

## Homologe Rekombinationsdefizienz HRD: Warum eine BRCA1/2-Mutationstestung nicht ausreicht

Eine homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) stellt eine therapeutische Chance für den Einsatz von PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom dar – nicht nur bei Patientinnen mit einer BRCA-Mutation. Diese Übersicht klärt 3 Fragen zur HRD.



### HRD führt zum Ausfall der DNA-Reparatur

Eine homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) beschreibt Störungen bei der Reparatur von Brüchen im DNA-Doppelstrang durch die homologe Rekombination.<sup>1</sup> Als Folge kommt es zu genomischer Instabilität, die weitreichende genomische Schäden wie z. B. Mutationen und chromosomale Strukturveränderungen zur Folge haben kann.<sup>2,3</sup>

### PARP-Inhibitoren: Klinisch relevanter Nutzen bei HRD

Der klinische Phänotyp einer HRD geht mit einem erhöhten Ansprechen gegenüber platinhaltigen Chemotherapien und PARP-Inhibitoren einher.<sup>1</sup> Hinter der Wirkung von PARP-Inhibitoren bei Tumorzellen mit einer HRD verbirgt sich der Ansatz des synthetischen Zelltods (Abb. 1):<sup>2-4</sup>

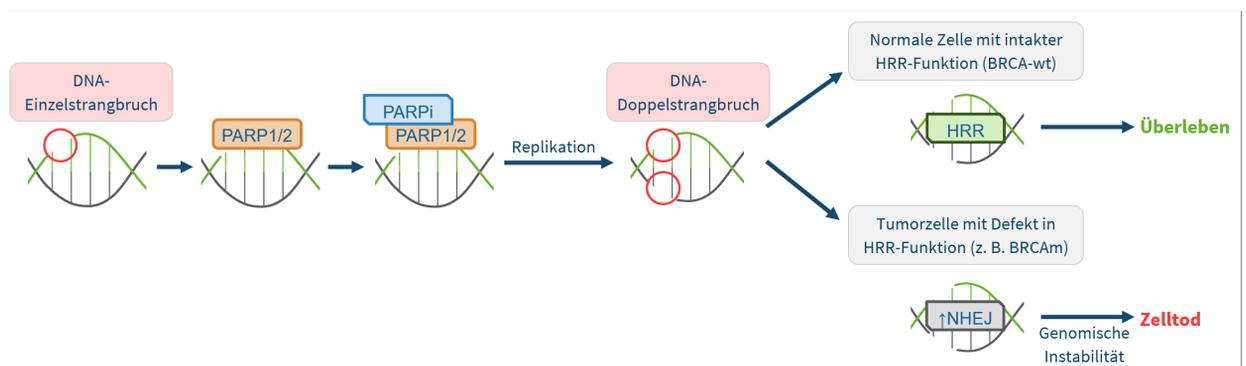


Abb. 1: Wirkmechanismus von PARP-Inhibitoren bei HRD. PARPi: PARP-Inhibitor, HRR: Homologe Rekombinationsreparatur, NHEJ: Nicht-homologe Endverknüpfung. Wt: Wildtyp, m: mutiert. Modifiziert nach Turk et al., 2018.<sup>5</sup>



## So wirken PARP-Inhibitoren bei einer HRD

Abbildung 1 beschreibt wie eine HRD und die Wirkung von PARP-Inhibitoren zusammenhängen:

- Brüche im DNA-Einzelstrang werden effektiv durch Poly(ADP-ribose)-Polymerase Enzyme (PARP) repariert.<sup>2,5</sup> Die Hemmung von PARP durch PARP-Inhibitoren führt während der DNA-Replikation zu Brüchen im DNA-Doppelstrang.
- Bei einer normalen Zelle erfolgt die Reparatur von Brüchen im DNA-Doppelstrang durch die fehlerfreie homologe Rekombination. Diese spielt eine entscheidende Rolle für die genomische Integrität.<sup>4,5</sup>
- Liegt in der Zelle eine HRD vor, z. B. in Folge deletärer BRCA-Mutationen, können Brüche im DNA-Doppelstrang nicht über die homologe Rekombination repariert werden.<sup>3</sup> Stattdessen wird der Schaden über die fehleranfällige nicht-homologe Endverknüpfung (NHEJ) repariert. Daraus ergeben sich leicht chromosomale Veränderungen sowie DNA-Mutationen.<sup>4</sup>
- So führt die PARP-Inhibition bei einer gestörten homologen Rekombination zu einer genomischen Instabilität und schließlich zum Tod der Tumorzelle.<sup>4</sup>



## Mehr zur Reparatur von Brüchen im DNA-Einzel- und Doppelstrang

Bei DNA-Schäden werden verschiedene Reparaturwege aktiviert.<sup>2,6</sup> Brüche im DNA-Einzelstrang werden beispielsweise durch die Basenexzisionsreparatur (BER) unter Beteiligung des Enzyms PARP repariert (Abb. 2).<sup>2,5</sup>

Brüche im DNA-Doppelstrang stellen den schwerwiegendsten DNA-Schaden dar. Diese werden durch 2 kompensatorische Mechanismen repariert (Abb. 2).<sup>2,6</sup>

- **Homologe Rekombination (HR):** Fehlerfreie und exakte Reparatur von Doppelstrangbrüchen durch Nutzung des Schwesterchromatids als Vorlage für die DNA-Sequenz. Neben BRCA1/2 sind viele weitere Proteine wie z.B. PALB2, ATM oder RAD51 beteiligt.<sup>2,4</sup>
- **Nicht-homologe Endverknüpfung (NHEJ):** Fehleranfällige Reparatur von Doppelstrangbrüchen durch sequenzunabhängiges Verbinden von DNA-Enden. Es ergeben sich leicht chromosomale Veränderungen und DNA-Mutationen.<sup>2,4,6</sup>

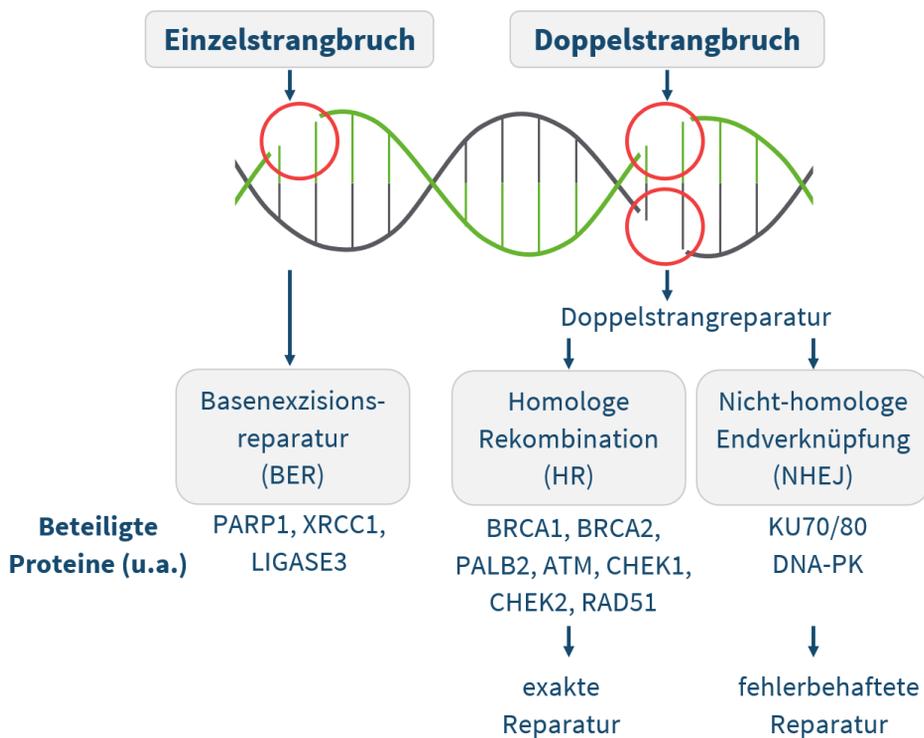


Abb. 2: Reparatur von DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen. Modifiziert nach Lord et al., 2012, und Pellegrino et al., 2019.<sup>2,7</sup>

### Neben BRCA-Mutationen verursachen weitere Faktoren eine HRD

Eine gut beschriebene und bekannte Ursache einer HRD ist der Funktionsverlust von BRCA1 oder BRCA2 durch somatische oder Keimbahnmutationen.<sup>1,2</sup> Beispielsweise liegt eine BRCA1 oder BRCA2-Mutation bei 12-15 % bzw. 5-7 % der serösen high-grade Ovarial-, Tuben und Peritonealkarzinome (HGSC) vor.<sup>1</sup> Auch bei Patienten ohne BRCA1/2-Mutation kann eine HRD vorliegen. Die Ursachen können sein:<sup>1,3</sup>

- Somatische oder Keimbahn-Mutationen in weiteren Genen, die an der DNA-Reparatur durch homologe Rekombination beteiligt sind, wie z. B. PALB2, RAD51, CHEK2 und ATM
- Promotor-Methylierungen in Genen der homologen Rekombination
- Weitere bislang unbekannte Mechanismen

Als „**BRCAness**“ wird ein zellulärer Phänotyp bezeichnet, der Defekte in der homologen Rekombinationsreparatur aufweist, ohne dass eine BRCA1/2-Mutation vorliegt.<sup>2</sup>

## HRD-Bestimmung: Die BRCA-Mutationstestung reicht nicht aus

Es können nicht nur Patienten mit BRCA-Mutationen von PARP-Inhibitoren profitieren, sondern auch Patienten mit einem HRD-positiven Tumor aufgrund anderer Ursachen.<sup>1,2</sup> Klinische Studien liefern dazu Evidenz, wie z. B. die PAOLA-1-Studie:<sup>8</sup>

- **HRD inkl. BRCA-Mutationen:** Die Kombination aus Bevacizumab und dem PARP-Inhibitor Olaparib als Erstlinien-Erhaltungstherapie verlängerte beim HRD-positiven fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (BRCA-Mutationen eingeschlossen) das progressionsfreie Überleben (PFS) auf 37,2 Monate im Vergleich zu 17,7 Monaten unter der Bevacizumab Monotherapie allein (Hazard Ratio [HR] für Progression oder Tod: 0,33; 95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,25 – 0,45).<sup>8</sup>
- **HRD ohne BRCA-Mutationen:** Bei Patientinnen mit einem HRD-positiven Ovarialkarzinom ohne BRCA-Mutationen lag das PFS unter der Kombinationstherapie bei 28,1 Monaten gegenüber 16,6 Monaten unter Bevacizumab allein [HR für Progression oder Tod: 0,43; 95 % KI: 0,28 – 0,66].<sup>8</sup>

## HRD ohne BRCA-Mutationen: Rund ein Fünftel der Ovarialkarzinome

Wie viele Patientinnen mehr von PARP-Inhibitoren profitieren können, wenn eine HRD jenseits von BRCA-Mutationen getestet wird, zeigt die Biomarker Subgruppen-Analyse der PAOLA-1 Studie (Abb. 3): Bei insgesamt 48 % der eingeschlossenen Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde eine HRD festgestellt. Davon lagen bei 29 % der Patientinnen Tumor-BRCA-Mutationen vor; 19 % der Patientinnen wiesen einen HRD-positiven Status auf, ohne dass BRCA-Mutationen detektiert wurden.<sup>8,9</sup> Wenn folglich alleinig auf BRCA-Mutationen getestet werden würde, würden rund ein Fünftel der Patientinnen mit einer HRD nicht detektiert werden.

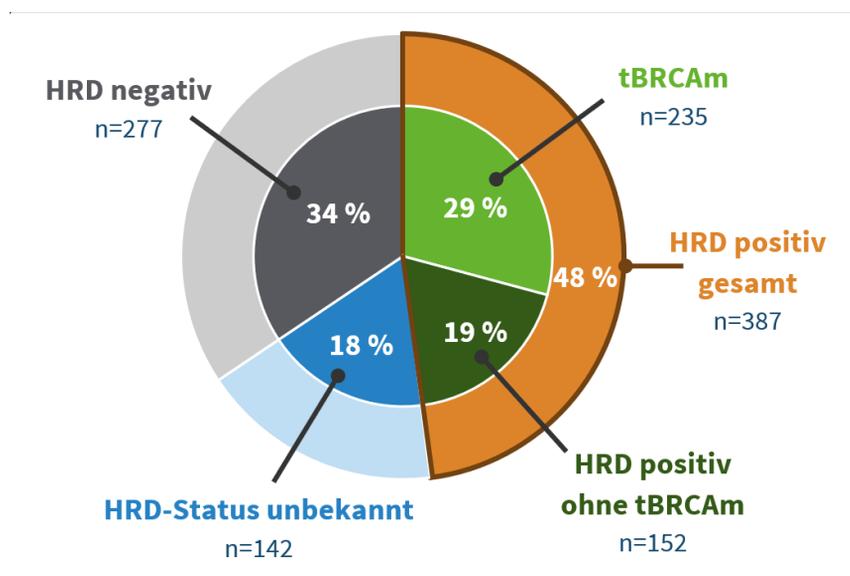


Abb. 3: Biomarker Subgruppen in PAOLA-1. Eingeschlossene Patientinnen: n=806. HRD positiv: Tumor-BRCA-Mutation (tBRCAm) und/oder HRD Score  $\geq 42$  nach Myriad MyChoice® HRD Plus-Test. Modifiziert nach Ray-Coquard et al., 2019.<sup>9</sup>



Eine verlässliche Bestimmung des HRD-Status über BRCA-Mutationen hinaus ist daher wichtig, um Patienten zu identifizieren, die von platinhaltigen Chemotherapien und PARP-Inhibitoren profitieren können. In der Molekularpathologie stehen eine Reihe von Tests zur Verfügung, um eine HRD nachzuweisen. Beispielsweise können spezifische Ursachen wie Mutationen in Genen der homologen Rekombination oder die Auswirkungen einer HRD wie Schädigungen im Genom untersucht werden.<sup>1,2</sup>

## Quellen

1. Miller RE et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1606-1622.
2. Pellegrino B et al. Controversies in oncology: are genomic tests quantifying homologous recombination repair deficiency (HRD) useful for treatment decision making?. *ESMO Open.* 2019;4(2):e000480.
3. El-Deiry WS et al. The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:305-343.
4. Zhu H et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications. *Mol Cancer.* 2020;19(1):49.
5. Turk AA, Wisinski KB. PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer.* 2018;124(12):2498-2506.
6. Trenner A, Sartori AA. Harnessing DNA Double-Strand Break Repair for Cancer Treatment. *Front Oncol.* 2019 ;9:1388.
7. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature* 2012;481(7381):287-294.
8. Ray-Coquard I et al.; PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-2428.
9. Ray-Coquard I et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (prs) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. *ESMO Annual Meeting 2019. Abstract# LBA2\_PR.*