Økt molekylær forståelse av brystkreft; Utfordringer for persontilpasset behandling

Anne-Lise Børresen-Dale
Institute for Cancer Research

Oslo University Hospital
Radiumhospitalet

HELSE SØR-ØST

STIFTELSEN KGJ

K.G. Jebsen Center for Breast Cancer Research

Stiftelsen Kristian Gerhard Jebsen

RADIUM HOSPITAL FOUNDATION

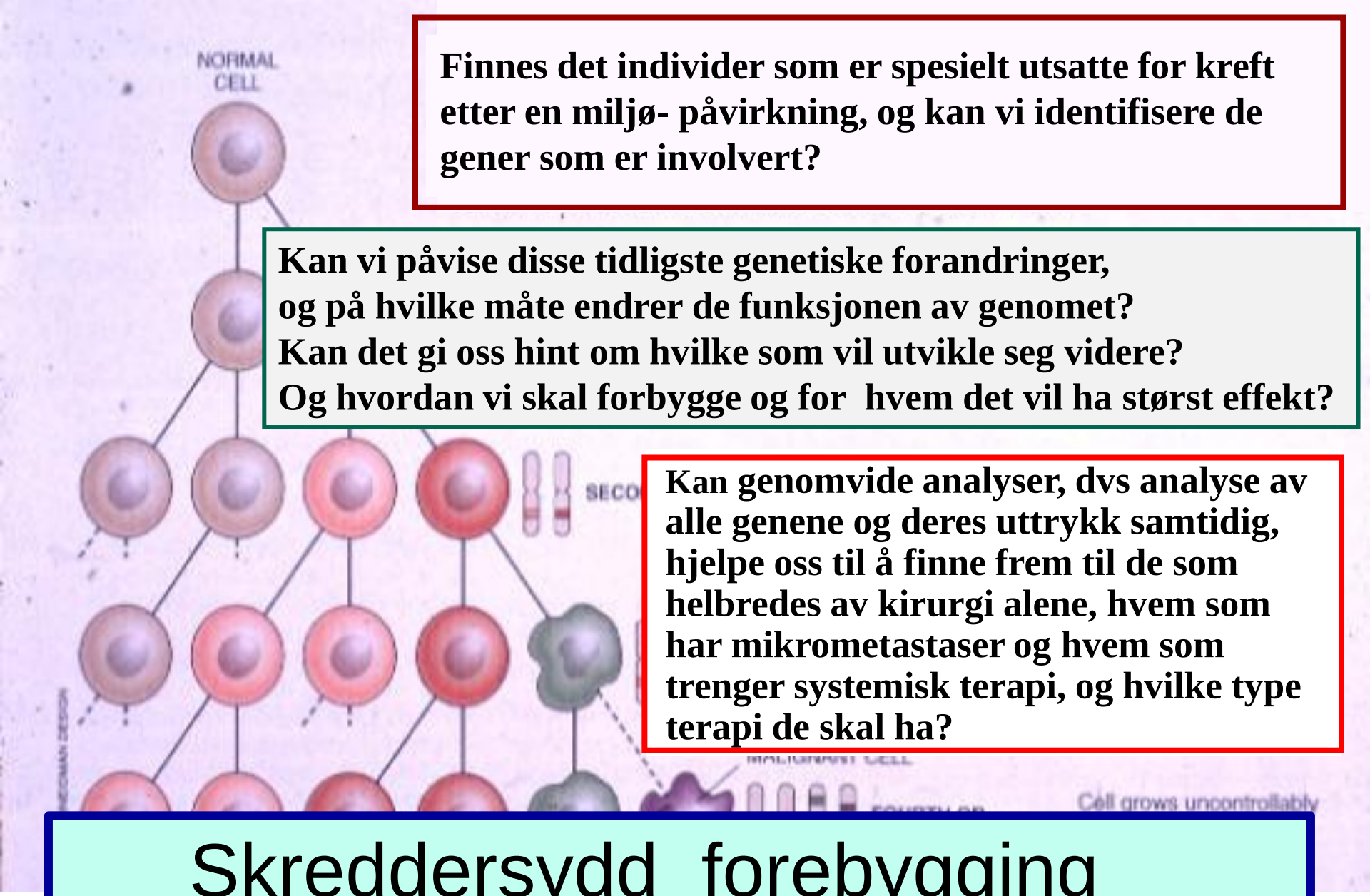
UiO : University of Oslo

KREFTFORENINGEN

NFR

EurocanPlatform

SEVENTH FRAMEWORK PROGRAMME



Finnes det individer som er spesielt utsatte for kreft etter en miljø- påvirkning, og kan vi identifisere de gener som er involvert?

Kan vi påvise disse tidligste genetiske forandringer,
og på hvilke måte endrer de funksjonen av genomet?
Kan det gi oss hint om hvilke som vil utvikle seg videre?
Og hvordan vi skal forbygge og for hvem det vil ha størst effekt?

Kan genomvide analyser, dvs analyse av alle genene og deres uttrykk samtidig, hjelpe oss til å finne frem til de som helbredes av kirurgi alene, hvem som har mikrometastaser og hvem som trenger systemisk terapi, og hvilke type terapi de skal ha?

Skreddersydd forebygging
Skreddersydd behandling

Brystkreft er mange forskjellige sykdommer

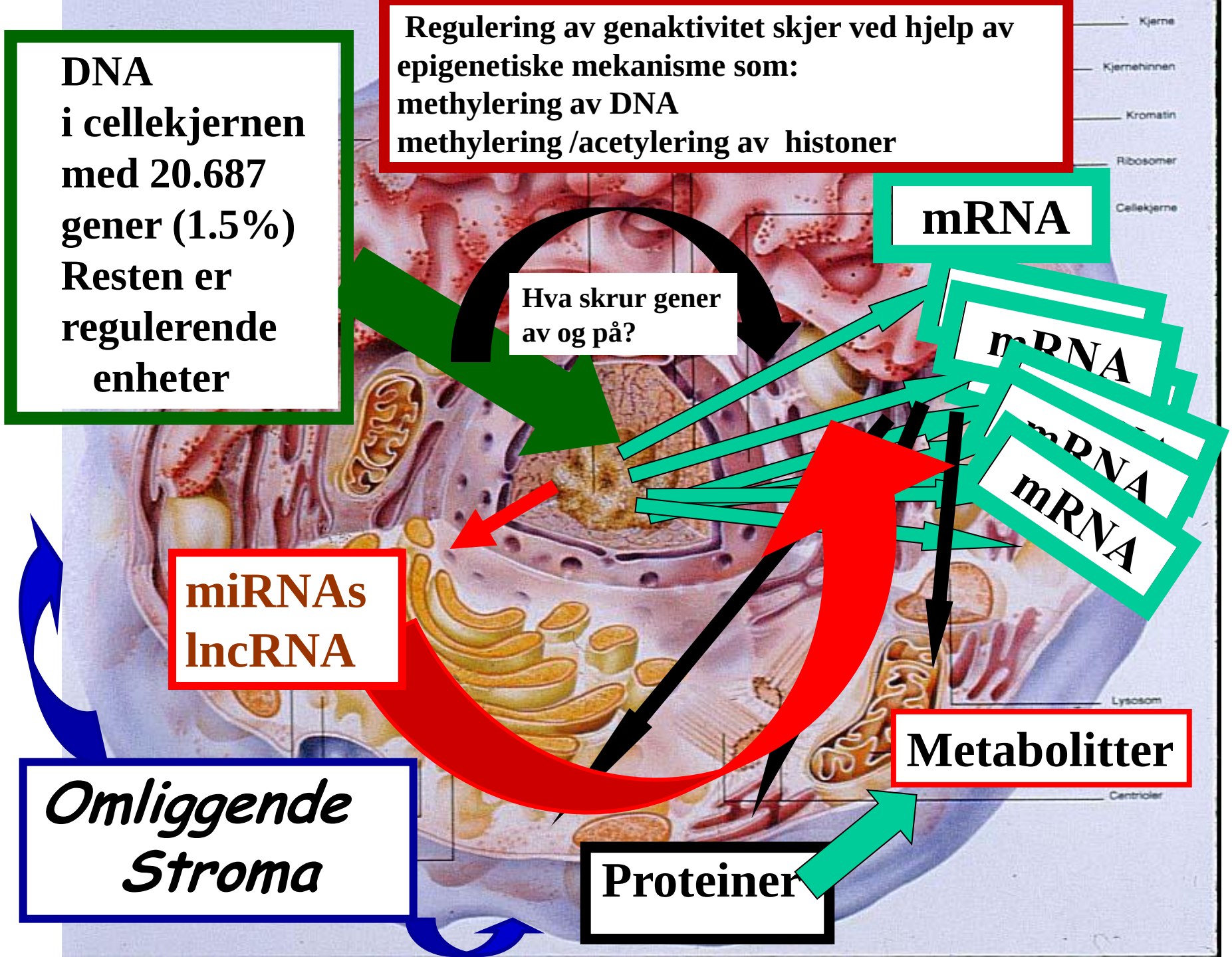
Brystkreft er et komplekst biologisk system som er unikt for hver enkelt kvinne

Mange faktorer som influerer brystkreft risiko og brystkreft utviklingen og response på behandlingen

Arvelige faktorer Diett/høyde/vekt Hormon status Alder Sosioøkonomisk status	Hormon status Diett Sosioøkonomisk status	Alder Graviditet/aborter	Hormon status Amme lengde	Hormon status	Hormon status Alder

Brystet går gjennom mange utviklings stadier en kvinnes liv

Bryst status	Umodne glandler lobules type I	Semi-differensierte Lobules type I og II	Fullt-differensierte Lobules type III og IV	Differensierte	Involusjon


DNA
i cellekjernen
med 20.687
gener (1.5%)
Resten er
regulerende
enheter
Regulering av genaktivitet skjer ved hjelp av
epigenetiske mekanisme som:
methylering av DNA
methylering /acetylering av histoner
Hva skrur gener
av og på?
mRNA
mRNA
mRNA
mRNA
miRNAs
lncRNA
Metabolitter
Proteiner
Omliggende
Stroma
Kjerne
Kjernehinnen
Kromatin
Ribosomer
Cellekjerne
Lysosom
Centrioler

Serum glycans, miRNA, ctDNA, interleukins……

“ From bed- to bench- to byte- to bed-side”

Single level classifications

Integrated classifications

Blood samples

Analyses performed on ~ 3000 patients giving data from most of these levels

- -Consecutive series and clinical trials
- -Follow-up time from > 5-20 years
- -Samples before and after treatment
- -Metastatic samples

Another 2500 in the pipeline (>20 years follow-up)

Tumor and b

Primary t

Metastatic

Methylation classification

nical tcome

sponse nature

sistance nature

Adverse effect

International Cancer Genome Consortium

TCGA
The Cancer Genome Atlas

European Breast Cancer Working Group

> 10.000 breast cancers

Xe… models Cell lines

Biopsies from m…

Proteomics

Geno- and

pact: y of life Higher survival rates

Develop algorithms to Integrate data from all levels

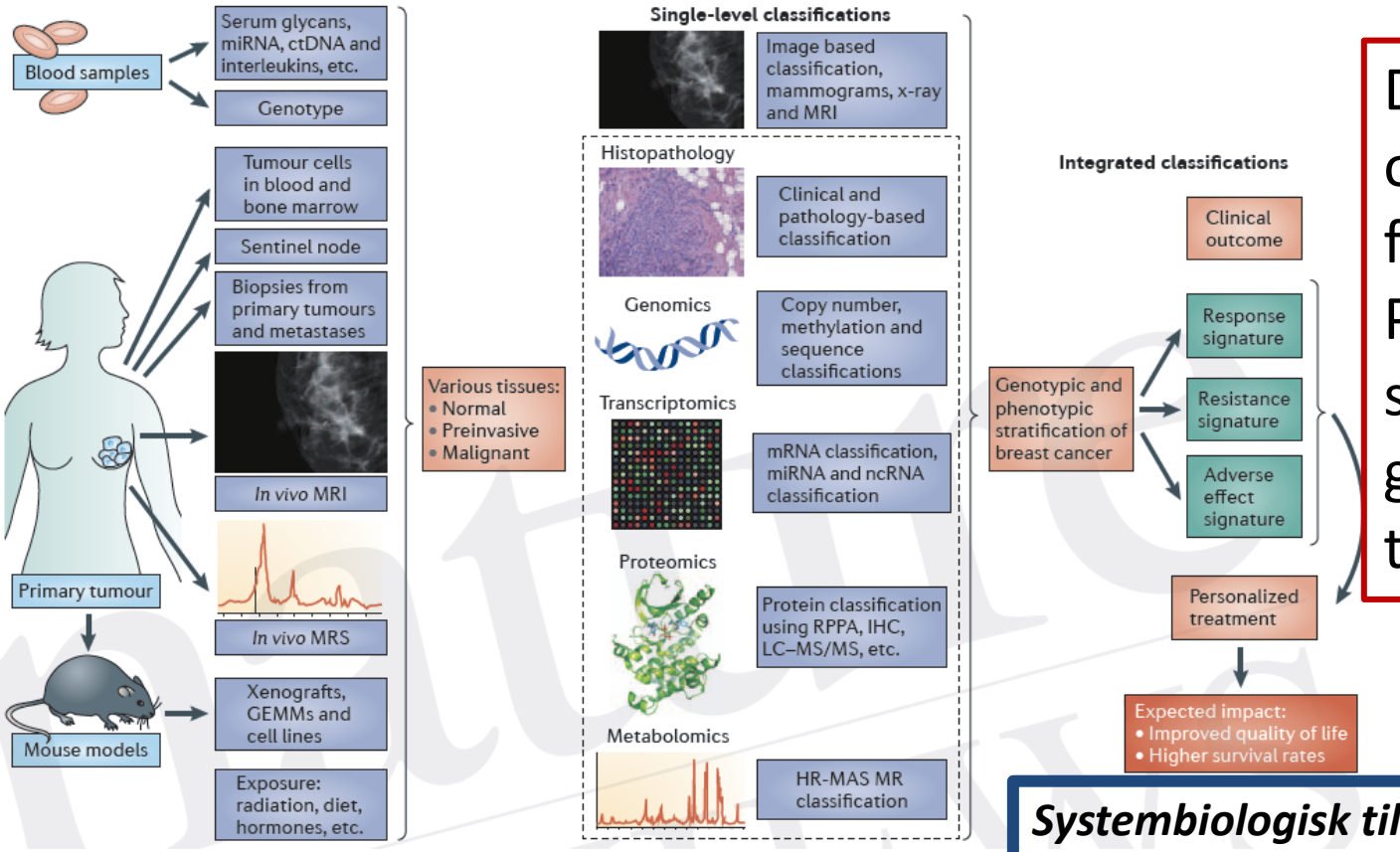
Exposure

Radiation, Diet, Hormones, ….

NATURE REVIEWS | CANCER VOLUME 14 | MAY 2014 | 299

Principles and methods of integrative genomic analyses in cancer

Vessela N. Kristensen[1–3], Ole Christian Lingjærde[2,4], Hege G. Russnes[1,2,5], Hans Kristian M. Vollan[1,2,6], Arnoldo Frigessi[7,8] and Anne-Lise Børresen-Dale[1,2]



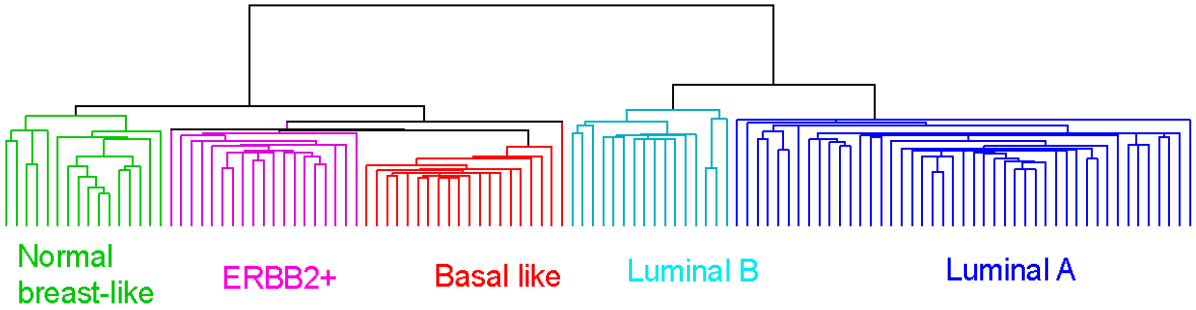
Digitalt output fra hver Pasient som kan guide terapi

Systembiologisk tilnærming

Perou, Sørlie et al

2000

5 molekylære subtyper identifisert basert på mRNA ekspresjon av svulster fra norske pasienter

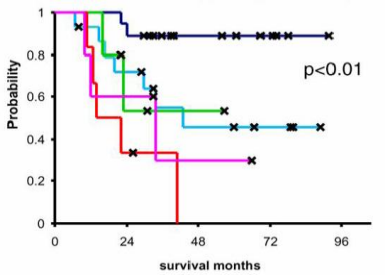


PNAS

Sørlie, Perou et al

2001

De ulike subtyper er biologisk svært forskjellige og gir høyst ulik prognose



JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

M. Dowsett et al

2013

PAM50 –ROR:

Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay, Demonstrates Added Clinical Value in Predicting Recurrence Risk

Marketed in the United States under its 510(k) program, from the manufacturer, *NanoString* Technologies

Anbefalt i de siste St. Gallen kriteriene for prognostisk vurdering

METABRIC-Molecular Taxonomy of Breast cancer International Consortium

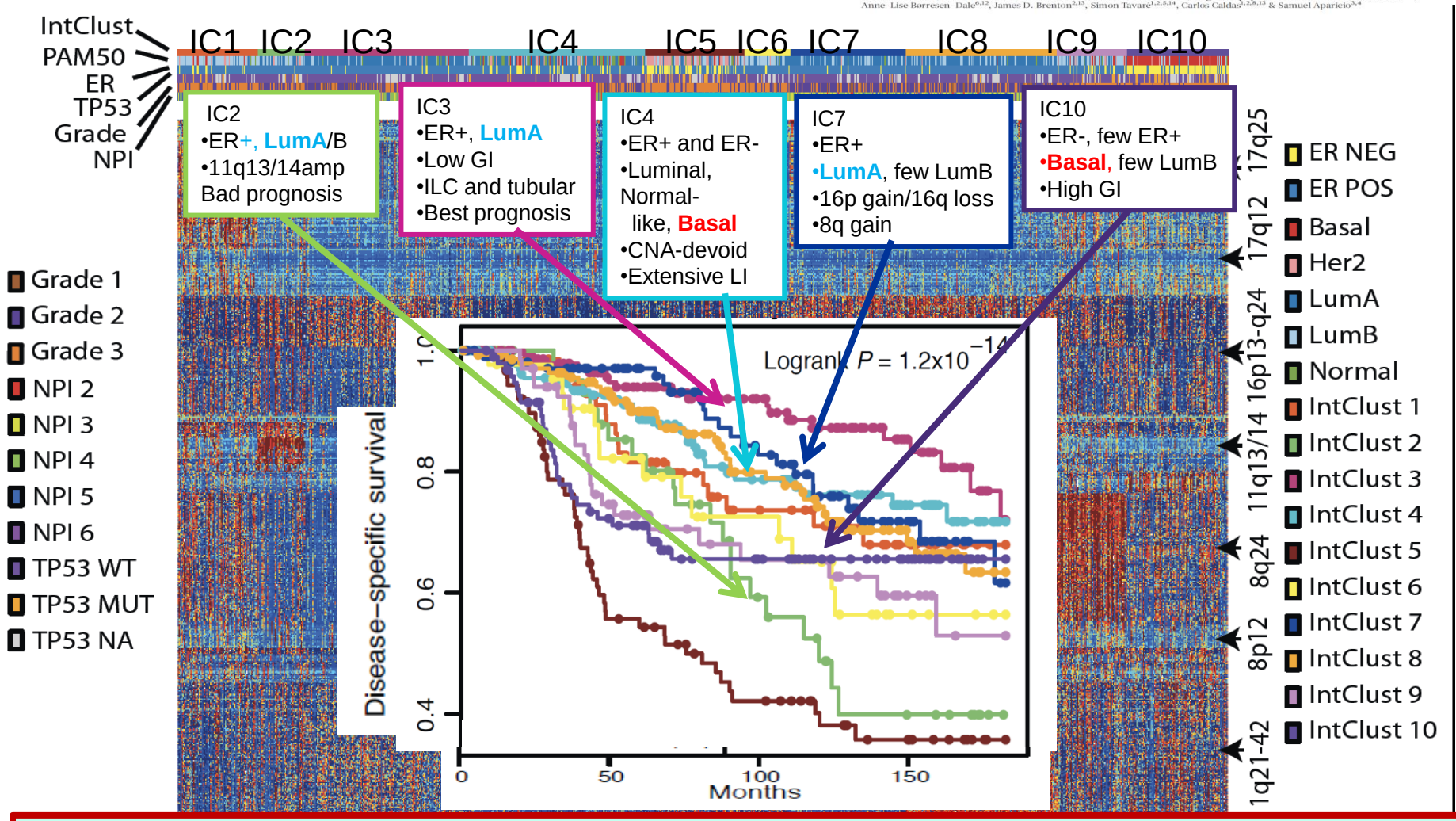
Generation of a robust molecular taxonomy of clinically annotated breast cancers

Anglo-Canadian collaboration *Carlos Caldas & Samuel Aparicio*

ARTICLE nature doi:10.1038/nature10983

The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups

Christina Curtis[1,2]*, Sohrab P. Shah[3,4]*, Suet-Feung Chin[1,2]*, Gulisa Turashvili[3,4]*, Oscar M. Rueda[1,2], Mark J. Dunning[2], Doug Speed[2,5], Andy G. Lynch[1,2], Shamith Samarajiwa[1,2], Yinyin Yuan[1,2], Stefan Gräf[1,2], Gavin Ha[3], Gholamreza Haffari[3], Ali Bashashati[3], Roslin Russell[2], Steven McKinney[3,4], METABRIC Group†, Anita Langerød[6], Andrew Green[7], Elena Provenzano[8], Gordon Wishart[8], Sarah Pinder[9], Peter Watson[3,4,10], Florian Markowetz[1,2], Leigh Murphy[10], Ian Ellis[7], Arnie Purushotham[9,11], Anne-Lise Børresen-Dale[6,12], James D. Brenton[2,13], Simon Tavaré[1,2,5,14], Carlos Caldas[1,2,5,8,13] & Samuel Aparicio[3,4]

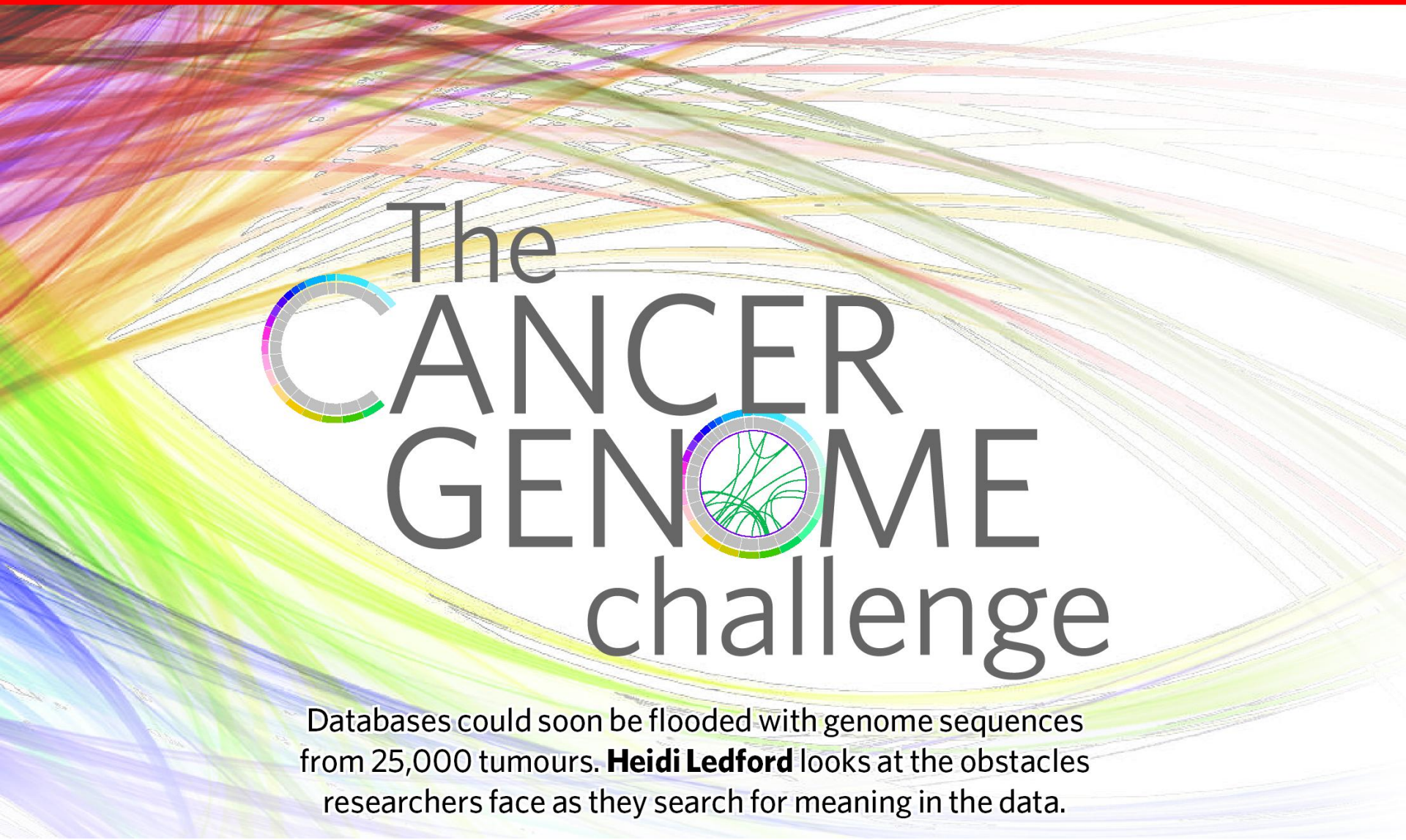


Kombinasjon av kopitall og ekspresjon ga 10 molekylære grupper IC grupper (Integrated cluster) med forskjellig overlevelse

Helgenom DNA sekvensering:

NEWS FEATURE

NATURE|Vol 464|15 April 2010



The CANCER GENOME challenge

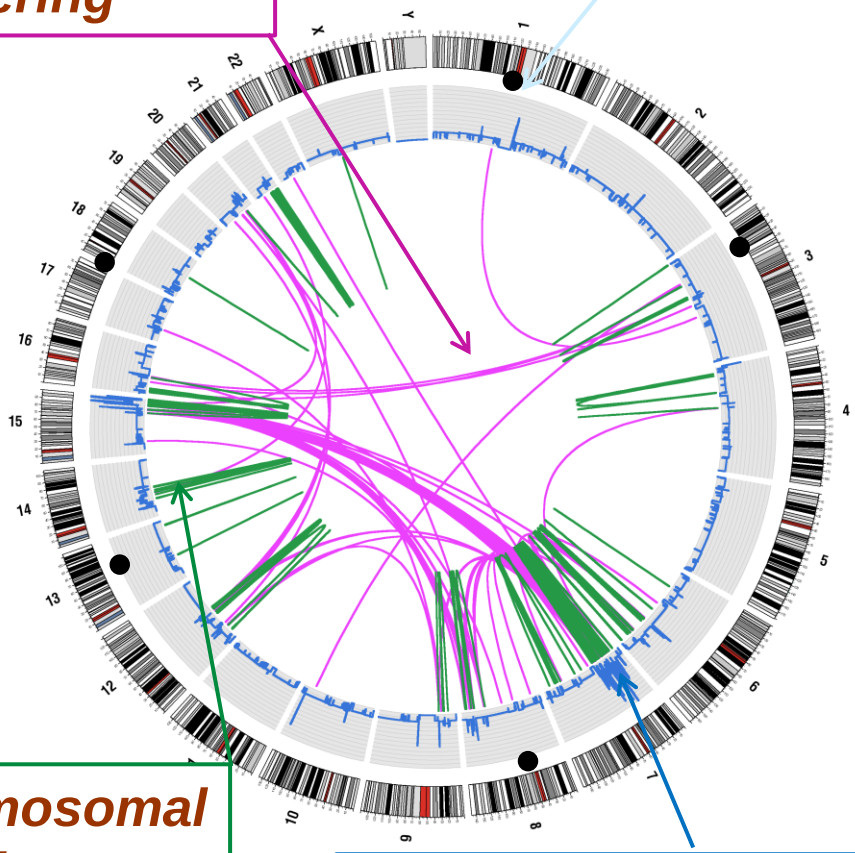
Databases could soon be flooded with genome sequences from 25,000 tumours. **Heidi Ledford** looks at the obstacles researchers face as they search for meaning in the data.

Next Generation Sequencing (NGS) and DNA Copy number analyses:

Circo-plot: "Molekylær karyotype"

Inter-chromosomal rearrangering

Enkeltbase mutasjoner



Methylation
mRNA expression
miRNA expression

Intra-chromosomal rearrangering

Kopi tall forandringer

Alle har hvert sitt unike mønster!

Stephens et al Nature, 2009,

LETTER *Nature May 2012*

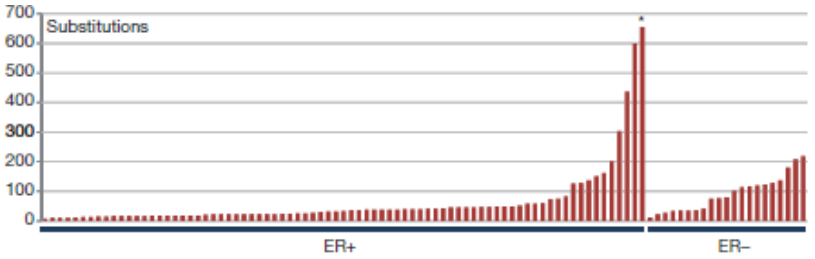
basis Breast Cancer Somatic Genetics Study

The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer

Philip J. Stephens[1]*, Patrick S. Tarpey[1]*, Helen Davies[1], Peter Van Loo[1,2], Chris Greenman[1,3,4], David C. Wedge[1], Serena Nik Zainal[1], Sancha Martin[1], ...anuil[1], David Beare[1], Adam Butler[1], Angela Cheverto... ...ar[1], David Jones[1], Calli Latimer[1], King Wai Lau[1], S... ...Keiran Raine[1], Roland Rad[1], Michael Spencer Chapman[1], Jon ... ...Michael Lee[10], Chen-Yang Shen[10], Benita Tan Kiat ... ...as[14], Gulisa Turashvili[15,16], John Martens[17], Aquila Fatima[18], ...oyault[20], Odette Mariani[21], Sunil R. Lakhan... ...hristine Desmedt[25], Christos Sotiriou[25], Andrew Tutt[5], C... ...Anne Vincent Salomon[21,28], Anne-Lise Børre... ...drew Futreal[1] & Michael R. Stratton[1]

Please cite this ... doi:10.1016/j.cel... ...east Cancers, Cell (2012), Cell

Dyp sekvensert alle de kodende delene av DNA fra 100 bryst svulster
1,5% av genomet!



- 9 nye gener involvert i brystkreft identifisert
- Totalt er det nå minst 40 forskjellige gener som er involvert i brystkreft
- 73 forskjellige kombinasjoner av disse er funnet til nå

Mutational Processes Molding the Genomes of 21 Breast Cancers

Serena Nik-Zainal,[1] Ludmil B. Alexandrov,[1] David C. Wedge,[1] Peter Van Loo,[1,2,3] Christopher D. Greenman,[1,4,5] Keiran Raine,[1] David Jones,[1] Jonathan Hinton,[1] John Marshall,[1] Lucy A. Stebbings,[1] Andrew Menzies,[1] Sancha Martin,[1] Kenric Leung,[1] Lina Chen,[1] Catherine Leroy,[1] Manasa Ramakrishna,[1] Richard Rance,[1] King Wai Lau,[1] Laura J. Mudie,[1] Ignacio Varela,[1] David J. McBride,[1] Graham R. Bignell,[1] Susanna L. Cooke,[1] Adam Shlien,[1] John Gamble,[1] Ian Whitmore,[1] Mark Maddison... ...Stuart McLaren,[1] Adam P. Butler,... ...Miron,[7] Aquila Fatima,[7] Sandrine Boyau... ...cio,[6,12] Åke Borg,[13] Anne Vincent S... ...,[16] Michael S. Neut... ...the Breast Cancer Working Group... Cell

Dyp sekvensert absolutt hele DNA fra 21 bryst svulster

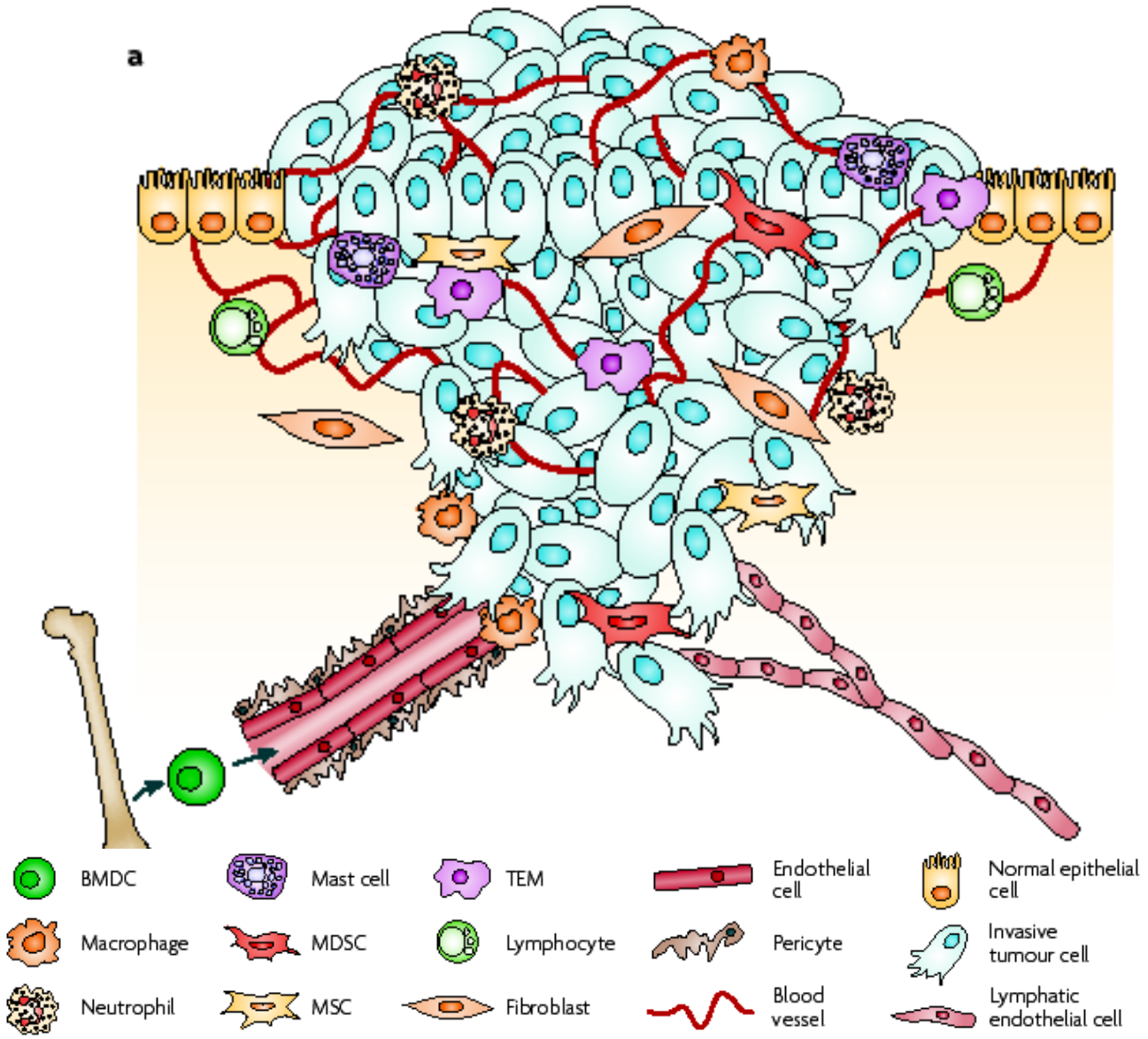
- Ulike mutasjoner gir ulik brystkreft
- Ulike svulster går gjennom svært forskjellige mutasjonsprosesser
- Hver mutasjonsprosess etterlater seg tydelige spor
- Ved å følge sporene tilbake til start, kan det avsløre hvordan en bestemt svulst har oppstått og utviklet seg.
- Detalj-kunnskap om **mange** svulster vil lette utviklingen av nye metoder for diagnostikk og behandling

The Life History of 21 Breast Cancers

Serena Nik-Zainal,[1,19] Peter Van Loo,[1,2,3,19] David C. Wedge,[1,19] Ludmil B. Alexandrov,[1] Christopher D. Greenman,[1,4,5] King Wai Lau,[1] Keiran Raine,[1] David Jones,[1] John Marshall,[1] Manasa Ramakrishna,[1] Adam Shlien,[1] Susanna L. Cooke,[1] Jonathan Hinton,[1] Andrew Menzies,[1] Lucy A. Stebbings,[1] Catherine Leroy,[1] Mingming Jia,[1] Richard Rance,[1] Laura J. Mudie,[1] Stephen J. Gamble,[1] Philip J. Stephens,[1] Stuart McLaren,[1] Patrick S. Tarpey,[1] Elli Papaemmanuil,[1] Helen R. Davies,[1] Ignacio Varela,[1] David J. McBride,[1] Graham R. Bignell,[1] Kenric Leung,[1] Adam P. Butler,[1] Jon W. Teague,[1] Sancha Martin,[1] Goran Jönsson,[6] Odette Mariani,[7] Sandrine Boyault,[8] Penelope Miron,[9] Aquila Fatima,[9] Anita Langerød,[10] Sa... ...les Thomas,[8] Anne Vincent Salomo... ...,[1] Michael R. Stratton,[1] ...al Cancer Genome Consortium

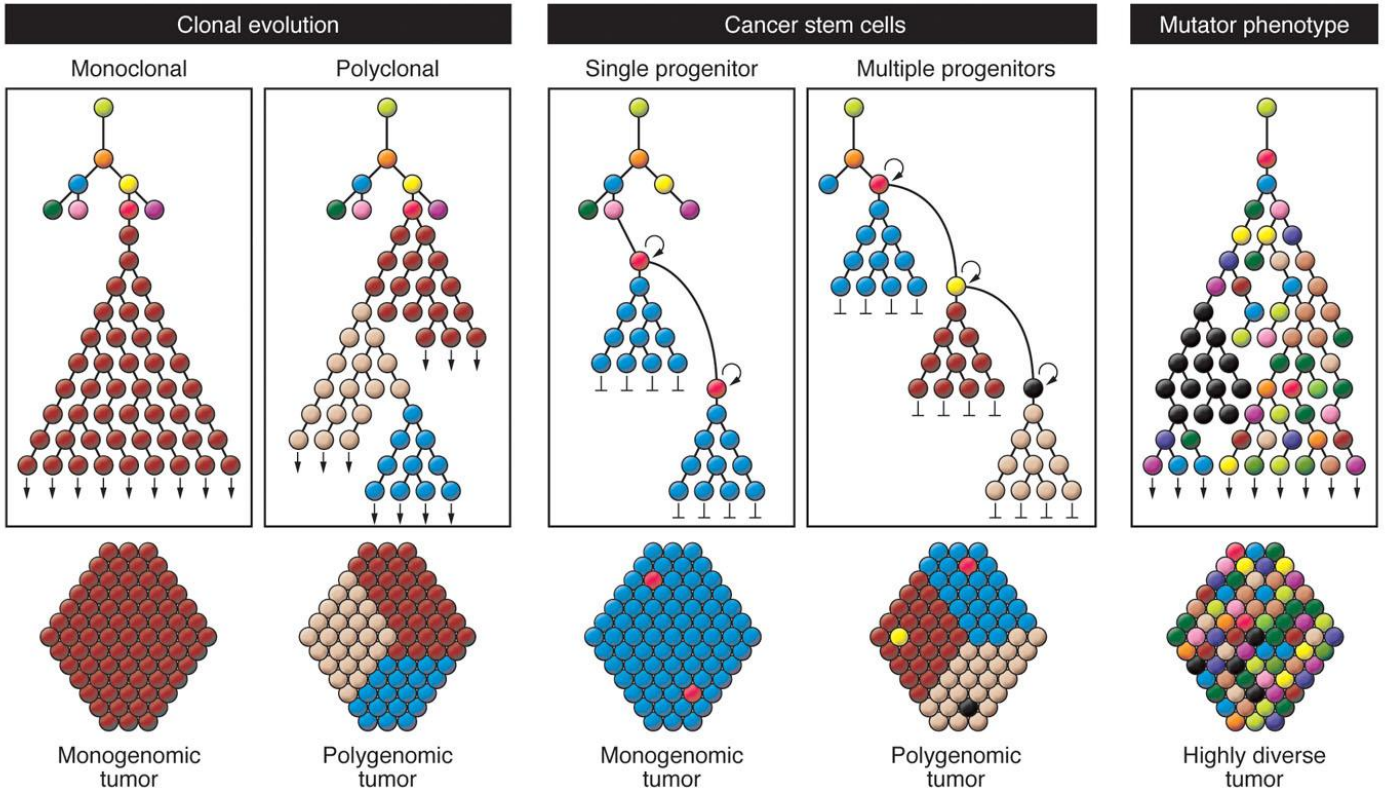
Dyp sekvensert
560 bryst svulster
Data analyser pågår

En svulst er et komplekst organ som er avhengig av tilførsel av næring



To store utfordringer:

1. Ofte stor heterogenitet innad i en svulst



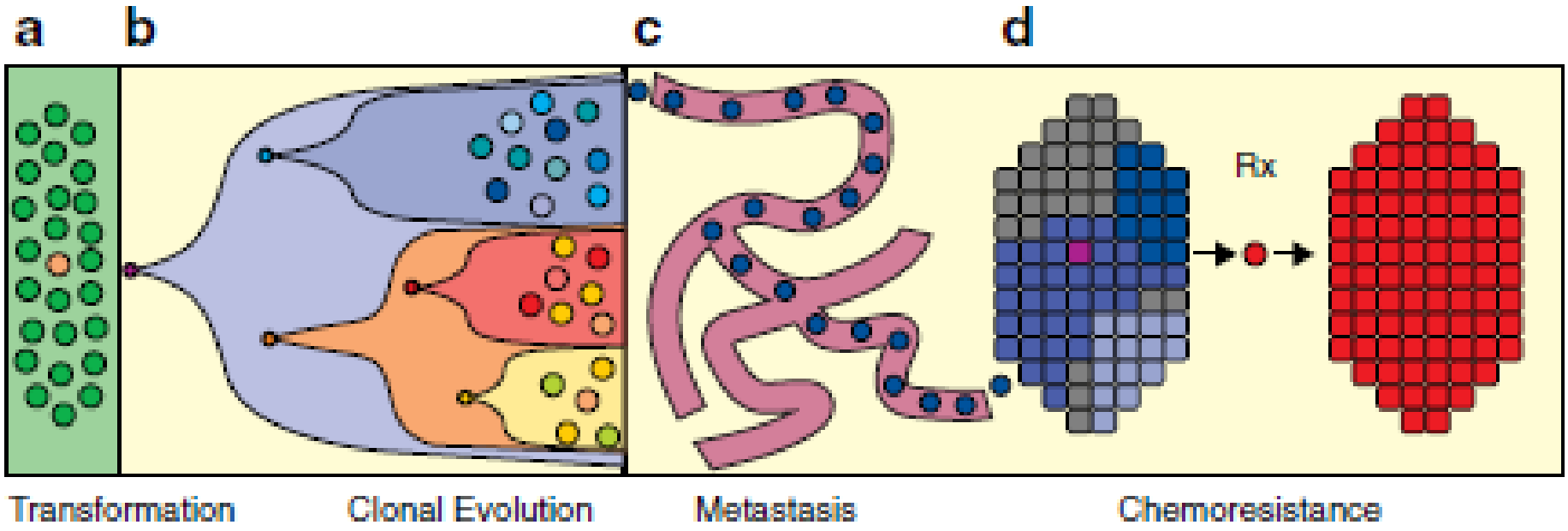
2. De aller fleste dør av metastaser og vi behandler utifra hvordan primærsvulsten så ut og den er fjernet!

REVIEW

Cancer genomics: one cell at a time

Nicholas E Navin[1,2,3]

Singe-cell processes in cancer



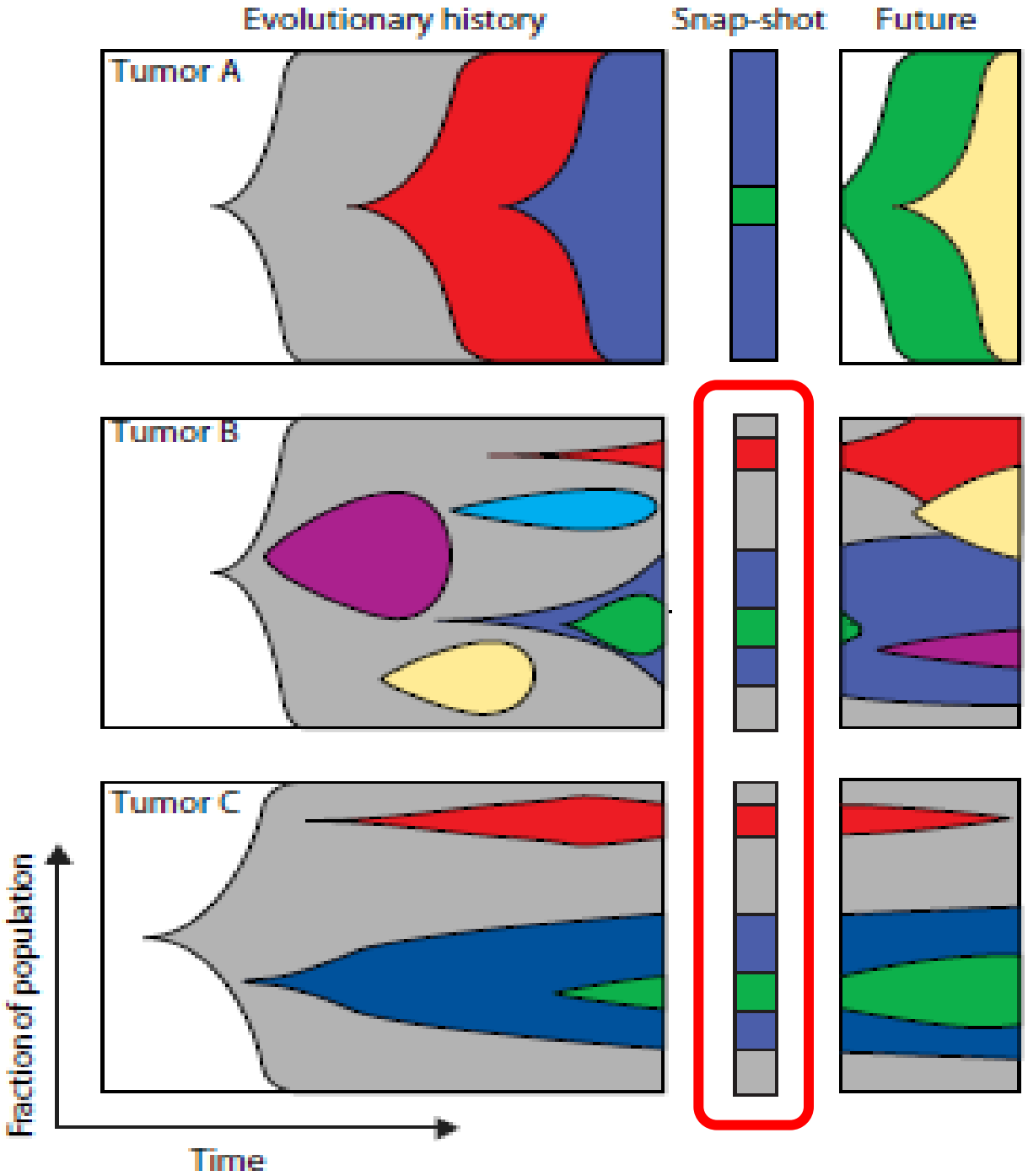
REVIEW

Deciphering intratumor heterogeneity and temporal acquisition of driver events to refine precision medicine

Crispin Hiley[1,2†], Elza C de Bruin[3†], Nicholas McGranahan[3,4†] and Charles Swanton[1,3*]

Alle analysene er basert på et "Snap-shot " I svulstens utvikling

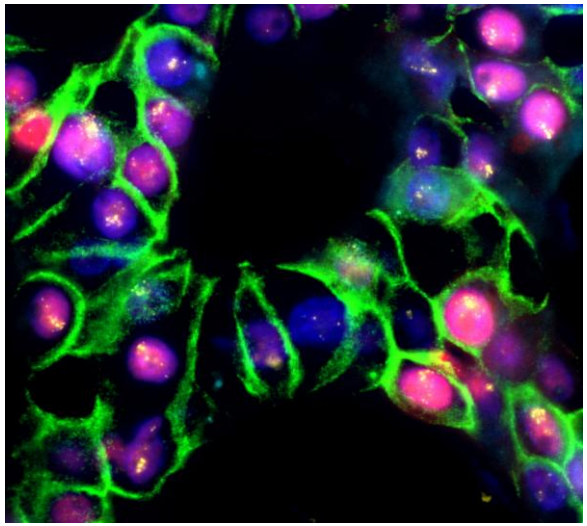
Kan vi fange opp på patologi-snitt forandringer over tid ?



Hege G Russnes

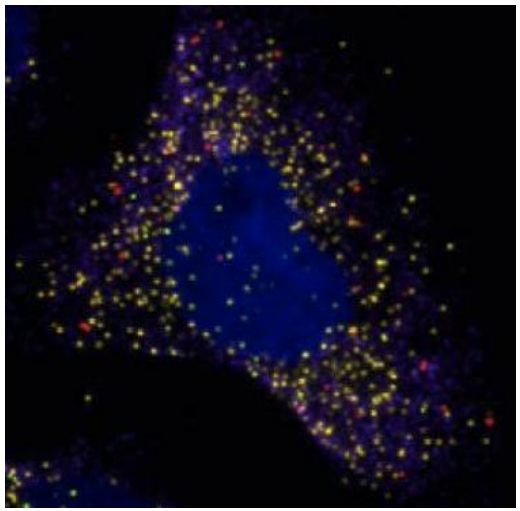
In situ analyses and ImmunoFISH with patient specific markers

Inga H Rye



DNA and protein in a breast tumor
4 um sections, FFPE tissue,
photographed in 21 levels,

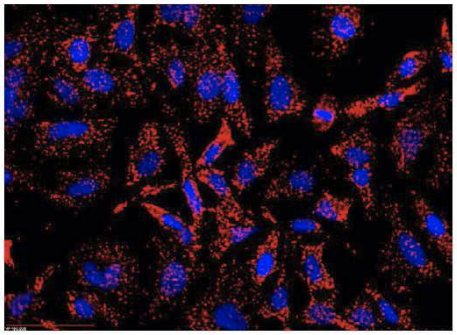
DAPI: Blue
HER2 gene: yellow
Cent17: light blue
HER2 protein: green
ER protein: red



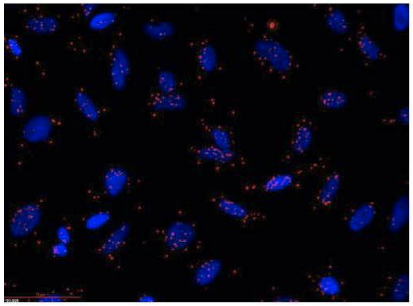
4 –plex mRNA Expression on a cell line
Affymetrix QuantiGene ViewRNA

ACTB: DarkBlue
PPIB: yellow
ERBB2: green
HPRT1: red

Let7a

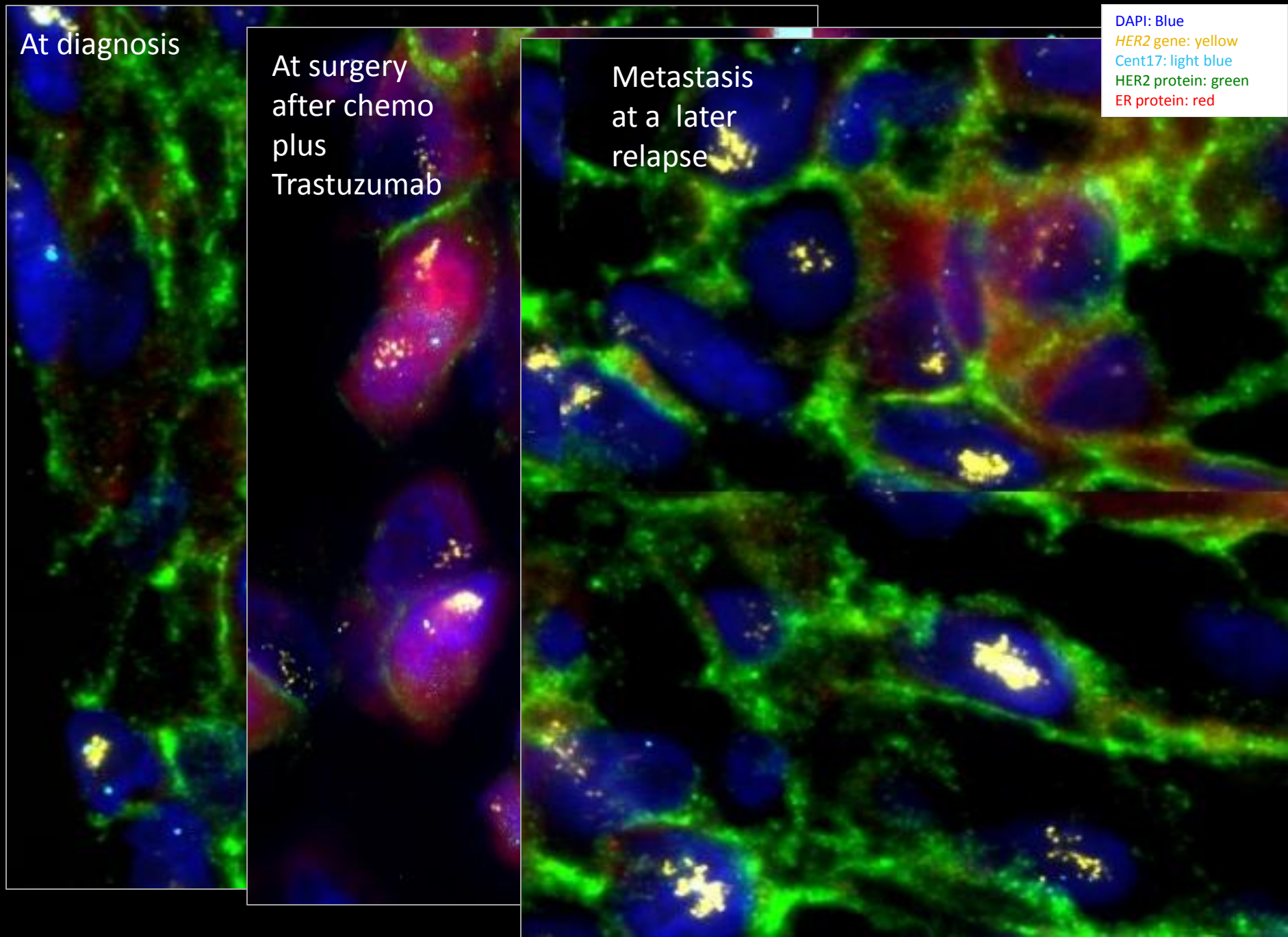


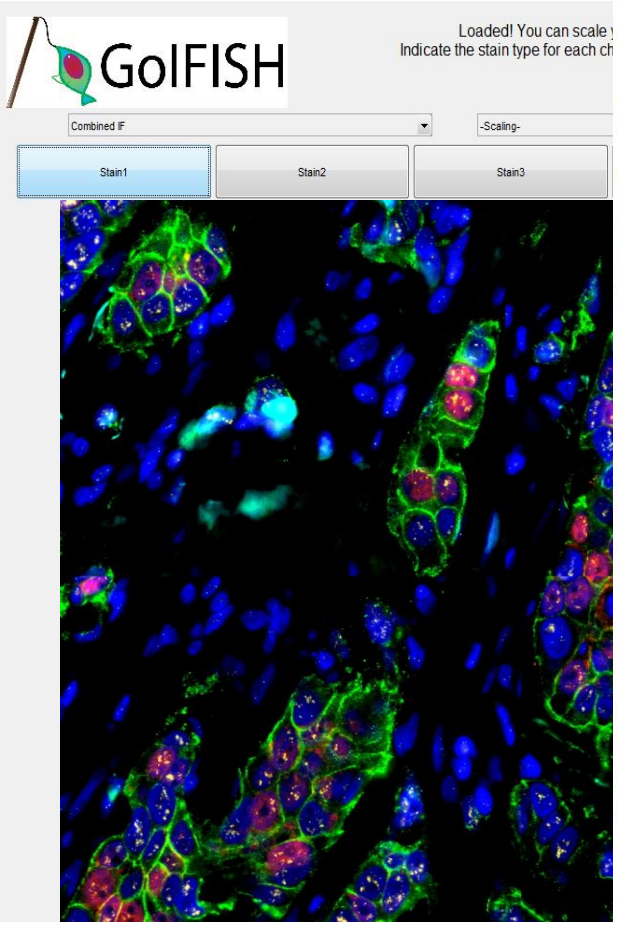
miR-155

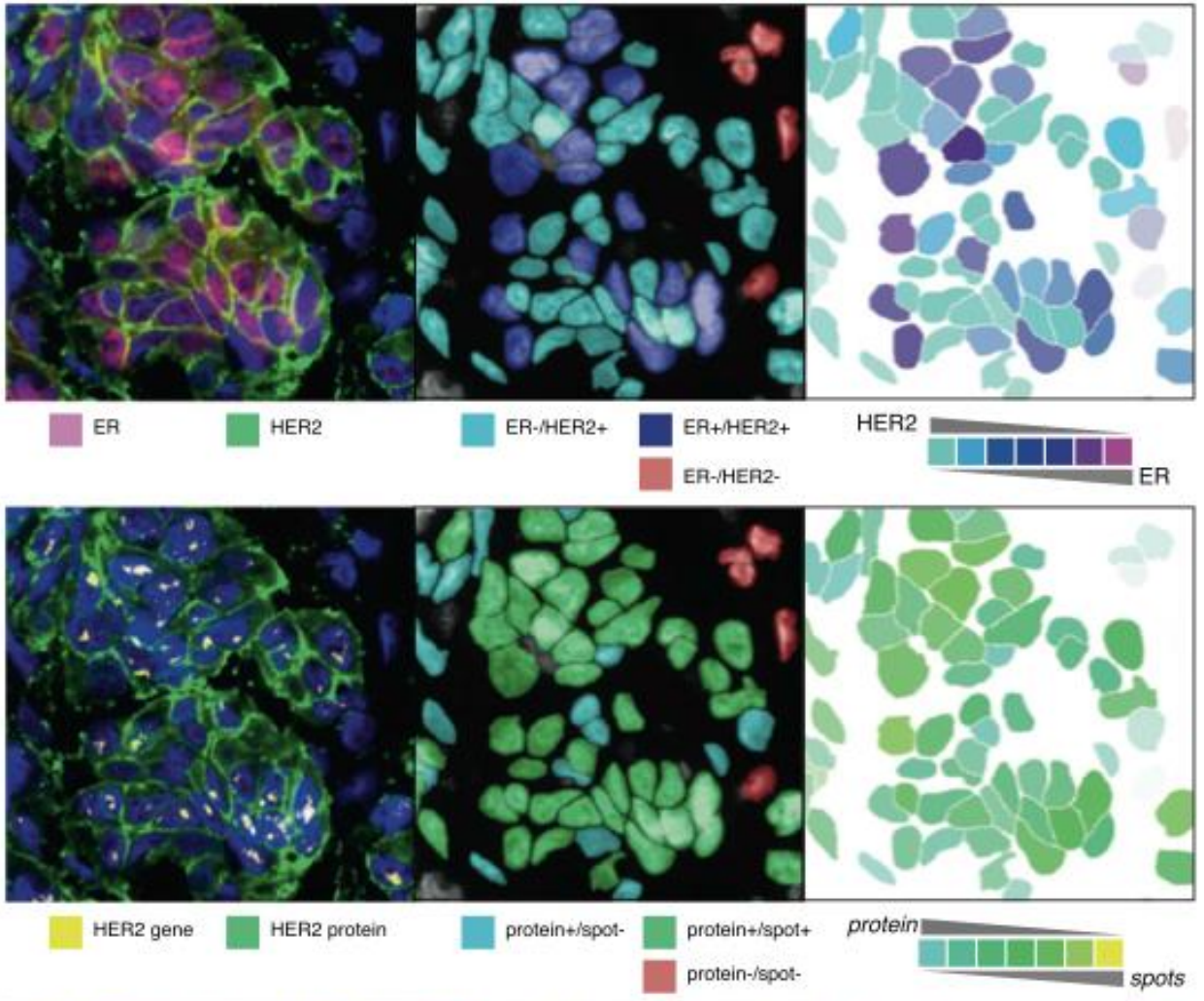


Micro RNA Expression
Affymetrix QuantiGene
View microRNA

Neaoadjuvant treatment, Partial response : The distribution of HER2 and Estrogen Receptor







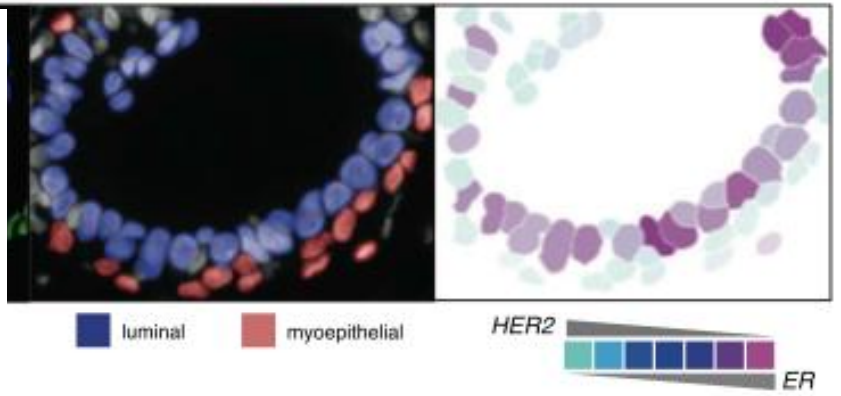
Trinh *et al. Genome Biology* 2014, **15**:442
http://genomebiology.com/2014/15/442

Genome Biology

SOFTWARE **Open Access**

GolFISH: a system for the quantification of single cell heterogeneity from IFISH images

Anne Trinh[1†], Inga H Rye[2,3†], Vanessa Almendro[4,5], Åslaug Helland[2,3,6], Hege G Russnes[2,3,7*] and Florian Markowetz[1*]



Fremtiden:

Biopsi, Biopsi, Biopsi

(imaging, blod, sirkulerende tumor celler)

Karakterisere primærtumor OG metastaser

La hver pasient fortelle oss hva som er viktig!

N-of-1 trial

bakefall

Ny karakterisering, Evaluere effekten

Dele data!!

behandling

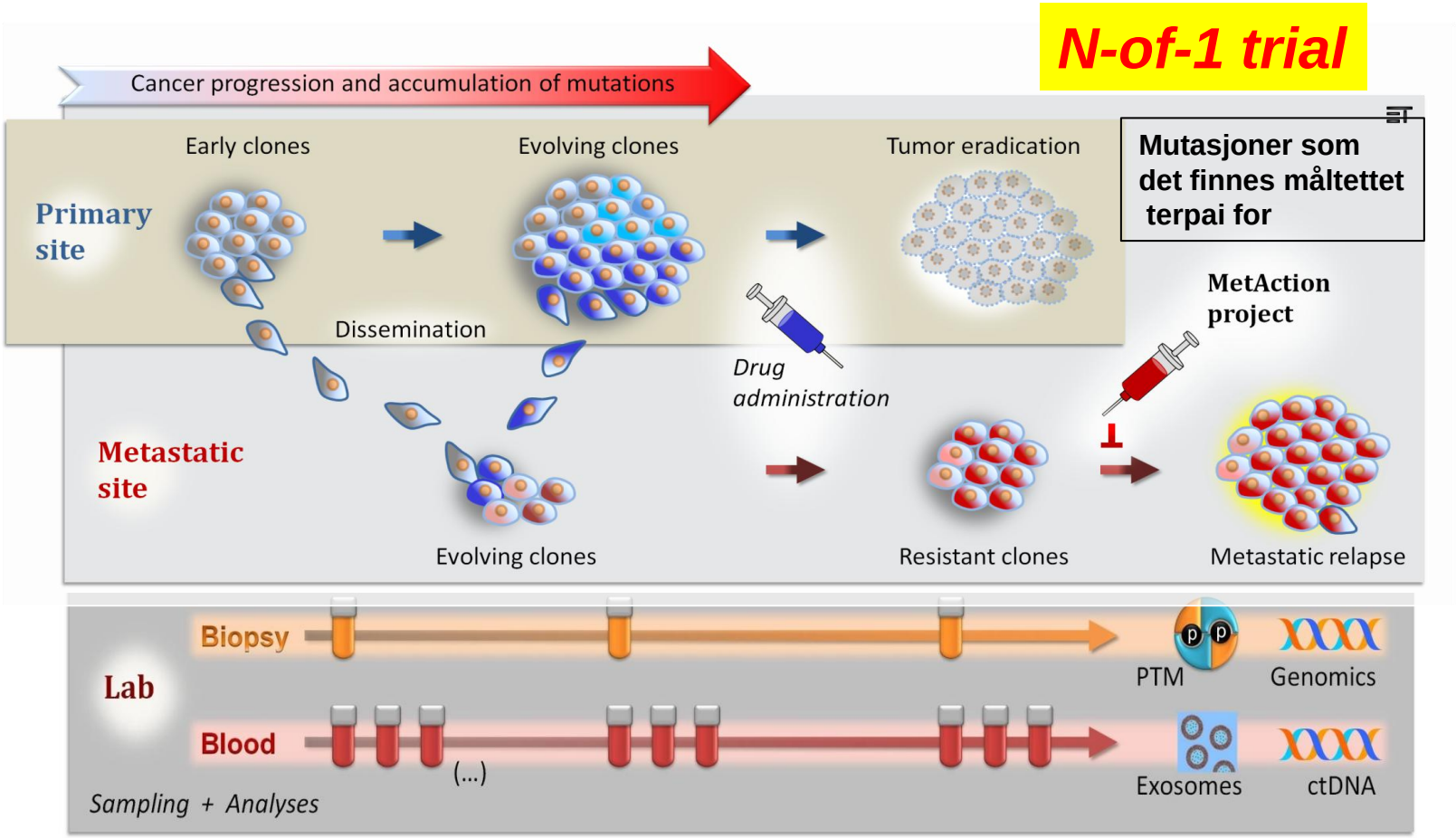
MetAction

Actionable targets in metastasis

Actionable Targets in Cancer Metastasis

Anne Hansen Ree | Anne-Lise Børresen-Dale | Kjersti Flatmark | Gunhild M. Mælandsmo

Prosjekt fra NFR sitt Program for offentlig initierte studier på kreftområdet:



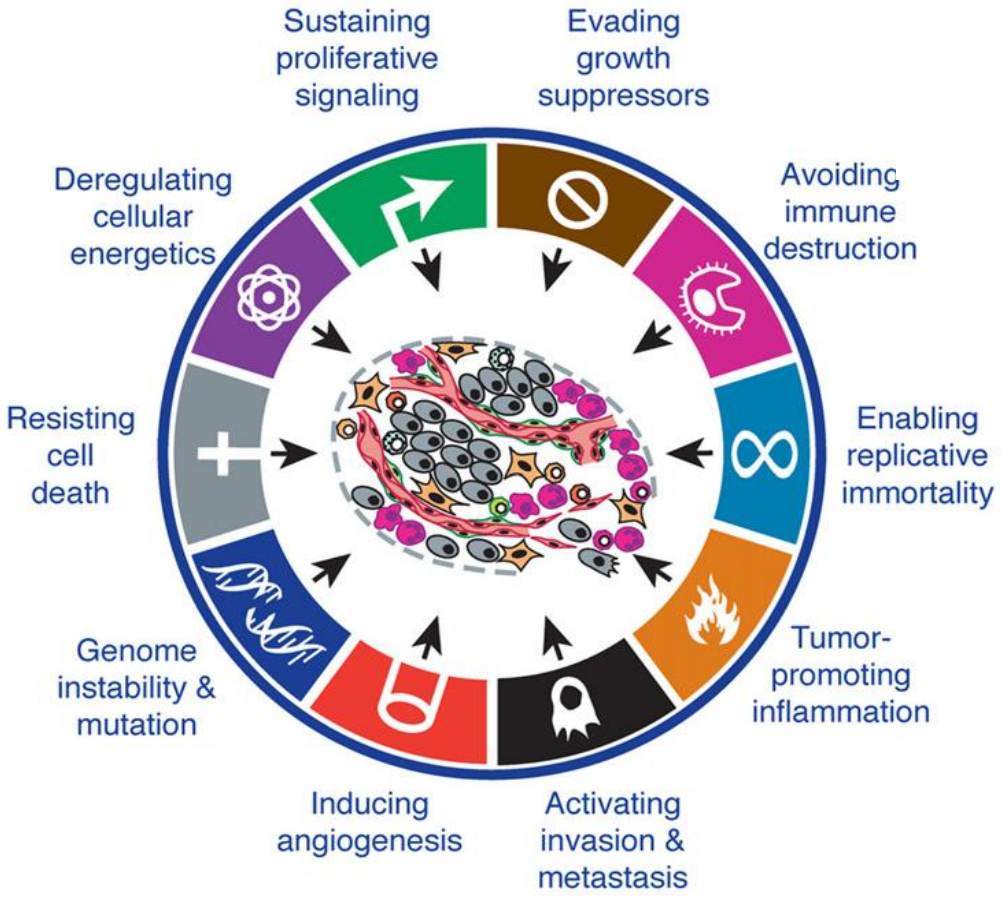
Cell
March 2011

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan[1,2,*] and Robert A. Weinberg[3,*]

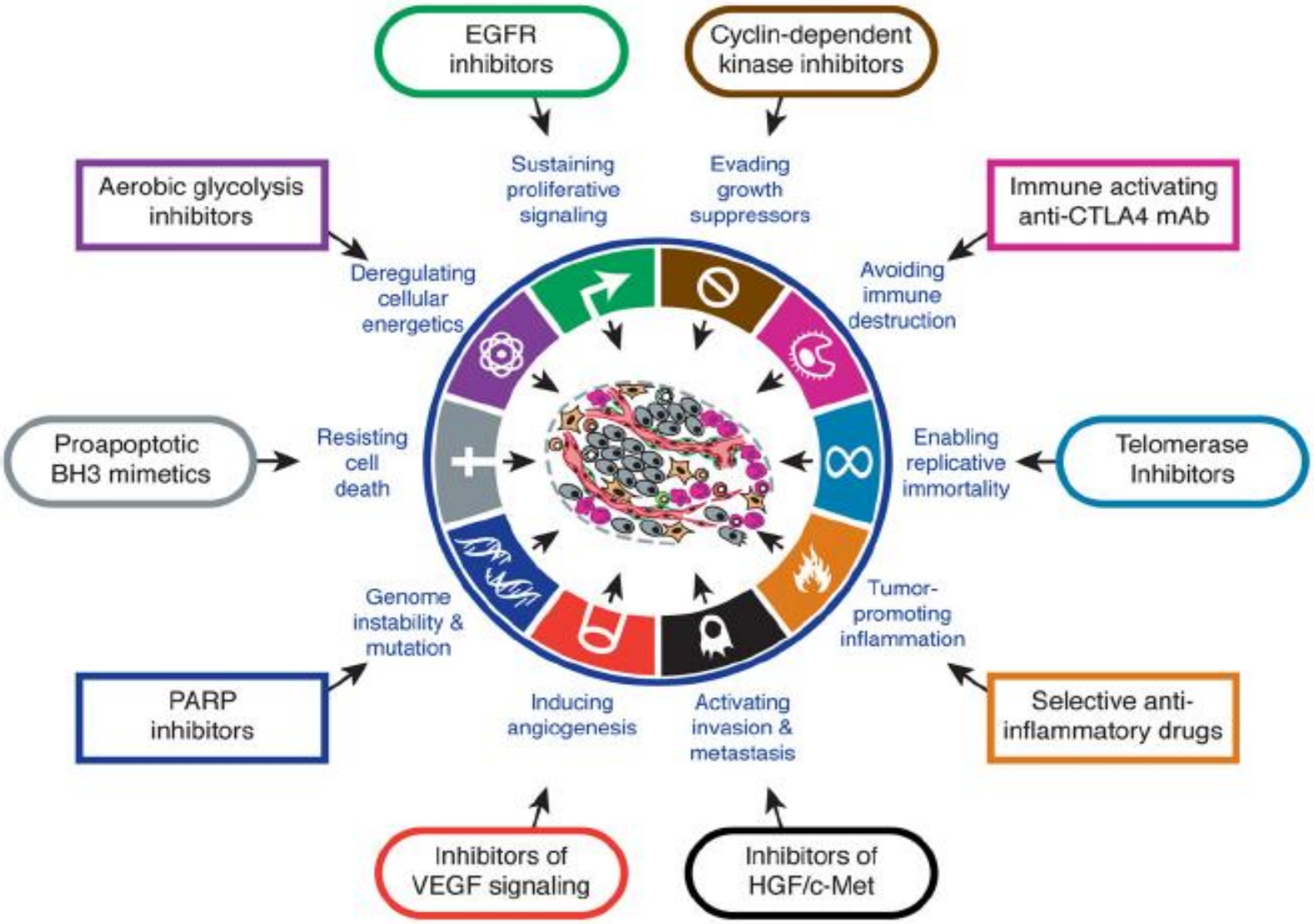
Leading Edge
Review

Hvilke Gendefekter/ mutasjoner fører til hvilke defekte prosesser?



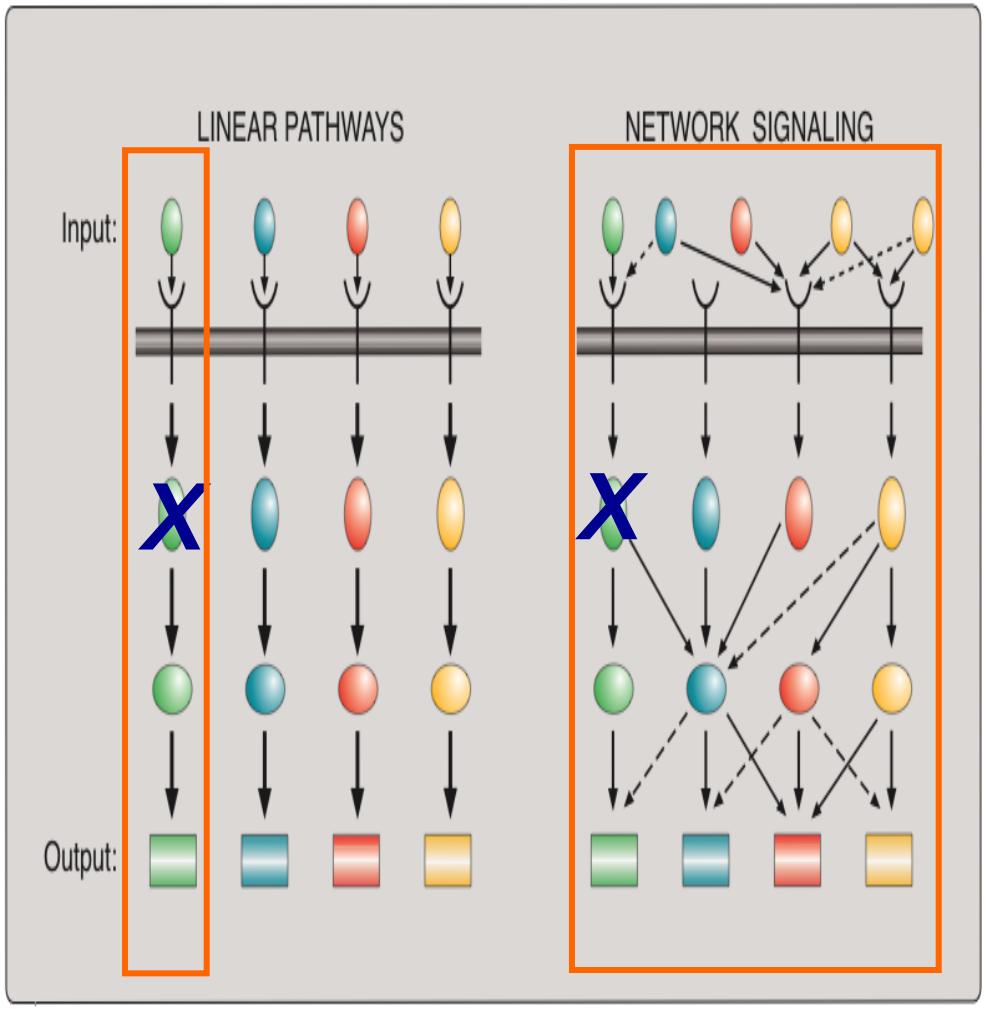
Hvilke av disse prosessene har unormal aktivitet? Og på hvilke nivå?

Målrettet terapi adresserer de typiske egenskapene ved en kreftcelle "Hallmarks of cancer"



En stor utfordring:

Evolusjonen har transformert en enkelt prosess til et Nettverk som er trenet til å motstå ytre påvirkninger



Robustness ***er en egenskap som er utviklet for å motstå ytre påvirkninger (kreft behandligs medikamenter)***

Resistent Tumor

Evolvability ***er utviklet for å generere nye prosesser for å motstå trykket***

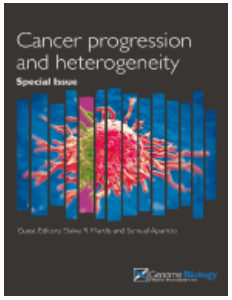
Mer aggressiv svulst

Modified from Y. Yarden: The oncologist 2010, Nature Rev. Mol. Cell Biol. 2006

OPINION

The multitude of molecular analyses in cancer: the opening of Pandora's Box?

Hege G Russnes[1,2,3], Per E Lønning[5], Anne-Lise Børresen-Dale[1,3*] and Ole C Lingjærde[3,4]



September 2014

Curiosity led Pandora to open the forbidden box, and like her, we do not know the nature or consequences of the output resulting from our actions. What was left in Pandora's box was the Spirit of Hope

Cancer Systems Biology: a peek into the future of patient care?

Henrica M. J. Werner, Gordon B. Mills and Prahlad T. Ram

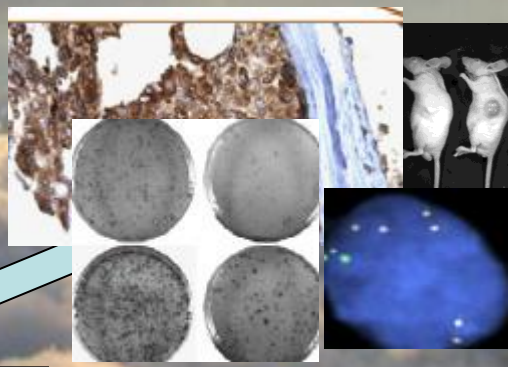
NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY VOLUME 11 | MARCH 2014

Multidimensjonale analyser for å finne sammenhenger, nettverk og strukturer som definerer en bryst svulst, og finne mulige "hu
og "Akilles hælen" i svulsten og hos hvert enkelt individ, så vi kan
skreddersy både behandling og forebygging

Soloppgang

"Personalized Medicine"

In vitro og *in vivo* modeller for å validere og bekrefte de predikerte "hull" og "Akilles heler"



Translatere funnene tilbake til pasient behandlingen

From bed, to bench, to byte, to bench, to bed and back again

Kongsvold Annual Meeting, September 2014

K.G. Jebsen Center for Breast Cancer Research

Stiftelsen Kristian Gerhard Jebsen

NTNU
Norwegian University of Science and Technology

ST. OLAVS HOSPITAL
TRONDHEIM UNIVERSITY HOSPITAL

I. Gribbestad
S. Lundgren

University of Oslo
Inst. of Informatics
Dept. of medical statistics

•Ole Christian Lingjærde
•Arnoldo Frigessi

Arnie Levine
Gyan Bhanot

The Cancer Institute of New Jersey
Bringing research to life.
NCI CCC

Karolinska Institutet
Stockholms läns landsting

Anders Zetterberg
Jonas Bergh

UPPSALA UNIVERSITET

Frederik Wärnberg

AARHUS UNIVERSITY

Jens Overgaard, Jan Alsner

THE UNIVERSITY OF TEXAS
MD ANDERSON CANCER CENTER
Making Cancer History™

Gordon Mills

Mike Wigler
James B Hicks
Nick Navins

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE
HARVARD MEDICAL SCHOOL

Kornelia Polyak
Vanessa Almendro

UC SANTA CRUZ

Charlie Vaske

UNC
LINEBERGER COMPREHENSIVE CANCER CENTER

UNC, Chapel Hill
Chuck Perou
Wei Sun

PRINCETON UNIVERSITY

David Botstein
Olga Troyanskaya

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Chris Sander

CANCER RESEARCH UK
Cambridge Research Institute

Carlos Caldas

International Cancer Genome Consortium

Mike Stratton

welcome trust sanger institute

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
BIOLOGICAL SCIENCES
IGSB

Institute for Genomics & Systems Biology

Kevin White

CNG CENTRE NATIONAL DE GENOTYPAGE

Jorg Tost

McGill

•Josie Ursini-Siegel

•Zohar Yakhini
•Israel Steinfeld

UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Alan Balmain, David Quingly

•Michal Hallett

Technion-Israel Institute of Technology

VTT

Olli Kallioniemi


Department of Genetics

Vi må være eksplorative for å forstå
System Biologien ved brystkreft
slik at denne kunnskapen kommer pasienten til gode

Må være åpen for det uforutsette og uventede

Courtesy Ying Chen

ALCHEMISTS IN THE 17TH CENTURY PRE THE PERIODIC TABLE

Periodic Table of the Elements

- hydrogen
- alkali metals
- alkali earth metals
- transition metals
- poor metals
- nonmetals
- noble gases
- rare earth metals

1 H																	2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	57 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	89 Ac	104 Unq	105 Unp	106 Unh	107 Uns	108 Uno	109 Une	110 Unn								

58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

Join forces!

Join resources!

K.G. JEBSEN
Center for Medical Research
The Breast Cancer Research Center

RADIUM
HOSPITALETS
LEGATER