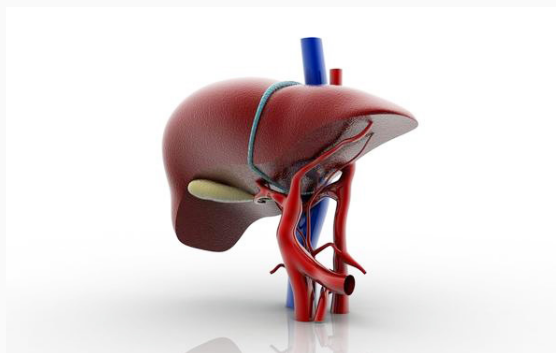


Genomická a onkogenní preference viru hepatitidy v integraci do genomu u pacientů s hepatocelulárním karcinomem

Ling-Hao Zhao, Xiao Liu, He-Xin Yan, Wei-Yang Li, Xi Zeng, Yuan Yang et al.

Nature Communications 2016 October 5;7:12992



Existuje několik typů nádorů jater, které se souhrnně spojují pod pojmem rakovina jater. Nejzávažnějším maligním nádorem jater je tzv. hepatocelulární karcinom (HCC), který je původem z jaterních buněk – hepatocytů. Celosvětově se jedná o pátou nejčastější rakovinu, s vyšším výskytem u mužů, a zároveň je třetí nejčastější příčinou úmrtí na onkologické onemocnění. Hlavními rizikovými faktory jsou cirhóza jater, chronická infekce virem hepatitidy B (HBV) nebo hepatitidy C.

Autoři studie se zaměřili pouze na virus hepatitidy B, přičemž je zajímavé i rozdíly mezi pacienty s cirhózou či bez cirhózy jater. Virus hepatitidy C sice může přispět u postižených pacientů k rozvoji karcinomu jater, jeho genetickou informaci nese pouze RNA bez zakódované reverzní transkriptázy, a virus tak není schopen se integrovat do hostitelské DNA. Virus hepatitidy B se liší jak typem genetické informace, tak i schopností integrovat se do genomu hostitele. U HBV je nositelem genetické informace kruhová dvoušroubovice DNA, kterou může využít k přímé transkripci a translaci svých produktů, má však k dispozici i reverzní transkriptázu, kterou využívá ke svojí replikaci přes RNA i k integraci do hostitelské DNA. Autoři článku využili k zjištění míst těchto integrací novou metodu založenou na specifických sondách vázajících se na sekvence jednotlivých typů genomu HBV s následným sekvenováním nové generace. Výsledky byly

následně ověřeny i pomocí dalších častěji používaných a dostupných metod. Celkem měli k dispozici 426 vzorků od pacientů s HCC podstupujících resekci jater, z toho 298 vzorků od pacientů s cirhózou a 128 vzorků bez cirhózy jater. Všichni pacienti měli pozitivní testy na HBV infekci a negativní na HCV infekci. U každého z pacientů byla získána DNA a RNA jak z tkáně tumoru, tak i přilehlé zdravé (nenádorové) tkáně.

Výsledky studie ukazují četné rozdíly mezi těmito tkáněmi. Celkem objevili 4225 míst integrace viru, z toho bylo 3486 míst integrace v tumorové tkáni a pouze 739 míst v nenádorové. Rozdíly byly zaznamenány i v rámci samotného rozmístění po genomu. U nenádorové tkáně bylo rozmístění míst inzerce viru náhodné, naopak u nádorové tkáně byly integrace nejčastěji v oblasti CpG ostrůvků, v repetitivních oblastech chromozomů – nejvíce v oblasti telomer. Poškození či přerušení oblasti telomer má významný vliv na stabilitu chromozomu, přičemž jeho nestabilita je výhodná právě pro progresi nádoru. Nejvíce byla virová DNA detekována v chromozomech 5, 16, 17 a 19. Muži vykazovali celkově větší podíl integrace do genomu a na rozdíl od žen se u nich vyskytovaly integrace v chromozomech 2 a 17, které byly spojeny s horší prognózou pacientů. V rámci jednotlivých genů byly pak nejvíce postiženy geny spojené s funkcí tumor-suprese: TERT, MLL4, CCNE1, PTPRD, UNC5D, NRG3, CTNND2, AHRR. Míra integrace v jednotlivých genech se lišila mezi pacienty s cirhózou jater a bez. U pacientů bez cirhózy byla větší integrace v genech CCNE1, AHRR a KMT2B. Podle autorů by změny v těchto genech mohly souviset s časným nástupem hepatocelulárního karcinomu.

<http://www.nature.com/articles/ncomms12992>

