

u<sup>b</sup>

UNIVERSITÄT  
BERN



**Bern Center**  
FOR PRECISION MEDICINE

1994  
**25**  
2019  
DEPARTMENT FOR  
BIOMEDICAL RESEARCH

# Au-delà de *BRCA* : le déficit du mécanisme de réparation de l'ADN



Mark A. Rubin | University of Bern, Switzerland  
@Rubinlab.unibe.ch or @MarkARubin1



# Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy

Hannah Farmer<sup>1,2\*</sup>, Nuala McCabe<sup>1,2\*</sup>, Christopher J. Lord<sup>2\*</sup>, Andrew N. J. Tutt<sup>2,3</sup>, Damian A. Johnson<sup>2</sup>, Tobias B. Richardson<sup>2</sup>, Manuela Santarosa<sup>2†</sup>, Krystyna J. Dillon<sup>4</sup>, Ian Hickson<sup>4</sup>, Charlotte Knights<sup>4</sup>, Niall M. B. Martin<sup>4</sup>, Stephen P. Jackson<sup>4,5</sup>, Graeme C. M. Smith<sup>4</sup> & Alan Ashworth<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research UK Gene Function and Regulation Group and <sup>2</sup>The Breakthrough Breast Cancer Research Centre Institute of Cancer Research, Fulham Road, London SW3 6JB, UK

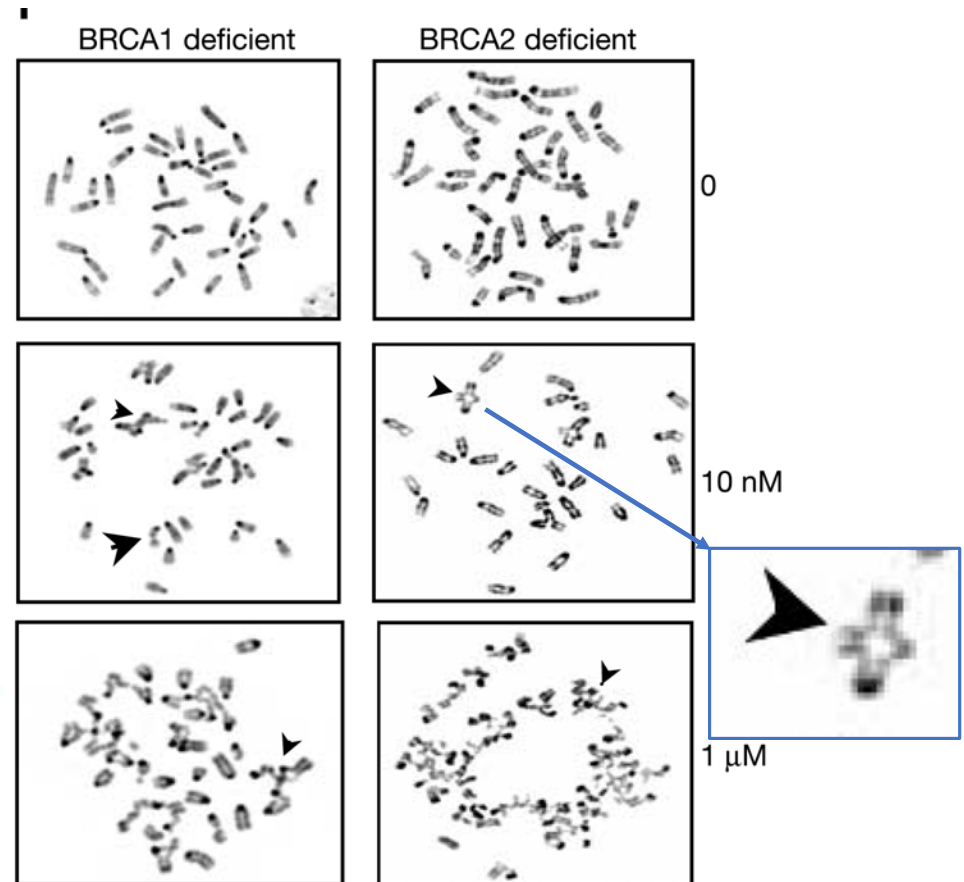
<sup>3</sup>Guy's Hospital, St Thomas' Street, London SE1 9RT, UK

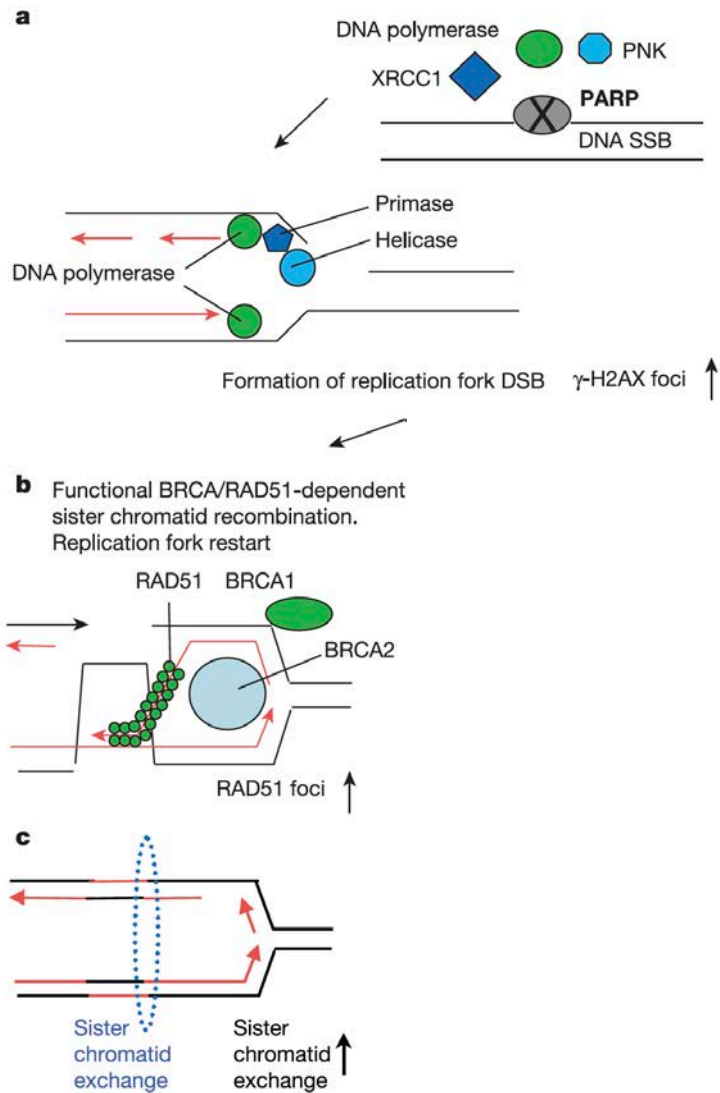
<sup>4</sup>KuDOS Pharmaceuticals Ltd, Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG, UK

<sup>5</sup>Wellcome Trust and Cancer Research UK, Gurdon Institute of Cancer and Developmental Biology, and Department of Zoology, University of Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QN, UK

\* These authors contributed equally to this work

† Present address: Division of Experimental Oncology1, CRO-IRCCS, Aviano 33081 PN, Italy

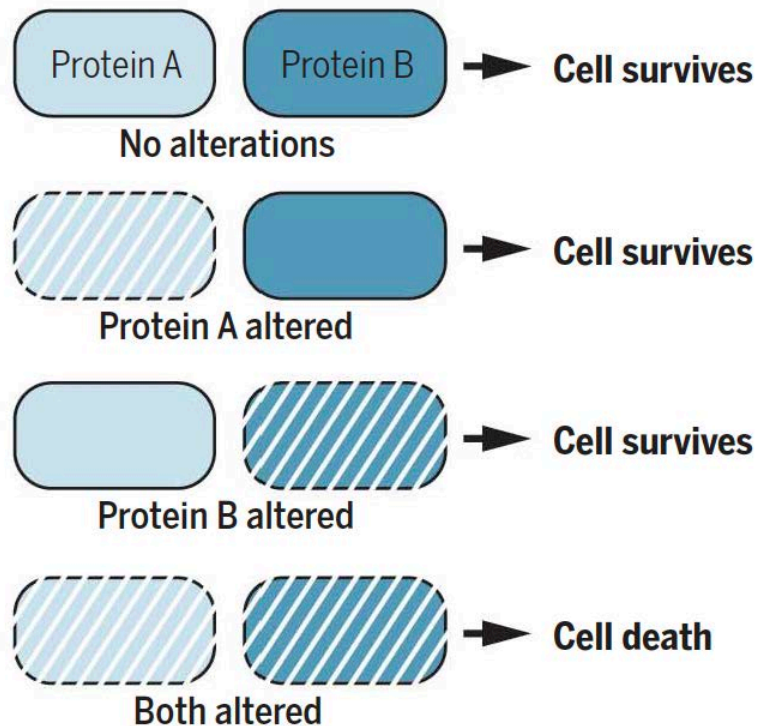




Schématisation des effets sélectifs de l'inhibition de PARP sur les cellules dépourvues de *BRCA1* et *BRCA2*.

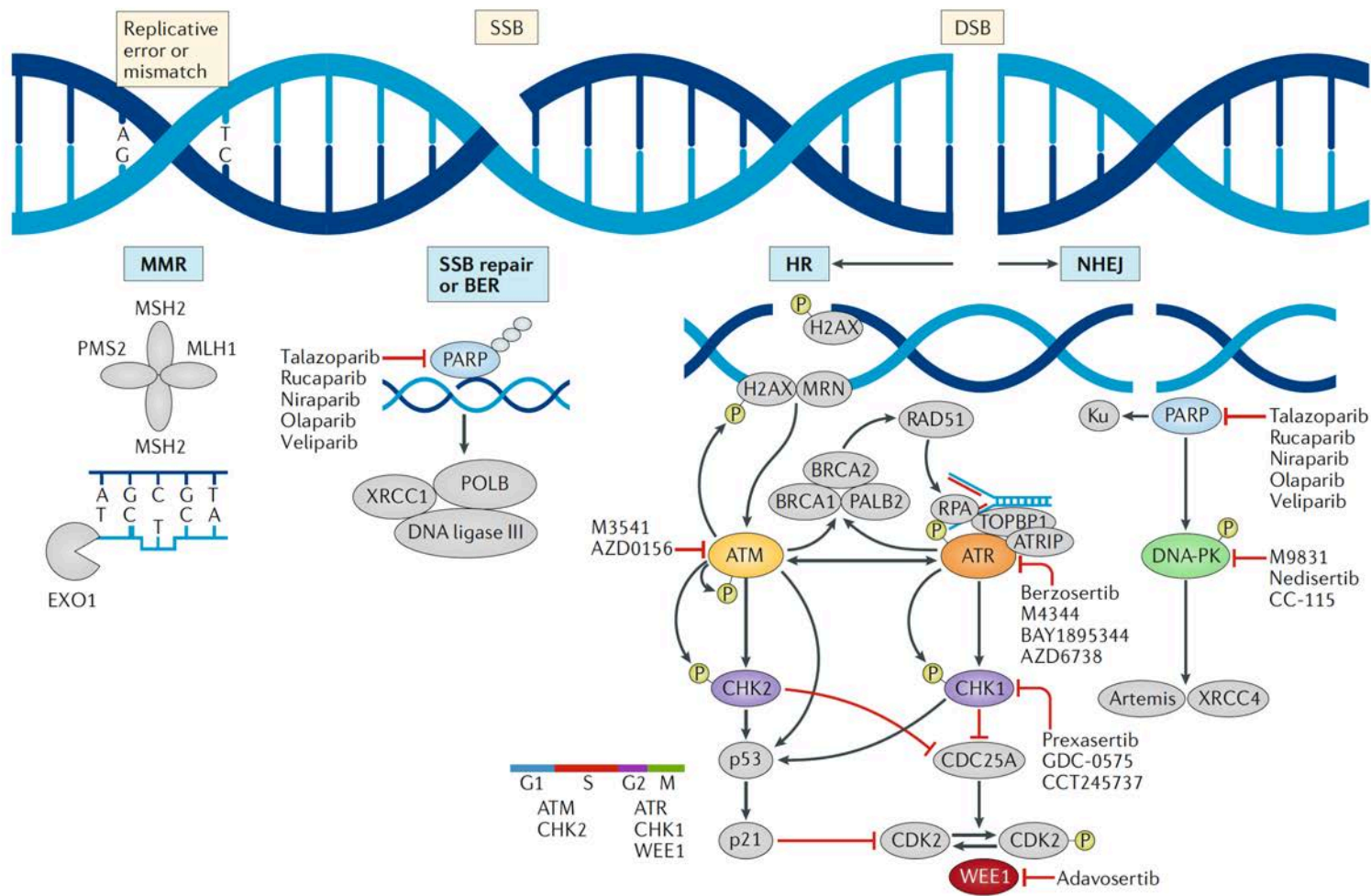
- PARP intervient dans la réparation de l'ADN par excision de base des cassures simple brin engendrés par le stress oxydatif
- L'inhibition de l'activité de PARP empêche la synthèse par les ADN polymérase du brin d'ADN permettant la réparation. Un grand nombre de cassures simple brin de l'ADN persistent et entravent les fourches de réplication de l'ADN, conduisant à l'arrêt de celles-ci et à une cassure double brin de l'ADN.
- En présence de *BRCA1* et *BRCA2* fonctionnels, une fourche de réplication bloquée peut être redémarrée et la réplication de l'ADN peut alors reprendre.
- En l'absence de *BRCA1* ou *BRCA2* fonctionnels, les cassures double brin ne peuvent pas être réparées. Cela provoque des réarrangements complexes des chromatides. Les cellules arrêtent définitivement de proliférer ou subissent une apoptose.

## Qu'est-ce que la létalité synthétique?

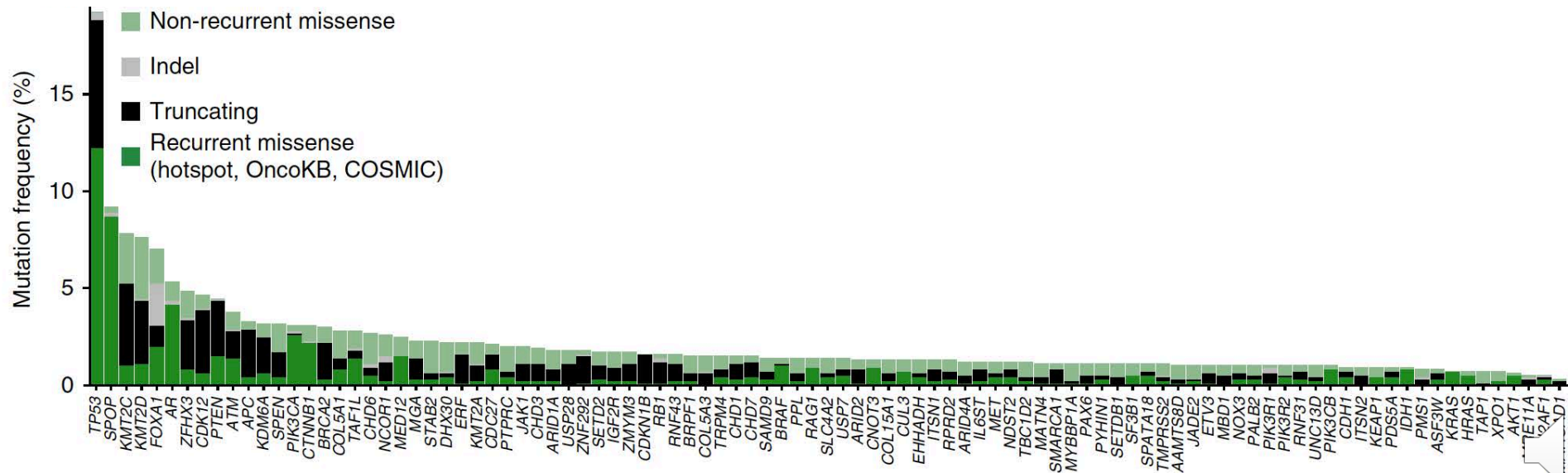


***La létalité synthétique*** se produit lorsque l'altération simultanée de deux gènes ou protéines entraîne la mort cellulaire, tandis que l'altération de l'un ou l'autre gène / protéine seul est viable.



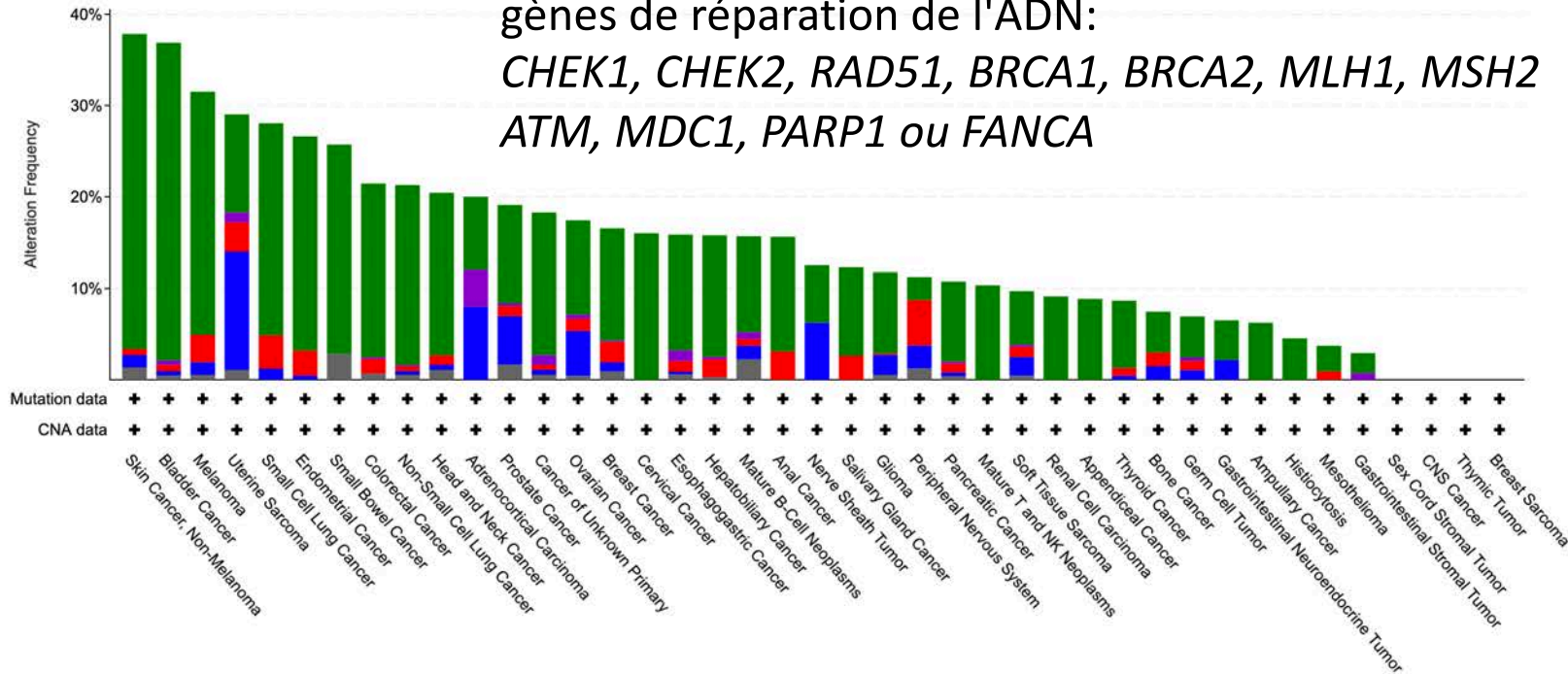


# Une “longue traîne” de mutations (long tail)

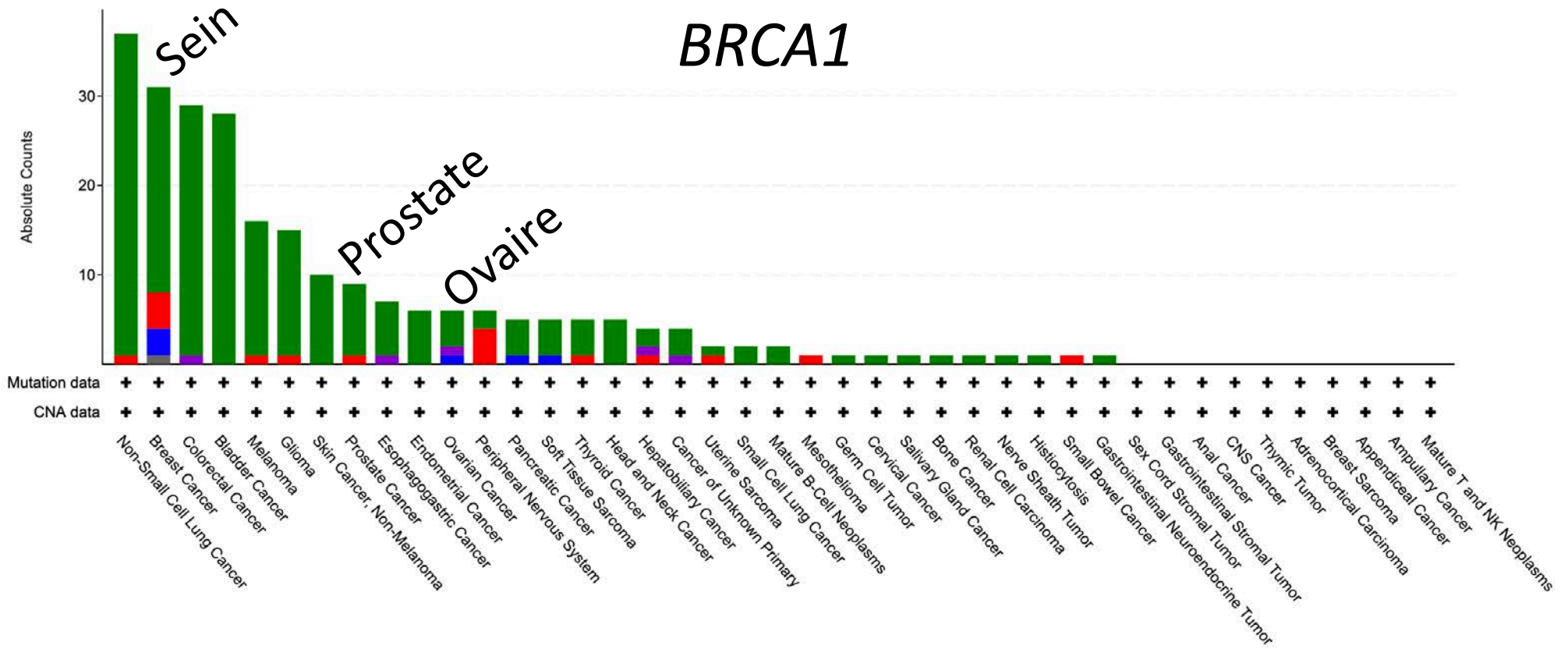


Armenia et al, *Nature Genetics*, 2018

18% des 10336 tumeurs étudiées ont une mutation dans l'un de ces gènes de réparation de l'ADN:  
*CHEK1, CHEK2, RAD51, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, ATM, MDC1, PARP1 ou FANCA*

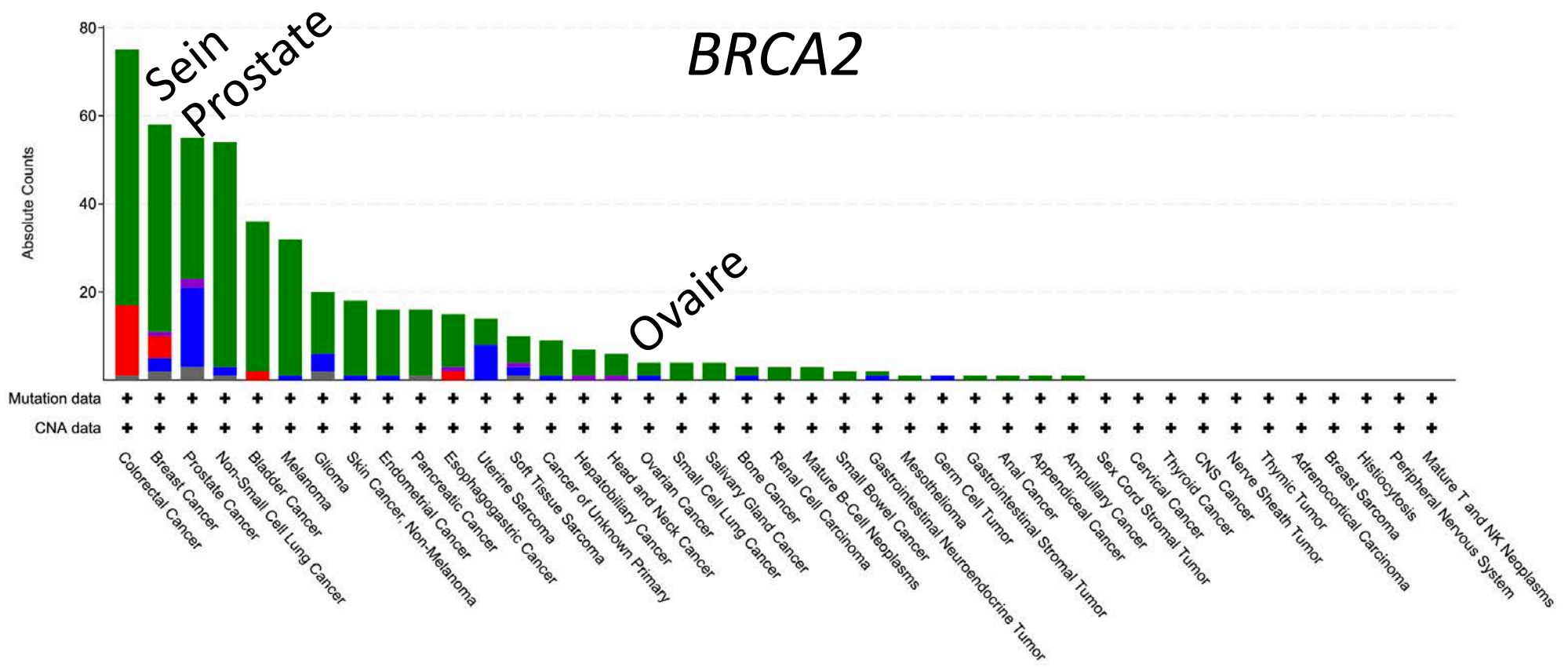


# BRCA1

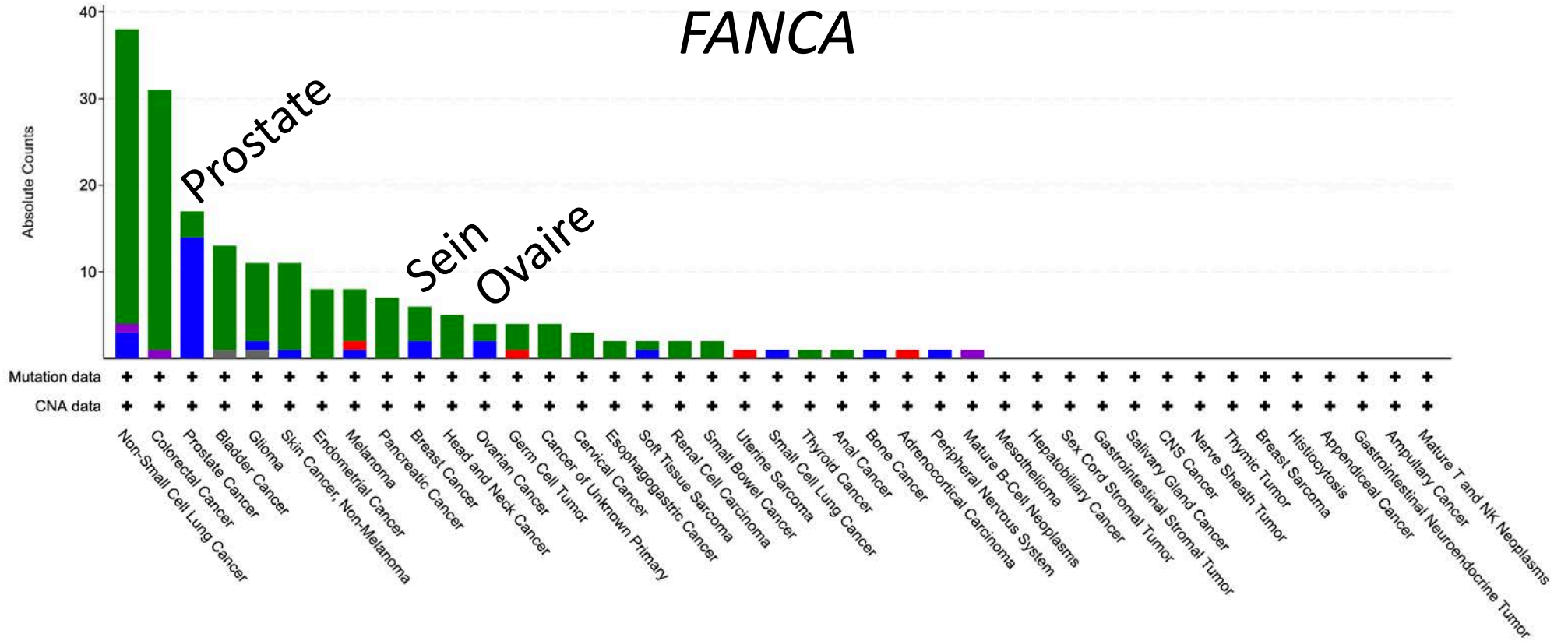




# BRCA2



# FANCA



ORIGINAL ARTICLE

# Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

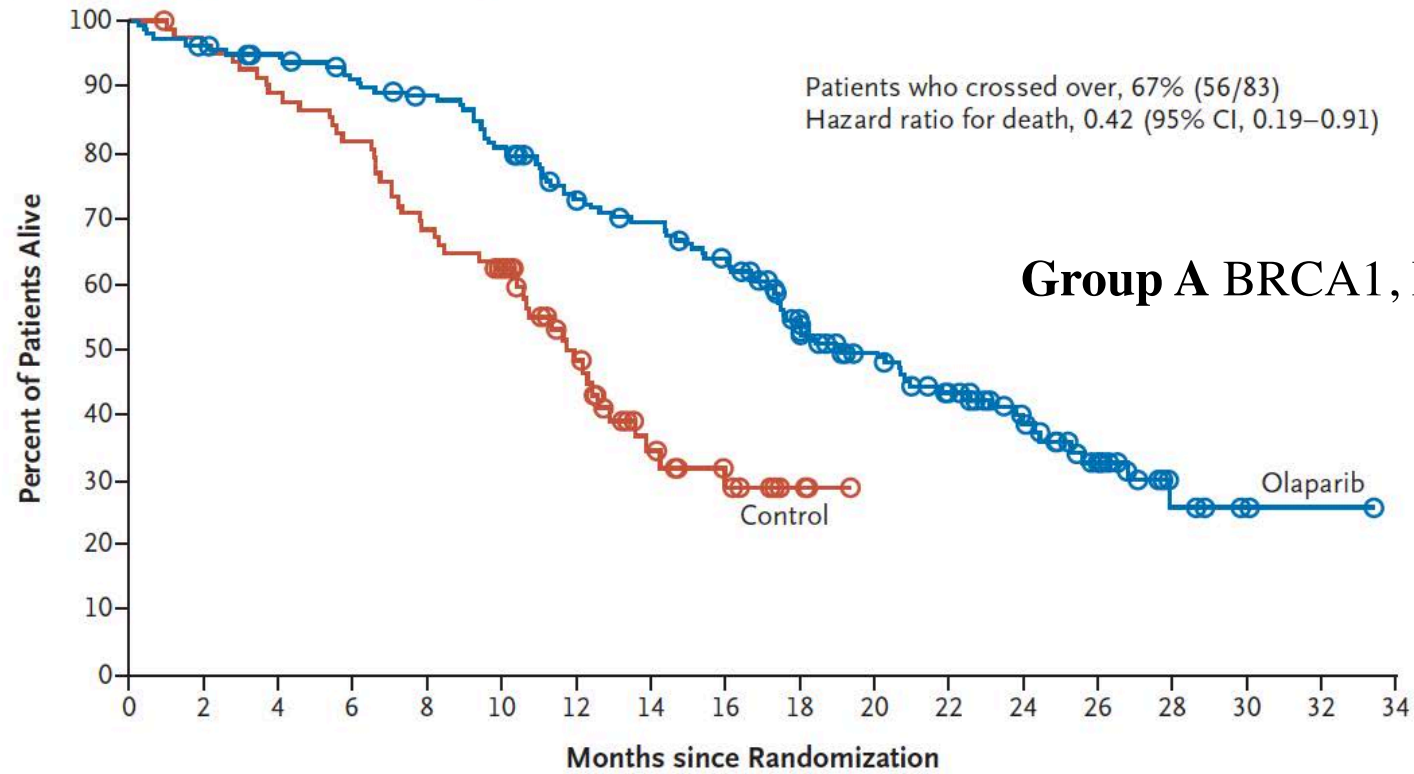
M. Hussain, J. Mateo, K. Fizazi, F. Saad, N. Shore, S. Sandhu, K.N. Chi, O. Sartor,  
N. Agarwal, D. Olmos, A. Thiery-Vuillemin, P. Twardowski, G. Roubaud,  
M. Özgüroğlu, J. Kang, J. Burgents, C. Gresty, C. Corcoran, C.A. Adelman,  
and J. de Bono, for the PROfound Trial Investigators\*

**Group A** BRCA1, BRCA2, ATM

**Group B:** BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL,  
PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, and RAD54L



**B Crossover-Adjusted Analysis of Overall Survival in Cohort A**

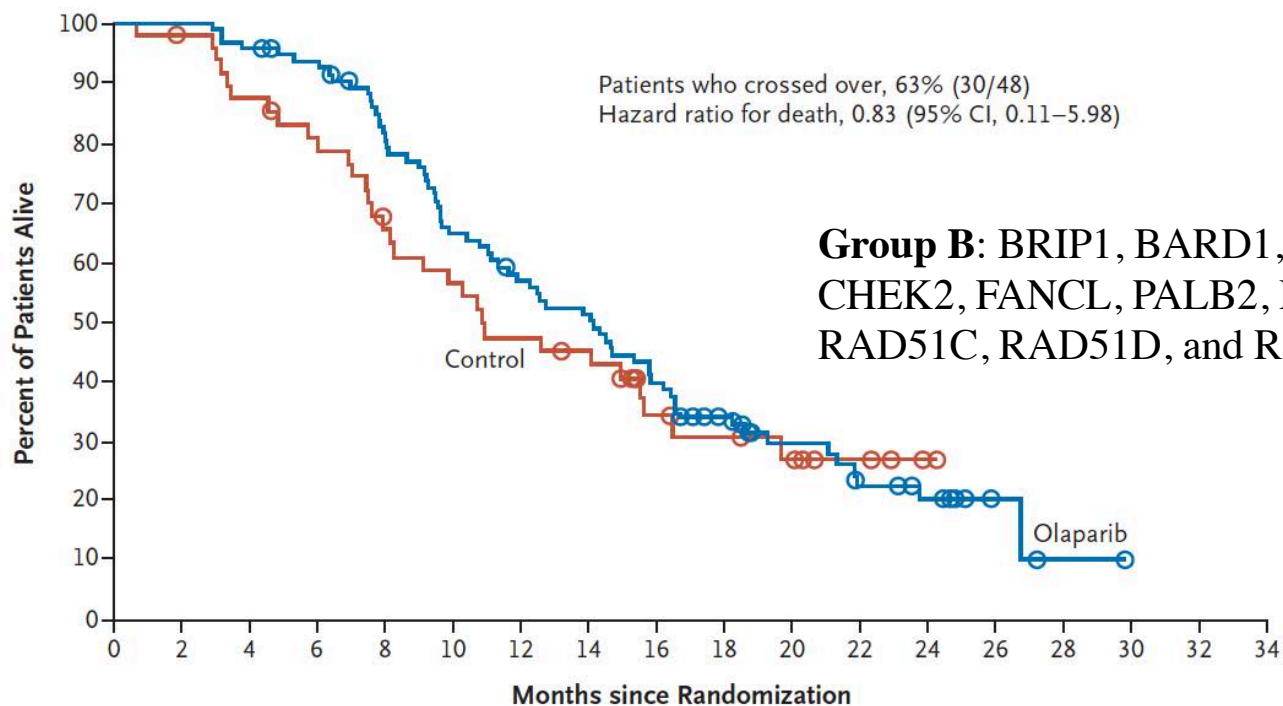


**No. at risk**

Olaparib	162	155	150	142	136	124	107	101	91	71	56	44	30	18	6	2	1	0
Control	83	79	73	67	56	47	29	15	9	3	0	0	0	0	0	0	0	0



**B Crossover-Adjusted Analysis of Overall Survival in Cohort B**



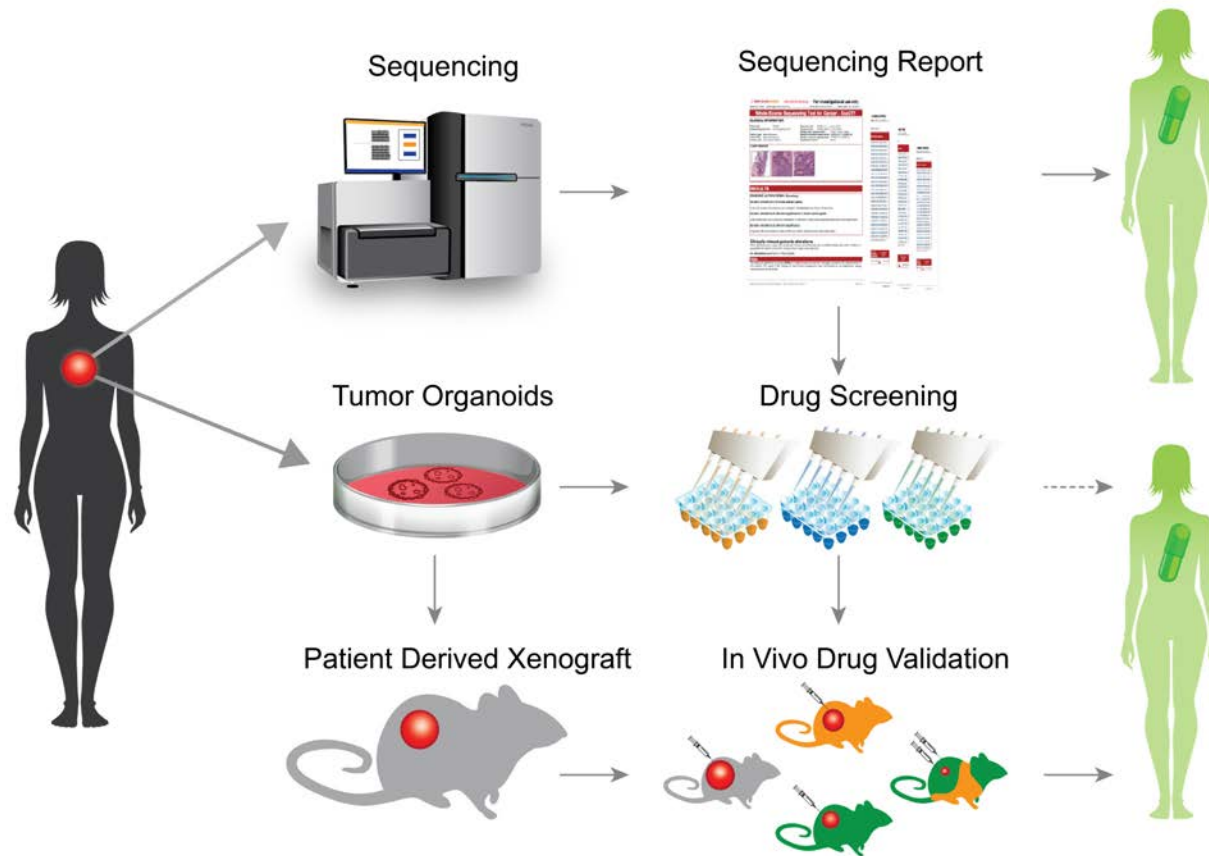
**No. at risk**

Olaparib	94	94	90	86	73	58	50	45	35	25	17	12	9	4	1	0	0	0
Control	48	46	41	37	29	25	21	19	11	9	7	4	1	0	0	0	0	0

Surmonter la “longue traîne” de mutations (long tail)  
dans la planification des essais cliniques: comment les organoïdes  
pourraient-ils aider?



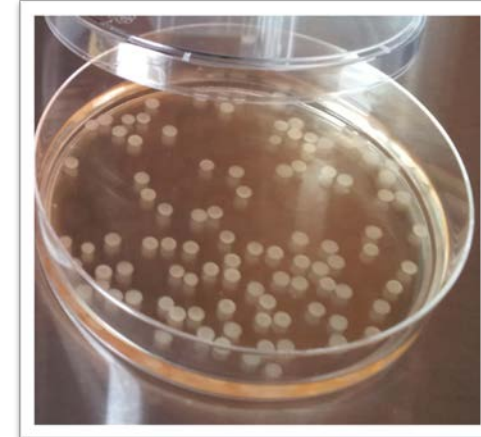
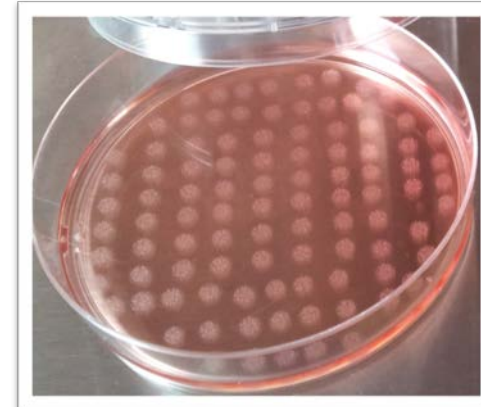
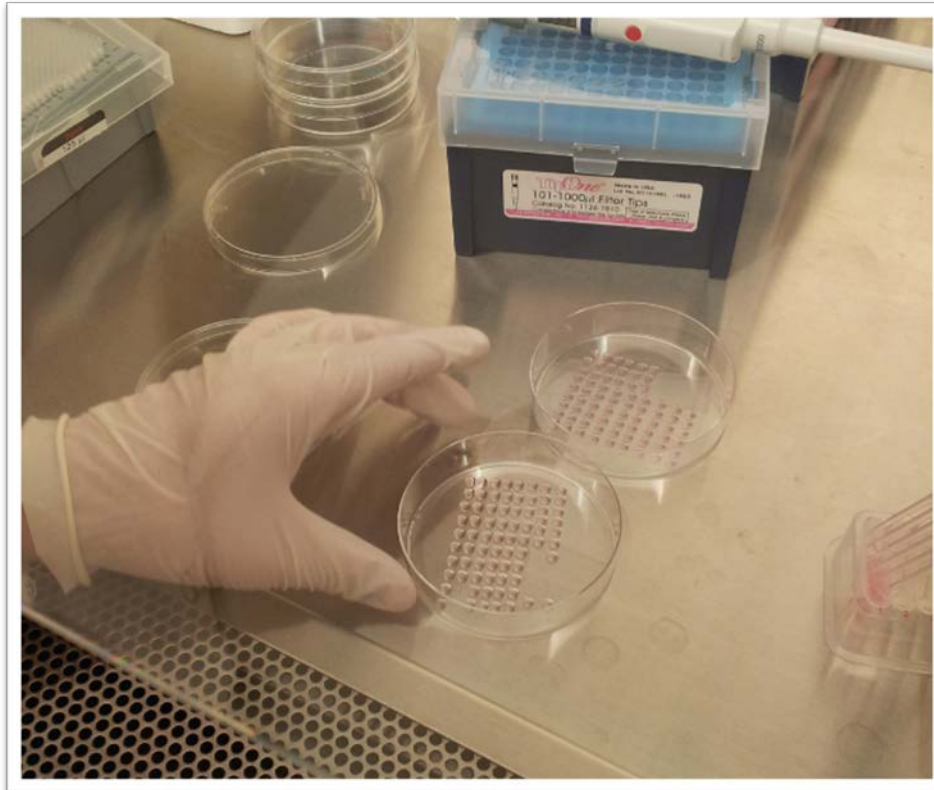
# Des modèles personnalisés pour guider la médecine de précision



Pauli, Hopkins et al., Cancer Discovery 2017 PMID 28331002



# Les organoïdes dans les tests de traitements *in vitro* – production de Mini Sarcome

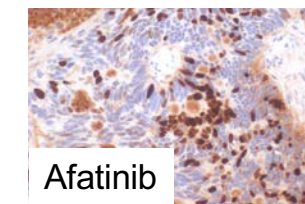
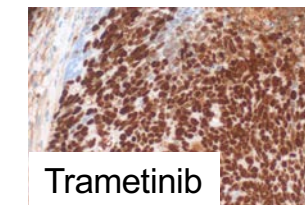
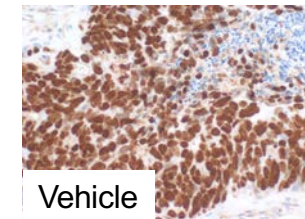
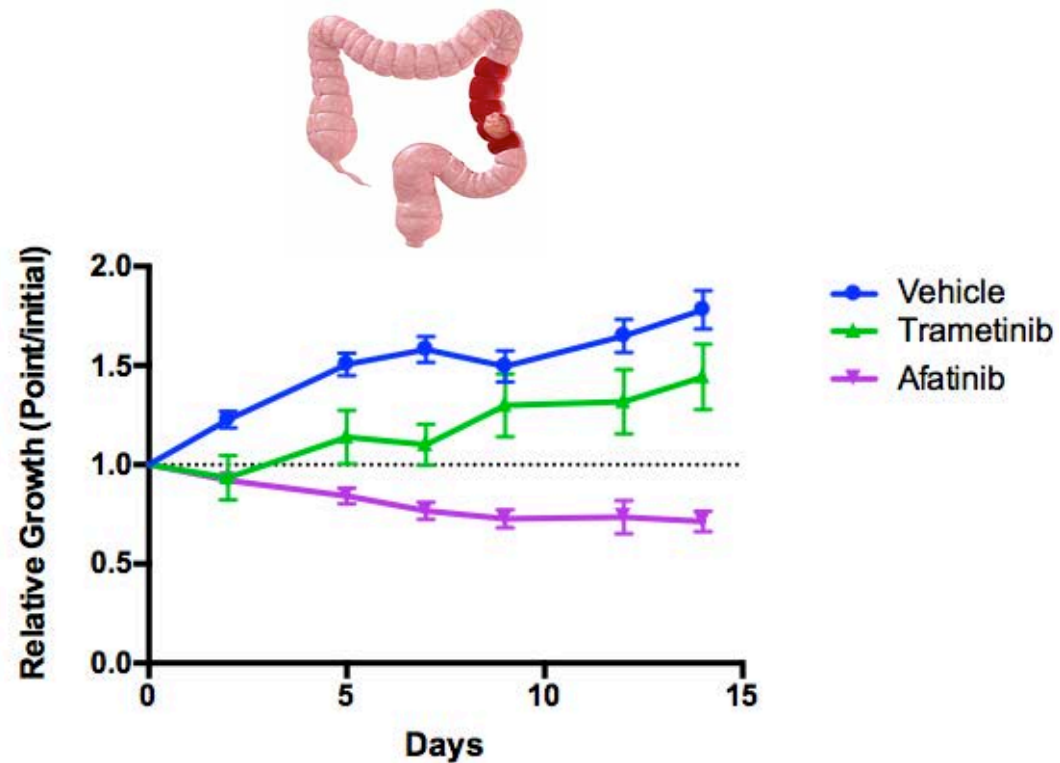


Pauli et al, March 2017





# Xenopatients: validation *in vivo* des potentiels traitements prometteurs



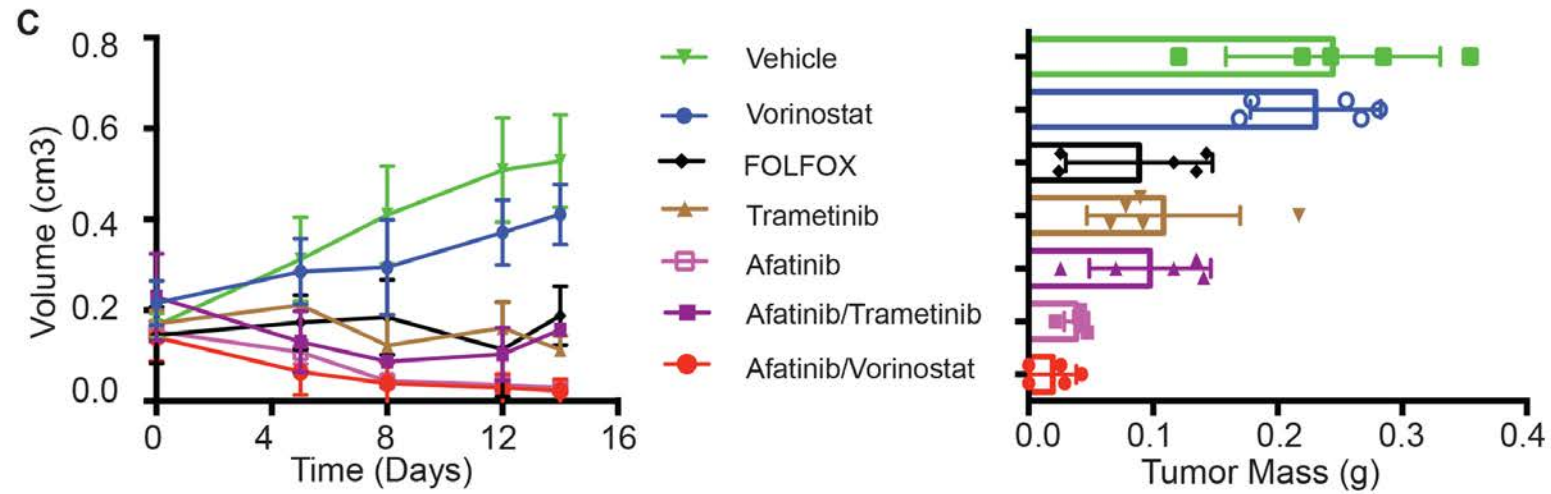
Proliferation Marker: KI67



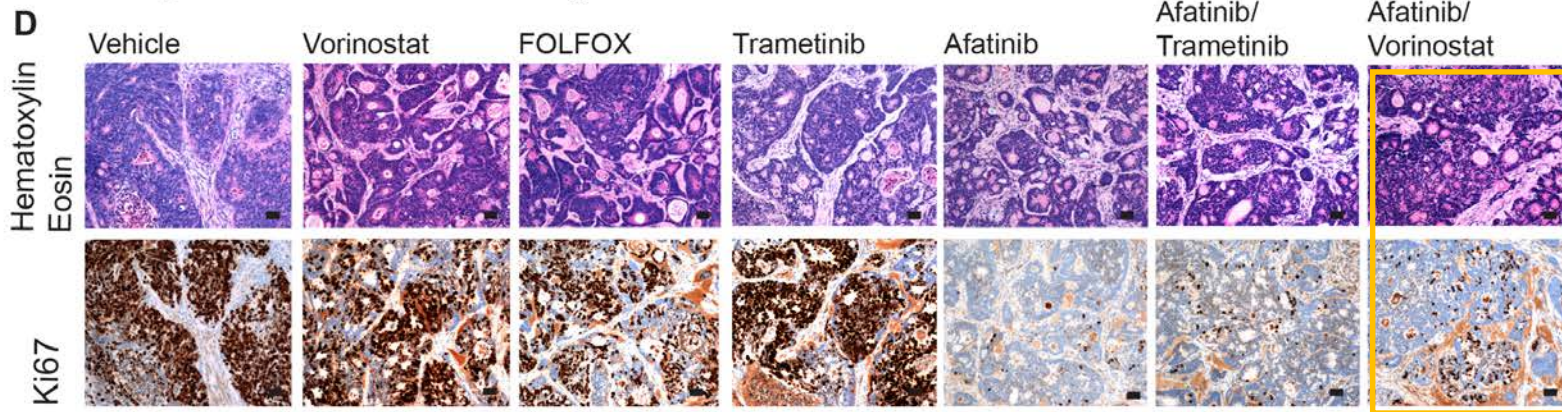
# Meilleure combinaison: HDACi & EGFRi

## Patient D; Colorectal Cancer

Genomic alteration detected: APCmut, APC frameshift



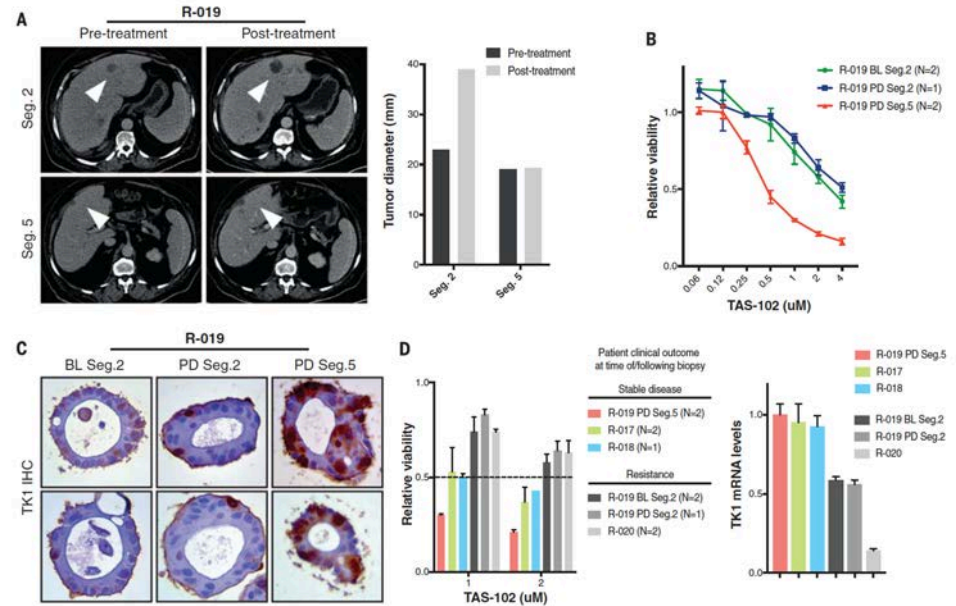
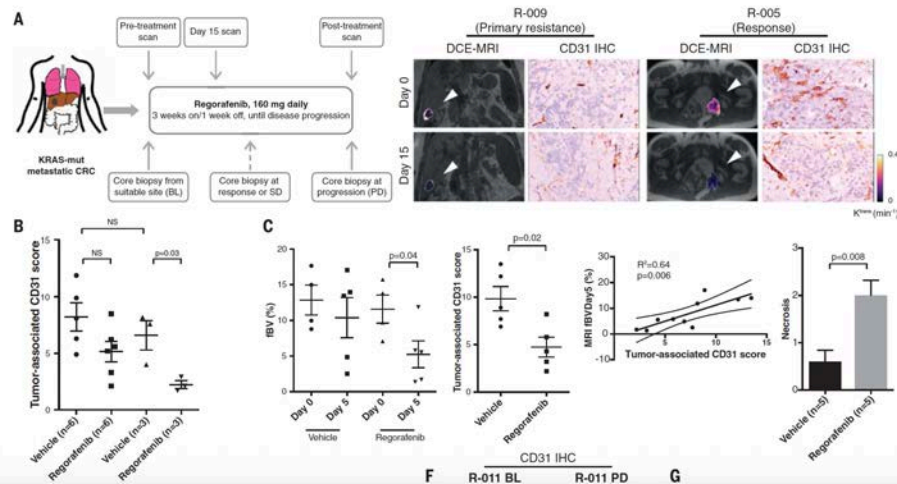
## Patient D; Colorectal Cancer Xenografts under Treatment



## ORGANOIDS

# Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers

Georgios Vlachogiannis,<sup>1</sup> Somaieh Hedayat,<sup>1</sup> Alexandra Vatsiou,<sup>2</sup> Yann Jamin,<sup>3</sup> Javier Fernández-Mateos,<sup>1,2</sup> Khurum Khan,<sup>1,4</sup> Andrea Lampis,<sup>1</sup> Katherine Eason,<sup>1</sup> Ian Huntingford,<sup>1</sup> Rosemary Burke,<sup>5</sup> Mihaela Rata,<sup>3</sup> Dow-Mu Koh,<sup>3,6</sup> Nina Tunariu,<sup>3,6</sup> David Collins,<sup>3</sup> Sanna Hulkki-Wilson,<sup>1</sup> Chanthirika Ragulan,<sup>1</sup> Inmaculada Spiteri,<sup>2</sup> Sing Yu Moorcraft,<sup>4</sup> Ian Chau,<sup>4</sup> Sheela Rao,<sup>4</sup> David Watkins,<sup>4</sup> Nicos Fotiadis,<sup>6</sup> Maria Bali,<sup>3,6</sup> Mahnaz Darvish-Damavandi,<sup>1</sup> Hazel Lote,<sup>1,4</sup> Zakaria Eltahir,<sup>1</sup> Elizabeth C. Smyth,<sup>4</sup> Ruwaida Begum,<sup>4</sup> Paul A. Clarke,<sup>5</sup> Jens C. Hahne,<sup>1</sup> Mitchell Dowsett,<sup>7</sup> Johann de Bono,<sup>8</sup> Paul Workman,<sup>5</sup> Anguraj Sadanandam,<sup>1</sup> Matteo Fassan,<sup>9</sup> Owen J. Sansom,<sup>10</sup> Suzanne Eccles,<sup>5</sup> Naureen Starling,<sup>4</sup> Chiara Braconi,<sup>4,5</sup> Andrea Sottoriva,<sup>2</sup> Simon P. Robinson,<sup>3</sup> David Cunningham,<sup>4</sup> Nicola Valeri<sup>1,4\*</sup>



Our data suggest that PDOs can be exploited for functional genomics to simulate cancer behavior ex vivo and integrate molecular pathology into the decision making process of early-phase clinical trials.

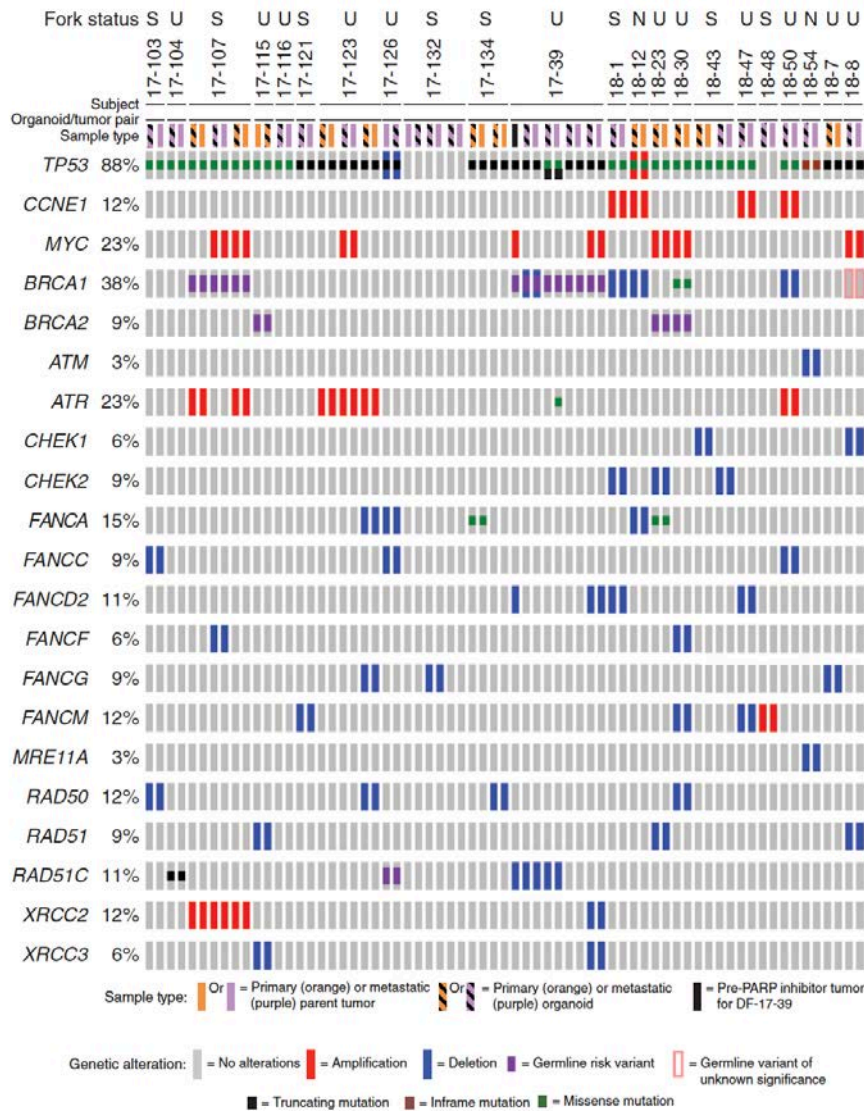
## RESEARCH ARTICLE

# Prediction of DNA Repair Inhibitor Response in Short-Term Patient-Derived Ovarian Cancer Organoids

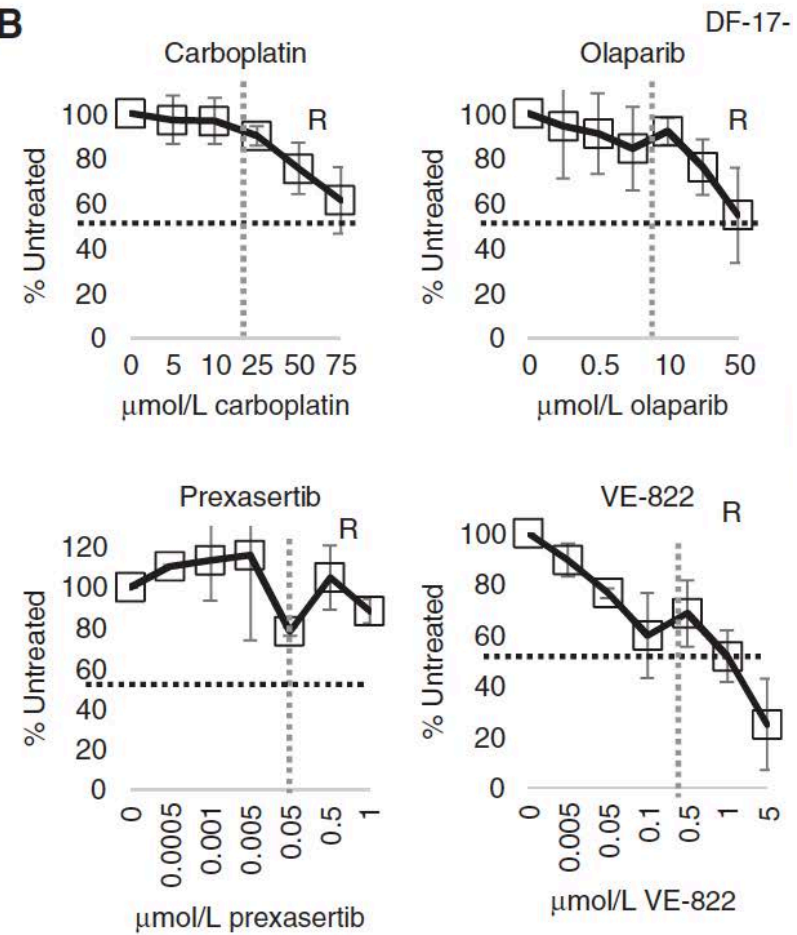
Sarah J. Hill<sup>1,2</sup>, Brennan Decker<sup>2</sup>, Emma A. Roberts<sup>1</sup>, Neil S. Horowitz<sup>3</sup>, Michael G. Muto<sup>3</sup>, Michael J. Worley Jr<sup>3</sup>, Colleen M. Feltmate<sup>3</sup>, Marisa R. Nucci<sup>2</sup>, Elizabeth M. Swisher<sup>4,5</sup>, Huy Nguyen<sup>1,6</sup>, Chunyu Yang<sup>1</sup>, Ryuji Morizane<sup>7</sup>, Bose S. Kochupurakkal<sup>6</sup>, Khanh T. Do<sup>8</sup>, Panagiotis A. Konstantinopoulos<sup>9</sup>, Joyce F. Liu<sup>9,10</sup>, Joseph V. Bonventre<sup>7</sup>, Ursula A. Matulonis<sup>9,10</sup>, Geoffrey I. Shapiro<sup>6,8,10</sup>, Ross S. Berkowitz<sup>3</sup>, Christopher P. Crum<sup>2</sup>, and Alan D. D'Andrea<sup>1,6</sup>



Cancer Discovery 2018



**B**



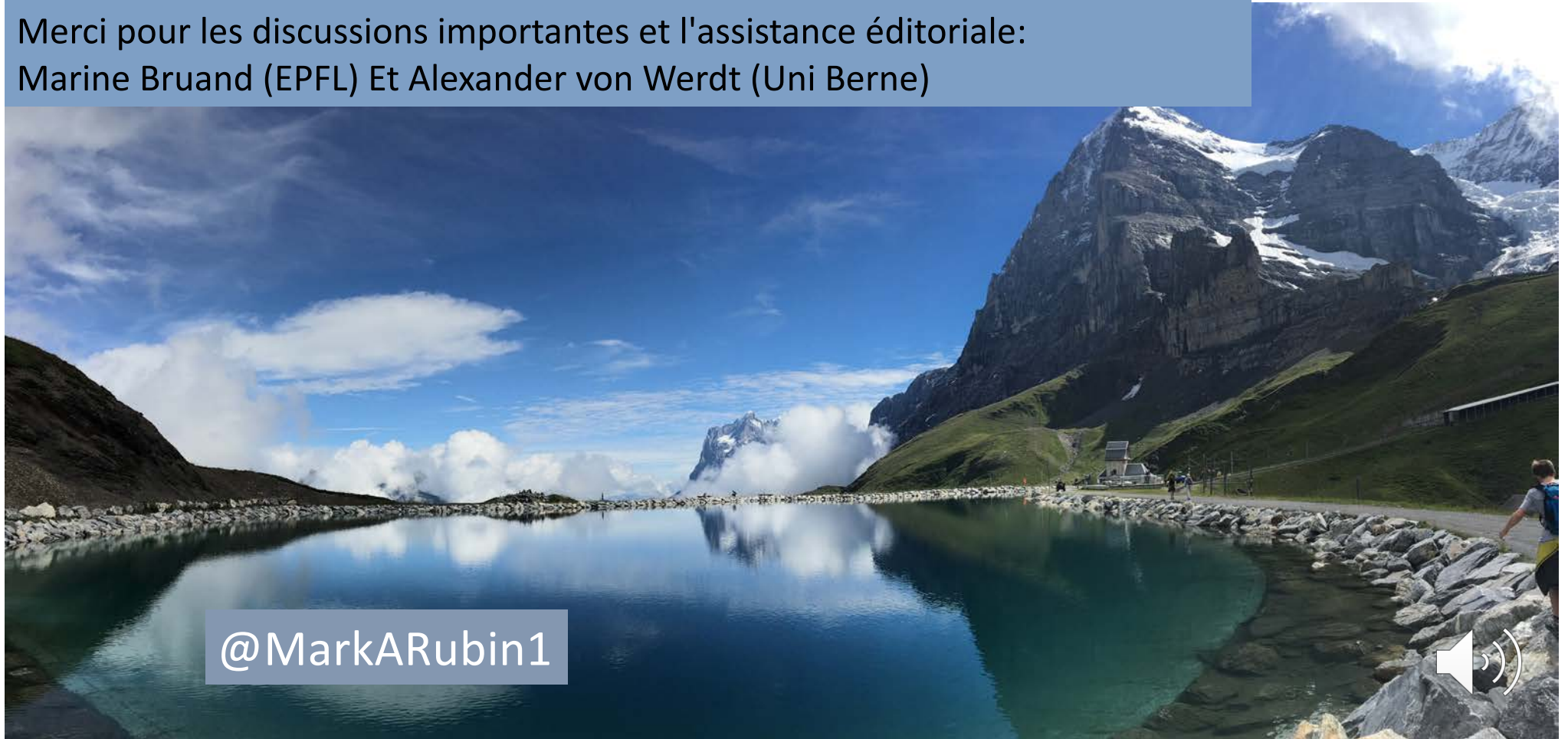
# Résumé

- La recombinaison homologue de l'ADN (HR). Les gènes HR sont **souvent mutés dans le cancer**. Les cellules tumorales évitent alors la mort cellulaire programmée en passant par d'autres voies de réparation de l'ADN.
- L'exploitation de ces mutations communes a apporté une nouvelle approche thérapeutique en ciblant la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), conduisant à une létalité synthétique (SL) et la mort sélective des cellules tumorales.
- Grâce à l'émergence de tests de séquençage de nouvelle génération, il est devenu clair que les mutations des gènes de réparation de l'ADN, tels que *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM*, sont plus courantes que précédemment décrit dans une grande variété de cancers.
- D'autres gènes de réparation de l'ADN sont également mutés mais à une fréquence beaucoup plus faible - ce qui représente une "longue traîne" (long tail) de mutations à fréquence décroissante.
- Par exemple, le cancer de la prostate (PCa) démontre une sensibilité à l'inhibition de PARP (PARPi).
- Le concept BRCAness ne se limite pas au cancer du sein et de l'ovaire mais apparaît dans de nombreux cancers, comme illustré par le PCa.
- De nouveaux tests nécessaires pour exploiter davantage le profil BRCAness des tumeurs



Merci de votre attention!

Merci pour les discussions importantes et l'assistance éditoriale:  
Marine Bruand (EPFL) Et Alexander von Werdt (Uni Berne)



@MarkARubin1