

Seminario de Grupo

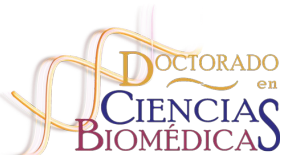
Helena Reyes Gopar |
03.05.2019

RESEARCH ARTICLE

CANCER

The chromatin accessibility landscape of primary human cancers

Corces, M. R., et al (26 Oct 2018). *Science*, 362(6413), eaav1898.
DOI: 10.1126/science.aav1898



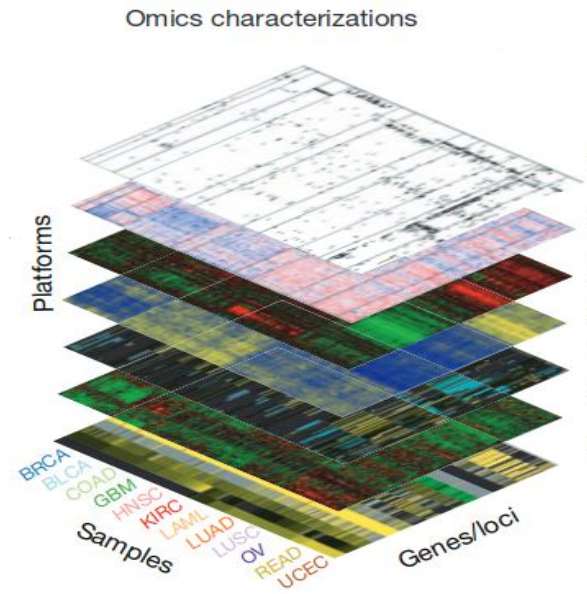
Instituto Nacional de
Medicina Genómica
MÉXICO



“TCGA was established to characterize the heterogeneity of cancer and understand its molecular basis”

Hutter, C., & Zenklusen, J. C. (2018). The cancer genome atlas: Creating lasting value beyond its data. *Cell*, 173(2), 283-285.

Genética	<ul style="list-style-type: none">• Microarreglos• Paneles de secuenciación• Secuenciación de exoma
Epigenética	<ul style="list-style-type: none">• Microarreglos de metilación de DNA• Bisulfite sequencing• ATAC-seq
Expresión Genética	<ul style="list-style-type: none">• RNA-seq (mRNA, lncRNA)• miRNA-seq
Expresión Proteica	<ul style="list-style-type: none">• Reverse phase protein arrays
Metadatos	<ul style="list-style-type: none">• Datos clínicos



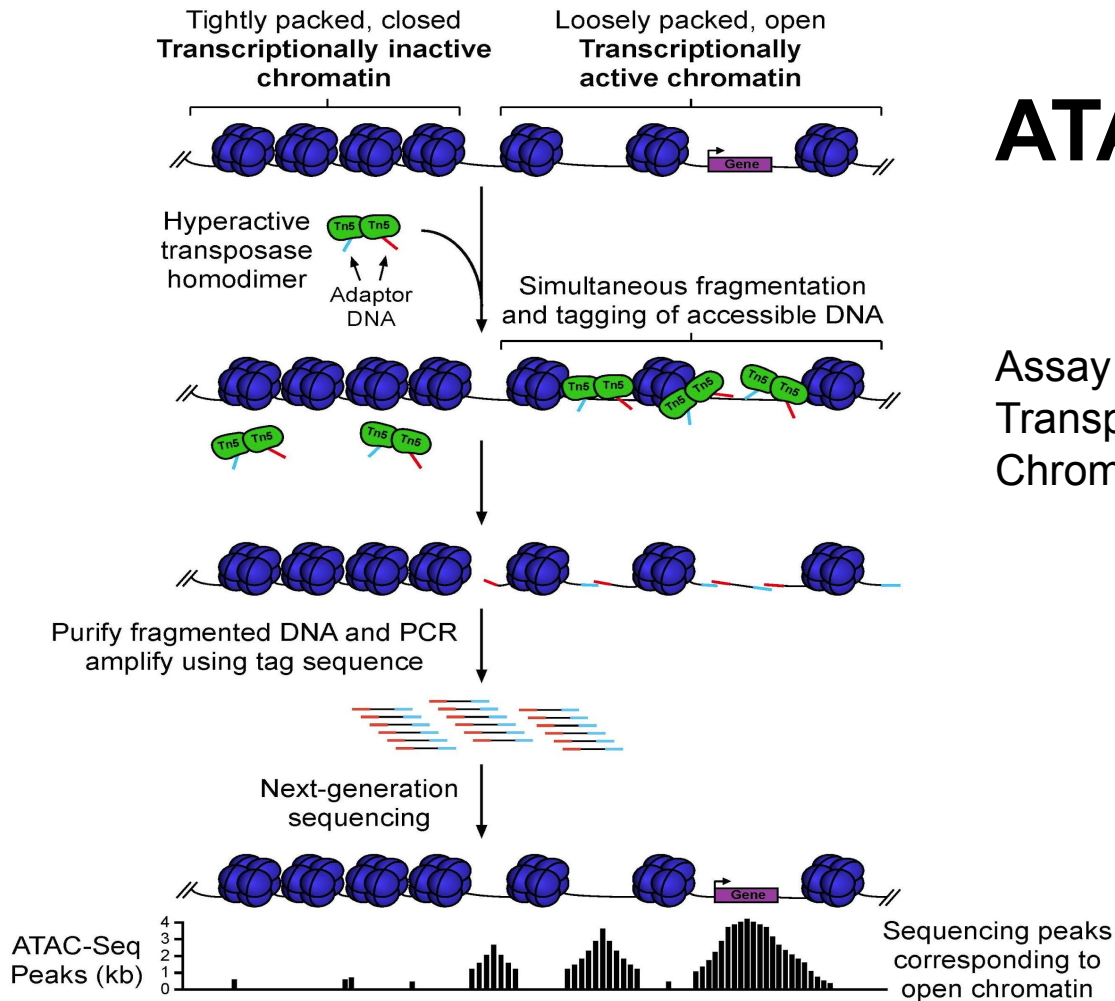
*“Because chromatin accessibility is a hallmark of active DNA regulatory elements, ATAC-seq makes it possible to **assess the gene regulatory landscape in primary human cancers.**”*

Antecedentes

Objetivos

Métodos

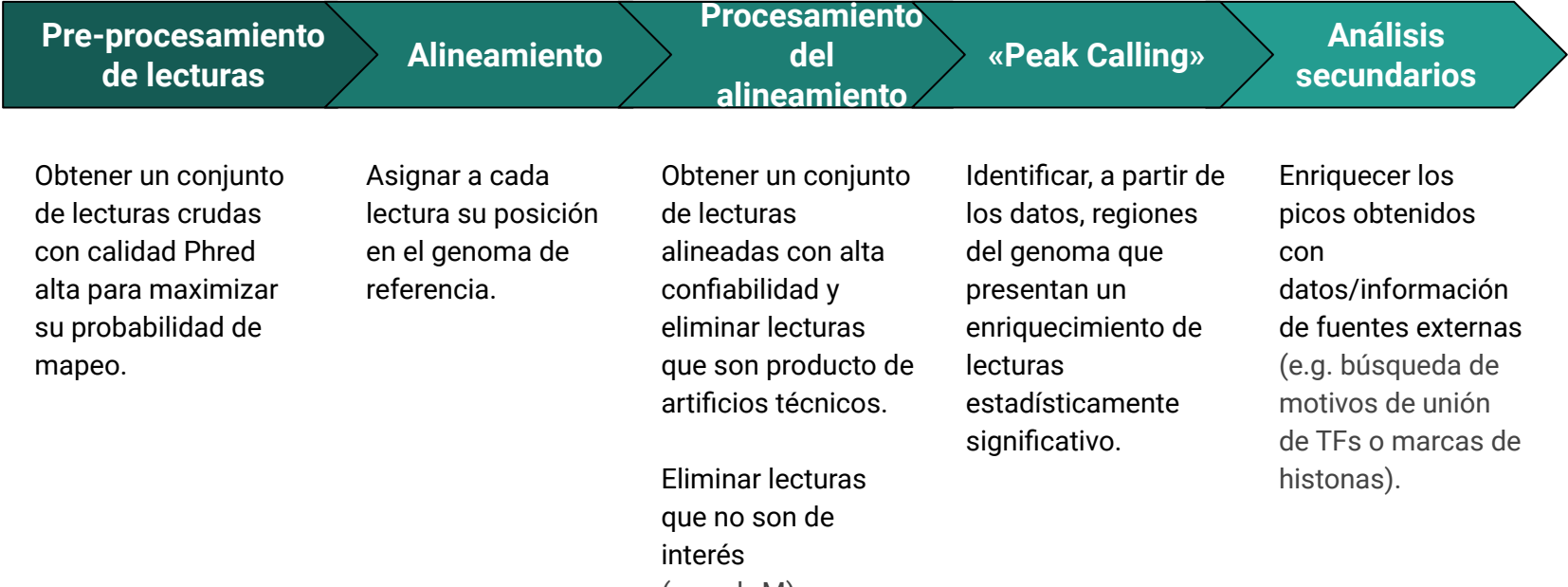
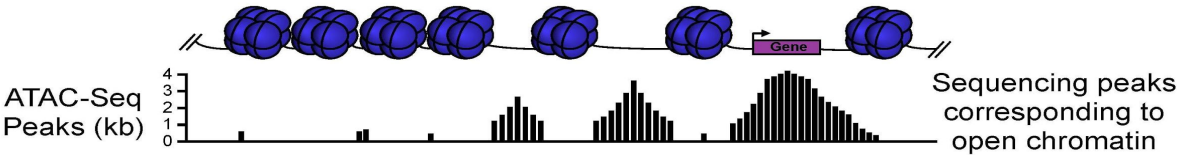
Resultados



ATAC-seq

Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing

Análisis de datos ATAC-seq

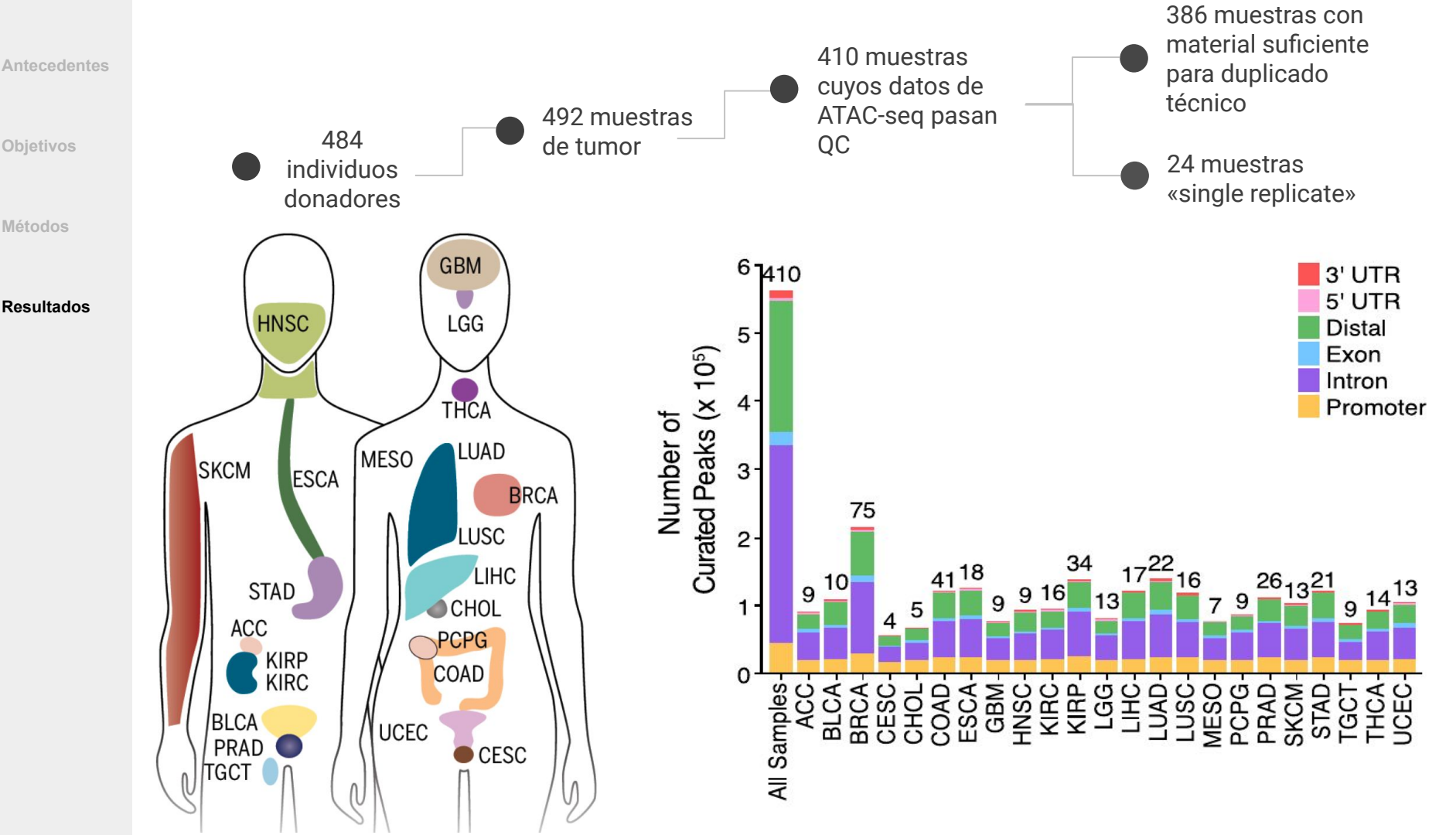


Antecedentes

Objetivos

Métodos

Resultados



Resultados

1. Recuperan elementos reguladores no-codificantes previamente conocidos y detectan nuevos para el fenotipo «cáncer».
2. Proponen formas específicas de regulación en cáncer mediadas por elementos reguladores no-codificantes.
3. Agrupar las muestras con base en los elementos reguladores no-codificantes que presentan y los clusters formados coinciden (bastante) con tipos de cáncer.
4. Determinan elementos reguladores no-codificantes que son accesibles sólo en un cluster dado y observan que están enriquecidos para motivos de unión de TFs relevantes e hipometilación en el tipo de cáncer correspondiente.
5. Proponen subtipos clínicos novedosos de cáncer (KIRP) a partir del estado de accesibilidad de elementos reguladores no-codificantes en las muestras.
6. Infieren presencia de TFs unidos al DNA a partir de patrones característicos (previamente caracterizados) de accesibilidad de cromatina.
7. Relacionan elementos reguladores no-codificantes a genes específicos y predicen interacciones relevantes para el cáncer, las cuales comprueban experimentalmente.
8. Relacionan algunos elementos reguladores no-codificantes con células inmunológicas infiltradas.

Resultados

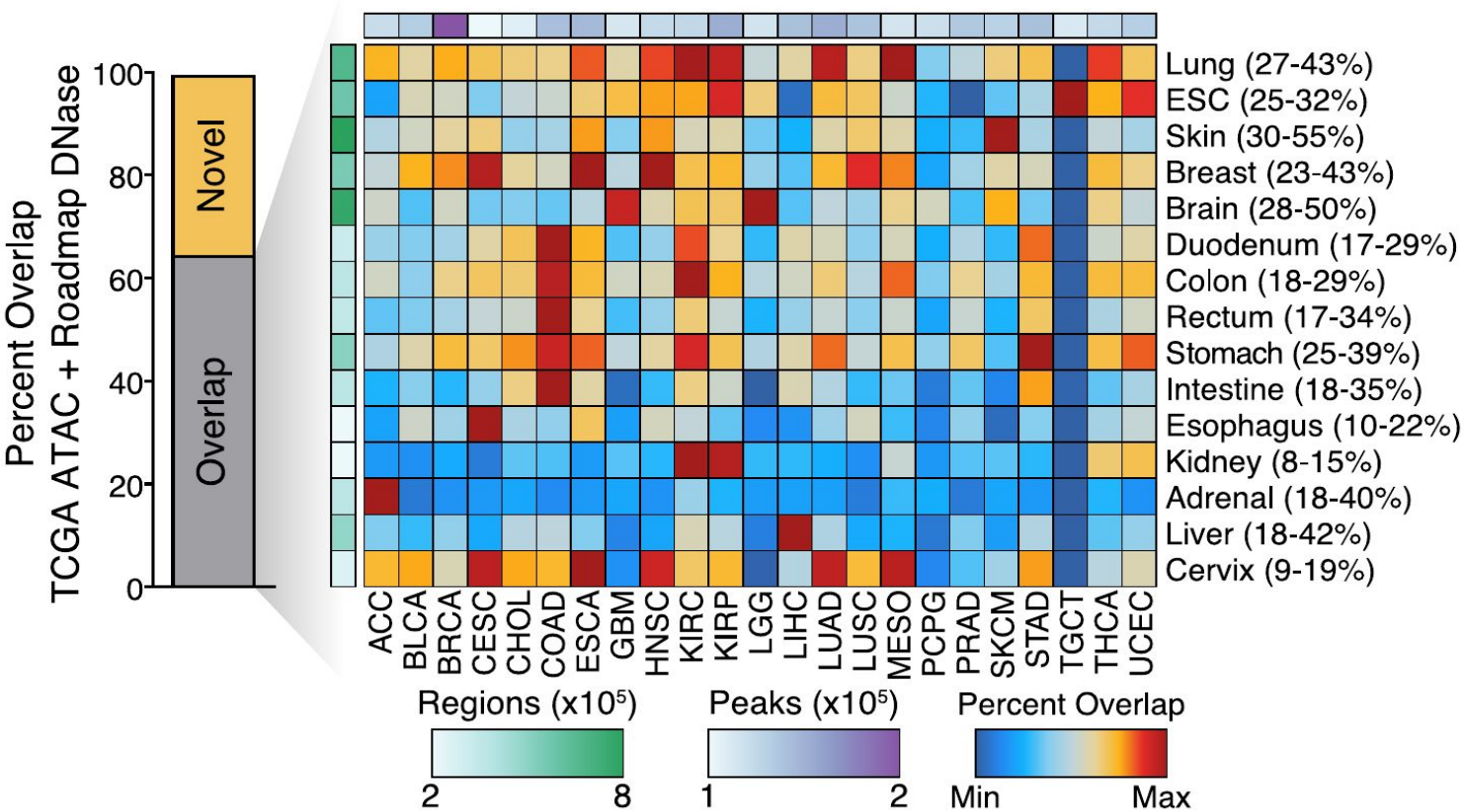
1. Recuperan elementos reguladores no-codificantes previamente conocidos y detectan nuevos para el fenotipo «cáncer».
2. Proponen formas específicas de regulación en cáncer mediadas por elementos reguladores no-codificantes.
3. Agrupar las muestras con base en los elementos reguladores no-codificantes que presentan y los clusters formados coinciden (bastante) con tipos de cáncer.
4. Determinan elementos reguladores no-codificantes que son accesibles sólo en un cluster dado y observan que están enriquecidos para motivos de unión de TFs relevantes e hipometilación en el tipo de cáncer correspondiente.
5. Proponen subtipos clínicos novedosos de cáncer (KIRP) a partir del estado de accesibilidad de elementos reguladores no-codificantes en las muestras.
6. Infieren presencia de TFs unidos al DNA a partir de patrones característicos (previamente caracterizados) de accesibilidad de cromatina.
7. Relacionan elementos reguladores no-codificantes a genes específicos y predicen interacciones relevantes para el cáncer, las cuales comprueban experimentalmente.
8. Relacionan algunos elementos reguladores no-codificantes con células inmunológicas infiltradas.

Antecedentes

Objetivos

Métodos

Resultados



Resultados

1. Recuperan elementos reguladores no-codificantes previamente conocidos y detectan nuevos para el fenotipo «cáncer».
2. Proponen formas específicas de regulación en cáncer mediadas por elementos reguladores no-codificantes.
3. Agrupan las muestras con base en los elementos reguladores no-codificantes que presentan y los clusters formados coinciden (bastante) con tipos de cáncer.
4. Determinan elementos reguladores no-codificantes que son accesibles sólo en un cluster dado y observan que están enriquecidos para motivos de unión de TFs relevantes e hipometilación en el tipo de cáncer correspondiente.
5. Proponen subtipos clínicos novedosos de cáncer (KIRP) a partir del estado de accesibilidad de elementos reguladores no-codificantes en las muestras.
6. Infieren presencia de TFs unidos al DNA a partir de patrones característicos (previamente caracterizados) de accesibilidad de cromatina.
7. Relacionan elementos reguladores no-codificantes a genes específicos y predicen interacciones relevantes para el cáncer, las cuales comprueban experimentalmente.
8. Relacionan algunos elementos reguladores no-codificantes con células inmunológicas infiltradas.

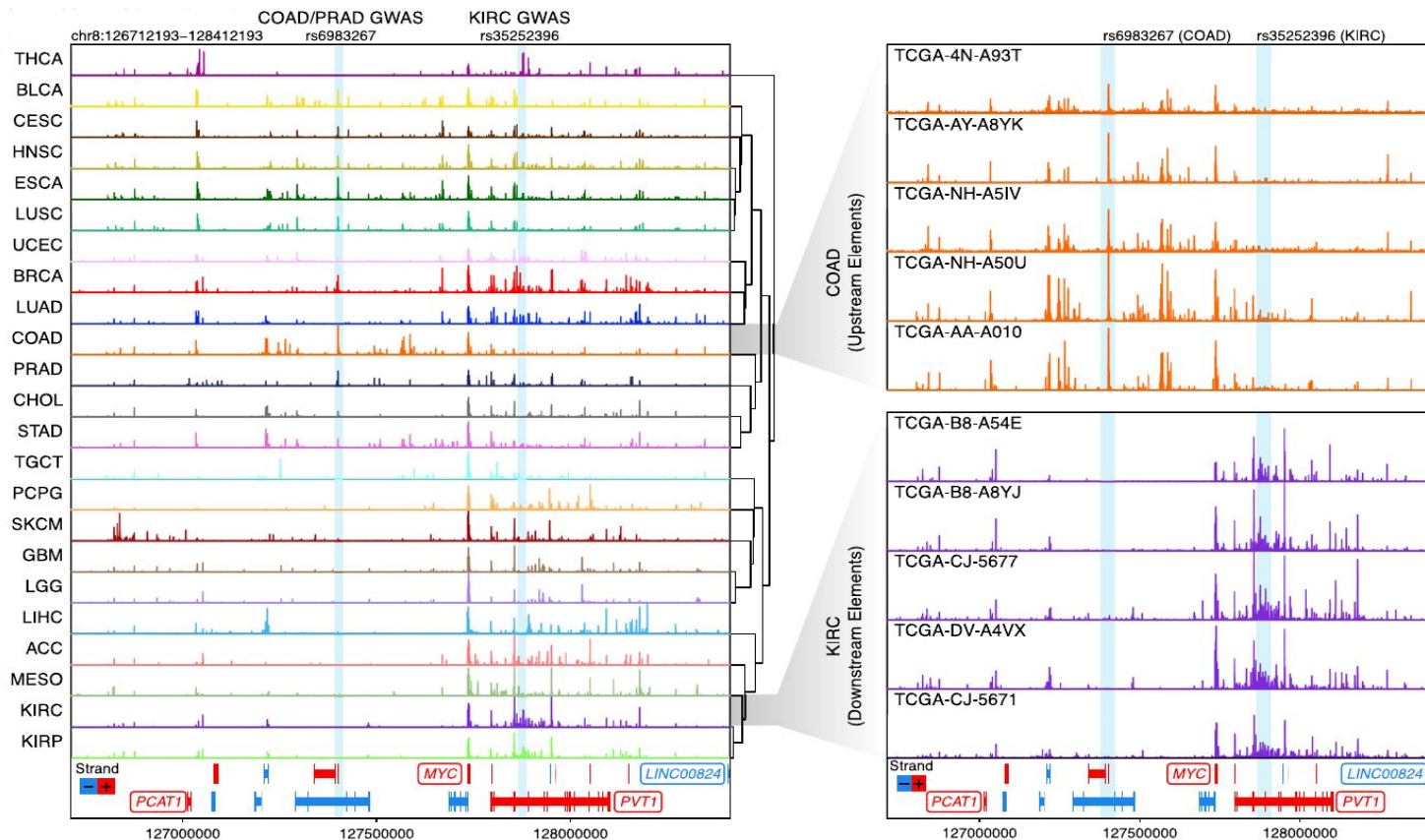
*“Diversity in the chromatin landscape of MYC locus **clusters cancer types** in two main groups: those with extensive accessibility at 5’ and 3’ (e.g. COAD) and those with accessibility primarily at 3’ (e.g. KIRC)”*

Antecedentes

Objetivos

Métodos

Resultados



Resultados

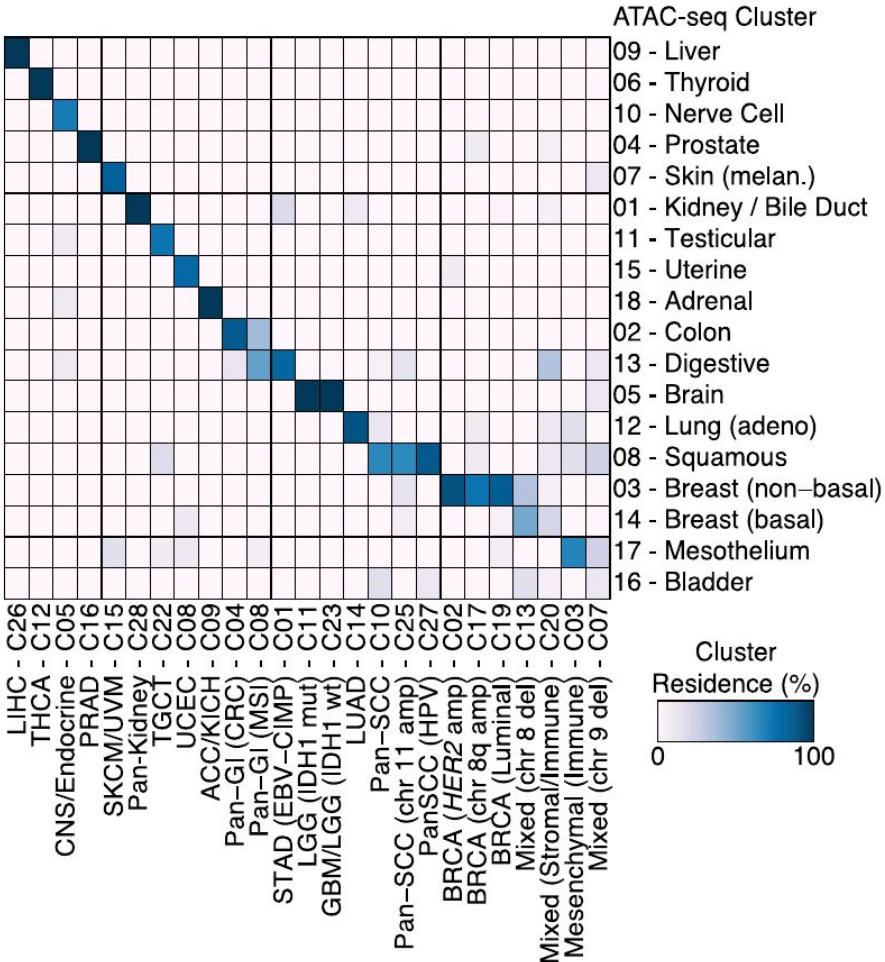
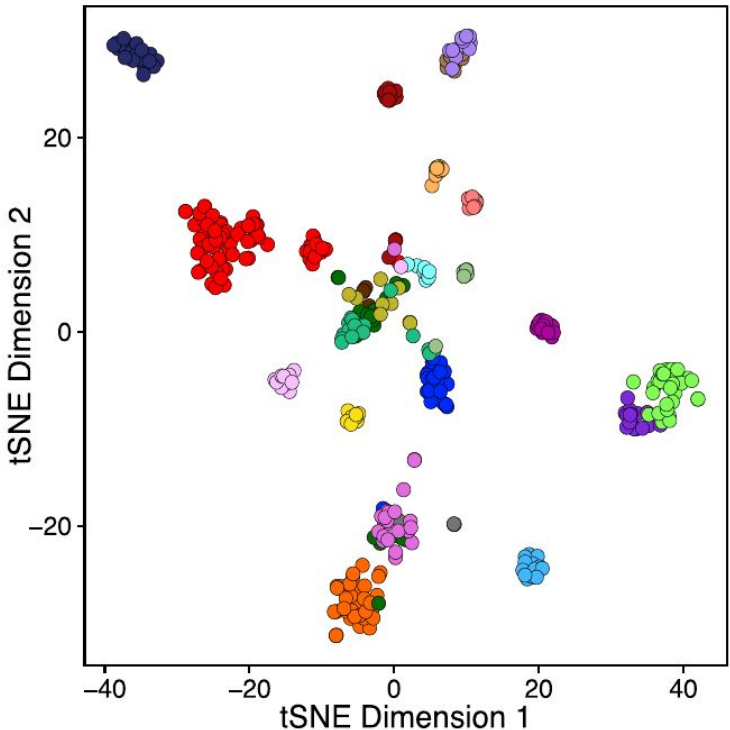
1. Recuperan elementos reguladores no-codificantes previamente conocidos y detectan nuevos para el fenotipo «cáncer».
2. Proponen formas específicas de regulación en cáncer mediadas por elementos reguladores no-codificantes.
3. Agrupan las muestras con base en los elementos reguladores no-codificantes que presentan y los clusters formados coinciden (bastante) con tipos de cáncer.
4. Determinan elementos reguladores no-codificantes que son accesibles sólo en un cluster dado y observan que están enriquecidos para motivos de unión de TFs relevantes e hipometilación en el tipo de cáncer correspondiente.
5. Proponen subtipos clínicos novedosos de cáncer (KIRP) a partir del estado de accesibilidad de elementos reguladores no-codificantes en las muestras.
6. Infieren presencia de TFs unidos al DNA a partir de patrones característicos (previamente caracterizados) de accesibilidad de cromatina.
7. Relacionan elementos reguladores no-codificantes a genes específicos y predicen interacciones relevantes para el cáncer, las cuales comprueban experimentalmente.
8. Relacionan algunos elementos reguladores no-codificantes con células inmunológicas infiltradas.

Antecedentes

Objetivos

Métodos

Resultados



Resultados

1. Recuperan elementos reguladores no-codificantes previamente conocidos y detectan nuevos para el fenotipo «cáncer».

2. Proponen formas específicas de regulación en cáncer mediadas por elementos reguladores no-codificantes.

3. Agrupan las muestras con base en los elementos reguladores no-codificantes que presentan y los clusters formados coinciden (bastante) con tipos de cáncer.
4. Determinan elementos reguladores no-codificantes que son accesibles sólo en un cluster dado y observan que están enriquecidos para motivos de unión de TFs relevantes e hipometilación en el tipo de cáncer correspondiente.
5. Proponen subtipos clínicos novedosos de cáncer (KIRP) a partir del estado de accesibilidad de elementos reguladores no-codificantes en las muestras.
6. Infieren presencia de TFs unidos al DNA a partir de patrones característicos (previamente caracterizados) de accesibilidad de cromatina.
7. Relacionan elementos reguladores no-codificantes a genes específicos y predicen interacciones relevantes para el cáncer, las cuales comprueban experimentalmente.
8. Relacionan algunos elementos reguladores no-codificantes con células inmunológicas infiltradas.

Antecedentes

Objetivos

Métodos

Resultados

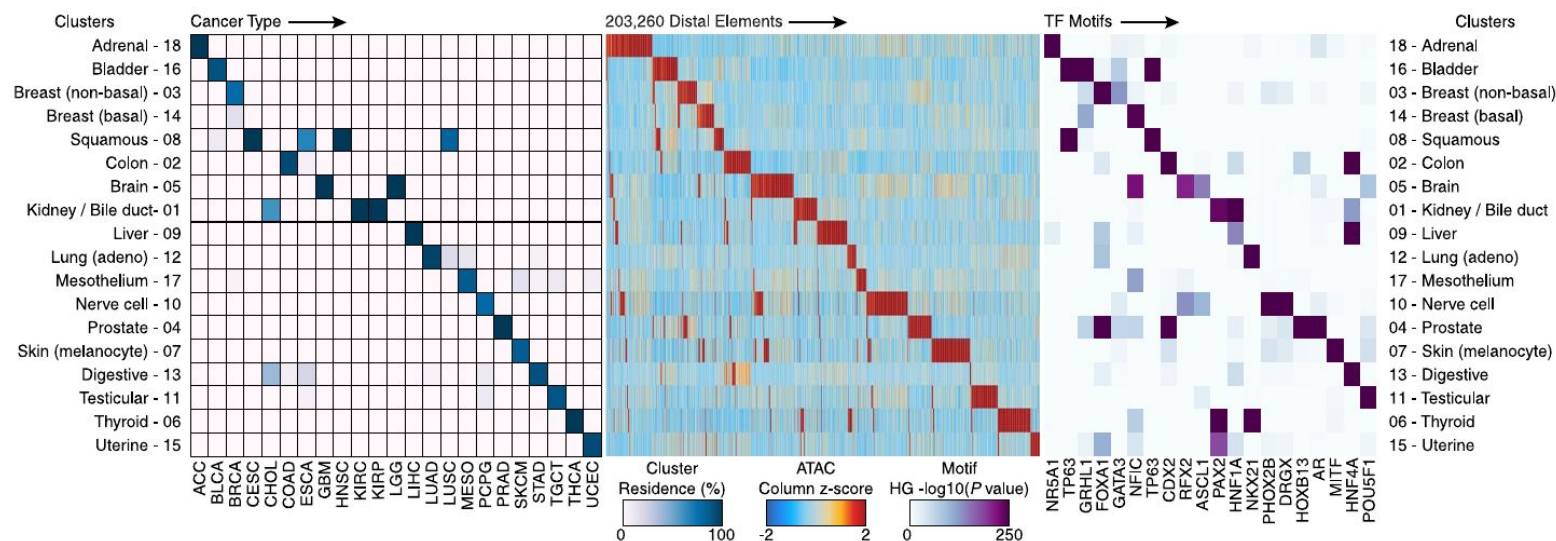


Fig. 3. ATAC-seq clusters cancer samples to show cancer- and tissue-specific drivers.

(A) Cluster residence heatmap showing the percent of samples from a given cancer type that reside within each of the 18 annotated ATAC-seq clusters.

(B) Heatmap showing the ATAC-seq accessibility at distal elements (N = 203,260) identified to be cluster-specific by distal binarization.

(C) Enrichment of TF motifs in peak sets identified in Fig. 3B. Enrichment is determined by a hypergeometric (HG) test $-\log_{10}(P \text{ value})$ of the motif's representation within the cluster-specific peaks compared to the pan-cancer peak set. Transcription factors shown represent a manually trimmed set of factors whose expression is highly correlated ($r > 0.4$) with

Resultados

1. Recuperan elementos reguladores no-codificantes previamente conocidos y detectan nuevos para el fenotipo «cáncer».

2. Proponen formas específicas de regulación en cáncer mediadas por elementos reguladores no-codificantes.

3. Agrupan las muestras con base en los elementos reguladores no-codificantes que presentan y los clusters formados coinciden (bastante) con tipos de cáncer.
4. Determinan elementos reguladores no-codificantes que son accesibles sólo en un cluster dado y observan que están enriquecidos para motivos de unión de TFs relevantes e hipometilación en el tipo de cáncer correspondiente.
5. Proponen subtipos clínicos novedosos de cáncer (KIRP) a partir del estado de accesibilidad de elementos reguladores no-codificantes en las muestras.
6. Infieren presencia de TFs unidos al DNA a partir de patrones característicos (previamente caracterizados) de accesibilidad de cromatina.
7. Relacionan elementos reguladores no-codificantes a genes específicos y predicen interacciones relevantes para el cáncer, las cuales comprueban experimentalmente.
8. Relacionan algunos elementos reguladores no-codificantes con células inmunológicas infiltradas.

“In KIRC, the smallest subgroup (4 donors) had very clear differences in ATAC-seq accessibility. Within the regulatory elements of this group.”

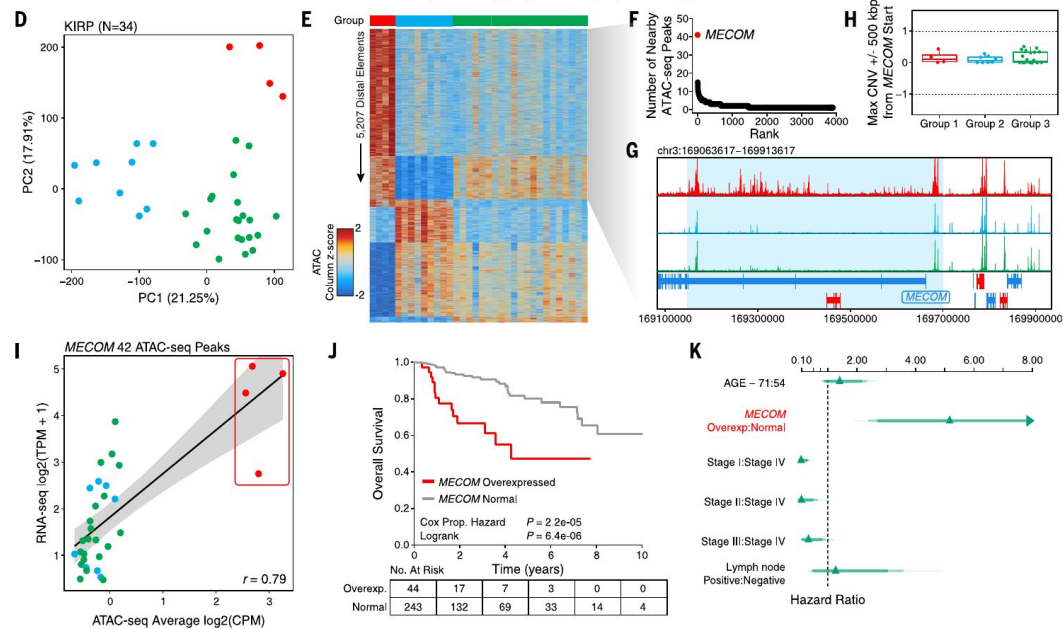
- 42 ATAC-seq peaks near the locus MECOM (MDS1 and EVI1 complex).
- The peaks were not related to copy number amplification
- Expression of MECOM is highly correlated with the mean ATAC-seq accessibility there
- Overexpression of MECOM is associated with poorer survival across all available KIRP data from TCGA
- MECOM overexpression is not readily explained by any previously identified KIRP subgroups (CpG island methylation phenotype or mutations in the gene encoding fumarate hydratase)

Antecedentes

Objetivos

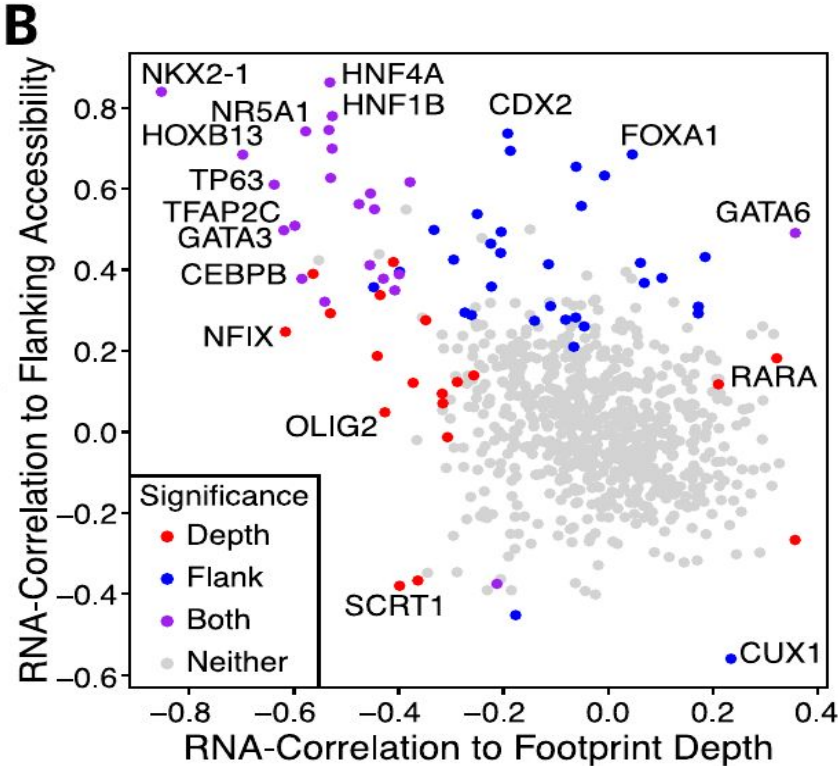
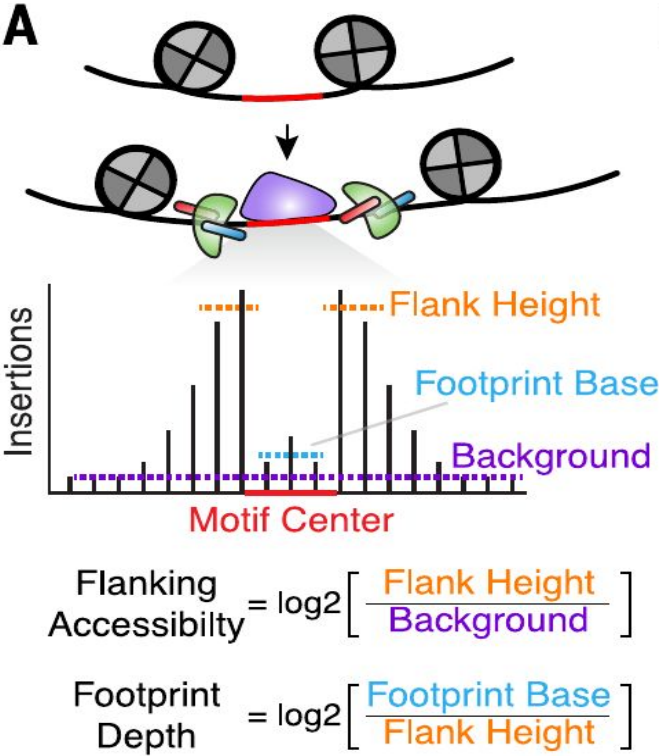
Métodos

Resultados



Resultados

1. Recuperan elementos reguladores no-codificantes previamente conocidos y detectan nuevos para el fenotipo «cáncer».
2. Proponen formas específicas de regulación en cáncer mediadas por elementos reguladores no-codificantes.
3. Agrupar las muestras con base en los elementos reguladores no-codificantes que presentan y los clusters formados coinciden (bastante) con tipos de cáncer.
4. Determinan elementos reguladores no-codificantes que son accesibles sólo en un cluster dado y observan que están enriquecidos para motivos de unión de TFs relevantes e hipometilación en el tipo de cáncer correspondiente.
5. Proponen subtipos clínicos novedosos de cáncer (KIRP) a partir del estado de accesibilidad de elementos reguladores no-codificantes en las muestras.
6. Infieren presencia de TFs unidos al DNA a partir de patrones característicos (previamente caracterizados) de accesibilidad de cromatina.
7. Relacionan elementos reguladores no-codificantes a genes específicos y predicen interacciones relevantes para el cáncer, las cuales comprueban experimentalmente.
8. Relacionan algunos elementos reguladores no-codificantes con células inmunológicas infiltradas.



Resultados

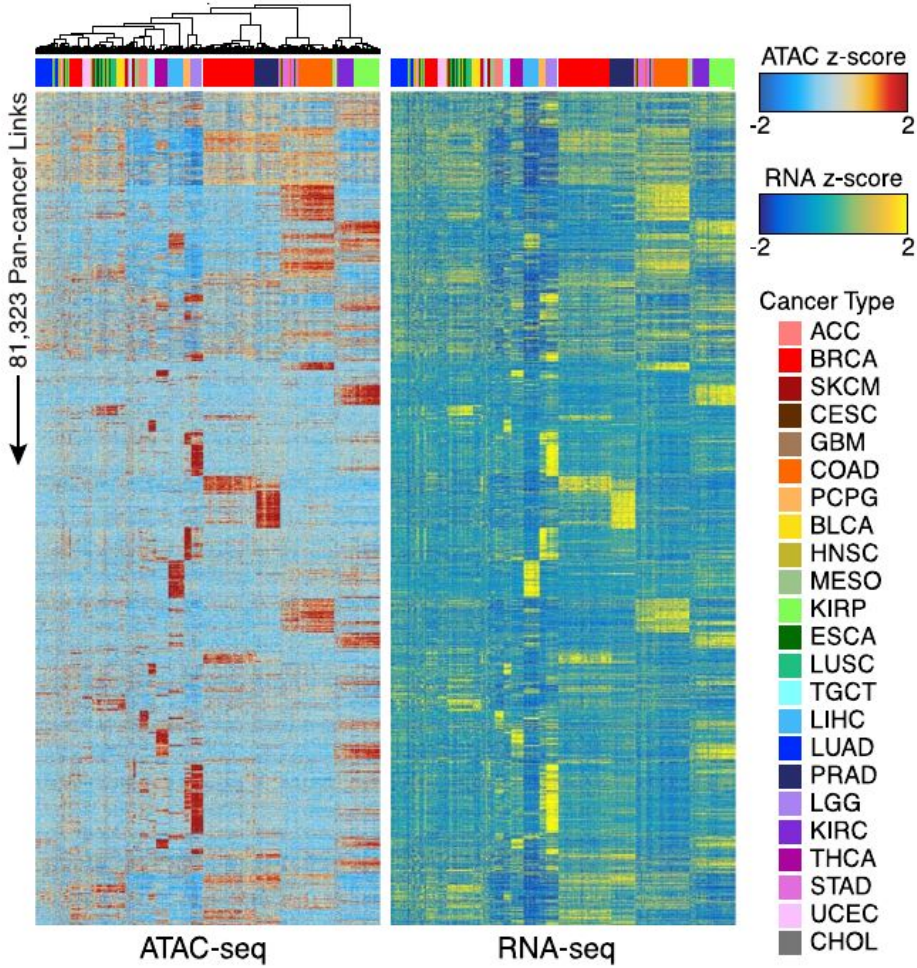
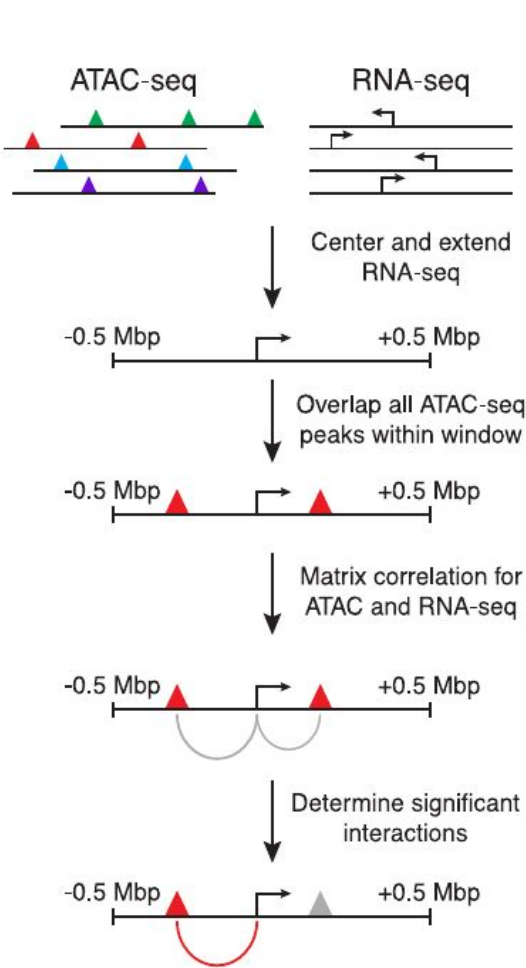
1. Recuperan elementos reguladores no-codificantes previamente conocidos y detectan nuevos para el fenotipo «cáncer».
2. Proponen formas específicas de regulación en cáncer mediadas por elementos reguladores no-codificantes.
3. Agrupar las muestras con base en los elementos reguladores no-codificantes que presentan y los clusters formados coinciden (bastante) con tipos de cáncer.
4. Determinan elementos reguladores no-codificantes que son accesibles sólo en un cluster dado y observan que están enriquecidos para motivos de unión de TFs relevantes e hipometilación en el tipo de cáncer correspondiente.
5. Proponen subtipos clínicos novedosos de cáncer (KIRP) a partir del estado de accesibilidad de elementos reguladores no-codificantes en las muestras.
6. Infieren presencia de TFs unidos al DNA a partir de patrones característicos (previamente caracterizados) de accesibilidad de cromatina.
7. Relacionan elementos reguladores no-codificantes a genes específicos y predicen interacciones relevantes para el cáncer, las cuales comprueban experimentalmente.
8. Relacionan algunos elementos reguladores no-codificantes con células inmunológicas infiltradas.

Antecedentes

Objetivos

Métodos

Resultados

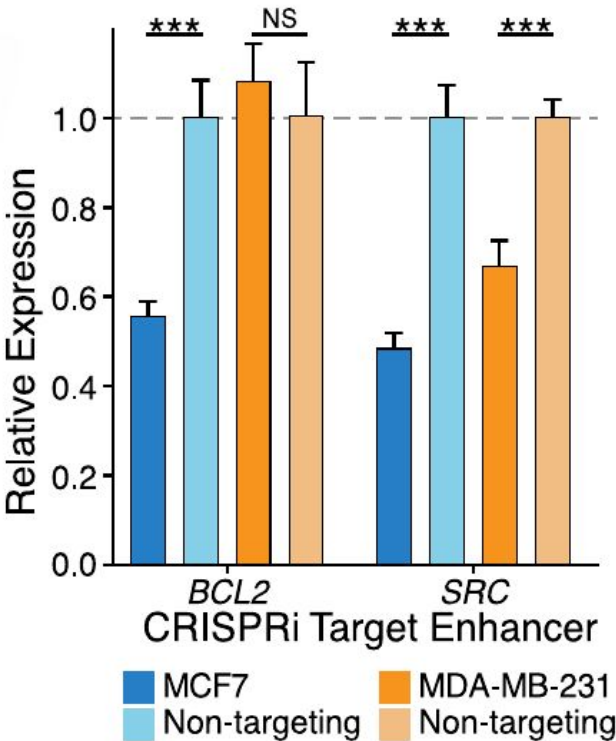
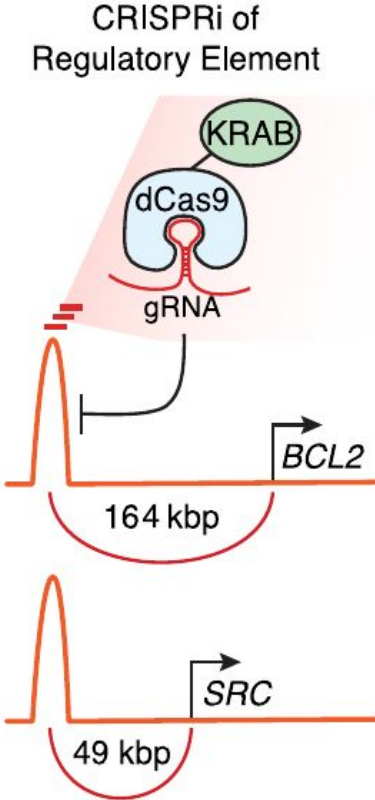


Antecedentes

Objetivos

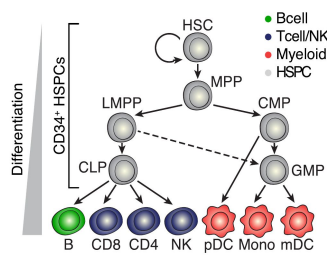
Métodos

Resultados



Resultados

1. Recuperan elementos reguladores no-codificantes previamente conocidos y detectan nuevos para el fenotipo «cáncer».
2. Proponen formas específicas de regulación en cáncer mediadas por elementos reguladores no-codificantes.
3. Agrupar las muestras con base en los elementos reguladores no-codificantes que presentan y los clusters formados coinciden (bastante) con tipos de cáncer.
4. Determinan elementos reguladores no-codificantes que son accesibles sólo en un cluster dado y observan que están enriquecidos para motivos de unión de TFs relevantes e hipometilación en el tipo de cáncer correspondiente.
5. Proponen subtipos clínicos novedosos de cáncer (KIRP) a partir del estado de accesibilidad de elementos reguladores no-codificantes en las muestras.
6. Infieren presencia de TFs unidos al DNA a partir de patrones característicos (previamente caracterizados) de accesibilidad de cromatina.
7. Relacionan elementos reguladores no-codificantes a genes específicos y predicen interacciones relevantes para el cáncer, las cuales comprueban experimentalmente.
8. Relacionan algunos elementos reguladores no-codificantes con células inmunológicas infiltradas.

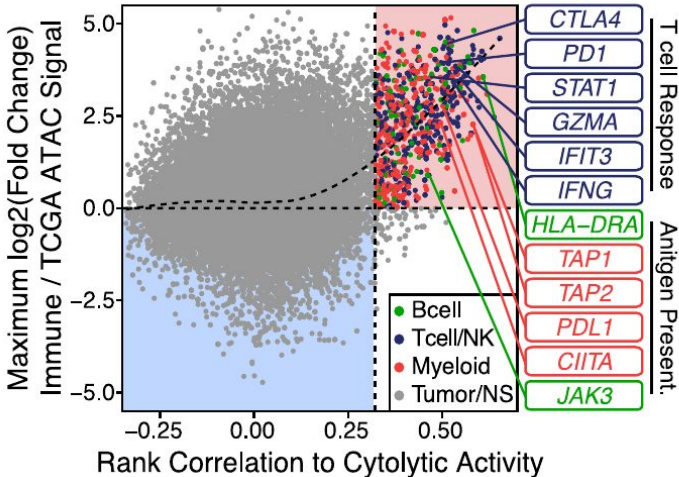


Comparan datos públicos de picos ATAC-seq en células del sistema humano hematopoyético y datos que generan para células dendríticas contra los picos ATAC-seq de las muestras de cáncer

“We reasoned that peaks that are more accessible in immune cells compared with our cancer cohort might be generated from immune cells associated with the tumor tissue”.

“Additionally, we correlated each peak to the cytolytic activity score of the tumor”

The cytolytic activity score is based on the log-average gene expression of granzyme A and perforin 1 (two CD8 T cell-specific markers)



Resultados

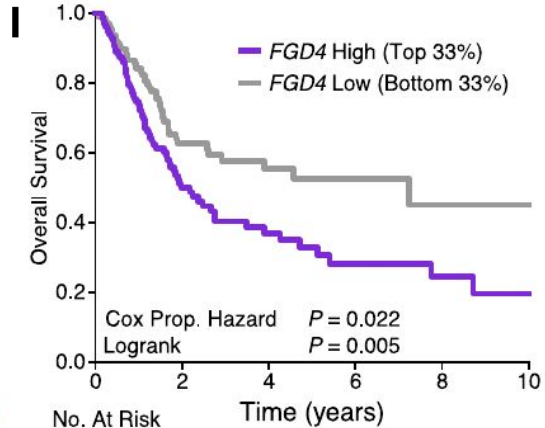
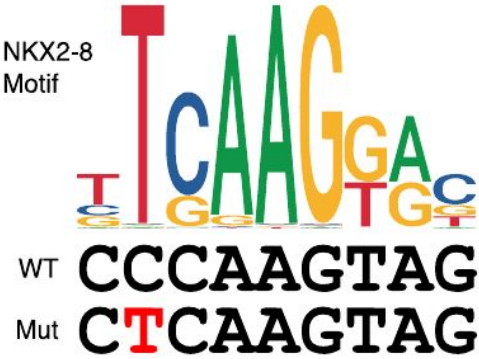
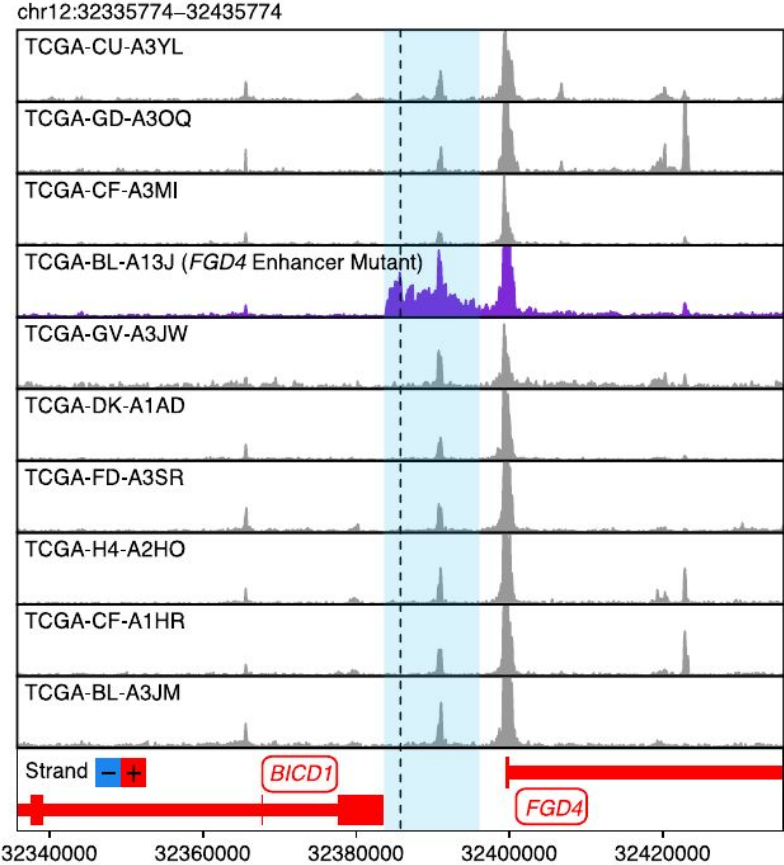
1. Recuperan elementos reguladores no-codificantes previamente conocidos y detectan nuevos para el fenotipo «cáncer».
2. Proponen formas específicas de regulación en cáncer mediadas por elementos reguladores no-codificantes.
3. Agrupar las muestras con base en los elementos reguladores no-codificantes que presentan y los clusters formados coinciden (bastante) con tipos de cáncer.
4. Determinan elementos reguladores no-codificantes que son accesibles sólo en un cluster dado y observan que están enriquecidos para motivos de unión de TFs relevantes e hipometilación en el tipo de cáncer correspondiente.
5. Proponen subtipos clínicos novedosos de cáncer (KIRP) a partir del estado de accesibilidad de elementos reguladores no-codificantes en las muestras.
6. Infieren presencia de TFs unidos al DNA a partir de patrones característicos (previamente caracterizados) de accesibilidad de cromatina.
7. Relacionan elementos reguladores no-codificantes a genes específicos y predicen interacciones relevantes para el cáncer, las cuales comprueban experimentalmente.
8. Relacionan algunos elementos reguladores no-codificantes con células inmunológicas infiltradas.

Antecedentes

Objetivos

Métodos

Resultados



	0	2	4	6	8	10
High	135	43	21	11	7	3
Low	136	48	24	9	4	3

Where does a TF bind in the genome?

There are many forces that can affect a TFs “choice” of binding targets once it’s introduced into the nucleus.

Binding selectivity is determined by the regulatory environment of the cell: chromatin accessibility, interactions with cofactors, DNA methylation and histone post-translational modifications all play a role in specifying the TF’s binding sites.

These forces are context-specific, which allows the same TF to target different binding sites in different cell types.

However, a TFs choice of binding targets is only part of the equation; many bound sites do not seem to affect gene expression.

Recursos Adicionales

- [Original ATAC-seq paper](#) (Buenrostro et. al., 2015)
- Bioconductor [TCGAbiolinks](#)
- ENCODE [ATAC-seq analysis Guidelines](#)
- Harvard Faculty of Arts and Sciences Informatics [ATAC-seq Guidelines](#). (They have their own peak caller [Genrich](#))
- [GUAVA](#): Graphical User Interface for the Analysis and Visualization of ATAC-seq data (widely used informatic tool to perform differential analysis on ATAC-seq data)
- Analysis of ATAC-seq data in R ([tutorial](#))
- [Guía de formatos](#) del UCSC Genome Browser.