



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Resistance to PARP inhibition by DNA damage response alterations in BRCA1/2-deficient tumors

Gogola, E.

### Citation

Gogola, E. (2019, November 12). *Resistance to PARP inhibition by DNA damage response alterations in BRCA1/2-deficient tumors*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80398>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/80398>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/80398> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Gogola, E.

**Title:** Resistance to PARP inhibition by DNA damage response alterations in BRCA1/2-deficient tumors

**Issue Date:** 2019-11-12

# Nederlandse samenvatting

Inactiverende mutaties in *BRCA1* of *BRCA2* genen vergroten de kans op verschillende soorten kanker. Door hun rol bij het intact houden van het genoom, leidt verlies van *BRCA1/2* activiteit tot defecten in de DNA reparatie, een zwakke plek die therapeutisch uitgebuit kan worden door remming van poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1). Remming van PARP1, een belangrijke sensor van DNA schade, is dan ook synthetisch lethaal gecombineerd met defecten in homologe recombinatie (HR), een DNA reparatie mechanisme, waarbij de *BRCA1/2* eiwitten zijn betrokken. Dit concept is klinisch gevalideerd in het afgelopen decennium en er zijn nu verschillende PARP remmers (PARPi) goedgekeurd voor de behandeling van maligniteiten die geassocieerd zijn met *BRCA* deficiënties. Helaas is het klinische effect van PARPi therapie vaak beperkt door de PARPi resistentie die optreedt. Het is daarom van groot belang om mechanismen van PARPi resistentie op te helderen om het klinische resultaat van PARPi behandeling te verbeteren en om strategieën te ontwikkelen om resistentie te voorkomen of om resistente tumoren specifiek aan te pakken.

In dit proefschrift bestuderen we PARPi resistentie met behulp van genetisch gemodificeerde muis modellen (GEMMS) van door *BRCA1/2* deficiëntie veroorzaakte borst kanker. We combineren de bestudering van borst tumoren die *in vivo* in de muizen resistent zijn geworden tegen PARPi met genetische screens en functionele testen in cellijnen die uit de borst tumoren zijn geïsoleerd. Daarnaast beschrijven we de isolatie van tumor organoïden, een nieuw systeem dat de voordelen van traditionele *in vitro* celweek, zoals eenvoudige genetische modificatie, combineert met de heterogeniteit en drug gevoeligheid van de tumoren, waaruit ze afkomstig zijn (**Hoofdstuk 3**).

Zoals we in **Hoofdstuk 5** laten zien, verschilt de aard van de resistentie sterk tussen tumoren die *BRCA1* of *BRCA2* activiteit missen. Terwijl herstel van HR een frequente oorzaak van PARPi resistentie is in tumoren die *BRCA1* missen, laten onze gegevens zien dat HR nooit gereactiveerd wordt in tumoren die *BRCA2* missen. Het feit dat het PARPi-geïnduceerde HR herstel sterk context afhankelijk is, onderstreept dat de functies van *BRCA1* en 2 maar gedeeltelijk overlappen. Zoals we in **Hoofdstukken 4** en **5** laten zien wordt het HR herstel primair gedreven door het verlies van het 53BP1-RIF1-shieldin enzym complex, dat HR remt en waarvan de activiteit wordt tegengegaan door *BRCA1*.

De rol van *BRCA2* daarentegen lijkt onmisbaar, zodat tumor cellen gedwongen zijn om alternatieve, HR-onafhankelijk mechanismen te gebruiken om de PARPi toxiciteit te ontlopen. Zoals in **Hoofdstuk 6** wordt beschreven, kan PARPi resistentie opgewekt worden in *BRCA1/2*-deficiënte cellen door herstel van hun vermogen om stokkende DNA replicatievorken (RVs) tegen afbraak door nucleasen te beschermen. De problemen met stokkende RVs worden verergerd door PARPi en als cellen er niet in slagen om de collaps van stokkende RVs te vermijden, worden ze afhankelijk van HR voor DNA reparatie en

overleving. PARPi resistentie kan echter ook ontstaan door een gedeeltelijk herstel van PARP functie. Zoals we in **Hoofdstuk 7** laten zien, zijn de klinisch beschikbare PARPi niet in staat om PARP volledig te remmen. Onze resultaten tonen aan dat PARP1 signalering toeneemt in cellen die PAR glycohydrolase (PARG) missen, het belangrijkste enzym voor de afbraak van PAR ketens, waarmee het de katalytische functie van PARP tegen gaat. Omdat dit proces los staat van BRCA1/2, is inaktivering van PARG een algemeen mechanisme voor PARPi resistentie dat relevant zou kunnen zijn voor een breder spectrum van tumoren. Samenvattend vergroten de experimentele resultaten in dit proefschrift ons inzicht in de moleculaire basis van PARPi resistentie. De Algemene Inleiding en de Discussie, die in respectievelijk **Hoofdstuk 2** en **8** zijn te vinden, plaatsen ons onderzoek in de context van de resultaten die elders zijn verkregen en presenteren een aantal nog openstaande vragen.