

Article: Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers

Journal: Cell

Authors: Nik-Zainal, S. et al.

Year: 2012

Citations: 1186

link: [https://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(12\)00528-4](https://www.cell.com/abstract/S0092-8674(12)00528-4)

همه سرطان‌ها جهش‌های جسمی دارند. الگوهای جهش‌ها در ژنوم سرطانی که بیانگر آسیب‌های DNA و فرایندهای ترمیم است، در سلول‌های سرطانی و پیشروهای آن‌ها دیده می‌شود. در سرطان پوست و ریه جهش‌های ژن‌های کم بیان رایج‌تر از جهش‌های ژن‌هایی است که بیشتر بیان می‌شوند هم در رشته رونویسی و غیر رونویسی.

DNA از ۲۱ سرطان سینه و بافت سالم همان فرد استخراج می‌شود. قطعه‌های زوج-انتھایی 2^{108} یا 2^{100} درج کوتاه با ژنوم انسانی مرجع (NCBI37) هم‌تراز می‌شوند. DNAهای سالم و سرطانی با پوشش < 30 -fold توالی‌یابی می‌شوند. جهت فراخوانی جایگزین‌های جسمی از الگوریتم CaVEMan استفاده شده است. درج‌ها و حذف‌ها در ژنوم‌های سالم و سرطانی با استفاده از روش اصلاح شده Pindel version 0.2.0 در ساخت ژنوم NCBI37، فراخوانی می‌شوند.

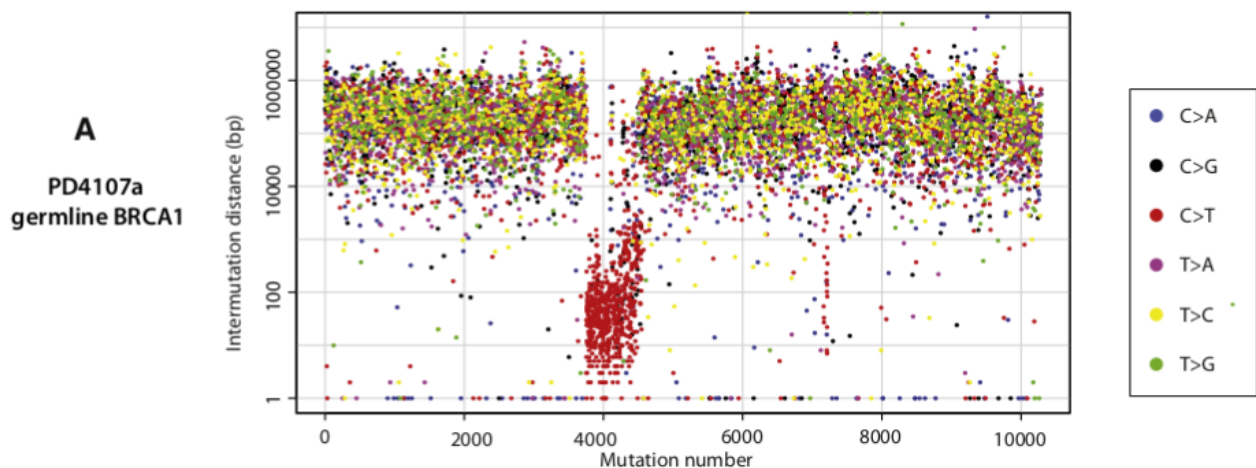
در مجموع ۱۸۳۹۱۶ جایگزین جسمی شناسایی شد.

مجموعه جهش‌های جسمی در ژنوم سرطان نتیجه کلی یک یا چند فرآیند جهش‌زا است. هر فرآیند، یک امضای جهش بر ژنوم سرطان برجای می‌گذارد که بوسیله مکانیزم‌های آسیب DNA و تعمیر DNA که فرایند را به وجود می‌آورد، تعریف می‌شود. کاتالوگ نهایی جهش با قدرت و مدت‌زمان قرار گرفتن در معرض هر فرآیند جهش‌زا تعیین می‌شود. ما برای استخراج امضاهای جهش توصیف‌کننده عملکرد فرایندهای جهش‌زا، ۲۱ سرطان سینه را مورد مطالعه قرار می‌دهیم.

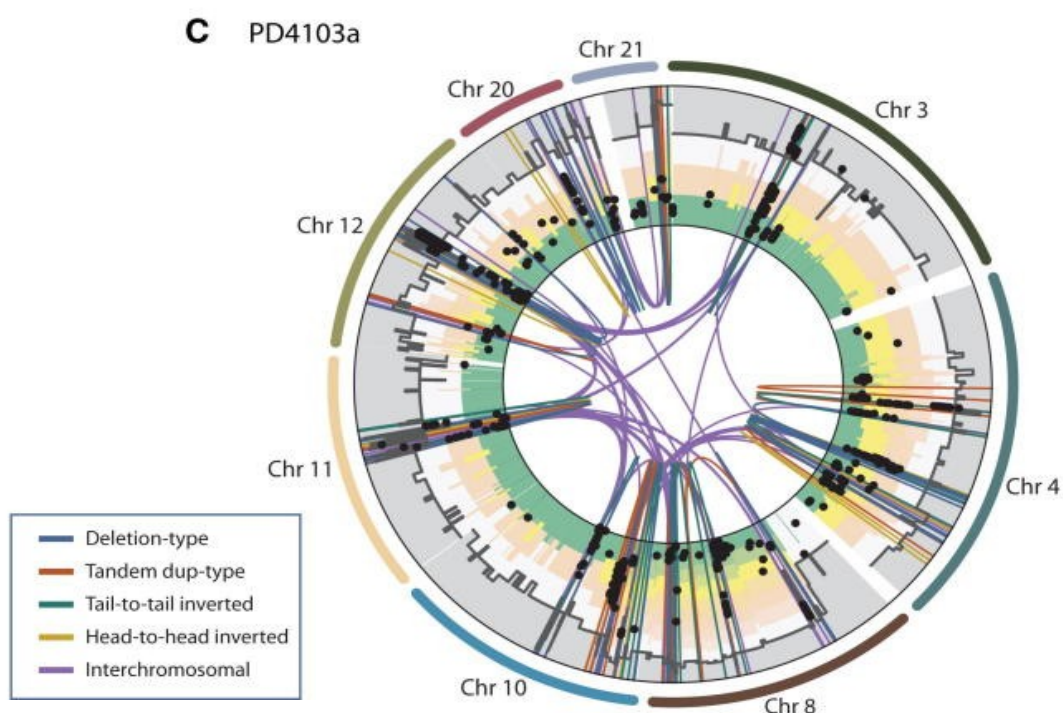
تفاوت قابل توجهی بین سرطان‌ها در تعداد و میزان مشارکت هر یک از شش کلاس جانشینی نوکلئوتید وجود دارد ($C>A$, $C>G$, $C>T$, $T>A$, $T>C$ و $T>G$). در نتیجه ۶ جایگزین نوکلئوتید ($C>A$, $C>G$, $C>T$, $T>A$, $T>C$ و $T>G$) + نوکلئوتیدهای $3'$ و $5'$ کناری در نظر گرفته می‌شود. در مجموع ۹۶ کلاس به وجود می‌آید. بررسی شهودی ۲۱ heatmaps شواهدی را برای چندین امضا جهش مستقل ارایه داد و نشان داد که در بیشتر سرطان‌ها، بیش از یک فرآیند موثر بوده است.

فرایندهای جهش‌زایی که جایگزین‌های دو نوکلئوتیدی تولید می‌کنند، در همه‌جا وجود دارد. به طور کلی، الگوهای جایگزین‌های دو نوکلئوتیدی با الگوهای جایگزین‌های تک نوکلئوتیدی در هر کدام از سرطان‌ها یکسان هستند.

امکان خوشه‌بندی منطقه‌ای جهش‌های جایگزین با استفاده از فاصله میان جهشی (intermutation)، فاصله بین هر جایگزین جسمی و جایگزینی که بلافاصله قبل از آن است، بررسی شد. این خوشه‌بندی به اصطلاح kataegis نام دارد.



جهش‌ها بر محور x از اولین نوع بر بازوی کوتاه کروموزوم ۱ تا آخرین نوع بر بازوی بلند کروموزوم X مرتب شده‌اند و بر اساس نوع جهش رنگ‌بندی شده‌اند. فاصله بین هر جهش با جهش ماقبل (the intermutation distance) بر محور y با مقیاس log قرار دارد. جهش‌های منطقه فراجاهش (hypermutation) فاصله میان جهشی کمتری دارند. جایگزین‌ها در این منطقه توسط طیف جهش‌زایی متمایز و محتوای توالی مشخص می‌شود. بیشتر آن‌ها انتقال‌های C به T در نوکلئوتیدهای سه تایی TpCpX است. جهش‌ها به طور کلی برای فواصل طولانی ژنومی از یک نوع بودند و سپس می‌توانست به کلاس دیگری تغییر کند. این ایده به ذهن می‌رسد که گروهی از جهش‌ها ممکن است که بر روی یکی از رشته‌های DNA تولید شده باشند، شاید به طور همزمان یا در یک پروسه زمانی کوتاه. این جهش‌ها با یک گروه از بازچینی‌های (rearrangements) ژنوم جسمی هم‌مکان هستند.



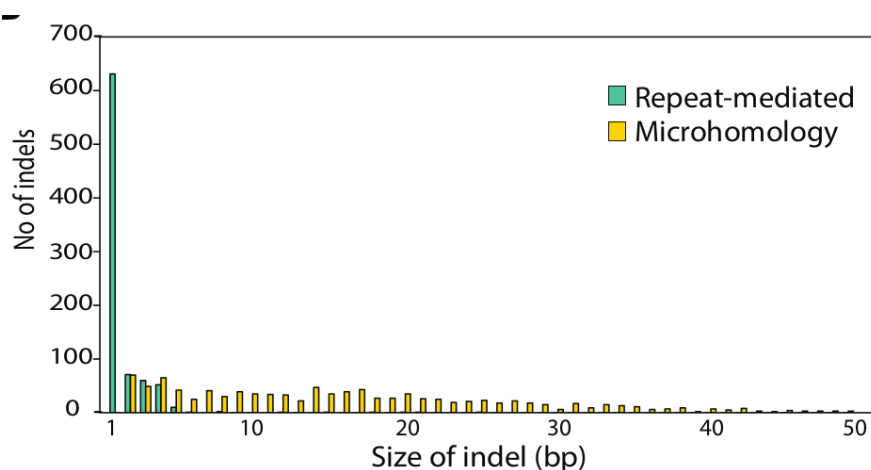
سرطان پوست و سرطان ریه kataegis نشان ندادند.

تفاوت در انتشار جهش‌ها بر رشته‌های رونویسی و غیر رونویسی (transcriptional strand bias) ژن‌های کدکننده پروتئین بررسی شد. strand bias متوسطی در انتقال‌های $C>A/G>T$ در ژنوم‌های سرطان سینه دیده شده است به طوری که جهش‌های $G>T$ کمتری بر رشته رونویسی نسبت به غیر رونویسی مشخص شد. بهترین علت شناخته شده برای تفاوت رشته رونویسی، بازسازی برش نوکلئوتید به روش TCR است که نوکلئوتیدها را با ترکیبات ورینی بزرگ (bulky adducts) از رشته‌های رونویسی ژن حذف می‌کند. این ترکیبات ورینی بزرگ به گوانین G آسیب زده است.

ارتباط بین سطح‌های بیان ژن و انتشار جهش‌های جسمی بررسی شد. رابطه عکس بین جایگزینی و بیان ژن $C>A/G>T$ ($p = 2.47 \times 10^{-9}$), $C>T/G>A$ ($p = 7.5 \times 10^{-3}$), $T>A/A>T$ ($p = 1.09 \times 10^{-6}$), and $T>C/A>G$ ($p = 1.83 \times 10^{-4}$) جهش‌ها در رشته‌های رونویسی و غیر رونویسی مشاهده شد. هیچ رابطه‌ای برای $C>G/G>C$ or $T>G/A>C$ جهش‌ها دیده نشد. در نتیجه transcriptional strand bias و سطح بیان، دو ویژگی مستقل از هم هستند.

رابطه بین فاصله از محل شروع رونویسی و انتشار جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین بررسی شد. شواهدی از افزایش انتشار جهش‌ها با افزایش فاصله از محل شروع رونویسی وجود دارد. در نتیجه هر چه از TSS دورتر می‌شویم، تأثیرات سرکوبگر رونویسی بر جهش‌زایی کاهش میابد.

از ۲۸۶۹ حذف و اضافه نوکلئوتید (indels) جسمی معتبر در ۲۱ سرطان سینه، ایندل‌های تک نوکلئوتید شایع‌ترین در هر مورد سرطانی بودند. از نظر تعداد و الگوی ایندل تفاوت قابل توجهی وجود دارد، با این حال، ایندل‌های بیشتر و بزرگتر در سرطانهای جهش یافته BRCA1 و BRCA2 مشاهده می‌شود. ایندل‌های repeat-mediated کوچک هستند (۱-۵ bp)، در تمام نمونه‌های سرطان سینه دیده شده‌اند و شامل ایندل‌های حذف و اضافه هستند. ایندل‌های microhomology-mediated طولانی‌تر هستند (بیش از ۵۰ bp)، عمدتاً ایندل‌های حذف هستند و به طور قابل توجهی بیشتر در نمونه‌هایی با جهش‌هایی در BRCA1 و BRCA2 حضور دارند.



میکروهمولوژی هم‌پوشانی اغلب به عنوان نشانه‌ای از روش تعمیر (nonhomologous end-joining) (NHEJ) در شکست دو رشته‌ای دی‌ان‌ای (DSB) در نظر گرفته می‌شود. قطعه‌های میکروهمولوژی واسط هم‌ترازی دو انتهای متصل شده DNA می‌شوند. از آنجایی که BRCA1 و BRCA2 درگیر در روش تعمیر مبتنی بر microhomology-mediated homologous recombination (HR) هستند، فراوانی بالا از ایندلهای microhomology-mediated homologous recombination (HR) در سرطان جهش BRCA1 یا BRCA2 احتمالاً منعکس کننده استفاده از روش های جایگزین ترمیم DSB در این سرطان ها است.

