανότατα υπεύθυνες για ένα μέρος των μηχανισμών της καρκινογένεσης.

Για να μελετήσουμε την κατανομή των μεταλλαγμένων γονιδίων σε σχέση με τα βιολογικά μονοπάτια, συγκρίναμε μια ομάδα γονιδίων με υψηλή πιθανότητα να φέρουν τουλάχιστον μία οδηγό μετάλλαξη με ένα σύνθετο σύνολο στοιχείων σχετικών με τα βιολογικά μονοπάτια. Εξετάστηκαν εννιάκόσια τριάντα επτά μονοπάτια που περιέχουν διαφορετικούς συνδυασμούς από κινάσες πρωτεϊνών. Το μονοπάτι μεταγωγής σήματος FGF (<http://www.pantherdb.org/>) έδειξε τον υψηλότερο εμπλουτισμό με κινάσες που περιέχουν μη συνώνυμες μεταλλάξεις. Μεταξύ των γονιδίων αυτού του μονοπατιού προηγούμενες βιολογικές και γενετικές πληροφορίες δείχνουν ότι οι υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών εμφανίζουν αρκετές πιθανές οδηγές μεταστάσεις.

### Συμπέρασμα

Αυτή η ευρείας κλίμακας μελέτη αλληλουχίας έδειξε ότι η επίπτωση και οι υπογραφές των σωματικών μεταστάσεων στους ανθρώπινους όγκους ποικίλουν πολύ. Είναι πιθανό ότι το πλήρες φάσμα των προτύπων των σωματικών μεταλλάξεων δεν πρόκειται να καταστεί σαφές πριν αναλυθούν χιλιάδες δείγματα όγκων, με πολλές δεκάδες μεταλλάξεων ο καθένας. Για μερικούς όγκους αυτό μπορεί να απαιτεί μελέτη της αλληλουχίας εκατοντάδων μεγαβάσεων.

Ωστόσο, αυτές οι πληροφορίες θα προσφέρουν στο μέλλον μια καθαρότερη εικόνα των μεταλλακτικών διαδικασιών πίσω από το σχηματισμό κάθε όγκου.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι οι περισσότερες σωματικές μεταστάσεις είναι αδρανείς μεταλλάξεις. Ωστόσο, προσέφεραν επίσης σημαντικές πληροφορίες για τον αριθμό των γονιδίων που εμπλέκονται στην καρκινογένεση.

Περίπου 120 από τα 518 μελετηθέντα γονίδια υπολογίζεται ότι φέρουν μία οδηγό μετάλλαξη και συνεπώς δρουν σαν ογκογονίδια -έναν αριθμός μεγαλύτερος απ' ό,τι πιστευόταν. Παρόμοια συμπεράσματα προέκυψαν και από άλλες πρόσφατες εργασίες. Συνεπώς, οι συστηματικές μελέτες αλληλουχίας μεγάλου αριθμού όγκων αναμένεται να αποκαλύψει πολλές πληροφορίες σχετικές με την καρκινογένεση, παρέχοντας νέες δυνατότητες για μοριακή διάγνωση και θεραπεία.

## Σημειώσεις του μεταφραστή

**Splice junctions:** Πρόκειται για τα σημεία της αλληλουχίας του DNA όπου αφαιρείται το μεταγραφικά «άχρηστο» τμήμα του DNA κατά τη διαδικασία της σύνθεσης των πρωτεϊνών στους ανώτερους οργανισμούς.

**Μεταλλάξεις missense:** Οι μεταλλάξεις που οδηγούν στη μεταβολή ενός αμινοξέος στην κωδικοποιημένη πρωτεΐνη.

**Μεταλλάξεις nonsense:** Οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης και άρα σε πρωτεΐνη με μοριακό έλλειμμα.

## Βιβλιογραφία

1. Futreal PA, et al. A census of human cancer genes. *Nature Rev Cancer* 2004; 4:177-183.
2. Futreal PA, et al. Cancer and genomics. *Nature* 2001; 409:850-852.
3. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature* 2004; 432:294-297.
4. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T & Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002; 298:1912-1934.
5. Stephens P, et al. A screen of the complete protein kinase gene family identifies diverse patterns of somatic mutations in human breast cancer. *Nature Genet* 2005; 37:590-592.
6. Davies H, et al. Somatic mutations of the protein kinase gene family in human lung cancer. *Cancer Res* 2005; 65:7591-7595.
7. Hunter C, et al. A hypermutation phenotype and somatic MSH6 mutations in recurrent human malignant gliomas after alkylator chemotherapy. *Cancer Res* 2006; 66:3987-3999.
8. Bignell G, et al. Sequence analysis of the protein kinase gene family in human testicular germ-cell tumours of adolescents and adults. *Genes Chromosom. Cancer* 2006; 45:42-46.
9. Bardelli A, et al. Mutational analysis of the tyrosine kinase in colorectal cancers. *Science* 2003; 300:949.
10. Wang TL, et al. Prevalence of somatic alterations in the colorectal cancer cell genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:3076-3080.
11. Lonardi S, Tosoni A & Brandes AA. Adjuvant chemotherapy in the treatment of high grade gliomas. *Cancer Treat Rev* 2005; 31:79-89.
12. Karran P, Offman J & Bignami M. Human mismatch repair, drug-induced DNA damage, and secondary cancer. *Biochimie* 2003; 85:1149-1160.
13. Greenman C, Wooster R, Futreal PA, Stratton MR & Easton DF. Statistical analysis of pathogenicity of somatic mutations in cancer. *Genetics* 2006; 173:2187-2198.
14. Yang Z, Ro S & Rannala B. Likelihood models of somatic mutation and codon substitution in cancer genes. *Genetics* 2003; 165:695-705.
15. Goldman N & Yang Z. A codon-based model of nucleotide substitution for protein-coding DNA sequences. *Mol Biol Evol* 1994; 11:725-736.
16. Sanchez-Cespedes M, et al. Inactivation of LKB1/STK11 is a common event in adenocarcinomas of the lung. *Cancer Res* 2002; 62:3659-3662.
17. Davies H, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417:949-954.
18. Granzier HL & Labeit S. Titin and its associated proteins: the third myofibrillar system of the sarcomere. *Adv Protein Chem* 2005; 71:89-119.
19. Machado C & Andrew DJ. D-Titin: a giant protein with dual roles in chromosomes and muscles. *J Cell Biol* 2000; 151:639-652.
20. Machado C, Sunkel CE & Andrew DJ. Human autoantibodies reveal Titin as a chromosomal protein. *J Cell Biol* 1998; 141:321-333.
21. Zastrow MS, Flaherty DB, Benian GM & Wilson KL. Nuclear Titin interacts with A- and B-type lamins in vitro and in vivo. *J Cell Sci* 2006; 119:239-249.
22. Shiloh Y. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nature Rev Cancer* 2003; 3:155-168.
23. Renwick A, et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nature Genet* 2006; 38:873-875.
24. Markowitz S, et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995; 268:1336-1338.
25. Howe JR, et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nature Genet* 2001; 28:184-187.
26. Wan PTC, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004; 116:855-867.
27. Irusta PM, et al. Definition of an inhibitory juxtamembrane WW-like domain in the platelet-derived growth factor beta receptor. *J Biol Chem* 2002; 277:38627-38634.
28. Teng D, et al. Human mitogen-activated protein kinase kinase 4 as a candidate tumor suppressor. *Cancer Res* 1997; 57:4177-4182.
29. Su G, et al. Alterations in pancreatic, biliary, and breast carcinomas support MKK4 as a genetically targeted tumor suppressor gene. *Cancer Res* 1998; 58:2339-2342.
30. Parsons DW, et al. Colorectal cancer Mutations in a signalling pathway. *Nature* 2005; 436:792.
31. Bogoyevitch MA, Boehm I, Oakley A, Ketterman AJ & Barr RK. Targeting the JNK MAPK cascade for inhibition: basic science and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1697:89-101.
32. Kyriakis JM & Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev* 2001; 81:807-869.
33. Joshi-Tope G, et al. Reactome: a knowledgebase of biological pathways. *Nucleic Acids Res* 2005; 33:D428-D432.
34. Mi H, et al. The PANTHER database of protein families, subfamilies, functions and pathways. *Nucleic Acids Res* 2005; 33:D284-D288.
35. Kushida T, Takagi T & Fukuda K. Event ontology: a pathway-centric ontology for biological processes. *Pac Symp Biocomput* 2006; 11:152-163.