



Hartwig
MEDICAL FOUNDATION



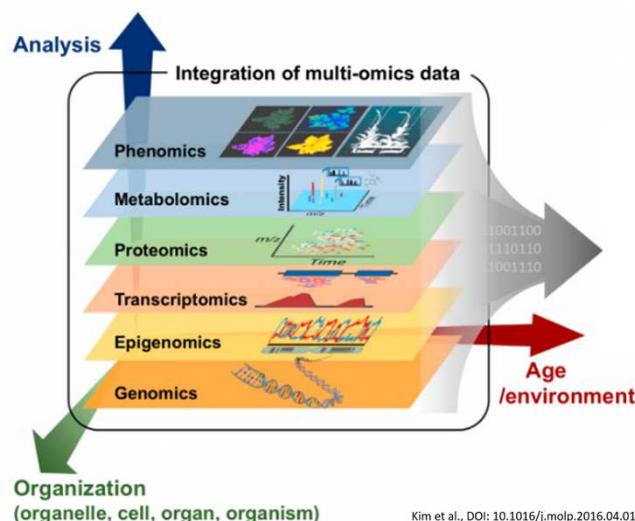
Precision medicine

Edwin Cuppen, scientific director HMF
hoogleraar Humane Genetica UMC Utrecht

3 DECEMBER 2019 BRUGGINK SESSIE



Technologische innovaties: we kunnen de
'moleculen van het leven' steeds beter meten

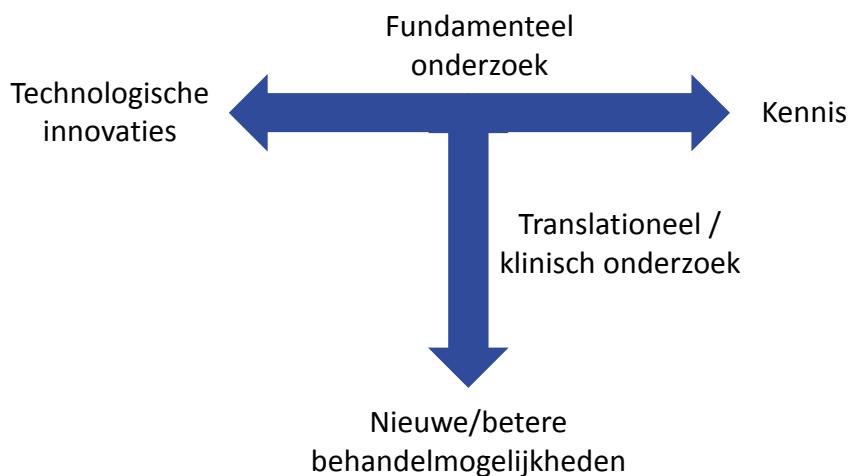


Kim et al., DOI: 10.1016/j.molp.2016.04.017

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 1



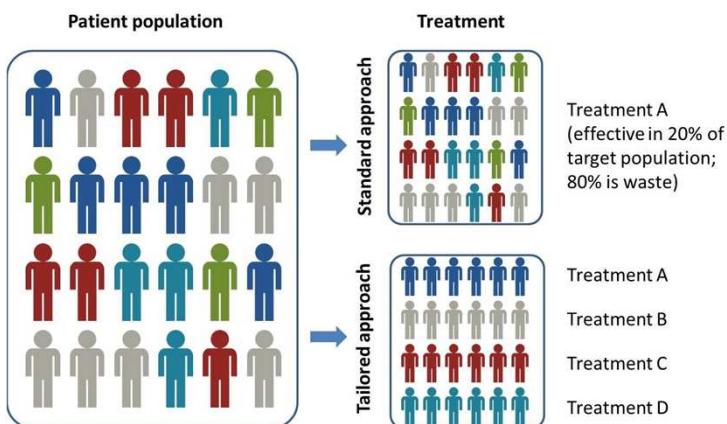
De kracht van onderzoek



HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 2



Precision medicine



Voorwaarden:

Medicijnen op maat

Patient stratificatie

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 3



DNA: besturingssysteem van het leven

organism cell chromosome DNA



HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 4



Fouten in DNA leiden tot ziektes



Aangeboren ziektes



Kanker

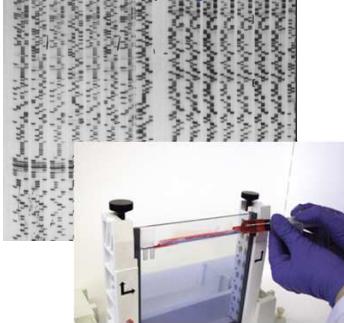
HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 5



Met nieuwe technologie kunnen we het complete DNA analyseren

1990

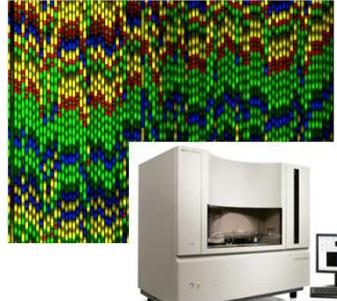
~3.000 bp/dag



Discovery of disease genes

2000

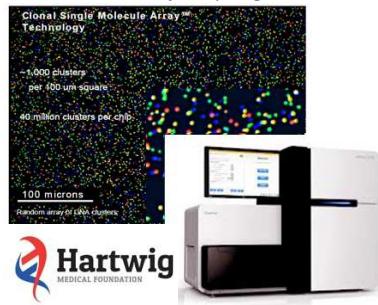
500.000 bp/dag



Complete human genome decoded

2015

100 miljard bp/dag



Personal genomes

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 6



Genetica (mede) oorzaak van ziektes

VIJF NIEUWE GENEN SCHIZOFRENIE ONTDEKT

Maandag **GENEN ONTDEKT DIE ROL SPELEN BIJ ONTSTAAN HOGE BLOEDDruk**

Dankzij interna Woensdag: **ONDERZOEKERS UMC UTRECHT ONTDEKKEN NIEUWE GENETISCHE ZIEKTE**

het UM Onderzoek resultaat mensen ei Dinsdag: **GENETISCHE OORZAAK SLOKDARMKANKER ONTDEKT.**

ondern: Onderzo Onderz woensdag nieuwel longont: Onderzo nu vier c gezond er Amerika slordarmi chromos: aankopir het tijdsf Investiga. Onderzoekers van een internationaal consortium onder leiding van het UMC Utrecht hebben twee nieuwe ALS-genen ontdekt. Beiden kunnen het risico op ALS aanzienlijk verhogen. Daarmee zijn er nu zes risicogebieden in het erfelijke materiaal (DNA) geïdentificeerd voor ALS. De nieuwe bevindingen zijn beschreven in twee wetenschappelijke publicaties in het toonaangevende tijdschrift *Nature Genetics*.

<http://www.umcutrecht.nl/nl/Over-Ons/Nieuws>

GEN VOOR HAARGROEI-ZIEKTE

ONTDEKT NIEUWE GENEN VOOR ERFELIJKE NIERZIEKTEN

Vrijdag 18 mei 201 Vrijdag 13 van het zogena Amerika kampen vanaf d een rol sp onderzoekers bi Dr. Rache onderzo

Donderd GENE MUTATIE SPEELT ROL BIJ ONTSTAAN ZAADBALKANKER

Uit grc onder: hemat Utrecht Onderzoeker van be oogaa (BSCR) in Hur als nieuwe ris voor screenin Genetics gep

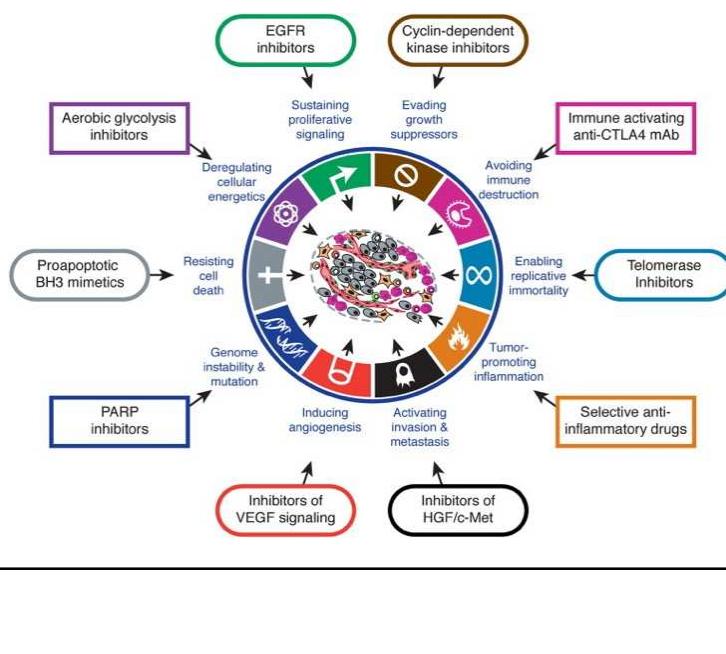
Vrijdag 12 april Onderzoeker ontdekt die e voorkomend

Vrijdag 22 janu Onderzoeker: universiteitszi

Onderzoeker: universiteitszi genetisch pa voorspellen o vandaag gep: Scientific Rep Uit onderzoek uitgevoerd in het UMC Utrecht blijkt dat er grote genetische verschillen zijn tussen primaire tumoren aan de eierstokken en daaropvolgende uitzaaiingen. Wellicht leiden deze nieuwe inzichten tot een verbeterde behandeling van eierstokkanker.



DNA fouten zijn de basis voor medicijn ontwikkeling

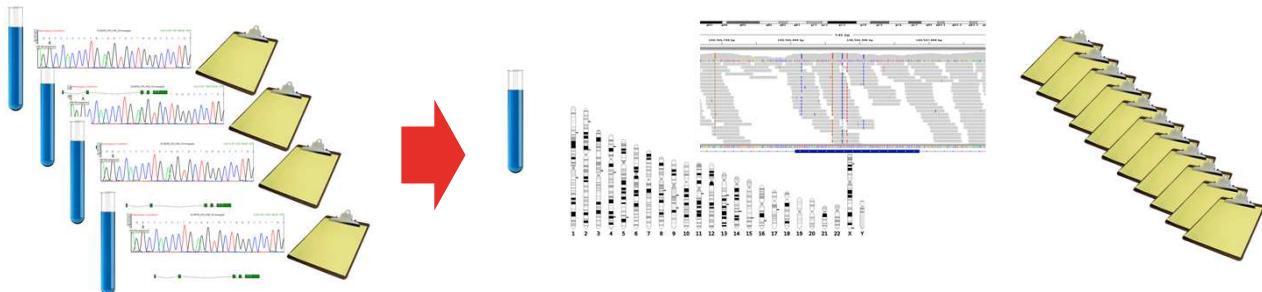


- Cancer is caused by DNA mutations
- Which drives changes in cellular characteristics
- Targeted treatments interfere directly with these changed processes
- Every tumor has different combinations of DNA mutations: need for personalized treatment

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 8



Noodzaak om van '1 test per gen' naar 'alle genen in 1 test' benadering te gaan

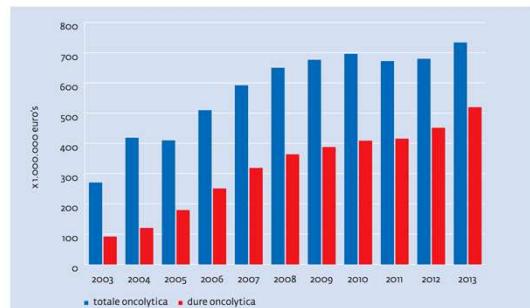
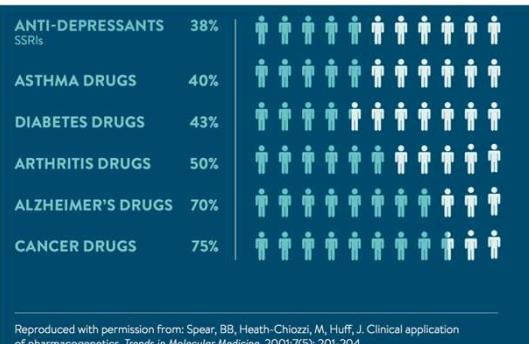


- Minder testen
- Snellere diagnose
- Test speelt sneller in op nieuwe ontwikkelingen

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 9



Uitdagingen in de oncologie



Overbehandeling

Kosten

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 10



Cancer whole genome sequencing

Hartwig Medical OncoAct

- WGS-based patient report
 - Comprehensive molecular reporting plus clinical guidance
 - Treatment decision support
 - Clinical trial eligibility



Treatment/
Clinical trial



Tumor Board



Patient
Report



Whole
Genome
Sequencing

Hartwig Medical Database

- Database for learning healthcare system
 - WGS plus clinical information
 - Accessible for researchers (academic for free)
 - Better care for future patients: sustainable care system



Database



Research



Future patients

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 11

Hartwig Medical OncoAct patient report

Summary

PRIMARY TUMOR LOCATION: Skin **CANCER SUBTYPE:** Melanoma

Summary
Melanoma sample with an activating BRAF mutation that is associated with response to BRAF inhibitors (in combination with an MEK inhibitor). The tumor shows a complete loss of PTEN and a gain of KRAS. There is no evidence of other driver mutations in this sample. The observed complete loss of PTEN likely results in an activation of the PI3K-AKT-mTOR pathway. The tumor shows a high mutational burden and a high tumor purity. In addition, the tumor samples shows a high mutational burden that is associated with an increased response rate to checkpoint inhibitor immunotherapy.

Treatment indications: Summary of number of alterations with number of treatment indication and/or clinical studies.
Gene alteration(s) with therapy indication: 1 (8 treatments)
Gene alteration(s) with clinical study eligible: 2 (7 studies)

Tumor characteristics summary:
Tumor purity of biopsy: 100%
Mutational load: 13
Tumor mutational load: High
Microsatellite instability: Stable

Genomic alterations summary:
Genes with driver variant: 4
Nr. of recurrent variants: 4
Genes with copy-number-gain: 0
Genes with copy-number-loss: 0
Genes fusions: 0

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 12

Therapy guidance (SOC, trials, off-label)

Tumor type specific evidence

VARIANT	MATCH	TREATMENT	LEVEL OF EVIDENCE	RESPONSE	SOURCE
BRAF p.Val600Glu	Specific	Binimetinib + Encorafenib	A	Responsive	OncokB
BRAF p.Val600Glu	Specific	Cobimetinib + Vemurafenib	A	Responsive	OncokB
BRAF p.Val600Glu	Specific	Dabrafenib	A	Responsive	OncokB
BRAF p.Val600Glu	Specific	Dabrafenib + Trametinib	A	Responsive	OncokB
BRAF p.Val600Glu	Specific	Trametinib	A	Responsive	OncokB
BRAF p.Val600Glu	Specific	Vemurafenib	A	Responsive	OncokB
BRAF p.Val600Glu	Broad	RO4967655	B	Responsive	CVIC

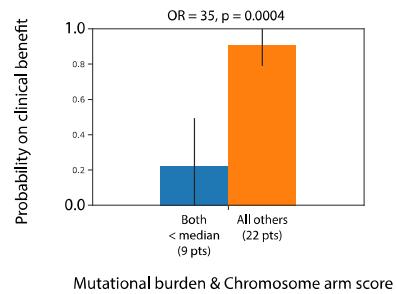
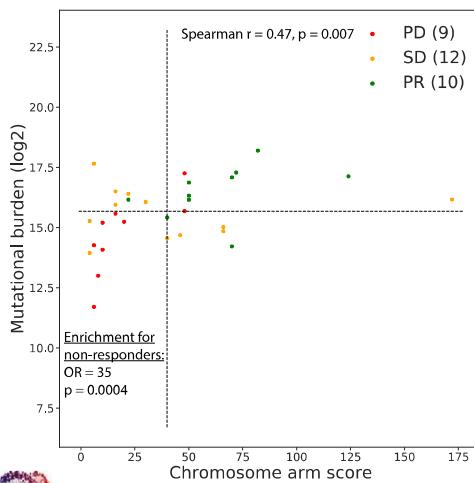
Tumor type specific clinical trials (NL)

VARIANT	MATCH	TRIAL	CCMO	SOURCE
BRAF p.Val600Glu	Broad	DRUP	NL54757.031.16	iClosion
BRAF p.Val600Glu	Broad	EBIN (EORTC-1612-MG)	NL67202.031.18	iClosion
BRAF p.Val600Glu	Broad	LXH254 in tumors with MAPK pathway alterations	NL55506.078.15	iClosion
BRAF p.Val600Glu	Broad	POLARIS	NL69569.028.19	iClosion
BRAF p.Val600Glu	Specific	PROCLAIM-001	NL59299.042.17	iClosion
BRAF p.Val600Glu	Specific	REDUCTOR	NL45261.031.13	iClosion
CDKN2A p.Ala68fs	Broad	DRUP	NL54757.031.16	iClosion

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 13



Better prediction of outcome immunotherapy (ZoNMW GGG project TANGO)



**WGS: 120,000 Euro
treatment savings: 450,000 Euro**

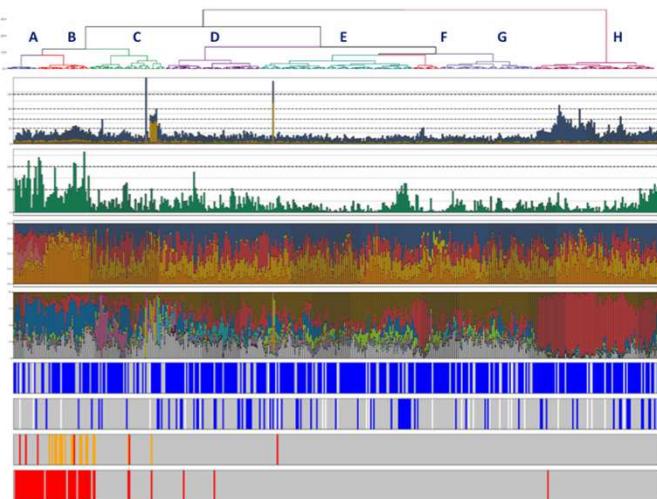


Joachim Aerts (EMC), Joris vd Haar (NKI)

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 14



Grouping patients based on genomic characteristics (breast cancer)



Tumor mutational burden

Structural variant count

Structural variant type

Mutational Signatures

ER- positive

HER2- positive

BRCA1 mut

HR deficient

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0502-7>

nature
genetics

The genomic landscape of metastatic breast cancer highlights changes in mutation and signature frequencies

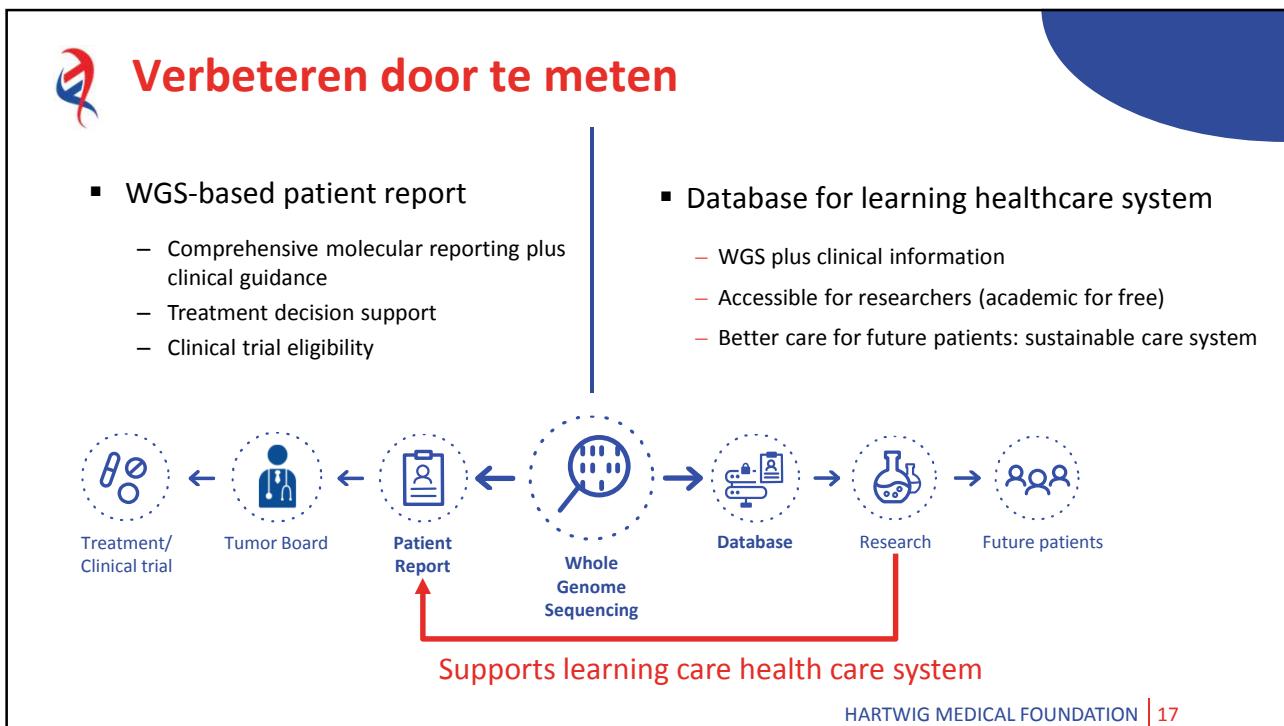
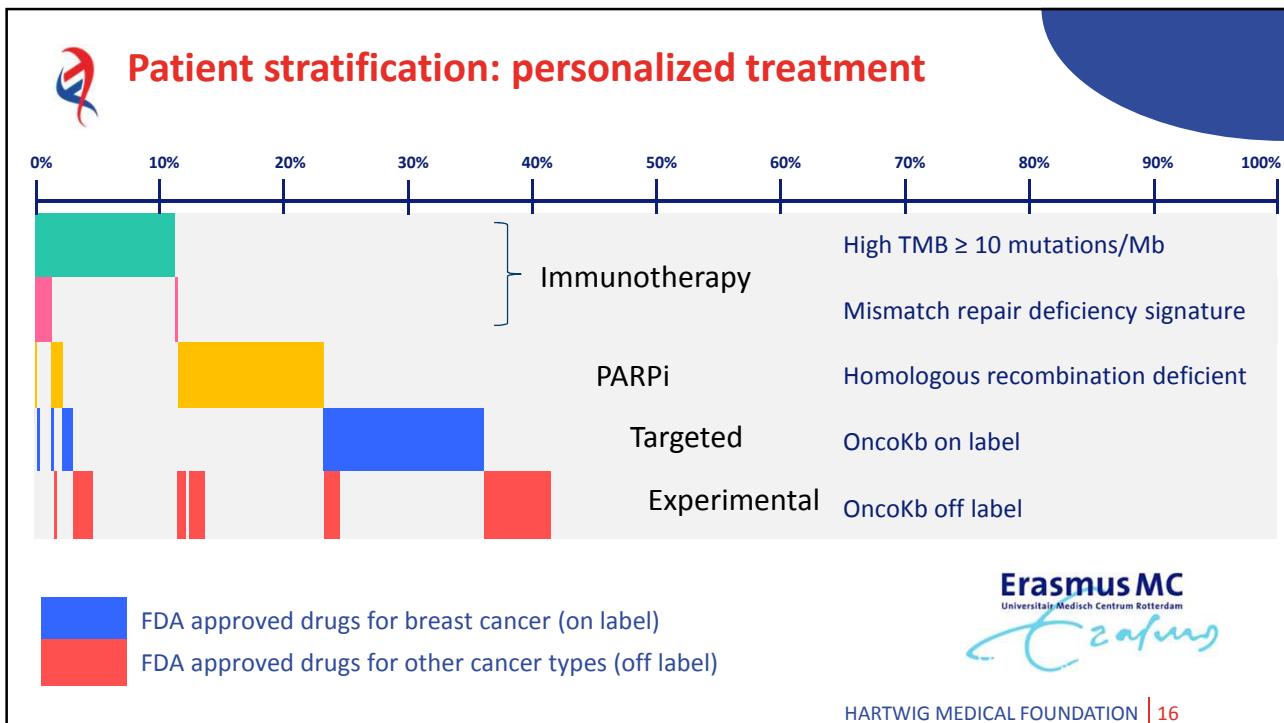
Lindsay Angus^{1,2*}, Marcel Smid¹, Saskia M. Wilting², Job van Riel^{1,2}, Anne Van Hoek^{1,2}, Luan Nguyen¹, Serene Nib-Zainel^{1,2}, Tessa G. Steenbrugger¹, Vivianne C.G. Tjan-Heijnen², Mariette Labots¹, Johanna M. G. H. van Riel¹, Halko J. Bloemendaal^{1,2†}, Nellys Steeghs^{1,2}, Martijn P. Lokkenko^{1,2}, Emile E. Voest^{1,2}, Harmen J. G. van de Werken^{1,2,3}, Agnes Jager¹, Edwin Cuppen^{1,2}, Stefan Sleijfer^{1,2} and John W. M. Martens^{1,2,4,5,6,7,8,9,10}

NATURE GENETICS | VOL 51 | OCTOBER 2019 | 1450-1458 |

BRCA2 mut Germline
HR proficient Classifier

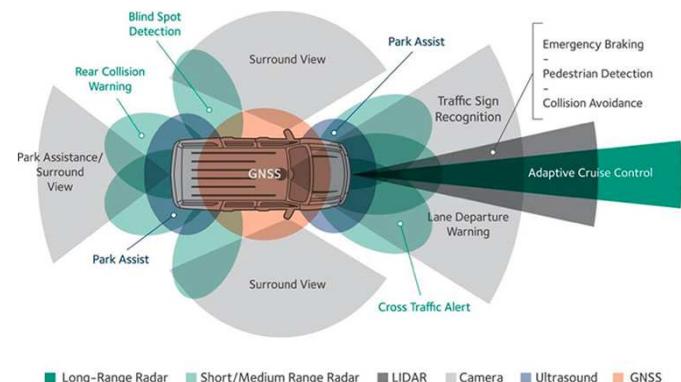
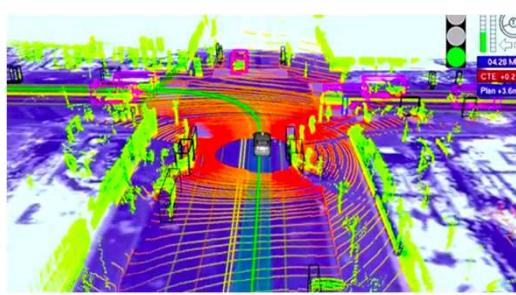
Lindsey Angus and John Martens (EMC)

HARTWIG MEDICAL FOUNDATION | 15





Measuring more = knowing more = making better decisions



**Self-driving cars do not depend on a single technology
to characterize the environment for safe navigation**



Hartwig
MEDICAL FOUNDATION



**The right treatment
for each cancer patient**

A Science Park 408 - 1098 XH Amsterdam - The Netherlands

T +31 (0)20 235 2640 E info@hartwigmedicalfoundation.nl W hartwigmedicalfoundation.nl