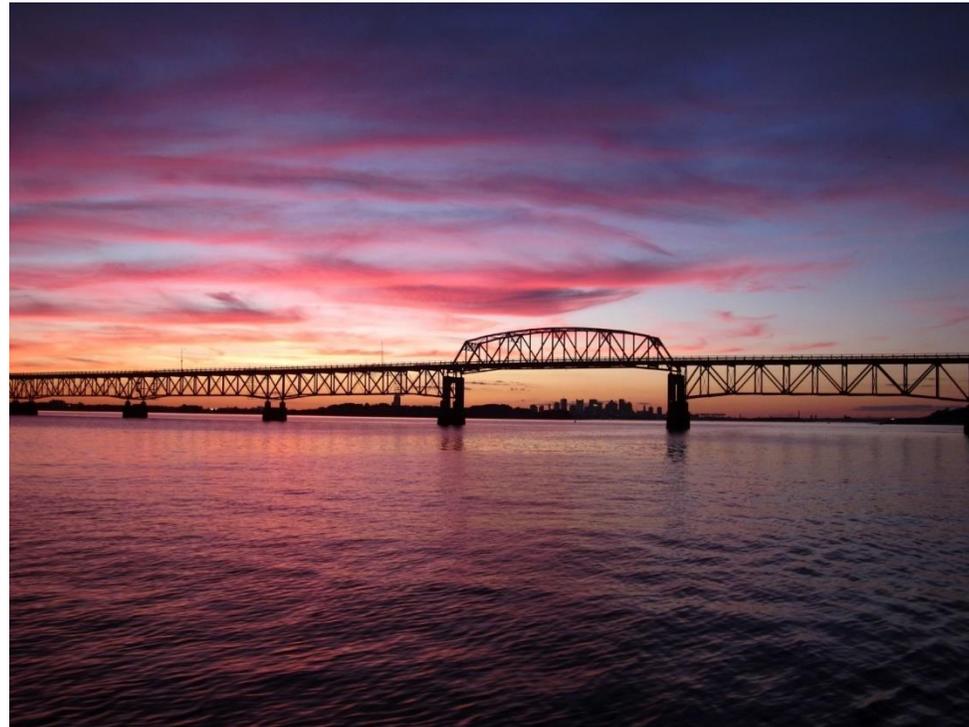


Ensayos funcionales para la medicina personalizada contra el cáncer



Joan Montero, PhD
jmontero@ibecbarcelona.eu

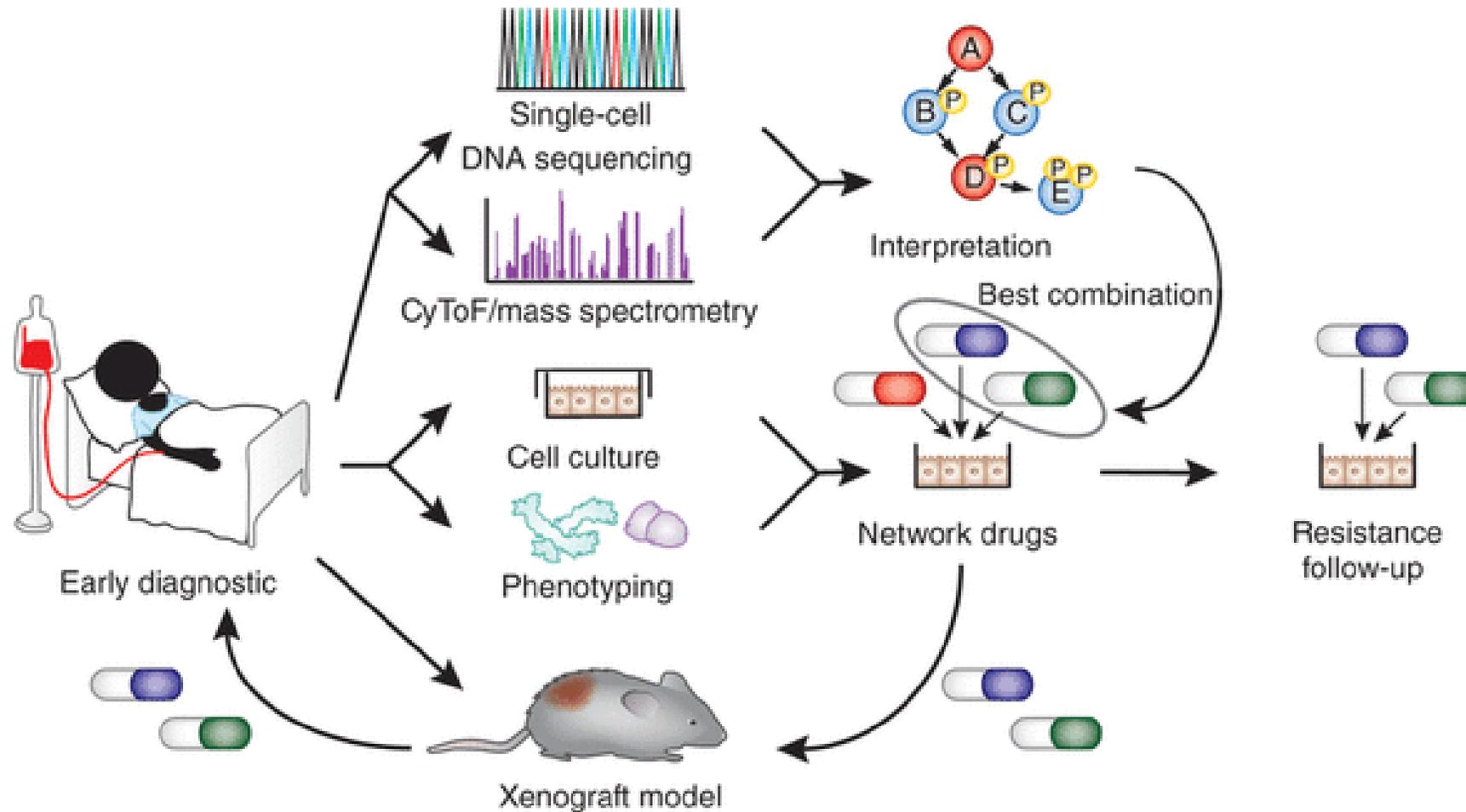
SUMARIO

- ❑ ¿Cómo mejorar el tratamiento contra el cáncer?
- ❑ Ensayo funcional - dynamic BH3 profiling
- ❑ ¿Cómo evitar la adaptación de los tumores a la terapia?
- ❑ Visión de futuro en el IBEC

SUMARIO

- ❑ ¿Cómo mejorar el tratamiento contra el cáncer?
- ❑ Ensayo funcional - dynamic BH3 profiling
- ❑ ¿Cómo evitar la adaptación de los tumores a la terapia?
- ❑ Visión de futuro en el IBEC

Cada tumor es único y requiere medicina personalizada



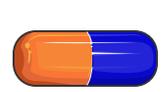
 Kinasa

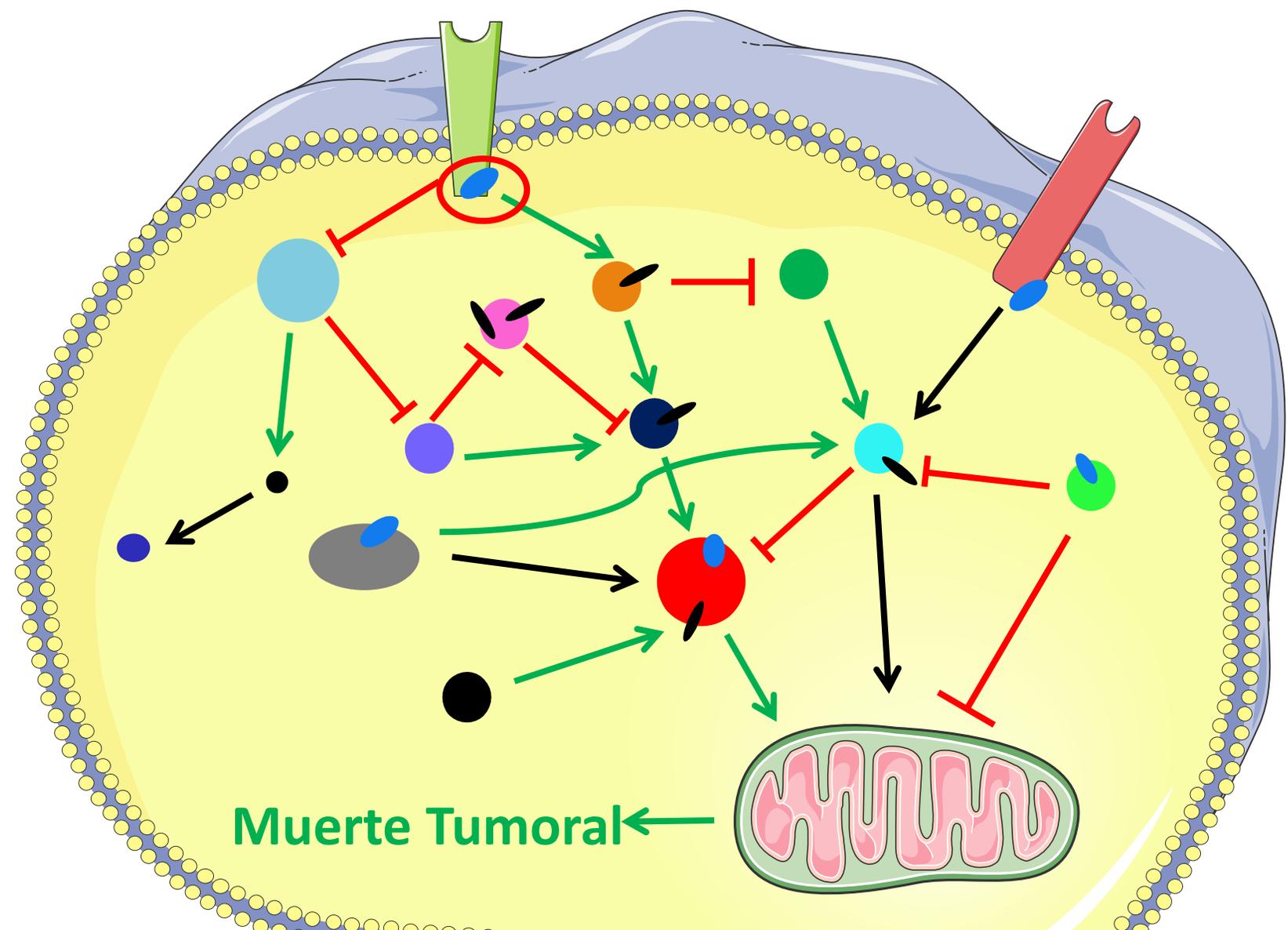
 Mayor expresión

 Menor expresión

 Mutación

 Fosforilación

 **Tratamiento**



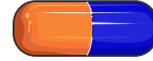
 Kinasa

 Mayor expresión

 Menor expresión

 Mutación

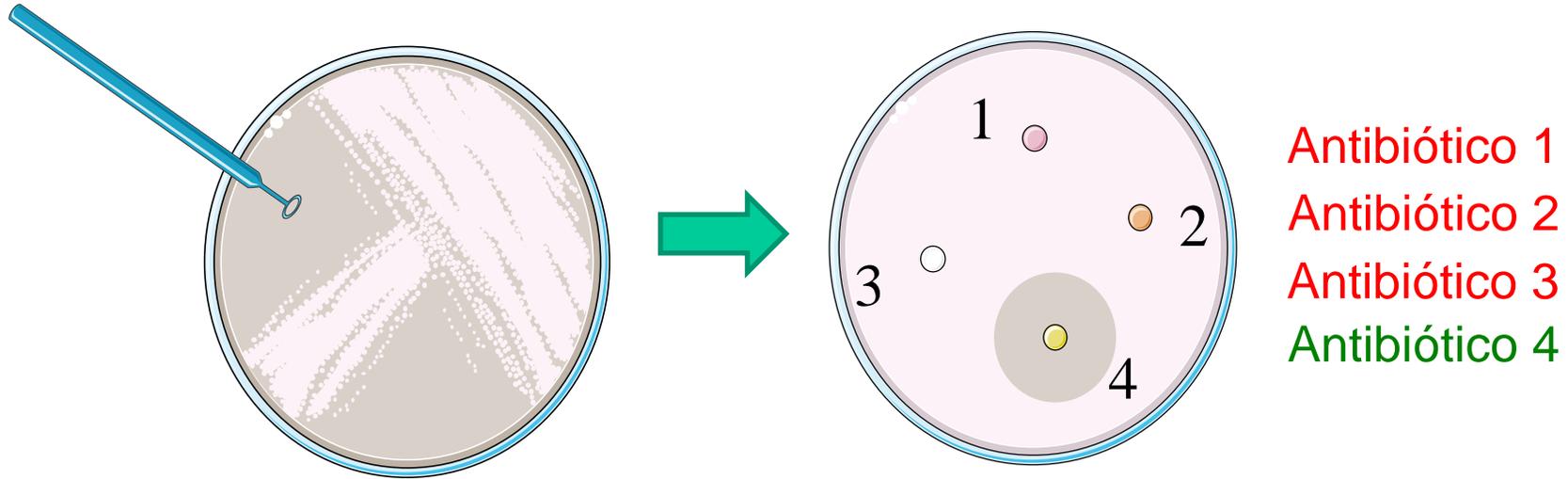
 Fosforilación



Tratamiento

**FALTAN MARCADORES
PREDICTIVOS DE RESPUESTA**

¿No sería ideal probar la terapia antes de usarla?



Cuando hay una infección bacteriana, se realiza un antibiograma para ver qué antibiótico será el más eficiente

¿Por qué no hacer lo mismo con las biopsias de pacientes?

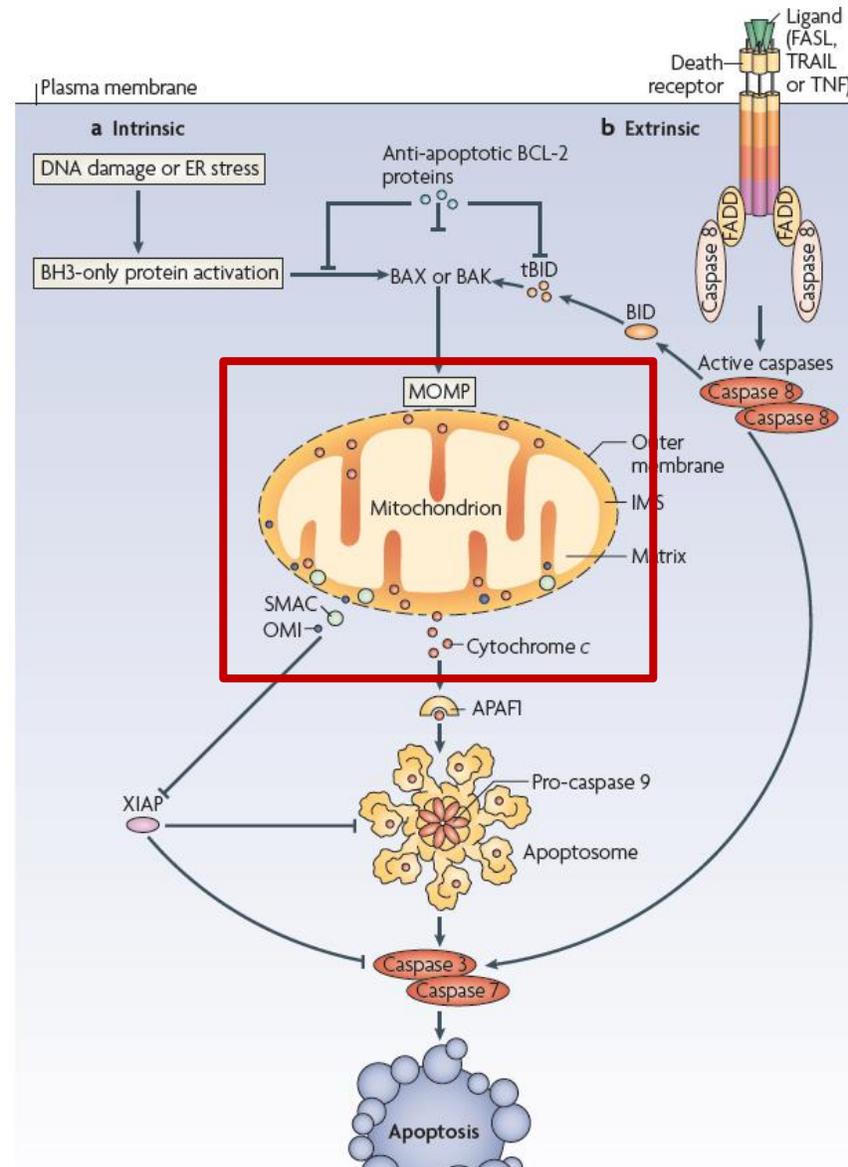
**Las muestras de paciente no se pueden crecer *ex vivo*
Necesitamos nuevas metodologías**

SUMARIO

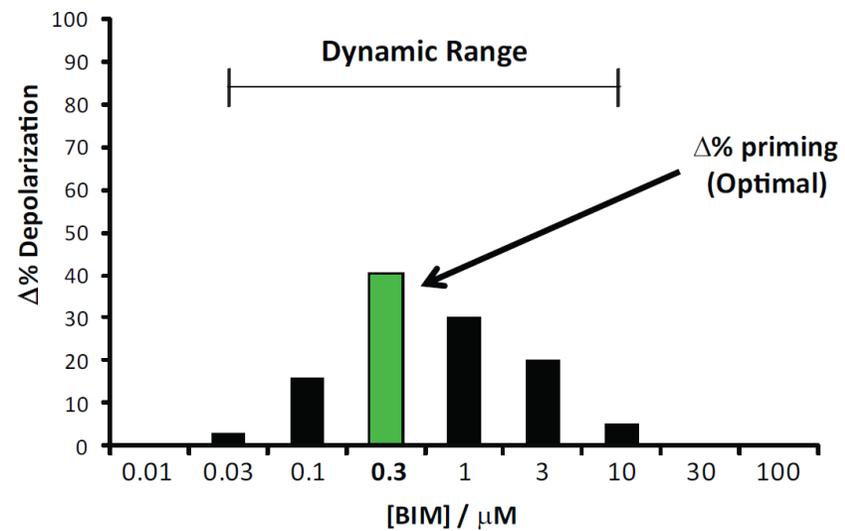
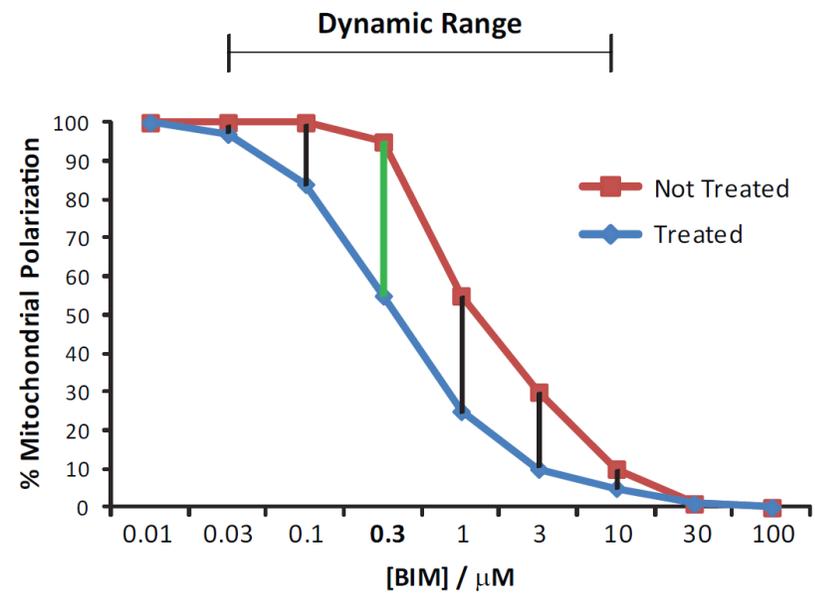
- ¿Cómo mejorar el tratamiento contra el cáncer?
- Ensayo funcional - dynamic BH3 profiling
- ¿Cómo evitar la adaptación de los tumores a la terapia?
- Visión de futuro en el IBEC

Apoptosis

La mayoría de
agentes
quimioterapéuticos
usados en la clínica
inducen apoptosis



Dynamic BH3 profiling.



Priming



Tratamiento equivocado



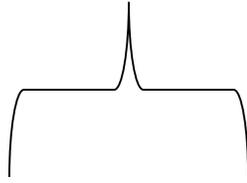
Muerte tumoral
48-96 h

Priming



Dynamic BH3 profiling (DBP)
8-24 horas

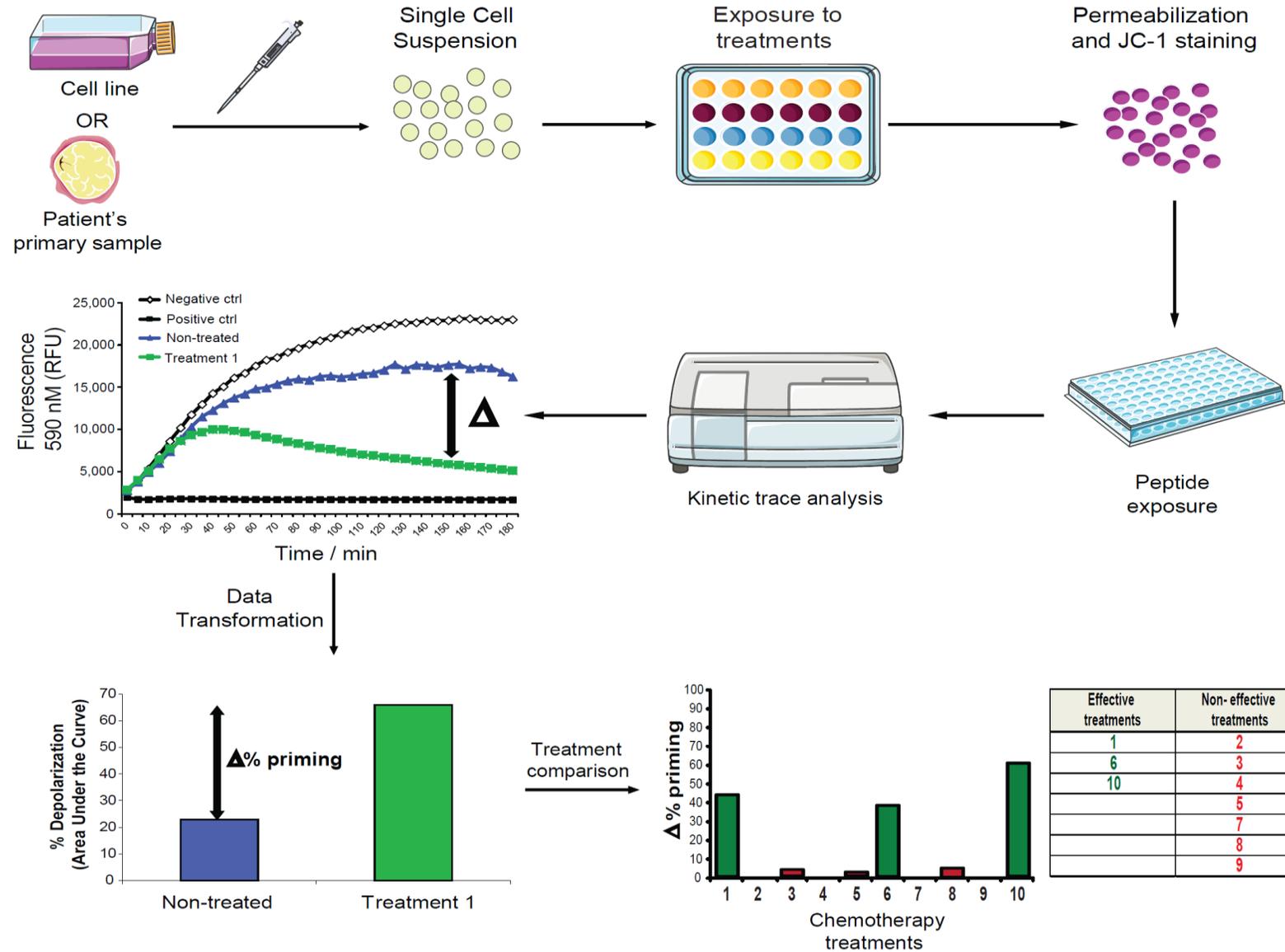
Tratamiento
acertado



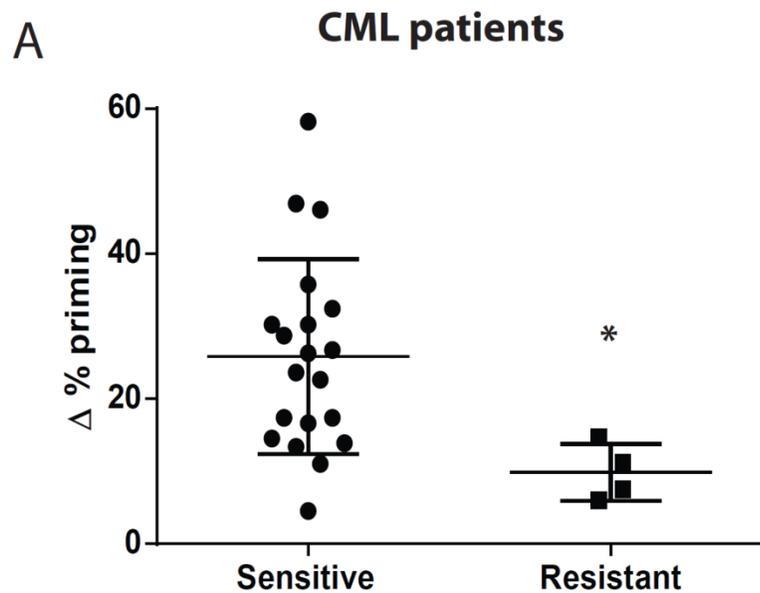
Muerte tumoral
48-96 h



Esquema de Dynamic BH3 profiling (DBP).

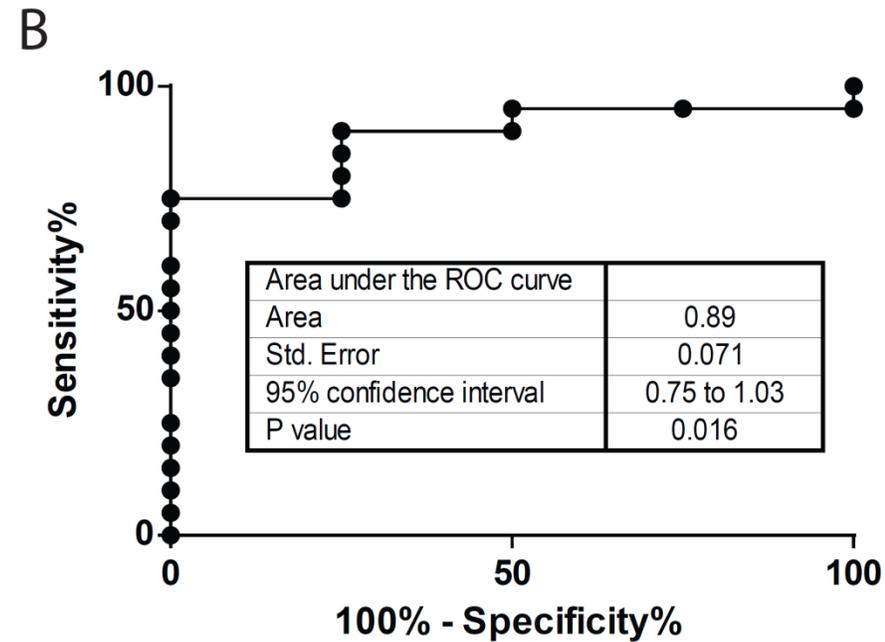
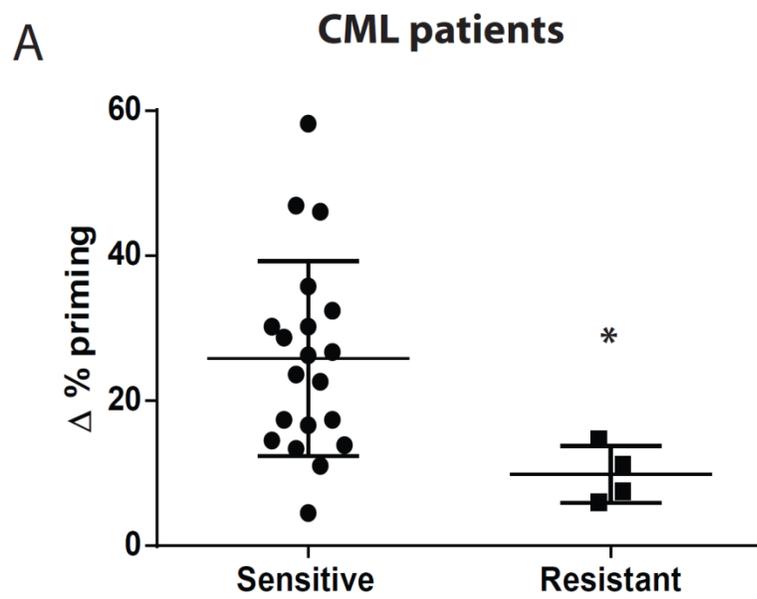


¿Es dynamic BH3 profiling capaz
de predecir la respuesta terapéutica?



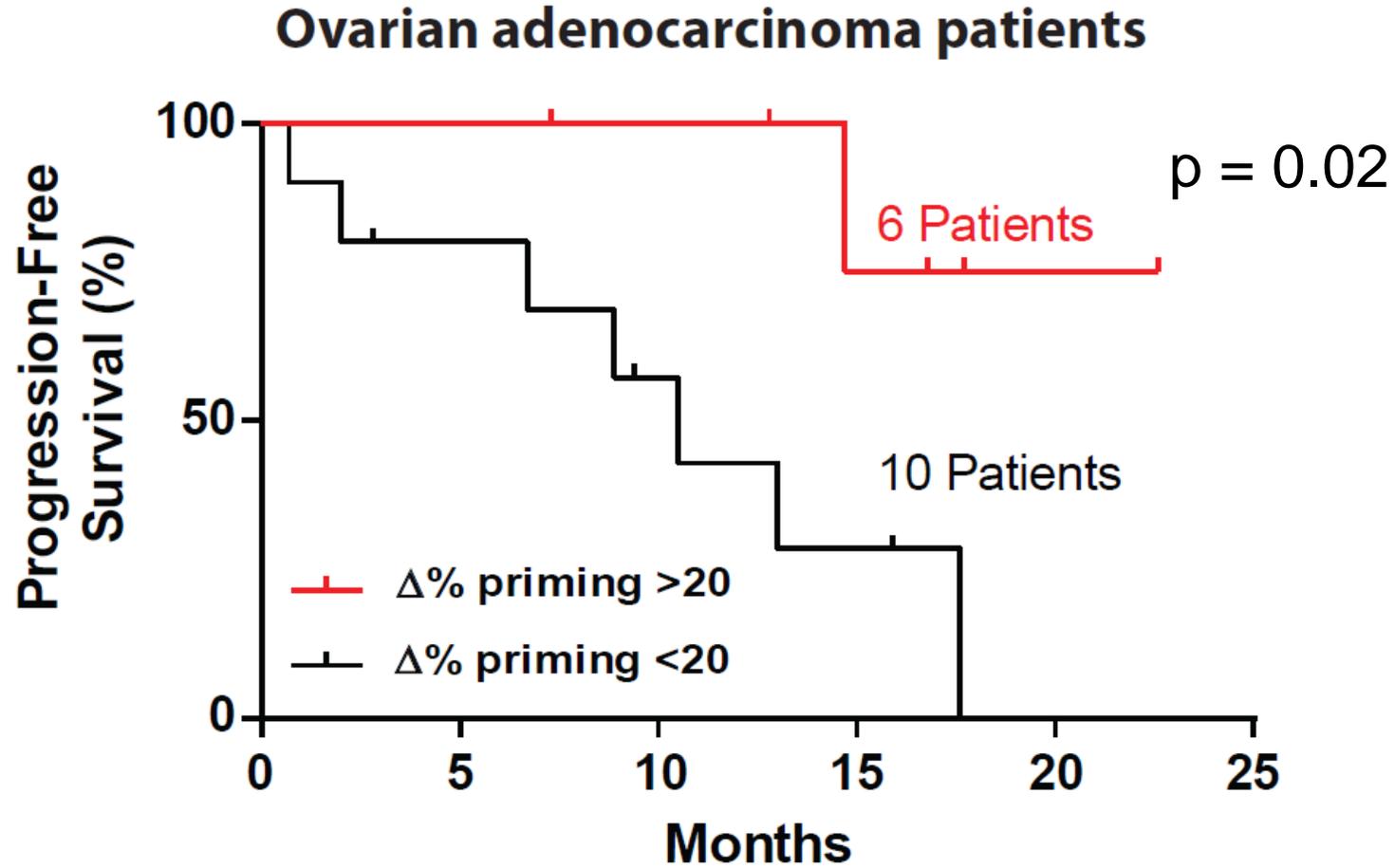
Tratamiento: Imatinib 16h

Las muestras positivas para DBP correspondían a pacientes que respondieron al tratamiento



Tratamiento: Imatinib 16h

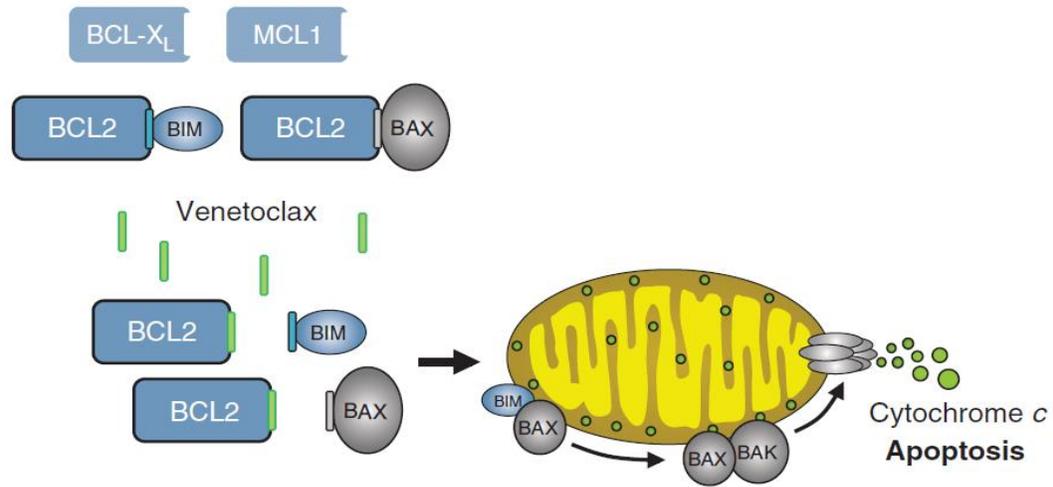
Las muestras positivas para DBP correspondían a pacientes que respondieron al tratamiento



Tratamiento: carboplatino 16h

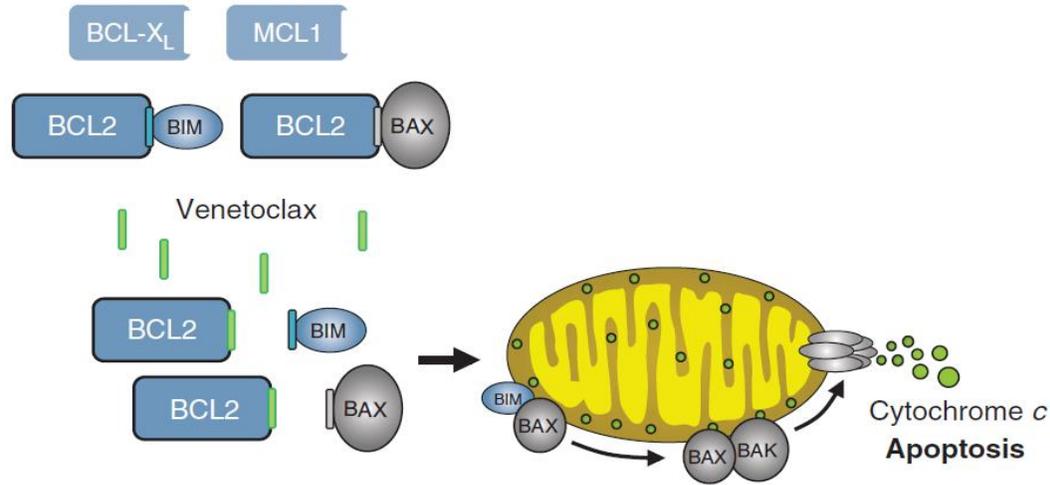
ABT-199 / venetoclax

- En 2016 venetoclax (ABT-199), un BH3 mimetic específico contra BCL-2, fue aprobado para el tratamiento de LLC.



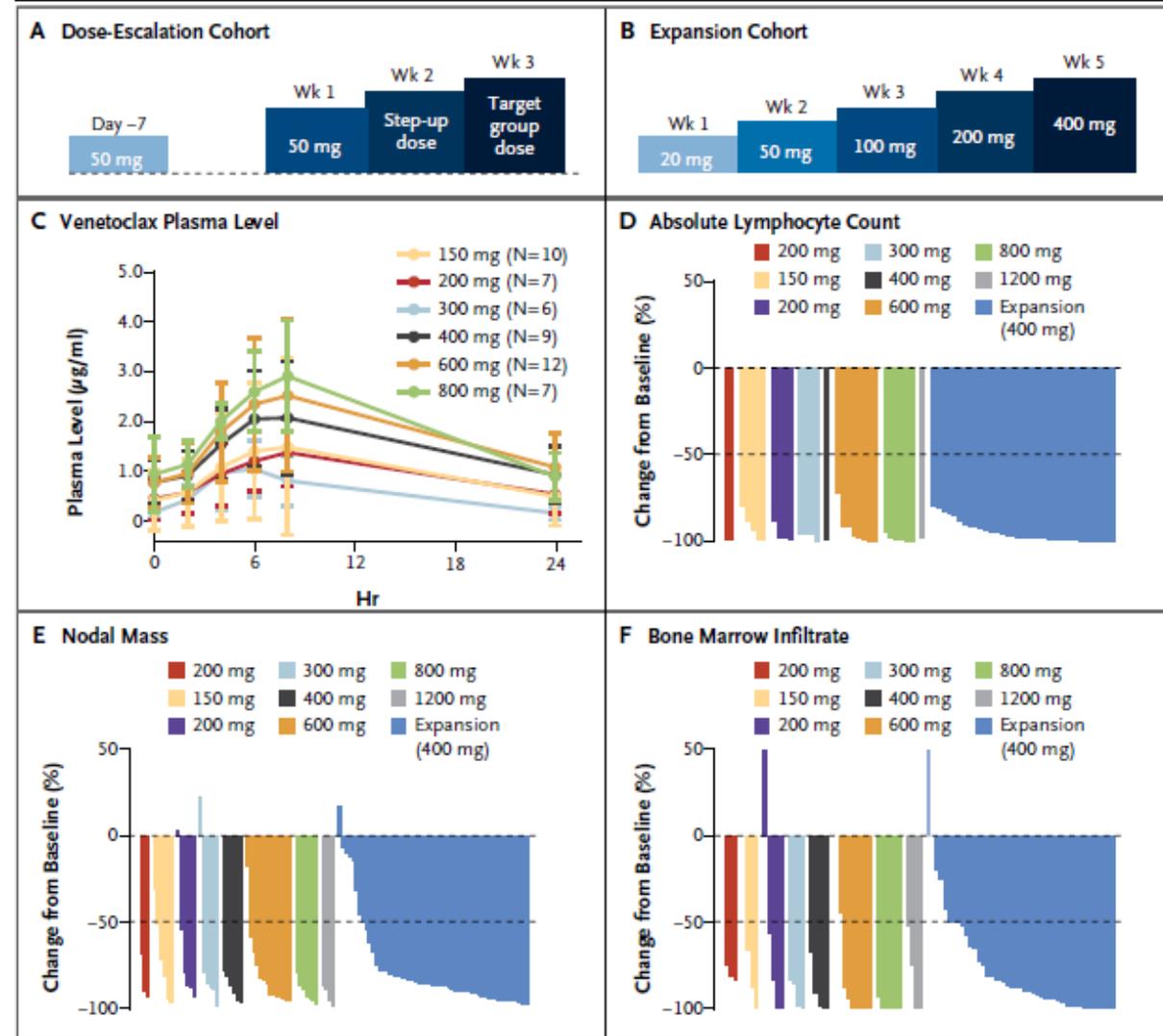
ABT-199 / venetoclax

- En 2016 venetoclax (ABT-199), un BH3 mimetic específico contra BCL-2, fue aprobado para el tratamiento de LLC.

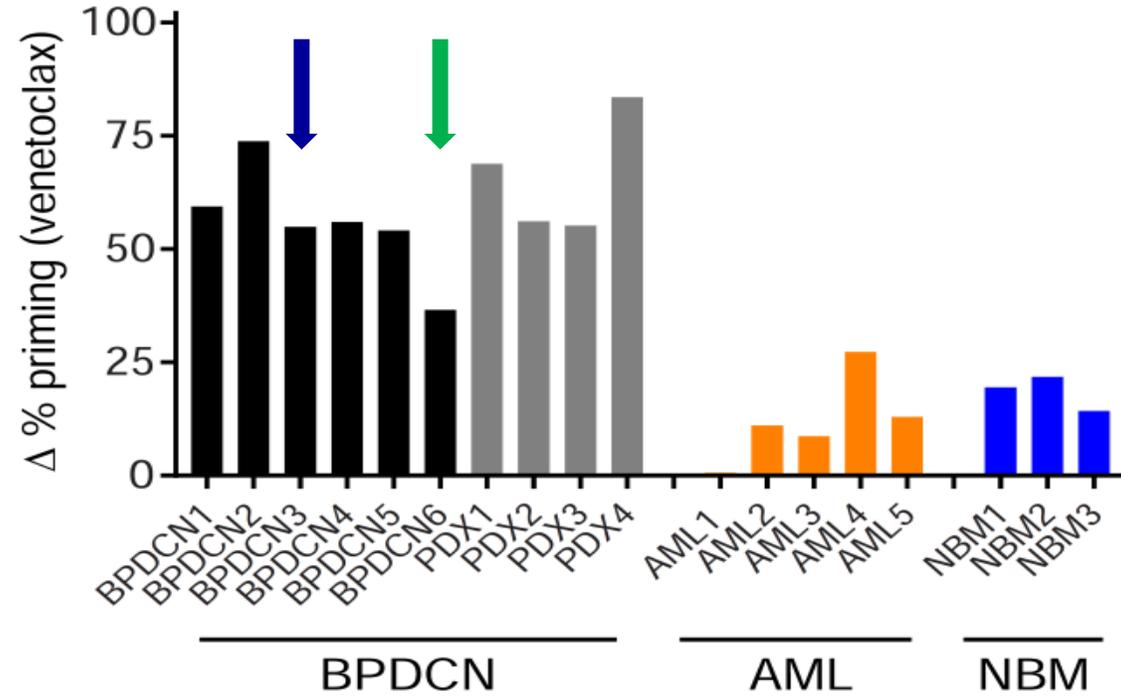


Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia

Andrew W. Roberts, M.B., B.S., Ph.D., Matthew S. Davids, M.D., John M. Pagel, M.D., Ph.D., Brad S. Kahl, M.D., Soham D. Puvvada, M.D., John F. Gerecitano, M.D., Ph.D., Thomas J. Kipps, M.D., Ph.D., Mary Ann Anderson, M.B., B.S., Jennifer R. Brown, M.D., Ph.D., Lori Gressick, B.S., Shekman Wong, Ph.D., Martin Dunbar, Dr.P.H., Ming Zhu, Ph.D., Monali B. Desai, M.D., M.P.H., Elisa Cerri, M.D., Sari Heitner Enschede, M.D., Rod A. Humerickhouse, M.D., Ph.D., William G. Wierda, M.D., Ph.D., and John F. Seymour, M.B., B.S., Ph.D.



Dynamic BH3 profiling predice la respuesta a venetoclax en BPDCN



Dynamic BH3 profiling predice la respuesta a venetoclax en BPDCN



Study of Venetoclax, a BCL2 Antagonist, for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)



The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03485547

[Recruitment Status](#) ⓘ : Recruiting

[First Posted](#) ⓘ : April 2, 2018

[Last Update Posted](#) ⓘ : October 15, 2018

See [Contacts and Locations](#)

Sponsor:

Dana-Farber Cancer Institute

Collaborator:

AbbVie

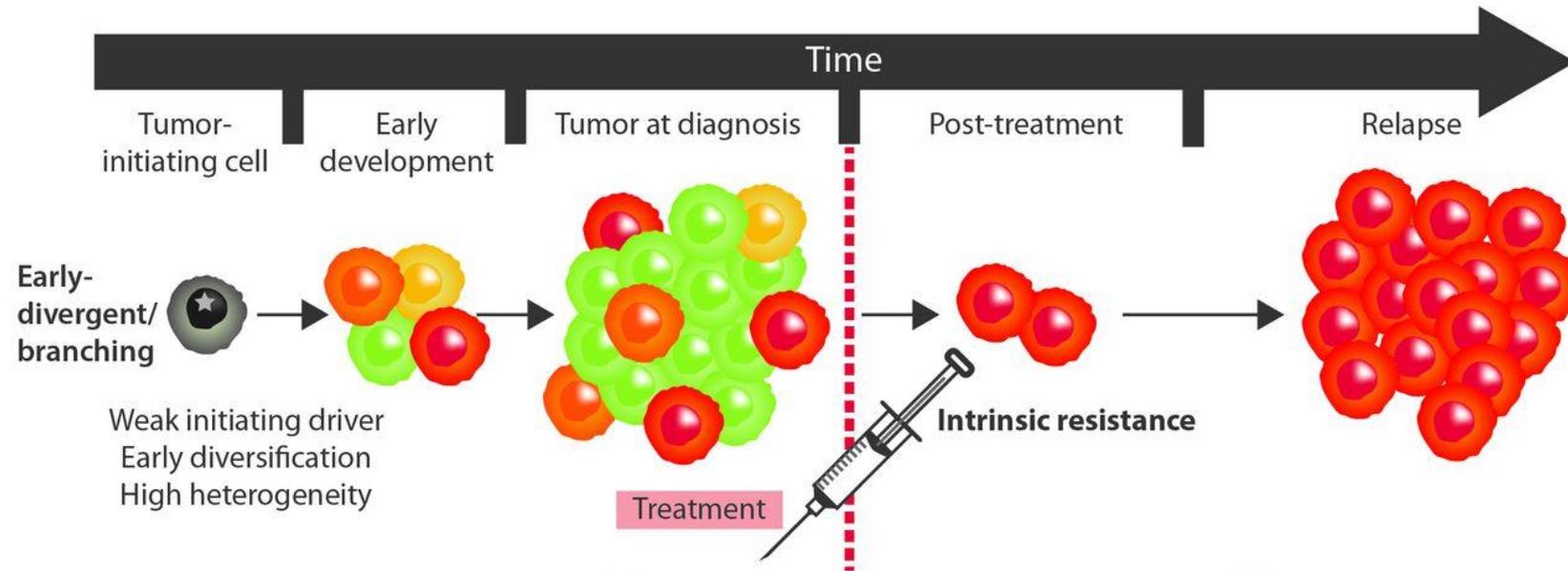
Information provided by (Responsible Party):

Andrew Lane, Dana-Farber Cancer Institute

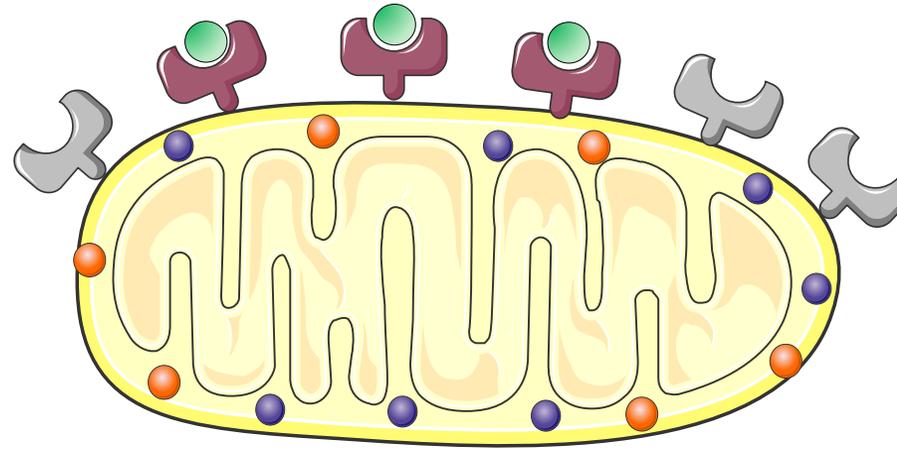
SUMARIO

- ❑ ¿Cómo mejorar el tratamiento contra el cáncer?
- ❑ Ensayo funcional - dynamic BH3 profiling
- ❑ ¿Cómo evitar la adaptación de los tumores a la terapia?
- ❑ Visión de futuro en el IBEC

¿Cómo se adaptan los tumores a la terapia?



-  BIM
-  BAX/BAK inactivos
-  BCL-2/BCL-XL/MCL-1
-  Citocromo c
-  SMAC/Diablo

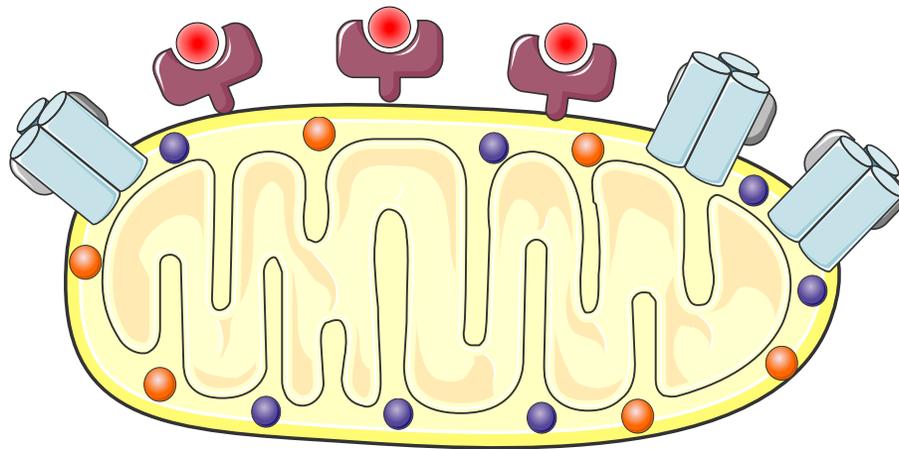


TRATAMIENTO

**PROTECCIÓN
FRENTE A LA
MUERTE POR
APOPTOSIS**

Restableciendo la muerte celular por apoptosis con BH3 mimetics

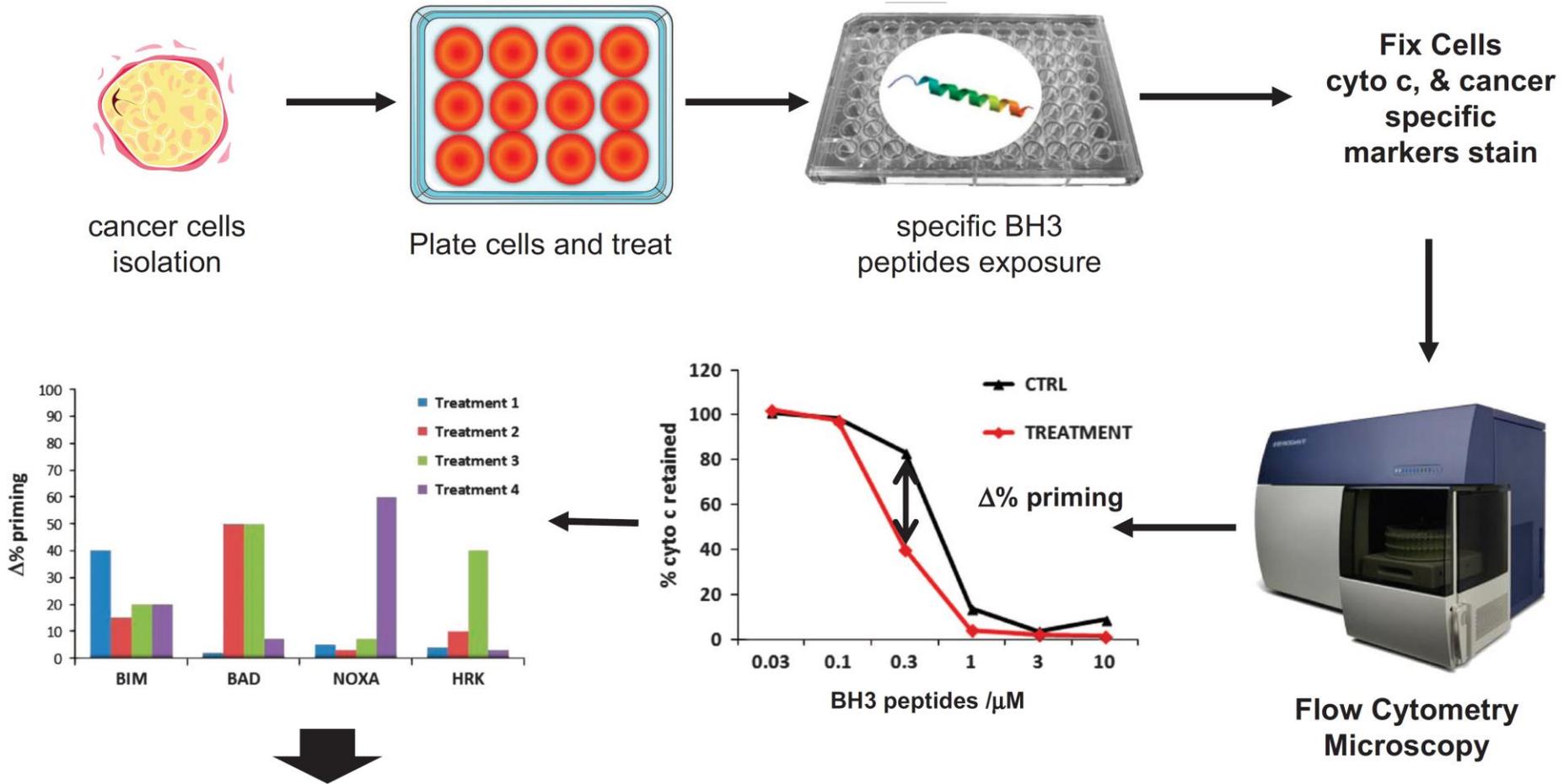
-  BIM
-  BAX/BAK inactivos
-  BCL-2/BCL-XL/MCL-1
-  Citocromo c
-  SMAC/Diablo
-  BH3 MIMETIC (venetoclax, navitoclax etc)
-  BAX/BAK activos



**TRATAMIENTO +
BH3 MIMETIC**

**MUERTE CELULAR POR
APOPTOSIS
RESTABLECIDA**

Podemos usar dynamic BH3 profiling para encontrar combinaciones más efectivas con BH3 mimetics



- Predict response to treatment(s)
- Changes in anti-apoptotic dependence after therapy
- Effective use for BH3 mimetics
- Combination of anti-cancer agents with BH3 mimetics



Estamos probando esta estrategia en
colaboración con **Dr. Jaume Mora**

Director científico de Oncología y Hematología pediátrica

CANCER PEDIATRICO

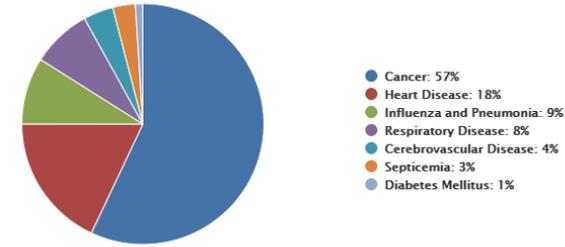
Una de las mayores causas de muerte en niños.

Representa solo el 1 % de todos los cánceres, así que se considera una enfermedad rara

La radio y quimioterapia inducen devastadores efectos secundarios.

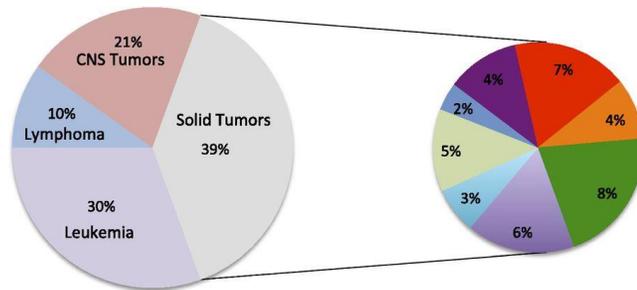
Bajo número de mutaciones y por tanto de biomarcadores.

Number of Childhood Deaths by Disease Per Year
Ages 1-19
Total = 3,468

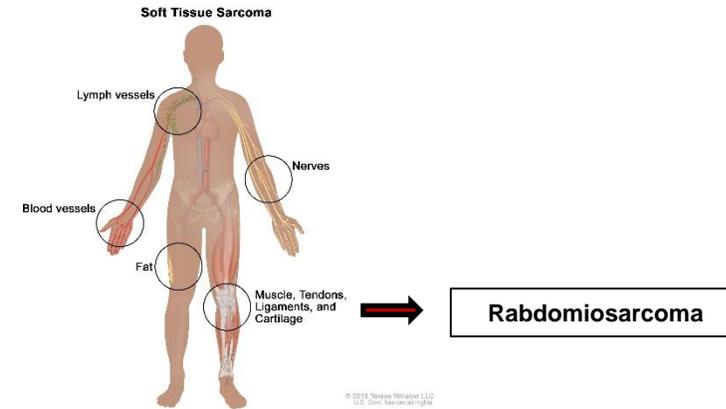


Source: National Vital Statistics Report, vol. 65.2, February 16, 2016
Centers For Disease Control (www.cdc.gov)

Tipos:



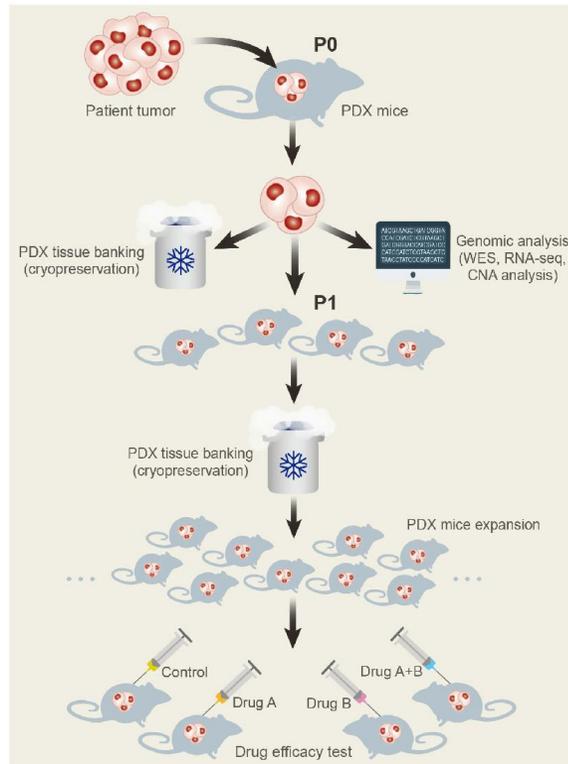
- Neuroblastoma
- Retinoblastoma
- Wilms tumor
- Hepatic tumors
- Malignant bone tumors
- Soft tissue sarcoma
- Germ cell/Gonadal tumors
- Other



Allen-Rhoades W et al., *Pediatr Rev.* 2018 Feb



Modelo in vivo



Cho SY et al., Mol Cells. 2016

Objetivo:

- Estudio de la eficacia de los tratamientos *in vivo* en modelos de PDXs de rabdomiosarcoma.

In collaboration with Dr. Alberto Villanueva

IDIBELL
Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge

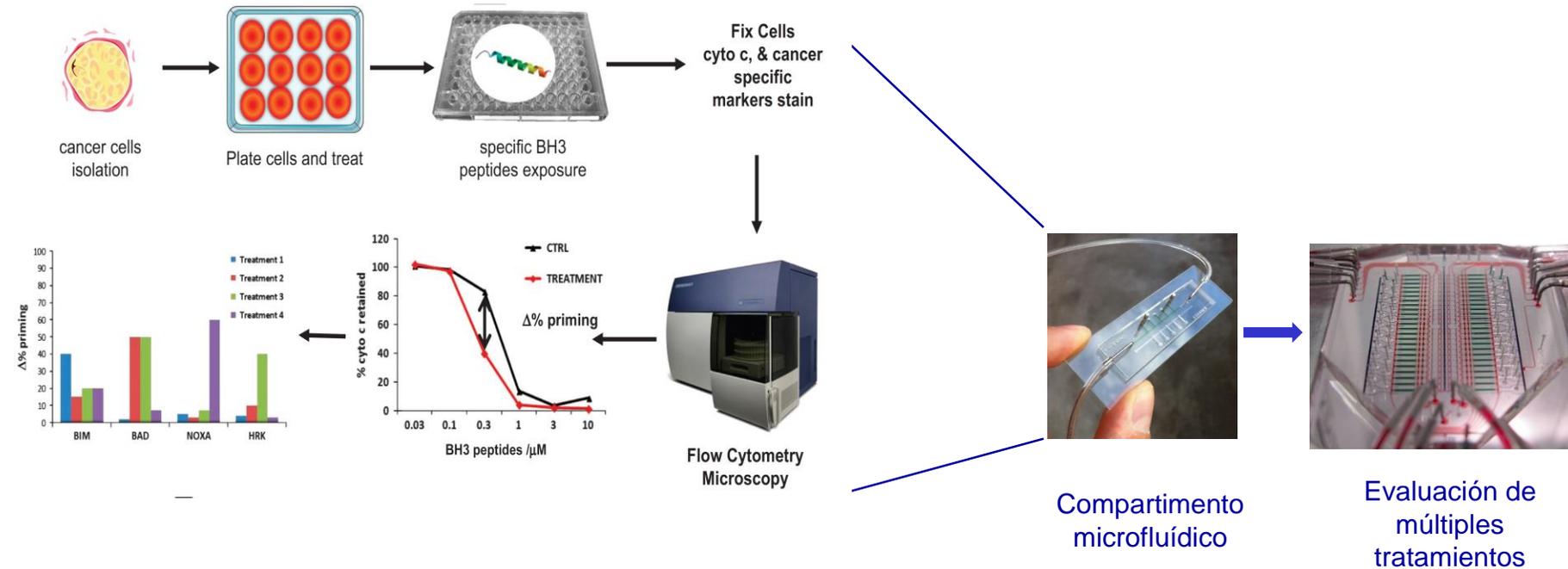
ICO
Institut Català d'Oncologia

SUMARIO

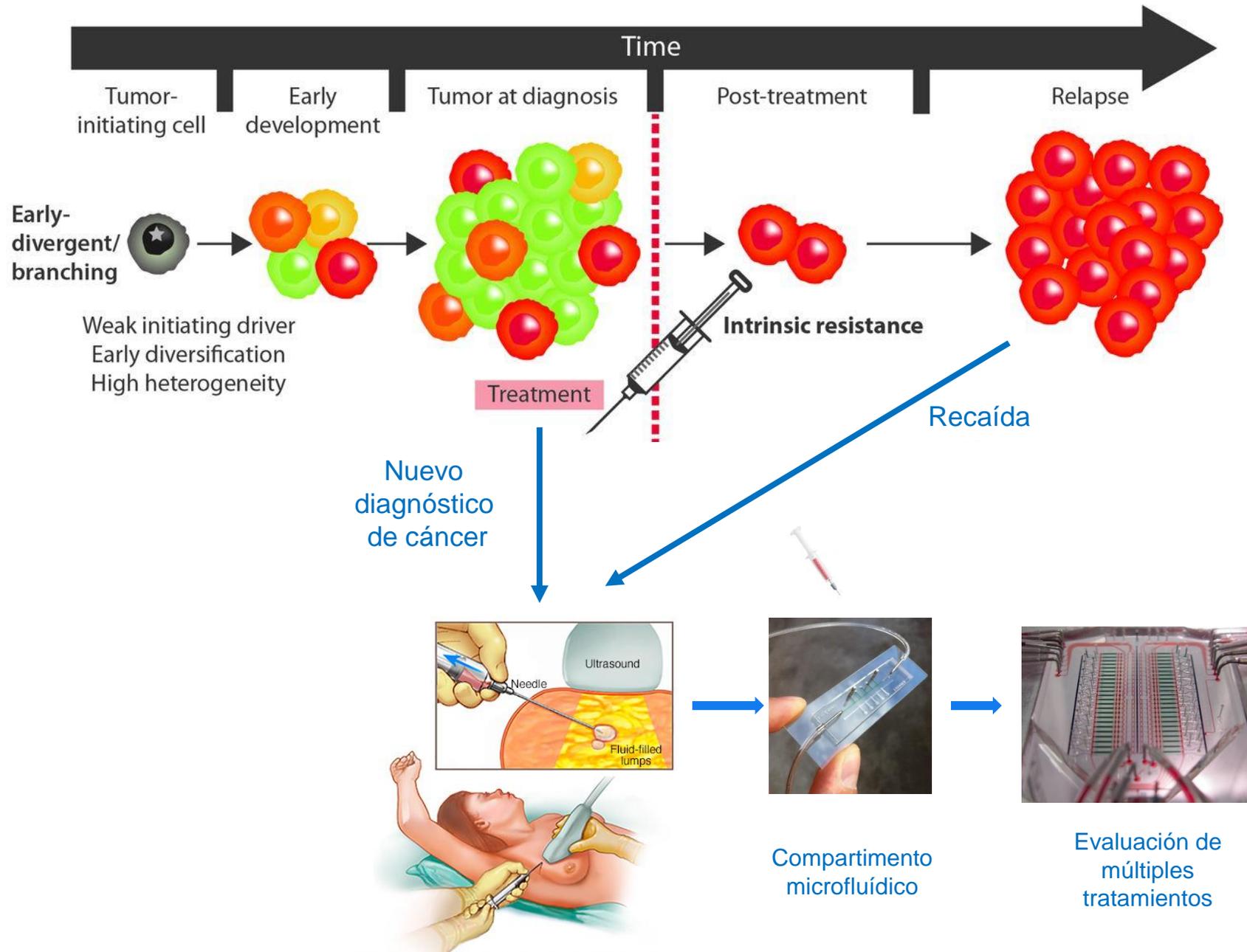
- ❑ ¿Cómo mejorar el tratamiento contra el cáncer?
- ❑ Ensayo funcional - dynamic BH3 profiling
- ❑ ¿Cómo evitar la adaptación de los tumores a la terapia?
- ❑ **Visión de futuro en el IBEC**

Visión de futuro en el IBEC

- Uno de los mayores problemas al analizar muestras de pacientes es el acceso al tejido biológico
- Reduciendo el número de células podríamos mejorar la medicina personalizada
- En el IBEC estamos trabajando para miniaturizar el DBP



Visión de futuro en el IBEC



CONCLUSIONES

- Dynamic BH3 Profiling (DBP) predice la respuesta a la terapia en:
 - Líneas celulares
 - Modelos in vivo
 - En muestras de pacientes
- DBP prevé el uso terapéutico de los BH3 mimetics. Evitar la adaptación de los tumores a la terapia
- La miniaturización de DBP permitirá:
 - Encontrar el mejor tratamiento cuando haya distintas opciones
 - Hacer accesible la medicina personalizada contra el cáncer
 - Diagnosticar y evaluar terapias en muestras obtenidas de forma no invasiva
 - Hacer un mejor seguimiento de la evolución del cáncer
 - Dar mejores opciones terapéuticas a los pacientes, incluso en los casos más complicados



Anthony Letai
Jeremy Ryan

Danielle Potter
Veerle Daniels
Jing Deng
Shruti Bhatt
Emily Su
Mari Villalobos-Ortiz

Patrick Bhola
Jennifer Guerriero
Alex Pourzia
Jacqueline Garcia
Jessica Castrillon
Eman Riaz
Vin Kumar Murali

The Lane lab

Andrew Lane
Jason Stephansky
Lucía Cabal-Hierro
Katsuhiko Togami

The Haq lab

Rizwan Haq
Cécile Gstadler
Dorota E. Sadowicz

Clara
Alcon

Albert
Manzano



Nanobioengineering

Josep Samitier
Clara Alcon
Albert Manzano

Anna Lagunas
Mònica Mir
Maria José López
Romén Rodríguez
Loris Rizzello
Enrico Almici
Maider Badiola
Ignasi Casanellas
Andrea García
Roberto Paoli
Miriam Funes
David Izquierdo

Biosensors

Javier Ramón
Maria Alejandra Ortega
Albert Garcia



**Dr. Jaume Mora / Personalized
pediatric cancer treatment team**



Dr. Alberto Villanueva

ACKNOWLEDGEMENTS:

