ÁREA: CÁNCER

Grupos:

Grupo de Anatomía Patológica

Responsables: Federico Rojo Todo
Miguel Ángel Piris Pinilla
María Socorro Rodríguez Pinilla

IP: Pablo Javier Cannata Ortiz

Investigación: Básica y Clínica

Grupo de Oncología Médica

Responsables: Jesús García-Foncillas
Manuel Dómine Gómez

Investigación: Básica y Clínica

Grupos Asociados

Grupo de Cirugía General, Torácica, Neurocirugía y otras

Responsables: Ángel Celdrán Uriarte
Ricardo Díez Valle
Ignacio Muguruza Trueba
José Julio Zapatero Gaviria

Investigación: Clínica

Grupo de Hematología

Responsable: Mª Pilar Llamas Sillero

Investigación: Básica y Clínica

Grupo de Oncología Radioterápica

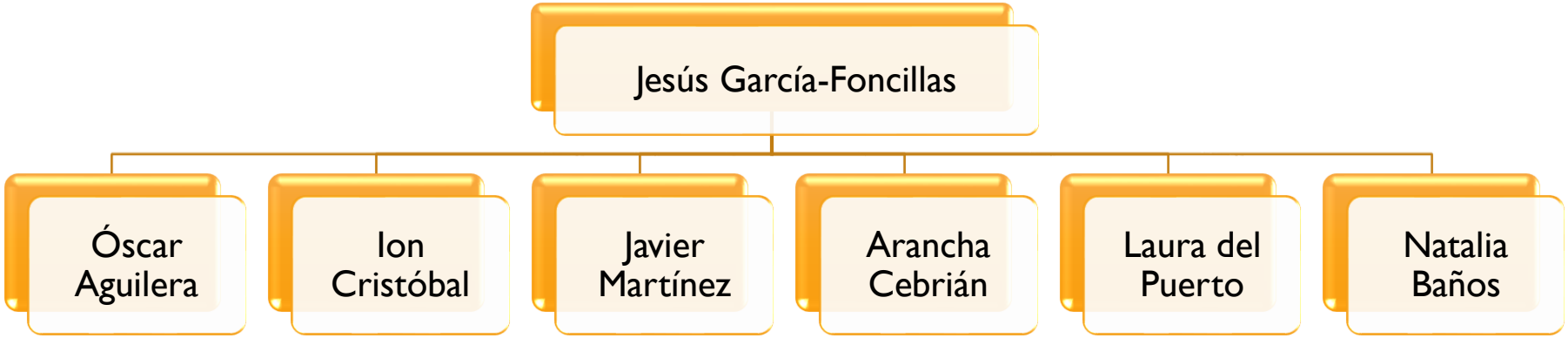
Responsable: Ignacio Azinovic Gamo

Investigación: Clínica

Abordaje traslacional para la identificación de mecanismos de resistencia a tratamientos dirigidos y de nuevas dianas terapéuticas en cáncer

Laboratorio de Oncología Traslacional
Arancha Cebrián
arancha.cebrian@quironsalud.es
Extensión: 2824

Laboratorio de Oncología Traslacional
(Departamento de Oncología)



Modulación metabólica del cáncer

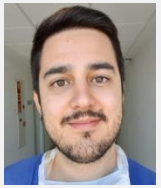
Biomarcadores y nuevas terapias en cáncer de páncreas

Ruta PP2A en cáncer colorrectal y cáncer de mama

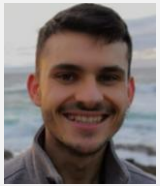
Mecanismos resistencia CRC
Nuevas dianas en CNE

Banco PDX

Laura del Puerto


Juan Manuel Corral

Natalia Baños


Anxo Río

Laura García

Arancha Cebrián

Sonia Solanes

Líneas de investigación en CCRm y CNE

Responder a unas necesidades específicas de cada una de las neoplasias

Cáncer colorrectal metastásico

2020, cáncer más diagnosticado

2018, segunda causa de muerte por tumores

Quimioterapia y terapias dirigidas aumento limitado de la supervivencia debido a la resistencia a estos tratamientos

⇩ Resistencia intrínseca

⇩ Resistencia adquirida

Carcinoma neuroendocrino

Tumores muy agresivos, OS 4-6 meses (sin tratamiento)

Primera línea cisplatino/etopósido (rápida progresión)

Segunda línea tratamiento no establecida

Escasas alternativas terapéuticas

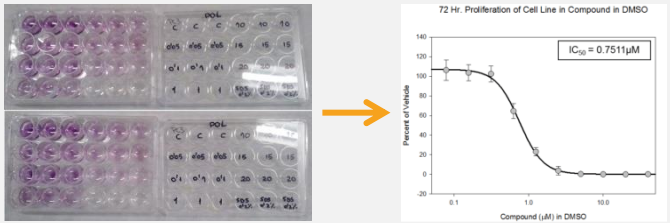
Limitada información alteraciones moleculares

⇩ Nuevas dianas terapéuticas

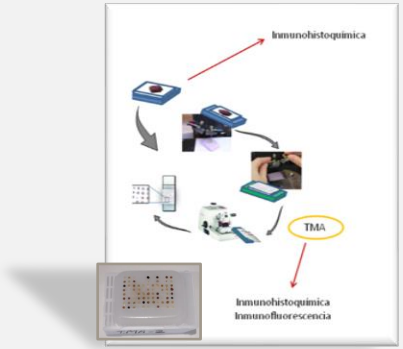
⇩ Conocimiento molecular

Líneas de investigación en CCRm y CNE

Ensayos citotoxicidad

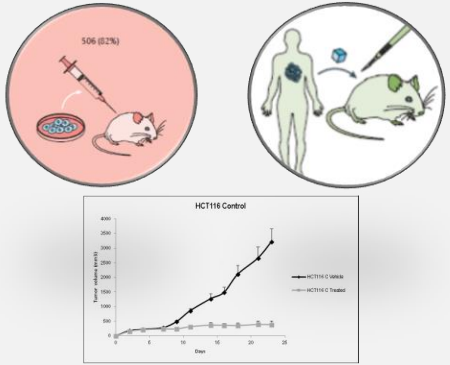


Procesamiento muestras para IHQ



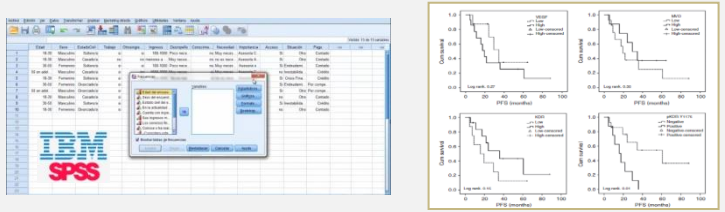
Miniseq (Illumina)

Modelos animales



Banco de PDX

Análisis de supervivencia y pronóstico



Líneas de investigación en CCRm y CNE

Responder a unas necesidades específicas de cada una de las neoplasias

Cáncer colorrectal metastásico

2020, cáncer más diagnosticado

2018, segunda causa de muerte por tumores

Quimioterapia y terapias dirigidas aumento limitado de la supervivencia debido a la resistencia a estos tratamientos

⇩ Resistencia intrínseca

⇩ Resistencia adquirida

Carcinoma neuroendocrino

Tumores muy agresivos, OS 4-6 meses (sin tratamiento)

Primera línea cisplatino/etopósido (rápida progresión)

Segunda línea tratamiento no establecida

Escasas alternativas terapéuticas

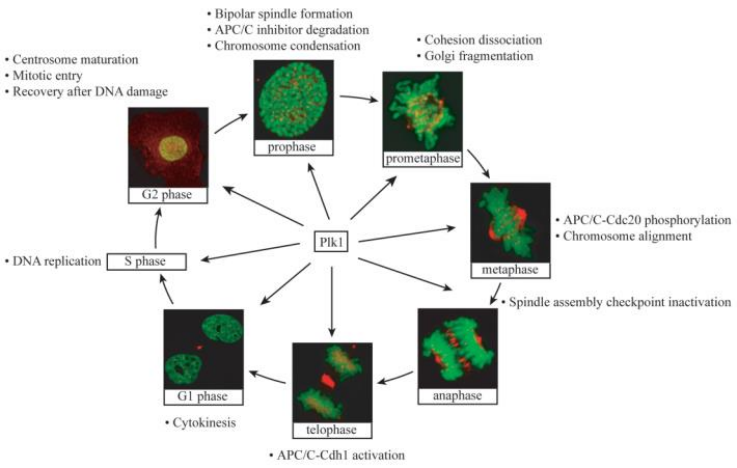
Limitada información alteraciones moleculares

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

Resistencia adquirida

"Caracterización y modulación de los mecanismos de resistencia a los inhibidores de PLK1 en CCR"
IP: Jesús García-Foncillas y Arancha Cebrián (PI16/01468)

Esencial para la progresión del ciclo celular

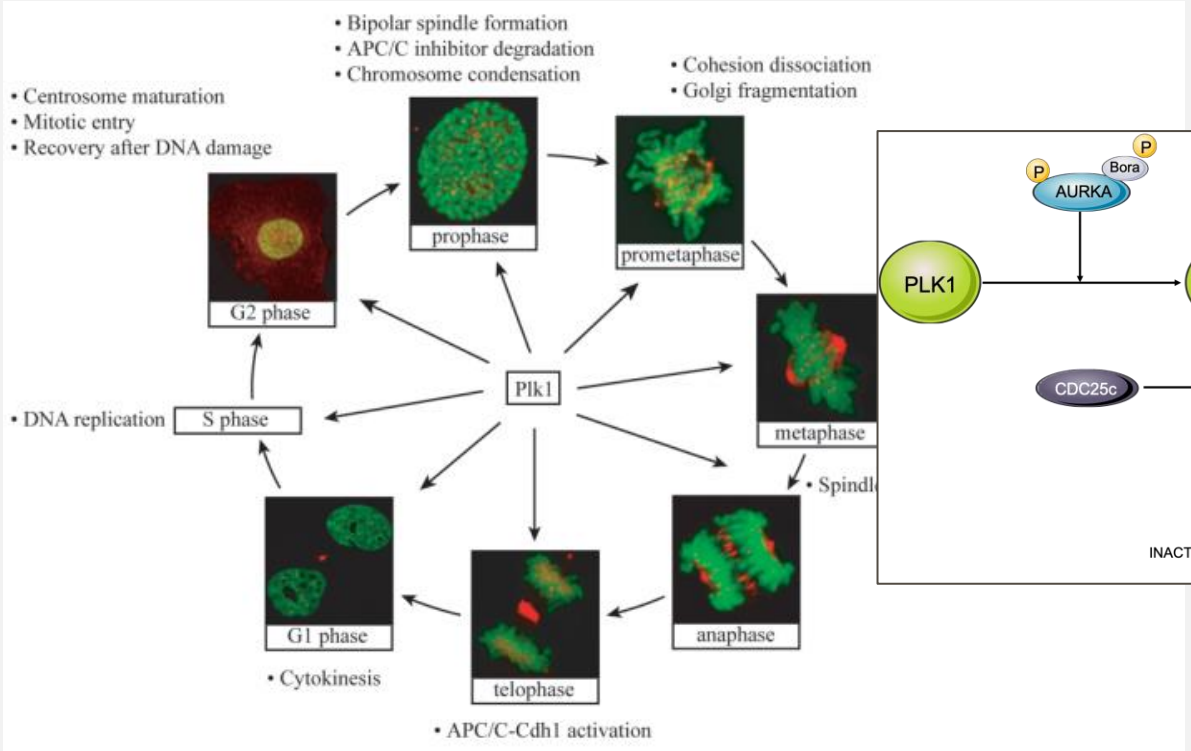


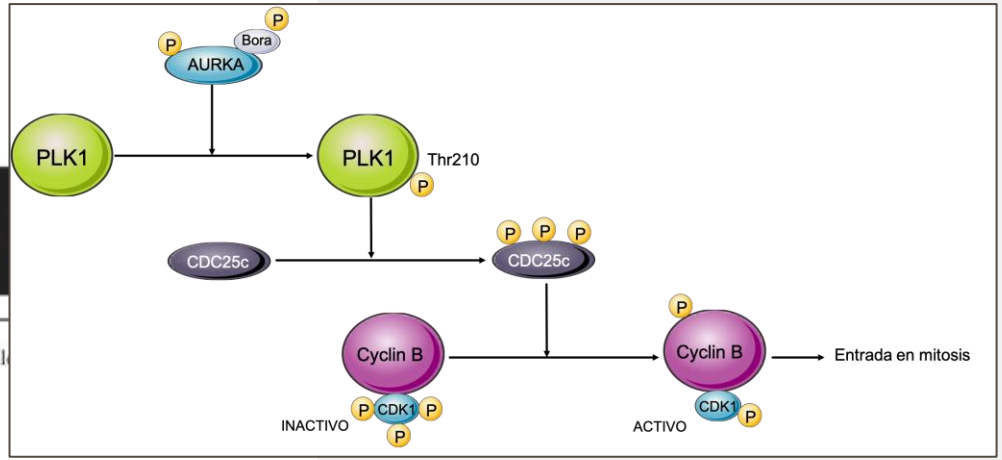
Marcador pronóstico en múltiples tumores

Compound	Structure	Target	Clinical Trial Phase	Clinical Trial Status	Ref. and NCT number
BI2536		ATP-binding domain	Phase II	Completed 2008 (primary)	(58, 59) NCT 00710710
BI6727 (volasertib)		ATP-binding domain	Phase III	Active, not recruiting	(63) NCT 01721876
Tak960		ATP-binding domain	Phase I	Terminated 2013	(73) NCT 01179399
NMS-P937		ATP-binding domain	Phase I	Completed 2011 (primary)	(76, 77) NCT 01014429
ON 01910.Na (rigosertib)		Plk1 non-competitive and PI3K	Phase III	Completed 2015	(80, 81) NCT 01360853
GSK461364		ATP-binding domain	Phase I	Completed 2009	(88, 90) NCT 00536835

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

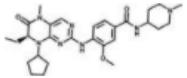
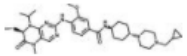
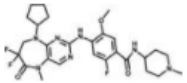
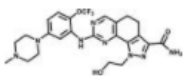
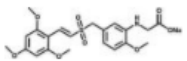
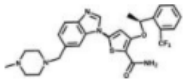
Esencial para la progresión del ciclo celular





Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

Marcador pronóstico en múltiples tumores

Compound	Structure	Target	Clinical Trial Phase	Clinical Trial Status	Ref. and NCT number
BI2536		ATP-binding domain	Phase II	Completed 2008 (primary)	(58, 59) NCT 00710710
BI6727 (volasertib)		ATP-binding domain	Phase III	Active, not recruiting	(63) NCT 01721876
Tak960		ATP-binding domain	Phase I	Terminated 2013	(73) NCT 01179399
NMS-P937		ATP-binding domain	Phase I	Completed 2011 (primary)	(76, 77) NCT 01014429
ON 01910.Na (rigosertib)		Plk1 non-competitive and PI3K	Phase III	Completed 2015	(80, 81) NCT 01360853
GSK461364		ATP-binding domain	Phase I	Completed 2009	(88, 90) NCT 00536835

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

Resistencia adquirida

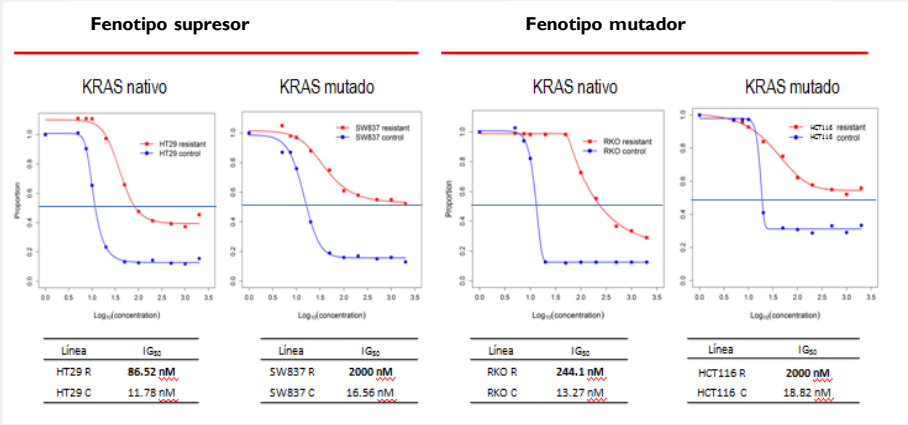
"Caracterización y modulación de los mecanismos de resistencia a los inhibidores de PLK1 en CCR"
IP: Jesús García-Foncillas y Arancha Cebrián (PI16/01468)

Objetivo: Generar líneas resistentes a inhibidores de Plk1, identificar las dianas responsables de resistencia y validar *in vivo* de la relevancia de dichas dianas

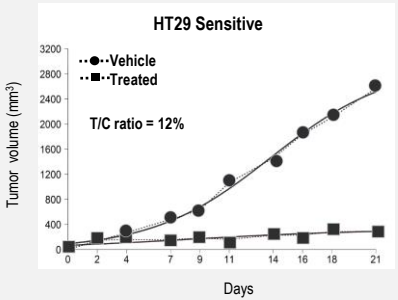
Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

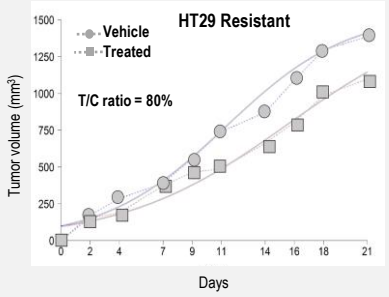
Generación de líneas resistentes a inhibidores de Plk1

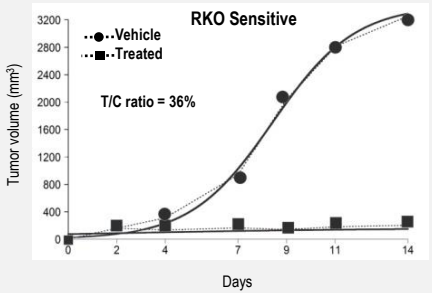
Nonomiya Y. *et al.* 2016

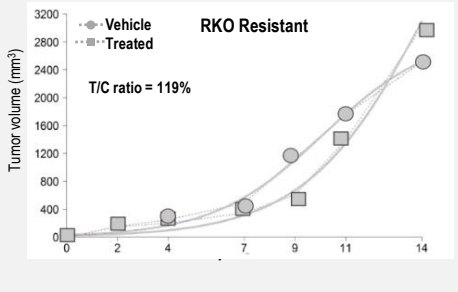


Validación *in vivo* de líneas resistentes







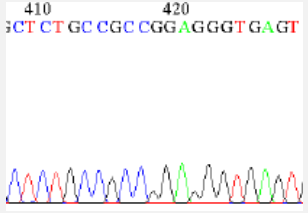


Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

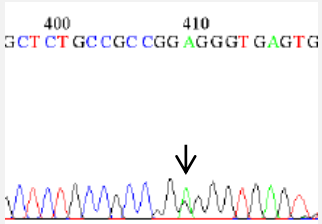
Identificación de las dianas responsables de resistencia

¿Mutaciones en PLK1?

RKO S

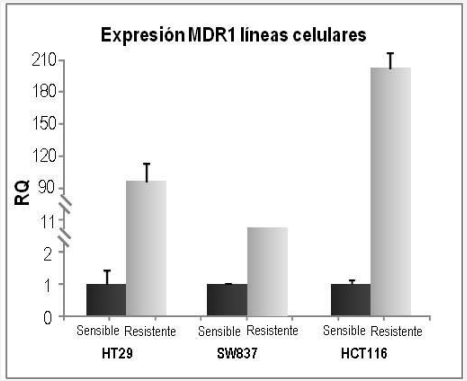


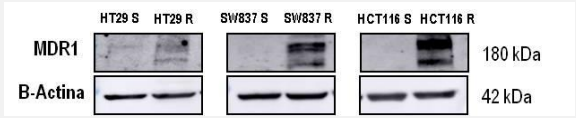
RKO R



R136G

¿Sobreexpresión MDR1?





Panel genes relacionados con cáncer (resistente vs sensible)

Miniseq (Illumina)

TruSight RNA Pan-Cancer

↓

Identificación genes

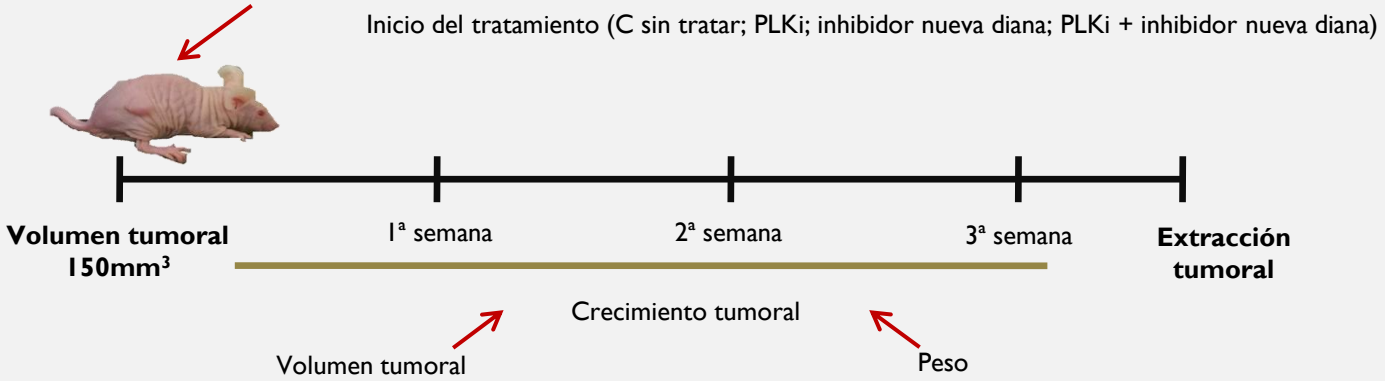
↓

Identificación fármacos

Colaboración con Pablo Mínguez y Lorena de la Fuente/ Guillermo de Cárcer (IIBM)

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

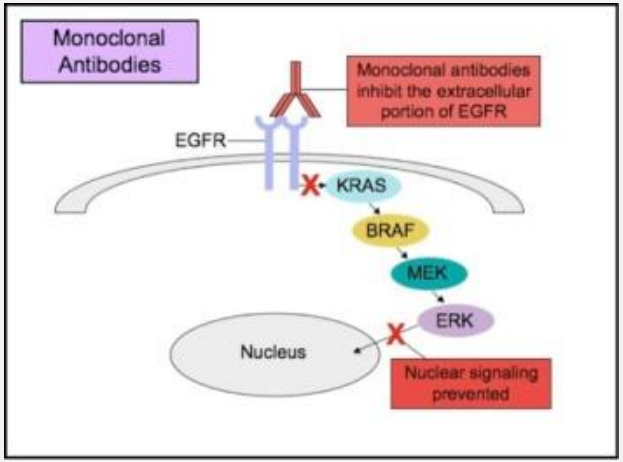
Validación *in vivo* de mecanismos de resistencia identificados



Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

Resistencia primaria

"Rationale for new combined targeted therapy in mCRC based on Aurora kinase and Hippo pathway"
IP: Jesús García-Foncillas y Arancha Cebrián (PI19/01231)

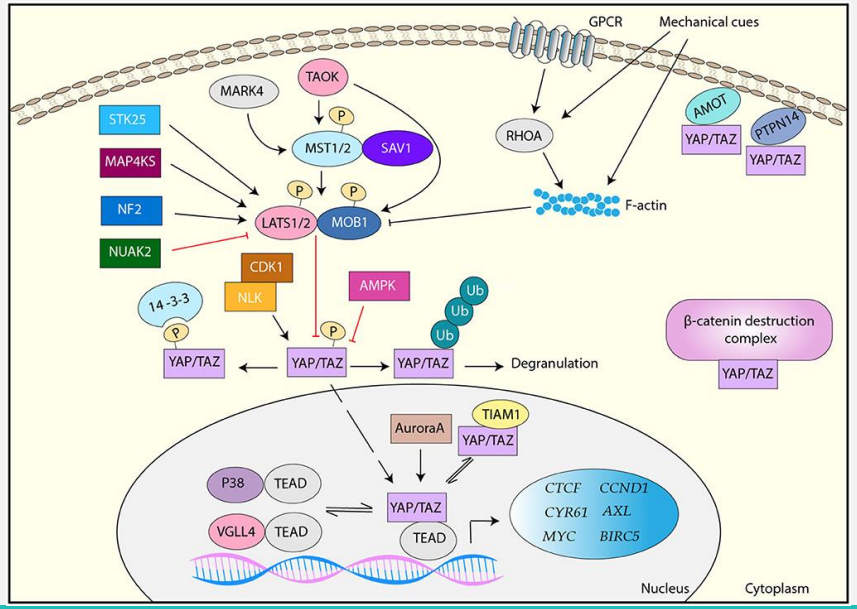


Terapias anti-EGFR en CCRm RAS nativo han contribuido sustancialmente a prolongar su supervivencia
40% de los pacientes con RAS nativo no responden

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

Resistencia primaria

"Rationale for new combined targeted therapy in mCRC based on Aurora kinase and Hippo pathway"
IP: Jesús García-Foncillas y Arancha Cebrián (PI19/01231)



Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

Resistencia primaria

"Rationale for new combined targeted therapy in mCRC based on Aurora kinase and Hippo pathway"
IP: Jesús García-Foncillas y Arancha Cebrián (PI19/01231)

Objetivo: Evaluar la expresión y activación de AURKA, YAP1 y sus potenciales reguladores en líneas S y R a anti-EGFR y modular in vivo la expresión de dichos marcadores en la respuesta a esta terapia

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

Identificación de bases de datos de pacientes con CCRm y líneas celulares derivadas de CCR

Base de datos de pacientes tratados con CTX
Pacientes RAS wt

Base de líneas celulares tratadas con CTX
Líneas RAS wt

Análisis estadístico (R vs S)

Identificación de DEGs

Identificación de DEGs

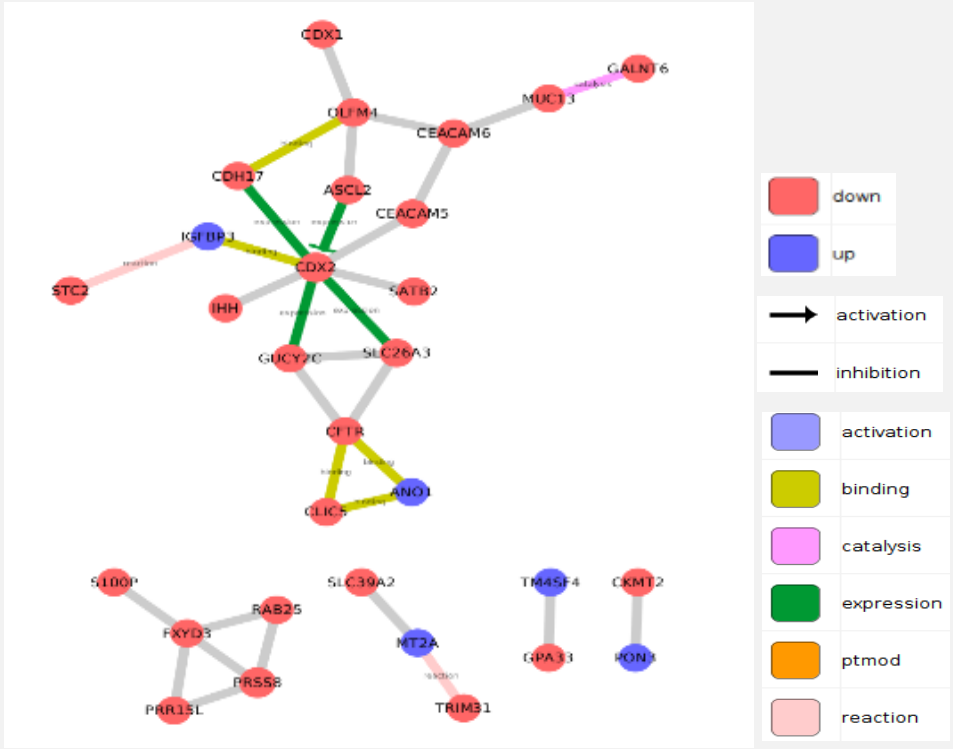
Diagrama de Venn

Identificación de DEGs comunes en pacientes no respondedores y líneas resistentes a CTX

Análisis IPP para identificar red de proteínas que interaccionen entre ellas

Colaboración con Pablo Mínguez

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

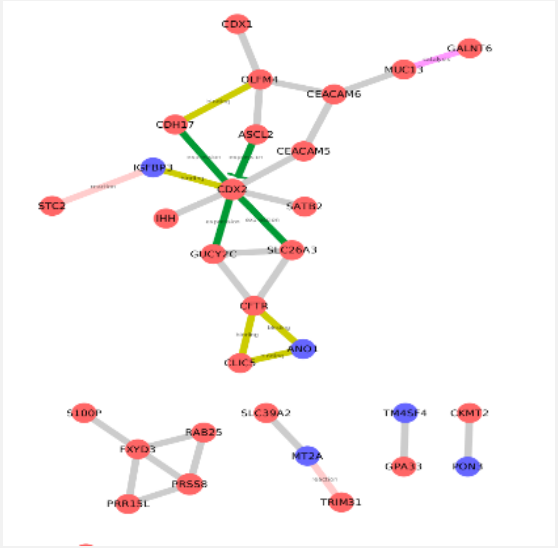


¿Relacionadas con la resistencia intrínseca a CTX?

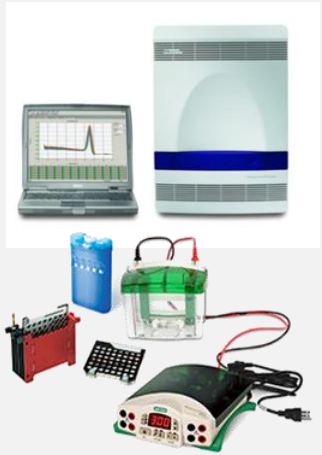
Colaboración con Pablo Mínguez

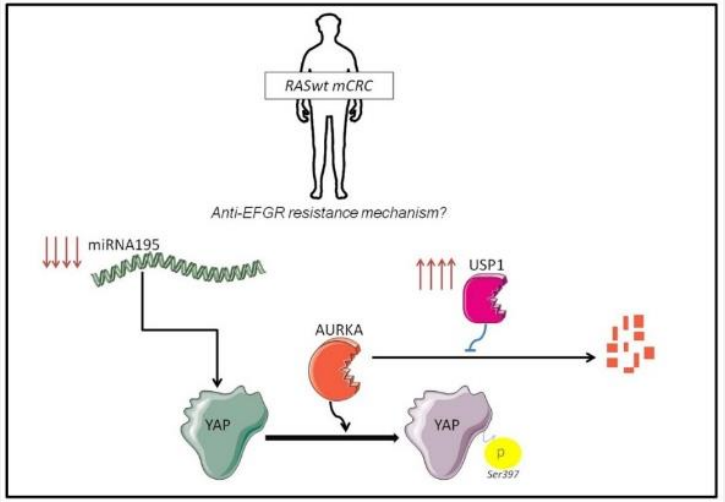
Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm



Líneas resistentes vs sensibles
(*RAS/BRAF* wt)



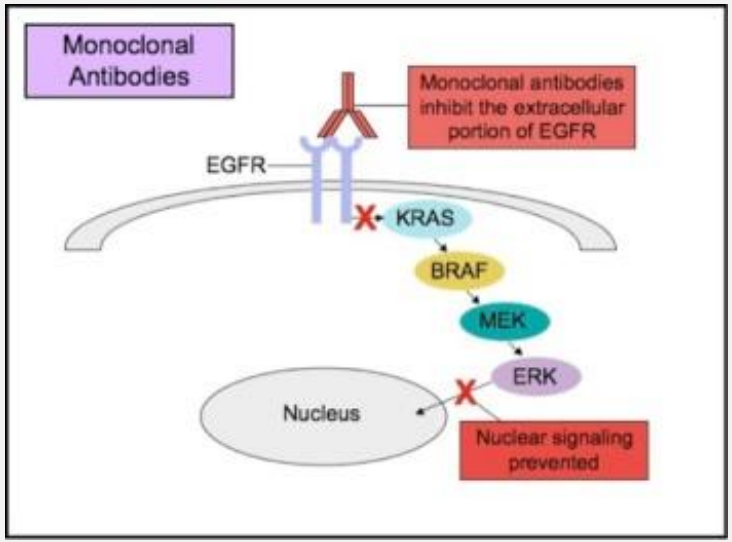


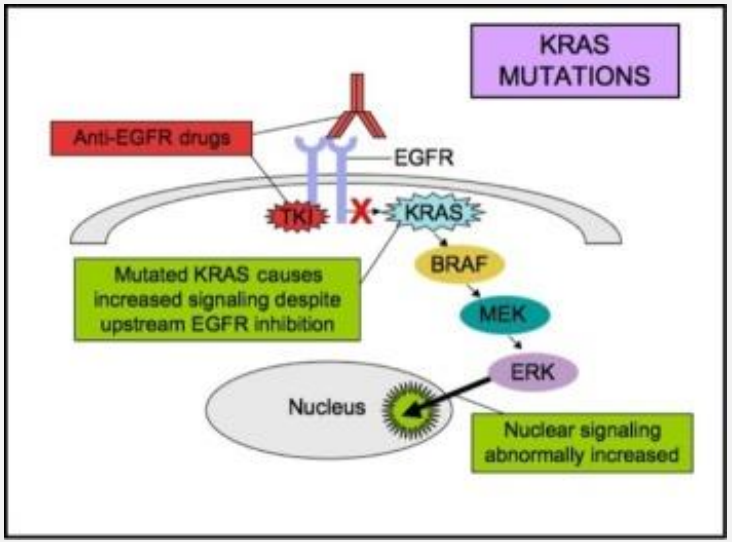
- Modulación de expresión y su correlación con sensibilidad
- PDX CRC *RAS/BRAF* wt: Selección PDX por perfiles de marcadores y tratamiento anti-EGFR para evaluar respuesta

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

Ensayo clínico fase II multicéntrico de cetuximab en CCRm *KRAS* mutado

(EudraCT Number: 2010-023580-18)



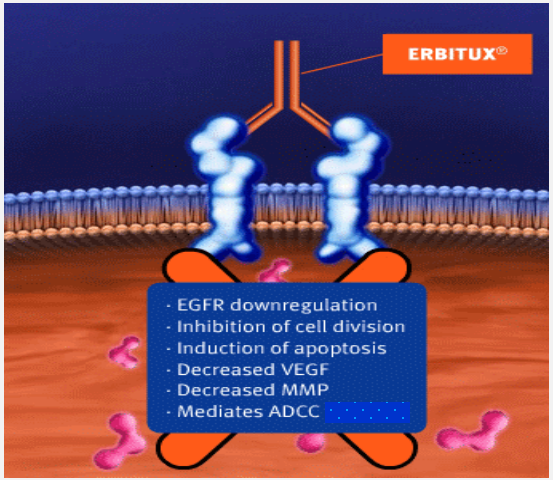


Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

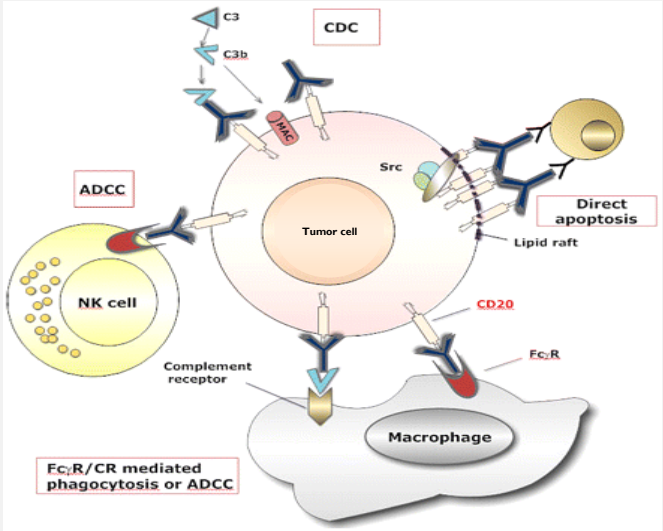
Ensayo clínico fase II multicéntrico de cetuximab en CCRm *KRAS* mutado

(EudraCT Number: 2010-023580-18)

Cetuximab: anticuerpo monoclonal quimérico IgG1

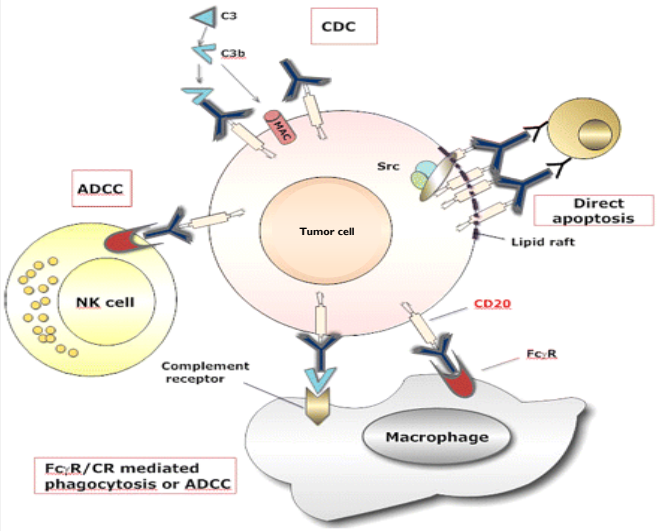


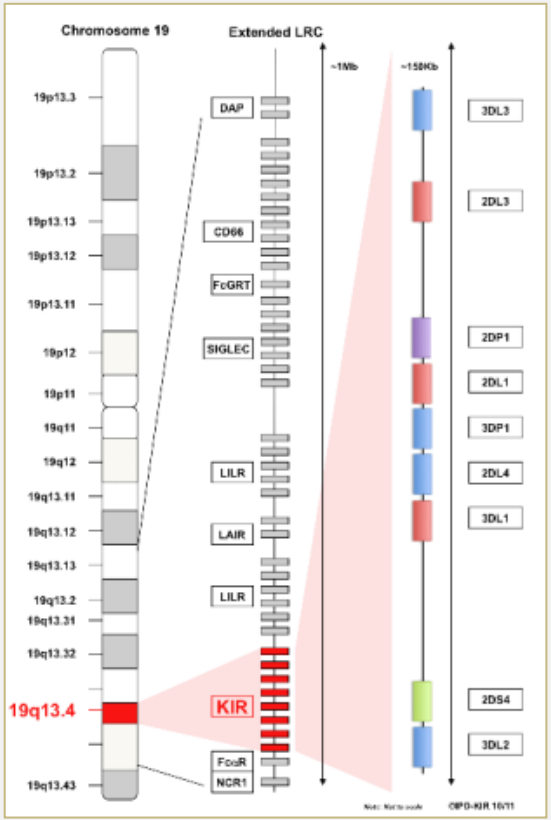
Actividad antitumoral por mecanismos inmunológicos



ADCC: Antibody-dependent cellular cytotoxicity

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm





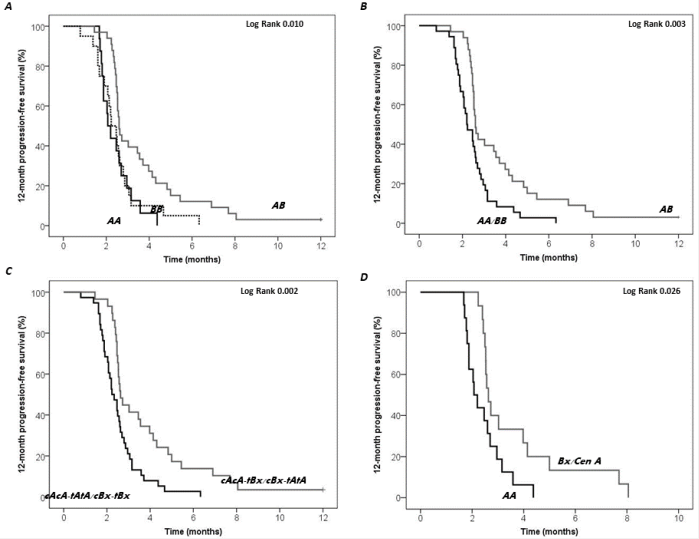
N= 70 pacientes con CCRm *KRAS* mutado tratados con cetuximab

Identificación de mecanismos de resistencia a tratamiento en CCRm

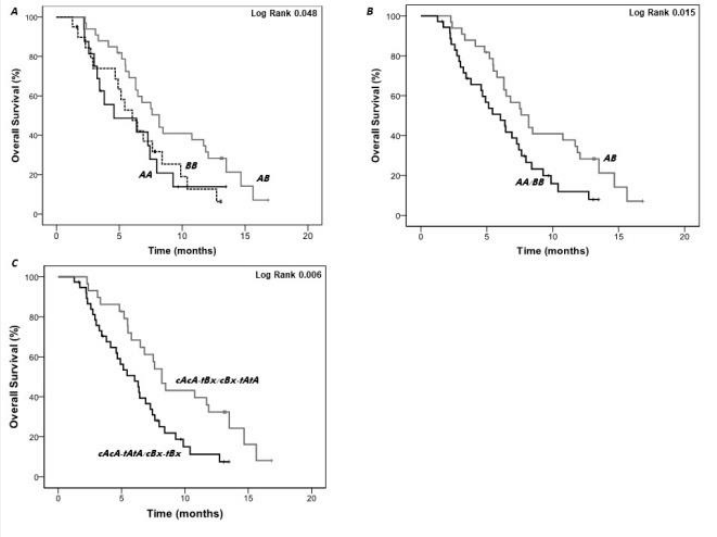
Ensayo clínico fase II multicéntrico de cetuximab en CCRm KRAS mutado

(EudraCT Number: 2010-023580-18)

SLP



OS



Improving selection of metastatic colorectal cancer patients to benefit from Cetuximab based on KIR genotypes
Journal for ImmunoTherapy of Cancer (Aceptado)

Líneas de investigación en CCRm y CNE

Responder a unas necesidades específicas de cada una de las neoplasias

Cáncer colorrectal metastásico

2020, cáncer más diagnosticado

2018, segunda causa de muerte por tumores

Quimioterapia y terapias dirigidas aumento limitado de la supervivencia debido a la resistencia a estos tratamientos

⇩ Resistencia intrínseca

⇩ Resistencia adquirida

Carcinoma neuroendocrino

Tumores muy agresivos, OS 4-6 meses (sin tratamiento)

Primera línea cisplatino/etopósido (rápida progresión)

Segunda línea tratamiento no establecida

Escasas alternativas terapéuticas

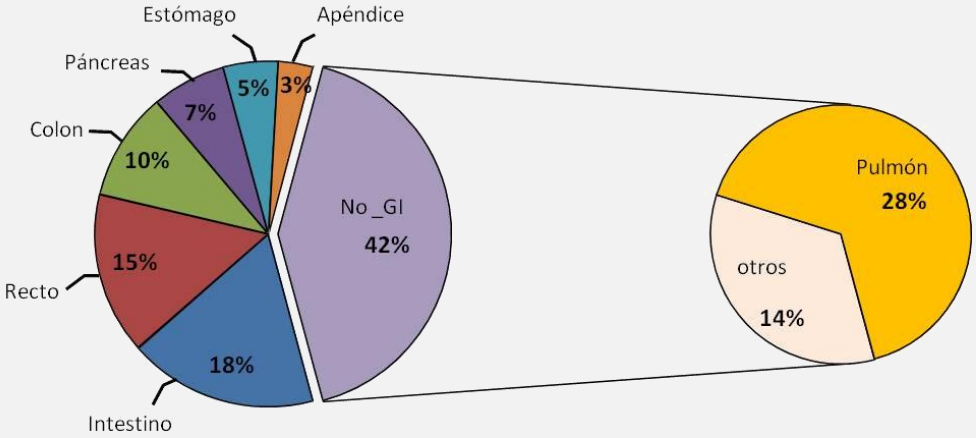
Limitada información alteraciones moleculares

⇩ Nuevas dianas terapéuticas

⇩ Conocimiento molecular

Carcinomas neuroendocrinos: terapias antiangiogénicas

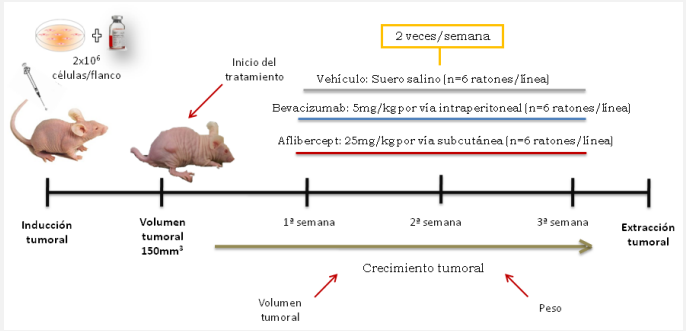
- Grupo heterogéneo de tumores originados en las células neuroendocrinas
- Mayoritariamente en tracto gastrointestinal y sistema broncopulmonar
- Incidencia: 7-8 casos por cada 100.000 habs./año

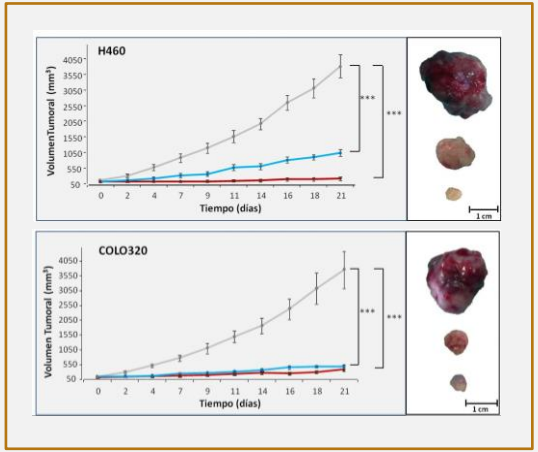


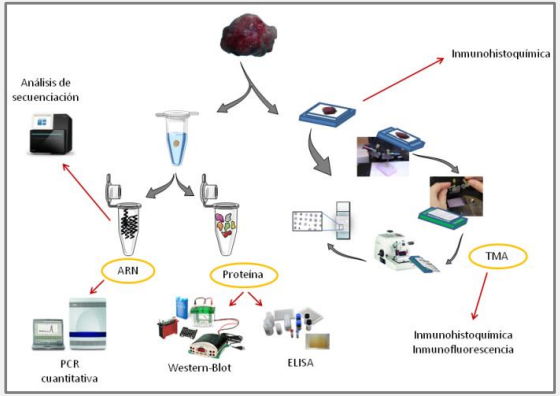
- Elevada actividad proliferativa, vasos irregulares, alta capacidad de diseminación y desarrollo de metástasis
- **Dianas muy atractivas para el estudio de nuevas terapias basadas en fármacos antiangiogénicos**

Carcinomas neuroendocrinos: terapias antiangiogénicas

Objetivo: Evaluar fármacos antiangiogénicos como alternativa terapéutica mediante modelos preclínicos

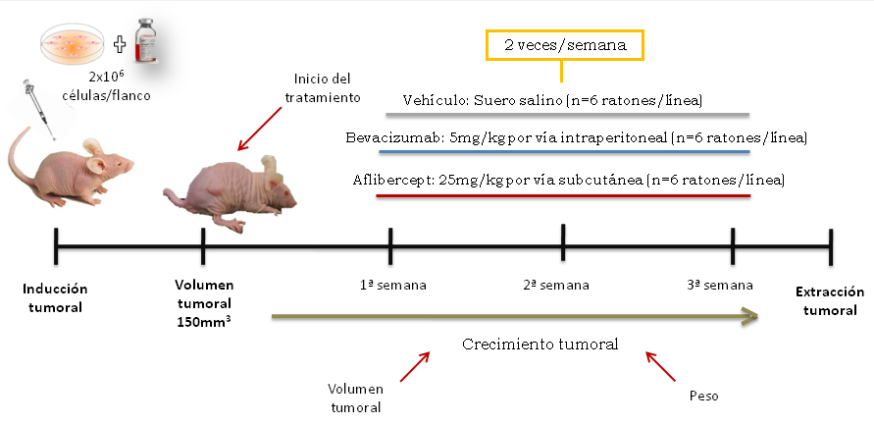


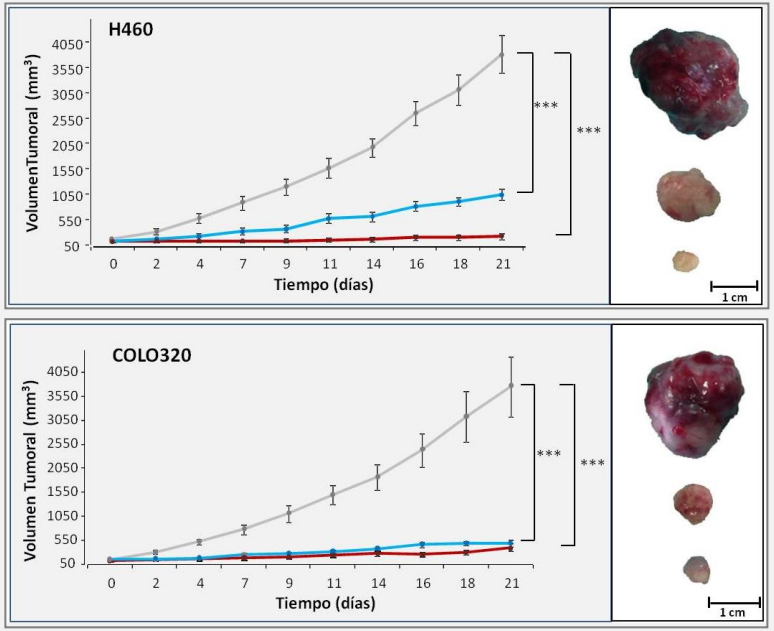




Carcinomas neuroendocrinos: terapias antiangiogénicas

Objetivo: Evaluar fármacos antiangiogénicos como alternativa terapéutica mediante modelos preclínicos



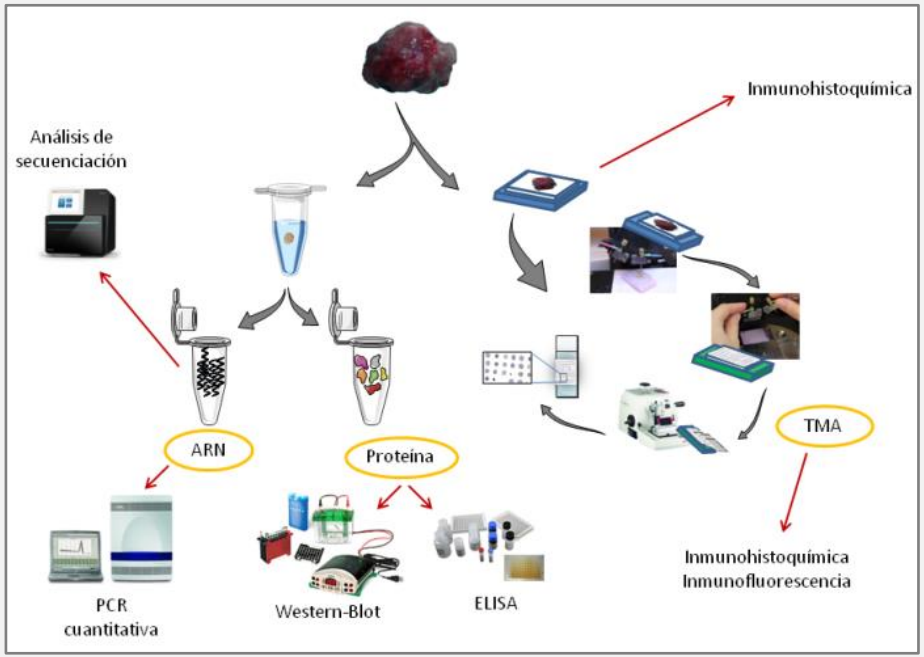


- **PRODIGE 41-BEVANEC** (EudraCT Number 2016-001305-16)
  Ensayo clínico fase II

Neuroendocrinology. 2020;110(1-2):50-62.

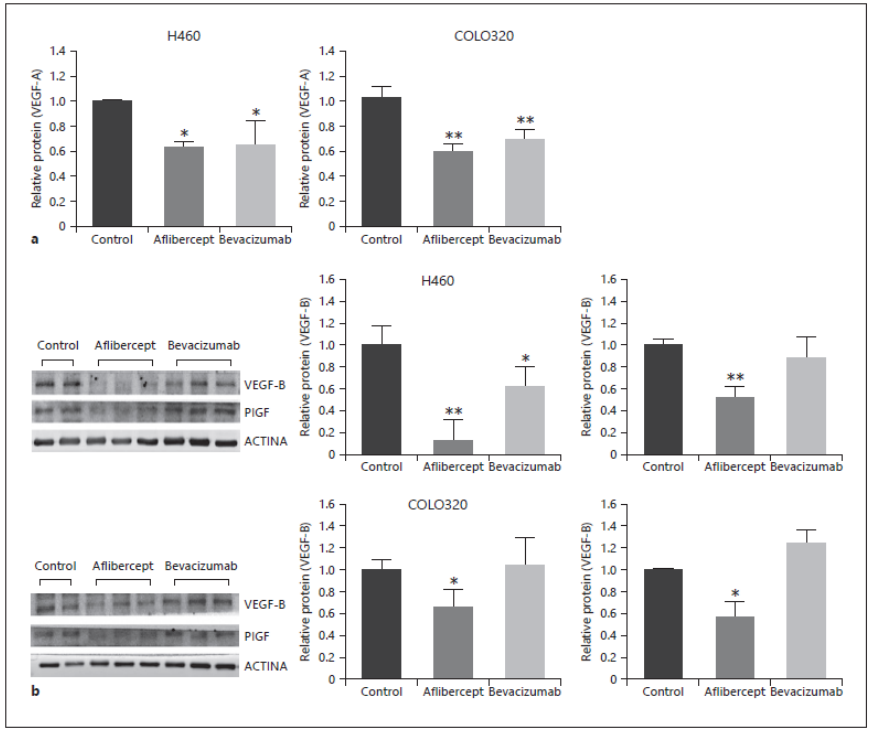
Carcinomas neuroendocrinos: terapias antiangiogénicas

Objetivo: Evaluar fármacos antiangiogénicos como alternativa terapéutica mediante modelos preclínicos



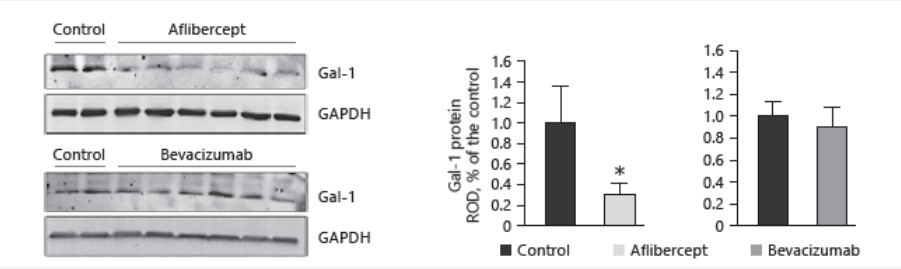
Carcinomas neuroendocrinos: terapias antiangiogénicas

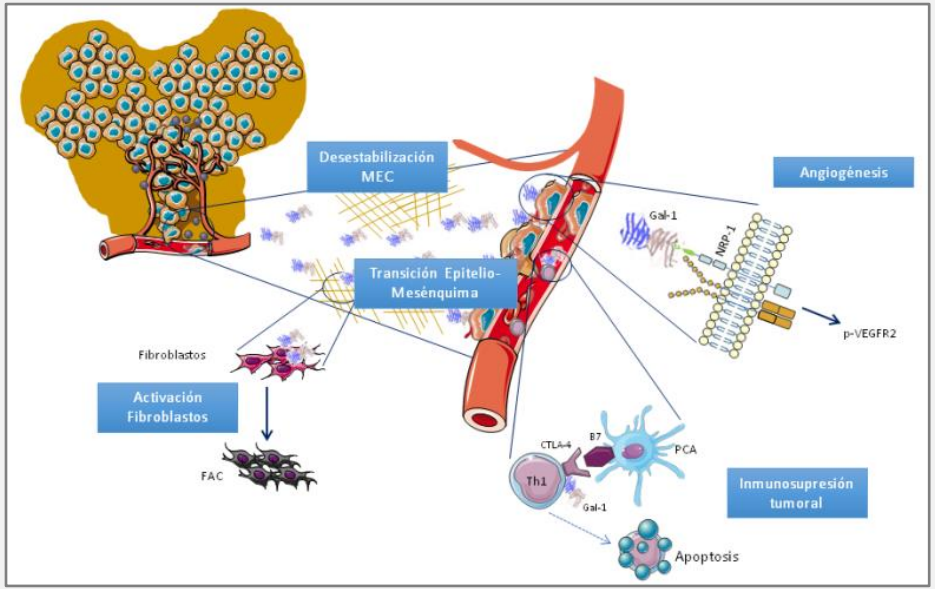
Reducción niveles VEGFA, VEGFB y PlGF



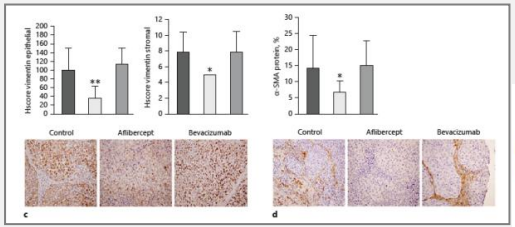
Carcinomas neuroendocrinos: terapias antiangiogénicas

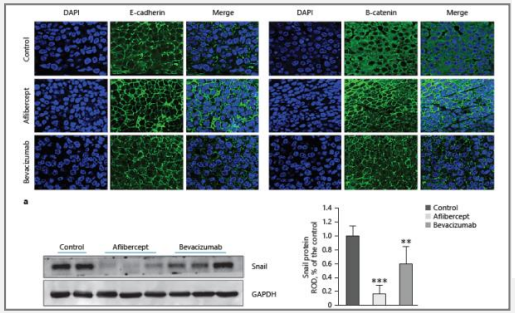
Identificación de nueva diana terapéutica

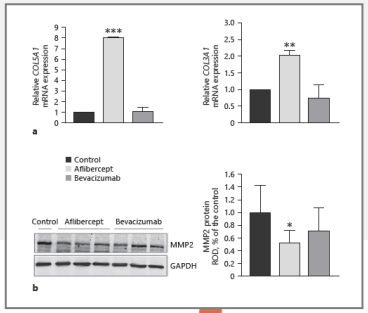


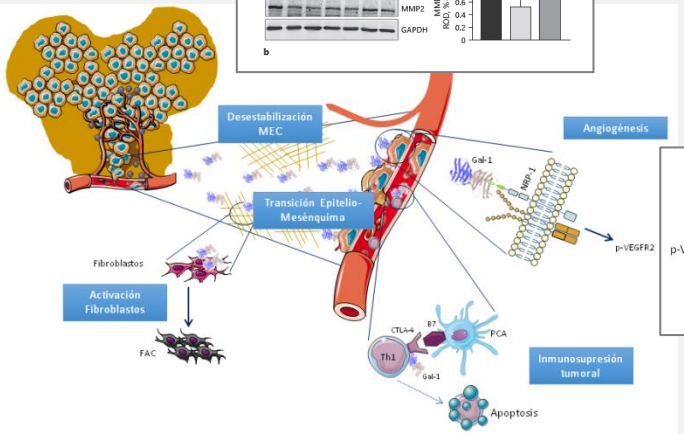


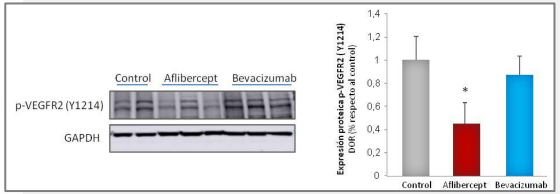
Carcinomas neuroendocrinos: terapias antiangiogénicas





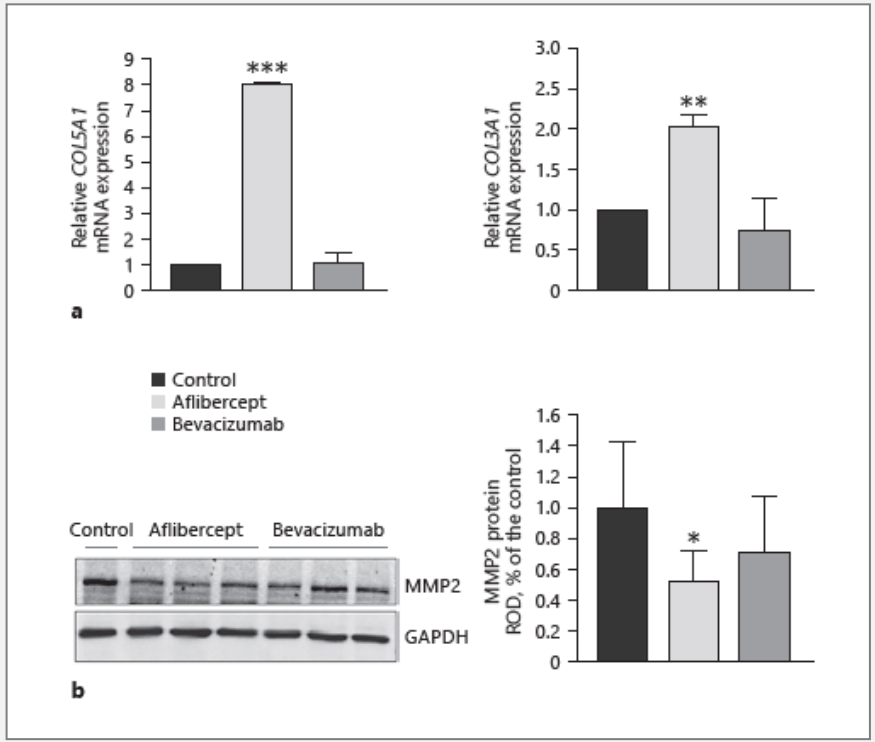






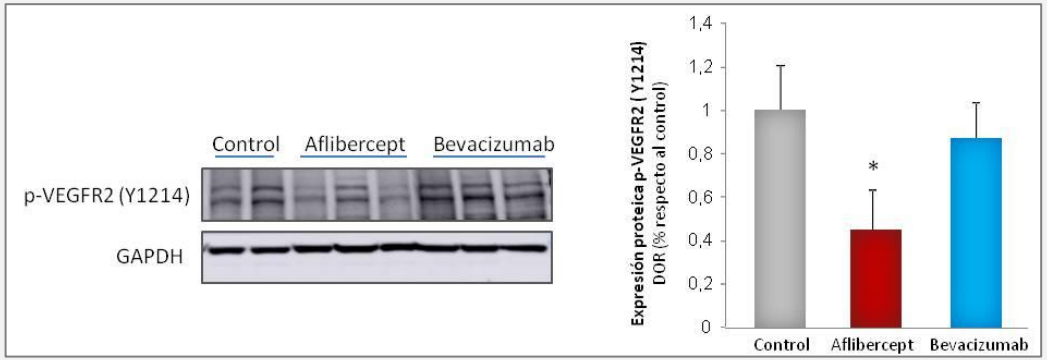
Carcinomas neuroendocrinos: terapias antiangiogénicas

Reducción de Gal-1 por aflibercept dificulta la remodelación de la MEC afectando la migración de la célula tumoral

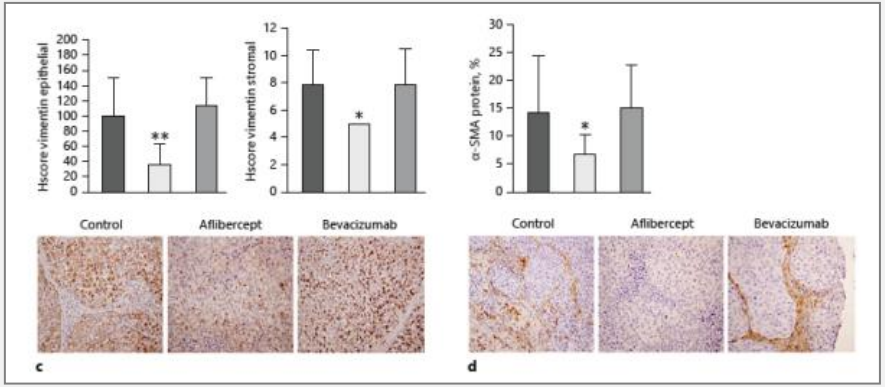


Carcinomas neuroendocrinos: terapias antiangiogénicas

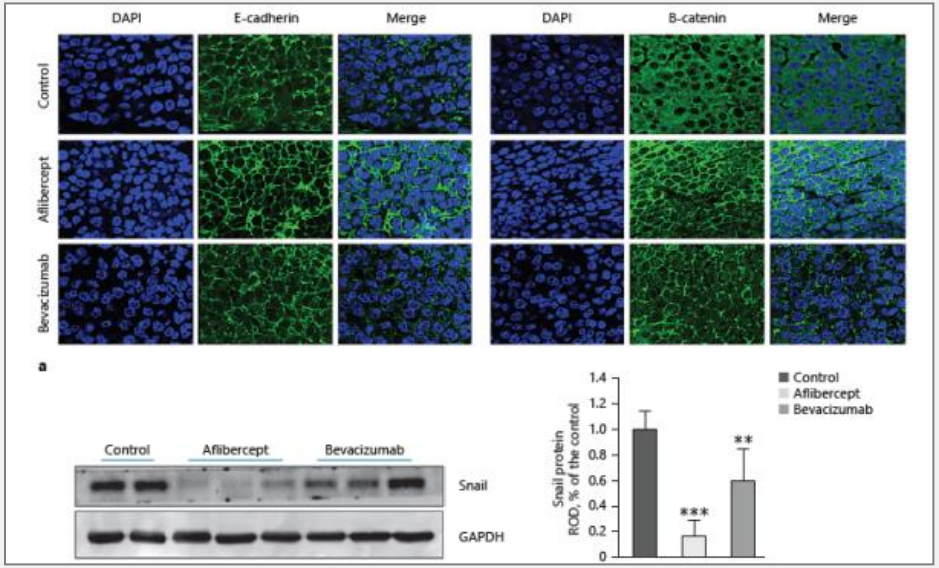
Aflibercept inhibe la activación VEGFR2 a través de su ligando VEGF-A e interrumpiendo su activación dependiente de Gal-1



Carcinomas neuroendocrinos: terapias antiangiogénicas



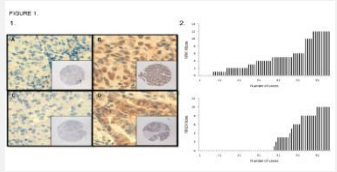
Aflibercept es capaz de inhibir la TEM y la activación de los FAC de manera dependiente de Gal-1

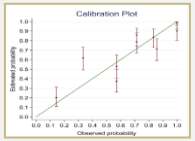


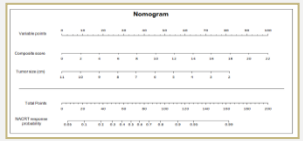
Neuroendocrinology. 2021;111(1-2):146-157

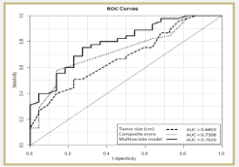
Galectina-1 en cáncer de pulmón microcítico

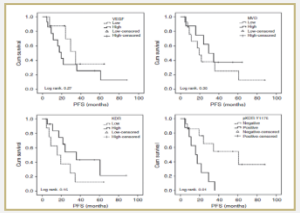
Objetivo: Analizar la expresión de Gal-1 en pacientes con SCLC y su correlación con parámetros clínicos. Desarrollo de modelos preclínicos mediante PDX para evaluar la actividad antitumoral de inhibidores de Gal-1 en monoterapia y en combinatoria











Inicio del tratamiento (C sin tratar; Gal-1 inhibidor; tratamiento estándar; Gal-1 inhibidor + tratamiento estándar)

Volumen tumoral 150mm³

1ª semana — 2ª semana — 3ª semana

Extracción tumoral

Crecimiento tumoral

Volumen tumoral

Peso

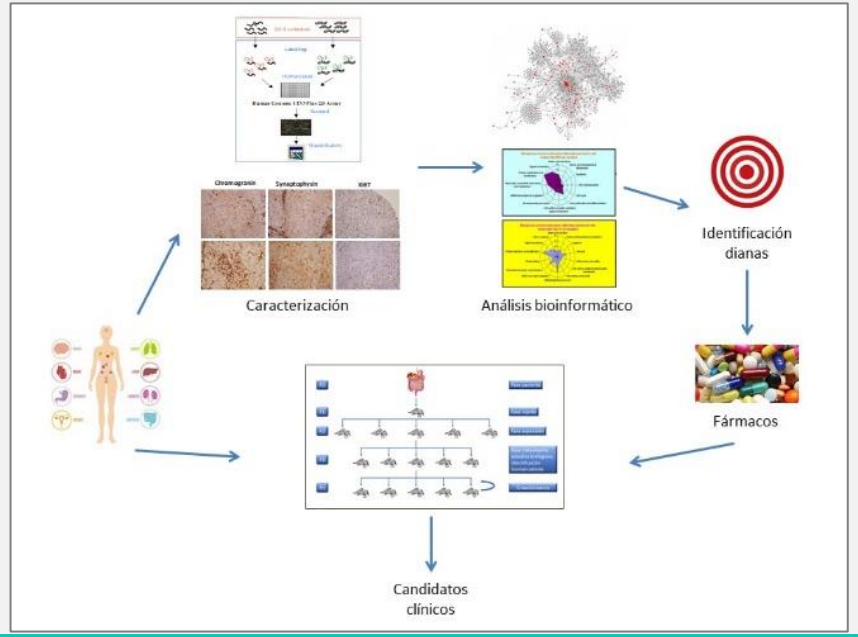
Colaboración con Manuel Dómine, Mabel Cedeño, Carlos Galeano y Juan Manuel Corral

Carcinomas neuroendocrinos: bases moleculares y nuevas dianas terapéuticas

- El desarrollo de nuevas terapias para el CNE es una necesidad médica.
- Su pronóstico puede mejorar con la identificación y la implementación de nuevas terapias e incluso beneficiarse de tratamientos individualizados.
- Necesario validar un sistema que permita identificar nuevas dianas en pacientes con CNE.

Carcinomas neuroendocrinos: bases moleculares y nuevas dianas terapéuticas

Objetivo: Desarrollar un sistema de identificación y evaluación de nuevos tratamientos para estos pacientes y realizar análisis genómicos de los CNEs para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.



Carcinomas neuroendocrinos: bases moleculares y nuevas dianas terapéuticas

Generación de banco de PDX a partir de carcinomas neuroendocrinos

Los modelos PDX han demostrado replicar de forma precisa la diversidad de las células tumorales, crecimiento y progresión tumoral

- ✓ Colaboración con Oncología, Cirugía y Anatomía Patológica de FJD y Clínico San Carlos

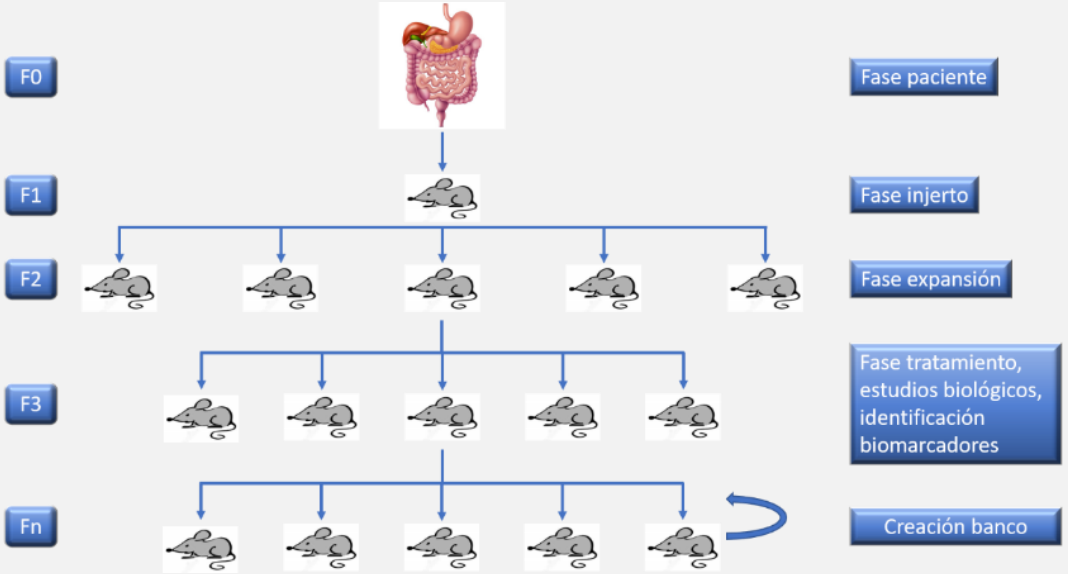
Carcinomas neuroendocrinos: bases moleculares y nuevas dianas terapéuticas

Establecimiento modelo murino de PDX

1.- Implantación del tejido tumoral fresco (biopsia o cirugía) en ratones atímicos

2- Seguimiento crecimiento tumoral hasta alcanzar tamaño máximo estipulado y expansión

3.- Finalizada la expansión, criopreservación del material. Disponible para validar nuevas terapias.



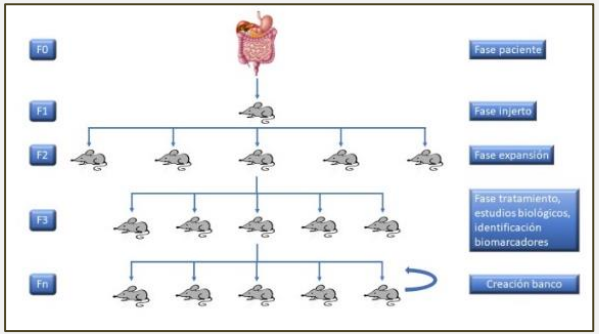
Carcinomas neuroendocrinos: bases moleculares y nuevas dianas terapéuticas

Selección y evaluación de nuevas terapias con evidencias previas de beneficio en NEC (*in vitro o in vivo*) en modelos PDX

Los modelos de xenoinjerto usando líneas celulares humanas están limitados en su habilidad para predecir como responderá un paciente a un tratamiento en particular.

➢ Validación mediante modelos PDX de compuestos con resultados positivos en líneas celulares humanas para aumentar las probabilidades de éxito en un futuro ensayo clínico.

Compuestos con resultados preclínicos positivos



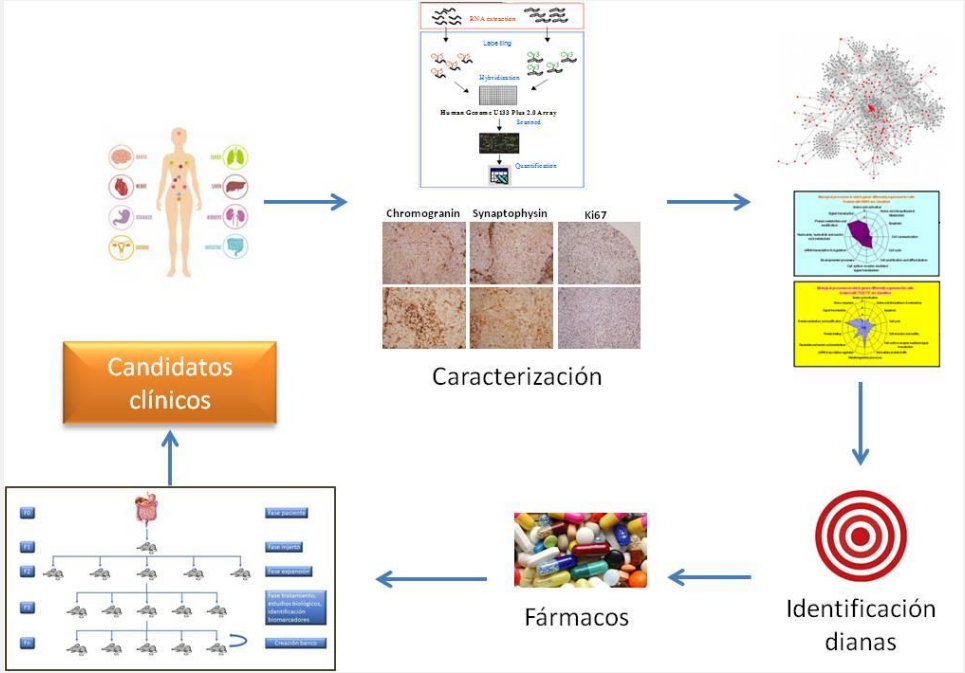
Candidatos clínicos

Carcinomas neuroendocrinos: bases moleculares y nuevas dianas terapéuticas

Análisis genómico de los CNEs para identificar nuevas dianas

Modelos PDX junto con NGS es una plataforma estratégica para testar experimentalmente nuevos tratamientos que emanan del análisis genómico.

Contribución a un mayor conocimiento del CNE a través del estudio NGS al mismo tiempo que se identifican nuevas potenciales dianas terapéuticas para ser validadas en los modelos PDX.



Carcinomas neuroendocrinos: bases moleculares y nuevas dianas terapéuticas

Manejo de los CNEs mediante quimioterapia sistémica, impacto bajo en la supervivencia media.

•Esperamos que la aproximación integrada de generación de modelos PDX y análisis genómico **mejore la supervivencia** de estos pacientes de forma significativa. CNE es uno de los cánceres con menor supervivencia y los avances en su manejo clínico han sido muy limitados en las últimas décadas.

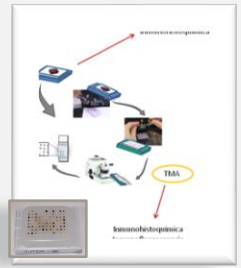
•Los modelos PDX generados en este proyecto serán un valioso recurso, ya que formarán parte de **una base de datos de modelos con caracterización genómica completa a disposición** de otros investigadores.

•Esta propuesta plantea una aproximación "paso a paso" centrada en el paciente, integrando diferentes plataformas dirigida al diseño de **ensayos más pequeños** que buscan grandes mejoras.

COLABORACIÓN

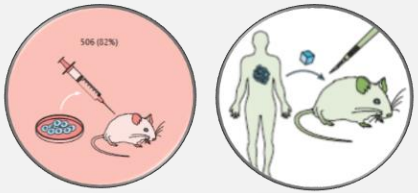
Ensayos citotoxicidad

Procesamiento muestras



Miniseq (Illumina)

Modelos animales



Análisis de supervivencia y pronóstico

¿Qué necesitamos?

Crear una lista de distribución para consultar disponibilidad de reactivos

Grupo con experiencia en citometría de flujo

Arancha Cebrián
arancha.cebrian@quironsalud.es
Extensión: 2824
Laboratorio de Oncología Traslacional (Planta -1)