

Zielgerichtete Therapie mit Olaparib bei BRCA1/2- Mutationsträgerinnen

Prof. Dr. med. Brigitte Schlegelberger

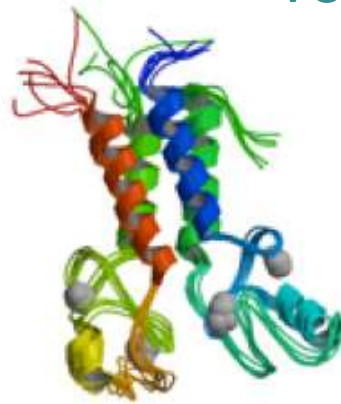
Institut für Humangenetik



Medizinische Hochschule
Hannover

Olaparib

Zulassung in Europa: Rezidiv eines Platin-sensitiven Ovarialkarzinoms mit **somatischer oder Keimbahnmutation** von BRCA1/2



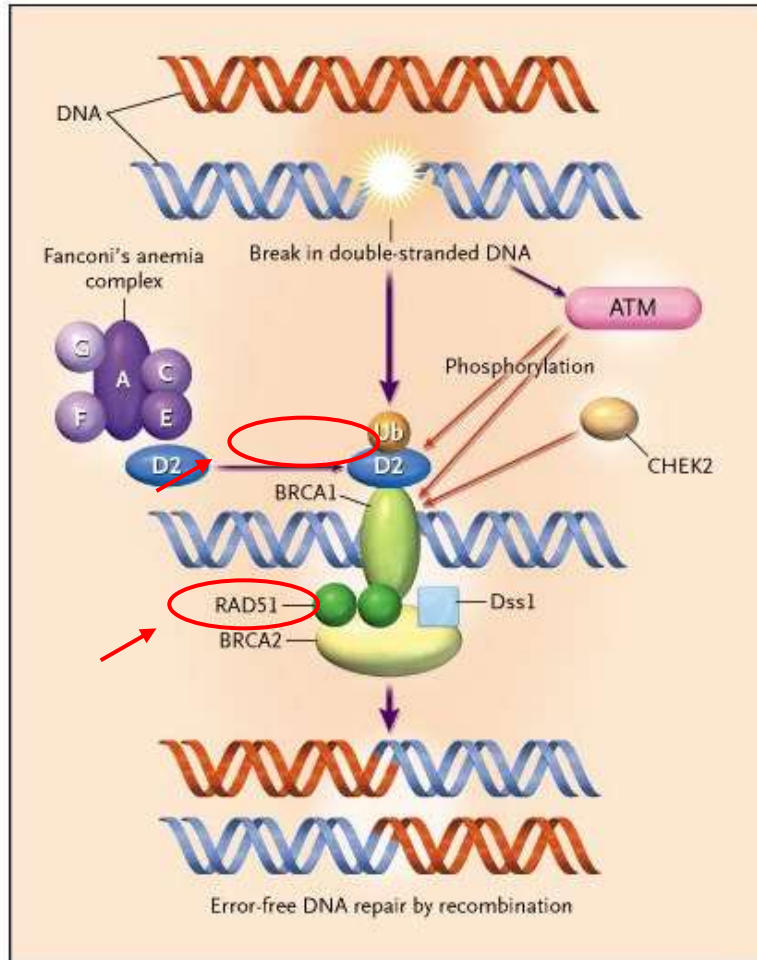
**BRCA1
Protein**



**BRCA2
Protein**

Zulassung in USA: ...mit **Keimbahnmutation** von BRCA1/2

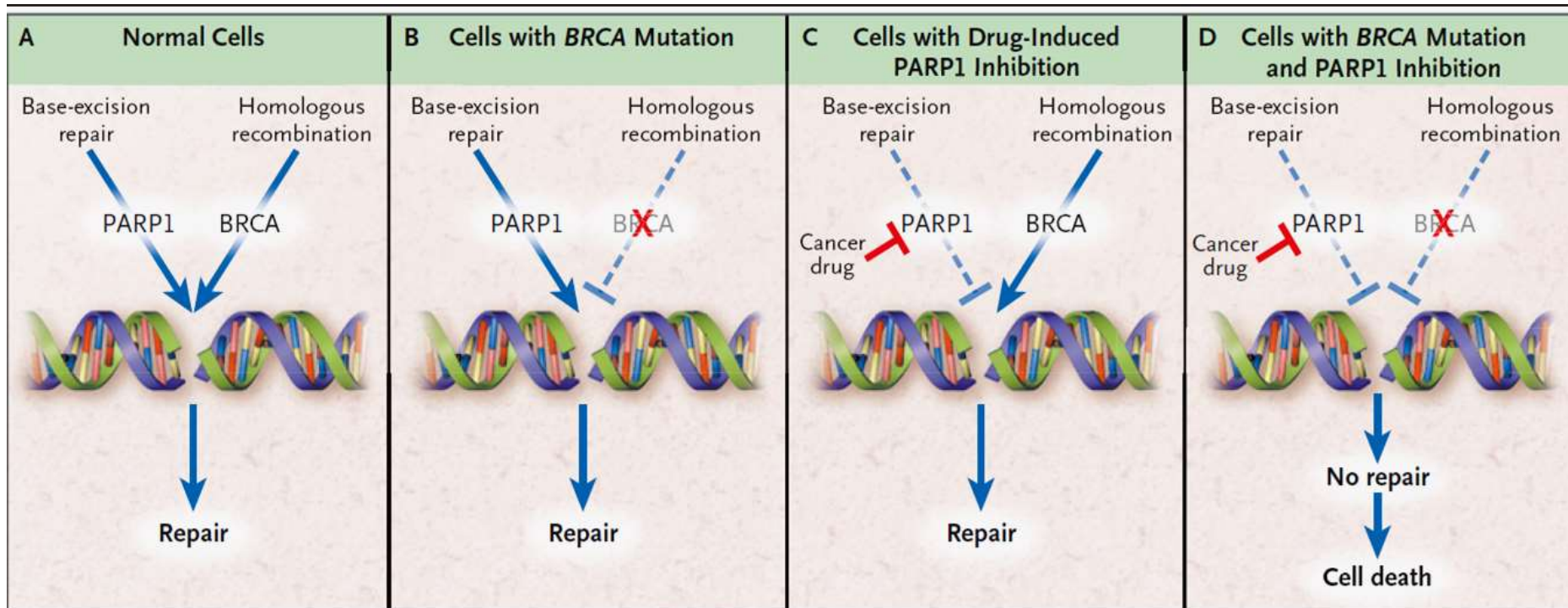
BRCA1/2: Schlüsselproteine in der Antwort auf DNA-Schädigung



Fehlerfreie Reparatur von DNA -
Doppelstrangbrüchen durch
homologe Rekombination

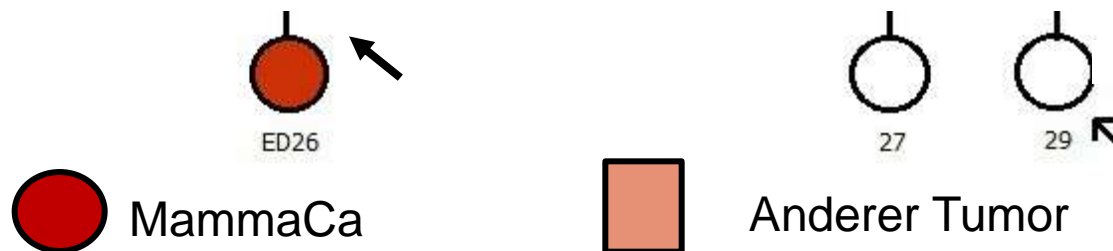
aus: Venkitaraman AR, 2003, NEJM

Zielgerichtete Therapie mit PARP-Inhibitoren (Olaparib)



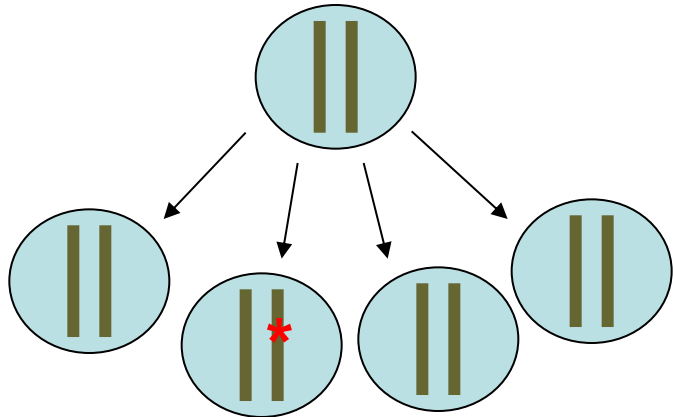
BRCA1-Keimbahn-Mutation in Familie mit erblichem Mamma- und Ovarialkarzinom

- **Klare Kriterien aufgrund der Stammbaum-Information**
 - Junges Erkrankungsalter
 - Häufung von Brust- und Eirstockkrebs
 - Mehrfache Tumoren
- **Risiko-Vorhersage für gesunde Verwandte**
 - 1:68 im Durchschnitt versus 1:2 für BRCA1-Mutationsträgerinnen
- **Effektive Prävention**
 - > Empfehlung der prophylaktischen Entfernung von Eierstöcken und Eileiter um das 40.Lebensjahr

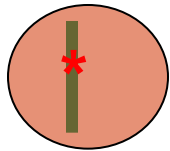


Somatische - Keimbahnmutation

Normales Individuum



Somatische Mutation



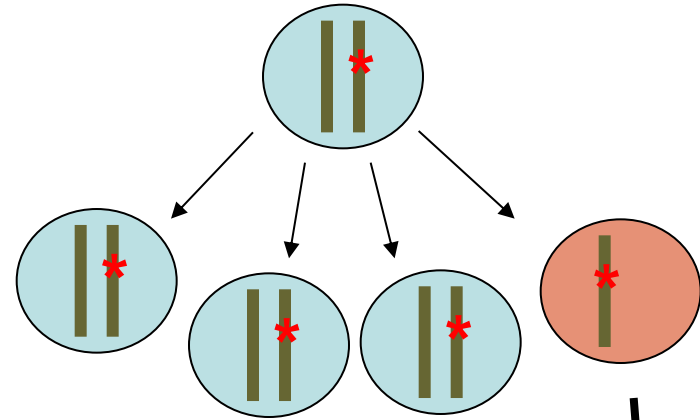
Normalallel?

-> Verlust?

-> 2. Mutation?

-> Methylierung?

Individuum mit **BRCA1** Mutation



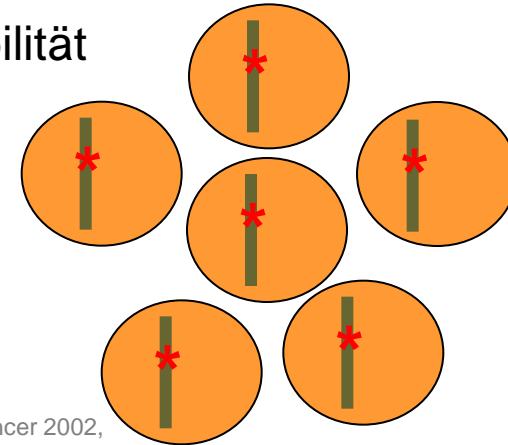
Verlust des Normalallels

-> "rate limiting"

-> Genomische Instabilität

Klonale Selektion

-> Tumorentwicklung



King TA et al. Ann Surg Oncol 2007,
Staff S et al. GCC 2000, Osorio A et al Int J Cancer 2002,
Simon R, Zhang X Int J Cancer 2008

Nachweis somatische - Keimbahnmutation

Tumorgewebe

- Paraffiniertes Gewebe (FFPE)



*Keine Kühlung erforderlich
Versand per TNT
Abholung in der Praxis/ Klinik
Kosten werden vom Labor
getragen*

Blut

10ml EDTA-Blut

Wangenschleimhaut- abstriche

(2. Probe)



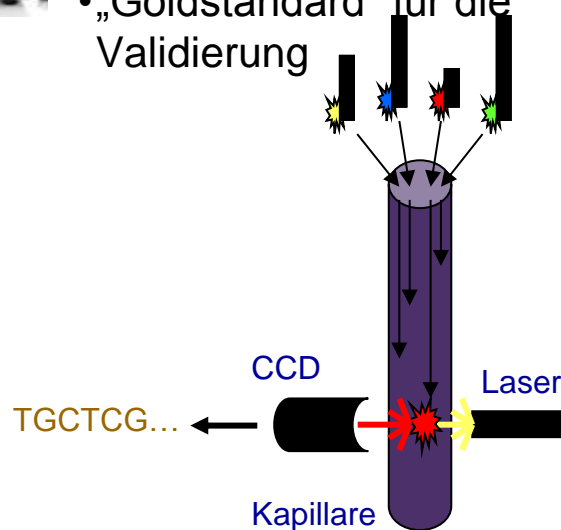
FFPE - Formalin-Fixed Paraffin Embedded

DNA-Sequenzierung

Sequenzierung nach Sanger

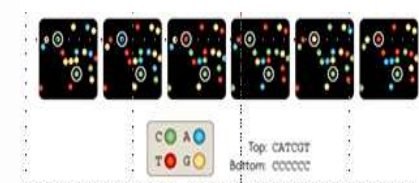
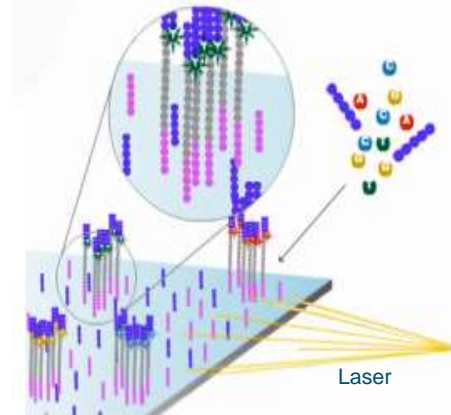


- Sequentielle Sequenzierung eines Gens in mehreren DNA Fragmenten
- Genveränderungen in >20% der Zellen
- „Goldstandard“ für die Validierung

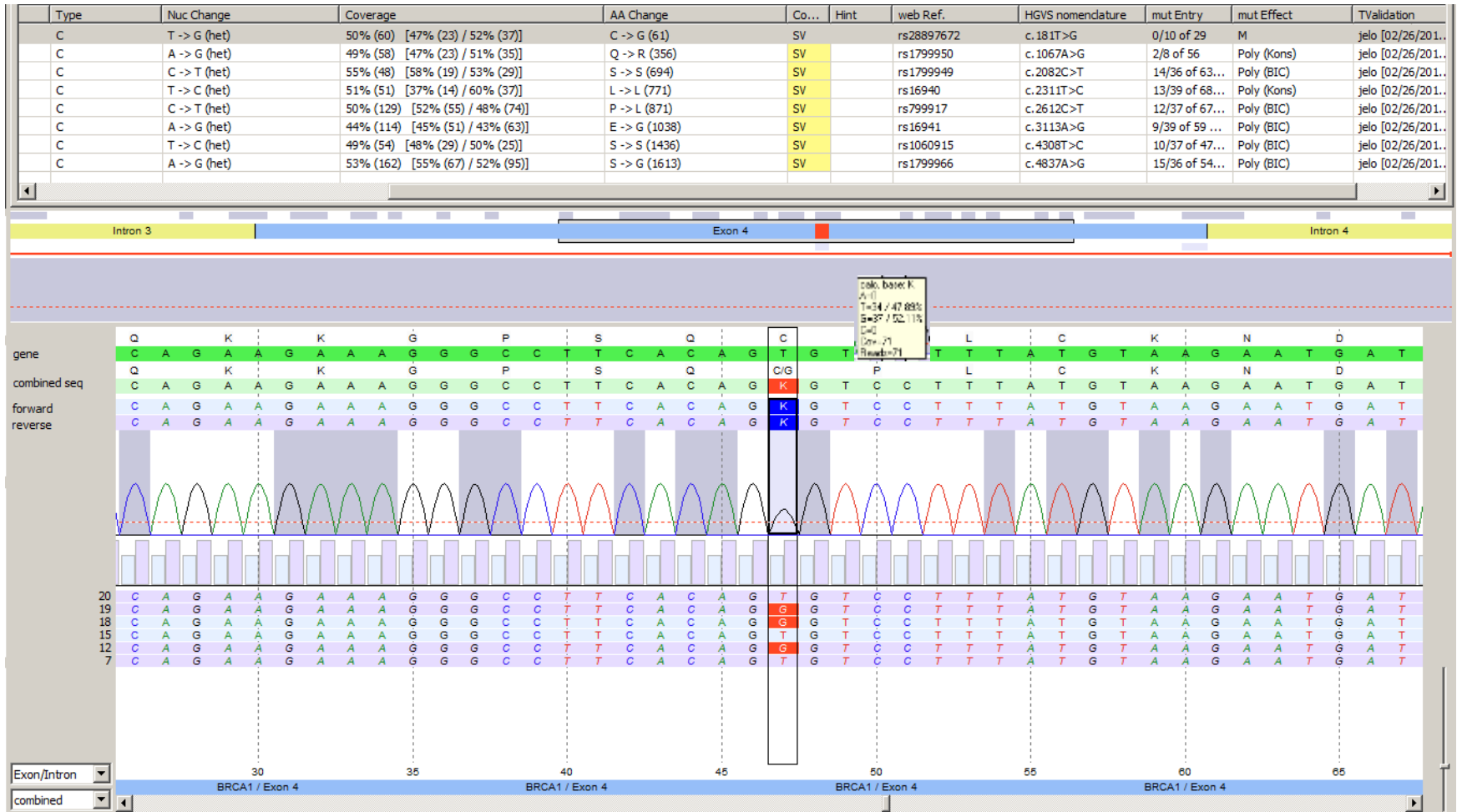


Next-Generation-Sequencing (NGS)

- Massive, parallele Sequenzierung
- Gleichzeitige Untersuchung mehrerer Gene bei >10 Patienten
- Bei entsprechender Sequenziertiefe Erfassung kleiner Klone <20% der Zellen



Ergebnis Next-Generation-Sequenzierung: Austausch einer Base T>G im *BRCA1*-Gen



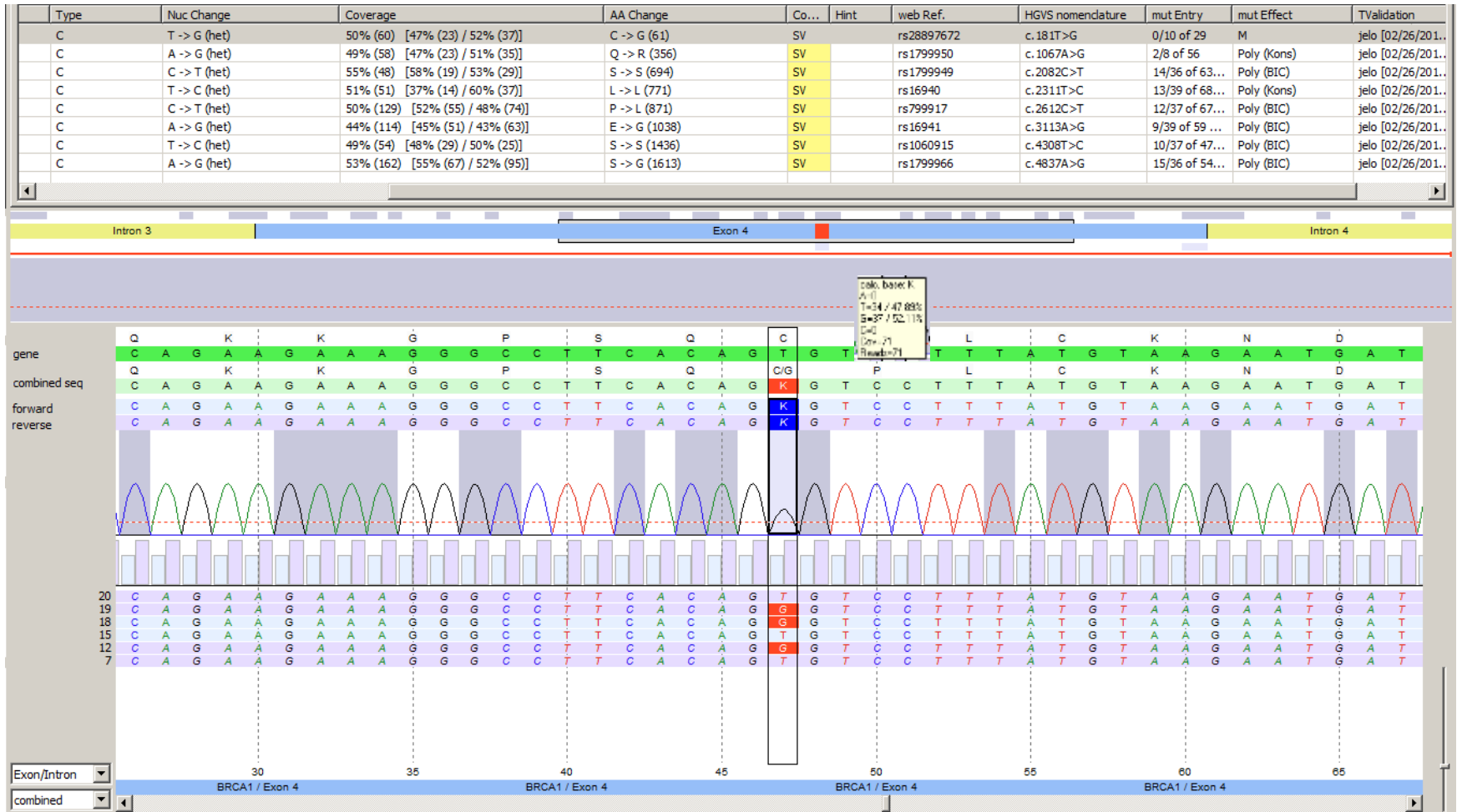
Bedeutung von Sequenzveränderungen

- **SNP** (Single Nucleotide Polymorphism), Normvariante -> **kein deutlich erhöhtes Risiko**
- **pathogene Mutation**, Veränderungen, die mit dem gehäuften Auftreten von Brustkrebs oder Eierstockkrebs in einem ursächlichen Zusammenhang stehen -> **deutlich erhöhtes Risiko**
- **VUS** (Variante unklarer Signifikanz), Normvariante oder Mutation, keine definitive Aussage möglich; -> **unklar**

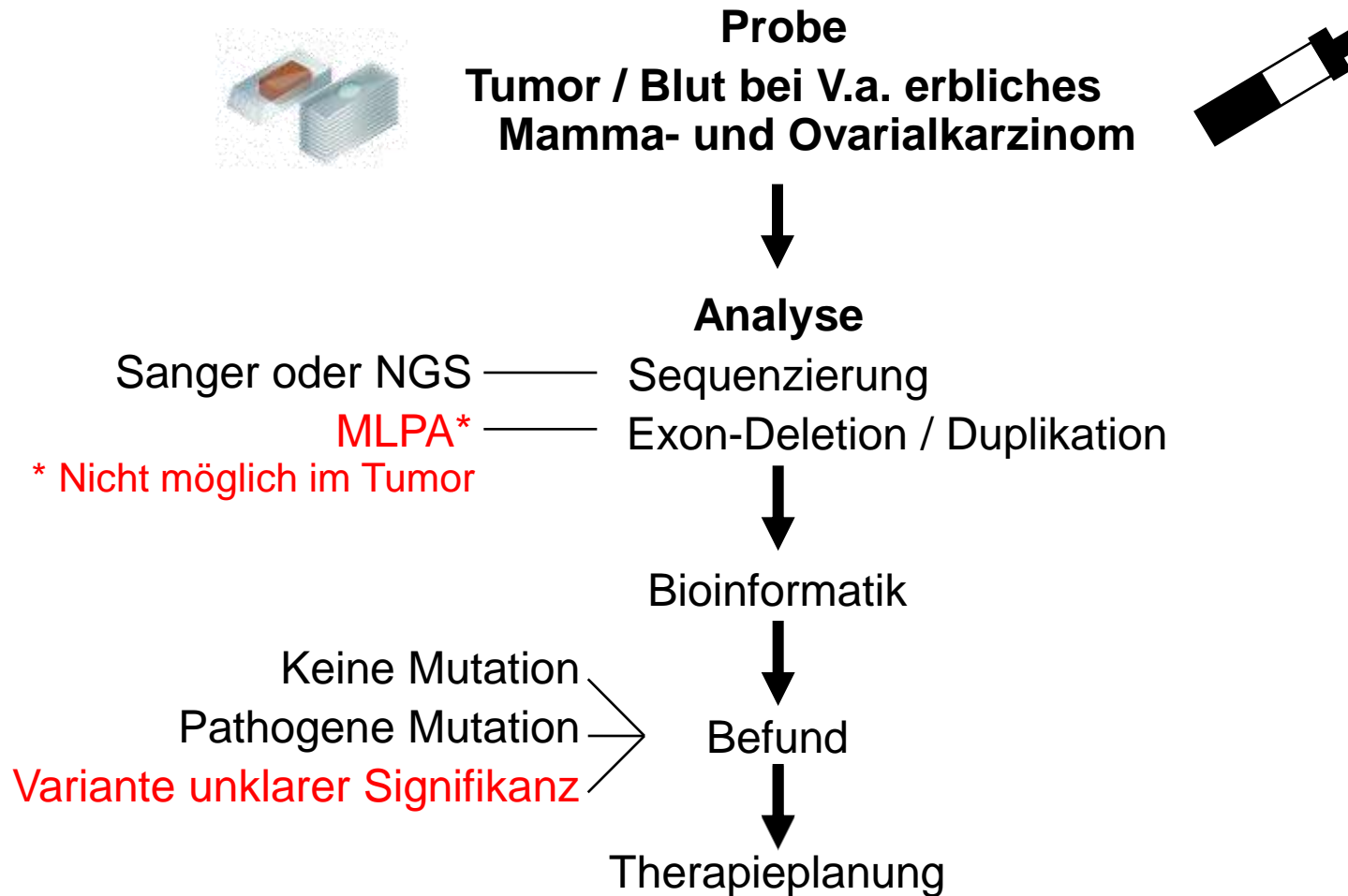
Varianten unbekannter Signifikanz (VUS): Beurteilung im genetischen Befund

- **Einteilung in 5 IARC Klassen:**
 - Klasse 1-2: (wahrscheinlich) *nicht* pathogen
 - Klasse 4-5: (wahrscheinlich) pathogen
 - Klasse 3: unklar -> keine klinischen Entscheidungen abzuleiten
- Daten aus der Literatur
- große Datenbanken (Deutsches Konsortium Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom)
- Segregation in der Familie
- Funktionelle Relevanz durch (*in silico*) Analyse
 - Funktionell wichtige Proteindomänen
 - Konformationsänderung
 - Evolutionäre Konservierung
 - Potentielle Spleiß-Effekte
 - Hetero-/ Homozygotie, cis/trans

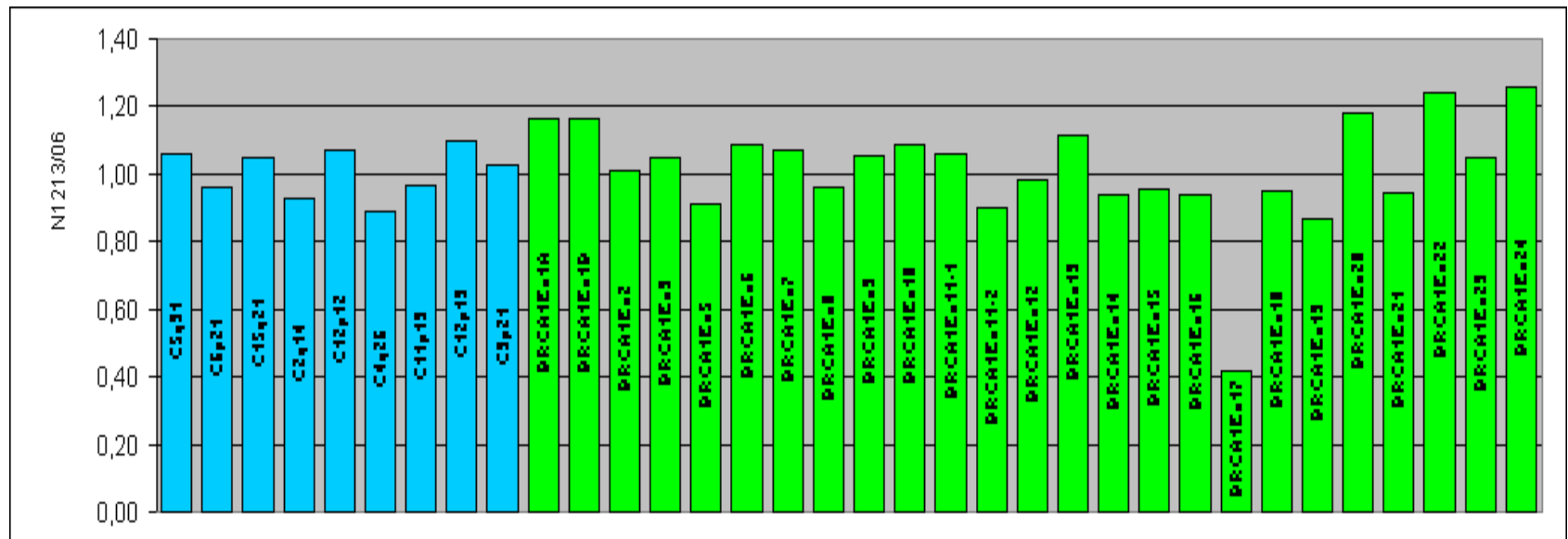
Nachweis der pathogenen Missense-Mutation im *BRCA1*-Gen c.181T>G;p.(Cys61Gly) (heterozygot) mittels NGS



Ablauf BRCA-Diagnostik



Pathogene Keimbahnmutation: nicht nachweisbar mit NGS (im Tumor!)



MLPA-Analyse: Deletion des Exons 17 im *BRCA1*-Gen

Zentrum Erblicher Brust- und Eierstockkrebs Hannover

Sprecherin: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger

Humangenetik

Caroline Scholz
Susanne Morlot
Patricia Steiner
Sandra Leutloff
Hannah Wallaschek
Bernd Auber
Tim Ripperger
Doris Steinemann

Radiologie

Stefanie Pertschy
Frank Wacker

Frauenklinik

Ursula Hille-Betz
Tjung-Won Park-Simon
Peter Hillemanns

Pathologie

Hans Kreipe
Ulrich Lehmann-Mühlenhoff

Psychosomatik in der Frauenheilkunde

Sophia Holthausen-Markou



Förderprogramm "Forschung zu den ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der Molekularen Medizin"



BRCA-Netzwerk

Andrea Hahne