

Mutations du système BRCA  
HRD : Homologous recombination deficiency  
Système PARP

Quelques explications

DR David Coeffic

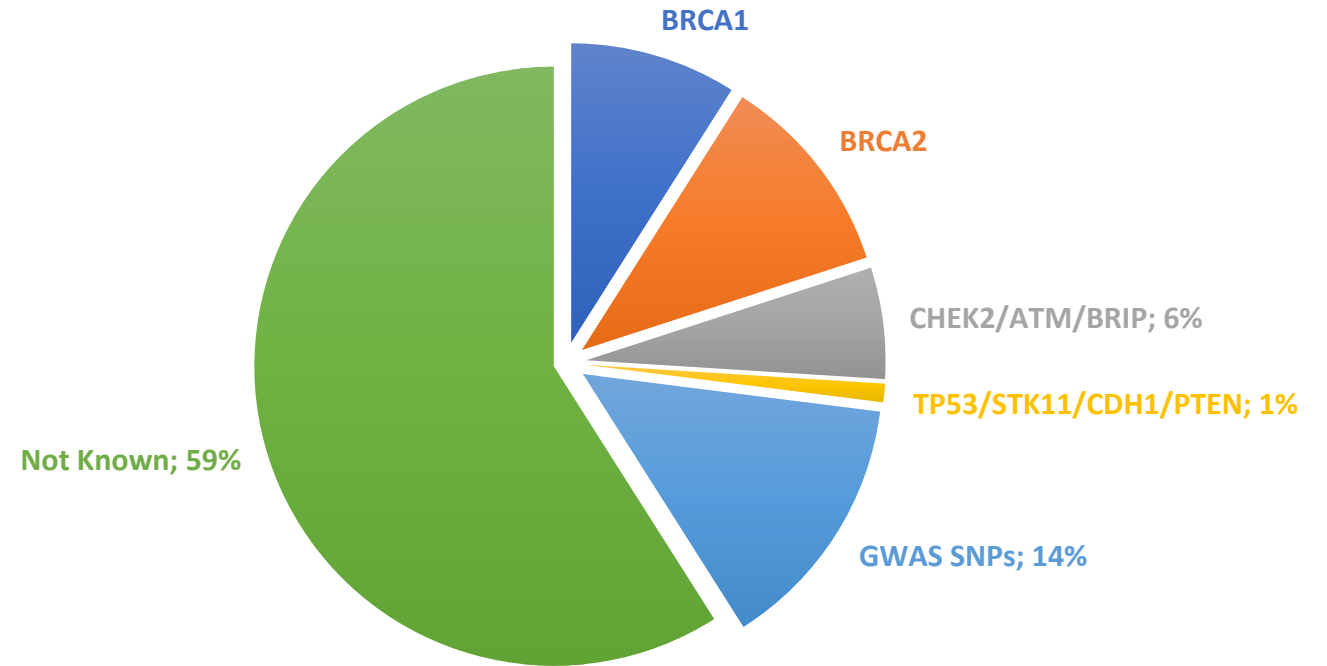
# LIENS D'INTERET

- AstraZeneca
- Pfizer
- Roche
- BMS
- GSK

# Les mutations BRCA dans les cancers du sein

Les mutations BRCA1 et BRCA2 représentent ~20–25% des cancers du sein héréditaires et environ 5–10% de tous les cancers

ATM=ataxia-telangiectasia mutated; BRCA=breast cancer susceptibility gene; BRIP=BRCA1-interacting protein 1; CASP8=caspase-8; CHEK2=checkpoint kinase 2; FGFR2=fibroblast growth factor receptor 2; LSP1=lymphocyte-specific protein; MAP3K1=mitogen-activated kinase kinase kinase 1; PALB2=partner and localizer of BRCA2; PTEN=phosphatase and tensin homolog; STK11=serine/ threonine kinase 11; TNRC9=trinucleotide-repeat-containing 9; TP53=tumor protein 53; 2q35=chromosomal region 2q35; 5p12=chromosomal region 5p12; 8q24=chromosomal region 8q24.



Easton DF, et al. *Breast Cancer Res.* 1999; 1(1):14–17.  
Campeau PM, et al. *Hum Genetics.* 2008; 124(1):31–42.  
National Cancer Institute. *BRCA1 and BRCA2: Cancer risk and genetic testing.* <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>. Accessed December 2, 2017.  
Romero-Laorden N, et al. *Curr Probl Cancer* 2017;41:251-264

# UN QUART DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DE L'OVAIRE SÉREUX DE HAUT GRADE PORTEUSES D'UNE MUTATION DES GÈNES BRCA1/2 \* ONT UNE MUTATION SOMATIQUE (5)

## GERMINALES

Détection à partir d'un prélèvement sanguin ou d'un échantillon tumoral\*\* (6,7)



## PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

Altération génétique constitutionnelle des gènes BRCA1/2, c'est-à-dire altération présente dès la naissance dans toutes les cellules de l'organisme et transmissible à la descendance (6)

Risque de **développer un cancer de l'ovaire** au cours de la vie : **jusqu'à 46 %** (8)

## SOMATIQUES

Détection uniquement à partir d'un échantillon tumoral (7,9)

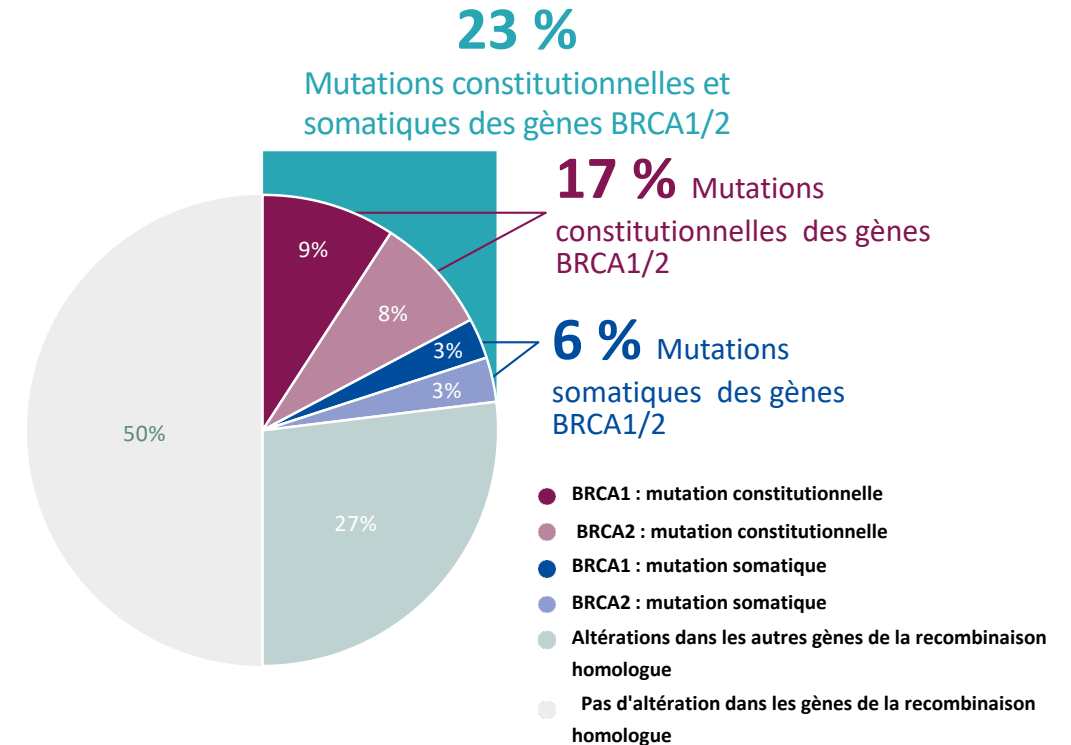


## MUTATIONS ACQUISES au cours de la vie

Ne sont présentes qu'**au niveau des cellules tumorales** (10)

**¼ des mutations des gènes BRCA1/2 sont somatiques** (5)

► Fréquence des mutations constitutionnelles et somatiques des gènes BRCA1 et BRCA2 dans le cancer de l'ovaire séreux de haut grade (5)



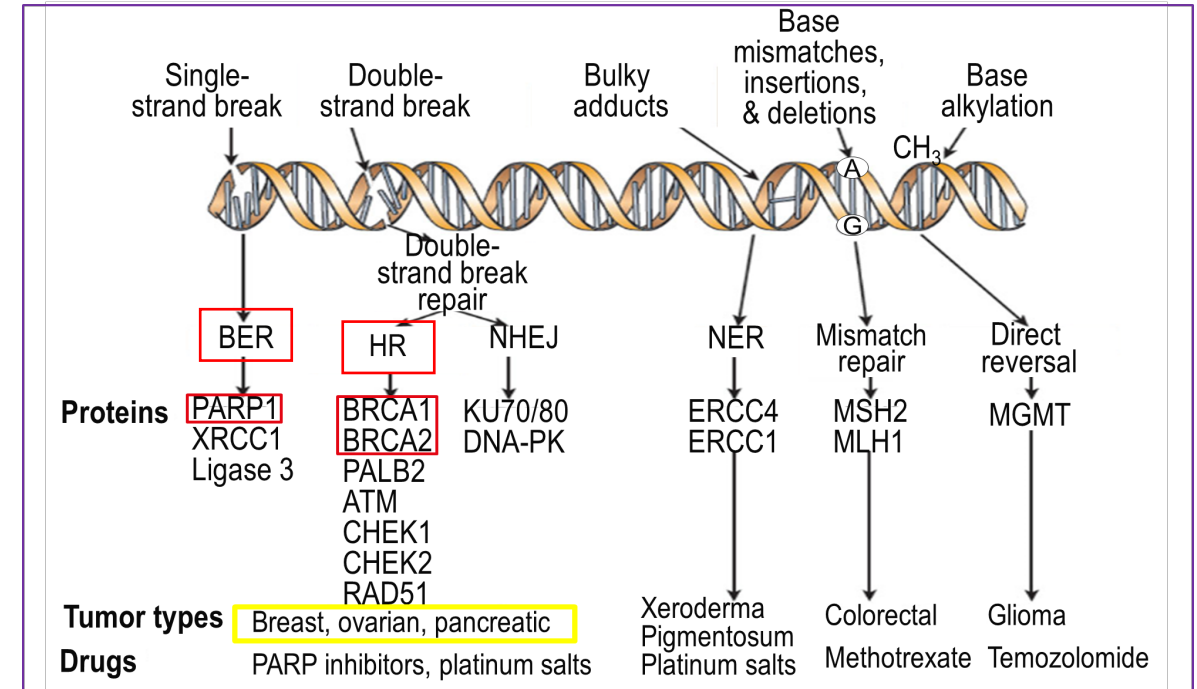
► **PRÈS D'1 PATIENTE SUR 2 AYANT UNE MUTATION DES GÈNES BRCA1/2 N'A PAS D'ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX** (11)

\* BRCA : BReast CAncer

\*\*ATTENTION : le résultat de génétique tumorale ne peut ni éliminer, ni affirmer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer, ni être utilisé pour délivrer un conseil génétique familial (1).

# Les mécanismes de réparation de l'ADN

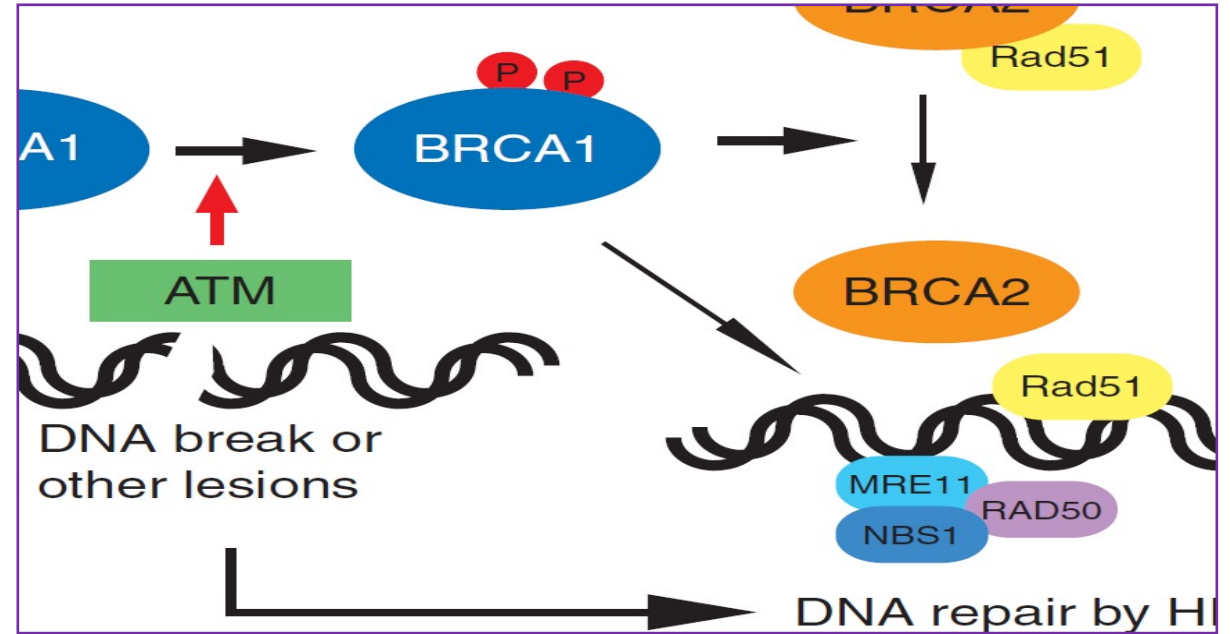
- L'ADN peut être endommagé de différentes façons  
Cassure simple brin, double brins, insertions, délétions...
- Les mécanismes dépendant de BRCA1/2 (HR, **Réparation par recombinaison homologue**) sont responsables de la réparation des cassures double brins  
(BRCA1 et 2 mais aussi d'autres protéines, ATM, RAD51)
- Les mécanismes dépendant des PARP1 (BER = base Excision Repair, **Réparation par excision de bases**) sont impliqués dans la réparation des cassures simple brin



ADP=adenosine diphosphate; ATM=ataxia-telangiectasia mutated; **BER=base excision repair**; BRCA=breast cancer susceptibility gene; CHEK=checkpoint kinase; DNA=deoxyribonucleic acid; DNA-PK=DNA-dependent protein kinase; DSB=double-stranded break; ERCC=excision repair cross-complementing protein; HR=homologous recombination; KU70/80=adenosine-triphosphate-dependent DNA helicase 2 subunit 70/80-like protein; MGMT=O6-methyltransferase; MLH1=mutL homolog 1; MSH2=MutS protein homolog 2; **NER=nucleotide excision repair**; NHEJ=nonhomologous end joining; PALB2=partner and localizer of BRCA2; PARP=poly (ADP-ribose) polymerase; RAD51=RAD51 recombinase; SSB=single-stranded break; XRCC1=x-ray repair cross-complementing 1.

# Rôle des protéines BRCA1 et BRCA2 dans la réparation de l'ADN

- En réponse à une cassure double brin, ATM entraîne la phosphorylation de BRCA1
- BRCA1 phosphorylée entraîne la libération de BRCA2 et Rad51
- L'ensemble de ces protéines deviennent actives pour réparer l'ADN double brin en présence d'autres protéines (RAD50, MRE11, et NBS1)



*ATM=ataxia-telangiectasia mutated; BRCA=breast cancer susceptibility gene; DNA=deoxyribonucleic acid; DSB=double-stranded break; HR=homologous recombination; MRE11=MRE11 homolog, double-strand break repair nuclease; NBS1=nibrin; RAD50=RAD50 recombinase; RAD51=RAD51 recombinase*

# Le rôle des PARP dans la réparation de l'ADN

Le PARP est recrutée au niveau du site endommagé de l'ADN

---

Le PARP se lie à l'ADN au niveau de la cassure

---

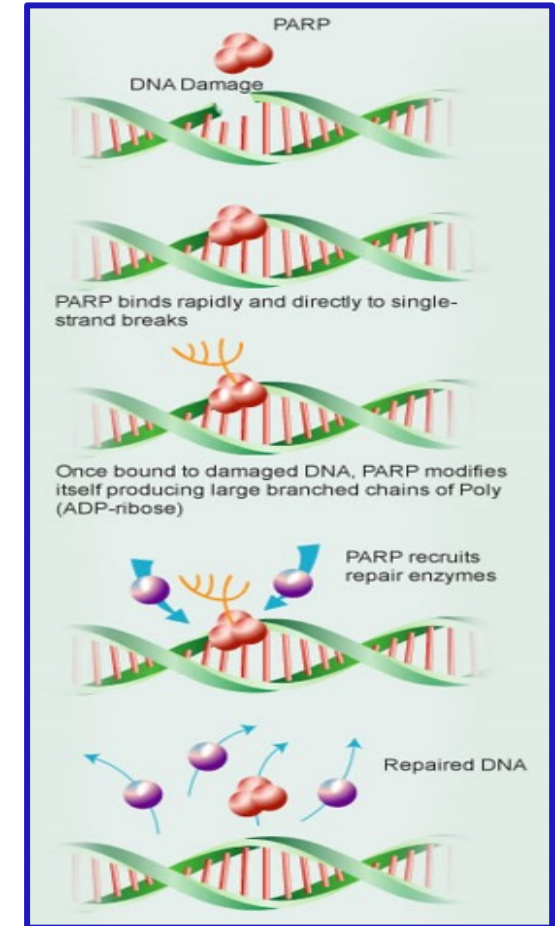
L'enzyme PARP se modifie en produisant des chaînes de poly(ADP-ribose) (PAR)

---

Le PARP recrute les enzymes de réparation de l'ADN

---

Après réparation de l'ADN, le complexe PARP se dissocie

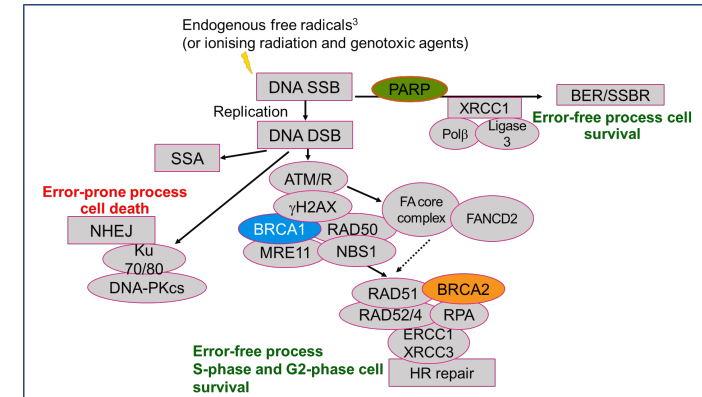


*ADP=adenosine diphosphate; DNA=deoxyribonucleic acid; PAR=poly (ADP-ribose); PARP=poly (ADP-ribose) polymerase; SSB=single-stranded break.*

*Bender E. Turning Point. 2011. <https://www.ovationsforthecure.org/downloads/DFCI-TurningPoint-2011.pdf>. Accessed November 11, 2017.*

# Ce qu'il faut retenir des gènes codant pour les protéines BRCA1 et BRCA2, et du PARP

- BRCA 1 (chr 17) et BRCA 2 (ch 13)
  - Sont des gènes suppresseurs de tumeurs
  - Car ils participent à la réparation de l'ADN lors de cassures double brins via un mécanisme de réparation appelé **recombinaison homologe (HR)**
  - Ce qui permet aux cellules de se répliquer sans transmettre d'erreur d'ADN
- Les cellules « BRCA muté » vont utiliser des voies « bis » pour réparer l'ADN mais moins efficaces et entraînant des anomalies de réparation
  - C'est là qu'intervient par défaut (ou par dépit) le système enzymatique PARP (poly ADP-ribose polymerase) normalement dédié aux cassures simple brin
  - L'ADN est donc réparé de façon insatisfaisante
  - Ces erreurs sont transmises aux cellules descendantes
- Ils arrivent parfois que le système PARP soit « sur représenté » dans la réparation de l'ADN (Silence épigénétique de BRCA, autres mutations...)



Yoshida K, Yoshio M. *Cancer Sci.* 2004;95:866-871.  
Annunziata CM, Bates SE. *Biol Rep.* 2010;2:10-13.  
Javle M, Curtin NJ. *Br J Cancer.* 2011;105:1114-1122



# Altération des protéines BRCA 1 et 2 et profil “BRCAness”

- **Altération de BRCA1 et 2 par :**
  - Mutation germinale
  - Mutation somatique
  - Silence épigénétique de BRCA1
- **Autres modifications touchant le système HR**
  - Amplification de EMSY
  - Délétion / mutation de PTEN
  - Hyperméthylation de RAD51C
  - Mutation de ATM ou ATR
  - Mutation des autres gènes de recombinaisons homologues
- **Les modification du système HR portent le nom de HRD « homologous recombination deficiency »**
  - La HRD est la capacité réduite d’une cellule à réparer l’ADN avec précision ce qui rend les patients sensibles à certains traitements
  - En l’état actuel, le statut HRD est identifié par un test moléculaire réalisé en somatique

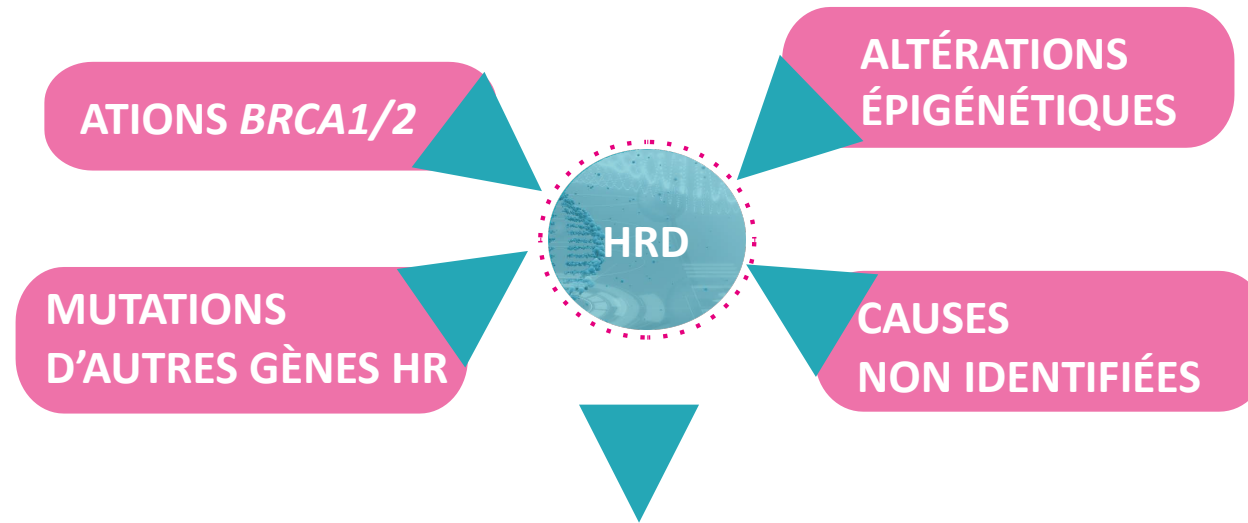
Les tumeurs avec ces altérations génétiques sont considérées comme ayant un phénotype “BRCAness” càd ayant le même comportement que les tumeurs BRCA mutés alors que les gènes BRCA1 et 2 sont normaux

*ATM=ataxia-telangiectasia mutated; ATR=ataxia telangiectasia and RAD3-related; BRCA=breast cancer susceptibility gene; EMSY=BRCA2-interacting transcriptional repressor; PTEN=phosphatase and tensin homolog; RAD15C=RAD51 paralog C.*

# Déficit en recombinaison homologue ou HRD (« homologous recombination deficiency »)

~ 50% des cancers de l'ovaire séreux de haut grade présenteraient un statut HRD positif

Toutes les femmes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1/2* ont un statut HRD positif, mais les mutations des gènes *BRCA1/2* ne sont pas les seules étiologies en cause dans le statut HRD positif



Marqueurs de l'instabilité génomique évaluée à l'aide des trois altérations structurelles : perte d'hétérozygotie, déséquilibre allélique télomérique, grands réarrangements ou transitions d'états sur grande échelle → score HRD

**Les tumeurs présentant une HRD sont plus susceptibles de répondre à la chimiothérapie à base de sel de platine et aux PARPi**

# STATUT *BRCA1/2* : UNE INFORMATION ESSENTIELLE POUR LA PRISE EN CHARGE, DÈS LE DIAGNOSTIC

## GÉNÉTIQUE TUMORALE ET CONSTITUTIONNELLE



ENJEU THÉRANOSTIQUE & CLINIQUE  
IMPORTANT DÈS LE DIAGNOSTIC



VALEUR PRONOSTIQUE *A PRIORI*



VALEUR INFORMATIVE &  
PRÉVENTIVE POUR LA FAMILLE

## INCONTOURNABLE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'OVAIRE, DÈS LE DIAGNOSTIC

- ▶ Impact sur le choix de la stratégie thérapeutique pour toutes les patientes avec un diagnostic de cancer de l'ovaire
- ▶ Sensibilité plus importante aux sels de platine
- ▶ Intervalles libres sans traitement plus longs
- ▶ Meilleur pronostic et survie globale allongée
- ▶ Informations et conseils à la patiente
- ▶ Tests génétiques présymptomatiques pour les familles, proposition de suivi adapté

# STATUT *BRCA1/2* : Comment obtenir l'information ?

## ÉCHANTILLON TUMORAL



Test de génétique tumorale à réaliser en première intention chez toutes les patientes <sup>(1)</sup>.

Permet à la fois d'identifier les **mutations germinales et les mutations somatiques des gènes *BRCA1/2*\*\*** (1/4 des mutations des gènes *BRCA1/2* sont des mutations somatiques exclusives <sup>(5)</sup> <sup>(7)</sup>)

Tout prélèvement (ovaire, trompe, péritoine etc.) contenant des cellules tumorales <sup>(18)</sup> :  
**pièce opératoire, prélèvement biopsique**

## PRÉLÈVEMENT SANGUIN



Test de génétique constitutionnelle à réaliser en cas de <sup>(1)</sup>:

- signes évocateurs d'une prédisposition génétique,
- mutation *BRCA* identifiée en génétique tumorale,
- échec de l'examen de génétique tumorale

Permet d'identifier **uniquement les mutations germinales des gènes *BRCA1/2***

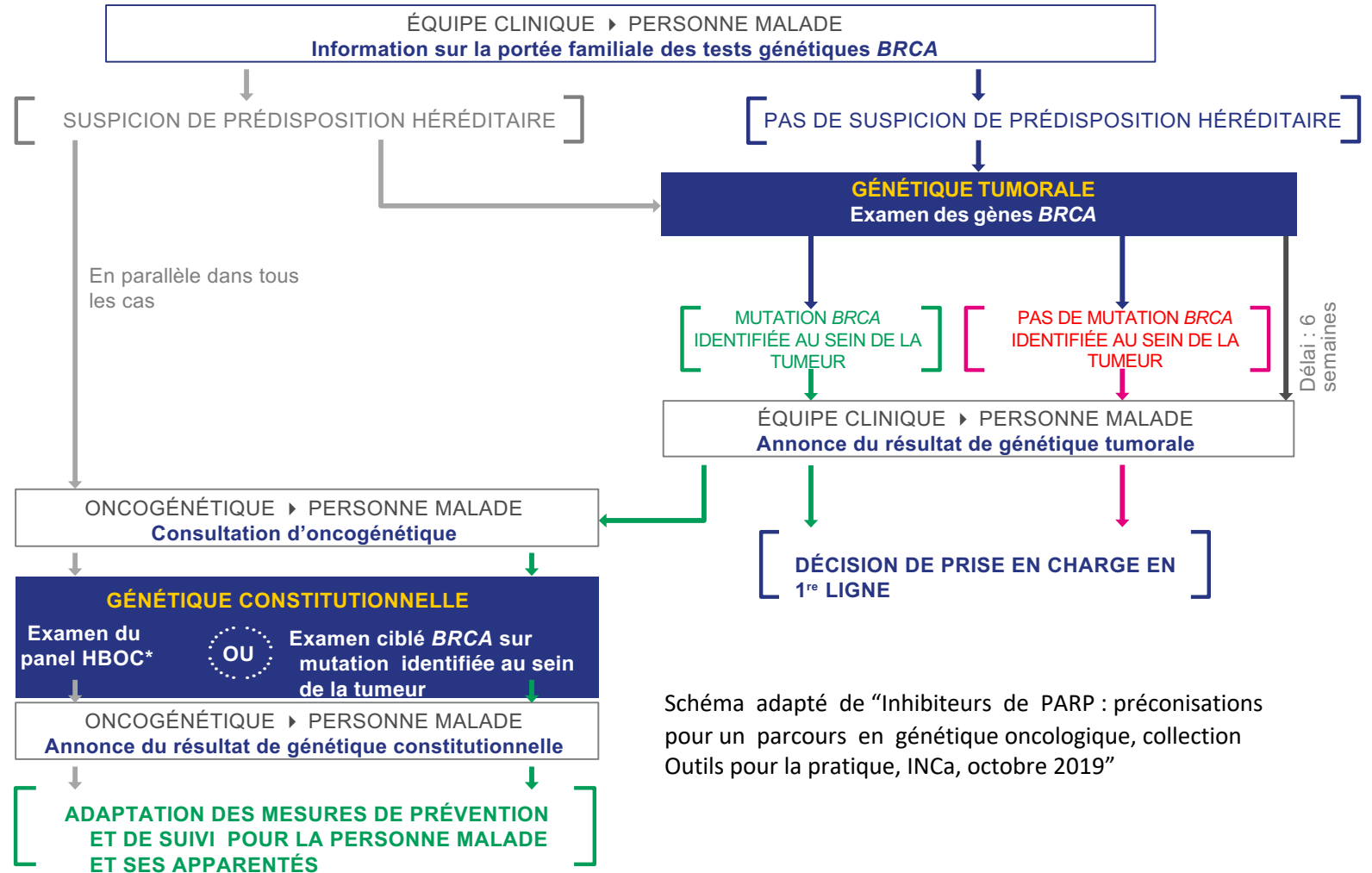
**Prélèvement sanguin**

\* Attention : le résultat de génétique tumorale ne peut ni éliminer, ni affirmer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer, ni être utilisé pour délivrer un conseil génétique familial <sup>(1)</sup>

\*\* Toute patiente présentant une mutation des gènes *BRCA1/2* dans un échantillon tumoral doit se voir proposer une **analyse en génétique constitutionnelle** afin de préciser l'existence de mutations *BRCA1/2* germinales <sup>(1)</sup>

# STATUT *BRCA1/2* : UNE INFORMATION ESSENTIELLE POUR LA PRISE EN CHARGE, DÈS LE DIAGNOSTIC

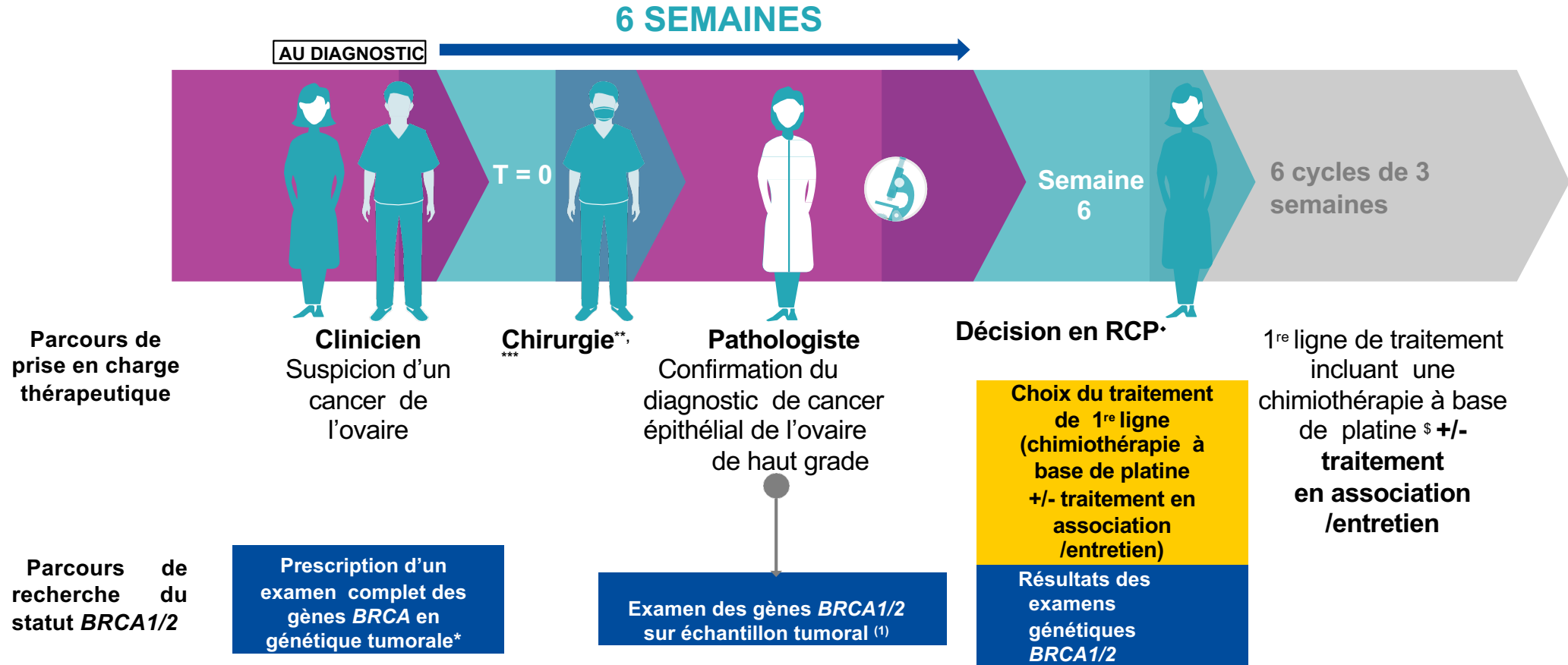
Parcours en génétique oncologique pour la recherche d'une mutation *BRCA* tumorale +/- constitutionnelle en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP chez une patiente adulte atteinte d'un cancer avancé de l'ovaire <sup>(1)</sup>



\* Selon les bonnes pratiques actuelles au plan national (Moretta. J., Bulletin du Cancer, 2018)

Schéma adapté de "Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019"

# STATUT *BRCA1/2* : UNE INFORMATION ESSENTIELLE POUR LA PRISE EN CHARGE, DÈS LE DIAGNOSTIC



\* Chez une personne malade présentant des critères individuels et/ou familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer, le clinicien oriente d'emblée et systématiquement la personne malade vers l'équipe d'oncogénétique

\*\* Si la patiente est non éligible à une chirurgie première, la place d'une chirurgie d'intervalle sera rediscutée selon les recommandations en RCP

\*\*\* Si la patiente n'est pas éligible à une évaluation chirurgicale, un prélèvement sous imagerie peut être envisagé à des fins diagnostiques

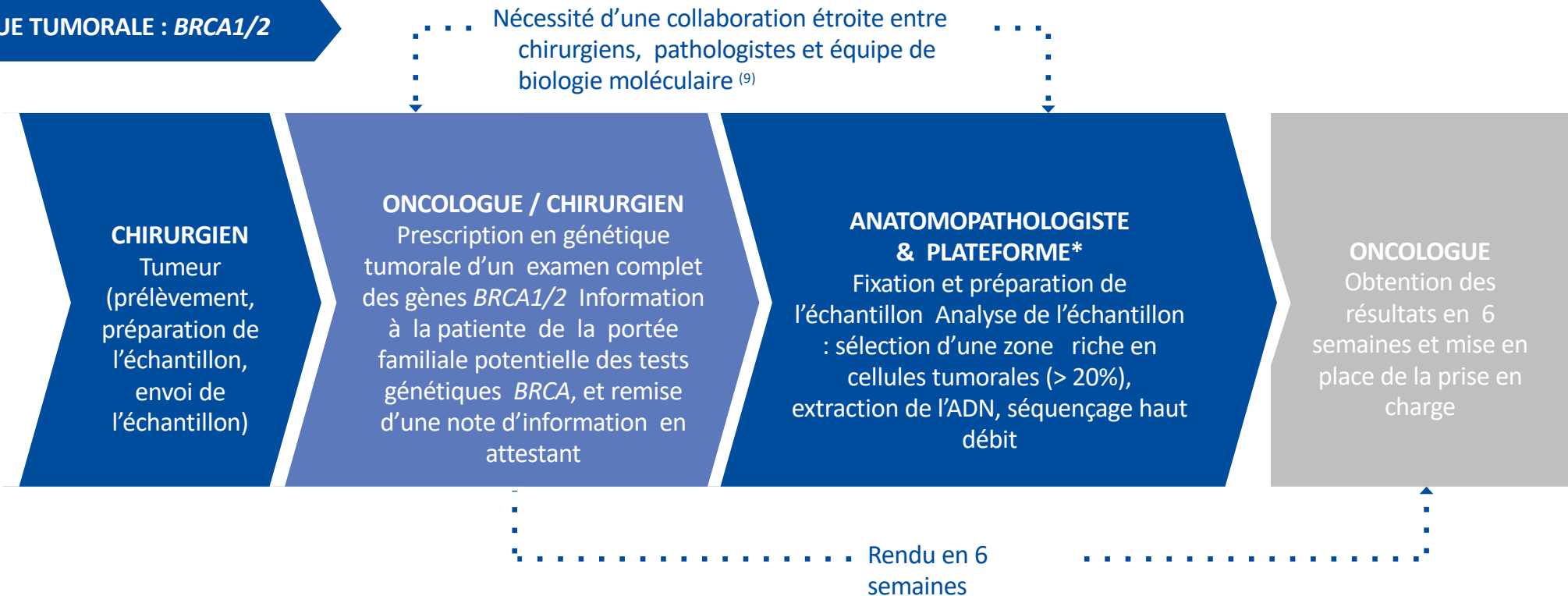
§ Le traitement est débuté 3 à 6 semaines suivant l'intervention chirurgicale <sup>(17)</sup>

• RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

Orientation vers une consultation oncogénétique si présence d'une mutation somatique des gènes *BRCA1/2*

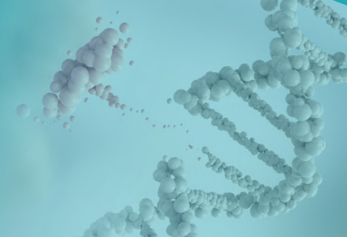
# CIRCUIT EN GÉNÉTIQUE TUMORALE RECOMMANDÉE PAR L'INCa EN PREMIÈRE INTENTION, INITIÉ PAR LE CLINICIEN <sup>(1)</sup>

## GÉNÉTIQUE TUMORALE : *BRCA1/2*

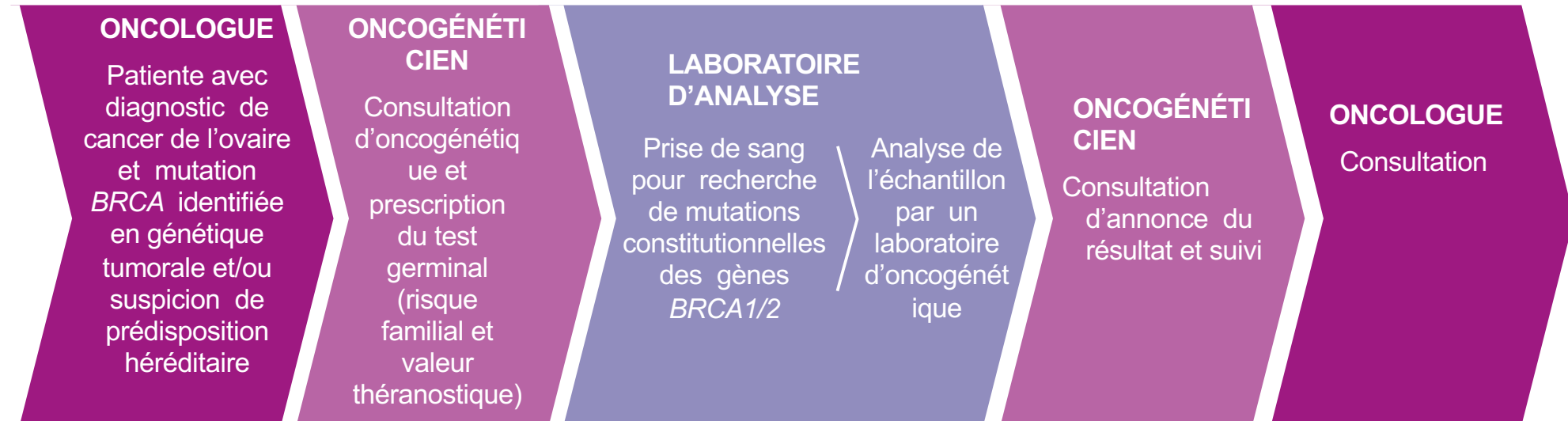


\* Préférentiellement dans un laboratoire labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa) ayant l'expérience de ces tests

# CIRCUIT EN GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE



## GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE : *BRCA1/2* <sup>(1,6)</sup>





# Test HRD : organisation générale en pratique

- L'identification du statut HRD peut être demandée par le clinicien selon l'organisation définie localement
- Les laboratoires réalisant les recherches de mutations BRCA tumorales restent les points de contacts privilégiés pour la recherche du statut HRD
- Les recommandations européennes reconnaissent la valeur des tests HRD pour orienter la prise en charge du cancer de l'ovaire. Elles recommandent d'envisager l'utilisation de tests HRD pour identifier les patientes nouvellement diagnostiquées

