



Forskningsrapport



Huvudsökande:

Johan Staaf
Docent, universitetslektor
Lunds Universitet

Frågeställning:

Målet med projektet var att: 1) förstå frekvensen av den specifika DNA reparationsdefekten, 2) vad som orsakar den, och 3) vilken klinisk betydelse den har i den specifika patientgruppen.

Tre frågor till Johan:

Hur kan resultatet av er forskning hjälpa patienterna, rent konkret?

Projektet har genererat flera olika resultat som relaterar till prognosen för patienter med ER-positiv och HER2-negativ bröstcancer, vilket representerar majoriteten av dagens patienter. Bland annat har projektet karakteriserat två små molekyllära undergrupper av patienter med särskilt dålig prognos efter adjuvant endokrin behandling och visat på möjliga orsaker till detta, men även identifierat framtida potentiella behandlingsmöjligheter för samma undergrupper. Vidare har projektet undersökt det generella värdet av DNA baserade biomarkörer för prognos, samt frekvens, orsaker och klinisk betydelse av en specifik DNA reparationsdefekt som har kopplats till effekt av specifika läkemedel i andra cancerformer. Sammantaget har projektet resulterat i viktig kunskap i operabel bröstcancer som förhoppningsvis kan vara av betydelse för patienter i framtiden.

Hur viktigt har stödet från Bröstcancerförbundet varit för er forskning?

Stödet från Bröstcancerförbundet har varit en starkt bidragande del i att kunna genomföra projektet genom finansiera de olika storskaliga genomanalyserna som ingick. Dessa analyser är kostsamma och därmed krävs finansiering från flera anslagsgivare.

Vad vill du hälsa alla Bröstcancerförbundets givare?

Ett stort och varmt tack för ert viktiga stöd specifikt till bröstcancerforskning i Sverige, det gör verkligen skillnad för forskare!

Johans sammanfattning, samt publikationer finns att läsa på efterföljande sidor för dig som vill läsa mer.

Johan Staaf,

Vetenskaplig redovisning för F2021-0003 och F2022-0003, Bröstcancerförbundet

Vetenskaplig summering

Fokus för de två beviljade anslagen var att undersöka DNA reparations defekter och dess klinisk betydelse i ER-positiv och HER2-negativ bröstcancer (ERpHER2n). De primära metoderna för våra undersökningar var helgenomssekvensering (WGS) samt DNA metyleringsanalys. De två anslagen har använts för att delfinansiera analyskostnaden för dessa metoder via akademiska SciLife servicefaciliteter. I och med detta har hela anslaget kunnat användas utan OH-intrång.

Stödet från Bröstcancerförbundet har varit en viktig del i att färdigställa de molekylära analyserna för den definierade kohorten av patienter med ERpHER2n tumörer. Denna internationellt mycket konkurrenskraftiga multi-omic kohort har nu utgjort både basen för, samt varit viktiga delar av totalt 4 st peer-reviewed arbeten publicerade i tidskrifter med hög (*Genome Medicine, Nature Communications*) till mycket hög (*Lancet Oncology*) impact i fältet. Dessa studier redovisas kortfattat nedan, med huvudsökandes roll markerad med fetstil. Sammantaget har projektets huvudmål uppfyllts och resulterat i flera stora vetenskapliga publikationer. Kohorten och den genererande datan kommer fortsätta användas i många kommande projekt och därigenom fortsätta generera viktig kunskap för patienter med ERpHER2n bröstcancer.

Vetenskapliga publikationer

1. Davies HR, Black D, Kvist A, Sigurjónsdóttir K, Bosch A, Bowden R, Memari Y, Chen Z, Rinaldi G, Rosengren F, Nacer DF, Veerla S, Hohmann L, Nordborg N, Häkkinen J, Vallon-Christersson J, Borg Å, Nik-Zainal S, **Staaf J**. Homologous recombination deficiency in primary ER-positive and HER2-negative breast cancer. *Commun Med*. **2026**;6(1):118

Denna studie är den centrala vetenskapliga publikationen som beskriver hela multi-omik kohorten. Studien var fokuserad på att utröna frekvensen av homolog rekombinationsdefekt (HRD), dess bakomliggande orsaker, samt prognostiska betydelse för patienter med ERpHER2n sjukdom. Studien visade på att HRD frekvensen var mycket lägre i denna patientgrupp jämfört med trippelnegativ bröstcancer, men att orsakerna (gendefekter) var liknande. Vidare visade studien att tumörer med en genetisk HRD fenotyp uppvisade mer aggressiva tumöregenskaper jämfört med icke HRD tumörer av samma molekylära fenotyp (ex PAM50 subtyp). Till slut visade även studien en trend i att patienter med en HRD tumör har en sämre prognos om de enbart behandlas med adjuvant endokrin terapi, medan det inte fanns någon liknande trend för de patienter som behandlas med både adjuvant kemoterapi och endokrin terapi. Studien publicerades i Communications Medicine 2026.

2. Hohmann L, Sigurjónsdóttir K, Campos AB, Nacer DF, Veerla S, Rosengren F, Reddy PT, Häkkinen J, Nordborg N, Vallon-Christersson J, Memari Y, Black D, Bowden R, Davies HR, Borg Å, Nik-Zainal S, **Staaf J**. Genomic characterization of the HER2-enriched intrinsic molecular subtype in primary ER-positive HER2-negative breast cancer. *Nat Commun*. **2025**;16(1):2208.

Denna studie fokuserade på en liten molekylär subgrupp av ERpHER2n tumörer som klassas som HER2-enriched via PAM50 subtypning. I denna studie gjorde vi en djup karakterisering och jämförelse av dessa tumörer gentemot andra molekylära subgrupper

Johan Staaf,

inom ERpHER2n bröstcancer. Den data som genererats med stöd av anslaget var central för analyserna fokuserade på både somatiska (WGS) och epigenetiska (DNA metylering) förändringar. Studien publicerades i Nature Communications 2025.

3. Hohmann L, Nacer DF, Aine M, Memari Y, Black D, Bowden R, Davies HR, Borg Å, Vallon-Christersson J, Nik-Zainal S, **Staaf J**. Molecular profiling of the Basal-like intrinsic molecular subtype in primary ER-positive HER2-negative breast cancer. *Genome Med.* **2025**;17(1):146.

Denna studie liknar Studie 2 i upplägg men fokuserade istället på en annan liten molekylär subgrupp av ERpHER2n tumörer som klassas som Basal-like via PAM50 subtypning. I denna studie gjorde vi en liknande djup karakterisering och jämförelse av dessa tumörer gentemot andra molekylära subgrupper inom ERpHER2n bröstcancer. Den data som genererats med stöd av anslaget var återigen central för analyserna fokuserade på både somatiska (WGS) och epigenetiska (DNA metylering) förändringar. Studien publicerades i Genome Medicine 2025.

4. Black D, Davies HR, Koh GCC, Chmelova L, Cubric M, Chalivelaki Chan G, Degasperi A, Czarnecki J, Toong PJ, Memari Y, Whitworth J, Zhao SJ, Kumar Y, Basyuni S, Rinaldi G, Shooter S, Dembrovskyi V, Davies R, Chatzou Dunford M, Copson E, Palmieri C, Borg Å, Ambrose J, Bunce C, Sosinsky A, Arumugam P, Brown MA, **Staaf J**, Turner N, Nik-Zainal S. Clinical potential of whole-genome data linked to mortality statistics in patients with breast cancer in the UK: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* **2025**;26(11):1417-1431.

I denna samarbetsstudie med en forskargrupp på Cambridge University, UK, användes kohorten och data från Studie 1 som en central extern valideringskohort för en utvecklad WGS-baserad prognostisk modell för patienter med ERpHER2n bröstcancer. Studien var fokuserad på att visa den kliniska potentialen av WGS analys för primär bröstcancer och har fått ett stort genomslag genom sin publicering i Lancet Oncology.