

Genomic amplification of chromosome 20q13.33 is the early biomarker for the development of sporadic colorectal carcinoma

Vo-Minh-Hoang Bui, Clement Mettling, Jonathan Jou and H.Sunny Sun

BMC Medical Genomics (2020) 13:149

要旨：大腸癌は世界で3番目に多い癌であり、台湾における癌関連死亡の第3位である。大腸癌発癌の主な経路として adenoma-carcinoma sequence があり、多くの遺伝子または染色体の変化がこの過程に関与していることがすでに示されているが、大腸癌の発癌に際し、まだ認識されていない分子イベントもある。これらのメカニズムを明らかにすることが大腸癌の管理や治療法の改善に寄与するのではないかと考えた。

この研究では、アレイ CGH 法と定量 PCR 法を用いて大腸癌の発癌に関連している染色体の locus のコピー数変化を特定することを目的とした。

571 人の大腸癌患者が採用され、散発性大腸癌の 377 症例がコピー数変化解析のために使用された。さらに、大腸癌発生に関わる 20q13.33 の gain が果たす役割を解明するために 160 人の患者の 198 個の大腸ポリープでも検討を行った。20q13.33 の gain は大腸癌において 50.9%、大腸ポリープにおいては 62.8% でみられた。今回の研究では、20q13.33 の gain が報告された全ての大腸癌に関わる変異の中で最も割合が大きかった。

APC または KRAS 変異は現在大腸癌治療において最も重要な標的として特定されているが、今回の研究を通じて 20q13.33 の gain と関連する遺伝子の特定が、大腸癌の早期発見と治療に将来的に寄与するのではないかと提案している。

Take home message

- (1) 散発性大腸癌の発生において、20q13.33 の gain が最も早期に見られる染色体変化である。
- (2) 将来的には、20q13.33 の gain と関連する蛋白の特定が大腸癌の早期発見と治療に寄与するものと思われる。

査読者 山田 峻

Table 1 Clinicopathological features of sporadic CRC patients included in this study

Variables	Number (%)	MSI-H	MSI-L	MSS	<i>P</i> value
No. of patients	377	38	58	281	
Gender					0.042
Male	219 (58.1)	23	25	171	
Female	158 (41.9)	15	33	110	
Age					0.007
< 50	49 (13)	11	5	33	
≥ 50	328 (87)	27	53	248	
AJCC stage					0.925
Early (stage I/II)	173 (45.9)	19	25	129	
Late (stage III/IV)	202 (53.6)	21	32	149	
Both	2 (0.5)	1	1	0	
Location of tumor					< 0.001
Right	124 (32.9)	24	17	83	
Left (including rectum)	253 (67.1)	14	41	198	
Differentiation of tumor					0.014
Poor	38 (10.1)	9	8	21	
Moderate	294 (78)	27	41	226	
Well	45 (11.9)	2	9	34	

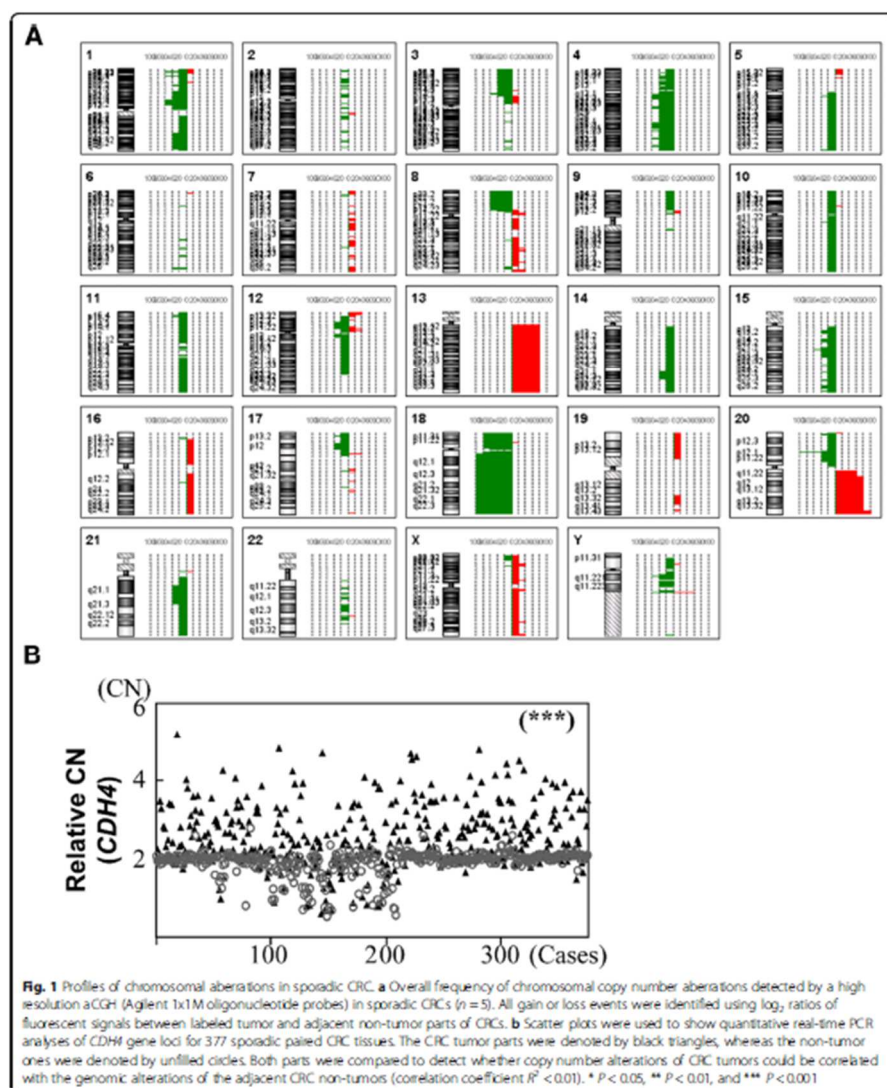


Table 2 Common copy number alterations in 5 sporadic CRCs

Number	Chromosome	Cytoband	Start position	Stop position	Size (bp)	Number of observations	Number of probes	Variant type
1	18	q11.2-q23	17,303,810	76,116,083	58,812,273	5	87,610	Loss
2	20	p12.1	11,902,811	17,799,351	5,896,540	5	4085	Loss
3	20	q13.33	57,900,503	62,419,593	4,519,090	5	8692	Gain
4	1	p36.23	7,100,548	9,199,731	2,099,183	4	2191	Gain/Loss
5	4	q22.1	88,201,557	93,996,406	5,794,849	4	4593	Loss
6	13	q12.11-q8.4	18,402,053	114,118,329	95,716,276	4	127,133	Gain
7	18	p11.21-p1.32	4316	15,069,335	15,065,019	4	11,757	Loss
8	20	p13	12,719	49,980,999	49,853,800	4	2103	Gain/Loss
9	20	q11.23-q1.32	33,900,333	57,898,212	23,997,879	4	34,429	Gain

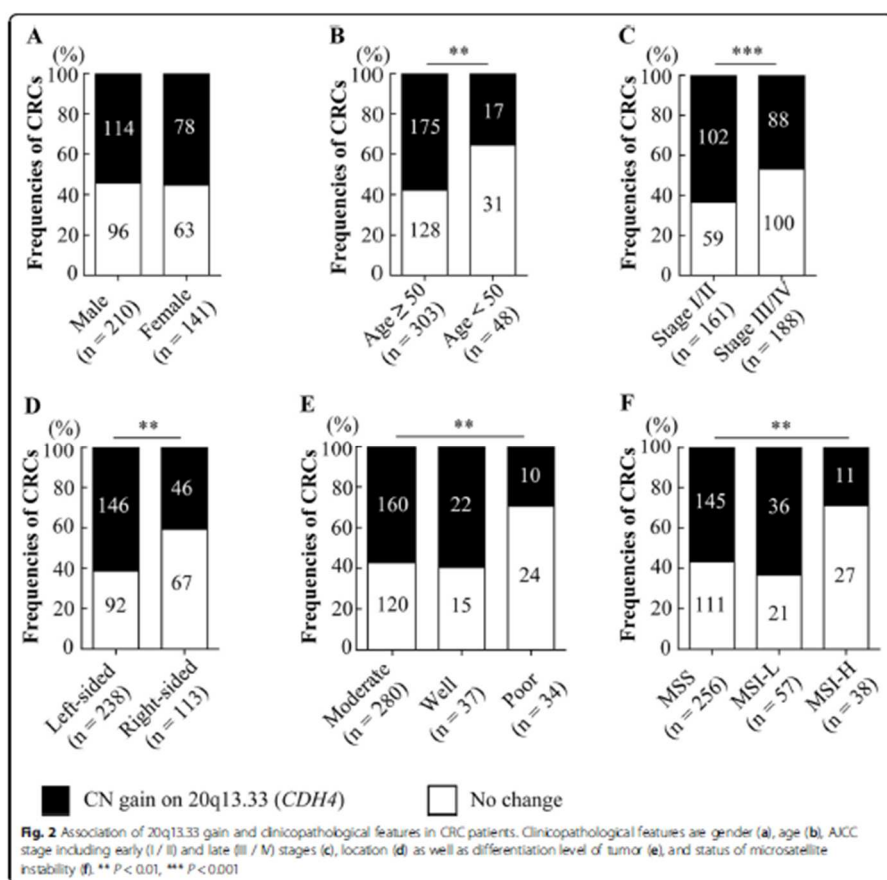


Table 3 Pathological diagnoses of colon polyps included in this study

Pathological diagnosis	Number (%)	Single polyp Number (%)	Multiple polyp Number (%)
Adenomatous polyps	133 (67.2)	96 (73.3)	37 (55.2)
+ Tubular adenoma	80 (40.4)	59 (45.0)	21 (31.3)
+ Tubulovillous adenoma	40 (20.2)	27 (20.6)	13 (19.4)
+ Villous adenoma	13 (6.6)	10 (7.7)	3 (4.5)
Serrated polyps	33 (16.7)	18 (13.7)	15 (22.4)
+ Hyperplastic polyp	17 (8.6)	8 (6.1)	9 (13.4)
+ Serrated adenoma	16 (8.1)	10 (7.6)	6 (9.0)
Adenocarcinoma	32 (16.1)	17 (13.0)	15 (22.4)
Total	198 (100)	131 (100)	67 (100)

Table 4 Features of genomic alterations in colon polyps

Genomic alterations	Pathological diagnoses of colon polyps / (N)					
	AC/ 32	HYP/ 17	SA/ 16	TA/ 80	TVA/ 40	VA/ 13
APC mutation						
+ Frameshift	10	1	0	19	13	5
+ Nonsense	5	1	2	15	8	1
+ Nonsense and Frameshift	1	0	0	0	0	0
+ Missense and Frameshift	0	0	0	1	1	0
+ Nonsense and Missense	0	0	0	2	0	0
Total	16	2	2	37	22	6
KRAS mutation						
+ Codon 12	8	2	2	4	13	6
+ Codon 13	2	0	0	3	2	4
+ Both	1	0	0	0	0	0
Total	11	2	2	7	15	10
20q13.33 copy number						
+ Loss	0	0	0	3	1	0
+ Gain	20	14	11	52	19	8
Total	20	14	11	55	20	8
MSI status						
+ MSS	22	12	10	67	29	8
+ MSI-L	4	1	2	12	6	4
+ MSI-H	6	4	4	1	5	1
Total	32	17	16	80	40	13

Abbreviations: AC Adenocarcinoma, HYP Hyperplastic polyp, SA Serrated adenoma, TA Tubular adenoma, TVA Tubulovillous adenoma, VA Villous adenoma

