

Article: The Repertoire of Mutational Signatures in Human Cancer

Journal: nature

Authors: Alexandrov, L. B. et al.

Year: 2020

Citations: 0

link: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-1943-3>

۸۴۷۲۹۶۹۰ جهش جسمی از ۴۶۴۵ ژنوم کامل (۲۷۸۰ ژنوم کامل از PCAWG) و 19184 توالی اکسوم (exome)

شامل بیشتر انواع سرطان

خروجی نهایی: ۴۹ جایگزین تک نوکلئوتید، ۱۱ جایگزین دو نوکلئوتید، ۴ جایگزین نوکلئوتید خوشه‌بندی شده و ۱۷ درج و حذف امضای جهش

امضاهای جهش با مکانیسم های آسیب، ترمیم و / یا تکثیر DNA مرتبط هستند. تخمین سهم هر امضا در فهرست جهش ژنوم های سرطان فردی، ارتباط بین قرار گرفتن در معرض عوامل درونی و بیرونی در مدت زمان بین رده سلولی سلول اولیه (fertilised egg) و سلول سرطانی و همچنین فرایندهای نگهداری از DNA آسیب دیده را آشکار می کند.

جایگزین تک نوکلئوتید: ۹۶ کلاس

۶ جایگزین نوکلئوتید C>A, C>G, C>T, T>A, T>C, T>G + پایه های ۳' و ۵' کناری
۱۹۲ کلاس

هر کلاس از ۹۶ کلاس می تواند در منطقه ژنوم رونویسی باشد (رشته رونویسی یا رشته غیر رونویسی)
۱۵۳۶ کلاس

۶ جایگزین نوکلئوتید C>A, C>G, C>T, T>A, T>C, T>G + دو پایه های ۳' و ۵' کناری
=> بعضی امضاهای جایگزین تک نوکلئوتید در همه سرطان ها و نمونه ها دیده شده اند و بعضی فقط در دسته کوچکی از نمونه های سرطان کبد دیده شده اند.

=> تعداد جهش ها به ازای هر نمونه سرطانی متناسب با هر امضا جهش متفاوت است.

=> در اغلب نمونه های سرطان فردی چندین امضا مشاهده شده است.

جایگزین تک نوکلئوتید خوشه‌بندی شده:

بعضی فرایندهای جهشی جهش هایی را که در منطقه کوچکی از ژنوم جمع شده اند را تولید می کنند.

برای اینکه جهش‌های مرتبط با این فرایندها و جهش‌های گسترده شده در ژنوم را بتوانیم از هم تشخیص دهیم،
برای هر ژنوم جهش‌های خوشه‌شده را جداگانه شناسایی و تحلیل می‌کنیم.

جایگزین دو نوکلئوتید: ۷۸ کلاس

AC>NN, AT>NN, CC>NN, CG>NN, CT>NN, GC>NN, TA>NN, TC>NN, TG>NN,
TT>NN

=< تنها در ۱٪ از جایگزین‌های تک نوکلئوتید مشاهده شده

=< در ژنوم‌های سرطانی تعداد امضاهای جایگزین دو نوکلئوتید بیش از حد انتظار بوده است.

حذف و درج: ۸۳ کلاس

حذف و درج تک نوکلئوتید C یا T و براساس طول تکرار مونونوکلئوتید. ایندل‌های طولانی‌تر براساس تعداد
تکرارها و همپوشانی با میکروهمولوژی در مناطق حذف و یا براساس اندازه ایندل، تعداد تکرار و میکروهمولوژی
=< ایندل‌ها ۱۰٪ فراوانی جایگزین‌های تک نوکلئوتید را دارند.

=< تعداد ایندل‌ها در بین ژنوم‌های سرطانی متفاوت است.

=< تعمیر mismatch در DNA در نوع‌های سرطان از نظر تعداد ایندل متفاوت است.

امضاهای جایگزین تک نوکلئوتید، دو نوکلئوتید و حذف و درج به صورت جداگانه و همچنین به صورت ترکیبی
بررسی شده است.

میزان مشارکت هر امضا در هر ژنوم سرطانی فرد به عنوان خروجی نیز داده می‌شود. با این حال میزان جهش در
هر فرد متفاوت است و تعداد امضاها زیاد است، پس می‌توان برآوردهای متفاوتی از سهم هر جهش برای هر نمونه
بدست آید.