

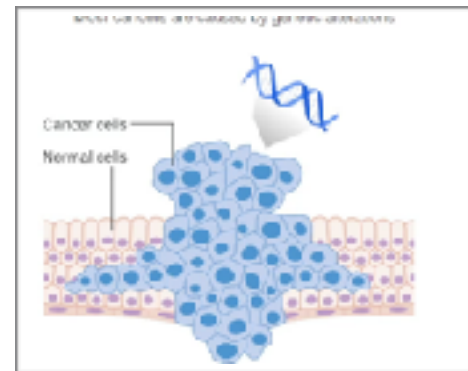
Conferència TAB: Què podem aprendre dels genomes del càncer?

Claudia Arnedo Pac

1. Introducció a la genòmica del càncer

- Què és el càncer? Una malaltia o un grup de malalties?

El càncer és un grup de malalties caracteritzades pel creixement anormal i descontrolat de les cèl·lules (aquestes cèl·lules afectades s'expandeixen i envaeixen infectant altres teixits de l'organisme generant el que es coneix com a metàstasi).



Imatge 1: Cèl·lules cancerígenes

- Què causa el càncer?

A la majoria de tumors (>90%), la causa és genètica i fa que es desencadeni la proliferació d'aquestes cèl·lules alterades. Les alteracions genètiques poden ser:

- a) germinals: s'hereten dels progenitors
- b) somàtiques: s'adquireixen al llarg de la vida

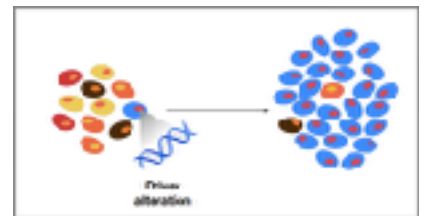
Tots anem acumulant mutacions a cada cèl·lula (per danys exògens o per errors propis de la replicació d'ADN per exemple). En la majoria dels casos, els càncers són causats per mutacions somàtiques (90%).

Les mutacions generen alteracions a les cèl·lules i els permeten que es creï el tumor.

- Ens pot ensenyar alguna cosa Darwin sobre el càncer?

Si, Darwin explica els processos evolutius i, de fet, el càncer també es pot aplicar el fenomen d'evolució. Si una cèl·lula pateix mutacions, obtenim diferents cèl·lules. Aquella cèl·lula que obtingui una mutació que li proporcioni un avantatge selectiu (en el nostre cas la blava) per proliferar, després d'un determinat nombre de cicles podrà fer una extensió clonal (augmentar el nombre de còpies com veiem a la imatge). Això és el que es coneix com a driver del càncer.

Driver cancer: alteracions genòmiques que confereixen un avantatge selectiu a la cèl·lula. Adquireixen noves propietats(més proliferació, evadir sistema immunitari...).



Imatge 2: Mutació driver

- Què és un gen driver?

És un gen que quan muta, en alguns residus específics confereix avantatge selectiu. No totes les mutacions d'un gen driver són drivers, ja que cada mutació pot tenir un efecte diferent.

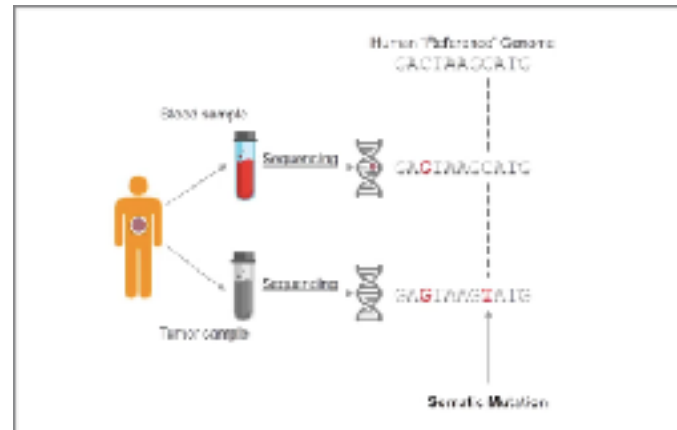
Ens interessa identificar aquests gens per:

- A. identificar els mecanismes moleculars del càncer
- B. medicina de precisió per a pacients oncològics (no només per al tractament, sinó també per a prevenció, diagnosi, tractament i prognosi).

2. Identificació de driver cancers

S'ha de sequenciar les cèl·lules dels tumors per identificar les mutacions somàtiques. Agafem una biopsia del tumor i una mostra de sang del pacient, les seqüenciem i les comparem amb les d'un individu de referència.

Les variants que estan només al tumor (T) són les que causen patologies.



Imatge 3: Identificació de mutacions somàtiques

- Quantes mutacions somàtiques trobem a un tumor?

Podem trobar entre 1-100 o entre 1000 i 100000. La majoria tenen més de 100 mutacions però poden arribar a tenir moltes més, hi ha una gran variabilitat que depèn de molts factors. Si miren la gràfica, cada punt és un pacient, per tant, alguns càncers com el de pulmó o el melanoma són els que tenen més mutacions somàtiques (aprox 1000). Són teixits que estan més exposats a mutàgens (pell = llum UV i pulmons = tabac).

- Quantes mutacions somàtiques són driver mutations?

Entre 1-5 (la mitjana és de **4.6**) independentment del teixit es necessiten aprox 5 mutacions per desenvolupar el tumor.

Problema: analitzem moltes mutacions però molt poques són driver mutations (només 4.6) i costa molt de trobar-les.

Com trobes els gens driver? Com trobes les mutacions driver?

a) **Senyals de selecció positiva:** Al laboratori es sequencia molts pacients de càncer mitjançant una biopsia del tumor i buscar uns patrons especials en la distribució de les mutacions que és el que es coneix com senyals de selecció positiva.

Els senyals de selecció positiva són patrons "especials" en la distribució de mutacions que apareixen com a resultat de la tumorigènesi. Els senyals de selecció positiva són complementaris en la detecció de gens driver.

- Recurrència
- Impacte funcional
- Clustering

Com puc identificar els senyals de selecció positiva?

Comparant la distribució de mutacions observades vs mutacions esperades

Les mutacions somàtiques s'acumulen uniformement a través del genoma? No, depen de la seqüència de nucleòtids, de la condensació de la cromatina (tancada = mutacions perquè la maquinaria de mutacions no pot entrar i reparar mutacions).

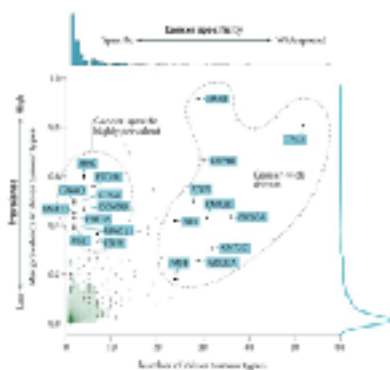
Distribució de mutacions: si mires el tipus de mutacions, segons el tipus de dany/damage les mutacions són diferents. La llum UV crea una mutació concreta i la majoria es distribueixen com es veu al gràfic.

b) **OncodriveCLUSTL**: Ho farem servir per identificar un gen driver en regions codificants.

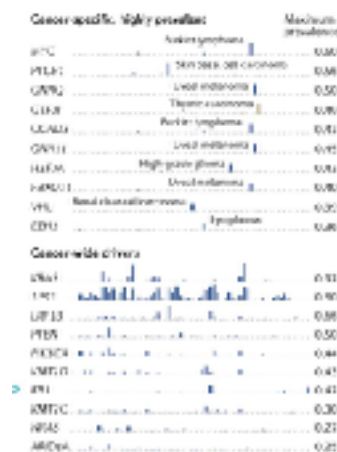
Per què no implementem un mètode que fusioni els resultats de diferents mètodes basats en senyals? és a dir, un mètode que implementi tots els drivers.

Fan servir dades de pacients seqüenciats (no ho fan ells, s'estalvien aquesta part de la feina). S'analitzen les dades per cada cohort i es mira si les mutacions tenen un context diferent al esperat. S'analitzen més de 28000 tipus de tumors diferents (metàstasis, adults, infants, tumors primaris...).

- Quants drivers s'han identificat? 500-600, com hem vist tant tipus de càncer, hi ha molts drivers i de fet, aquest número segurament creixerà.
- Pot un gen se driver en més d'un tipus de càncer? Si, el càncer de mama és el que té més drivers perquè és el que més s'ha estudiat i coneixem millor els drivers (la pipeline depen de la correcta identificació dels drivers, com que coneixem bé aquest cancer també els seus drivers). No obstant, hi ha alguns drivers específics de cada càncer. Ex: TP53 o KRAS és poc específic i està a molts tipus de tumors, en canvi, algun altre com MYC és molt específic en el càncer de limfoma de Burkitt.



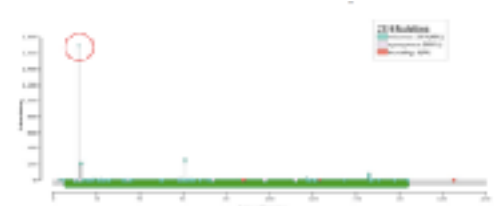
Imatge 4: Número de mutacions driver



Imatge 5: Exemples prevalències mutacions driver tumorals

c) Ara tenim els gens drivers, pero quines mutacions son drivers?

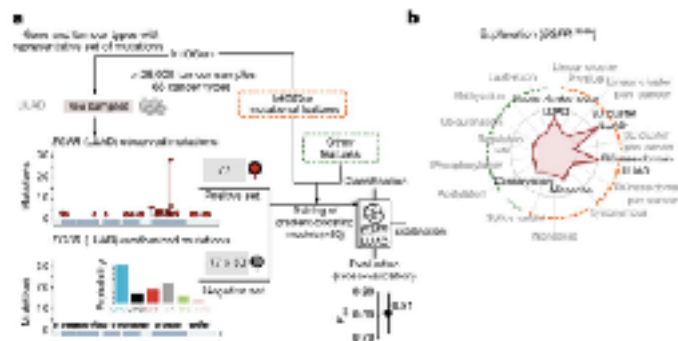
Es fan assajos experimentals fins acabar coneixent els efectes d'unes mutations o d'unes altres i identificar quines son drivers perquè no totes les mutacions dels gens drivers son mutacions drivers. Això es fa amb mètodes computacionals Ex: KRAS, si una mutació missense es produeix, probablement no té un efecte important. El que té un gran efecte és quan es produeix un canvi de la glicina (que genera un truncament).



Imatge 6: Distribució de mutacions driver

boostDM: nou mètode per identificar mutacions driver a càncers d'humans.

Per un gen que s'ha identificat com a driver, s'intenta construir un model agafant com a set les mutacions driver que hem vist. Les mutacions que no s'han vist seran les que esperem que segueixin a les mutacions conegudes i tinguin el mateix patró. Aquest boostDM fa un model per classificar les mutacions (permet identificar les drivers) i identificar les drivers.



Imatge 7: Esquema de com treballa boostDM

3. Aplicacions clíniques

Com podem interpretar tota la informació obtinguda per aplicar-ho a la clínica?

Utilitzar el *cancer genome interpreter* que és un algorisme i alhora un web que permet ajudar als clínics a entendre les mutacions d'un pacient específic.

Cancer Genome Interpreter:

Interpretació biològica i clínica dels genomes del càncer. El programa consisteix a introduir les mutacions somàtiques d'un pacient. El sistema té moltes dades (entre elles les de boostDM) i permet identificar aquelles mutacions drivers o passengers, fet que permet aconsellar sobre les possibles teràpies (depenent de la mutació es recomana un tractament o un altre) o biomarcadors. De fet, també es pot detectar si la mutació és resistent al tractament que estem proposant.



No es fa servir per la clínica, és per la recerca. Si ho fem servir a la clínica s'han de fer assajos per assegurar que es pot implementar de forma segura.

- **alteracions <alterations>**: els canvis que es produeixen a la nostra seqüència. En el nostre exemple hem posat dos hotspots en dos oncogens situats en dos residus concrets que son BRAF:V600E i al gen KRAS:G12V



- **tipus de cancer <cancer type>**: hem de seleccionar el tipus de cancer, com per exemple en el nostre cas seleccionem solid>skin>cutaneous melanoma.

Imatge 8: Cancer Genome Interpreter

- **genoma de referencia**: molt important (hg38 o hg19).

Com veiem a la imatge, hem fet la cerca dels oncogens BRAF i KRAS i ens ha sortit que efectivament són oncogens, que tenen mutaciones drivers, que la conseqüència és una variant missense i ens indica inclus la localització (cromosoma) i el canvi de nucleòtid exacte que s'ha produït en cada oncogen. Si hagéssim posat un altre gen pero aquest no és oncogen i tampoc gen driver, el resultat seria el mateix, no sortiria en aquest taula.

ALTERATIONS

PRESCRIPTIONS

Mutations

Show entries with: ☒ Mutations identified as drivers ☒ Mutations with oncogenic annotations ☒ Other mutations

Gene	Protein Change	Oncogenicity	Mutation	Consequence	Oncogenic
BRAF	V600E	driver	chr7:140753336 A>T	missensevariant	
KRAS	G12V	driver	chr12:45483950 C>A	missensevariant	

Imatge 9: Cancer Genome Interpreter. Cercador que permet interpretar clínica i biològicament les mutacions de diferents tipus de càncer.

dijous, 13 gener de 2022

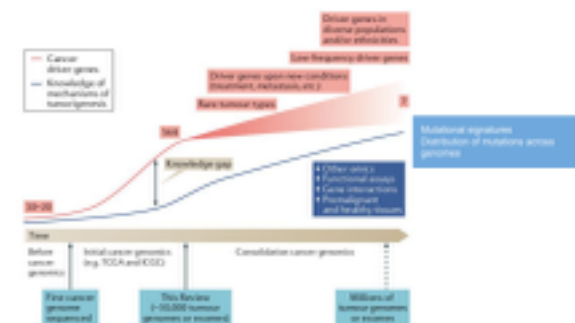
Si en comptes d'anar a <alterations> anem a <prescriptions> ens mostra si hi ha algun possible tractament per pacients amb aquestes mutacions en concret (fàrmacs), la malaltia que causa, resposta del pacient a la terapia <response>.

[illegible]

Imatge 10: Resultat de cerca a Cancer Genome Interpreter.

4. Perspectives en la genòmica del càncer

La seqüenciació es va iniciar al 2000 (el primer genoma seqüenciat). Avui en dia, es seqüencia molt més. Que passarà en un futur? Que hi haurà molta més seqüenciació, entre ells, els tumors també els podrem tenir seqüenciats i podrem conèixer les mutacions que els causen. També coneixerem drivers/mutacions que s'adquireixen a les metastasis



Imatge 11: Representació del coneixement actual i perspectives de futur sobre el càncer

en resposta a la teràpia. Això pot ser interessant per

tractar els tumors metastàsics. Altres mecanismes que generen mutacions al genoma i com aquestes están distribuïdes (important perquè permet identificar millor les mutacions). Tot això facilita el diagnòstic del càncer.