

¿QUÉ PODEMOS APRENDER DEL GENOMA DEL CÁNCER?

Claudia Arnedo Pac

BBG Lab ~ IRB Barcelona



Claudia Beneyto Catalán

¿Qué es la genómica del cáncer?

¿Qué es el cáncer?

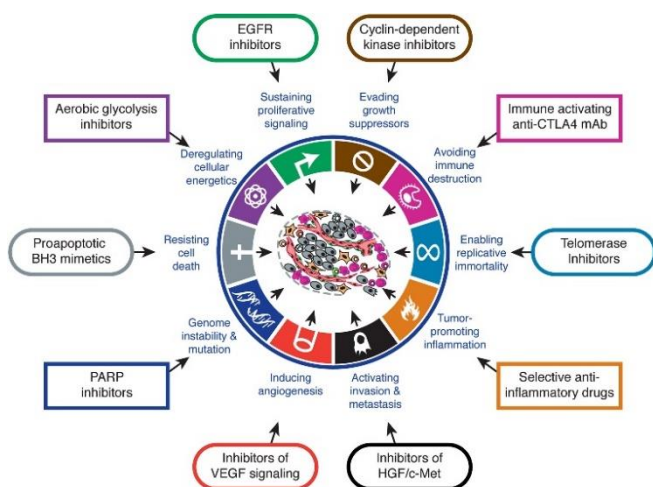
Como ya sabemos el cáncer es un grupo de enfermedades que tienen en común un crecimiento descontrolado de células anormales. Estas células son capaces de invadir el tejido dónde se encuentran y otros tejidos colindantes.

¿Qué lo causa?

En más del 90% de los cánceres la causa es una alteración genética. El DNA celular presenta una alteración que desregula la homeostasis celular y provoca que comiencen a crecer sin control. Las alteraciones genéticas pueden ser germinales o somáticas, estas últimas son las que conducen la mayoría de cánceres.

¿Qué hacen estas mutaciones?

Si sabemos que *hallmark* ha originado el cáncer podemos desarrollar terapias que detengan la proliferación o impidan que se produzca la metástasis.



Hanahan and Weinberg, Cell 2011

¿Qué es un *driver*?

Los *drivers* cancerígenos son aquellas mutaciones que confieren una ventaja selectiva a la célula para proliferar. Realmente un cáncer se origina por una acumulación de *drivers*, aquellas mutaciones que no tienen ningún efecto se denominan *passenger mutations*. Cuando acumulemos muchas mutaciones que nos permitan adquirir los *hallmarks* que hemos visto, entonces se desarrollará el cáncer. Por tanto, **¿Qué es un *gen driver*?** Es un gen que cuando muta en algunos residuos específicos confiere ventaja selectiva. Debemos recordar que no todas las mutaciones de un *gen driver* son *drivers*.

¿Cómo se identifican los *drivers* del cáncer?

¿Por qué queremos identificar los *drivers* del cáncer?

- 1ª) Porque queremos entender el cáncer, tanto que vías tiene afectadas, cómo funciona y cómo evoluciona.
- 2ª) Porque estos conocimientos se pueden aplicar para mejorar la medicina oncológica.

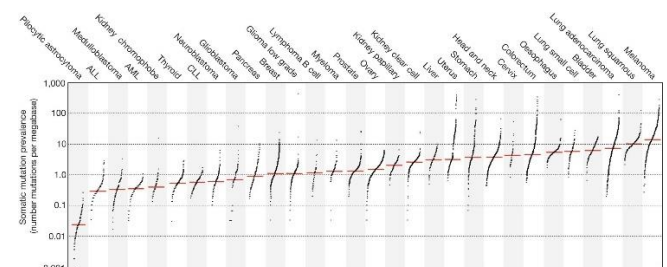
¿Cómo identificamos los *drivers*?

- 1ª) Secuenciamos la muestra tumoral y una muestra sanguínea o de otro tejido que no presente células cancerosas.
- 2ª) Comparamos estas muestras con el genoma de referencia.

Gracias a esto podremos identificar las mutaciones somáticas que serán aquellas que solamente estarán en el tejido tumoral.

¿Cuántas mutaciones somáticas podemos encontrar?

MILES. Aquellos cánceres de tejidos más expuestos serán aquellos que presenten un mayor número de mutaciones como la piel. Aquellos tejidos que tienen una tasa de proliferación muy baja serán aquellos con menor número de mutaciones como el sistema nervioso.



Alexandrov et al., Nature 2013

¿Cuántas de todas estas mutaciones son *drivers*?

La media de mutaciones *drivers* de 4,6, no varía mucho.

¿Cómo encontramos los genes drivers?

Debemos buscar patrones especiales en la distribución de las mutaciones que aparecen como resultados de la tumorigenesis. Debemos buscar señales de selección positiva.

- **Recurrencia:** Muchos pacientes tienen mutaciones en un mismo gen y este por azar no espero que este tan mutado. Esto nos indica que estas células han tenido una ventaja frente a las demás que les ha permitido proliferar. Mutaciones a lo largo de la proteína.
- **Impacto funcional:** Son mutaciones con mucho impacto funcional. Mutaciones disruptivas que rompen las proteínas.
- **Clustering:** Mutaciones distribuidas en un lugar muy específico, en unos residuos concretos.

Estas señales son complementarias, es decir, no todos los genes tienen las tres señales.

¿Cómo identificamos las señales de selección positiva?

Para identificar las señales de selección positiva debemos comprobar si lo que observamos (distribución de mutaciones) se espera que ocurra por azar. Pero para ello necesitamos saber cómo estas mutaciones se distribuyen por azar, es decir, por evolución neutra.

¿Qué debemos saber para poder encontrar los genes drivers?

- Las mutaciones somáticas no se acumulan de forma uniforme a lo largo del genoma. La distribución de estas dependen de unas covariables a nivel de:
 - El genoma completo.
 - La secuencia específica de nucleótidos.
- La heterocromatina contiene más mutaciones debido a que es inaccesible para la maquinaria de reparación.
- La mayoría de las mutaciones son *passengers* sin efecto en la evolución del tumor.

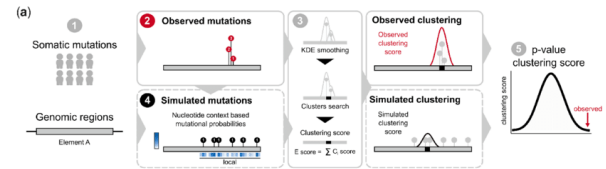
Podemos calcular la probabilidad esperada de una mutación usando la frecuencia de una mutación dada en un grupo de paciente con cáncer. Descartaremos aquellas que esperamos ver ya que no serán esas mutaciones las que expliquen la evolución del cáncer. Las mutaciones *driver* serán aquellas que encuentras recurrentemente en muchos pacientes y que no esperábamos ver.

IntOGen

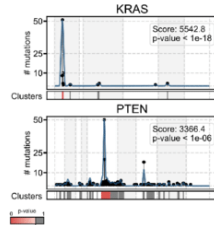
Ejecuta varios métodos diferentes para identificar genes *drivers*. Combina todos los datos obtenidos por métodos diferentes produciendo una lista de genes *drivers*.

dNdScv, *CBaSE* y *MutPanning* prueban el sesgo del recuento de mutaciones en los genes mientras corrigen las covariables genómicas, los procesos mutacionales y el tipo de consecuencia de codificación.

OncodriveCLUSTL prueba la agrupación significativa de mutaciones en la secuencia de la proteína realizando muchas veces este proceso:



Cuando encontremos un clúster muy grande y que es muy poco probable que sea así, entonces tendremos una señal positiva de selección. Un ejemplo sería el oncogén KRAS cómo podemos ver tiene un clúster pequeño, mientras que el supresor de tumores PTEN presenta un clúster mucho más grande y más mutaciones ampliamente distribuidas. Esto nos puede ayudar a ver que función tiene el gen en el cáncer.



HotMAPS prueba la agrupación significativa de mutaciones en la estructura de la proteína.

smRegions prueba la agrupación significativa de mutaciones en los dominios funcionales de la proteína.

OncodriveFML prueba el sesgo de impacto funcional de las mutaciones observadas.

Aplicación clínica: Cancer Genome Interpreter

Este browser permite al médico acceder fácilmente a información relevante para el tratamiento del cáncer. Solamente debe introducir las mutaciones somáticas del tumor del paciente y el browser buscará en IntOGen y otros catálogos que mutaciones son *drivers* y cuales son *passengers*. El browser le facilitará que tratamientos son recomendables para aquella mutación *driver* o si aquella mutación es resistente a algún tratamiento. Este browser puede revolucionar en un futuro la forma de diagnosticar y tratar los diferentes cánceres.

MY POINT OF VIEW

El trabajo que realiza Claudia Arnedo y sus compañeros me parece increíble. El proyecto es impresionante y cuando funcione al 200% revolucionará la visión que se tiene de la bioinformática en el mundo médico.