

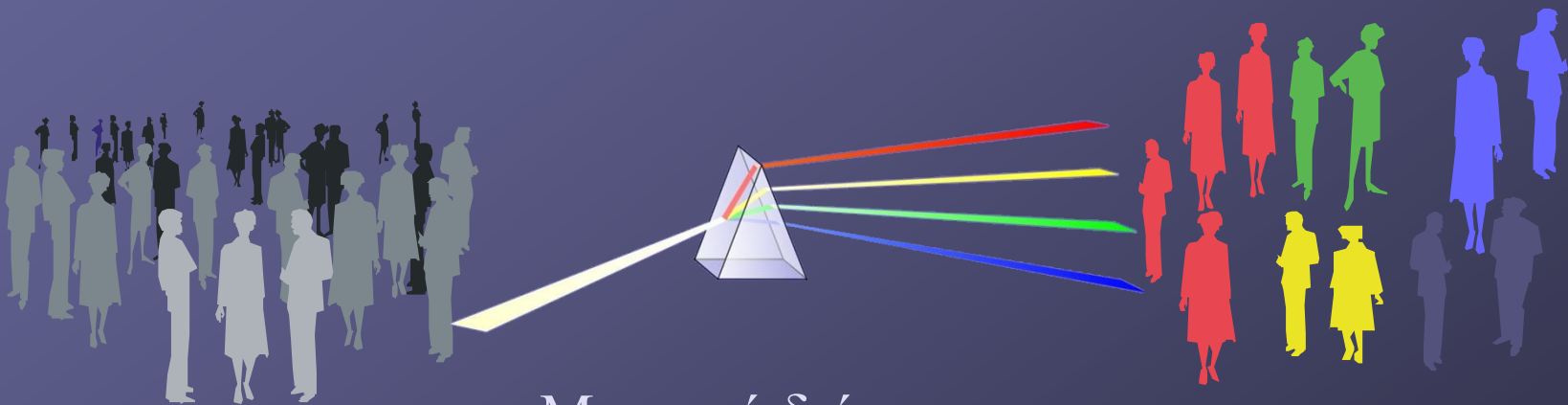
**ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ**

ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ

ΠΟΛΥΣΤΑΔΙΑΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Εποχή εξατομικευμένης περίθαλψης: Η καλή διάγνωση οδηγεί σε αποτελεσματική θεραπεία

Εφαρμογή νέων βιολογικών δεικτών και μοριακών διαγνωστικών τεστ για εξατομικευμένη διαχείριση της νόσου και ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών



Μοριακή διάγνωση

- εξατομικευμένη θεραπεία
- στοχευμένη θεραπεία

Η θεραπεία θα βασίζεται στο μοριακό υπόβαθρο κάθε ασθενούς

ΚΑΡΚΙΝΟΣ

- -Κύρια αιτία θανάτου για άτομα ηλικίας >85 ετών.
- -Ξεπερνά σε ποσοστό θανάτων τα καρδιακά νοσήματα
- -Καθυστερημένη διάγνωση του καρκίνου (μεταστατικό στάδιο) -> κακή πρόγνωση -> συνήθως δεν υφίσταται κατάλληλη θεραπευτική αγωγή με φάρμακα.
- -Απαιτείται συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης με θεραπευτική αγωγή -> χαμηλά ποσοστά επιβίωσης (π.χ. 7% για 15 χρόνια για μεταστατικό καρκίνο μαστού).
- -Συμπαγείς όγκοι α) ανιχνεύονται δύσκολα
β) χημειοανθεκτικοί
- -Είναι φανερή η *επείγουσα* ανάγκη για *καινοτόμες* και *βελτιωμένες* θεραπευτικές αντικαρκινικές αγωγές που θα οδηγήσουν σε αυξημένη επιβίωση των ασθενών ή επιβράδυνση της εξέλιξης των όγκων σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

- Γονιδιακή νόσος- Γενετικές βλάβες
- Διαταραχή φυσιολογικών μηχανισμών που ελέγχουν τον κυτταρικό πολ/μό, → ανεξέλεγκτος πολ/μός καρκινικών κυττάρων
- λόγω μεταλλαγών σε γονίδια που ελέγχουν βασικές κυτταρικές λειτουργίες: κυτταρικό πολ/μό, διαφοροποίηση, απόπτωση, γονίδια ελέγχου και επιδιόρθωσης λαθών
- **σταδιακή απόκτηση πολλαπλών σωματικών μεταλλαγών σε διάφορα γονίδια**
- γαμετικές μεταλλαγές που κληρονομούνται

NATIONAL CANCER INSTITUTE PRECISION MEDICINE IN CANCER TREATMENT

Discovering unique therapies that treat an individual's cancer based on the specific genetic abnormalities of that person's tumor.



www.cancer.gov

PRECISION MEDICINE INITIATIVE® COHORT PROGRAM



WHAT IS IT?

Precision medicine is a groundbreaking approach to disease prevention and treatment based on people's individual differences in environment, genes and lifestyle.

The Precision Medicine Initiative® Cohort Program will lay the foundation for using this approach in **clinical practice**.

WHAT ARE THE GOALS?

Engage a group of **1 million or more U.S. research participants** who will share biological samples, genetic data and diet/lifestyle information, all linked to their electronic health records. This data will allow researchers to develop more precise treatments for **many diseases and conditions**.

Pioneer a new model of research that emphasizes **engaged research participants, responsible data sharing and privacy protection**.



Research based on the cohort data will:

- Lay **scientific foundation** for precision medicine
- Help identify new ways to **treat and prevent disease**
- Test whether **mobile devices**, such as phones and tablets, can encourage healthy behaviors
- Help develop the **right drug** for the **right person** at the **right dose**

WHY NOW?

The **time is right** because:

We have a greater understanding of human genes

People are more engaged in healthcare and research



We have the tools to track health information and use large databases

Research technologies have improved

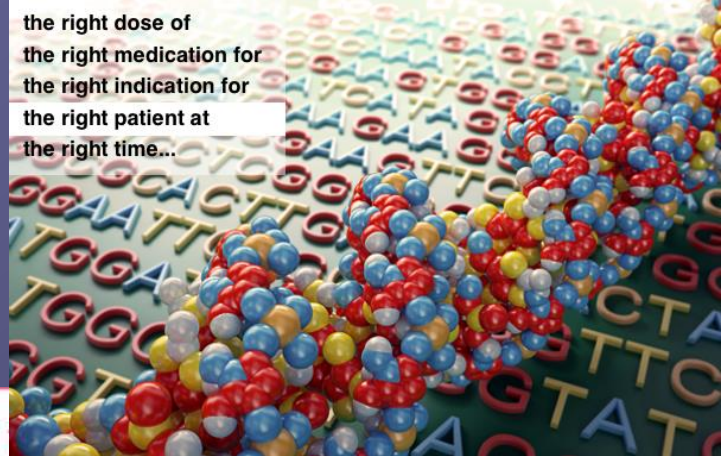


ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Τα νεοπλάσματα με ίδια ιστολογική εικόνα μπορεί να φέρουν διαφορετικές μεταλλαγές υπεύθυνες για την κακοήθη εξαλλαγή

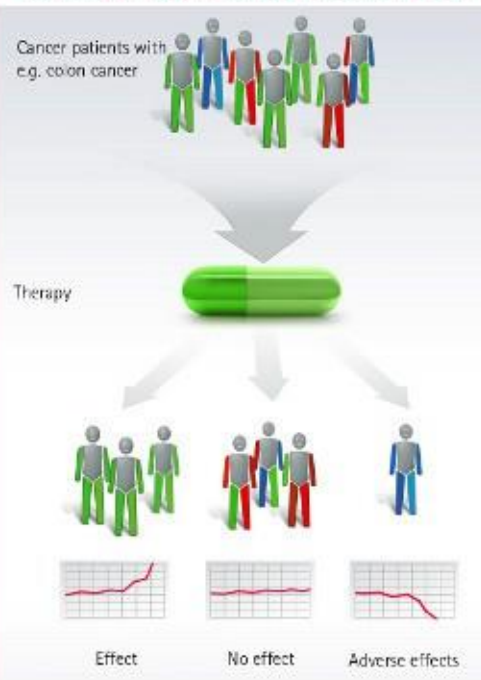
Η προσπάθεια ανάπτυξης στοχευμένων αντικαρκινικών θεραπευτικών παραγόντων προυποθέτει παράλληλη ανάλυση και χαρακτηρισμό σε μοριακό επίπεδο των όγκων κάθε ασθενούς

the right dose of
the right medication for
the right indication for
the right patient at
the right time...

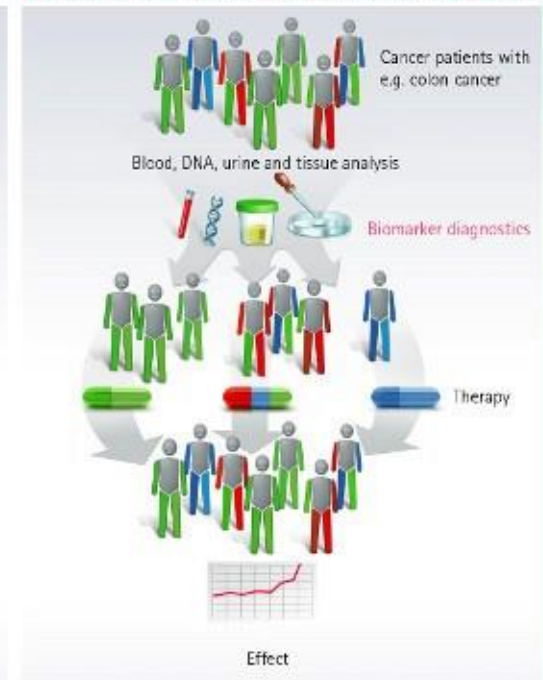


Personalized medicine:

Medicine of the present: one treatment fits all



Medicine of the future: more personalized diagnostics



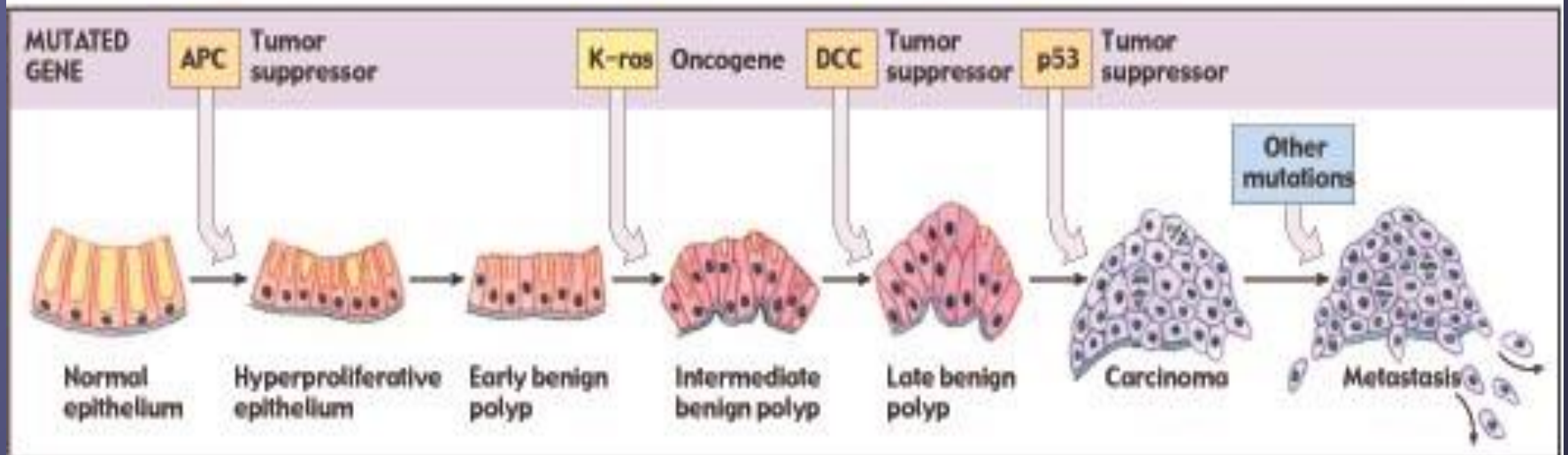
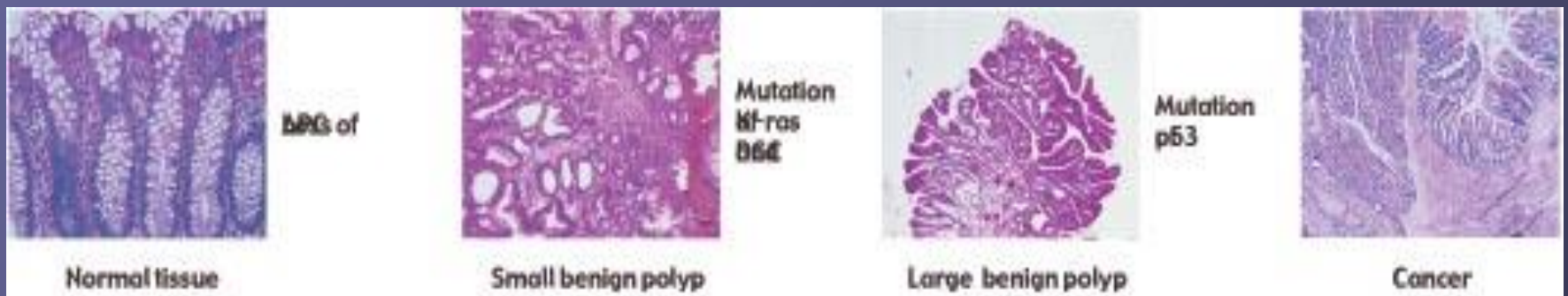
Different people respond differently to the same therapy: while one treatment brings about the desired success in one group of patients with e.g. colon cancer, it does not change the condition of other groups at all, or even leads to adverse effects (left). The reason: the genetic makeup and metabolic profile of each individual patient influences the effect of a drug. Personalized medicine takes these individual patterns of cellular and metabolic products into account in the diagnostic phase: biomarker diagnostics separates patients into groups with similar characteristics, and provides information on the best individual treatment. This should enable all patients to benefit from their own, "personal" therapy.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

- Γονιδιακή νόσος- Γενετικές βλάβες
- Διαταραχή φυσιολογικών μηχανισμών που ελέγχουν τον κυτταρικό πολ/μό, → *ανεξέλεγκτος πολ/μός καρκινικών κυττάρων*
- λόγω μεταλλαγών σε γονίδια που ελέγχουν βασικές κυτταρικές λειτουργίες: κυτταρικό πολ/μό, διαφοροποίηση, απόπτωση, γονίδια ελέγχου και επιδιόρθωσης λαθών
- *σταδιακή απόκτηση πολλαπλών σωματικών μεταλλαγών σε διάφορα γονίδια*
- γαμετικές μεταλλαγές που κληρονομούνται

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Πολυσταδιακή (Θεωρία πολλαπλών βημάτων)
διάρκεια ετών ή και δεκαετιών



Μοριακό μοντέλο καρκινογένεσης στο παχύ έντερο

- μεταλλαγές σε διάφορα γονίδια -διαδοχικά στάδια της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου
- γονιδιακό μοντέλο καρκινογένεσης του παχέος εντέρου (1992)
- απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων στα χρωμοσώματα 5q, 17p, 18q καθώς και
- σημειακές μεταλλαγές του ογκογονιδίου K-RAS στο χρωμόσωμα 12.
- σωματικές μεταλλαγές του ογκοκατασταλτικού γονιδίου APC σε ποσοστό 80% (μικρά αδενώματα ελαφράς δυσπλασίας)
- μεταλλαγές στα ογκογονίδια ras (K-ras) 50% νεοπλασμάτων π. εντέρου
- απώλεια ετεροζυγωτίας 18q (γονίδιο DCC/SMAD4) στο 40% των μεγάλων αδενωμάτων με εστίες καρκινωματώδους εξαλλαγής καθώς και στο 70% των καρκινωμάτων π. εντέρου.
- μεταλλαγές στο γονίδιο p53 (ποσοστό 40-60%) και απώλεια ετεροζυγωτίας (40-75% των όγκων) - σπάνια σε αδενώματα

ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ ΟΡΙΣΜΟΣ

Πηγή ποικιλομορφίας και η βάση για την εξέλιξη στα έμβια όντα

- ❖ DNA είναι μόριο πολύ σταθερό που αναπαράγεται με μέγιστη ακρίβεια
- ❖ Ως μεταλλαγή ορίζουμε την αλλαγή της γενετικής πληροφορίας

Οι μεταλλαγές είναι απαραίτητες για την διαδικασία της εξέλιξης.

Η ποικιλομορφία είναι η βάση της εξέλιξης και οι μεταλλαγές διασφαλίζουν την ποικιλομορφία

ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ

Μεταλλαγές γονιδιώματος

(εξέλιξη, ποικιλομορφία)

- Σημειακές (γονιδιακές)
- Χρωμοσωμικές

Σωματικές

Somatic mutations Συμβαίνουν στα σωματικά κύτταρα και επηρεάζουν μόνο τον οργανισμό στον οποίο συμβαίνουν

Γαμετικές

Germ-line mutations Συμβαίνουν στα γαμετικά κύτταρα και κληρονομούνται

.

Σωματικές Somatic mutations

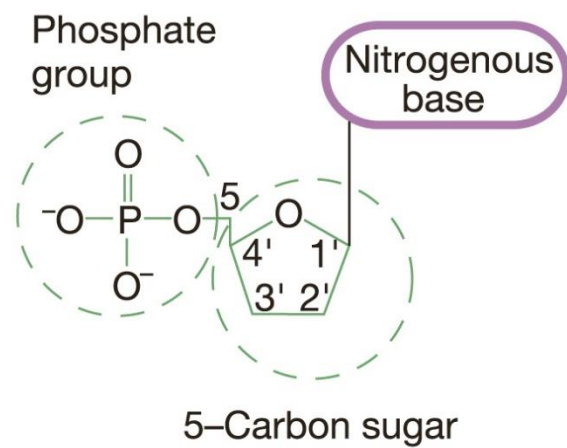
- ❖ Συμβαίνουν στα σωματικά κύτταρα
- ❖ Μεταδίδονται σε θυγατρικά κύτταρα με τη διαδικασία της μίτωσης
- ❖ Μπορεί να αναπτυχθεί ένας μεταλλαγμένος κυτταρικός κλώνος
- ❖ Επηρεάζουν μόνο τον οργανισμό στον οποίο συμβαίνουν

Γαμετικές

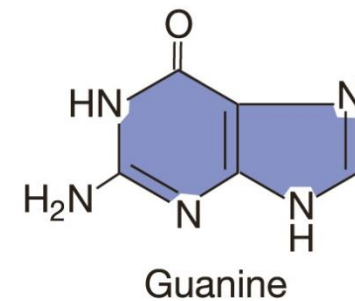
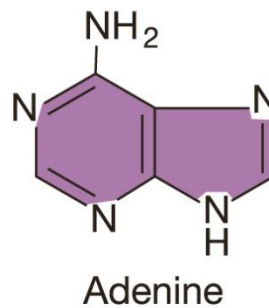
Germ line mutations

- ❖ Συμβαίνουν στα γαμετικά κύτταρα ενός οργανισμού
- ❖ Κληρονομούνται στις επόμενες γενιές

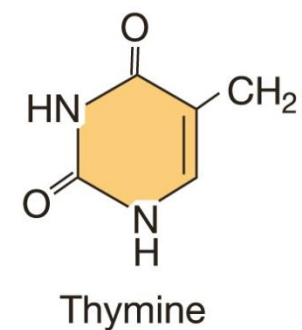
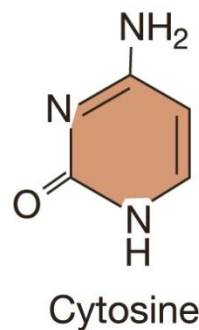
(a)



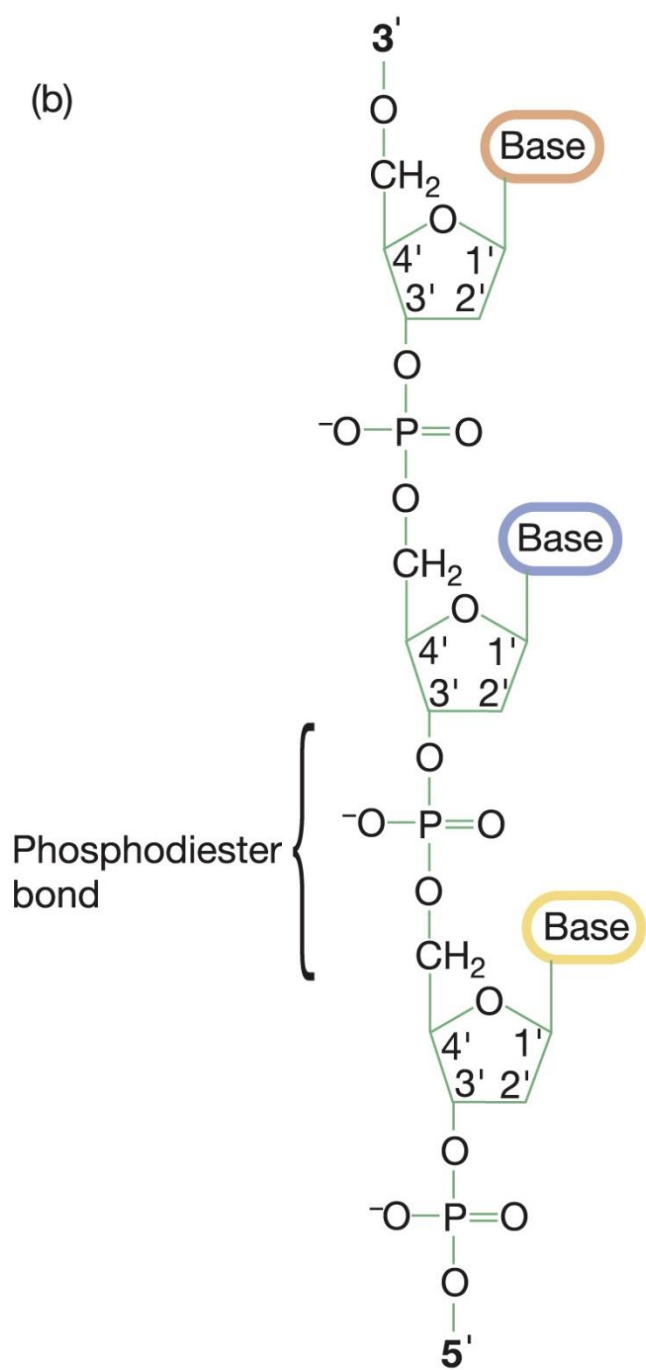
Purines



Pyrimidines

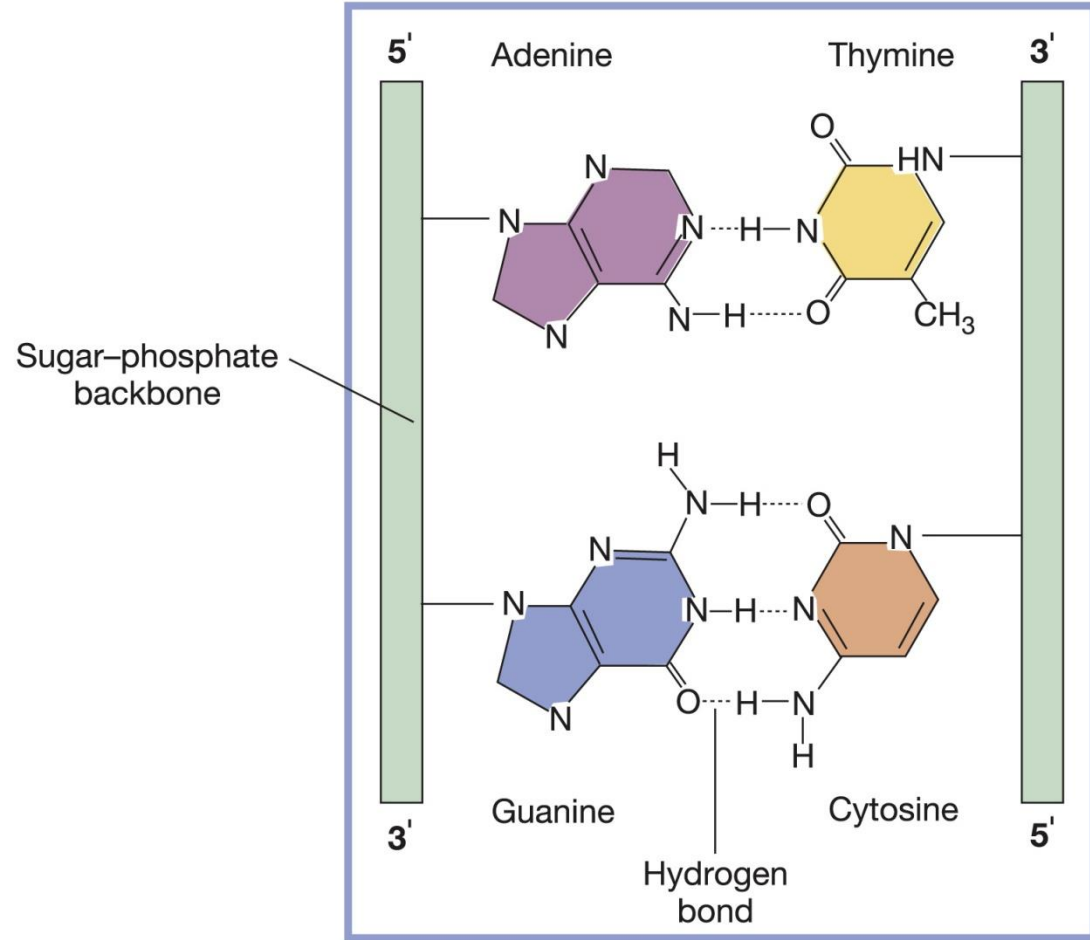


(b)



Phosphodiester bond

(d)



Sugar-phosphate backbone

Hydrogen bond

Copyright © 2004 Pearson Prentice Hall, Inc.

Αντικατάσταση βάσης (Base pair substitution) επίπεδο DNA

- ❖ Η πιο απλή μεταλλαγή
- ❖ αλλαγή ενός νουκλεοτιδίου στο μόριο του DNA

Σημειακές μεταλλαγές

1. Αντικατάσταση (Base pair substitution)

1. Μετάπτωση (Transition)

- Πουρίνη → Πουρίνη, Πυριμιδίνη → Πυριμιδίνη
- 4 τύποι; $A \leftrightarrow G$ and $T \leftrightarrow C$
- Συνήθως συνώνυμες Σημειακές μεταλλαγές
degeneracy of the genetic code.

2. Μεταστροφή (Transversion)

- Πουρίνη → Πυριμιδίνη
- 8 τύποι; $A \leftrightarrow T$, $G \leftrightarrow C$, $A \leftrightarrow C$, and $G \leftrightarrow T$

- Συνήθως Μη συνώνυμες Σημειακές μεταλλαγές
Οι δυνατές μεταστροφές (transversions) είναι διπλάσιες σε αριθμό από τις δυνατές μεταπτώσεις

*Οι μεταπτώσεις (Transitions) αποτελούν πιο συχνά γεγονότα
in vivo*

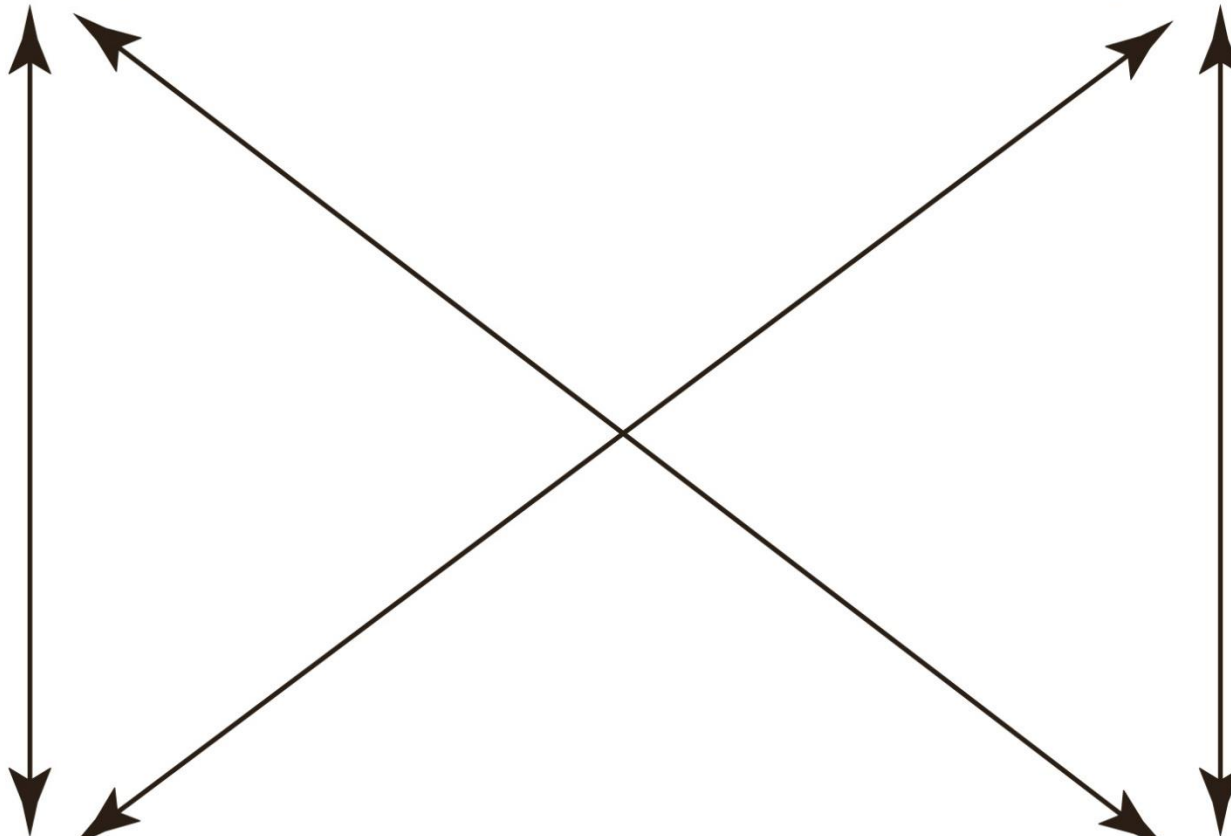
Purines

Pyrimidines

Transversions

A

C



Transitions

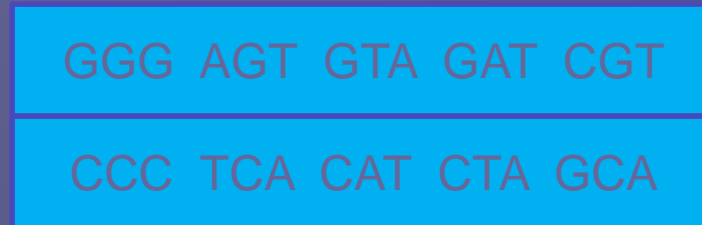
Transitions

G

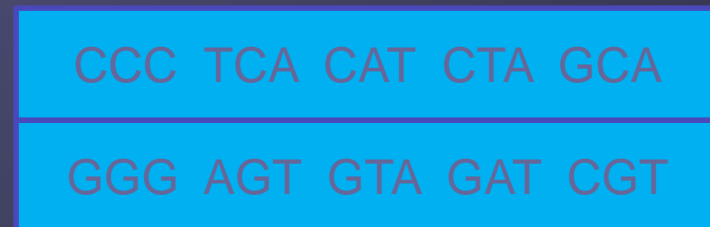
T

Transversions

Η αντικατάσταση βάσης οδηγεί σε αντικατάσταση ζεύγους βάσεων



First cycle of DNA replication



Προσθήκες απαλοιφές

Insertions & deletions:

- ❖ Προσθήκη ή απώλεια ενός ή περισσότερων βάσεων
- ❖ Αλλαγή πλαισίου ανάγνωσης frameshift
- ❖ Προσθήκη ή απώλεια 3 ή πολλαπλάσιων των 3 νουκλεοτιδίων in-frame insertions and deletions

Ορολογία σημειακών μεταλλαγών (επίπεδο πρωτεΐνης):

Παρερμηνεύσιμες -Μη συνώνυμες (Nonsynonymous/missense mutation)
μεταλλαγές όπου κωδικόνιο αμινοξέως αλλάζει σε κωδικόνιο άλλου αμινοξέως με διαφορετικές ιδιότητες =>Αλλαγή αμινοξέος

UUU (Phe) · UCU (Ser)

Ανερμηνεύσιμες-Χωρίς νόημα (Nonsense mutation)

μεταλλαγές όπου κωδικόνιο αμινοξέως μεταπίπτει σε κωδικόνιο λήξης

Κωδικόνιο λήξης => πρόωρη διακοπή πρωτεΐνοσύνθεσης/ μικρότερη πρωτεΐνη

CAG (Gln) · UAG (λήξη - *amber*)

Πλαισιοτροποποιητικές (Frameshift mutations):

Απαλοιφή/εισαγωγή βάσεων (όχι πολλαπλάσια του 3), αλλαγή όλου του πλαισίου ανάγνωσης

Συνώνυμη Σιωπηλή (silent mutation)

μεταλλαγές όπου κωδικόνιο αμινοξέως αλλάζει σε κωδικόνιο του ίδιου αμινοξέως

Ίδιο αμινοξύ

AGG (Arg) · CGG (Arg)

(b)

		Second base									
First base		U		C		A		G		Third base	
U	UUU	Phenylalanine	UCU	Serine	UAU	Tyrosine	UGU	Cysteine	U		
	UUC	Phenylalanine	UCC	Serine	UAC	Tyrosine	UGC	Cysteine	C		
	UUA	Leucine	UCA	Serine	UAA	Stop	UGA	Stop	A		
	UUG	Leucine	UCG	Serine	UAG	Stop	UGG	Tryptophan	G		
C	CUU	Leucine	CCU	Proline	CAU	Histidine	CGU	Arginine	U		
	CUC	Leucine	CCC	Proline	CAC	Histidine	CGC	Arginine	C		
	CUA	Leucine	CCA	Proline	CAA	Glutamine	CGA	Arginine	A		
	CUG	Leucine	CCG	Proline	CAG	Glutamine	CGG	Arginine	G		
A	AUU	Isoleucine	ACU	Threonine	AAU	Asparagine	AGU	Serine	U		
	AUC	Isoleucine	ACC	Threonine	AAC	Asparagine	AGC	Serine	C		
	AUA	Isoleucine	ACA	Threonine	AAA	Lysine	AGA	Arginine	A		
	<u>AUG</u>	<u>Start (Methionine)</u>	ACG	Threonine	AAG	Lysine	AGG	Arginine	G		
G	GUU	Valine	GCU	Alanine	GAU	Aspartic Acid	GGU	Glycine	U		
	GUC	Valine	GCC	Alanine	GAC	Aspartic Acid	GGC	Glycine	C		
	GUA	Valine	GCA	Alanine	GAA	Glutamic Acid	GGA	Glycine	A		
	GUG	Valine	GCG	Alanine	GAG	Glutamic Acid	GGG	Glycine	G		

Codon Amino acid

Διεθνείς Οδηγίες για ονοματολογία/ περιγραφή μεταλλαγών

https://hgvs-nomenclature.org/stable/recommendations/general/

Αναζήτηση

We've moved! You're looking at the new HGVS Nomenclature pages.

The previous site is available at



HGVS Nomenclature



Search

21.0.4
2024-08-12

HGVS Nomenclature

Home

Recommendations



General

DNA



RNA



Protein



Uncertain

HGVS Syntax Summary

Style Conventions

Grammar Elements

Checklist

Background



Consultation



HGVS Variant Nomenclature
Committee (HVNC)

Software

Versions



General

Since references to websites are not yet acknowledged as citations, please mention Den Dunnen et al. (2016) [HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. Hum Mutat. 25: 37-564-569](#) when referring to these pages. Note that although the examples on these pages mainly give examples for human (*Homo sapiens*), the recommendations can be applied to **all species**.

Make sure you have also seen the [Basics](#), explaining the **history** of these recommendations, the process of making **changes**, the **versioning** of the recommendations and important remarks on **terminology**.

General recommendations

- all variants should be described at the most basic level, **the DNA level**. Descriptions on the RNA and/or protein level may be given in addition.
 - descriptions should make clear whether the change was **experimentally determined** or **theoretically deduced** by giving predicted consequences in parentheses.
 - descriptions on RNA/protein level should describe the changes observed on that level (RNA/protein) and not try to incorporate any knowledge regarding the change on DNA-level (see Discussion below).
- all variants should be described in relation to an accepted **reference sequence** (see [Reference Sequences](#)).

- a **letter prefix** is mandatory to indicate the type of reference sequence used.

Accepted prefixes are;

- **“c.”** for a coding DNA reference sequence

-

- **“g.”** for a linear genomic reference sequence

- **“m.”** for a mitochondrial DNA reference sequence

- **“n.”** for a non-coding DNA reference sequence

- **“o.”** for a circular genomic reference sequence

-

- **“p.”** for a protein reference sequence

-

- **“r.”** for an RNA reference sequence (transcript)

- the reference sequence used must contain the residue(s) described to be changed.

- descriptions on DNA, RNA, and protein level are clearly different:

- **DNA-level:** 123456A>T

number(s) referring to the nucleotide(s) affected, nucleotides in CAPITALS using [IUPAC-IUBMB assigned nucleotide symbols](#).

- **RNA-level:** 76a>u

number(s) referring to the nucleotide(s) affected, nucleotides in lower case using [IUPAC-IUBMB assigned nucleotide symbols](#).

- **protein level:** Lys76Asn

the amino acid(s) affected in three- or one-letter code followed by a number [IUPAC-IUBMB assigned amino acid symbols](#).

- **three-letter** amino acid code is preferred (see [Standards](#)).
- the * can be used to indicate the translation stop codon in both one- and three-letter amino acid code descriptions.

•Why is it recommended to use **three-letter amino acid code** to describe protein variants?

Several amino acids start with the same initial letter

(Ala, Arg, Asn, Asp start with **A**, Gln, Glu, Gly with **G**, Leu, Lys with **L**, Phe, Pro with **P** and Thr, Tyr with **T**) but in one-letter amino acid code

this letter is used as abbreviation for only one. In practice this leads to many mistakes. It is therefore recommended to use three-letter amino acid code abbreviations.

Κωδικοποίηση Αμινοξέων

Amino Acid	Three-Letter Abbreviation	One-Letter Abbreviation
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Asparagine	Asn	N
Aspartate	Asp	D
Cysteine	Cys	C
Glutamate	Glu	E
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Methionine	Met	M
Phenylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V

ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΣΗΣ

Examples

- **NC_000023.10:g.33038255C>A**

a substitution of the C nucleotide at g.33038255 by an A.

- **NG_012232.1(NM_004006.2):c.93+1G>T**

a substitution of the G nucleotide at c.93+1 (coding DNA reference sequence) by a T.

- **LRG_199t1:c.79_80delinsTT**

nucleotides c.79 and c.80 are replaced by TT.

NOTE: changes involving two or more consecutive nucleotides are described as deletion-insertion (delins) so the description

Xc.[79G>T;80C>T] is not correct.

NOTE: based on the definition of a substitution, i.e. **one** nucleotide replaced by **one** other nucleotide, this change can not be described as a substitution like **Xc.79_80GC>TT** or **Xc.79GC>TT**.

- **NM_004006.2:c.145_147delinsTGG**

two substitutions replacing codon CGC (positions c.145 to c.147) by TGG.

NOTE: two variants separated by one nucleotide, together affecting one amino acid, should be described as a "delins" so the description **Xc.[145C>T;147C>G]** is not correct (see [deletion/insertion](#)).

- **LRG_199t1:c.54G>H**

a substitution of the G nucleotide at c.54 (coding DNA reference sequence) by A, C, or T (IUPAC code "H", see [Standards](#)).

- **NM_004006.2:c.123=**

a screen was performed showing that nucleotide c.123 was a C, as in the coding DNA reference sequence (the nucleotide was not changed).

NOTE: the description **NM_004006.2:c.=** can not be used, **c.=** indicates the entire **NM_004006.2** coding DNA reference sequence was analysed and no change was identified.

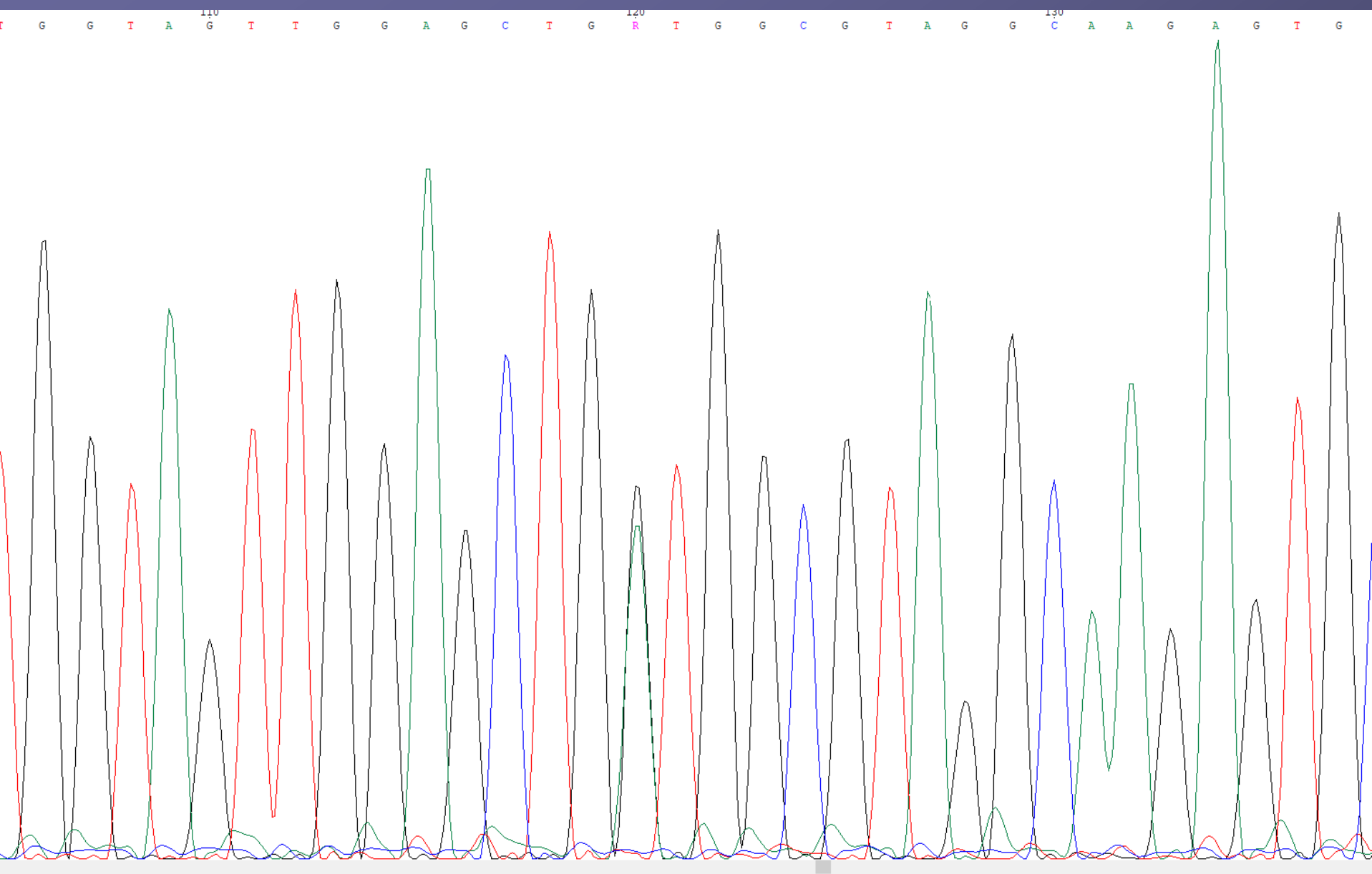
NOTE: the description **LRG_199t1:c.94-23_188+33=** indicates no variants were found in the region indicated (exon 3 of the *DMD* gene).

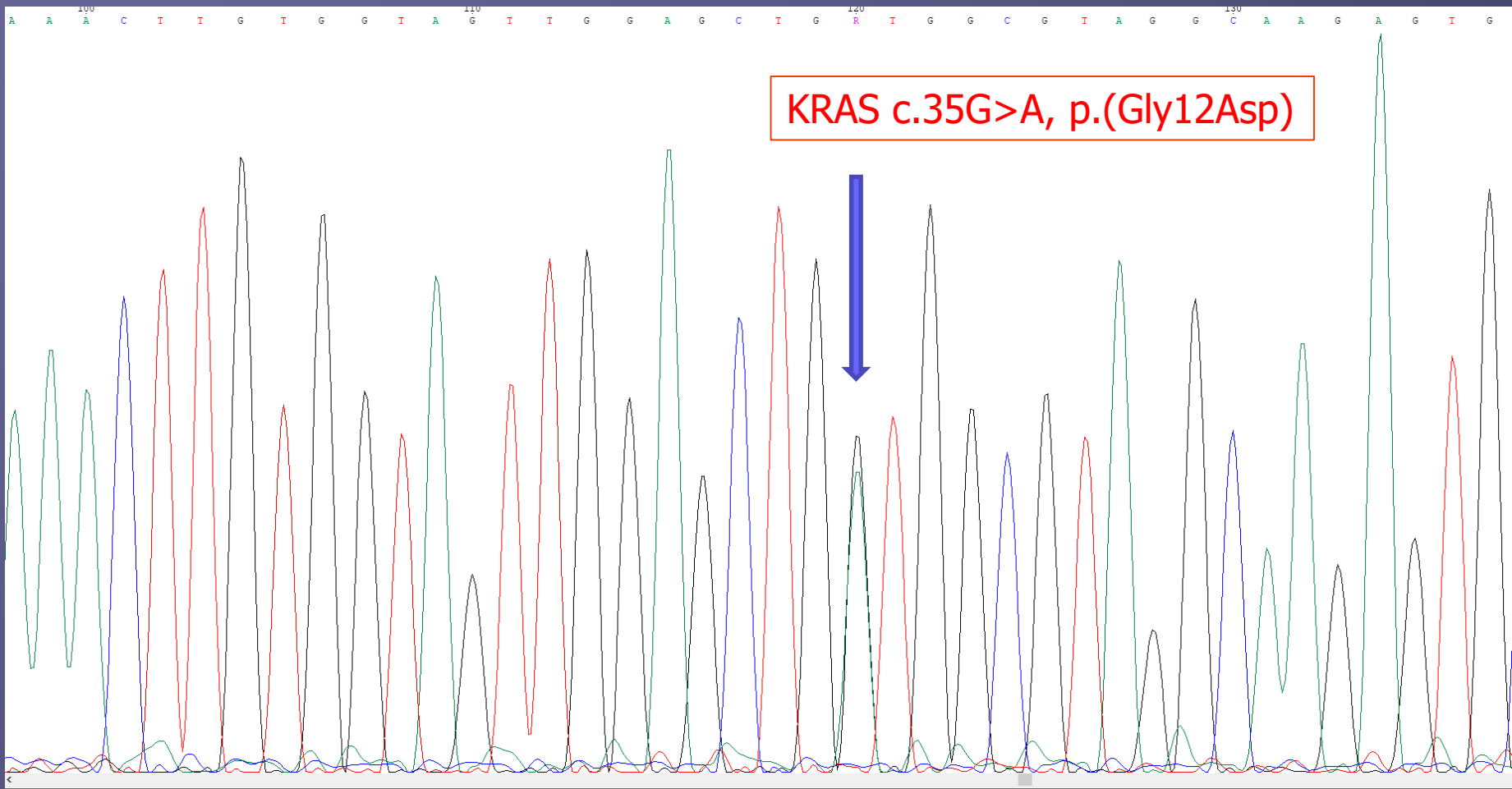
- **LRG_199t1:c.85=/T>C**

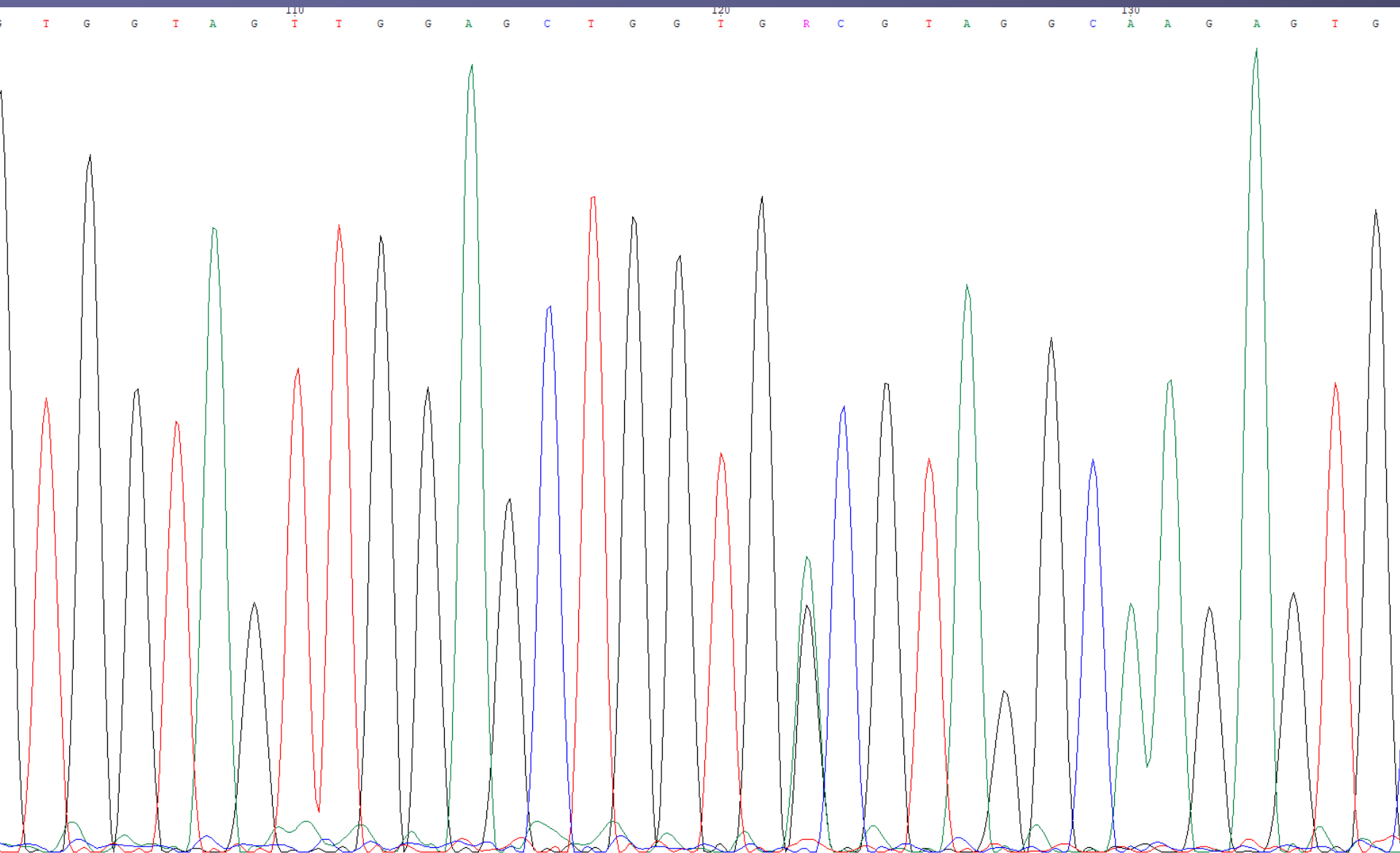
In HGVS nomenclature, some **characters** have a **specific meaning**:

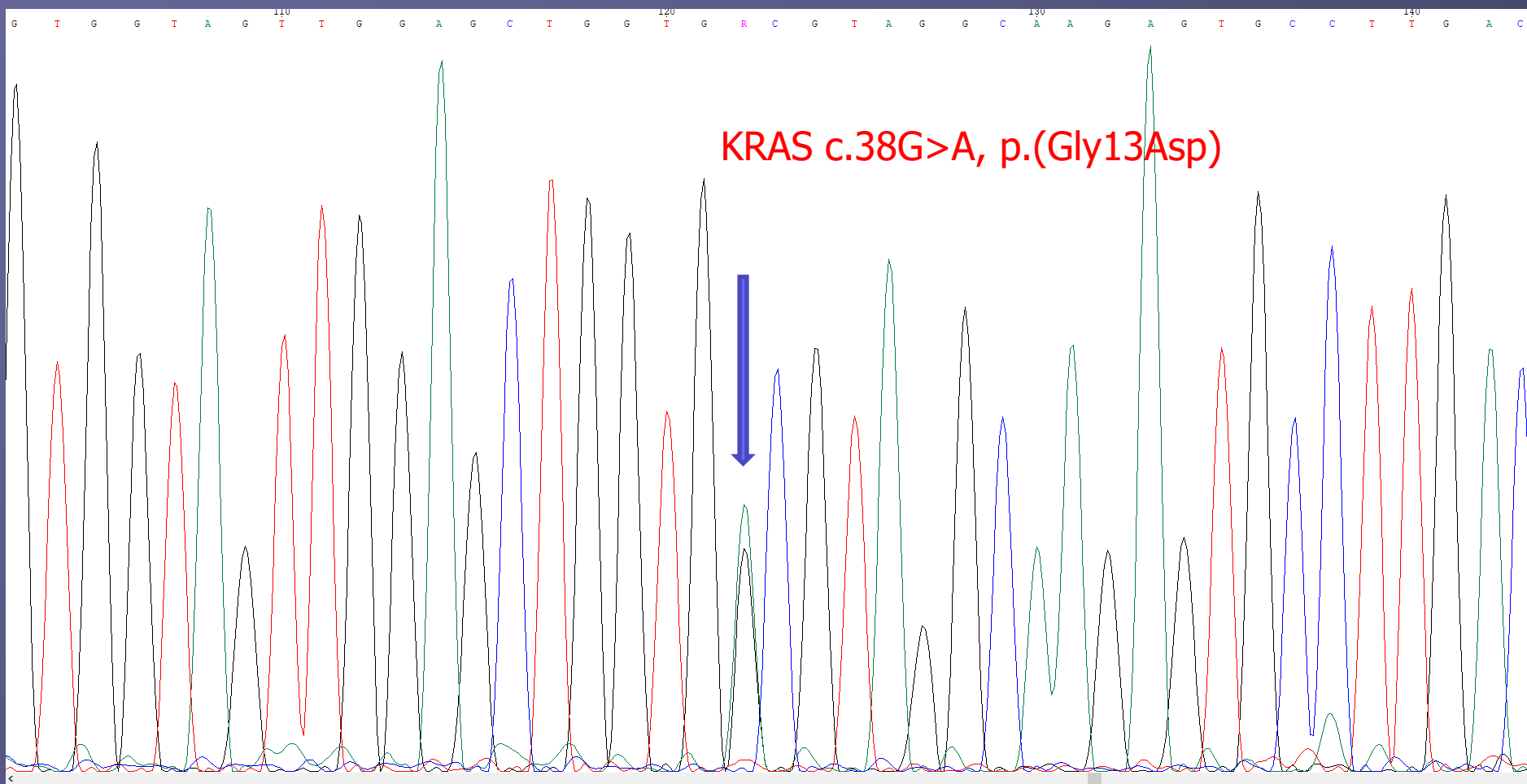
- + (plus) is used in **nucleotide numbering**; c. 123+45A>G.
 - - (hyphen-minus) is used in **nucleotide numbering**; c. 124-56C>T.
 - * (asterisk) is used in **nucleotide numbering** and to indicate a translation termination (stop) codon (see **Standards**); c. *32G>A and p. Trp41*.
 - _ (underscore) is used to indicate a range; g. 12345_12678de1.
 - [] (square brackets) are used for alleles (see **DNA, RNA, protein**), which includes multiple inserted sequences at one position and insertions from a second reference sequence.
 - ; (semicolon) is used to separate variants and alleles; g. [123456A>G;345678G>C] or g. [123456A>G] ; [345678G>C] .
 - , (comma) is used to separate different transcripts/proteins derived from one allele; r. [123a>u, 122_154de1] .
 - NC_000002.11:g.48031621_48031622ins[TAT;40026961_40027223;GGC]
 - NC_000002.11:g.47643464_47643465ins[NC_000022.10:35788169_35788352].
 - : (colon) is used to separate the reference sequence file identifier (*accession.version_number*) from the actual description of a variant; NC_000011.9:g.12345611G>A.
 - :: (double colon) is used to describe adjoined transcripts from gene fusions (**RNA Deletion-insertion**) and to designate break point junctions creating a ring chromosome (**DNA Complex (HGVS/ISCN)**).
 - () (parentheses) are used to indicate uncertainties and predicted consequences; NC_000023.9:g.(123456_234567)_(345678_456789)de1, p.(Ser123Arg).
- NOTE:** the range of the uncertainty should be described as precisely as possible (see **below**).
- ? (question mark) is used to indicate unknown positions (nucleotide or amino acid); g. (?_234567)_(345678_?)de1.
 - ^ (caret) is used as "or"; c. (370A>C^372C>R) as back translation of p. Ser124Arg (i.e. changing the AGC codon to CGC, AGG, or AGA).
 - > (greater than) is used to describe substitution variants (DNA and RNA level); g. 12345A>T, r. 123a>u (see **DNA, RNA**).
 - = (equals) is used to indicate a sequence was tested but found unchanged; p. (Arg234=).
 - / (forward slash) is used to indicate mosaicism (see **DNA substitution**).
 - // (double forward slash) is used to indicate chimerism (see **DNA substitution**).
 - | (pipe) is used to indicate that not a direct change of the sequence is described but a modification (a change of state, e.g., methylation). (see **methylation**).

Abbreviations in variant descriptions



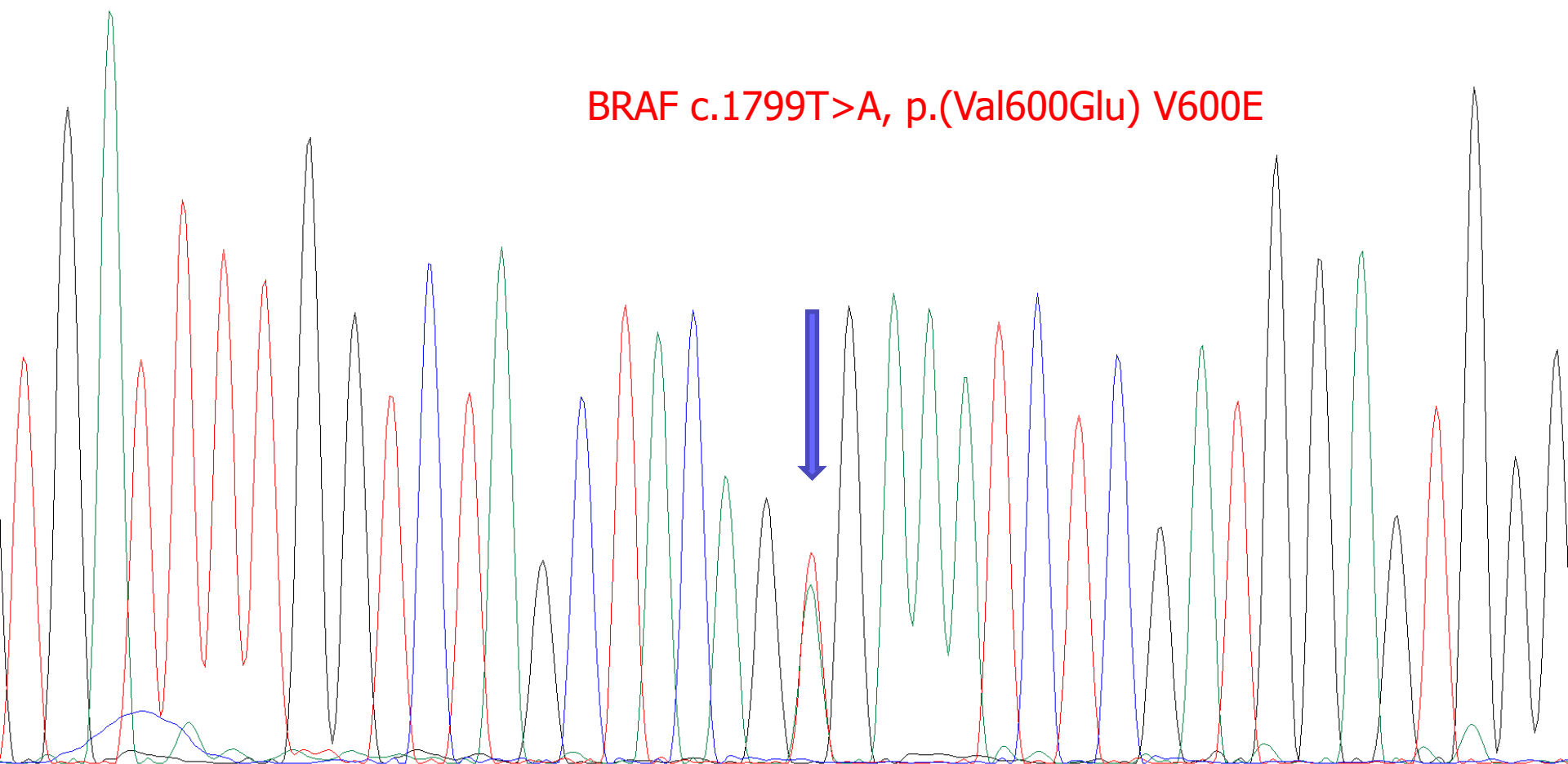




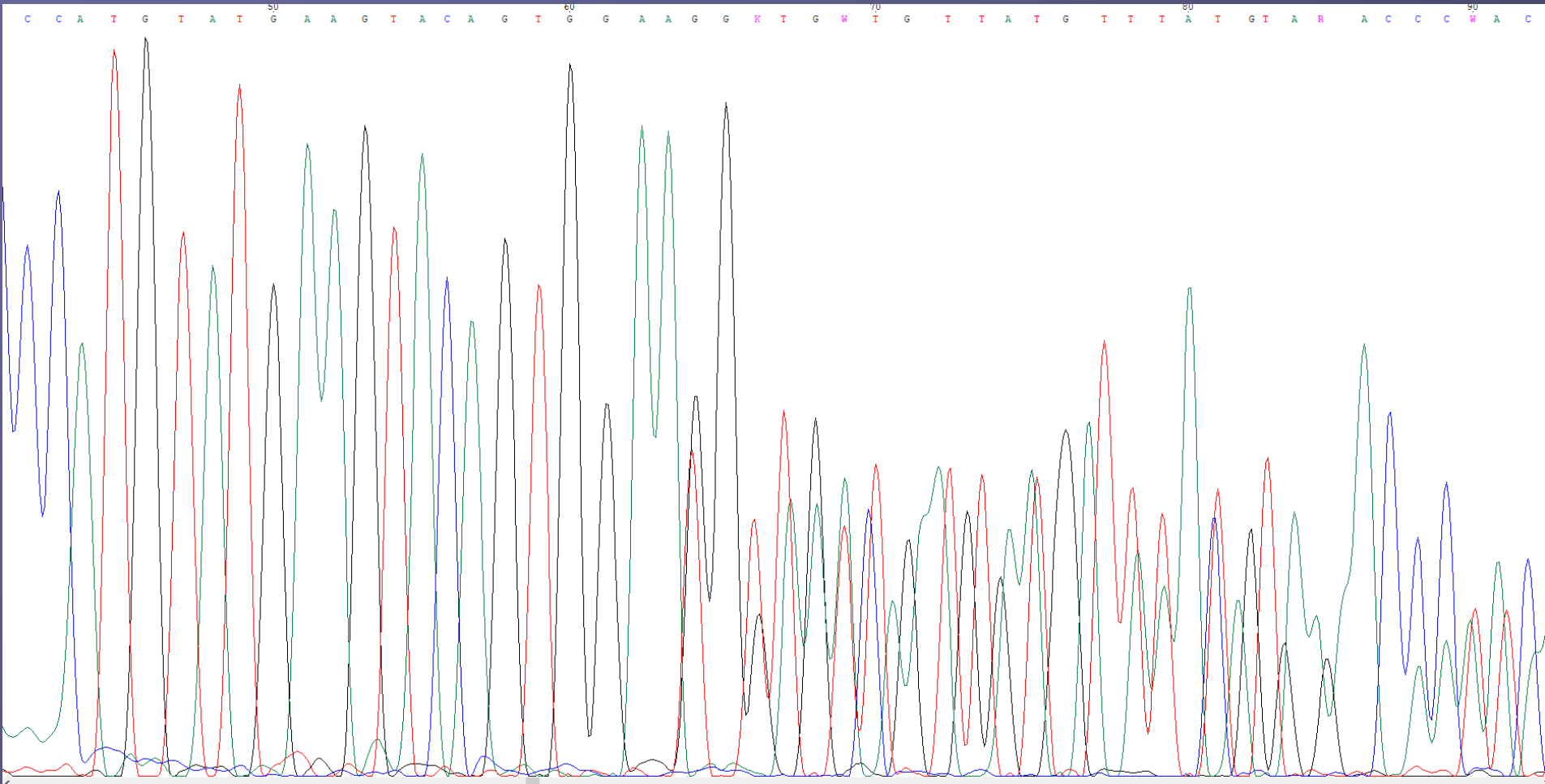


T G A T T T T G G T C T A G C T A C A G W G A A A T C T C G A T G G A G T G G G

BRAF c.1799T>A, p.(Val600Glu) V600E



KIT c.1674_1692del, p.(Lys559_Asn564del)



Mutation

COSV51765161

- Overview ≡
- Tissue distribution ≡
- Samples ≡
- Pathways affected ≡
- References ≡

[Reset page](#)

Overview

This section shows a general overview of the selected mutation. It describes the source of the mutation i.e gene name/sample name/tissue name with unique ID, and also shows sequence level. You can see more information on our [help pages](#).

Genomic Mutation ID ⓘ	COSV51765161
Legacy Identifier ⓘ	COSM6224
Gene name	EGFR
AA mutation	p.L858R (Substitution - Missense, position 858, L→R)
CDS mutation	c.2573T>G (Substitution, position 2573, T→G)
SNP	No
Nucleotides inserted	n/a
Genomic coordinates	GRCh38, 7:55191822..55191822, view Ensembl contig ↗
<u>CDD</u>	n/a
HomoloGene	n/a
Ever confirmed somatic?	Yes
FATHMM prediction	Pathogenic (score 0.98)
Remark	n/a
Recurrent	n/a
Drug resistance	n/a
Alternative Ids ⓘ	130969846{EGFR_ENST00000454757} , 127653783{EGFR_ENST00000455089} , 168917776{EGFR_ENST00000638463}


 Search ClinVar

[Advanced search](#)

[Follow](#) [Print](#) [Download](#)

NM_005228.5(EGFR):c.2573T>G (p.Leu858Arg) [Cite this record](#)

FEEDBACK

Interpretation: drug response

Review status: ★★☆☆☆ reviewed by expert panel

Submissions: 11 (Most recent: Oct 22, 2019)

Last evaluated: Mar 21, 2018

Accession: VCV000016609.4

Variation ID: 16609

Description: single nucleotide variant

Variant details

Conditions

Gene(s)

NM_005228.5(EGFR):c.2573T>G (p.Leu858Arg)

Allele ID: 31648

Variant type: single nucleotide variant

Variant length: 1 bp

Cytogenetic location: 7p11.2

Genomic location: 7: 55191822 (GRCh38) [GRCh38](#) [UCSC](#)
7: 55259515 (GRCh37) [GRCh37](#) [UCSC](#)

HGVS:

Nucleotide	Protein	Molecular consequence
NC_000007.13:g.55259515T>G		
NC_000007.14:g.55191822T>G		
NM_005228.5:c.2573T>G MANE SELECT	NP_005219.2:p.Leu858Arg	missense

... more HGVS

Protein change: L858R, L591R, L805R, L813R

Other names: -

Canonical SPDI: [NC_000007.14:55191821:T:G](#)

Functional consequence: -

Global minor allele frequency (GMAF): -

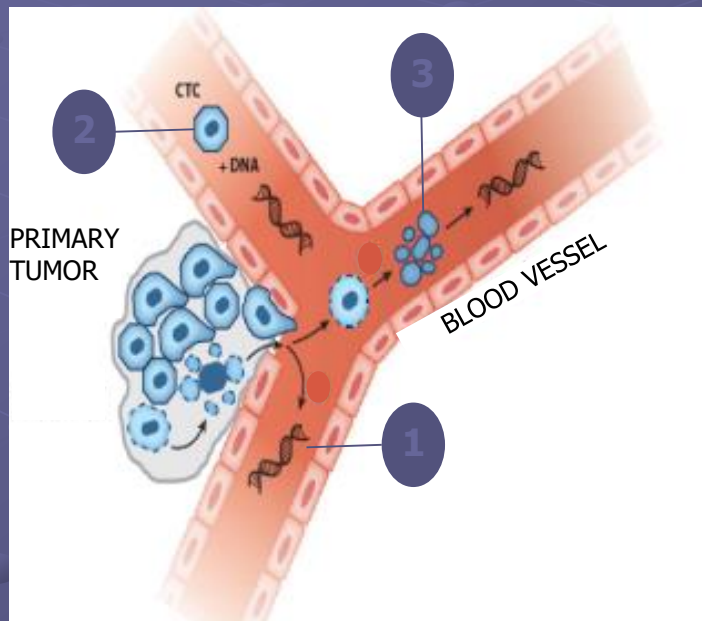
Allele frequency: -

Links: [UniProtKB: P00533#VAR_019298](#)
[OMIM: 131550.0002](#)
[dbSNP: rs121434568](#)
[PharmGKB Clinical Annotation: 981420042](#)
[PharmGKB Clinical Annotation: 981475838](#)
[PharmGKB Clinical Annotation: 981475880](#)
[ClinGen: G119710](#)

Υγρή βιοψία - Liquid Biopsy

- Τα καρκινικά κύτταρα απελευθερώνουν DNA στην κυκλοφορία του αίματος:

Tumor releases a multitude of biomarkers into blood



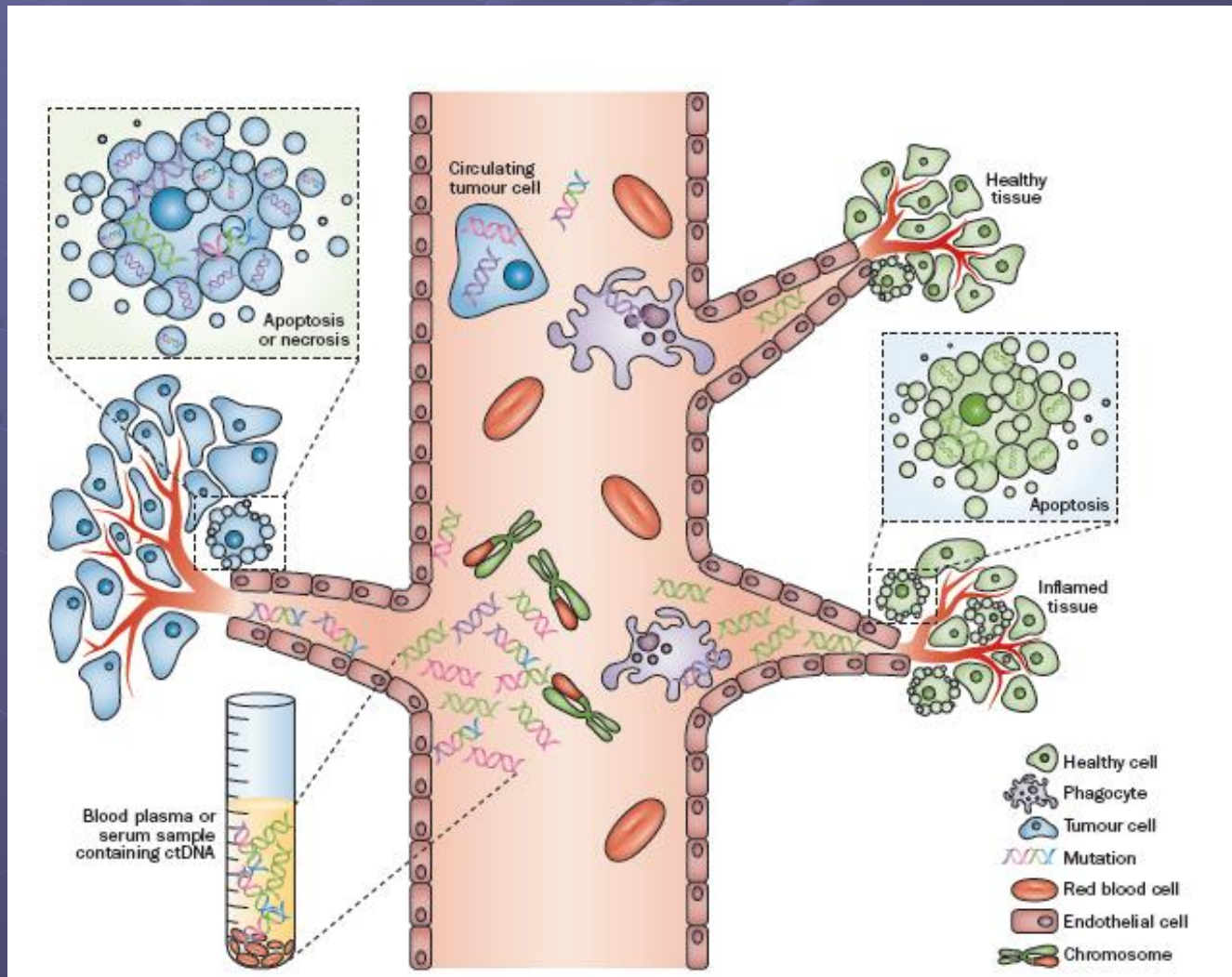
1. κυκλοφορούν καρκινικό DNA
Cell-free DNA (cfDNA)
2. κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα - Circulating tumor cells (CTCs)
3. Εξωσωματα που περιέχουν πρωτεΐνες και νουκλειικά οξέα- Exosomes¹

Mandel, P. & Metais, P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme. C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 142, 241-243 (1948)

¹ Exosomes = lipid vesicles containing protein and nucleic acid; found in both blood and urine

Circulating Tumor DNA (ct DNA)

Απελευθέρωση κυκλοφορούντος ελεύθερου cfDNA στο αίμα. Το cfDNA ελευθερώνεται από υγιείς, φλεγμονώδεις ή καρκινικούς ιστούς όταν τα κύτταρα υπόκεινται σε απόπτωση ή νέκρωση. Το cfDNA μπορεί να απομονωθεί από ένα δείγμα αίματος και οι γενετικές αλλαγές στο DNA που έχει ελευθερωθεί από καρκινικούς ιστούς μπορούν να ανιχνευθούν και να ποσοτικοποιηθούν



Χρωμοσωμικές αναδιατάξεις

- Αριθμητικές χρωμοσωμικές (πολυπλοειδίες, ανευπλοειδίες)
- Δομικές χρωμοσωμικές

Χρωμόσωμα

- Έλλειψη (DELETION)
- Διπλασιασμός (duplication)
- Αναστροφή (inversion)
- Διαμετάθεση (Translocation)

ABC * DEF

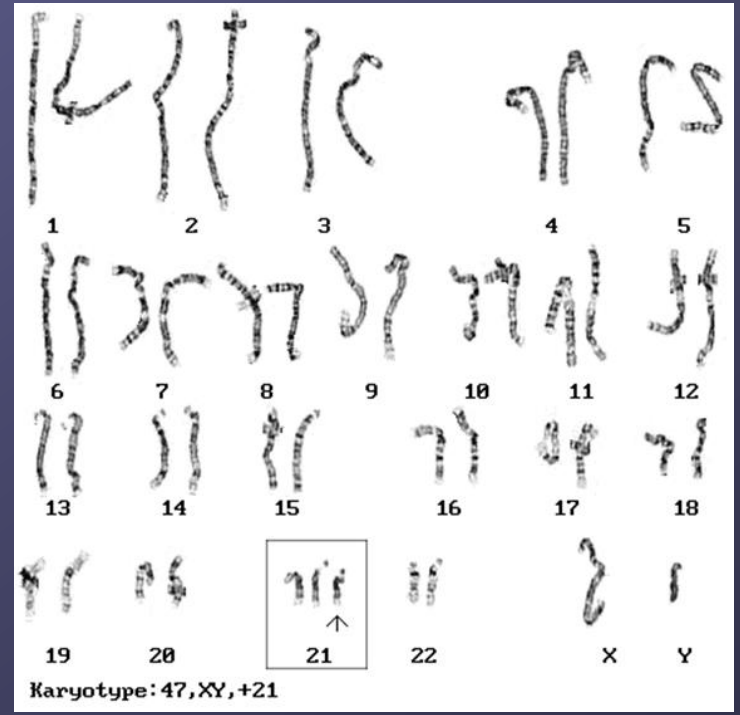
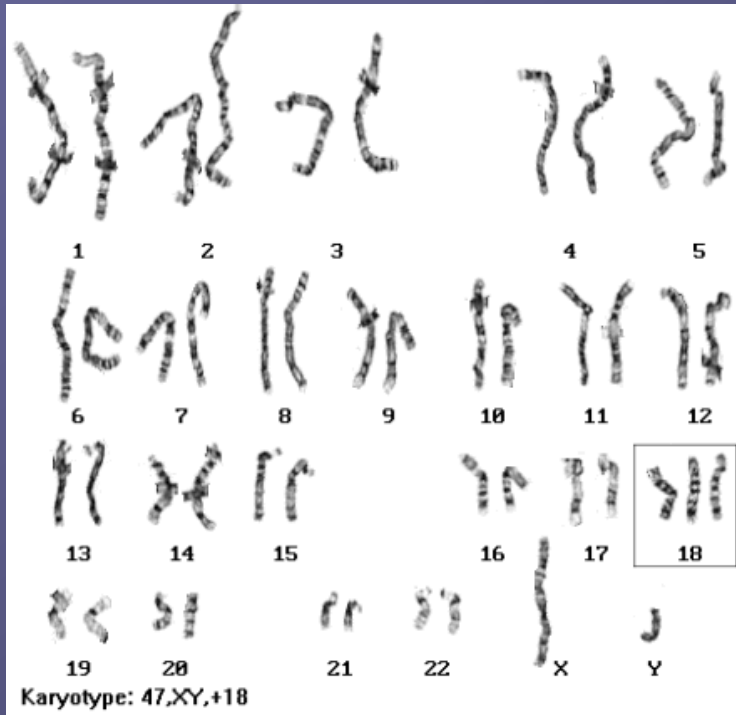
AC * DEF

ABBC * DEF

AED * CBF

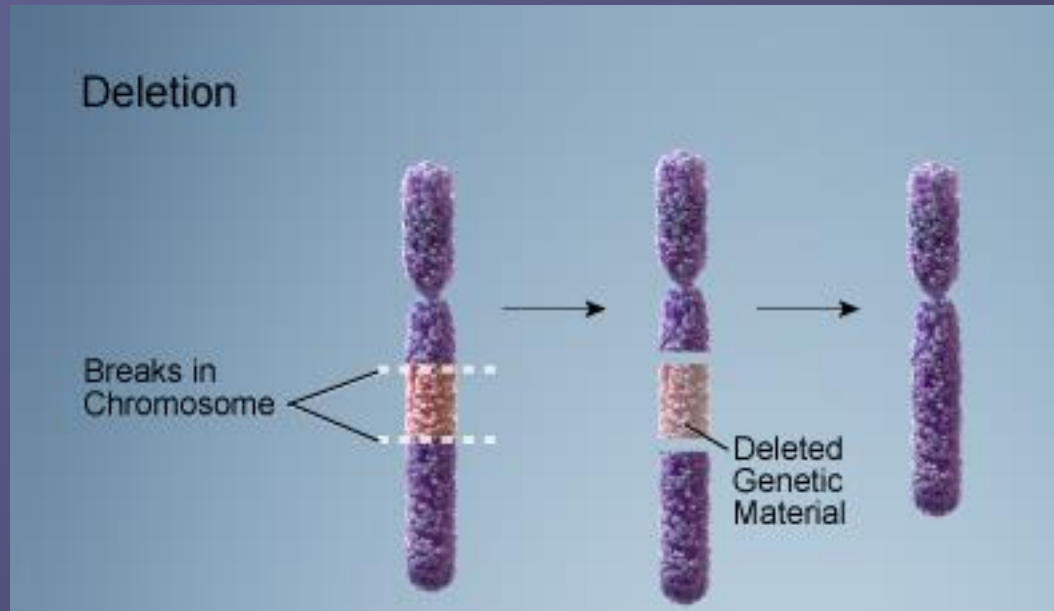
ABC * JKL

GHI * DEF



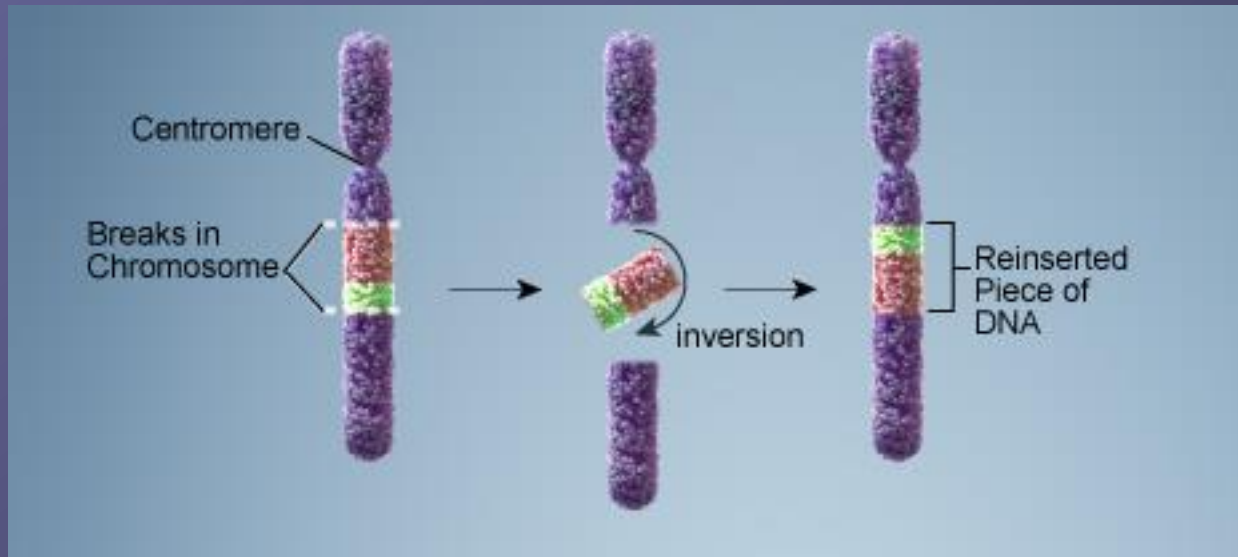
Έλλειψη (DELETION)

AC * DEF

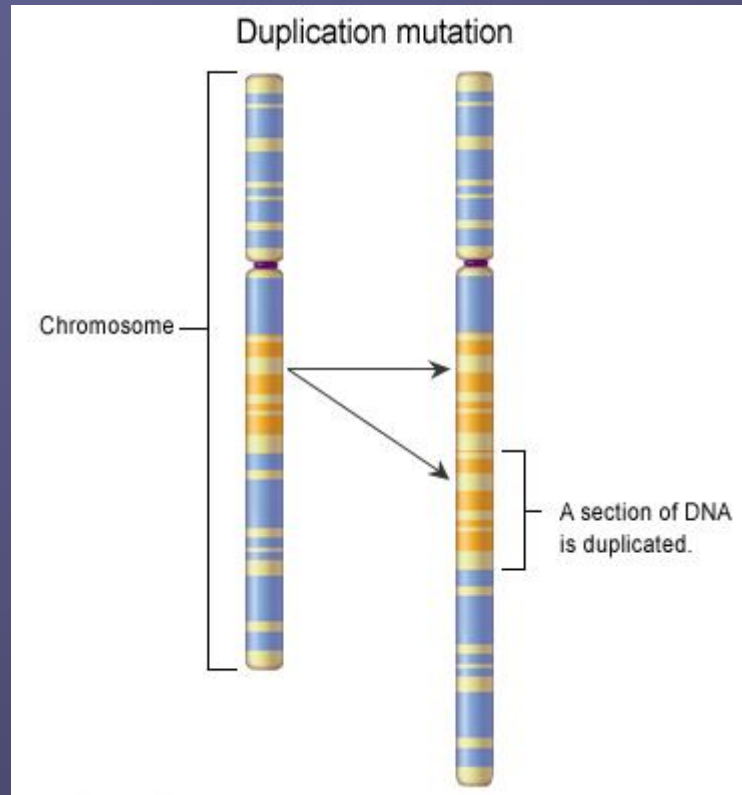


Αναστροφή (inversion)

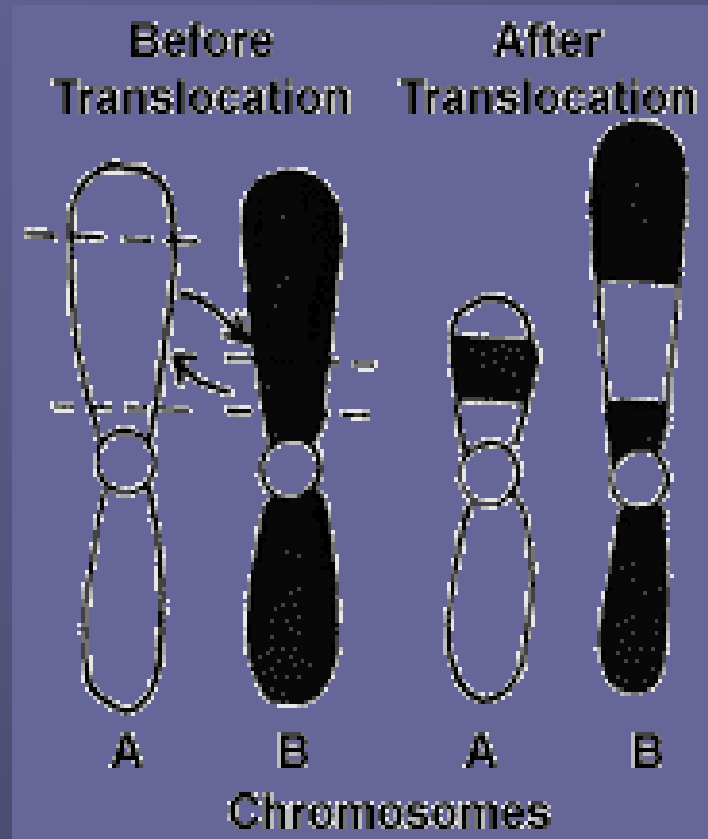
AED * CBF



Διπλασιασμός(duplication) ABBC * DEF



Διαμετάθεση (Translocation)

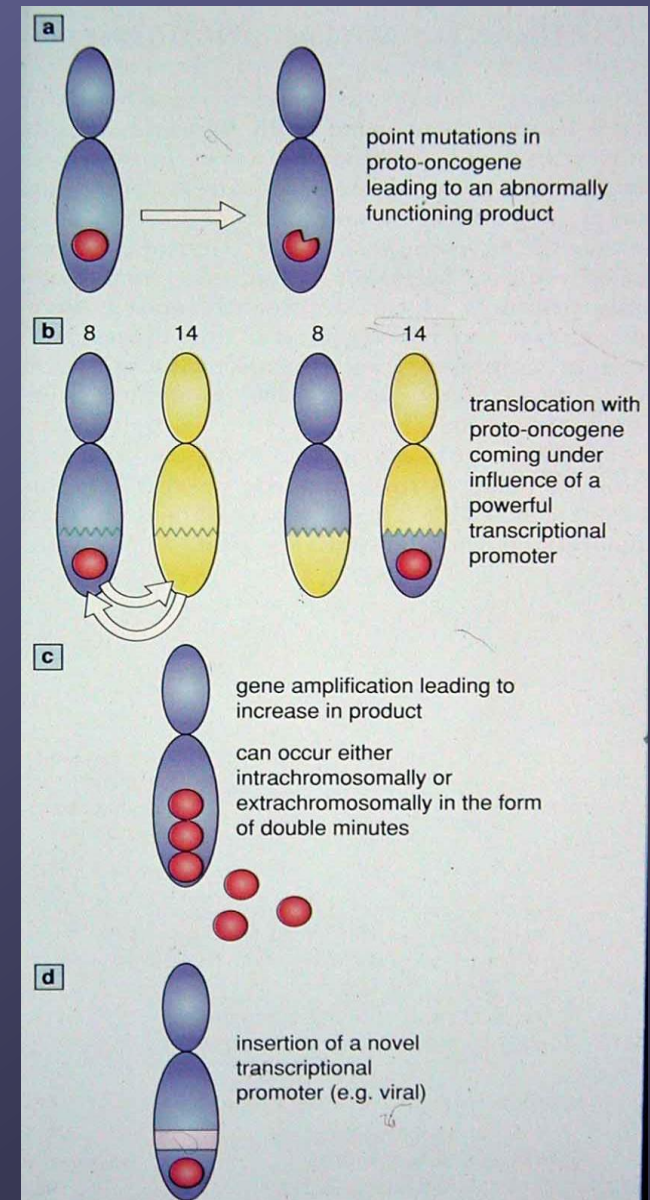


Τα πρωτο - ογκογονίδια ενεργοποιούνται κατά την διάρκεια της καρκινογένεσης με διάφορους μηχανισμούς όπως:

Σημειακή μεταλλαγή (point mutation)
στην κωδική αλληλουχία
(συνήθως) H-ras , K-ras , N-ras

Χρωμοσωμική διαμετάθεση (translocation) κυρίως σε
λευχαιμίες- λεμφώματα
t(9:22), bcr/abl,
t(8:14) myc /IG loci
t(14:18) BCL2 / IGH

Γονιδιακή ενίσχυση (amplification)
π.χ. HER2
N-myc
MYCL1

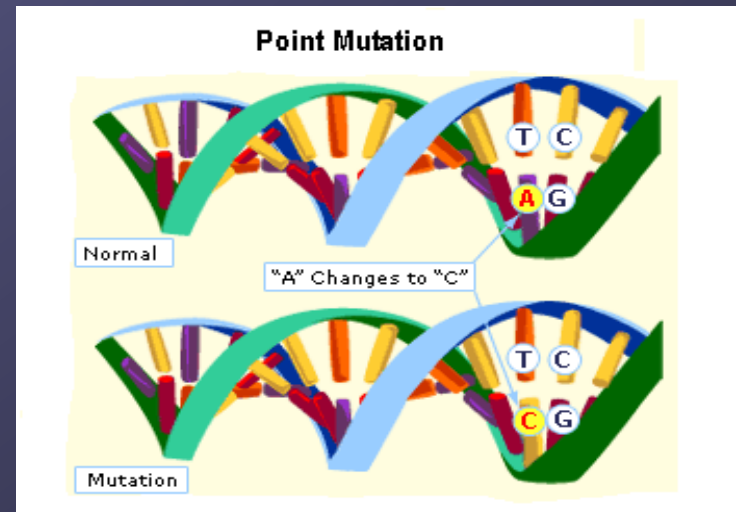
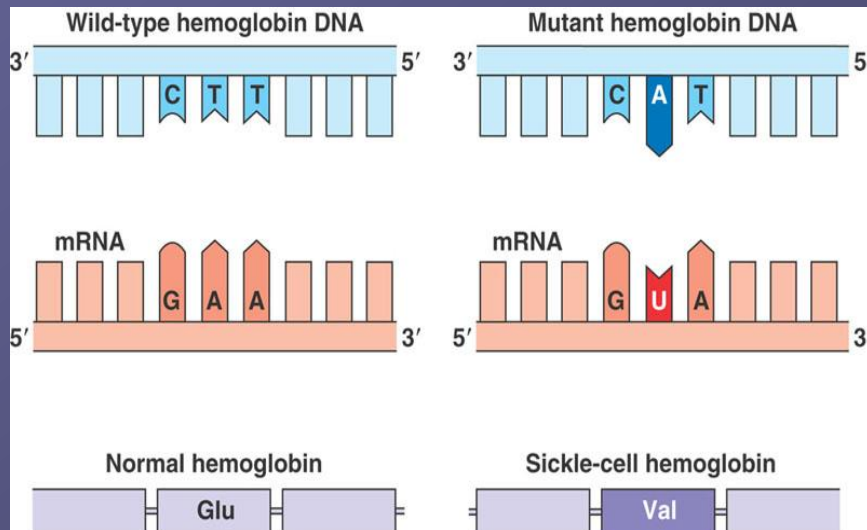


ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΩΝ

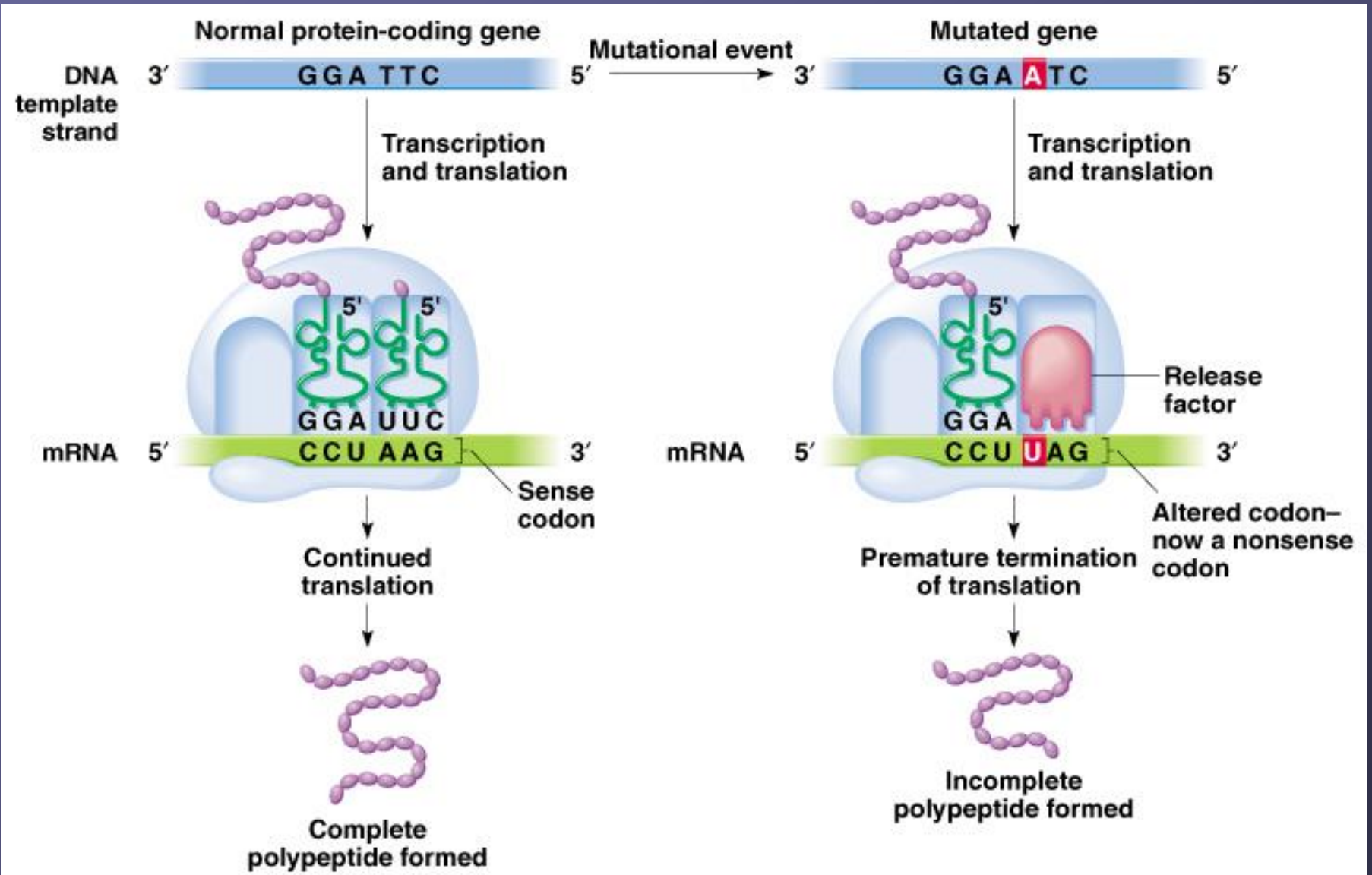
Σημειακή μεταλλαγή (*point mutation*) στην κωδική αλληλουχία (συνήθως)

- Αντικατάσταση
- Απαλειφή
- Εισαγωγή μιας βάσης

π.χ. H-ras (50% θυλακιωδών καρκινωμάτων του θυροειδούς), K-ras (70% πάγκρεας, 40% παχύ έντερο, 30% πνεύμονας), N-ras (30% μυελογενών λευχαιμιών)



Μεταλλαγή χωρίς νόημα / Πρώιμη διακοπή πρωτεϊνοσύνθεσης/ συνθεση ατελούς πολυπεπτιδίου



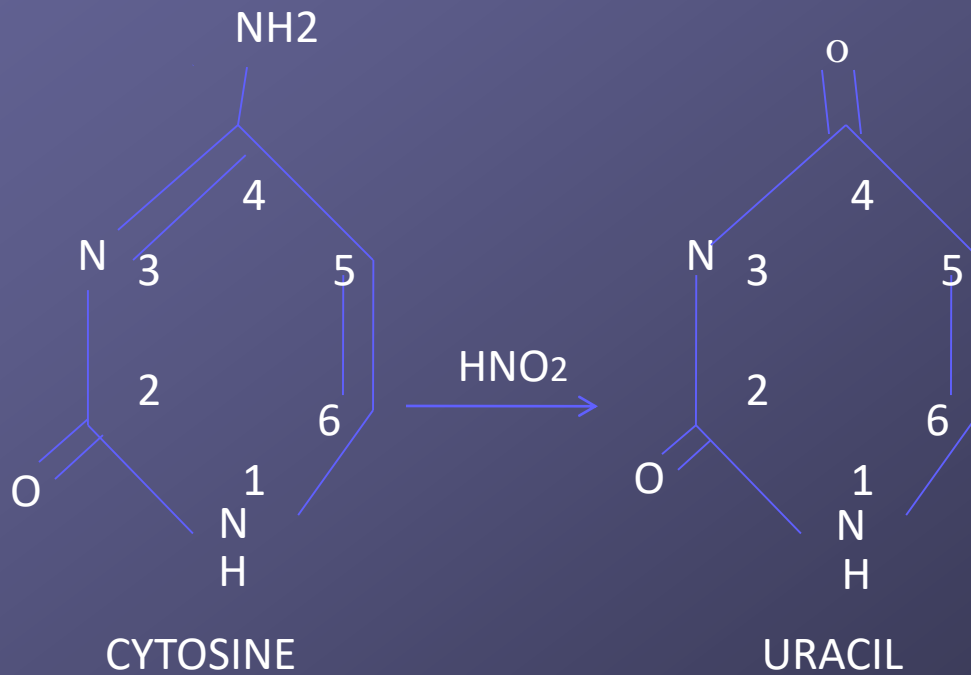
The three STOP codons have been named as amber (UAG), opal or umber (UGA) and ochre (UAA). "Amber" or UAG was discovered by Charles Steinberg and Richard Epstein and they named it amber after the German meaning of the last name of their friend Harris Bernstein. The remaining two STOP codons were then named "ochre" and "opal" so as to maintain the "color names" theme

Αντικατάσταση βάσης στο κωδικόνιο λήξης: η μετάφραση συνεχίζεται σε μη κωδική περιοχή => δημιουργία μη λειτουργικής πρωτεΐνης μεγαλύτερου μήκους

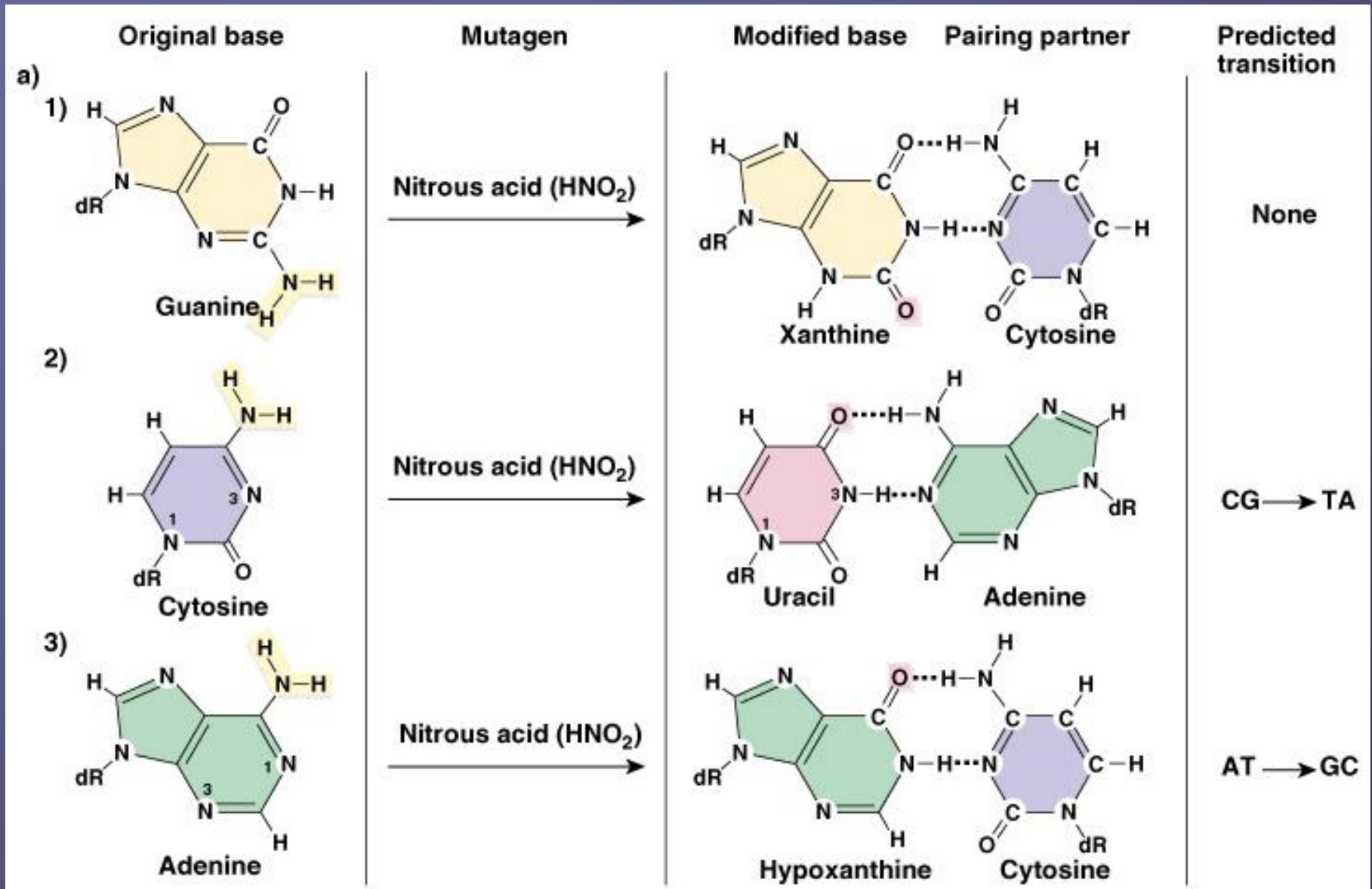
Congenital adrenal hyperplasia (CAH)

α αλυσίδα της φυσιολογικής HbA: δημιουργία μεταλλαγμένης αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερου μήκους

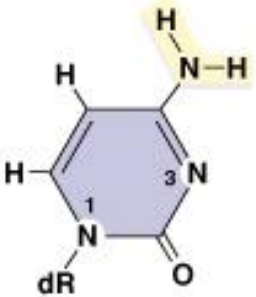
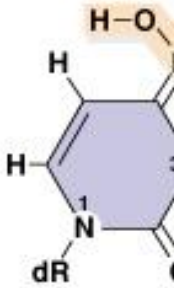
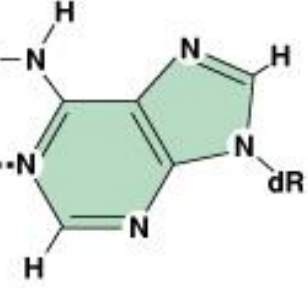
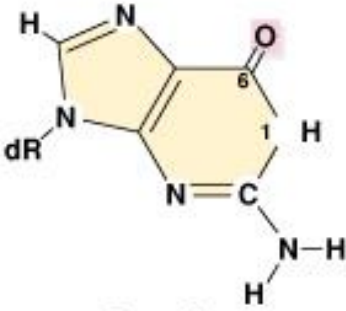
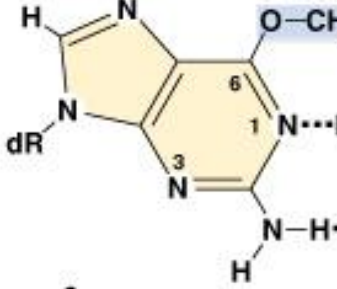
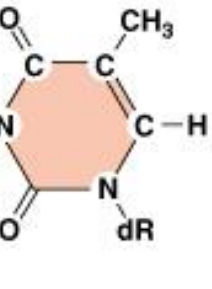
Nitrous acid: causes deamination



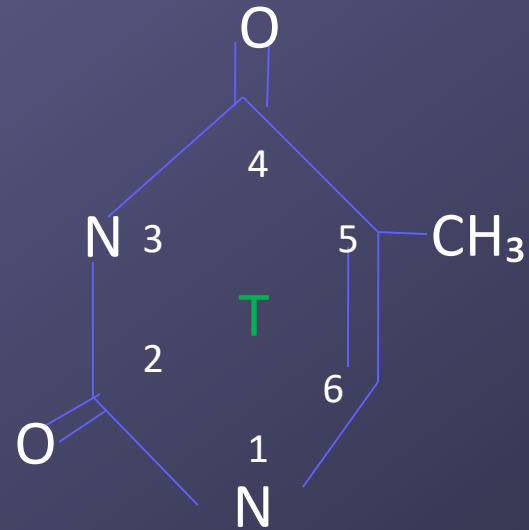
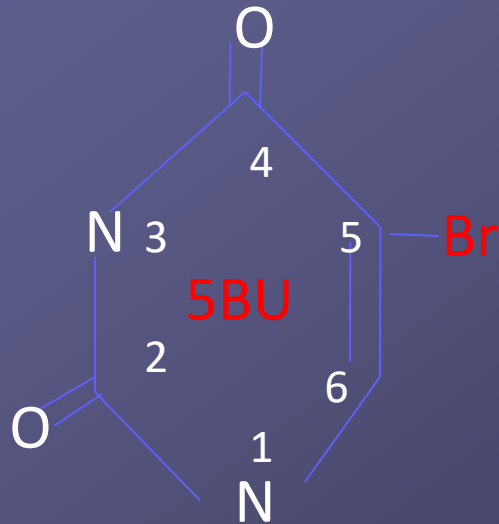
Base-modifying agents.



Base-modifying agents

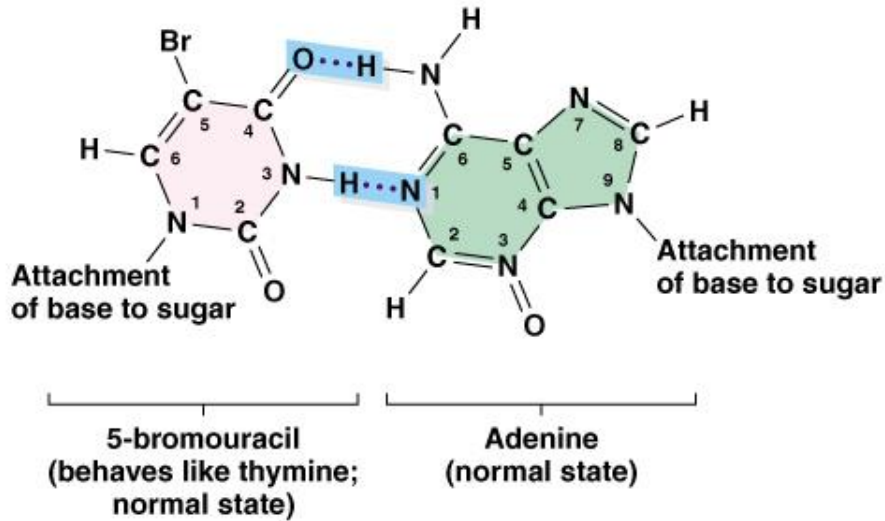
Original base	Mutagen	Modified base	Pairing partner	Predicted transition
<p>b)</p>  <p>Cytosine</p>	<p>Hydroxylamine (NH₂OH)</p>	 <p>Hydroxylaminocytosine</p>	 <p>Adenine</p>	<p>CG → TA</p>
<p>c)</p>  <p>Guanine</p>	<p>Methylmethane sulfonate (MMS) (alkylating agent)</p>	 <p>O⁶-Methylguanine</p>	 <p>Thymine</p>	<p>GC → AT</p>

5-bromouracil
an analog of thymine

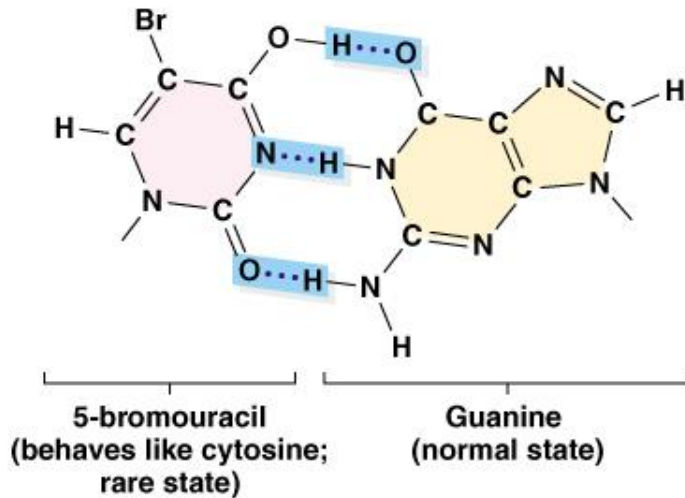


Mutagenic effects of 5-bromouracil

a) Base-pairing of 5-bromouracil in its normal state



b) Base-pairing of 5-bromouracil in its rare state



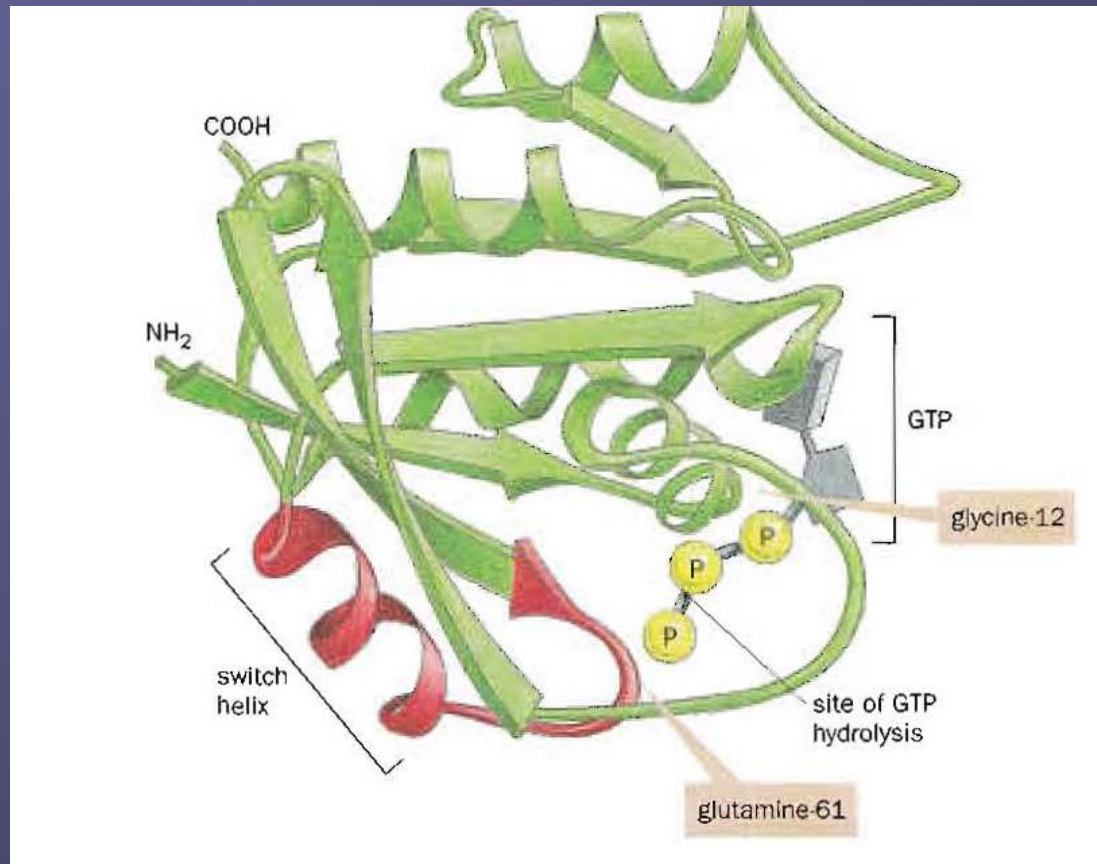
Ογκογονίδια RAS - (Πρωτεΐνη p21ras)

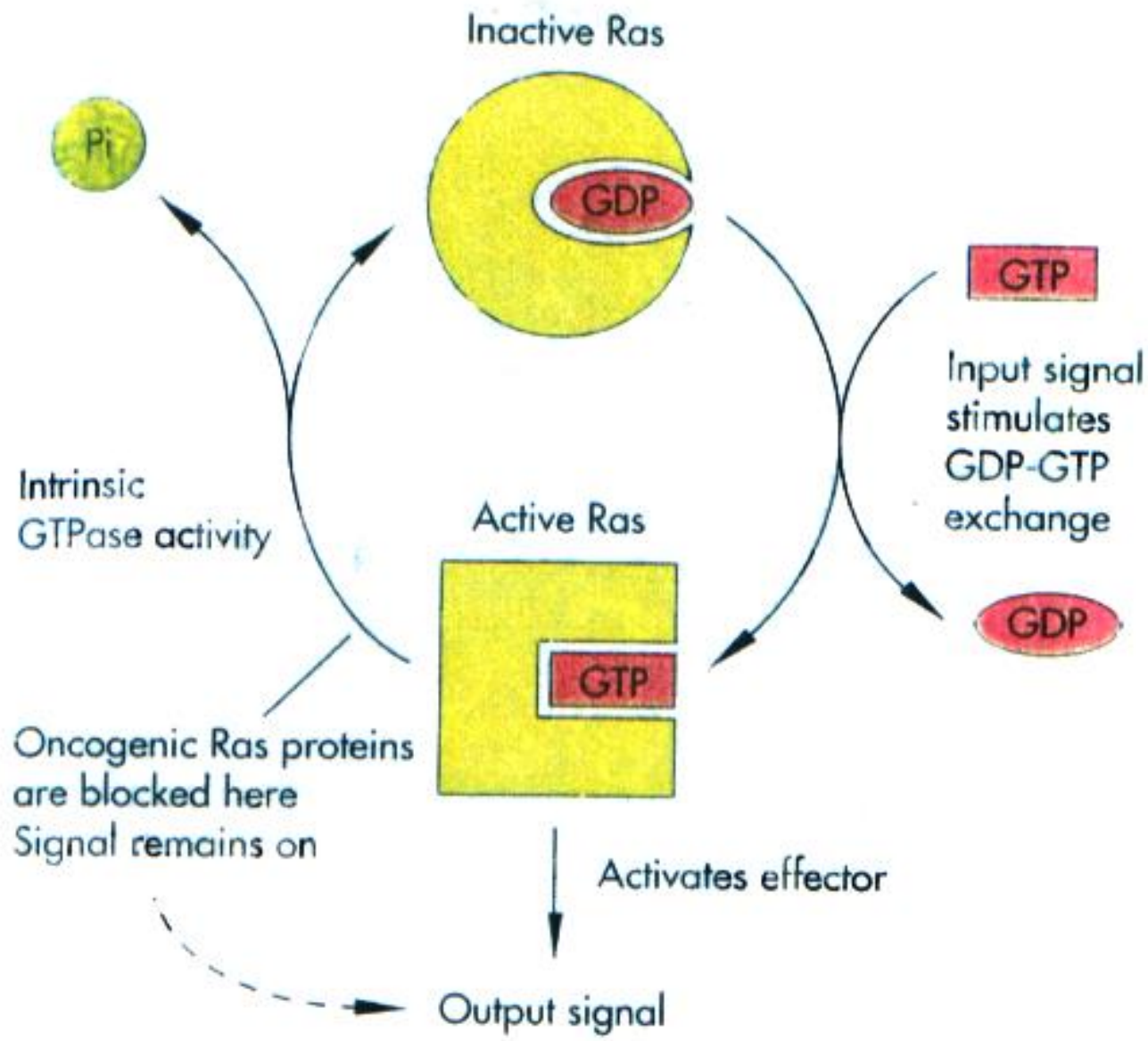
- G-proteins
- Προσδένουν με μεγάλη συγγένεια GTP και GDP
- Ενδογενή ενεργότητα GTPάσης, υδρόλυση του GTP σε GDP +P_i

Δύο μορφές:

- ενεργή μορφή : με συνδεδεμένο GTP
 - ανενεργή με συνδεδεμένο GDP
 - GRFs: παράγοντες απελευθέρωσης γουανίνης
 - GAPs: πρωτεΐνες ενεργοποίησης GTPάσης
-
- Απώλεια ενεργότητας της GAP
 - Αυξημένη ανταλλαγή GDP με GTP
 - Η πρώτη μεταλλαγή σε ανθρώπινους όγκους H-RAS κωδικόνιο 12 σε κυτταρική σειρά από ουροδόχο κύστη T-24 gly→val
 - σε νεοπλάσματα παχέος εντέρου μεταλλαγές K-RAS συχνότητα ~50%
 - σε νεοπλάσματα παγκρέατος μεταλλαγές K-RAS συχνότητα ~75%

Σημιακή μεταλλαγή στα κωδικόνια 12,13, 61
Τα ενεργοποιημένα γονίδια παραμένουν σε κατάσταση συνεχούς
διέγερσης και μετάδοσης μιτογόνου σήματος.
Απώλεια ενδογενούς ενεργότητας GTPάσης





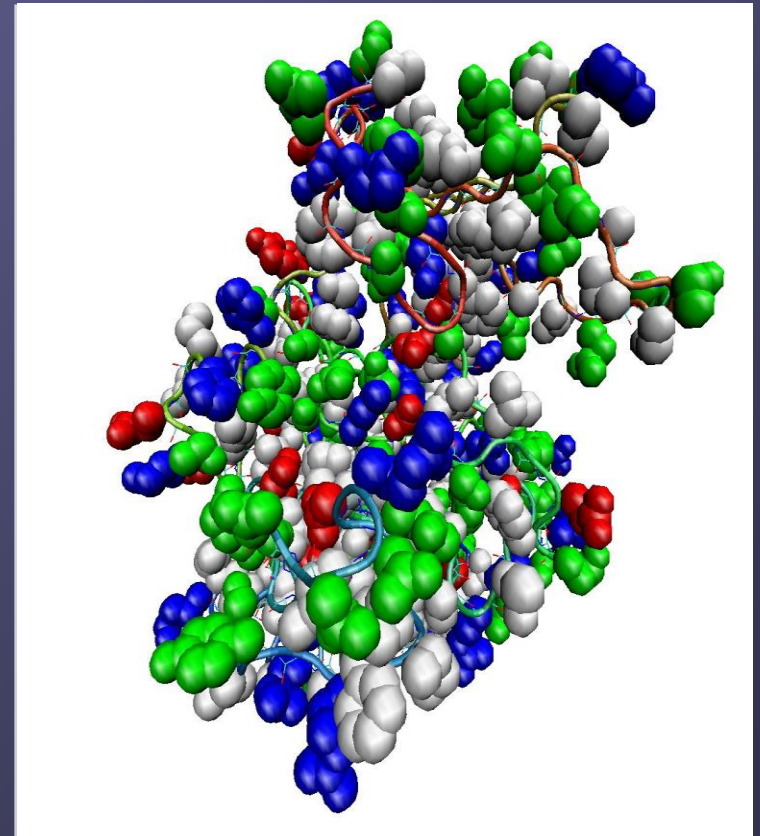
Ο κύκλος της πρωτεΐνης ras (Watson JD et al, 1992).

Μεταλλαγές B-RAF σε ανθρώπινους όγκους

Μελάνωμα 40%-60%

Θυρεοειδής 40% PTC

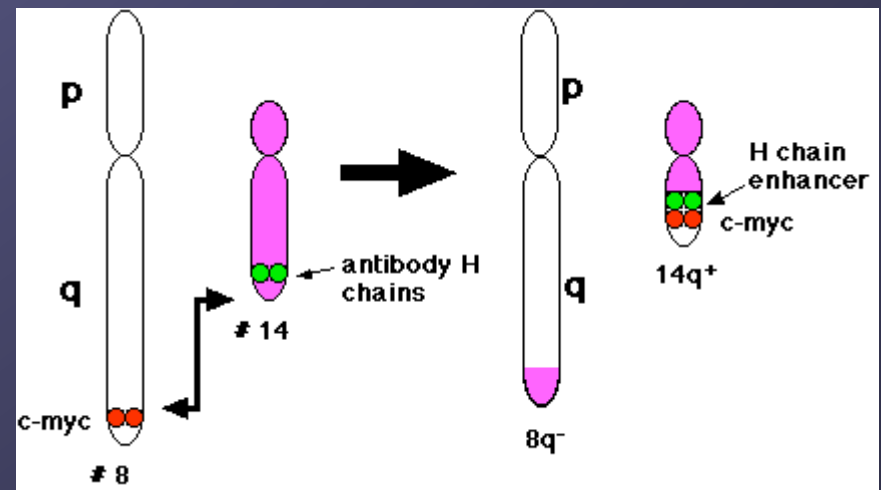
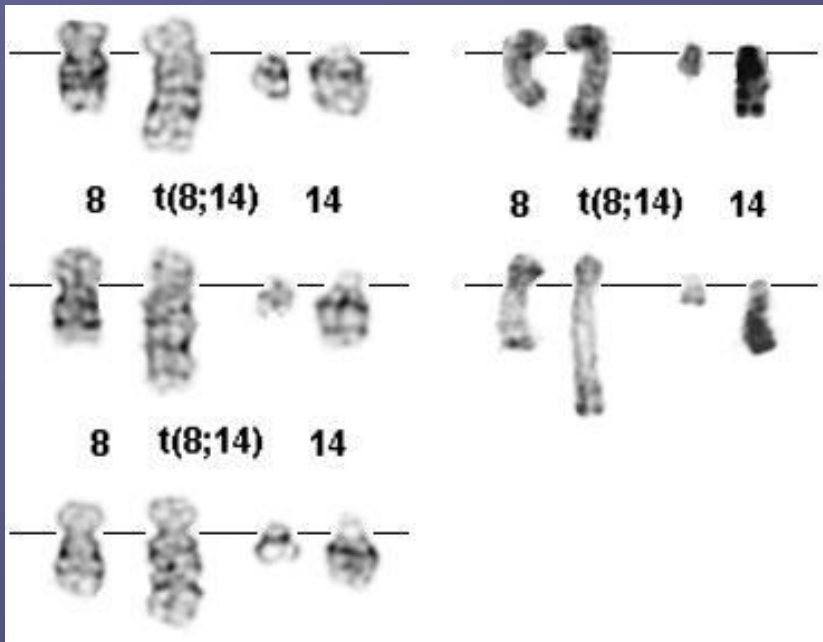
Παχύ έντερο 10%



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΩΝ

Χρωμοσωμική μετάθεση (translocation) κυρίως σε λευχαιμίες- λεμφώματα

Λέμφωμα Burkitt $t(8;14)$ *c-myc* ενεργοποίηση → υπερεκφραση ρύθμιση έκφρασης από ενισχυτή γονιδίων ανοσοσφαιρινών



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΩΝ

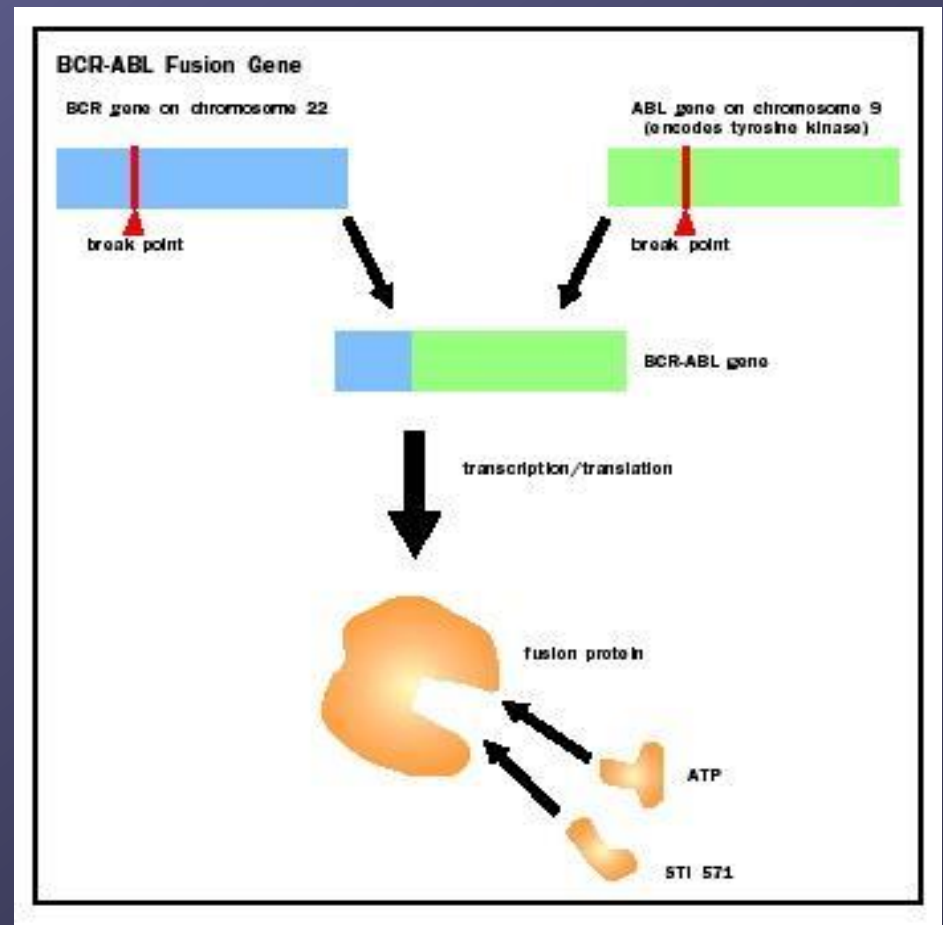
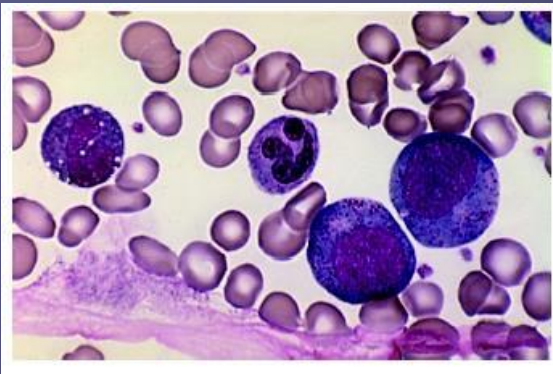
Χρωμοσωμική μετάθεση (*translocation*)

Πρωτο-ογκογονίδιο \longrightarrow Ογκογονίδιο

μετακίνηση πλησίον γονιδίου με υψηλά επίπεδα έκφρασης \longrightarrow μεταγραφή

\longrightarrow μετάφραση μαζί με το 2^ο γονίδιο \longrightarrow παραγωγή χιμαιρικής πρωτεΐνης

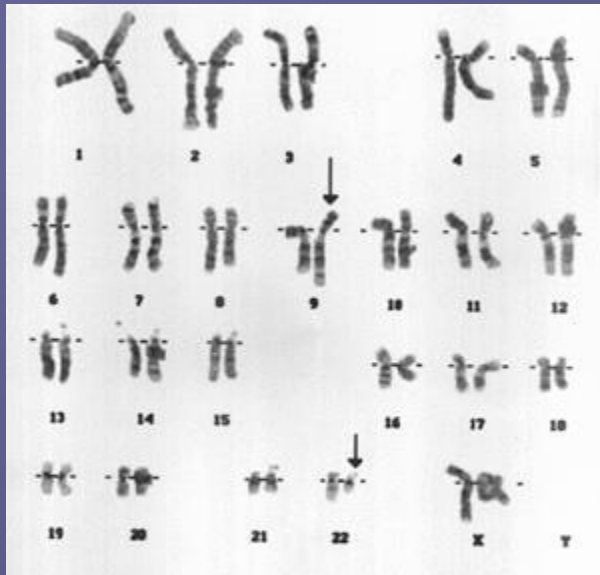
ΧΜΛ Έκφραση BCR/ABL ελέγχεται από υποκινητή γονιδίου BCR
Κυτταροπλασματική εντόπιση
Ενεργοποιεί μονοπάτια μεταγωγής σήματος
Αναστολέας κινάσης imatinib
θεραπεία



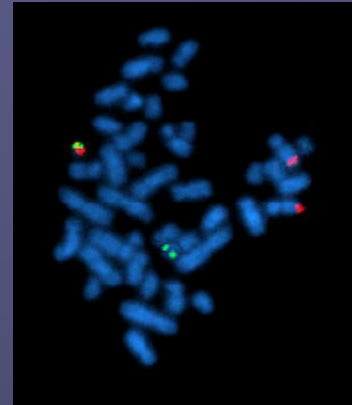
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΩΝ

Χρωμοσωμική διαμετάθεση (translocation)

Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια μετάθεση t 9;22 BCR/ABL



The abnormality seen by Nowell & Hungerford on chromosome 22, Now known as the Philadelphia Chromosome.



© Copyright 2002, Unistel Medical Laboratories, Unistel Group Holdings (Pty) Ltd

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΩΝ

Χρωμοσωμική μετάθεση (translocation) κυρίως σε λευχαιμίες- λεμφώματα
Οζώδη λεμφώματα t(14:18)
γονίδιο BCL2 /
γονιδιακός τόπος βαριών αλυσίδων
ανοσοσφαιρινών → υπερέκφραση
πρωτεΐνης BCL2

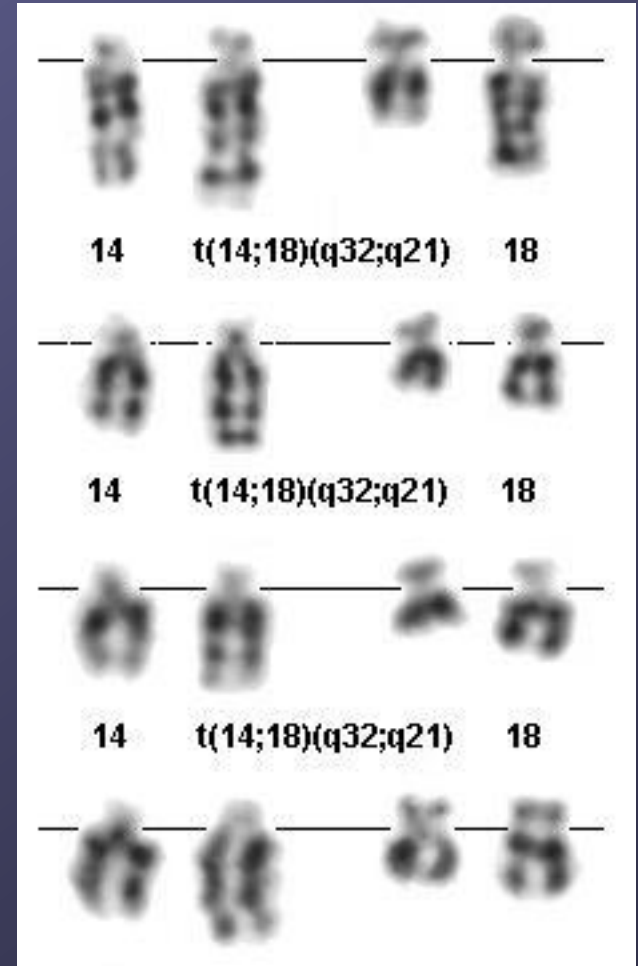


TABLE 17.3 EXAMPLES OF CHIMERIC GENES PRODUCED BY CANCER-SPECIFIC CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS

Tumor	Rearrangement	Chimeric gene	Nature of chimeric product
CML	t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL1</i>	tyrosine kinase
Ewing sarcoma	t(11;22)(q24;q12)	<i>EWS-FLI1</i>	transcription factor
Ewing sarcoma (variant)	t(21;22)(q22;q12)	<i>EWS-ERG</i>	transcription factor
Malignant melanoma of soft parts	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWS-ATF1</i>	transcription factor
Desmoplastic small round cell tumor	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWS-WT1</i>	transcription factor
Liposarcoma	t(12;16)(q13;p11)	<i>FUS-CHOP</i>	transcription factor
AML	t(16;21)(p11;q22)	<i>FUS-ERG</i>	transcription factor
Papillary thyroid carcinoma	inv(1)(q21;q31)	<i>NTRK1-TPM3 (TRK oncogene)</i>	tyrosine kinase
Pre-B-cell ALL	t(1;19)(q23;p13.3)	<i>E2A-PBX1</i>	transcription factor
ALL	t(X;11)(q13;q23)	<i>MLL-AFX1</i>	transcription factor
	t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	transcription factor
	t(9;11)(p22;q23)	<i>MLL-AF9</i>	transcription factor
	t(11;19)(q23;p13)	<i>MLL-ENL</i>	transcription factor
Acute promyelocytic leukemia	t(15;17)(q22;q12)	<i>PML-RARA</i>	transcription factor + retinoic acid receptor
Alveolar rhabdomyosarcoma	t(2;13)(q35;q14)	<i>PAX3-FKHR</i>	transcription factor

NSCLC ALK rearrangement

The anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein is a member of the insulin receptor superfamily of receptor tyrosine kinases.¹ ALK is a type I membrane glycoprotein that is normally expressed in the nervous system.² ALK resides at chromosome 2p23 and is constructed of 2 large introns and 26 exons

An inversion within chromosome 2p resulting in the formation of a fusion gene product comprising portions of the echinoderm microtubule associated protein-like 4 (EML4) gene and the ALK gene was discovered in 2007 in NSCLC cell lines and

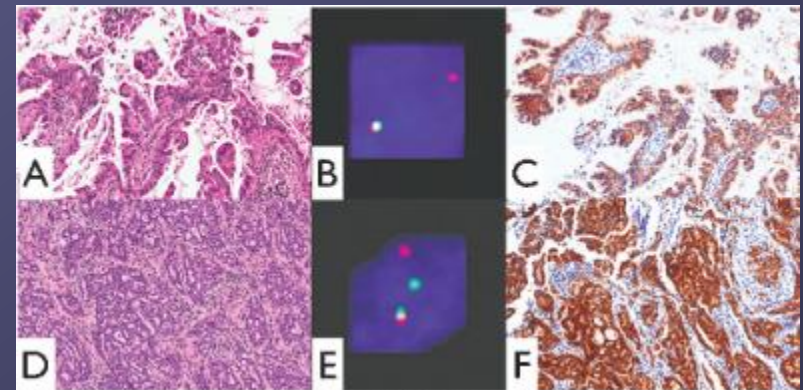
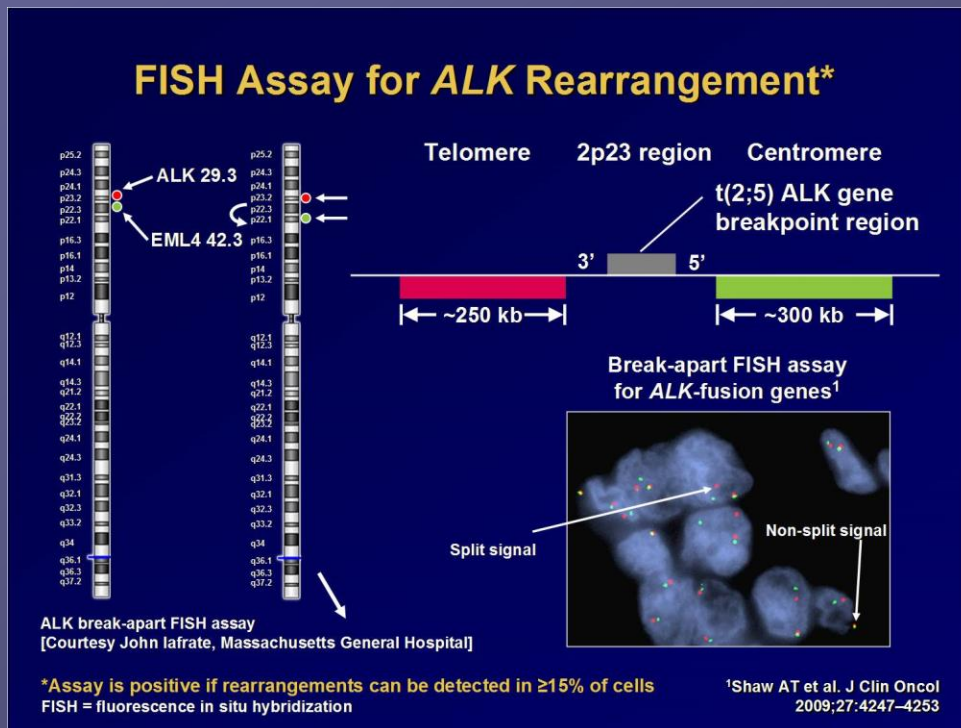


Figure 1 - ALK-rearranged NSCLCs. A. Invasive adenocarcinoma, acinar predominant with papillary areas, in a 36-year-old male patient (case 1). B. FISH of case 1 showing one isolated orange signal along with one fusion signal (positive for ALK rearrangement). C. ALK expression in case 1: diffuse and intense cytoplasmic immunostaining. D. Invasive adenocarcinoma, acinar predominant with mucinous areas, in a 45-year-old male patient (case 2). E. FISH of case 2 showing split orange and green signals along with one fusion signal (positive for ALK rearrangement). F. ALK expression in case 2: intense cytoplasmic immunostaining in virtually all tumor cells.

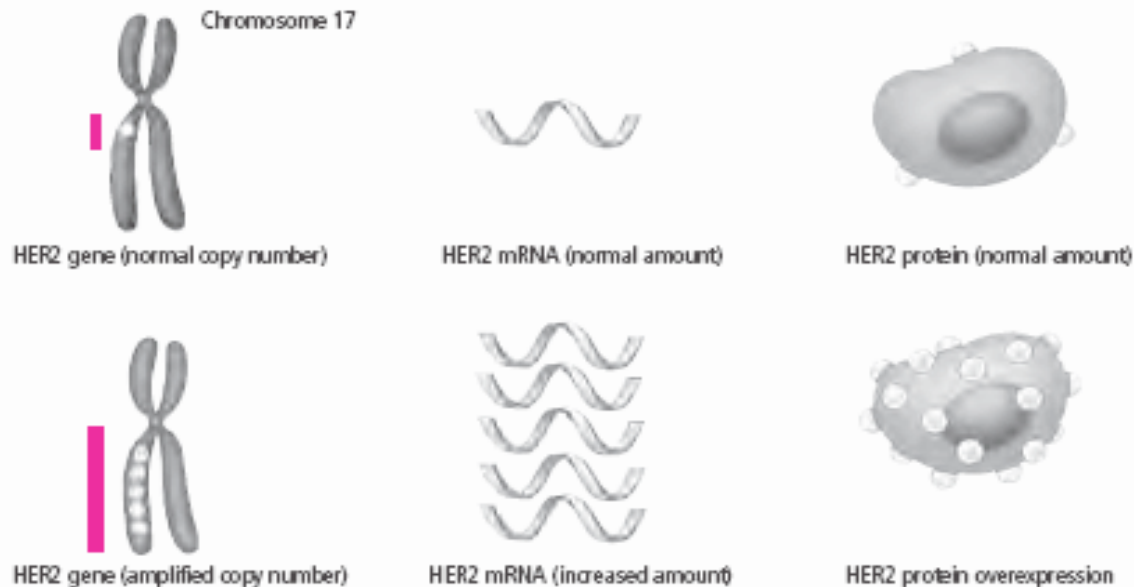
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΩΝ

Γονιδιακή ενίσχυση (amplification)

π.χ. HER2 (c-erbB2) καρκινώματα μαστού, ωθηκίων προγνωστικός δείκτης, στοχευμένη θεραπεία καρκίνου του μαστού αντίσωμα για HER2 (herceptin)

N-myc 700 φορές σε νευροβλαστώματα
MYCL1 μικροκυτταρικά καρκινώματα πνεύμονα

HER2 gene amplification and protein overexpression

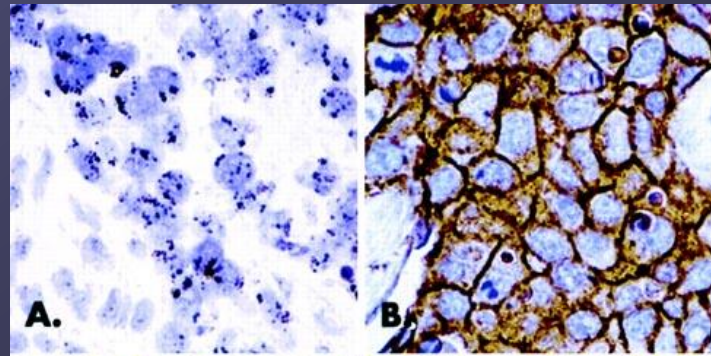
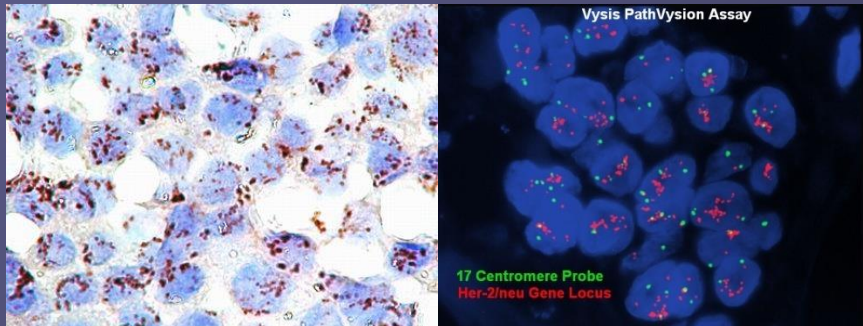
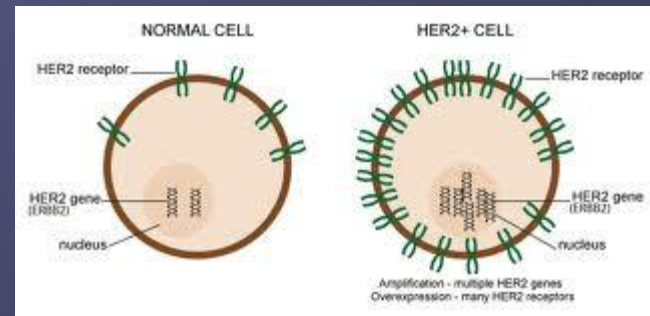
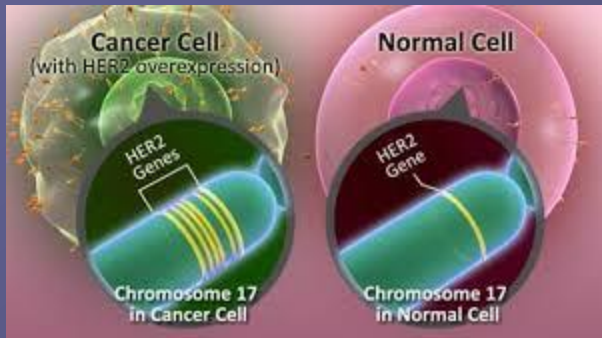


ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Καρκίνος μαστού ενίσχυση HER2

Γονότυπος

Φαινότυπος



ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Καρκίνος μαστού ενίσχυση HER2

Herceptin Αντίσωμα έναντι του Υποδοχέα HER2

Χορήγηση Herceptin σε ασθενή με καρκίνο μαστού

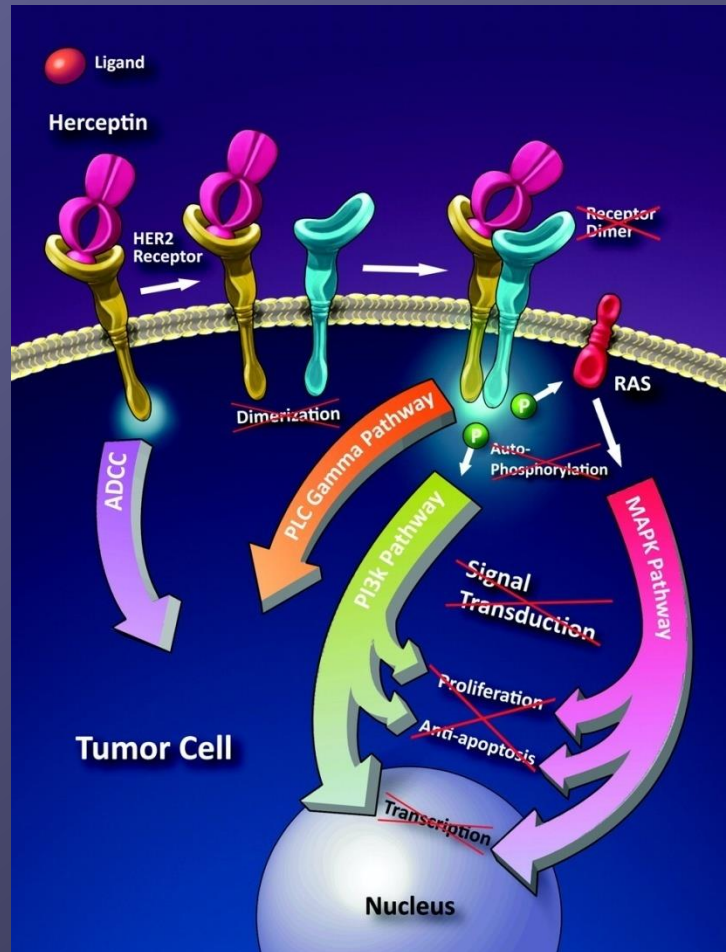
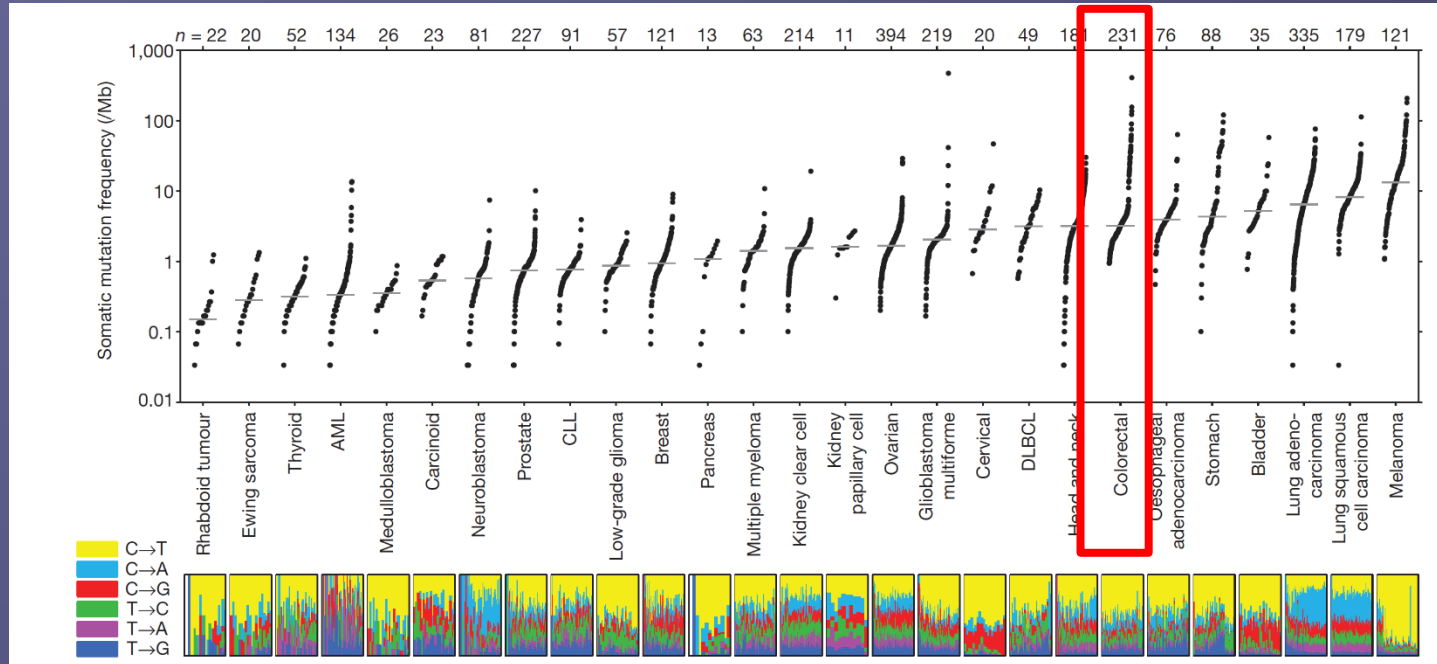


TABLE 17.4 RARE FAMILIAL CANCERS CAUSED BY TUMOR SUPPRESSOR GENE MUTATIONS

Disease	OMIM No.	Map location	Gene
Familial adenomatous polyposis coli	175100	5q21	<i>APC</i>
Lynch syndrome I	120435	2p21	<i>MSH2</i>
	120436	3p21.3	<i>MLH1</i>
Breast-ovarian cancer	113705	17q21	<i>BRCA1</i>
Breast cancer (early onset)	600185	13q13.1	<i>BRCA2</i>
Li-Fraumeni syndrome	151623	17p13	<i>TP53</i>
Gorlin's basal cell nevus syndrome	109400	9q22.3	<i>PTCH1</i>
Ataxia telangiectasia	208900	11q22.3	<i>ATM</i>
Retinoblastoma	180200	13q14	<i>RB1</i>
Neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen disease)	162200	17q11.2	<i>NF1</i>
Neurofibromatosis 2 (vestibular schwannomas)	101000	22q12.2	<i>NF2</i>
Familial melanoma	600160	9p21	<i>CDKN2A</i>
Von Hippel-Lindau syndrome	193300	3p25.3	<i>VHL</i>

mutation rates in tumors



Somatic mutation frequencies observed in exomes from 3,083 tumour–normal pairs. Each dot corresponds to a tumour–normal pair, with vertical position indicating the total frequency of somatic mutations in the exome. Tumour types are ordered by their median somatic mutation frequency, with the lowest (left) found in haematological and paediatric tumours, and the highest frequencies (right) in tumours induced by carcinogens such as tobacco smoke and ultraviolet light. Mutation frequencies vary more than 1,000-fold between lowest and highest across different cancers and also within several tumour types. The bottom panel shows the relative proportions of the six different possible base-pair substitutions, as indicated in the legend on the left.

The Cancer Genome Atlas (TCGA)

Συνεργασία του *National Cancer Institute* (NCI) και *National Human Genome Research Institute* (NHGRI),

Με σκοπό

να δημιουργήσει αναλυτικούς πολύ-επίπεδους χάρτες των κυριότερων γονιδωματικών αλλαγών στους βασικούς τύπους και υπότυπους του καρκίνου

2006 Αρχικά 3ετές πιλοτικό πρόγραμμα επιβεβαίωσε

τη δυνατότητα δημιουργίας του Άτλαντα για ορισμένους τύπους καρκίνου οικονομία λόγω συνεργασίας ερευνητικών και τεχνολογικών ομάδων σε διαφορετικά αλλά σχετιζόμενα πεδία και δημιουργίας δικτύου και υποδομών

Αποτελέσματα ελεύθερα προσβάσιμα στην ερευνητική κοινότητα οδήγησαν σε επιβεβαίωση αποτελεσμάτων και νέες ανακαλύψεις

Δεύτερη φάση χαρακτηρισμός περισσότερων τύπων καρκίνου

matched tumor and normal tissues from 11,000 patients

comprehensive characterization of **33 cancer types** and

including **10 rare cancers.**



TCGA



- **Mission and Goal**

- **Mission**

- The Cancer Genome Atlas (TCGA) is a comprehensive and coordinated effort to accelerate the understanding of the molecular basis of cancer through the application of genome analysis technologies, including large-scale genome sequencing.

- **Goal**

- The goal of TCGA is to improve our ability to diagnose, treat and prevent cancer. To achieve this goal in a scientifically rigorous manner, the National Cancer Institute (NCI) and the National Human Genome Research Institute (NHGRI) used a phased-in strategy to launch TCGA.

- Διάγνωση, θεραπεία, πρόληψη

The Cancer Genome Atlas (TCGA)

cancer types

Table I. Summary of the Cancer Genome Atlas cases with data as of June 29, 2015 in a descending order based on the data available

Selected cancer	No. of cases with data	Selected cancer	No. of cases with data
Breast invasive carcinoma	1098	Kidney renal papillary cell carcinoma	291
Ovarian serous cystadenocarcinoma	586	Sarcoma	261
Uterine corpus endometrial carcinoma	548	Acute myeloid leukemia	200
Kidney renal clear cell carcinoma	536	Esophageal carcinoma	185
Glioblastoma multiforme	528	Pancreatic adenocarcinoma	185
Head and neck squamous cell carcinoma	528	Pheochromocytoma and paraganglioma	179
Lung adenocarcinoma	521	Rectum adenocarcinoma	171
Brain lower grade Glioma	516	Testicular germ cell tumors	150
Thyroid carcinoma	507	Thymoma	124
Lung squamous cell carcinoma	504	Mesothelioma	87
Prostate adenocarcinoma	498	Adrenocortical carcinoma	80
Skin cutaneous melanoma	470	Uveal melanoma	80
Colon adenocarcinoma	461	Kidney chromophobe	66
Stomach adenocarcinoma	443	Uterine carcinosarcoma	57
Bladder urothelial carcinoma	412	Lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma	48
Liver hepatocellular carcinoma	377	Cholangiocarcinoma	36
Cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma	308		

Data obtained from <https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/> on June 29, 2015.

Home > About NCI > NCI Organization > CCG > Research > Structural Genomics



TCGA

Program History +

TCGA Cancers Selected for Study

Publications by TCGA

Using TCGA +

Contact

The Cancer Genome Atlas Program

The Cancer Genome Atlas (TCGA), a landmark [cancer genomics](#) program, molecularly characterized over 20,000 primary cancer and matched normal samples spanning 33 cancer types. This joint effort between NCI and the National Human Genome Research Institute began in 2006, bringing together researchers from diverse disciplines and multiple institutions.

Over the next dozen years, TCGA generated over 2.5 petabytes of genomic, epigenomic, transcriptomic, and proteomic data. The data, which has already led to improvements in our ability to diagnose, treat, and prevent cancer, will remain [publicly available](#) for anyone in the research community to use.



TCGA Outcomes & Impact

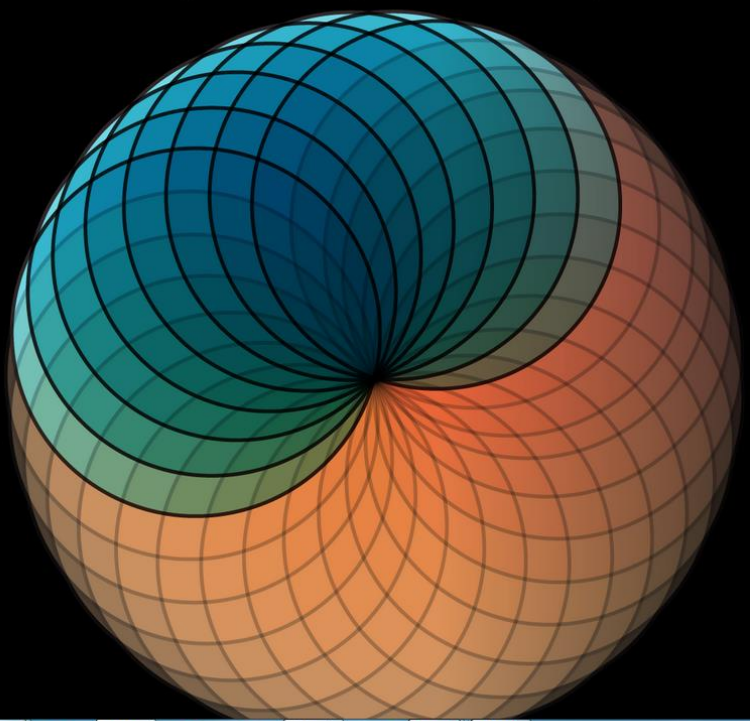
TCGA has changed our understanding of cancer, how research is conducted, how the disease is treated in the clinic, and more.



TCGA's Pan-Cancer Atlas

A collection of cross-cancer analyses delving into overarching themes on cancer, including cell-of-origin patterns, oncogenic processes, and

Signaling Pathways



Flagship Paper

Cell
[Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas](#)

Nikolaus Schultz and colleagues

An integrated analysis of genetic alterations in 10 signaling pathways in >9,000 tumors profiled by TCGA highlights significant representation of individual and co-occurring actionable alterations in these pathways, suggesting opportunities for targeted and combination therapies.

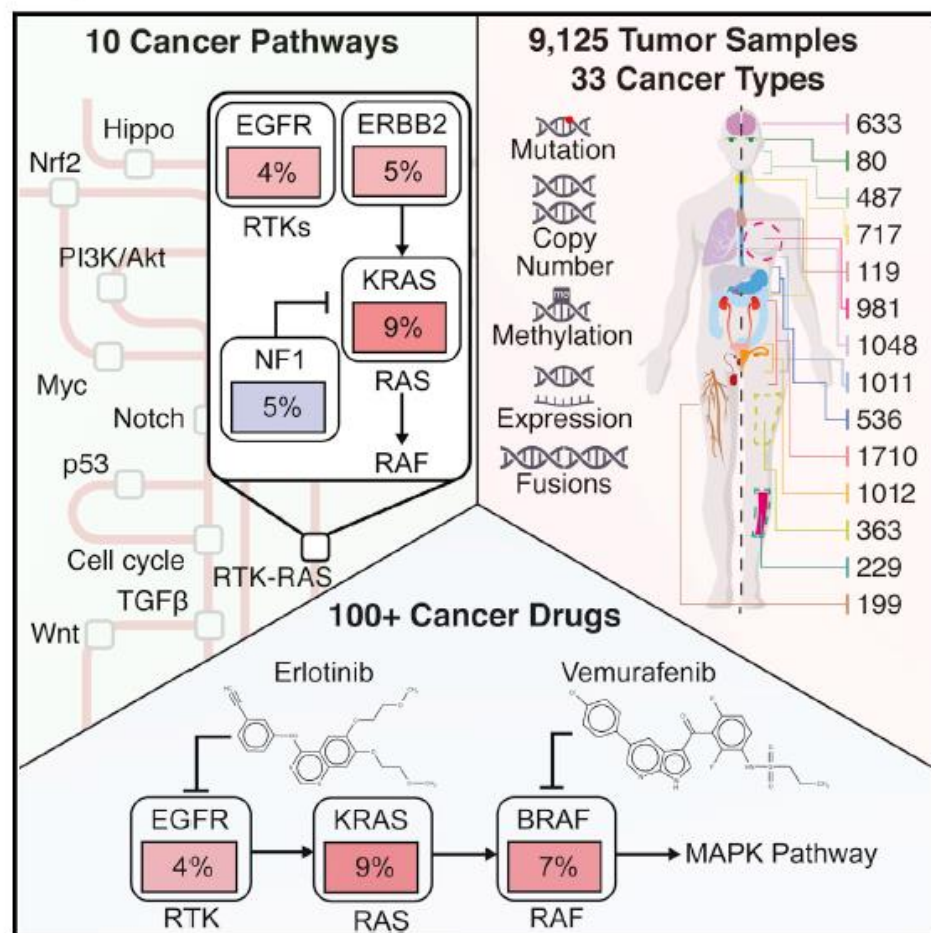
Companion Papers

Cell Systems
[Pan-cancer Alterations of the MYC Oncogene and Its Proximal Network across the Cancer Genome Atlas](#)

Schaub et al. present a computational study determining the frequency and extent of alterations of the MYC network across the 33 human cancers of TCGA.

Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas

Graphical Abstract



Authors

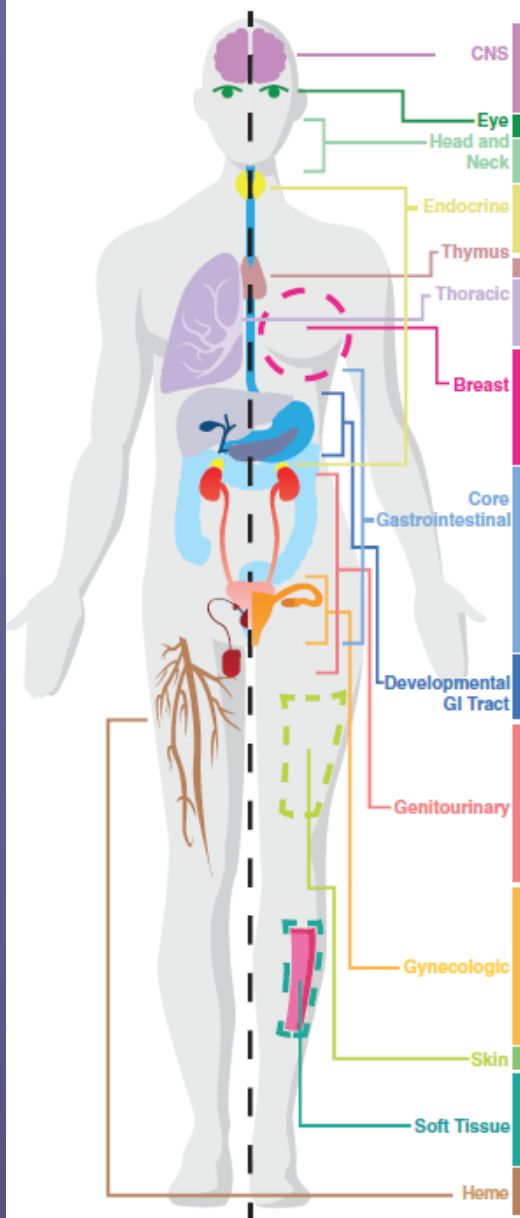
Francisco Sanchez-Vega, Marco Mina, Joshua Armenia, ..., Giovanni Ciriello, Chris Sander, Nikolaus Schultz

Correspondence

Giovanni.Ciriello@unil.ch (G.C.), sander.research@gmail.com (C.S.), schultz@cbio.mskcc.org (N.S.)

In Brief

An integrated analysis of genetic alterations in 10 signaling pathways in >9,000 tumors profiled by TCGA highlights significant representation of individual and co-occurring actionable alterations in these pathways, suggesting opportunities for targeted and combination therapies.



Alteration frequencies

	RTK/RAS	Cell cycle	Pknox	P53	Notch	Wnt	Myc	Hippo	TGFβ	NR2	CIN	FGA	TMB
GBM	77	86	57	48	18	8	6	10	2		119	0.37	4.3
LGG IDHwt	82	64	47	29	27	5	1	5			68	0.25	4.3
LGG IDHmut-codel	9	45	22	5	26	66	3	99	50		34	0.21	0.8
LGG IDHmut	19	28	15	92	24	8	10	92	21	1	60	0.17	0.8
UVM	6	6	4	2	10	1	2	10		1	65	0.28	0.4
HNSC HPV+	26	32	60	11	25	8	4	8	11	1	83	0.32	3.3
HNSC HPV-	45	86	39	82	36	16	20	42	13	13	108	0.43	4.6
THCA	84	14	4	1	4	13	2	1	2		16	0.03	0.4
ACC	22	30	16	28	11	41	7	5	1		146	0.78	1.8
PCPG	32	15	6	6	11	10	1	4	1		81	0.33	0.3
THYM	14	9	4	7	5	7	1	7	3	2	26	0.09	0.6
LUAD	74	56	38	61	21	19	23	23	10	15	118	0.48	8.2
MESO	9	54	13	21	9	6	7	40	2		98	0.41	0.8
LUJC	54	79	68	86	31	18	12	28	11	25	158	0.61	7.7
BRCA LumA	28	31	62	25	14	15	12	5	4	1	101	0.34	2.0
BRCA LumB	44	48	48	49	25	31	26	15	10	2	211	0.60	2.0
BRCA Her2-enriched	82	40	60	78	18	17	29	10	8	1	230	0.53	4.3
BRCA Basal	46	51	53	91	38	11	39	14	8	4	246	0.67	2.7
BRCA Normal	36	36	33	31	3	6	19	3			53	0.16	1.5
STES Squamous	50	89	53	96	38	13	22	21	13	23	189	0.59	3.1
STES CIN	63	74	33	76	21	26	21	16	23	2	222	0.58	3.4
STES EBV	50	100	80	13	83	67	7	10	17		52	0.22	4.1
STES GS	31	39	18	24	31	20	12	4	20	2	66	0.10	2.1
STES MSI-POLE	71	64	64	49	79	70	19	54	57	2	85	0.19	37.1
CRC MSI-POLE	99	74	68	49	74	95	52	64	55	1	45	0.09	56.9
CRC GS	88	45	53	19	29	90	21	10	38	5	55	0.23	2.9
CRC CIN	66	36	32	84	23	91	17	8	22	1	115	0.54	2.9
LIHC	22	69	25	37	26	43	19	12	7	7	121	0.45	2.9
CHOL	56	53	17	19	8	17	19	17	3	6	100	0.58	1.8
PAAD	78	70	19	69	14	12	14	7	41		62	0.26	3.5
KIRC	14	14	17	6	8	7	5	5	3	3	49	0.25	1.6
KIRP	17	12	8	4	12	9	6	11	1	6	49	0.35	2.2
KICH	5	23	15	32	3	3	2	3	5		77	0.80	0.9
BLCA	64	81	46	62	42	20	18	26	9	9	150	0.50	6.8
PRAD	15	28	32	21	13	35	11	5	6	1	92	0.16	1.3
TGCT sem	63	8	11	6	6		2				70	0.54	0.4
TGCT non-sem	20	7	5	5	16	2		10	2		99	0.67	0.4
OV	58	48	49	96	28	10	40	21	5	5	316	0.79	2.4
UCEC CN high	61	43	86	90	32	18	31	13	5	5	296	0.67	1.9
UCEC CN low	37	9	95	10	14	54	10	7	1	5	42	0.15	2.1
UCEC MSI-POLE	71	31	98	42	64	70	30	55	31	19	30	0.08	71.2
UCS	61	70	79	91	54	18	27	16	4	4	247	0.71	3.5
CESC Adeno	63	21	56	19	30	14	16	14	21	5	95	0.36	3.6
CESC Squamous	32	19	59	12	35	12	5	33	11	10	101	0.44	5.2
SKCM	94	77	33	28	27	23	10	25	7	1	131	0.53	22.1
SARC DDLPS	43	83	20	85	17	15	7	9	7		450	0.36	1.1
SARC LMS	31	55	33	71	14	11	4	4	1	4	177	0.69	1.8
SARC MFS/UPS	48	74	32	68	34	20	8	21	6	4	328	0.66	3.0
SARC other	25	30	15	5	5			10			104	0.33	1.2
DLBC	24	76	8	19	70	70	14	35	14		90	0.29	3.5
LAML	49	17	3	9	18	11	2	3	1	1	28	0.05	1.1
	46	45	33	29	23	15	11	10	7	1			

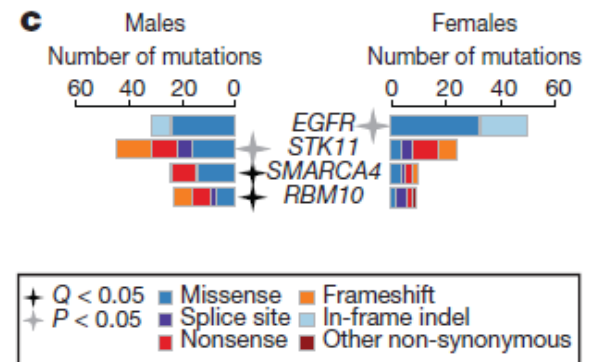
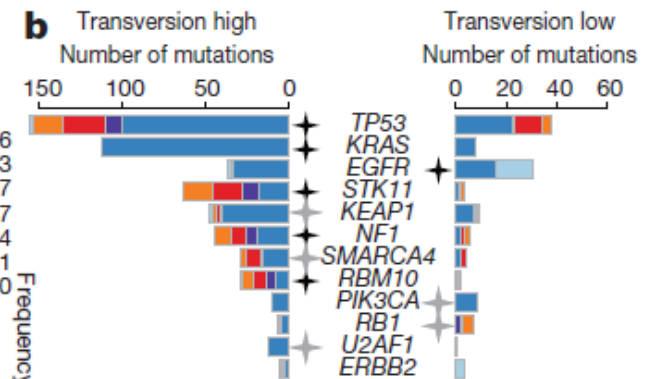
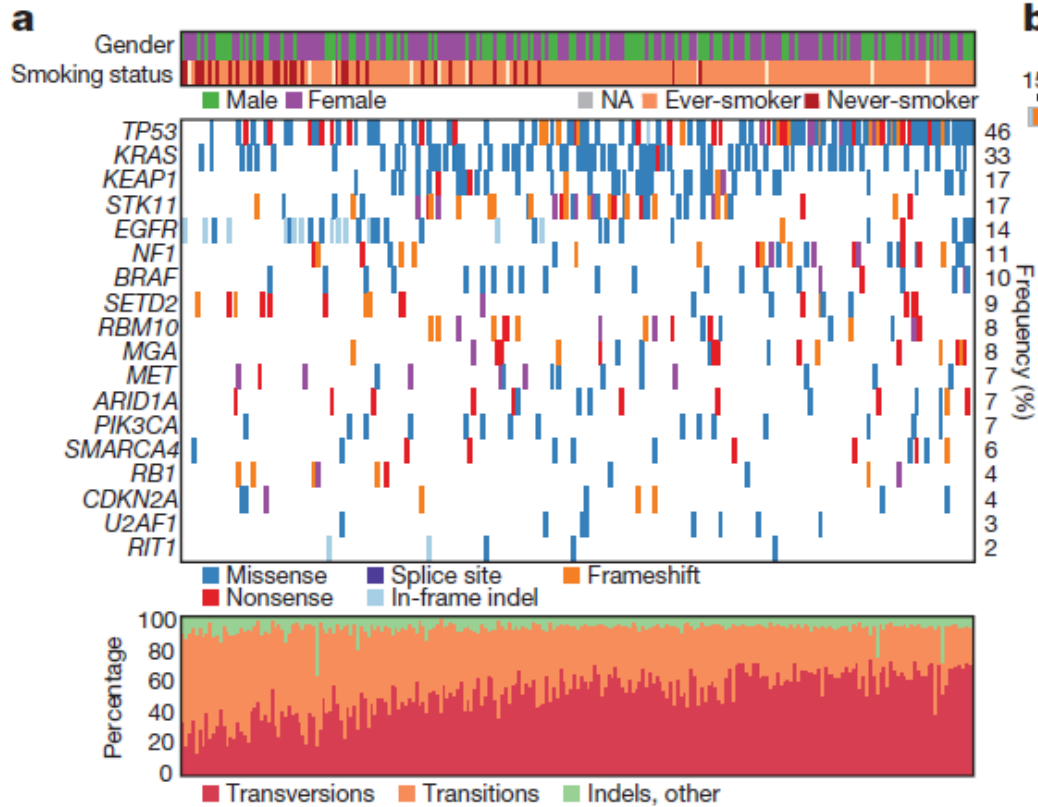
LUAD/ LUSC

Table II. Comparison of TCGA landmark articles for LUAD and LUSC

Category	LUSC	LUAD
Publication year	2012	2014
No. of samples studied	178 TCGA	412 (230 TCGA)
% Cases of past/present smoking	96%	81%
No mutations per megabase	8.10	8.87
Most frequently mutated genes	<i>TP53, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, KEAP1</i>	<i>TP53, KRAS, EGFR, BRAF</i>
Notable amplifications	<i>SOX2, TP63, chromosome 3q</i>	<i>NKX2-1, TERT, MDM2, KRAS, EGFR, MET</i>
Notable deletions/loss of function	<i>FOXP1, NOTCH1, NOTCH2, ASCL4</i>	<i>CDKN2A, MET exon 14 skipping</i>
Possible cancer drivers for oncogene-negative tumors	<i>FAM123B, HRAS, FBXW7, SMARCA4, NF1, SMAD4, EGFR</i>	<i>ERBB2, MET, NF1</i>

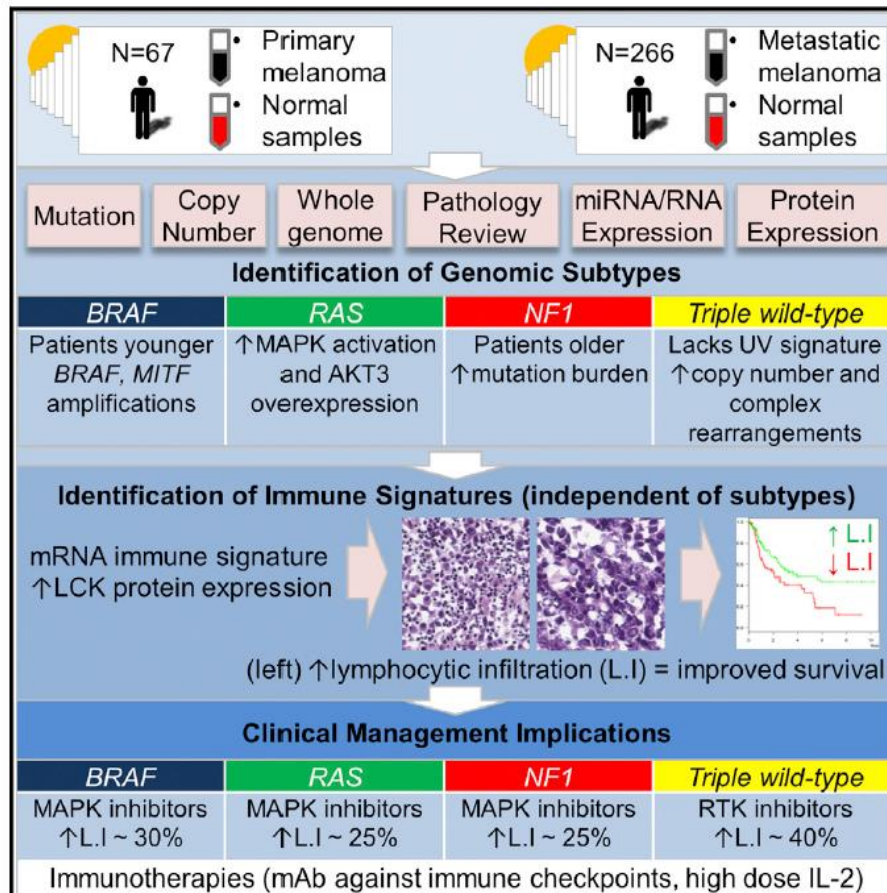
Abbreviations: LUAD, lung adenocarcinoma; LUSC, lung squamous cell carcinoma; TCGA, the Cancer Genome Atlas.
Summarized from official TCGA publications for LUSC¹⁸ and LUAD¹⁹

LUAD



Genomic Classification of Cutaneous Melanoma

Graphical Abstract



Authors

The Cancer Genome Atlas Network

Correspondence

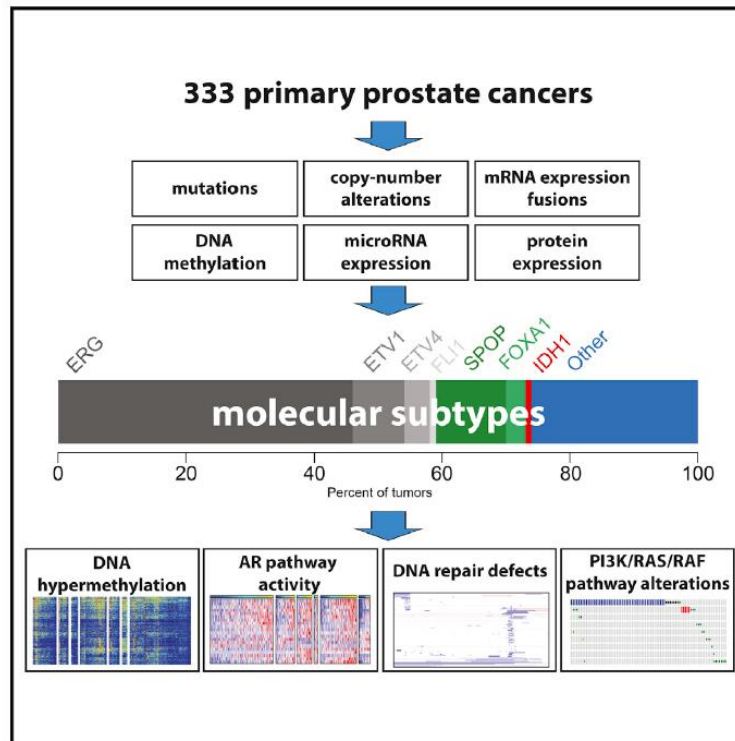
irwatson@mdanderson.org (I.R.W.),
jgershen@mdanderson.org (J.E.G.),
lchin@mdanderson.org (L.C.)

In Brief

An integrative analysis of cutaneous melanomas establishes a framework for genomic classification into four subtypes that can guide clinical decision-making for targeted therapies. A subset of each of the genomic classes expresses considerable immune infiltration markers that are associated with improved survival, with potential implications for immunotherapy.

The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer

Graphical Abstract



Authors

The Cancer Genome Atlas Research Network

Correspondence

schultz@cbio.mskcc.org (N.S.),
massimo_loda@dfci.harvard.edu (M.L.),
sander.research@gmail.com (C.S.)

In Brief

Molecular analysis of 333 primary prostate carcinomas reveals substantial heterogeneity and major subtypes among patients, as well as potentially actionable lesions valuable for clinical management of the disease.

Προστάτης

Highlights

- Comprehensive molecular analysis of 333 primary prostate carcinomas
- Seven subtypes defined by ETS fusions or mutations in *SPOP*, *FOXA1*, and *IDH1*
- Substantial epigenetic heterogeneity, including a hypermethylated *IDH1* mutant subset
- Presumed actionable lesions in the PI3K, MAPK, and DNA repair pathways

ΓΟΝΙΔΙΑ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗΣ

- επιδιόρθωση
 - αυθόρμητων λαθών της DNA πολυμεράσης
 - βλαβών που προκαλούνται από καρκινογόνα.
 - Nucleotide-excision repair (NER) βλάβες από εξωτερικούς παράγοντες
 - Mismatch repair (MMR) λάθη κατά τον αναδιπλασιασμό του DNA
-
- Μεταλλαγές των γονιδίων επιδιόρθωσης επιτρέπουν τη συσσώρευση μεταλλαγών σε άλλα γονίδια
 - MSI μικροδορυφορική αστάθεια
 - Χαρακτηριστικό των όγκων σε ασθενείς HNPCC
 - Σε σποραδικούς όγκους παχέος εντέρου ποσοστό 15%
 - Επίσης σε όγκους στομάχου, ενδομητρίου κλπ

Σύνδρομο HNPCC

- Το 3-5% των καρκίνων παχέος εντέρου
- Αυτοσωμική επικρατής νόσος
- Εμφάνιση καρκινώματος σε άτομα ηλικίας 44 ετών κατά μέσο όρο (64 ετών στο σποραδικό),
- Δεν παρουσιάζουν συνήθως προυπάρχοντα αδενώματα αλλά μονήρη καρκινώματα
- Δεξιό κόλο, σύγχρονα ή μετάχρονα καρκινώματα π. εντέρου (αριστερά στο σποραδικό)
- Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κακοηθειών ενδομητρίου (1 στο 50% των οικογενειών), ωοθηκών, στομάχου, λεπτού εντέρου, ουροδόχου, εγκεφάλου
- Μεταλλακτικός φαινότυπος - γενετική αστάθεια γρήγορη εξέλιξη προς καρκινώματα

Σύστημα επιδιόρθωσης MMR (mismatch repair system)

- Αρχικά μελετήθηκε στα βακτήρια όπου λειτουργούν τρία ένζυμα MutS, MutL, MutH
- Τα ένζυμα επιδιόρθωσης MMR αναγνωρίζουν λανθασμένο ζευγάρι των βάσεων στη δίκλινη αλυσίδα του DNA που οφείλεται σε εισαγωγή λάθος νουκλεοτιδίου στη νεοσυντιθέμενη αλυσίδα του DNA από την DNA πολυμεράση και το επιδιορθώνουν
- Η DNA πολυμεράση είναι επιρρεπής σε λάθη κατά την αντιγραφή επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών λόγω γλιστρήματος
- Η απενεργοποίηση των γονιδίων επιδιόρθωσης οδηγεί σε συσσώρευση λαθών κατά την αντιγραφή μικροδορυφορικών αλληλουχιών (προσθήκη ή απώλεια βάσεων)
- Η συσσώρευση τους οδηγεί στο φαινότυπο της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI)
- Ορισμένα γονίδια περιέχουν επαναλαμβανόμενες μονάδες στην κωδική αλληλουχία που μπορούν να υποστούν τέτοιες βλάβες
- Γονίδια που υπόκεινται σε μεταλλαγή μέσω αυτού του μηχανισμού είναι το TGFBR2, IGF2R, BAX, MSH3, MSH6

ΣΥΝΔΡΟΜΟ LYNCH

[HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer - Syndrome)]

6% του συνόλου των **Ca** του παχέος εντέρου

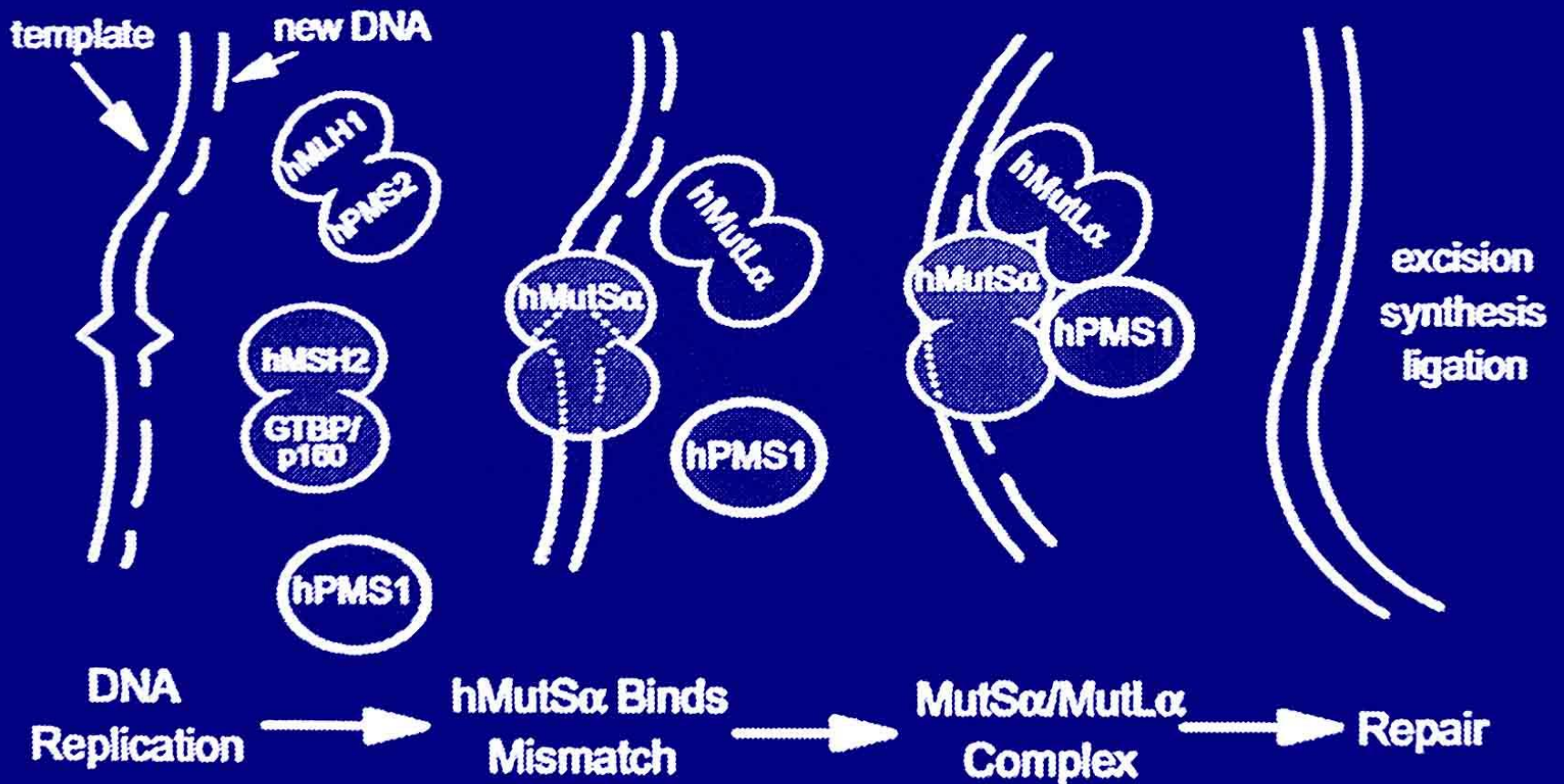
- **Ca παχέος εντέρου σε άτομα < 45 ετών**
- **Εντόπιση στο τυφλό και ανιόν κόλον**
- **Στις ίδιες οικογένειες εμφάνιση αδενοκαρκινωμάτων ενδομητρίου ή/και ωοθηκών**

- **Σύνδρομο Lynch I: Ca δεξ. κόλου (μονήρες ή πολλαπλό)**
- **Σύνδρομο Lynch II: Lynch I + Ca ενδομητρίου
ή/και ωοθηκών**
 - πιθανόν Ca: παγκρέατος, χοληφόρων,
12/δακτύλου, μαστού, νεφρών.
 - όγκοι εγκεφάλου,
 - λευχαιμίες, λεμφώματα.

Γονίδια επιδιόρθωσης λανθασμένου ζευγαρώματος βάσεων του DNA στον άνθρωπο (MMR genes) (Andrew S et al, 2000):

Γονίδιο	Εντόπιση	Ομόλ. γονίδιο στην E.coli	Μέγεθος cDNA (bp)	Μέγεθος πρωτεΐνης (kDa)
<i>hMSH2</i>	2p21	<i>MutS</i>	2727	106
<i>hMLH1</i>	3p21	<i>MutL</i>	2268	85
<i>hPMS1</i>	2q31	<i>MutL</i>	2795	96
<i>hPMS2</i>	7p22	<i>MutL</i>	2586	96
<i>hMSH6</i>	2p21	<i>mutS</i>	4082	160
<i>hMSH3</i>	5q11-12	<i>mutS</i>	3413	127

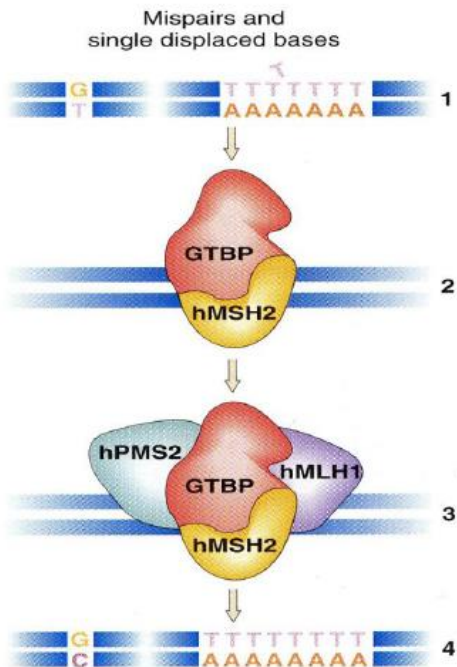
Mismatch Repair



ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΑΤΑΙΡΙΑΣΤΩΝ ΒΑΣΕΩΝ

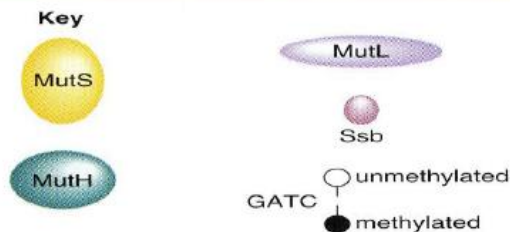
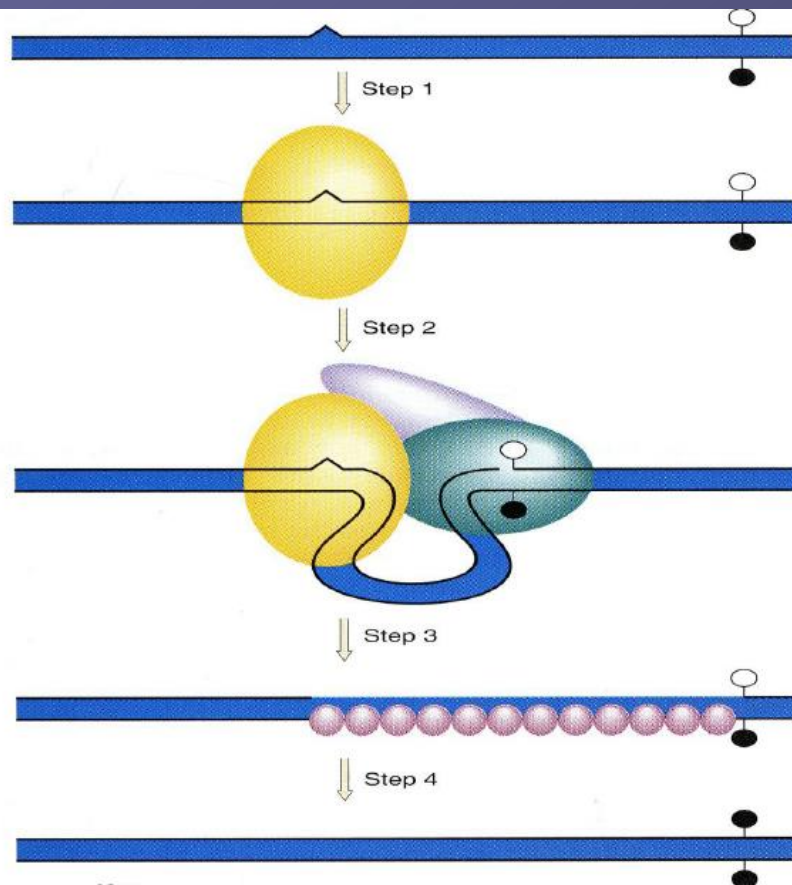
**Δράση των *MutS*, *MutH*, *MutL*
(*mutator genes/proteins*) του *E. coli*
κατά την επιδιόρθωση.**

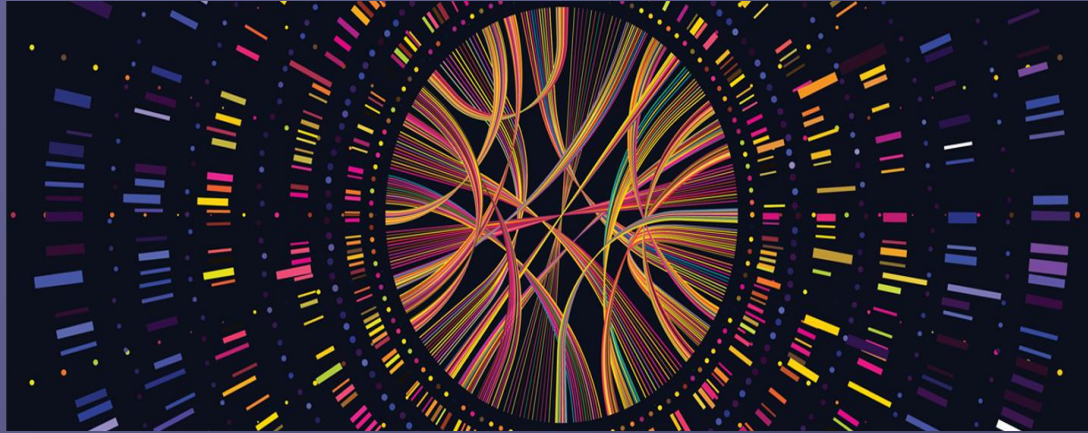
Η *MutS* εντοπίζει τη βλάβη, η *MutH* εισάγει την τομή στην αμεθυλιωτή αλυσίδα. Ακολουθούν νουκλεόλυση, προστασία του μονόκλωνου τμήματος από την *Ssb* και πολυμερισμός)



***hMSH2*, *hMLH1*
ανθρώπινες
ομόλογες των *MutS*,
*MutL***

Μεταλλάξεις: HNPCC – hereditary non-polyposis colorectal cancer





Ευχαριστώ για την προσοχή σας!