

Table 1. Clark et al. introductory paragraph

The most damaging change during cancer progression is the switch from a locally growing tumour to a metastatic killer. This switch is believed to involve numerous alterations that allow tumour cells to complete the complex series of events needed for metastasis. Relatively few genes have been implicated in these events. Here we use an *in vivo* selection scheme to select highly metastatic melanoma cells. By analysing these cells on DNA arrays, we define a pattern of gene expression that correlates with progression to a metastatic phenotype. In particular, we show enhanced expression of several genes involved in extracellular matrix assembly and of a second set of genes that regulate, either directly or indirectly, the actin-based cytoskeleton. One of these, the small GTPase RhoC, enhances metastasis when overexpressed, whereas a dominant-negative Rho inhibits metastasis. Analysis of the phenotype of cells expressing dominant-negative Rho or RhoC indicates that RhoC is important in tumour cell invasion. The genomic approach allows us to identify families of genes involved in a process, not just single genes, and can indicate which molecular and cellular events might be important in complex biological processes such as metastasis.

Source: Clark, Edwin A. et al. (2000).

«Η πιο καταστροφική αλλαγή κατά τη διαδικασία εξέλιξης του καρκίνου είναι η μετατροπή ένας όγκου από μη-μεταστατικό σε μεταστατικό. Αυτή η μετατροπή περιλαμβάνει μια σειρά από αλλαγές που επιτρέπουν στα κύτταρα του όγκου να ολοκληρώσουν έναν περίπλοκο κύκλο γεγονότων τα οποία απαιτούνται για την μετάσταση. Λίγα, σχετικά, γονίδια είναι αυτά που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία. Εδώ χρησιμοποιούμε ένα μοντέλο *in-vivo* για να επιλέξουμε τα κύτταρα με το πιο υψηλό μεταστατικό δυναμικό. Αναλύοντας αυτά τα κύτταρα με τη μέθοδο των ακολουθιών DNA, καθορίζουμε το πρότυπο της γονιδιακής έκφρασης που συνδέεται με την εξέλιξη του φαινότυπού τους σε μεταστατικό. Πιο συγκεκριμένα, δείχνουμε την αυξημένη έκφραση διαφόρων γονιδίων -που συνδέονται με τη συσσώρευση εξωκυττάριας ουσίας- και μιας δεύτερης ομάδας γονιδίων που ρυθμίζει, άμεσα ή έμμεσα, τον κυτταροσκελετό ακτίνης. Ένα από αυτά, το GTPase RhoC, προάγει τη μετάσταση των κυττάρων όταν υπερεκφράζεται, ενώ το κυρίαρχο-αρνητικό Rho την αναστέλει. Η ανάλυση του φαινότυπου των κυττάρων που εκφράζουν το κυρίαρχο-αρνητικό Rho ή RhoC φανερώνει ότι το RhoC είναι σημαντικό για τη μετάσταση. Η γονιδιακή προσέγγισή μας επιτρέπει να αναγνωρίσουμε οικογένειες γονιδίων που εμπλέκονται στη διαδικασία- και όχι μόνο μεμονωμένα γονίδια - και μπορεί να δείξει ποια μοριακά και κυτταρικά γεγονότα είναι ίσως σημαντικά σε πολύπλοκες βιολογικές διαδικασίες όπως η μετάσταση».

Table 3. Ridley (*Nature* review) first three paragraphs

For patients with solid tumours, the biggest threat to survival is metastasis—the spread of tumour cells from the original growth to other sites in the body. For biologists studying cancer, a major challenge is to identify the underlying molecular changes that switch cells to a metastatic state, with the ultimate aim being to devise treatments that inhibit metastasis. Previous research has concentrated on the contribution of individual genes to metastasis. Now, gene-expression profiling, using high-density DNA microarrays, is revolutionizing our approach to studying cancer.

On page 532 of this issue, Clark *et al.* describe how they used this approach to identify several genes that are selectively upregulated in metastatic mouse and human melanoma cells compared with their non-metastatic counterparts. They find that, remarkably, overexpression of one of these genes—RhoC—can stimulate metastasis all by itself. Meanwhile, Bittner *et al.* (page 536 of this issue) have used microarrays to compare different subgroups of human melanoma, and also find a distinct pattern of gene expression in highly invasive melanoma cells.

In DNA microarrays, probes for the messenger RNA products of up to 10,000 different genes are present on a single 'chip', usually a glass slide. The chips are used to determine which of these genes are expressed (that is, which are transcribed into mRNA) in a selected cell type. This technology has already been used to classify cancers, such as leukaemia, according to their gene-expression profile.

Source: Ridley (2000).

« Για ασθενείς με συμπαγείς όγκους, η μεγαλύτερη απειλή στην επιβίωσή τους είναι η μετάσταση- η διασπορά των κυττάρων του όγκου από το σημείο αρχικής ανάπτυξης σε άλλα σημεία του σώματος. Για τους βιολόγους που μελετάνε τον καρκίνο, μια σημαντική πρόκληση είναι να αναγνωρίσουν τις βασικές μοριακές αλλαγές που κάνουν τα κύτταρα να περάσουν σε μεταστατική κατάσταση, με απώτερο σκοπό να ανακαλύψουν θεραπείες που αναστέλουν τη μετάσταση. Παλιότερες έρευνες είχαν επικεντρωθεί στη συμβολή μεμονωμένων γονιδίων στη μετάσταση. Τώρα, η καταγραφή της γονιδιακής έκφρασης, με τη χρησιμοποίηση ακολουθιών DNA υψηλής πυκνότητας, έφερε επανάσταση στην προσέγγιση μας να μελετήσουμε τον καρκίνο.

Στη σελίδα 532 αυτού του τεύχους, ο Clark κ.α περιγράφουν πώς χρησιμοποίησαν αυτή τη προσέγγιση για να αναγνωρίσουν κάποια γονίδια που υπερεκφράζονται σε μεταστατικά κύτταρα μελανώματος ποντικού ή ανθρώπου, σε σύγκριση με τα μή μεταστατικά αντίστοιχά τους. Ανακάλυψαν ότι, αξιοσημείωτα, η υπερέκφραση ενός από αυτά τα γονίδια – του RhoC – μπορεί να προκαλέσει μετάσταση από μόνο του. Παράλληλα, ο Bittner κ.α. (σελίδα 536 αυτού του τεύχους) χρησιμοποίησαν μικροακολουθίες για να συγκρίνουν διαφορετικές υποομάδες από ανθρώπινο μελάνωμα, και βρήκαν πολύ συγκεκριμένο πρότυπο γονιδιακής έκφρασης σε κύτταρα μελανώματος με πολύ υψηλό μεταστατικό δυναμικό.

Σε μελέτες μικροακολουθιών DNA, σε κάθε 'chip' μπορούν να βρεθούν παράγωγα του m-RNA μέχρι και από 10.000 διαφορετικά γονίδια. Τα 'chips' χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν ποιά από αυτά τα γονίδια εκφράζονται (δηλ. μεταφράζονται σε m-RNA) σε μια επιλεγμένη κυτταρική σειρά. Αυτή η τεχνολογία έχει ήδη χρησιμοποιηθεί για να κατηγοριοποιηθούν καρκίνοι, όπως η λευχαιμία, ανάλογα με το προφίλ της γονιδιακής τους έκφρασης».

Table 4. *USA Today* full article

Gene linked to cancer's mobility: Human genome led to discovery

- a Researchers using data from the Human Genome Project report today that they have found a gene that prompts cancer cells to stray from their original site to distant parts of the body.
 - b That process, known as metastasis, causes 90% of cancer deaths.
 - c "For a tumor to metastasize, its cells have to have lost growth control, but that's not enough," says lead researcher Richard Hynes, director of the Center for Cancer Research at the Massachusetts Institute of Technology. "If that were all that were wrong, we would call the tumor benign, and a surgeon could take care of it." Instead, tumor cells must burst free from their moorings, move to distant locations and become established there. Genes play a role in every step of the process.
 - d Hynes' team studied one of the most feared forms of cancer, malignant melanoma. Using small glass slides with arrays of 10,000 known genes as detectors, researchers exposed the genes to thousands of others taken from melanoma cells. The experiment revealed that malignant cells had 32 active genes that were not active in non-malignant cells.
 - e Tests in mice showed that one of the genes, RhoC, makes melanoma cells 50 times more invasive. Two other genes also appear to play supporting roles. One assembles a protein, fibrinectin, that enables wayward cancer cells to put down new roots. The other makes angiopoetin, a protein that helps establish the new tumor's blood supply. Each of the genes represents a target for melanoma treatments.
 - f The government-sponsored Human Genome Project is an international consortium of scientists that completed the rough draft of the human genetic blueprint in June. By using information from the human genome, researchers in the new study uncovered an aspect of cancer biology that was previously beyond the reach of science. "This approach is going to produce a flood of information that will improve the diagnosis and, eventually, therapy for cancer," Hynes says.
 - g This year alone, doctors will diagnose 50,000 cases of melanoma, and its incidence is rising by about 4% a year, according to the American Cancer Society. Highly curable if caught before it has spread, melanoma kills nearly 90% of patients within five years once it has metastasized.
 - h A separate study, by researchers at 11 laboratories worldwide, used a similar method to group melanoma patients by genetically profiling their tumor cells. That team was able to group patients by their patterns of gene activity and identify 200 genes that play a role in invasive melanoma cases.
 - i The result: The two teams took very different roads to nearly the same place. "Ours was a global search, theirs was a specific search, but we both drilled down the same pathways," says lead investigator Jeffrey Trent of the National Human Genome Research Institute in Bethesda, Md.
 - j Both reports appear in today's issue of the journal *Nature*.
-

Source: Sternberg (2000).

« Ερευνητές που χρησιμοποίησαν δεδομένα από το Human Genome Project ανακοίνωσαν σήμερα ότι βρήκαν ένα γονίδιο που αναγκάζει τα καρκινικά κύτταρα να ξεφύγουν από την αρχική τους θέση σε πιο μακρινά μέρη του σώματος. Αυτή η διαδικασία, γνωστή ως μετάσταση, προκαλεί το 90% των θανάτων από καρκίνο.

‘Για να κάνει μετάσταση ενός όγκος, πρέπει τα κύτταρά του να χάσουν τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλά αυτό δεν είναι από μόνο του αρκετό’, λέει ο ερευνητής Richard Hynes, διευθυντής του Κέντρου για Έρευνα του Καρκίνου στο MIT. ‘Αν αυτό ήταν το μόνο που πήγαινε στραβά, θα μπορούσαμε να ονομάσουμε τον όγκο καλοήγη και θα αρκούσε μόνο μια χειρουργική επέμβαση’. Αντίθετα, τα κύτταρα του όγκου πρέπει να απελευθερωθούν από την περιοχή που είναι ‘αγκυροβολημένα’, να μετακινηθούν σε πιο μακρινές περιοχές και να εγκατασταθούν εκεί. Τα γονίδια παίζουν ρόλο σε κάθε βήμα της διαδικασίας.

Η ομάδα του του Hynes μελέτησε μια από τις πιο επικίνδυνες μορφές καρκίνου, το κακόηθες μελάνωμα. Χρησιμοποιώντας μικρά slides γυαλιού με ακολουθίες από 10.000 γνωστά γονίδια ως ανιχνευτές, οι ερευνητές εξέθεσαν αυτά τα γονίδια σε χιλιάδες άλλα που πάρθηκαν από κύτταρα μελανώματος. Το πείραμα αποκάλυψε ότι τα κακοήθη κύτταρα είχαν 32 ενεργά γονίδια τα οποία ήταν μη ενεργά σε μη κακοήθη κύτταρα.

Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι ένα από τα γονίδια, το RhoC, κάνει τα κύτταρα του μελανώματος 50 φορές πιο μεταστατικά. Δύο άλλα γονίδια επίσης εμφανίζονται να παίζουν υποστηρικτικό ρόλο. Ένα από αυτά προκαλεί τη συσσώρευση μιας πρωτεΐνης, της ινοκετίνης, που επιτρέπει στα 'περιπλενώματα' καρκινικά κύτταρα να 'αγκυροβολήσουν'. Το άλλο φτιάχνει την αγγειοποιητίνη, μια πρωτεΐνη που βοηθάει στο να τροφοδοτείται με αίμα ο καινούργιος όγκος. Καθένα από αυτά τα γονίδια αποτελεί ένα στόχο στη θεραπεία του μελανώματος.

Το Human Genome Project – που χρηματοδοτείται από την κυβέρνηση- είναι μια διεθνής ομάδα από επιστήμονες που ολοκλήρωσαν το αδρό σχέδιο της αποκωδικοποίησης του ανθρώπινου γονιδιώματος τον Ιούνιο. Χρησιμοποιώντας πληροφορίες από το ανθρώπινο γονιδίωμα, οι ερευνητές στην καινούργια αυτή μελέτη αποκάλυψαν μια πλευρά της βιολογίας πάνω στον καρκίνο που ήταν στο παρελθόν πέρα από τα όρια της επιστήμης. 'Αυτή η προσέγγιση πρόκειται να δώσει μια πληθώρα πληροφοριών που θα βοηθήσει στη διάγνωση και, τελικά, στη θεραπεία του καρκίνου', λέει ο Hynes.

Μόνο αυτό το χρόνο, οι γιατροί θα διαγνώσουν 50.000 περιπτώσεις μελανώματος, του οποίου η επίπτωση αυξάνεται κατά περίπου 4% το χρόνο, σύμφωνα με το American Cancer Society. Ιάσιμο σε μεγάλο βαθμό αν διαγνωσθεί πριν εξαπλωθεί, το μελάνωμα σκοτώνει το 90% περίπου των ασθενών μέσα σε 5 χρόνια από τη στιγμή που θα γίνει μετάσταση.

Μια άλλη μελέτη, ερευνητών από 11 εργαστήρια ανά τον κόσμο, χρησιμοποίησε μια παρόμοια μέθοδο για να ομαδοποιήσει ασθενείς με μελάνωμα με βάση το γενετικό προφίλ των κυττάρων των όγκων. Αυτή η ομάδα κατάφερε να ομαδοποιήσει ασθενείς με βάση τα πρότυπα της δραστηριότητας των γονιδίων και να αναγνωρίσει 200 γονίδια που παίζουν ρόλο σε περιπτώσεις μεταστατικού μελανώματος.

Το αποτέλεσμα: οι δύο ομάδες πήραν δύο πολύ διαφορετικούς δρόμους για να φτάσουν περίπου στο ίδιο αποτέλεσμα. 'Η δικιά μας ήταν μια πιο γενική έρευνα, η δικιά τους ήταν πιο ειδική, αλλά και οι δύο καταλήξαμε στα ίδια μονοπάτια', είπε ο ερευνητής Jeffrey Trent του National Human Genome Research Institute στο Bethesda, Md.

Και οι δύο μελέτες παρουσιάζονται στο σημερινό τεύχος του περιοδικού Nature.»