

Ανίχνευση μεταλλάξεων στον καρκίνο και εξατομικευμένη θεραπεία

Περικλής Μακροθανάσης, MD, PhD, FMH, PD
Κλινικός γενετιστής
Κύριος Ερευνητής
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών

4ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΛ.Ε.Φ.Ι.
Φαρμακευτική Ιατρική & Κλινική Έρευνα στον 21^ο αιώνα
Προσαρμογή στην Ψηφιακή Υγεία & Ενδυνάμωση του Ασθενή
20-22 Ιουνίου 2019, Αμφιθέατρο ΙΙΒΕΑΑ

Ανίχνευση μεταλλάξεων στον καρκίνο και εξατομικευμένη θεραπεία

1. Ανίχνευση μεταλλάξεων => Γενωμικά δεδομένα => Δεδομένα που προέρχονται από την ανάλυση όσο το δυνατό μεγαλύτερου τμήματος του DNA του καρκινικού κυττάρου
2. Εξατομικευμένη θεραπεία => Πρακτική χρήση των δεδομένων αυτών.

«γνώθι σαυτόν» = γνώρισε το στόχο σου (τις μεταλλάξεις του καρκίνου)

Γενετική / Καρκίνος

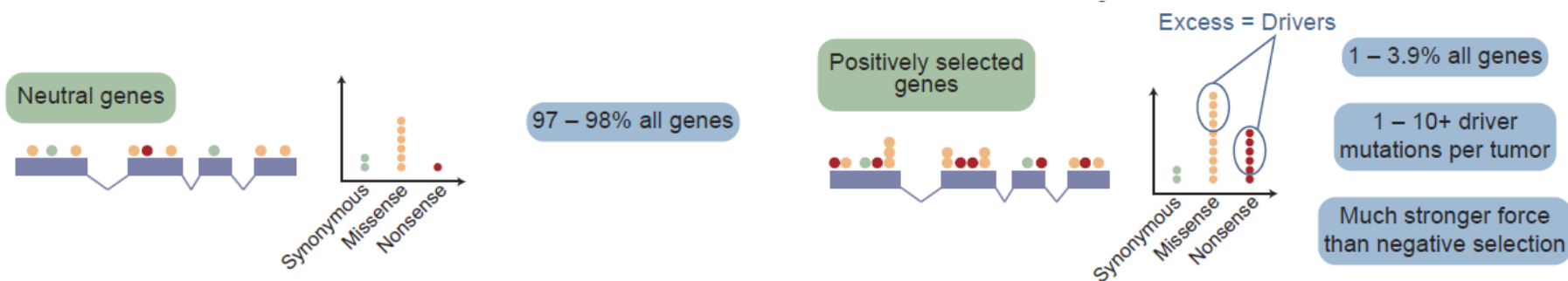
- Ο καρκίνος είναι ιδιαίτερα περίπλοκη ασθένεια που προκαλείται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Αυτή θα οδηγήσει στη δημιουργία της μάζας που στη συνέχεια πολλές φορές θα προχωρήσει στη μετάσταση.
- Προκειμένου ένα φυσιολογικό κύτταρο να μετατραπεί σε καρκινικό γονίδια που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό πρέπει να υποστούν μεταλλάξεις που είτε θα τα ενεργοποιούν είτε θα τα αδρανοποιούν.
- Οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να πάρουν κάθε μορφή και να αφορούν μία μόνο βάση, εξόνια, ολόκληρα γονίδια ή και να είναι περίπλοκες δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.
- **Στη βάση του ο καρκίνος είναι γενετική νόσος**

Germline / Somatic variants

- Η βασική διαφορά με τις άλλες γενετικές νόσους είναι ότι οι παθολογικές γενετικές αλλαγές βρίσκονται μόνο στα καρκινικά κύτταρα (**somatic**) και όχι σε όλα τα κύτταρα του σώματος (**germline**).
- **Μοναδική εξαίρεση αποτελούν τα σύνδρομα προδιάθεσης στον καρκίνο.** Σε αυτά, η πρώτη μετάλλαξη βρίσκεται στον οργανισμό από τη στιγμή της σύλληψης και ανιχνεύεται σε όλα τα κύτταρα.
- Οι σωματικές μεταλλάξεις ανιχνεύονται με αλληλούχιση είτε **του ίδιου του όγκου** ή του ιστού που έχει προσβληθεί αλλά μπορούν να ανιχνευθούν **και στο αίμα (liquid biopsy)**. ΠΡΟΣΟΧΗ σε αυτές τις περιπτώσεις ανιχνεύεται ελεύθερο DNA που προέρχεται από την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και όχι για μεταλλάξεις των κυττάρων του αίματος.

Drivers / Passengers

- Η μεταλλαξιγένεση στον καρκίνο είναι περίπλοκη διαδικασία γιατί δε γίνονται όλες οι μεταλλάξεις ταυτόχρονα ούτε προκαλούνται όλες με τον ίδιο μηχανισμό και υπάρχουν σαφείς διαφορές στον αριθμό των μεταλλάξεων μεταξύ των όγκων.
- **Driver** ονομάζεται κάθε μετάλλαξη που δίνει «εξελικτικό» πλεονέκτημα στον κύτταρο προς την κατεύθυνση του άναρχου πολλαπλασιασμού. Όλες οι άλλες μεταλλάξεις ονομάζονται **passengers**. Πρόκειται για μεταλλάξεις που προκαλούνται από τους ίδιους μηχανισμούς αλλά βρίσκονται σε γονίδια που δεν επηρεάζουν την ογκογένεση.
- Πόσοι drivers υπάρχουν ανά όγκο;
- 1 (θυρεοειδής/όρχεις) – 10 (ενδομήτριο/π. έντερο) και τουλάχιστον οι μισοί βρίσκονται εκτός των 394 γνωστών ογκογονιδίων.



Ογκογονίδια

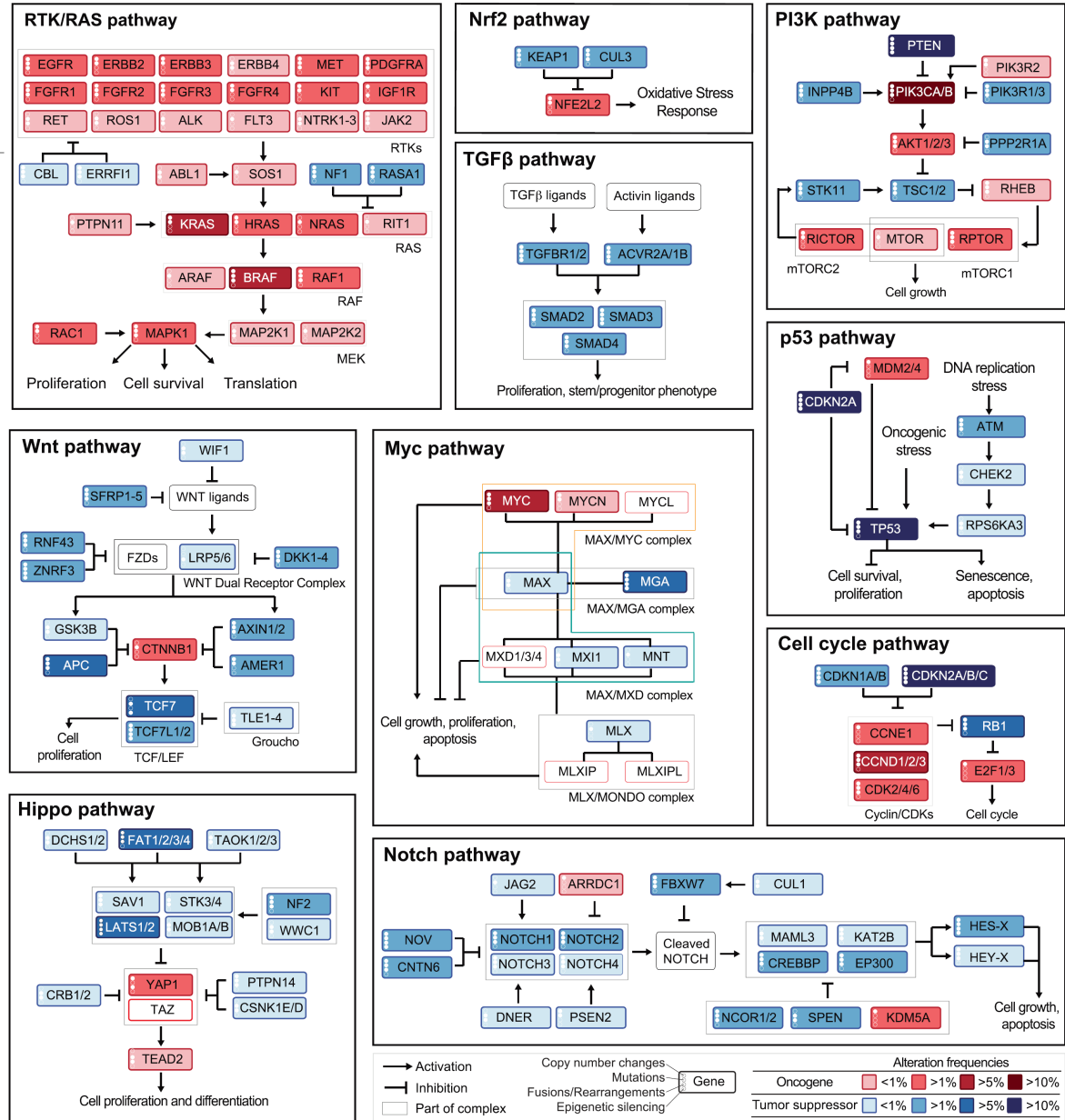
Cosmic (v87, 13.11.18)

>723 γονίδια

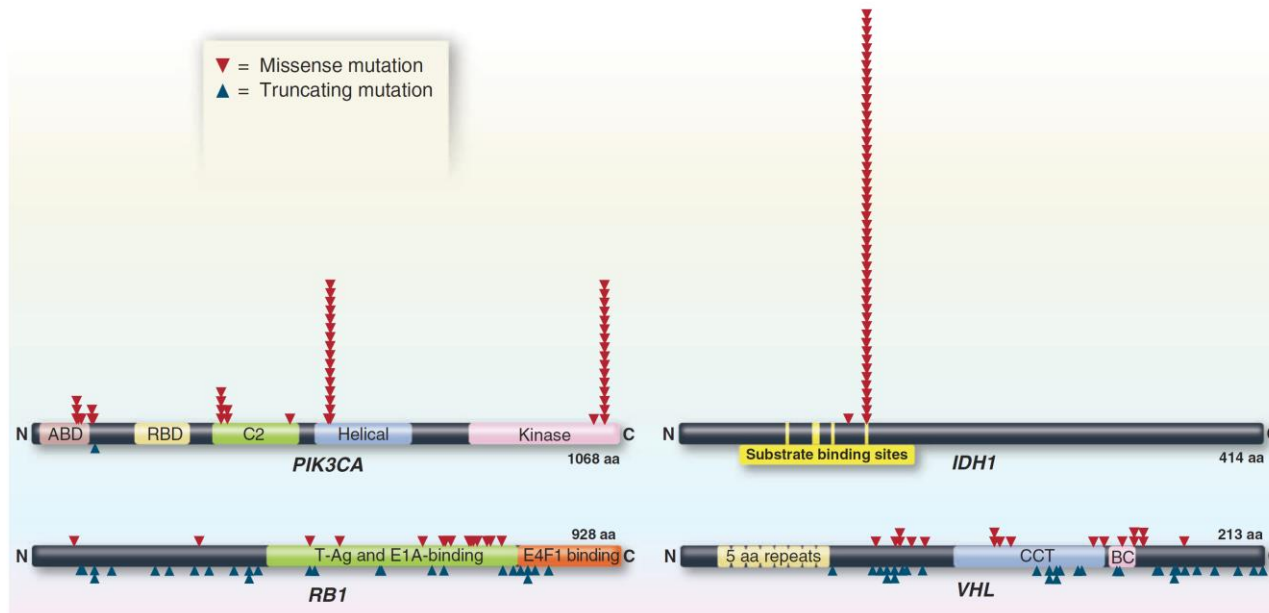
Tier 1 : 576 γονίδια

Hallmark: 266 γονίδια

Tier 2: 147 γονίδια



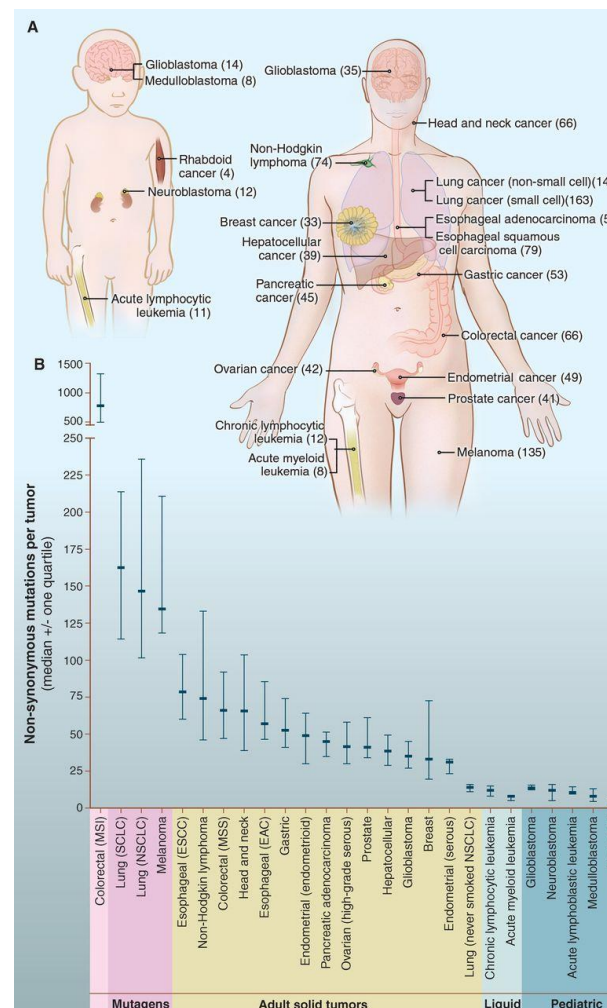
Μεταλλάξεις στα ογκογονίδια



- Στα πρωτοογκογονίδια οι μεταλλάξεις είναι συνήθως συγκεκριμένες ενώ στα ογκοκατασταλτικά μπορούν να ανευρεθούν στο σύνολο του γονιδίου.
- Πρωτοογκογονίδια (αυξημένη λειτουργία)
- Ογκοκατασταλτικά (καταστροφή της λειτουργικότητας της πρωτεΐνης)

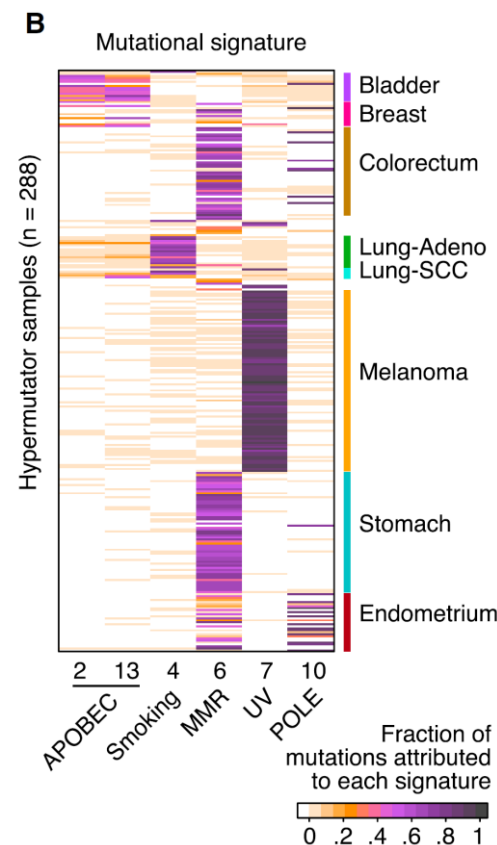
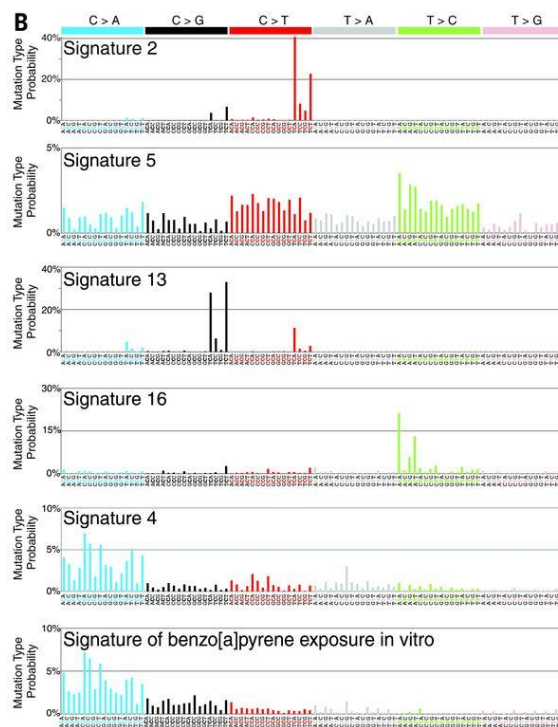
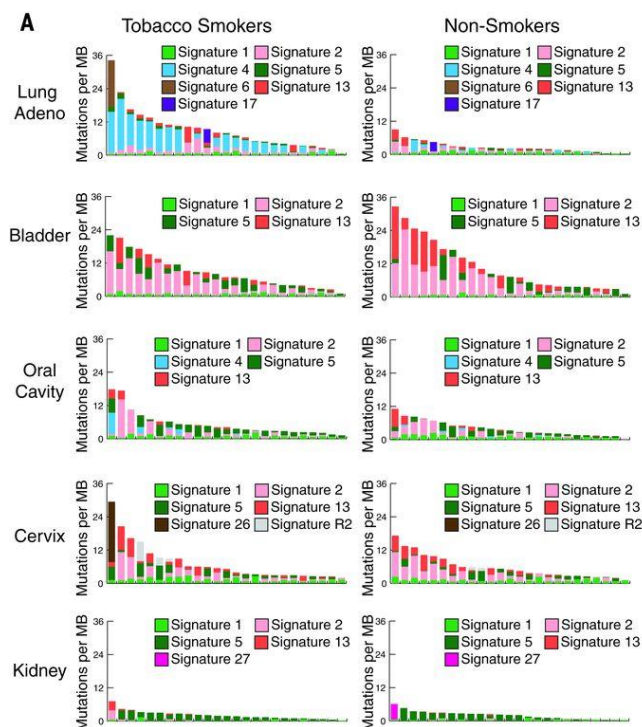
Συνολικός αριθμός μεταλλάξεων

- Ο συνολικός αριθμός μεταλλάξεων εξαρτάται από τη φυσική ιστορία του όγκου και από τα κύτταρα από τα οποία προέρχεται
- Π.χ. ο «ίδιος» όγκος σε ένα ηλικιωμένο ασθενή μπορεί να έχει περισσότερες μεταλλάξεις γιατί αθροίζοντουσαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
- Όγκοι που προέρχονται από κύτταρα που δεν πολλαπλασιάζονται κάτω από κανονικές συνθήκες θα έχουν λιγότερες από κύτταρα που πολλαπλασιάζονται συνεχώς.
- Σημασία έχει αν εμφανίστηκαν πριν ή μετά την καρκινογένεση



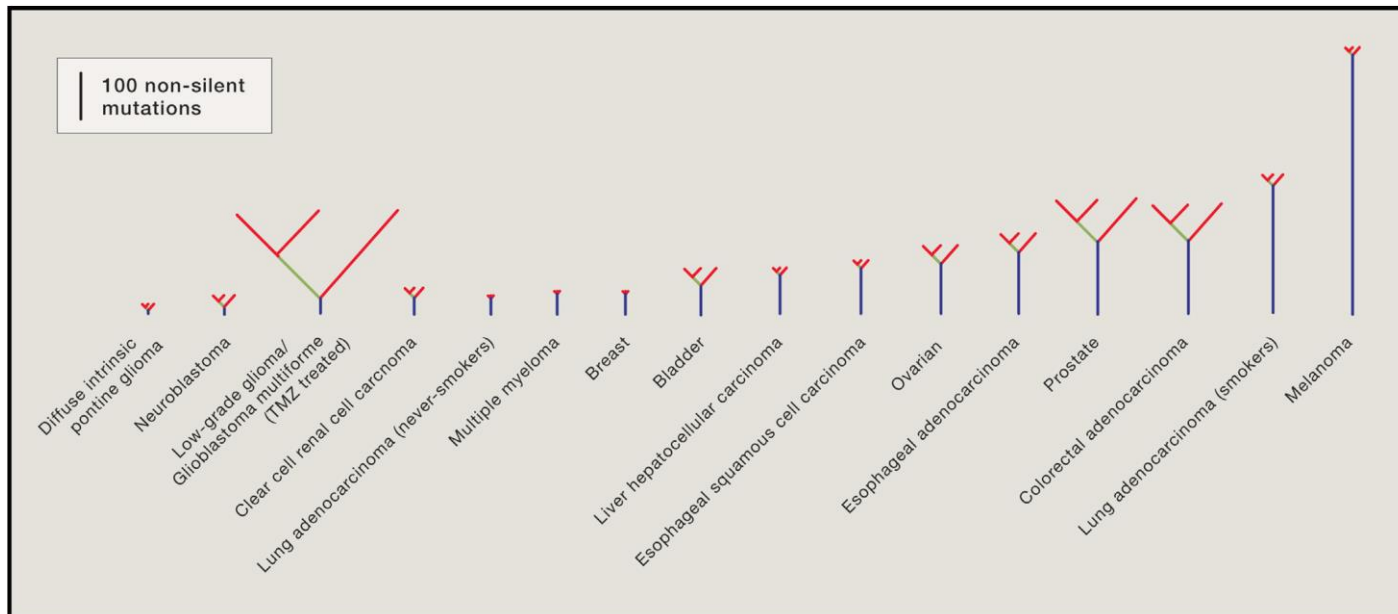
Μοριακές υπογραφές

- Είναι γνωστό εδώ και χρόνια ότι κάθε μεταλλαξιγόνος παράγοντας προκαλεί διαφορετικό τύπο μεταλλάξεων και πλέον μπορούμε να τις ανιχνεύσουμε. Για τις περισσότερες δεν έχουν ταυτοποιηθεί οι παράγοντες αυτοί.

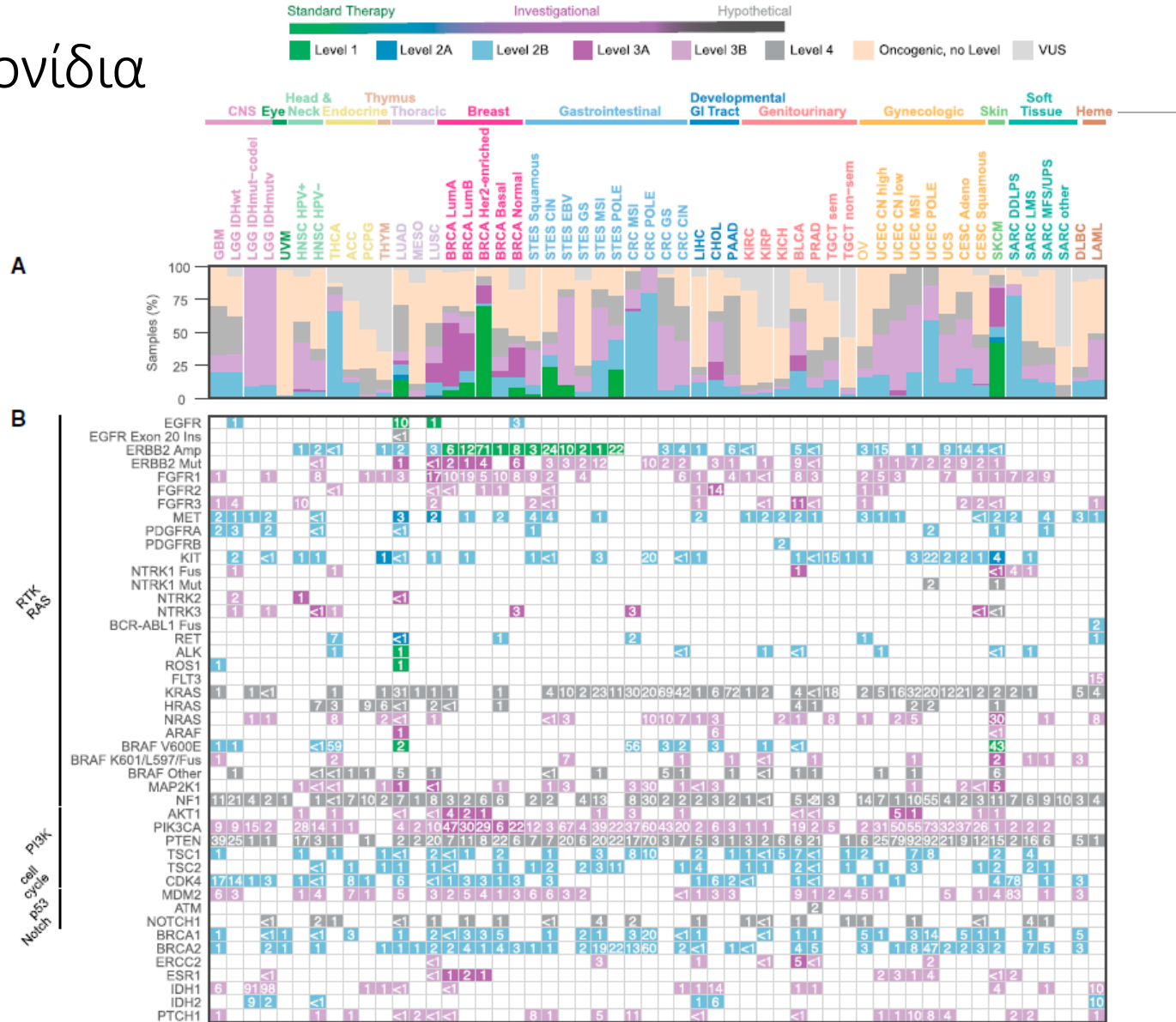


Clonality

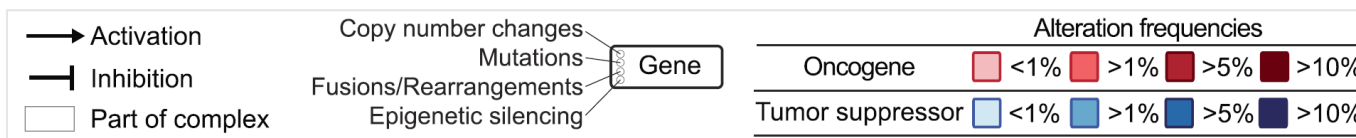
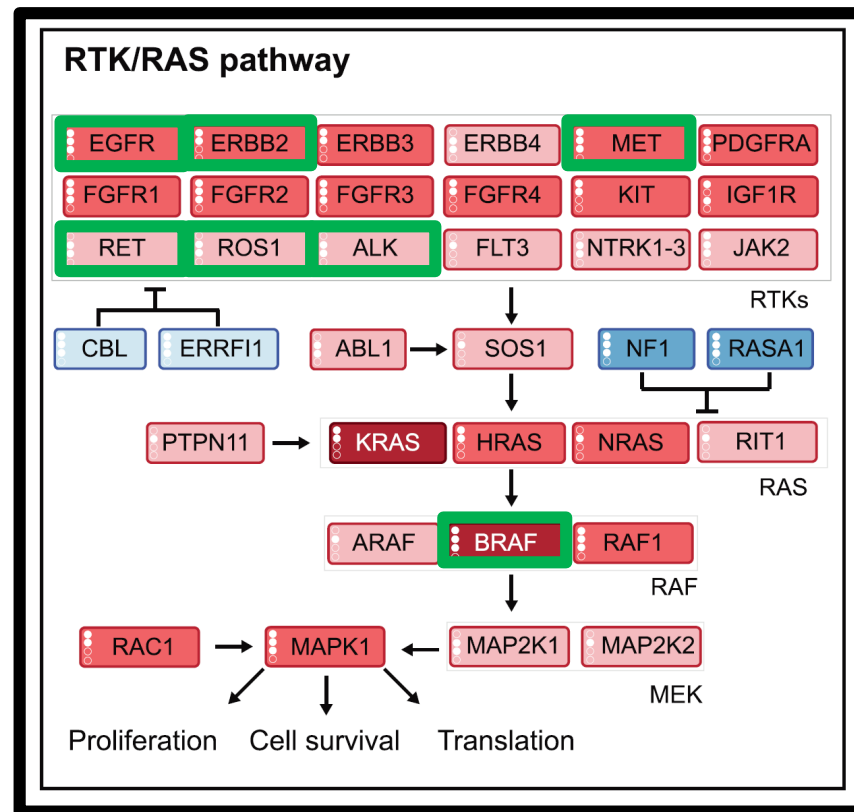
- Μέσα σε κάθε όγκο μπορούν να συνυπάρχουν πολλαπλοί πληθυσμοί (κλώνοι). Είναι εξαιρετικά δύσκολο να εκτιμηθεί πλήρως η ετερογένεια αυτή γιατί είναι αδύνατον να αλληλουχηθεί ολόκληρος ο όγκος, υπάρχει σχεδόν πάντα «επιμόλυνση» από φυσιολογικά κύτταρα και χρειάζεται πολύ μεγάλο βάθος αλληλούχισης.



Ογκογονίδια



Κλινικά χρήσιμα γονίδια (κ. πνεύμονα 2018)



Μαζική ανίχνευση μεταλλάξεων

Στο Ελληνικό Κεντρο Γονιδιωματικής (ΙΙΒΕΑΑ) έχουμε τις τεχνικές δυνατότητες να πραγματοποιήσουμε sequencing τόσο σε μεγάλο αριθμό γονιδίων όσο και σε πολύ μεγάλο βάθος.



QIASymphony



ACSI A



NovaSeq



MiSeq



NextSeq

Εθνικό Δίκτυο Ακριβείας στην Ογκολογία

Το ΙΙΒΕΕΑ συμμετέχει με το εργαστήριο Αιματολογίας (αιματολογικές κακοήθειες) και με το Ελληνικό Κέντρο Γονιδιωματικής (συμπαγείς όγκοι) στο Εθνικό Δίκτυο Ακριβείας στην Ογκολογία, αποτελώντας μαζί με το Παθολογοανατομικό Εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, μία από τις Μονάδες Ιατρικής Ακριβείας του Δικτύου.

Στόχος είναι η παροχή διαγνωστικών υπηρεσιών μέσω της ταυτοποίησης σωματικών μεταλλάξεων σε γονίδια που αποτελούν θεραπευτικούς στόχους στον καρκίνο.

Σας ευχαριστώ