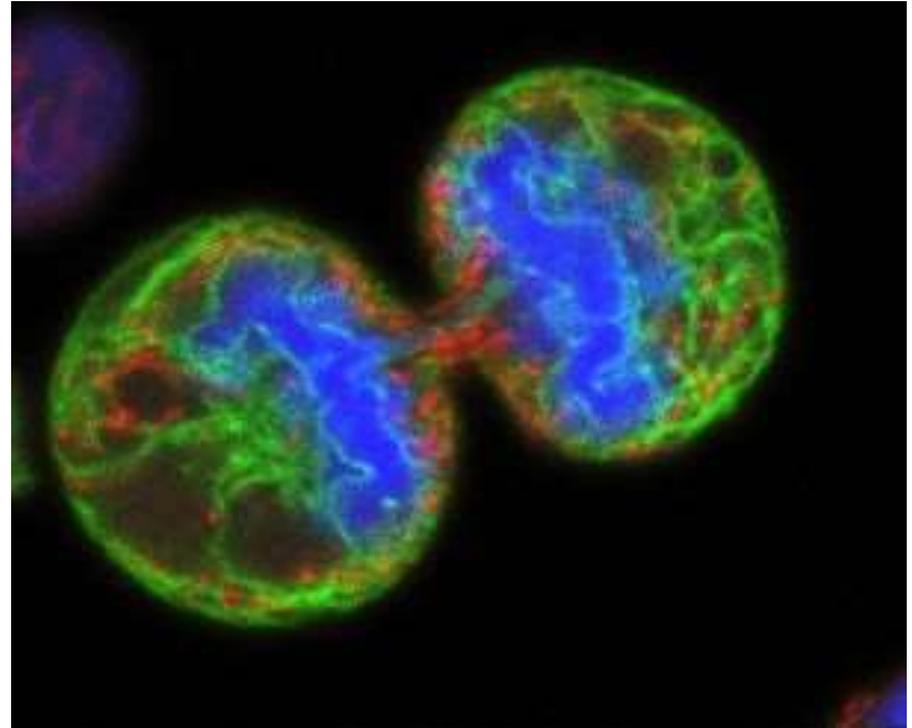


Геномика рака

Злокачественная опухоль

- Карциномы (рак) – развиваются из эпителия, 90% опухолей. Еще саркомы, лейкозы, ...
- Единичные клетки которые обрели способность к бесконтрольному делению, вследствие мутаций в генах контролирующих клеточный рост.
- Раковый геном поддерживается мутациями в генах, обеспечивающих репарацию ДНК. Возникает мутаторный фенотип.
- **Злокачественные опухоли - генетические заболевания.**



Human melanoma cell undergoing cell division

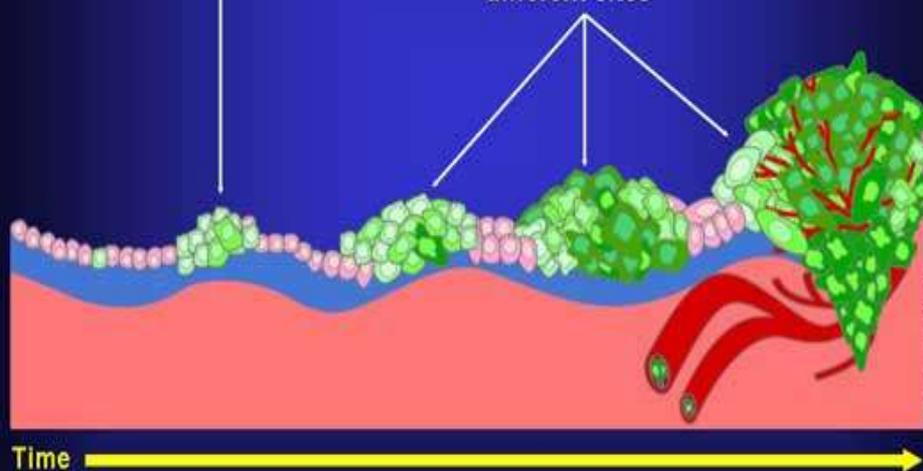
Credit: Paul Smith & Rachel Errington, Wellcome Images

Доброкачественные и злокачественные опухоли

Malignant versus Benign Tumors

Benign (not cancer) tumor cells grow only locally and cannot spread by invasion or metastasis

Malignant (cancer) cells invade neighboring tissues, enter blood vessels, and metastasize to different sites



NATIONAL
CANCER
INSTITUTE

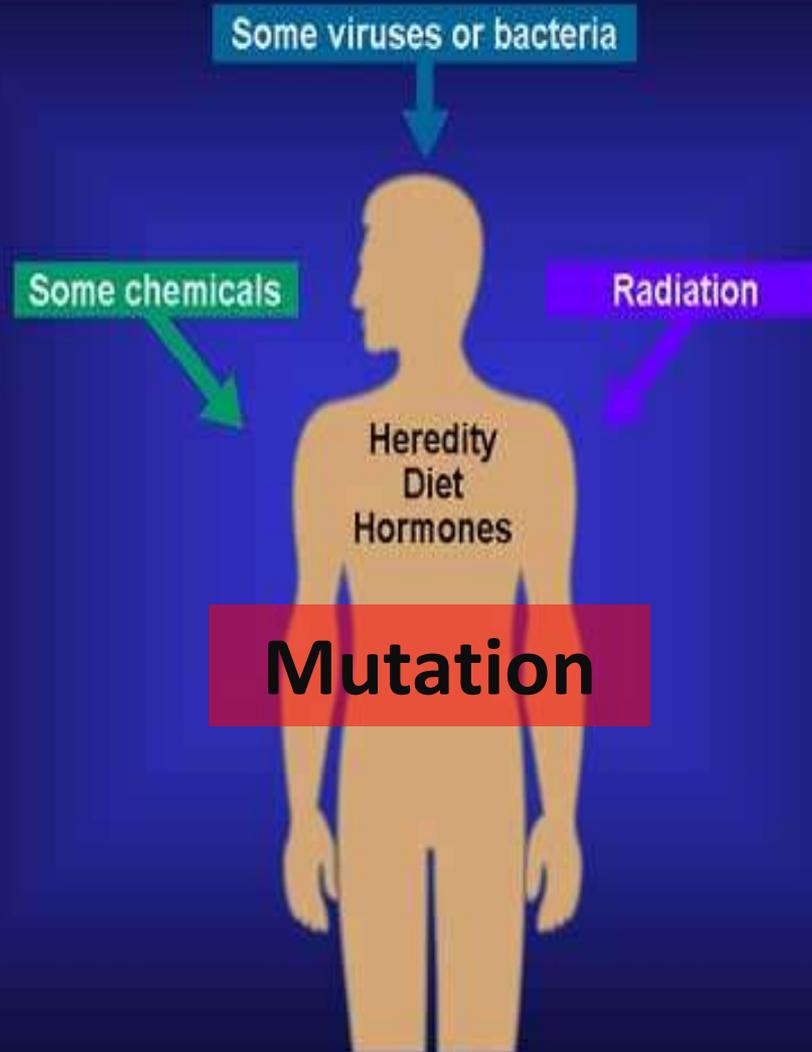
Доброкачественные

- медленный рост
- нет инвазии или метастазирования
- высокодифференцированы

Злокачественные

все наоборот

What Causes Cancer?



Adapted by Joanne Kelly © 2004

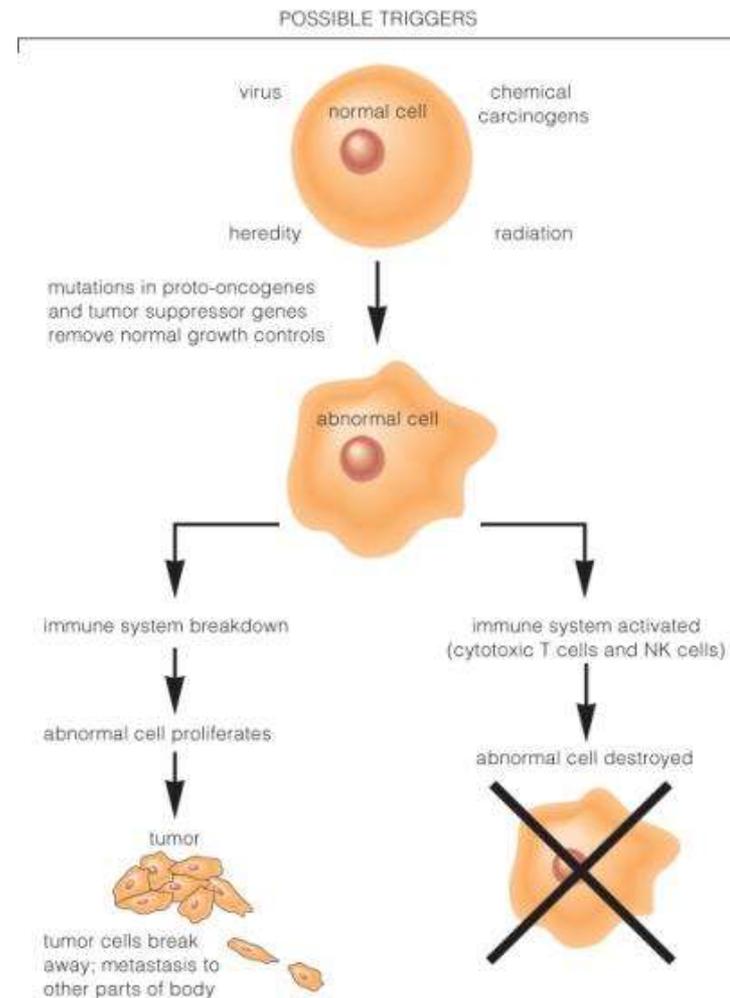
NATIONAL
CANCER
INSTITUTE

Мутации и рак

Mutations, mutations, mutations...

The unifying principle of tumour development

Damage	Events per cell per day
Single-strand breaks	55,000
Depurinations	13,000
Depyrimidinations	650
Guanine-O6 methylation	3100
Cytosine deamination	200
Thymine glycol	270
Thymidine glycol	70
Hydroxymethyluracil	620
Guanine-8 oxygenation	180
Interstrand cross-link	8
Double strand break	9
DNA-protein cross link	unknown



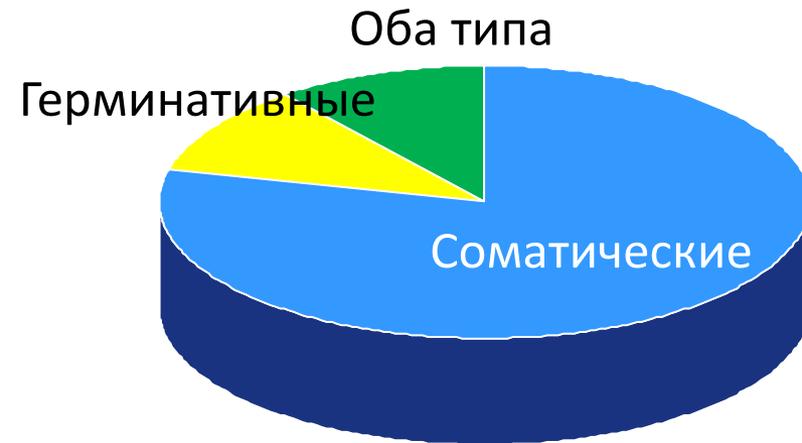
Типы мутаций

- **Соматическая**

- Возникает de novo в ДНК клеток сомы
- Не передается потомкам

- **Генеративная (germline)**

- в ДНК половых клеток
- Передается потомкам
- Увеличивается риск, но соматические мутации все равно нужны (cancer family syndrome)
- синдром Ли-Фраумени, BRCA1/2 для РМЖ

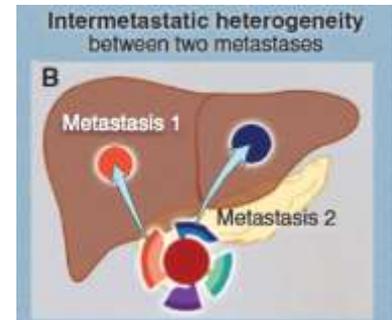
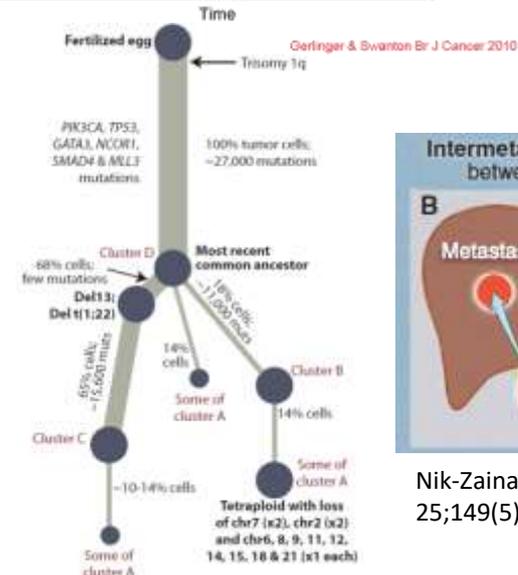
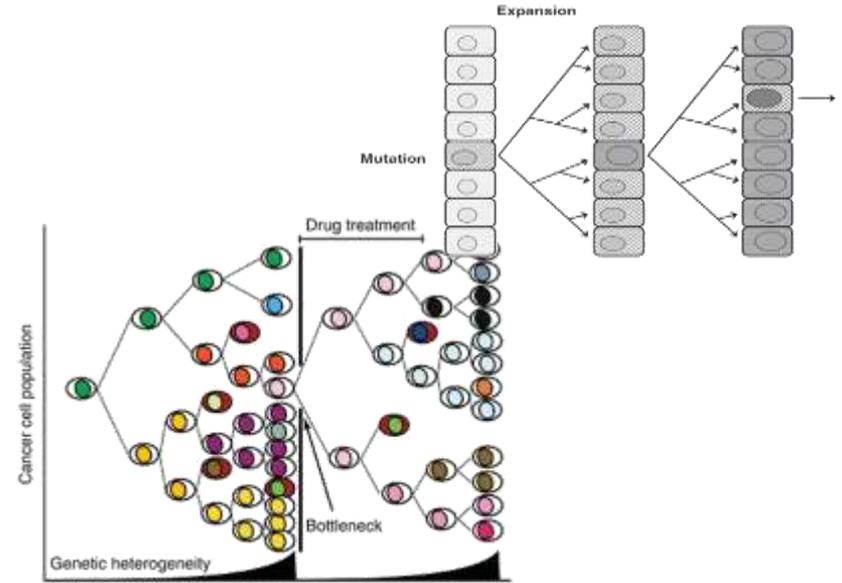


CHALLENGE:

дифференцировать somatic/germline при секвенировании

Клональная эволюция раковых клеток

- Опухоль происходит из клетки, которая приобретает преимущество в скорости пролиферации.
- Дарвиновский отбор раковых фенотипов.
- Лечение – тоже фактор отбора резистентных опухолевых клеток
- Ветвящаяся эволюция. Новые клоны не полностью вытесняют прежние
- Гетерогенность – следствие эволюции клонов



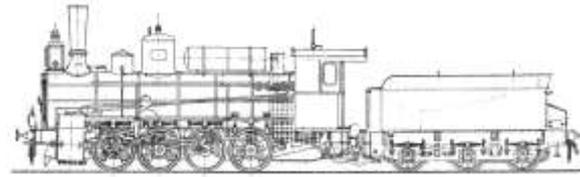
Nik-Zainal et al, Cell. 2012 May 25;149(5):994-1007

CHALLENGE: работать с разными субклонами опухоли

Борьба с гетерогенностью

- Найти целевые события, которые произошли на ранней стадии туморогенеза и поэтому есть у большинства клеток опухоли. Ultradeep sequencing 500-1000x
- Определить доминантный клон. Биопсии рецидивов и метастазов. Повторные биопсии во время прогрессии
- Адаптивная терапия – поддерживать баланс между резистентными и чувствительными клонами. Сублетальные дозы.
- Дальнейшее развитие single cell sequencing
- Алгоритмы по деконволюции (TrAp)

Drivers and passengers



Driver mutations:

- Дают преимущество в росте
- Находятся под положительным отбором в процессе эволюции раковых клеток
- Находятся в 'cancer genes'. Таких генов ~300-500.
- В одном образце в одном сигнальном пути скорее будет одна драйверная мутация
- Происходят на ранних этапах онкогенеза
- Считается, что в опухоли в среднем от 2 до 8 драйверных мутаций

Passenger mutations:

- Возникают вследствие мутаторного фенотипа
- Не дают преимущества в скорости роста, иногда мешая выживанию опухоли

Зачем искать драйверы? Чтобы на них воздействовать

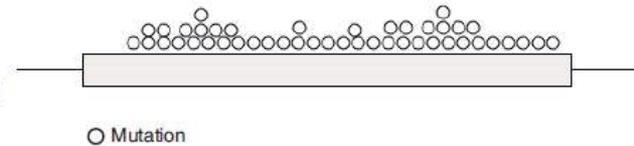
CHALLENGE: как различать драйверов и пассажиров?

Поиск драйверных генов (нужна большая выборка)

Recurrence

R MuSiC-SMG

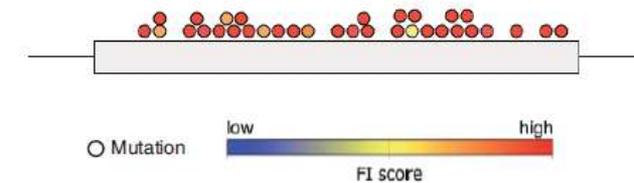
Identify genes mutated more frequently than background mutation rate



FM bias

F OncodriveFM

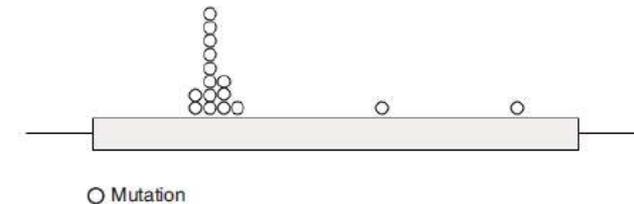
Identify genes with a bias towards high functional mutations (FM bias)



CLUST bias

C OncodriveCLUST

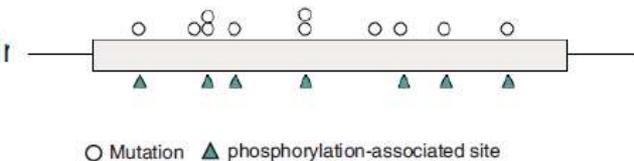
Identify genes with a significant regional clustering of mutations



ACTIVE bias

A ActiveDriver

Identify genes significantly enriched in mutations affecting phosphorylation-associated sites



Онкогены и онкосупрессоры

Alterations in three types of genes cause cancer

(Vogelstein and Kinzler, Nature Med., (2004))

1. Oncogenes

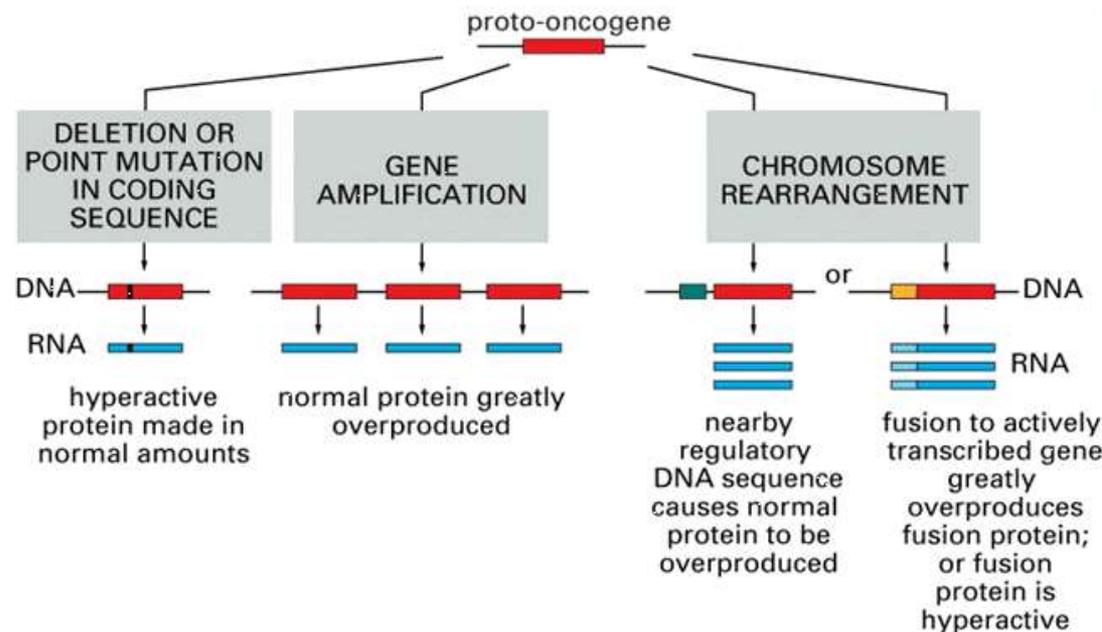
Tumor suppressor genes [2. 'Gatekeeper' genes
3. 'Caretaker' or 'Mutator' genes

- **Онкогены** – стимулируют клеточный рост и дифференцировку. Мутации **gain of function**, в специф. сайтах, достаточно одного аллеля.
- **Онкосупрессоры** – ингибируют клеточный рост и дифференцировку. Мутации **loss of function**, оба аллеля должны быть затронуты.
 - Gatekeepers (гены-привратники) – контролируют клеточный цикл, в том числе способствуют апоптозу
 - Caretakers (мутаторные гены)– защищают целостность генома, в том числе участвуют в репарации, расхождении хромосом при митозе.
 - Нет абсолютно четкого деления gatekeeper/caretaker

Онкогены – мутировавшие протоонкогены

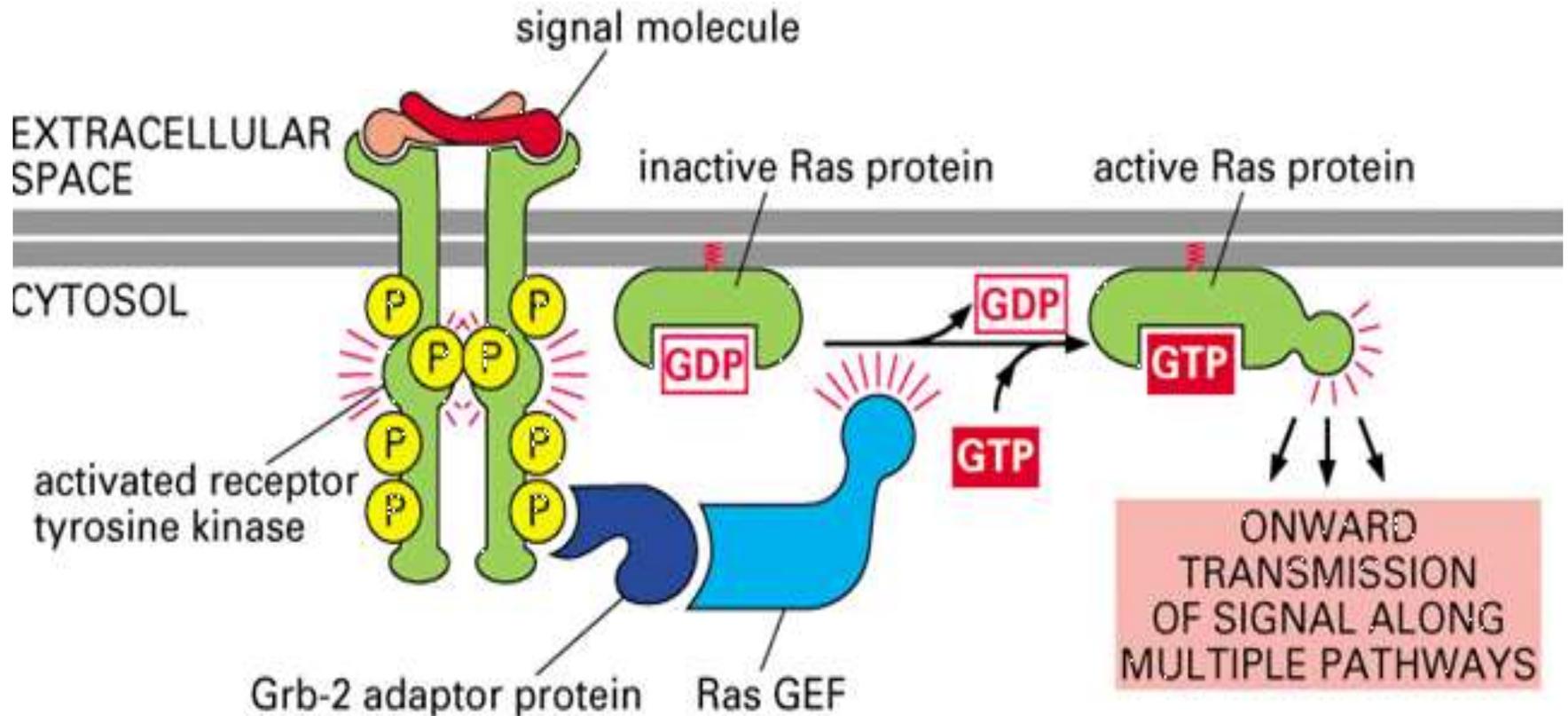
- Протоонкогены – в нормальных клетках стимулируют клеточное деление
- Мутации нарушают зависимость онкогенов от сигналов, нарушают обратную связь в регуляции или увеличивают время нахождения в активированном состоянии.
- Часто это тирозин-киназные рецепторы RTKs (для факторов роста), причем мутирует inhibitory loop, что приводит к нерегулируемой активации.
- Примеры: EGFR, KRAS, ERBB2, MET, MYC
- Аналогия – неисправная педаль газа в автомобиле. Заставляет клетку непрерывно расти и делиться.

Механизмы активации прото-онкогенов

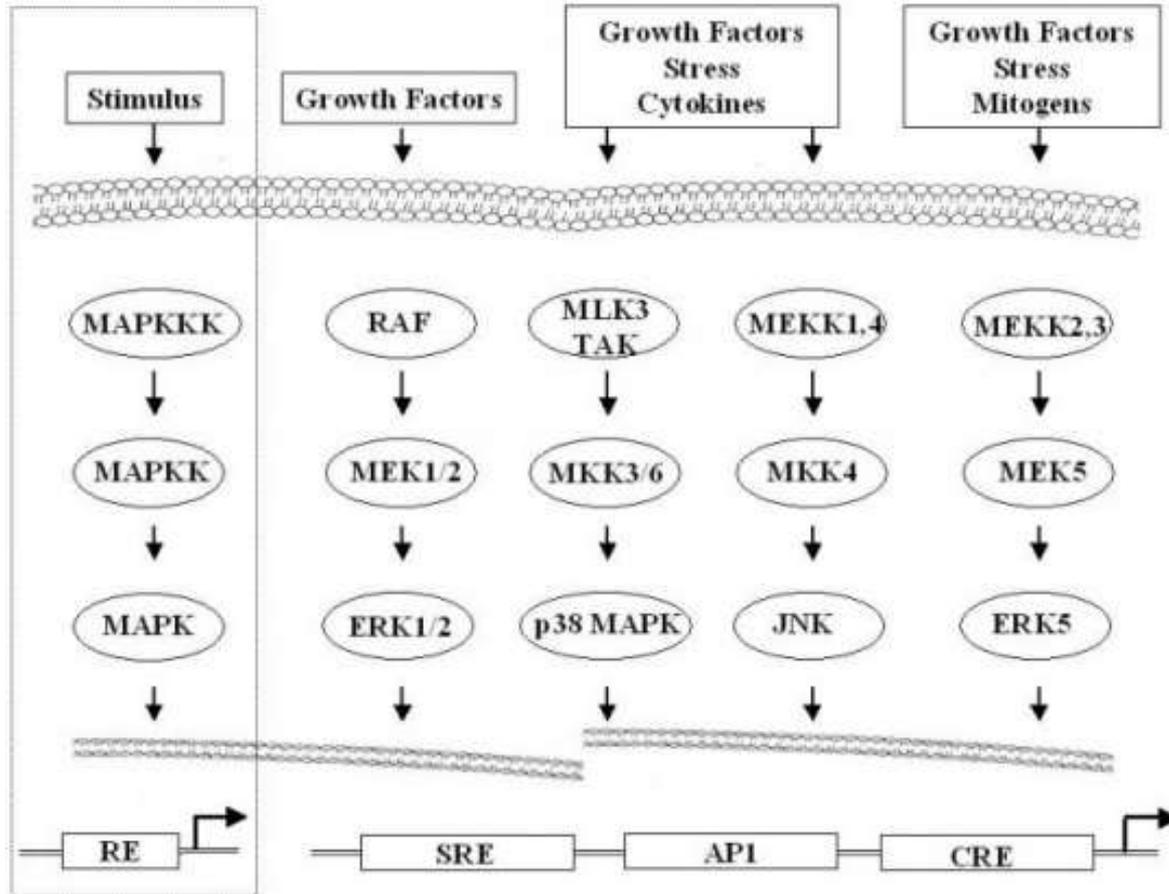


Пример прото-онкогена

G-белки, например RAS



СИГНАЛЬНЫЙ КАСКАД МАРК

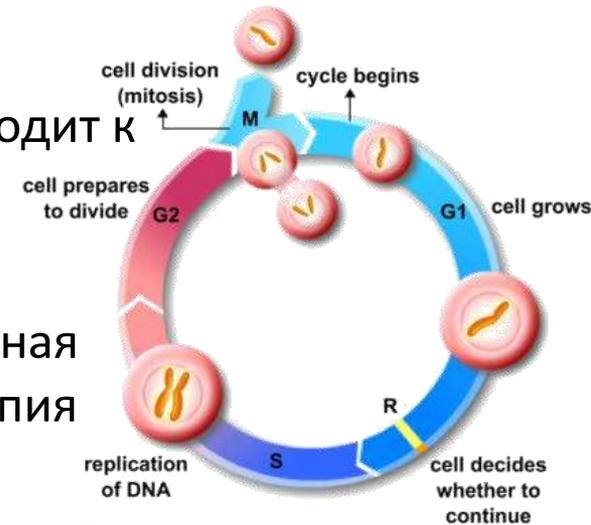


- MAPK – mitogen activated protein kinase
- Классический митогенетический каскад. Стимулирует пролиферацию, но нуждается в дополнительной активации со стороны других каскадов (PI3K/АКТ).
- Следствие – стимуляция транскрипции Cyclin D
- Протонкогены – RAS, RAF, BRAF.

Супрессоры

• Gatekeepers

- Контролируют клеточный рост и деление, останавливая клеточный цикл, вызывают апоптоз
- Могут тормозить экспрессию онкогенов
- Нарушение в работе супрессоров напрямую приводит к онкогенезу
- Примеры: p53, RB1, APC, PTEN
- Оба аллеля должны быть затронуты. Наследственная ретинобластома: только одна функциональная копия супрессора (RB1).
- **p53**: при повреждении ДНК останавливает клеточный цикл в G1.

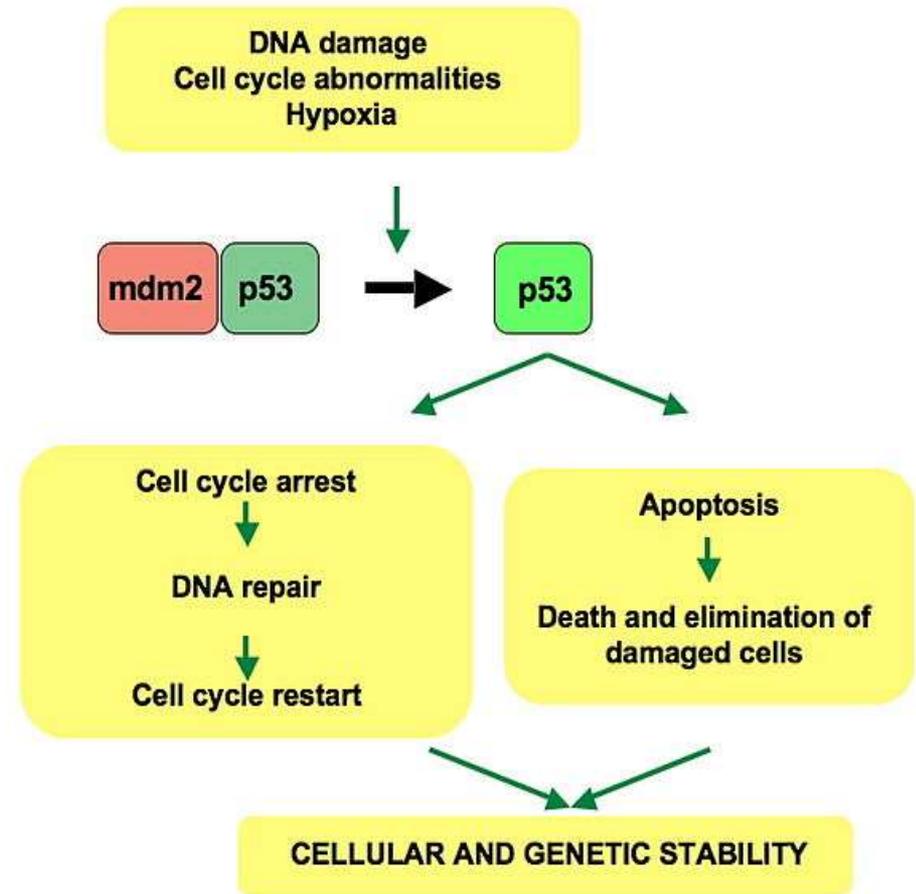


• Caretakers

- Связаны с репарацией ДНК
- Поломка ведет к накоплению мутаций
- Примеры: BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2,

p53 – самый известный супрессор

- Транскрипционный фактор, много мишеней
- Препятствует вхождению клеток в S-фазу, амплификации и мутациям ДНК. Задерживает в G₁- и G₂-фазах клетки, имеющие повреждения в структуре ДНК, пока эти повреждения не будут устранены.
- Если репарирующие системы не способны устранить дефекты - стимулирует апоптоз
- Если мутирован – нарушение клеточного роста
- **Мутирован в половине всех случаев рака**



Опухолевые супрессоры (caretaker)

Репарация ДНК

Caretakers		Familial	Sporadic
<i>BRCA1,</i> <i>BRCA2</i>	Brca1, Brca2 Chromosome repair in response to double-stranded DNA breaks	Familial breast and ovarian cancer	Breast cancer, ovarian cancer
<i>MLH1,</i> <i>MSH2</i>	Mlh1, Msh2 Repair nucleotide mismatches between strands of DNA	Hereditary nonpolyposis colon cancer	Colorectal cancer

Мутации, активирующие ген, встречаются гораздо РЕЖЕ , чем подавляющие

Пример: активация онкогена RAS – только 3 кодона, а инактивация супрессора TP53 – по всему гену.

- Одного онкогена недостаточно для развития заболевания, нужна кооперация с другими генами (онкогенами или супрессорами)
- Онкогены обычно группируются около одного сигнального пути, а супрессоры чаще имеют более широкий набор функций.
- Супрессоры и онкогены – часто антагонисты, но нет попарной комплементарности

Определение супрессоров и онкогенов: rule of thumb

Правило 20/20 (Vogelstein et al, 2013):

- Онкоген: 20% мутаций должны встречаться в одной и той же позиции, вызывая одинаковую аминокислотную замену.
- Супрессор: более 20% мутаций должны быть дезактивирующими

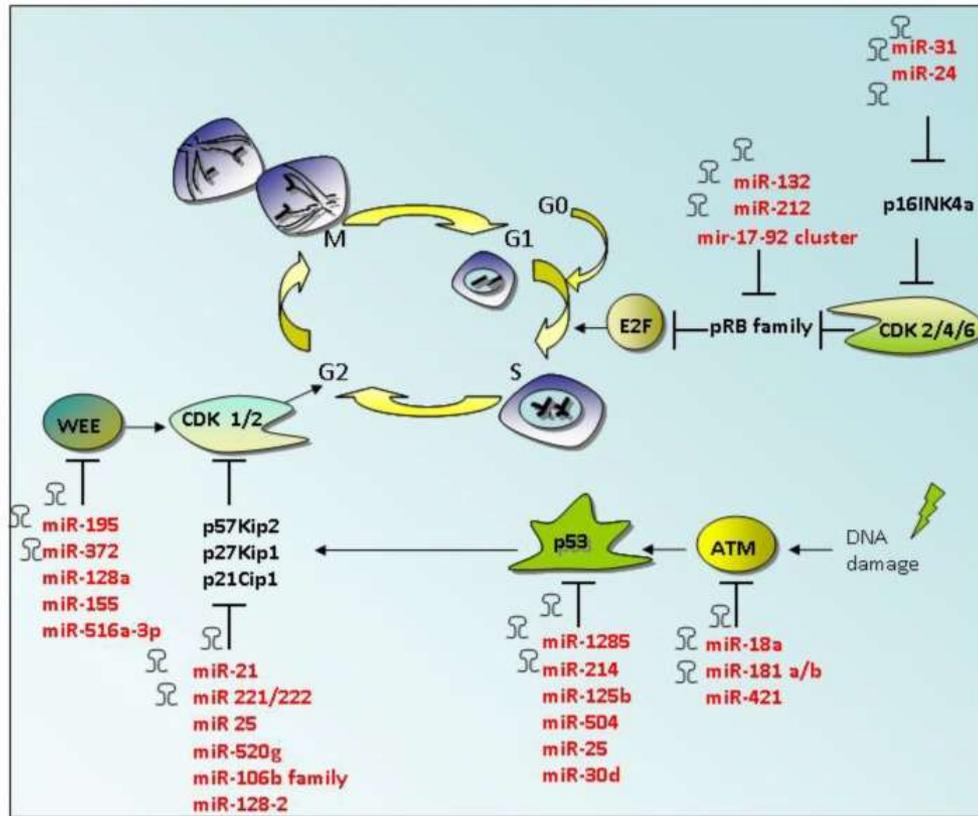
LoF-мутации (потеря функции, loss of function):

- Truncating
- Миссенс
- Гиперметилирование промотора
- Замены

GoF (активирующие, gain)

- Увеличение копийности
- Замены

Небелковые супрессоры и онкогены: miRNA



Frixa et al, Cancers (Basel). 2015 Dec; 7(12):2015

- **Супрессор:** если мишенью miRNA является протоонкоген, то нарушение ее синтеза приведет к активации протоонкогена
- **Онкоген:** если мишенью miRNA является супрессор, то гиперэкспрессия miRNA приведет к тому, что супрессор будет вообще заблокирован

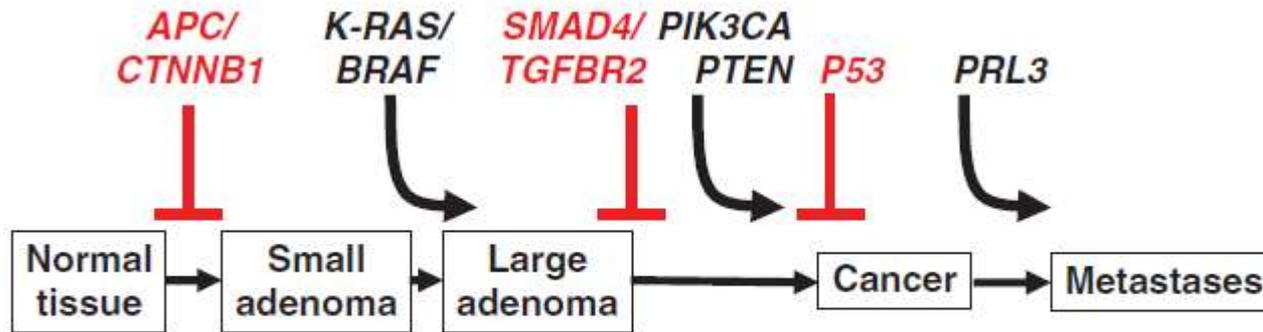
Какие типы раковых генов
чаще являются мишенями
лекарств – супрессоры или
онкогены?

Но как лечить супрессоры?

- Мишенью будет не сам супрессор, а его регулятор. Ex: MDM2 отрицательно регулирует p53, блокирование этого взаимодействия помогает.
- Мишенью будет downstream молекулы от супрессора. Например, мутантный p53 индуцирует экспрессию PDGFRb, который в свою очередь стимулирует инвазию и метастазирование.
- Ингибировать каскады, которые активировались из-за мутантного супрессора. Ex: супрессор PTEN его инактивация ведет к повышению уровня PIP3, что в свою очередь активирует PI3K/АКТ/mTOR pathway. Но инактивировать этот каскад не просто, т.к. там куча обратных связей.
- Synthetic lethality: если мутирован один из каскадов репарации, то надо заблокировать оставшиеся и раковая клетка умрет. Ex: таргетинг PARPs в BRCA1/2-мутантах.
- Бороться с эпигенетикой (многие супрессоры гиперметилированы) – помогают ингибиторы DNMT (ДНК-метил-трансферазы)
- Вакцины: давать мутантные пептиды из p53
- Генная терапия: малоэффективно

Для развития рака нужно много мутаций

- Помимо мутаций в онкогенах и супрессорах для развития необходимы мутации в других генах
- Регуляция клеточного цикла, апоптоза, распространение сигналов, дифференцировка, метастазирование и инвазия



The prime suspects	But
Mutations in:	Other mutations also occur in:
■ Oncogenes	■ Cell death genes
■ Tumor suppressor genes	■ Cell signaling genes
■ DNA repair genes	■ Cell cycle checkpoint genes
	■ Cellular senescence genes
	■ Cellular differentiation genes
	■ Metastasis/invasion genes
	■ Carcinogen -activating genes -deactivating genes

Признаки рака

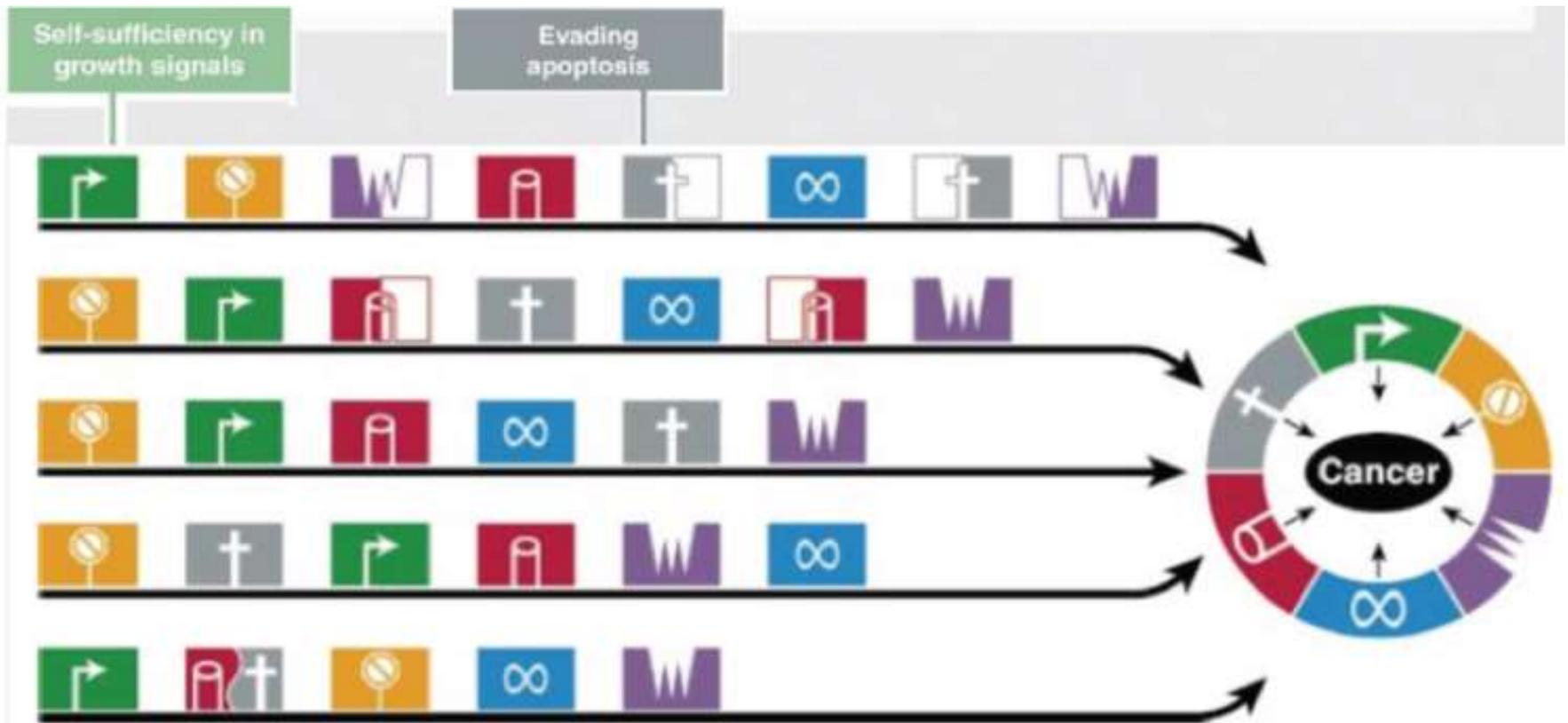


Критика:

- почти все правда для доброкачественной опухоли
- нет киллерной функции

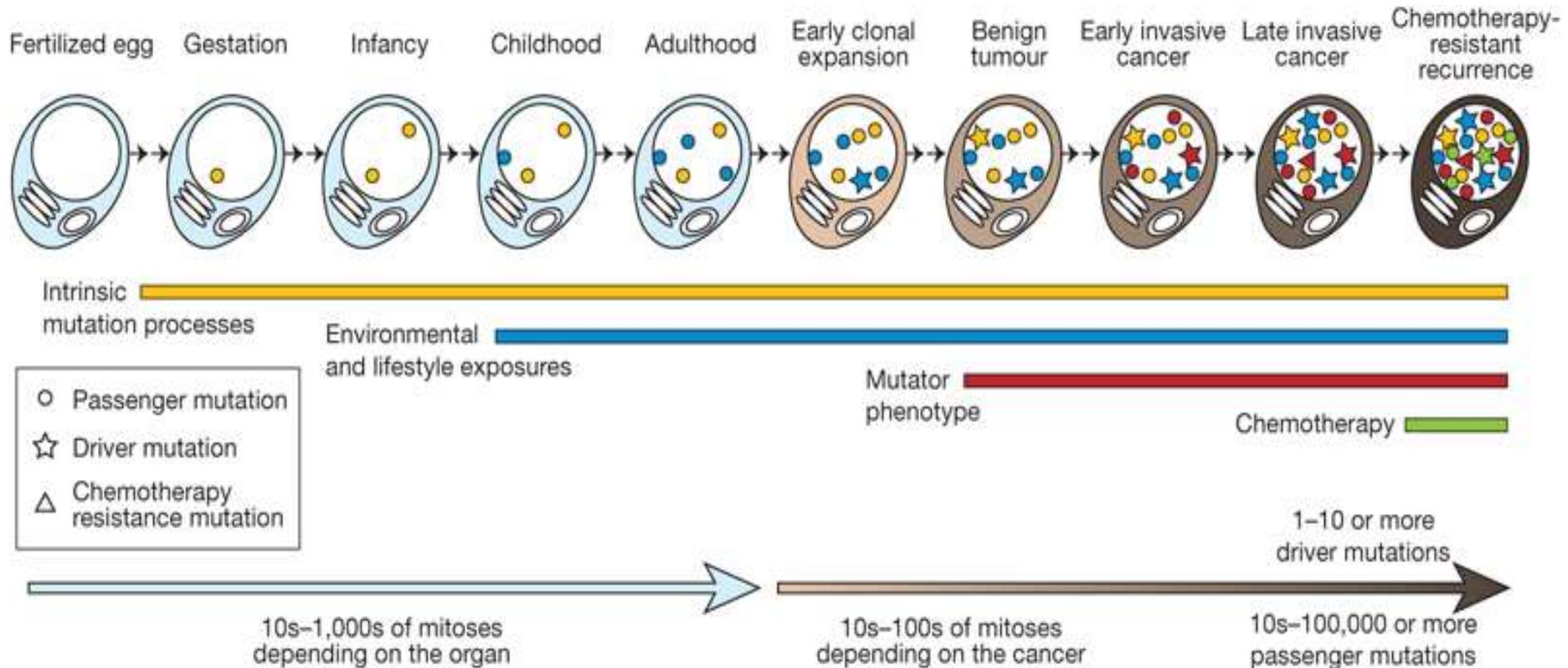
Hanahan D & Weinberg RA. Cell. 2010

Hallmarks of cancer



- Эволюция опухоли может быть конвергентной - активация одних и тех же сигнальных каскадов, пусть и разными способами
- Должны видеть все признаки (в теории)

Раковый геном

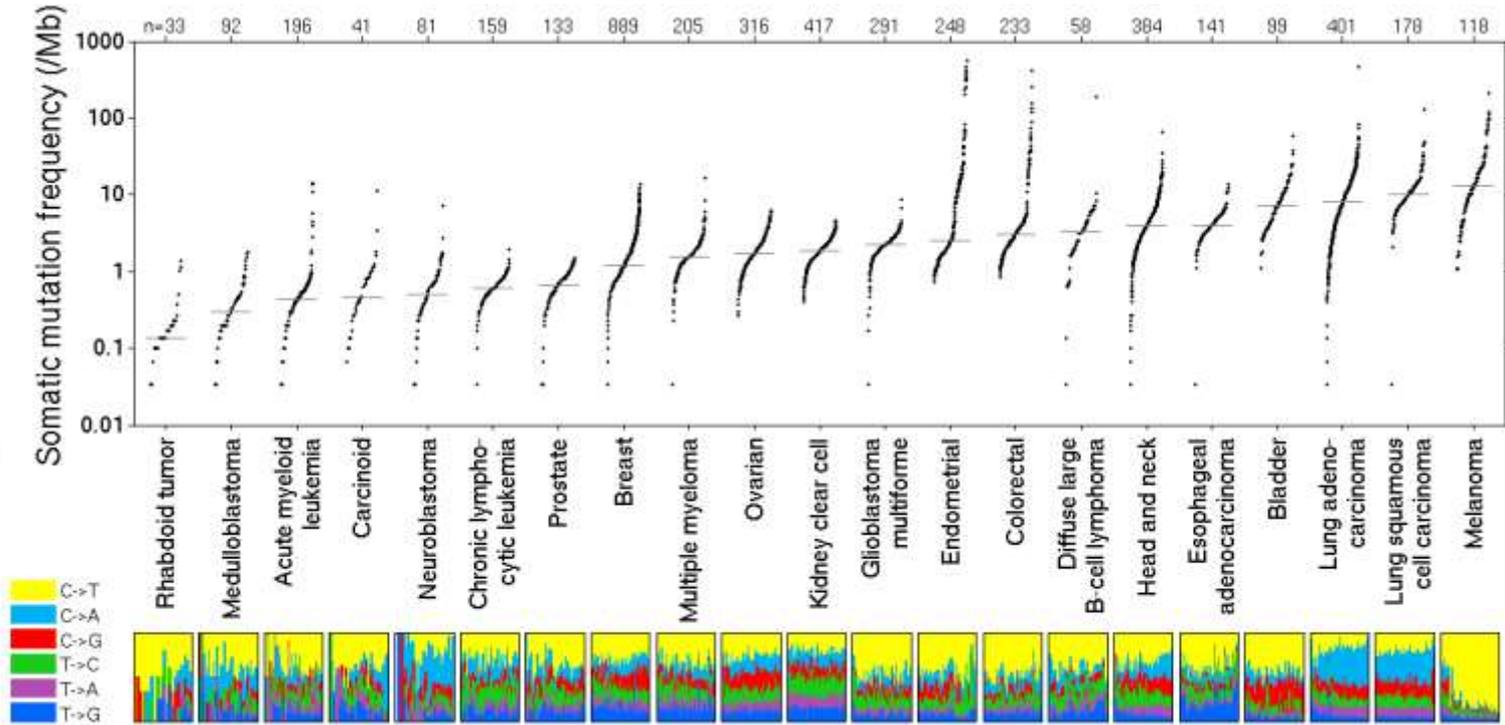


MR Stratton *et al. Nature* **458**, 719-724 (2009) doi:10.1038/nature07943

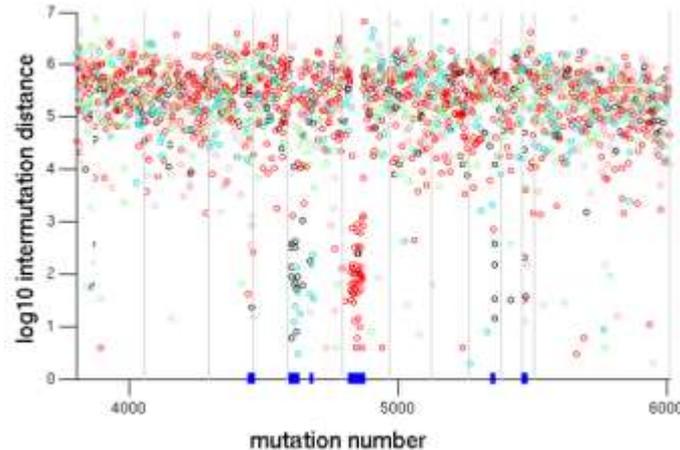
- Геномная нестабильность
- Мутаторный фенотип – увеличение частоты точечных мутаций
- Изменения копийности генов
- На поздней стадии: нарушения во всем геноме.
- Гиперэкспрессия сотен генов
- Хромосомные перестройки, частичная полиплоидия

Ракочый геном

Скорость мутирования сильно различается как между разными типами опухолей так и внутри одного типа

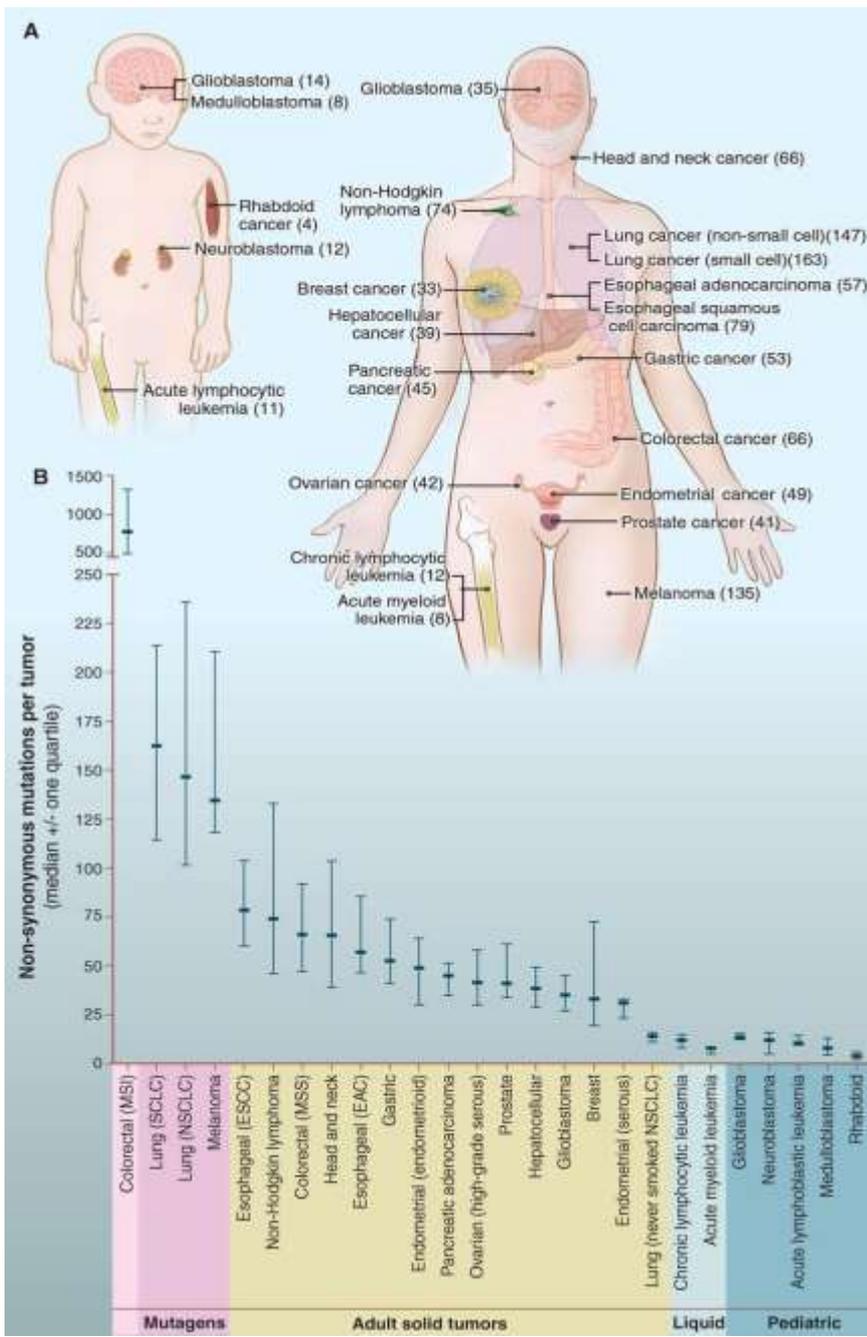


Kataegis - области с различающейся частотой мутаций (до 5 раз) в одном геноме



CHALLENGE: every tumor is different, every cancer patient is different.

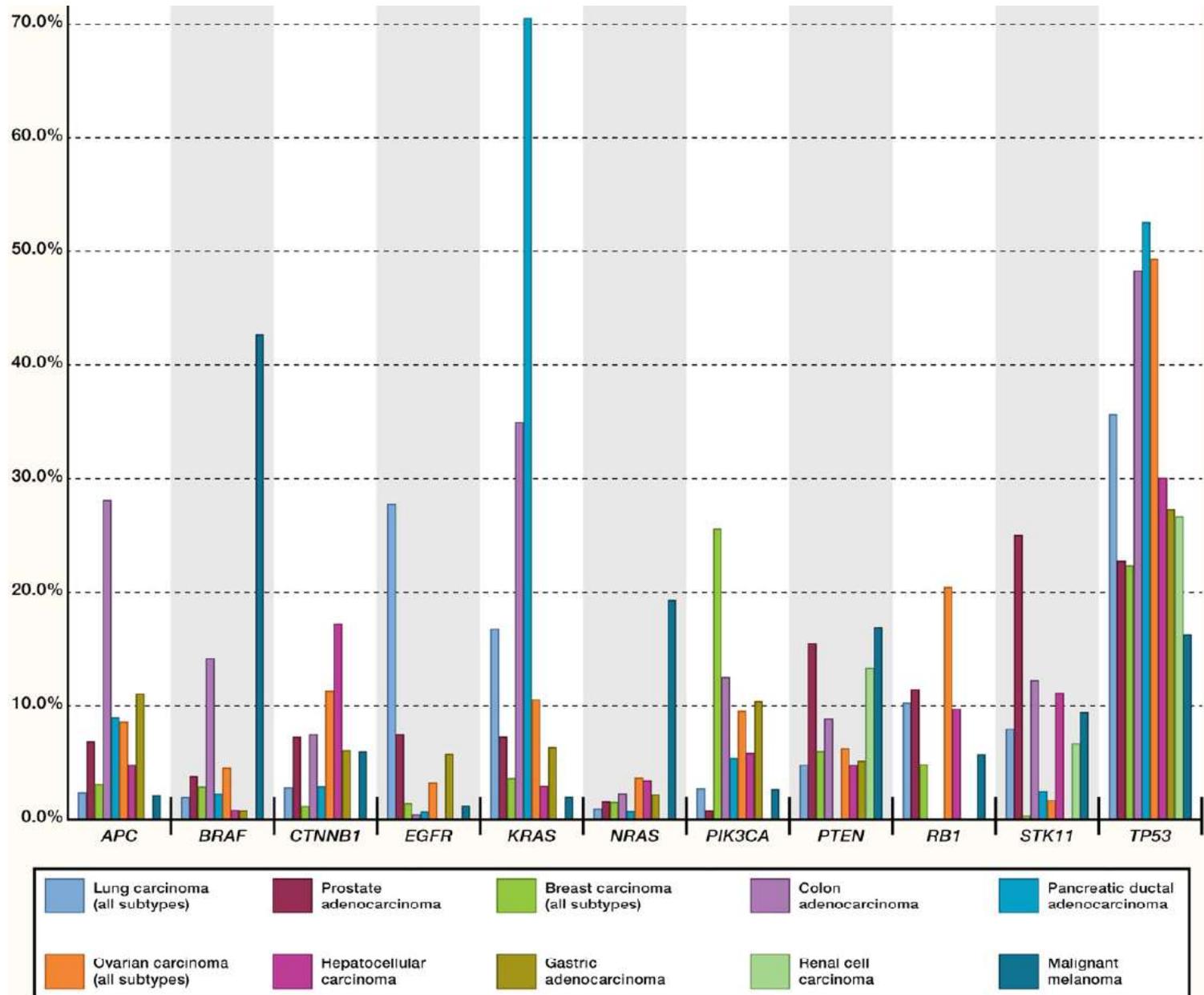
Раковый геном



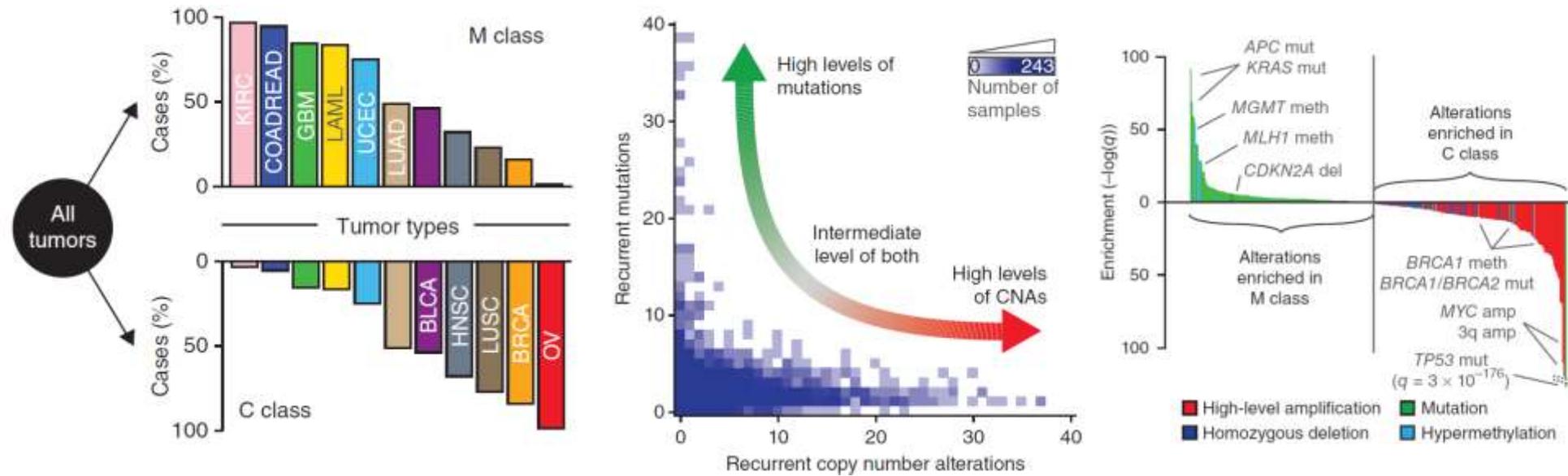
Распределение количества несинонимичных мутаций для разных типов опухолей

В среднем 33-66 генов будут нести несинонимичные соматические мутации. Из них 95% - SNP. В тоже время разные опухоли могут иметь больше мутаций чем в среднем.

Низкая частота мутаций драйверных генов

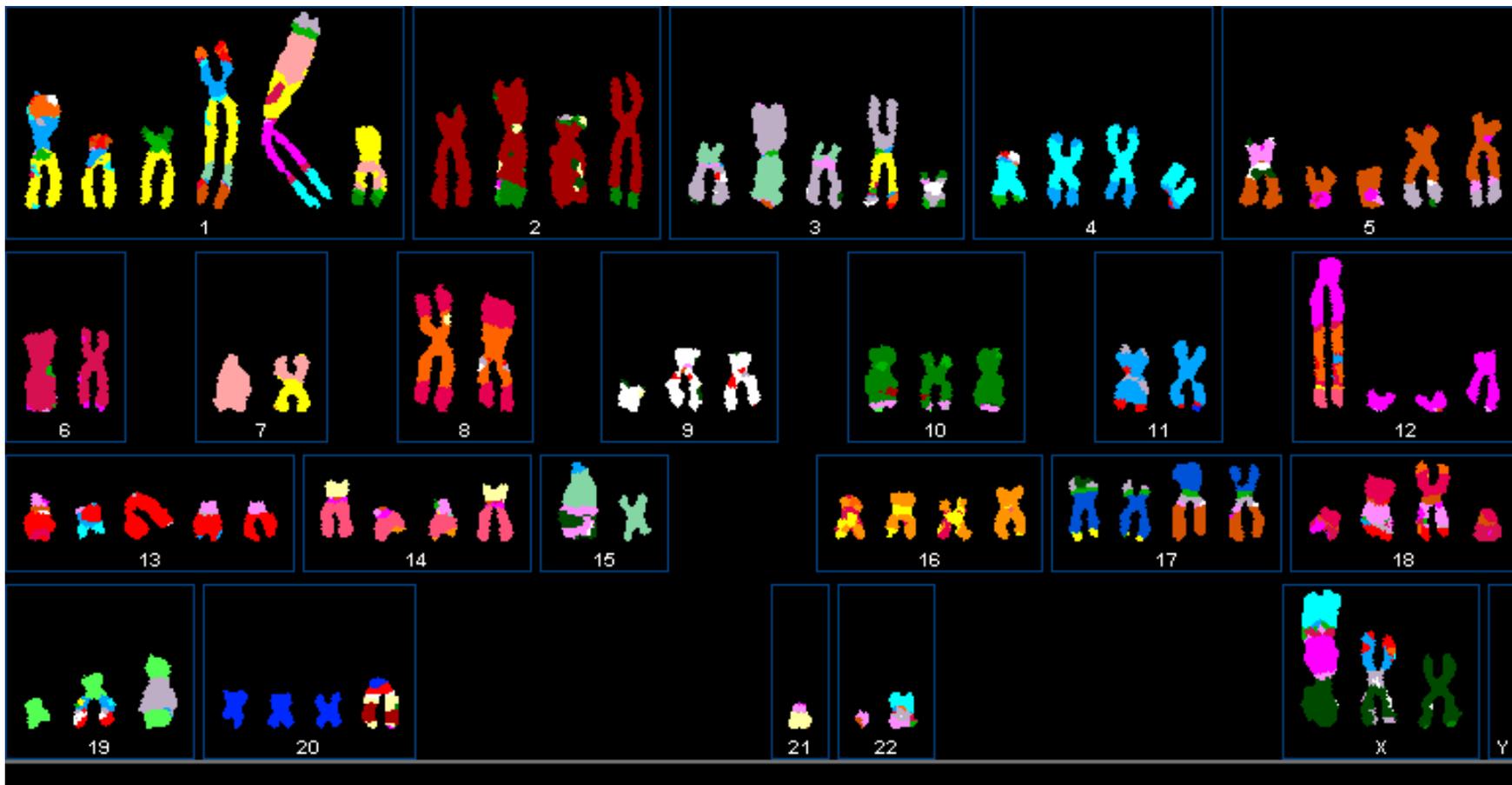


The Cancer Hyperbola



- 3,299 образцов, 12 типов опухолей
- Либо частые CNV (C-class) либо частые SNV (M-class)

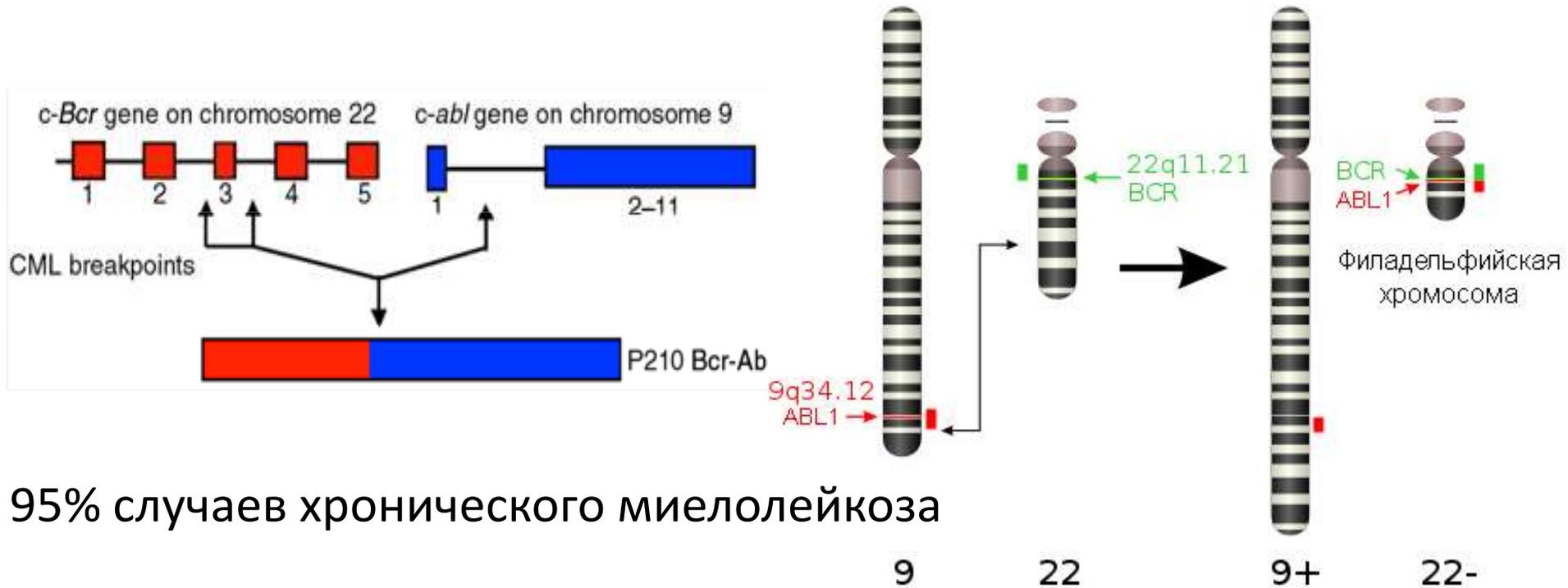
Пример: кариотип раковой клетки



Credit : Mira Grigorova and Paul Edwards, Department of Pathology, University of Cambridge, unpublished

Source: www.path.cam.ac.uk/~pawefish/BreastCellLineDescriptions/HCC38.html

Пример драйверного fusion'a: филадельфийская хромосома



95% случаев хронического миелолейкоза

ABL1 - тирозин-киназа. SH3-домен. Участвует в регуляции клеточного деления и дифференцировки

Химера BCR-ABL1 - обладает нерегулируемой тирозин-киназной активностью. Делает клетку нечувствительной к воздействию факторов роста и вызывает ее избыточную пролиферацию.

Другие факторы

- **Вирусы**

- Папилломавирус человека – вызывает рак шейки матки; Есть вакцина!
- HBV и HCV: гепатоцеллюлярная карцинома
- human immunodeficiency virus (HIV)—саркома Капоши и лимфомы

- **Карциногены**

- Асбест, винил-хлорид, бензол
- афлатоксин

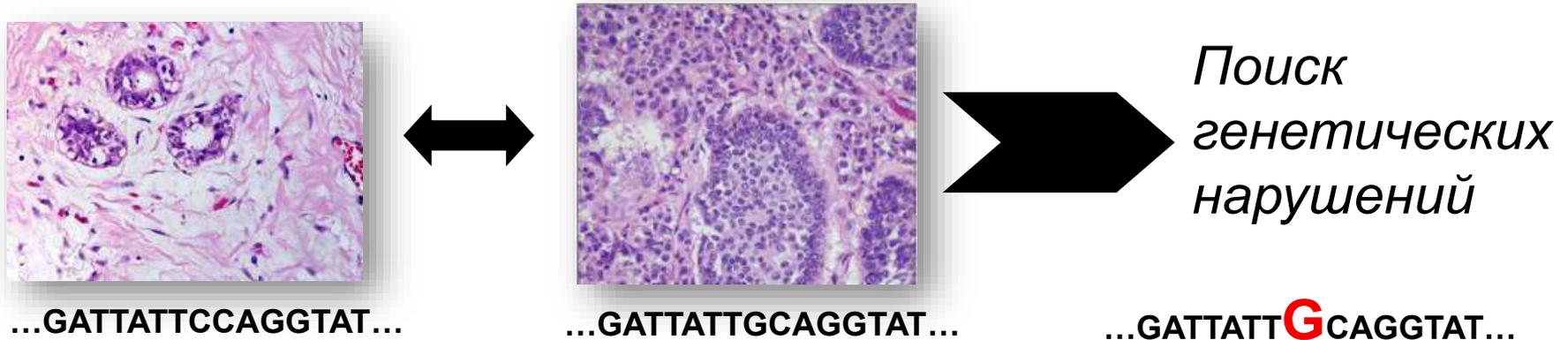
- **Излучение**

- УФ, рентген, ...

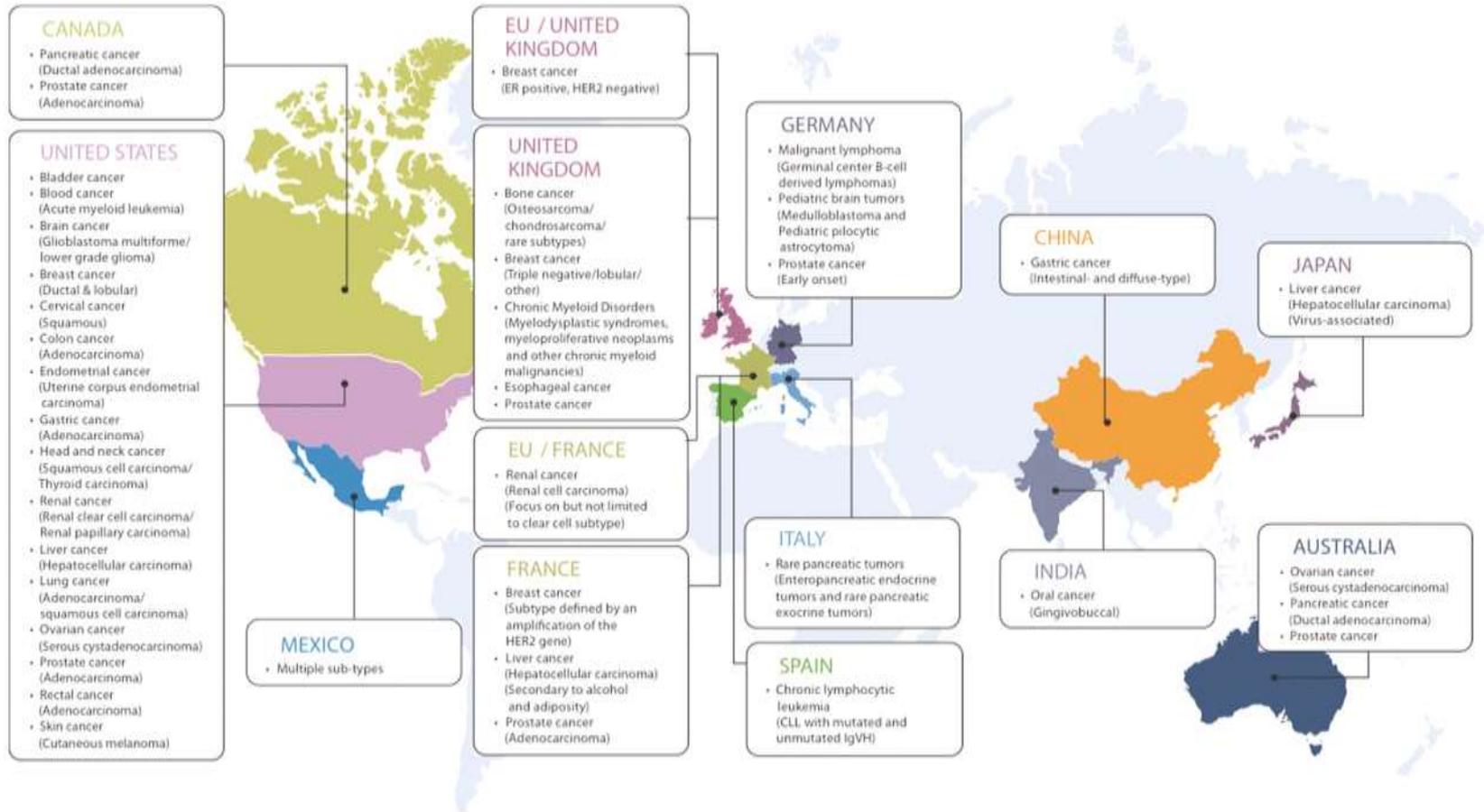
Проект Cancer Genome

(ICGC – International Cancer Genome Consortium)

- Исходная задача: собрать ~500 пар опухоль/норма для 50 различных типов рака;
- Максимально подробный молекулярный анализа каждой пары опухоль/норма:
 - Геном
 - Транскриптом
 - Метилом
 - Клинические данные
- Открытый доступ почти ко всем данным



International Cancer Genome Consortium (ICGC) projects



Zhang J et al. Database 2011;2011:bar026

<https://gdc.cancer.gov/>

Home | NCI Genomic Dat... x +

https://gdc.cancer.gov

NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE
Genomic Data Commons

CCG Web Site | Contact Us | [Launch Data Portal](#) | GDC Apps

Search this website

About the GDC | About the Data | Access Data | Submit Data | For Developers | Support | News

The Next Generation Cancer Knowledge Network

Case Distribution by Disease Type

The NCI's Genomic Data Commons (GDC) provides the cancer research community with a unified data repository that enables data sharing across cancer genomic studies in support of precision medicine.

The GDC supports several cancer genome programs at the NCI Center for Cancer Genomics (CCG), including The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Access Data

The **GDC Data Portal** provides a platform for efficiently querying and downloading high quality and complete data. The GDC also provides a **GDC Data Transfer Tool** and a **GDC API** for programmatic access.

[→ More about Accessing Data](#)

Submit Data

The GDC provides

TCGA – The Cancer Genome Atlas

TARGET - Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments

Welcome to The Genomic... x +

https://gdc-portal.nci.nih.gov

Can't find your data? [Click here for more information.](#) Dismiss x

NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE
GDC Data Portal

Home Projects Data Analysis Quick Search Login Cart 0 GDC Apps

Harmonized Cancer Datasets Genomic Data Commons Data Portal

Get Started by Exploring:

Projects **Data**

Perform Advanced Search Queries, such as:

Cases of kidney cancer diagnosed at the age of 20 and below **182 Cases** **1,510 Files**

CNV data of female brain cancer cases **459 Cases** **1,788 Files**

Gene expression quantification data in TCGA-GBM project **166 Cases** **522 Files**

Cases by Primary Site

Primary Site	Approximate Number of Cases
Kidney	1,600
Brain	1,100
Nervous System	1,100
Breast	1,100
Lung	1,100
Blood	900
Colorectal	600
Uterus	550
Ovary	500
Head and Neck	450
Thyroid	400
Prostate	350
Stomach	300
Skin	250
Bladder	200
Bone	180
Liver	150
Cervix	120
Adrenal Gland	100
Soft Tissue	80
Bone Marrow	70
Pancreas	60
Esophagus	50
Testis	40
Thyroid	30
Pleura	20
Eye	15
Lymph Nodes	10
Bile Duct	5

DATA PORTAL SUMMARY
Data Release 2.0 - August 9, 2016

PROJECTS **39**

PRIMARY SITE **29**

CASES
14,531

FILES **262,293**

Infrastructure Documentation GDC Applications

TCGA + TARGET

TCGA-OV

[Download Manifest](#) [Download Clinical](#) [Download Biospecimen](#)

Summary

Project ID	TCGA-OV
Project Name	Ovarian Serous Cystadenocarcinoma
Disease Type	Ovarian Serous Cystadenocarcinoma
Primary Site	Ovary
Program	TCGA

CASES
608

FILES
12,428

ANNOTATIONS
343

Case and File Counts by Experimental Strategy

Experimental Strategy	Cases	Files
Genotyping Array	573	2,292
WXS	460	5,928
RNA-Seq	376	1,516
miRNA-Seq	489	1,497

Case and File Counts by Data Category

Data Category	Cases	Files
Raw Sequencing Data	575	1,929
Transcriptome Profiling	492	2,135
Simple Nucleotide Variation	443	4,877
Copy Number Variation	573	2,292
Clinical	587	587
Biospecimen	608	608



Молекулярные портреты опухолей

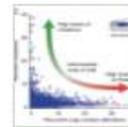
www.nature.com/tcga

Research Articles



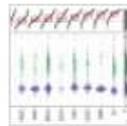
The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project

The Cancer Genome Atlas Research Network *et al.*



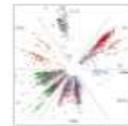
Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers

Giovanni Ciriello *et al.*



Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration

Travis Zack, Steven Schumacher *et al.*



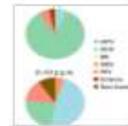
Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes

Michael Lawrence, Peter Stojanov, Paz Polak *et al.*



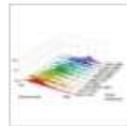
Mutational landscape and significance across 12 major cancer types

Cyriac Kandoth, Michael McLellan *et al.*



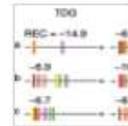
The landscape of viral expression and host gene fusion and adaptation in human cancer

Ka-Wei Tang *et al.*



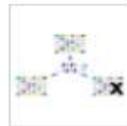
Inferring tumor purity and stromal and immune cell admixture from expression data

Kosuke Yoshihara *et al.*



Analysis of microRNA-target interactions across diverse cancer types

Anders Jacobsen *et al.*



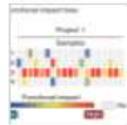
TCPA: a resource for cancer functional proteomics data

Jun Li, Yiling Lu *et al.*



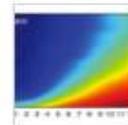
The mutational landscape of phosphorylation signaling in cancer

Jüri Reimand *et al.*



IntOGen-mutations identifies cancer drivers across tumor types

Abel Gonzalez-Perez *et al.*



Network-based stratification of tumor mutations

Matan Hofree *et al.*

Молекулярные портреты опухолей

<http://cancergenome.nih.gov/publications>

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network*

ABSTRACT

BACKGROUND
Papillary renal cell carcinoma, which accounts for 15 to 20% of renal cell carcinomas, is a heterogeneous disease that consists of various types of renal cell carcinoma including tumors with indolent, multifocal presentation and solitary tumors with an aggressive, highly lethal phenotype. Little is known about the genetic basis of sporadic papillary renal-cell carcinoma, and no effective forms of therapy for advanced disease exist.

METHODS
We performed comprehensive molecular characterization of 161 primary papillary renal cell carcinomas, using whole-exome sequencing, copy-number analysis, single RNA, and microRNA sequencing, DNA-methylation analysis, and protein analysis.

RESULTS
Type 1 and type 2 papillary renal-cell carcinomas were shown to be different

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED 1852 JUNE 25, 2015 VOL. 373 NO. 25

Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas

The Cancer Genome Atlas Research Network*

ABSTRACT

BACKGROUND
Diffuse low-grade and intermediate-grade gliomas (which together make up the lower-grade gliomas, World Health Organization grades II and III) have highly variable clinical behavior that is not adequately predicted on the basis of histologic class. Some are indolent, others quickly progress to glioblastoma. The uncertainty is compounded by interobserver variability in histologic diagnosis. Mutations in *IDH1*, *IDH2*, and *ATRX*, and loss of chromosome arms 1p and 19q (*1p/19q*) deletions have been implicated as clinically relevant markers of lower-grade gliomas.

METHODS
We performed genome-wide analyses of 293 lower-grade gliomas from adults, in conjunction with extensive DNA cross-sectional DNA methylation and histone

Resource

Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network*
The Cancer Genome Atlas Program Office, National Cancer Institute at NIH, 31 Center Drive, Building 31, Suite 3A20, Bethesda, MD 20892, USA
*Correspondence: gregor.kobayashi@nih.gov (G.K.), gregor@nih.gov (G.K.)
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410006
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

SUMMARY
Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common type of thyroid cancer. Here, we describe the genomic landscape of 496 PTCs. We observed a low frequency of somatic alterations (relative to other carcinomas) and extended the set of known PTC driver alterations to include *ESR1A*, *PIK3CA*, and *NRXN1*.

Previous genomic studies report a high frequency (70%) of well-acting somatic alterations of genes encoding effectors in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, including point mutations of *BRAF* and the *RAS* genes (Cohen et al., 2003; Kinoshita et al., 2003; Levine et al., 1998; Salazar et al., 1995), as well as fusions involving the *RET* (Scherer et al., 1993) and *WNT1* (Snyder et al., 2003). These mutations are almost always mutually exclusive (Cohen et al., 2003; Kinoshita et al., 2003; Levine et al., 1998; Salazar et al., 1995), associated with a better prognosis (Cohen et al., 2003; Kinoshita et al., 2003; Levine et al., 1998; Salazar et al., 1995), and are not observed in other thyroid cancer subtypes (Cohen et al., 2003; Kinoshita et al., 2003; Levine et al., 1998; Salazar et al., 1995).

ARTICLE

Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas

The Cancer Genome Atlas Research Network*

Resource

The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer

The Cancer Genome Atlas Research Network*
The Cancer Genome Atlas Program Office, National Cancer Institute at NIH, 31 Center Drive, Building 31, Suite 3A20, Bethesda, MD 20892, USA
*Correspondence: schubert@cihi.nih.gov (N.S.), schubert@nih.gov (N.S.)
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410006

SUMMARY
There is substantial heterogeneity in prostate cancers, evident in the copy number abnormalities and its variable cell of origin. The Cancer Genome Atlas (TCGA) comprehensive molecular analysis of prostate carcinomas. Our results reveal four taxonomic classes in which 74% of these are of seven subtypes defined by

Resource

Genomic Classification of Cutaneous Melanoma

The Cancer Genome Atlas Research Network*
The Cancer Genome Atlas Program Office, National Cancer Institute at NIH, 31 Center Drive, Building 31, Suite 3A20, Bethesda, MD 20892, USA
*Correspondence: gregor.kobayashi@nih.gov (G.K.), gregor@nih.gov (G.K.)
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410006

SUMMARY
We describe the landscape of genomic alterations in cutaneous melanomas through DNA, RNA, and protein-based analysis of 333 primary and/or metastatic melanomas from 321 patients. We establish a framework for genomic classification into one of four subtypes based on the pattern of the most prevalent significantly mutated genes: mutant *BRAF*, mutant *RAS*, mutant *NF1*, and Triple-WT (wild-type). Integrative analysis reveals enrichment of *ATF* molecules and

Resource

The Somatic Genomic Landscape of Chromophobe Renal Cell Carcinoma

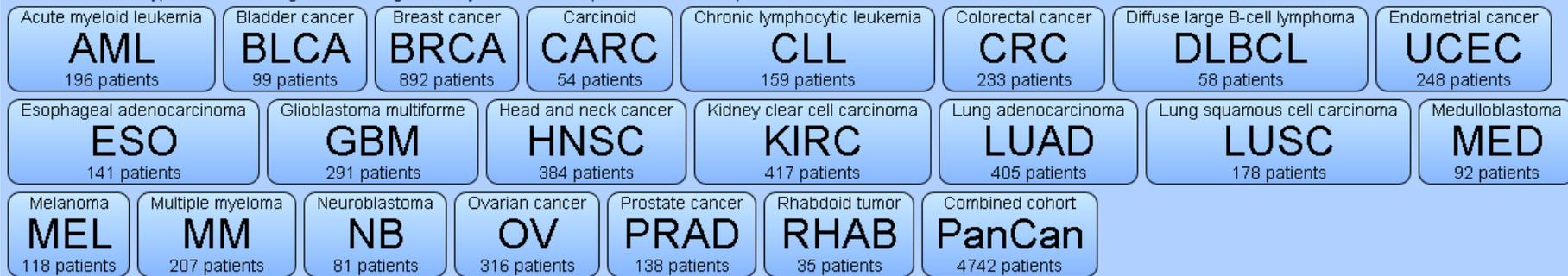
The Cancer Genome Atlas Research Network*
The Cancer Genome Atlas Program Office, National Cancer Institute at NIH, 31 Center Drive, Building 31, Suite 3A20, Bethesda, MD 20892, USA
*Correspondence: gregor.kobayashi@nih.gov (G.K.), gregor@nih.gov (G.K.)
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410006

SUMMARY
Chromophobe renal cell carcinoma (ChRCC) is a rare subtype of renal cell carcinoma. We describe the somatic genomic landscape of ChRCC through a comprehensive molecular analysis of 161 primary and/or metastatic ChRCCs. We establish a framework for genomic classification into one of four subtypes based on the pattern of the most prevalent significantly mutated genes: mutant *BRAF*, mutant *RAS*, mutant *NF1*, and Triple-WT (wild-type). Integrative analysis reveals enrichment of *ATF* molecules and

информационный портал опухолевых генов

Tumor types

Click on a tumor type to see what genes are significantly mutated in it (and other details).



Genes

Click on a gene name to see what tumor types it is significantly mutated in (and other details).

