

Ús de models derivats de pacient per a la recerca translacional en càncer de mama

Laia Monserrat

Estudiant predoctoral, Grup de Teràpies Experimentals (VHIO)

09/03/2023

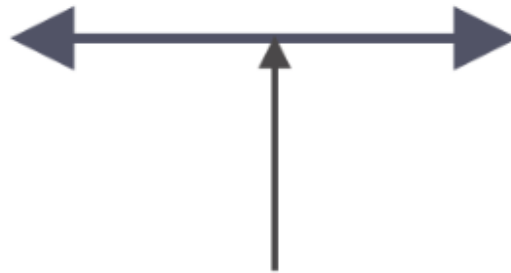
Recerca translacional

"From bench to bedside"

Recerca bàsica

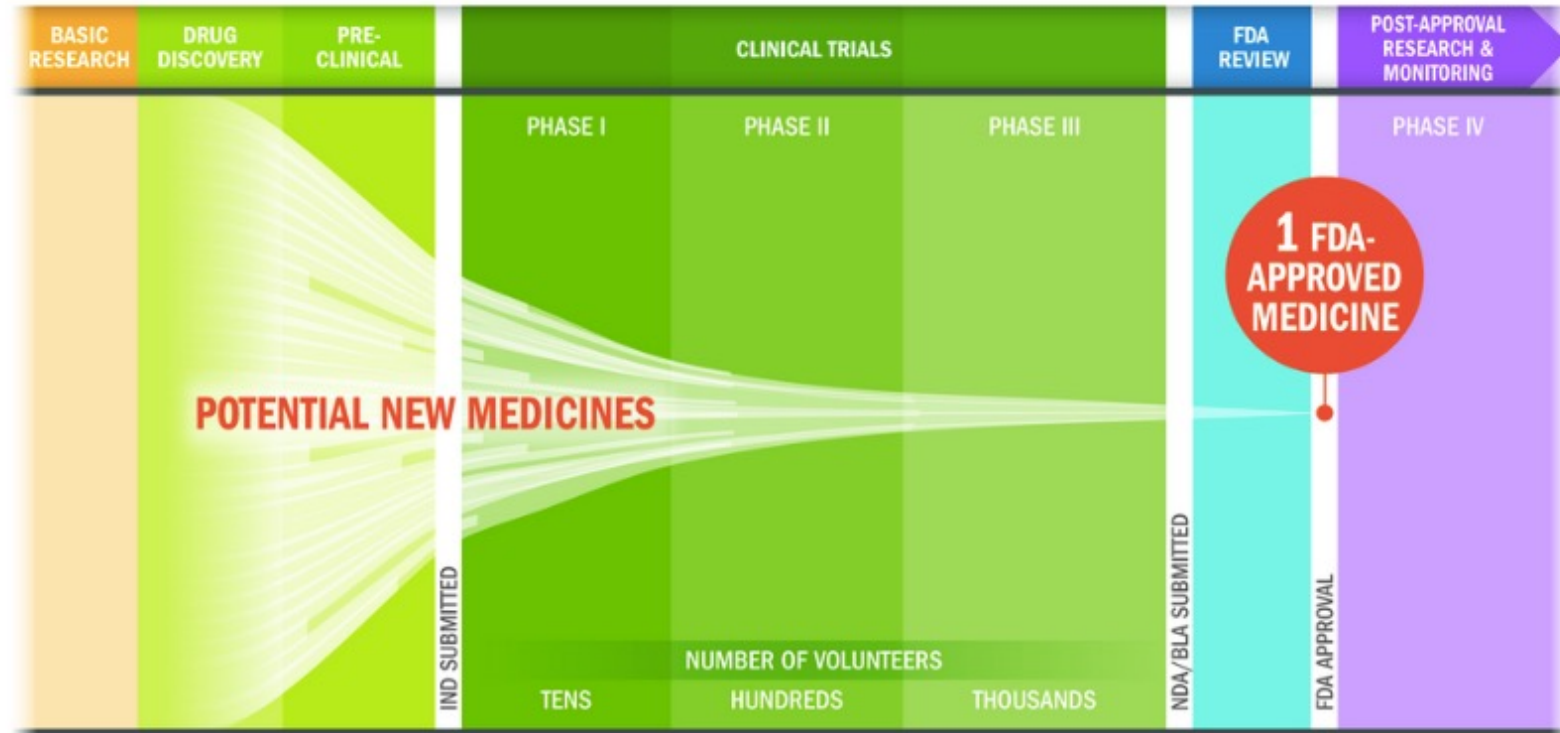


Recerca clínica



Recerca
translacional

Desenvolupament de nous fàrmacs



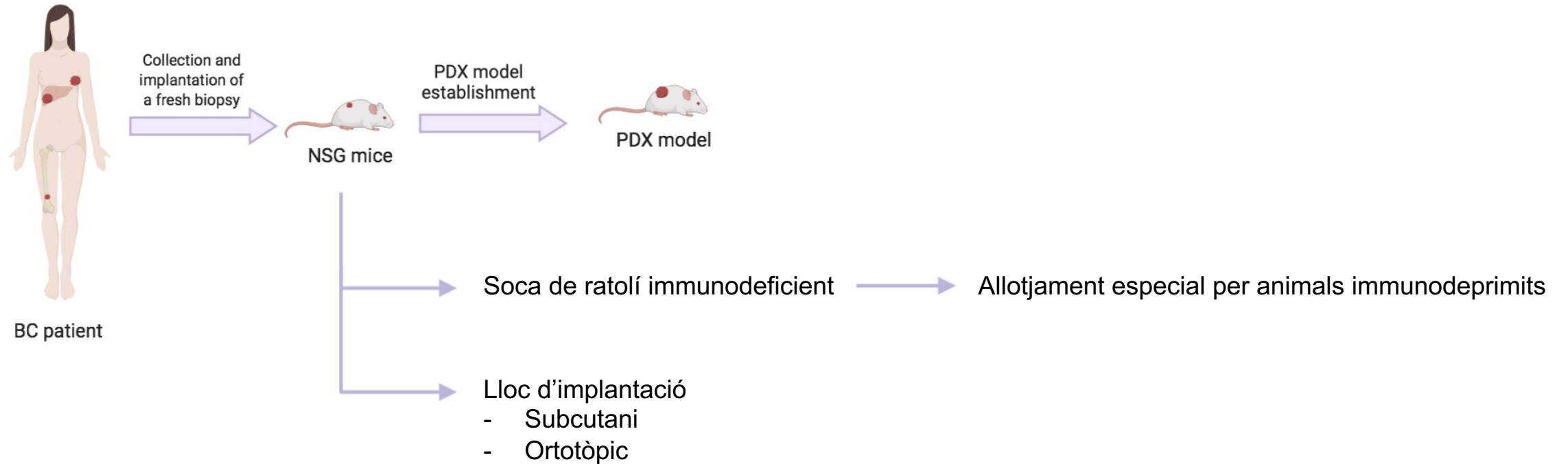
Key: IND: Investigational New Drug Application, NDA: New Drug Application, BLA: Biologics License Application

* The average R&D cost required to bring a new, FDA-approved medicine to patients is estimated to be \$2.6 billion over the past decade (in 2013 dollars), including the cost of the many potential medicines that do not make it through to FDA approval.

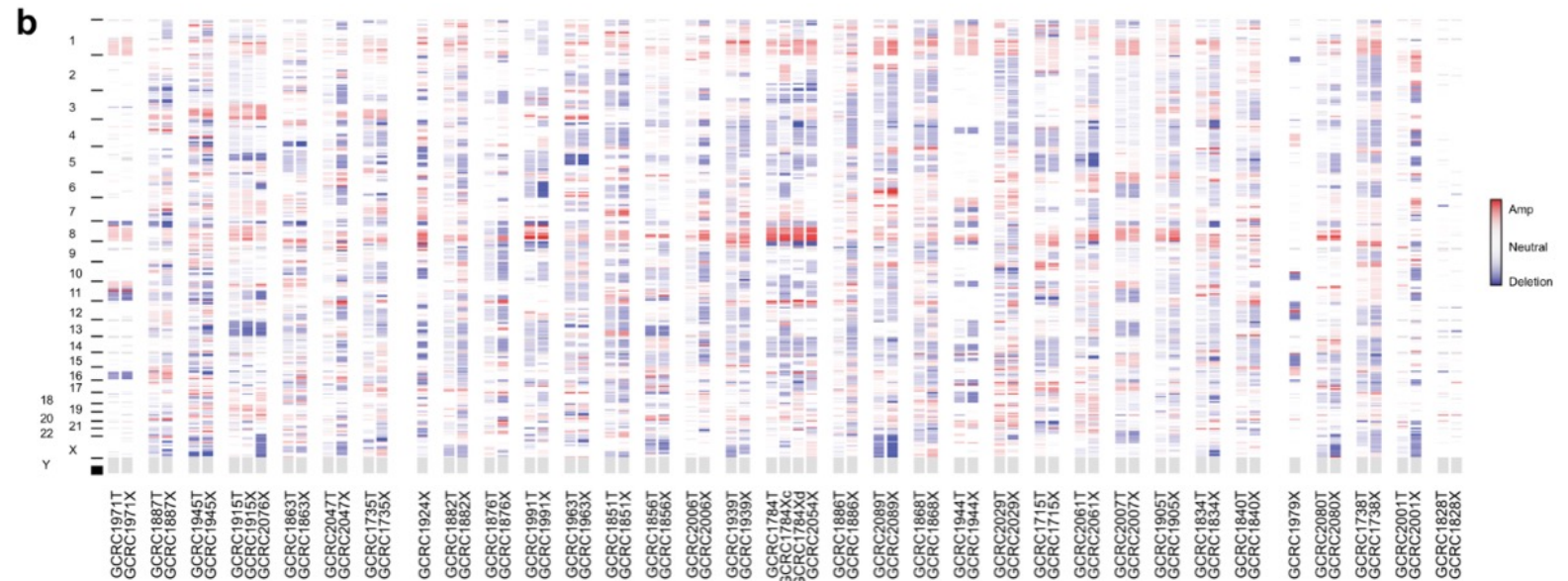
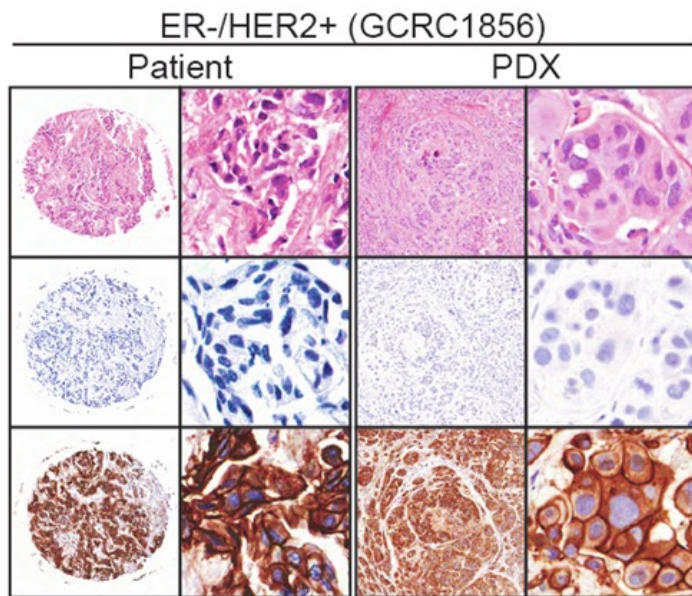
Source: PhRMA adaptation based on Tufts Center for the Study of Drug Development (CSDD) Briefing: "Cost of Developing a New Drug," Nov. 2014. Tufts CSDD & School of Medicine., and US FDA Infographic, "Drug Approval Process," <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/UCM284393.pdf> (accessed Jan. 20, 2015).

Patient-derived xenografts (PDX)

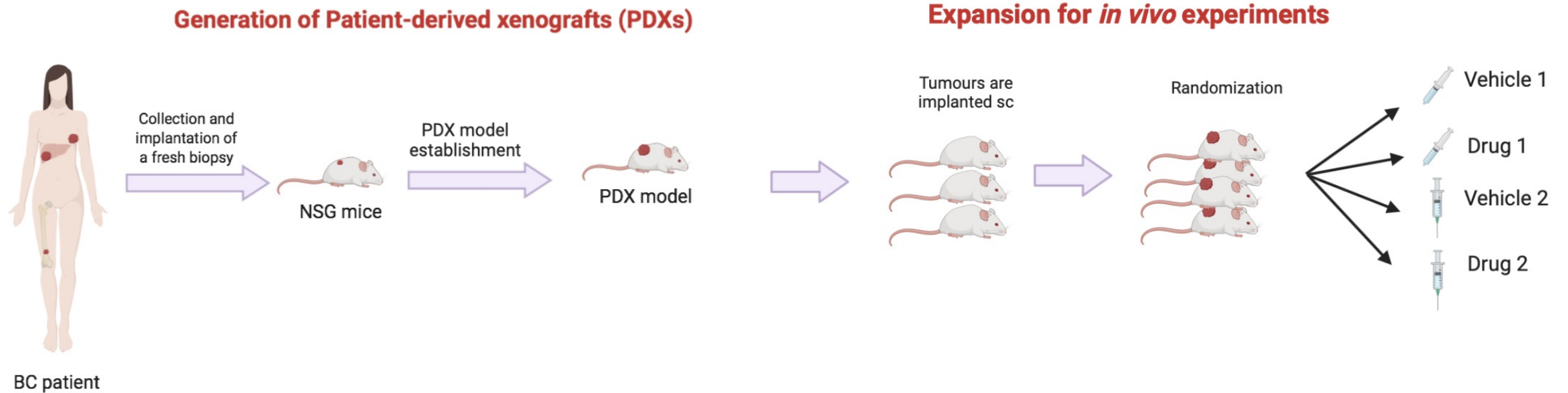
Generation of Patient-derived xenografts (PDXs)



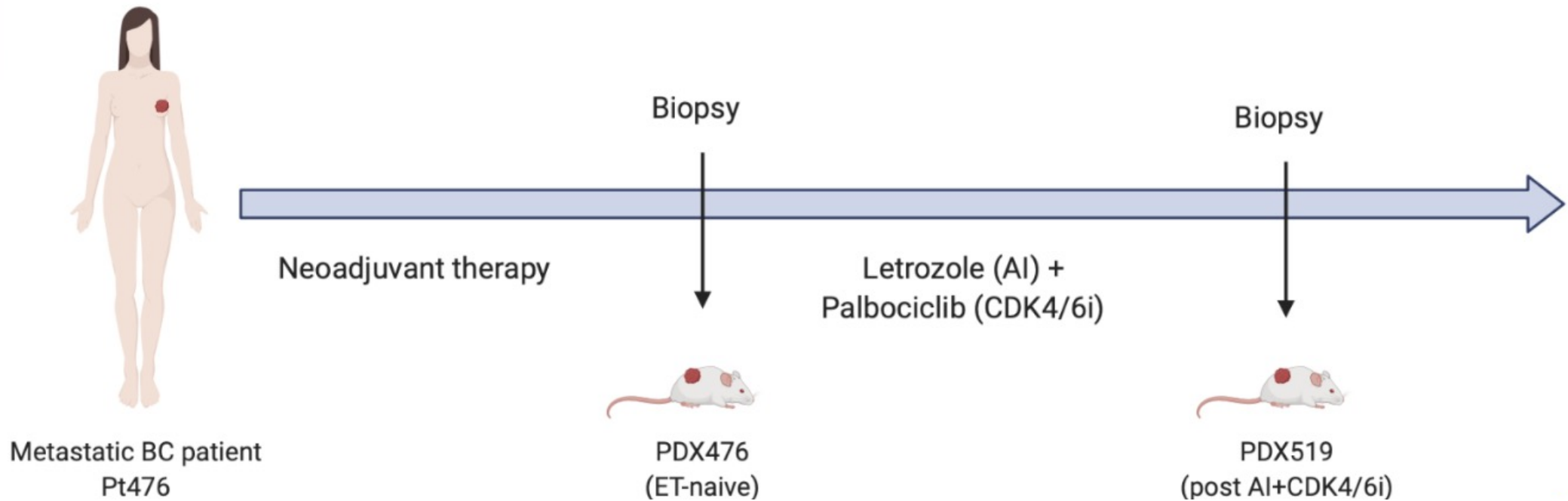
Els PDX mantenen la heterogeneïtat tumoral dels pacients



Ús dels PDX per testar la eficàcia i seguretat de diferents fàrmacs



Ús dels PDX per identificar biomarcadors predictius i testar noves teràpies



Avantatges i desavantatges dels PDX

Pros

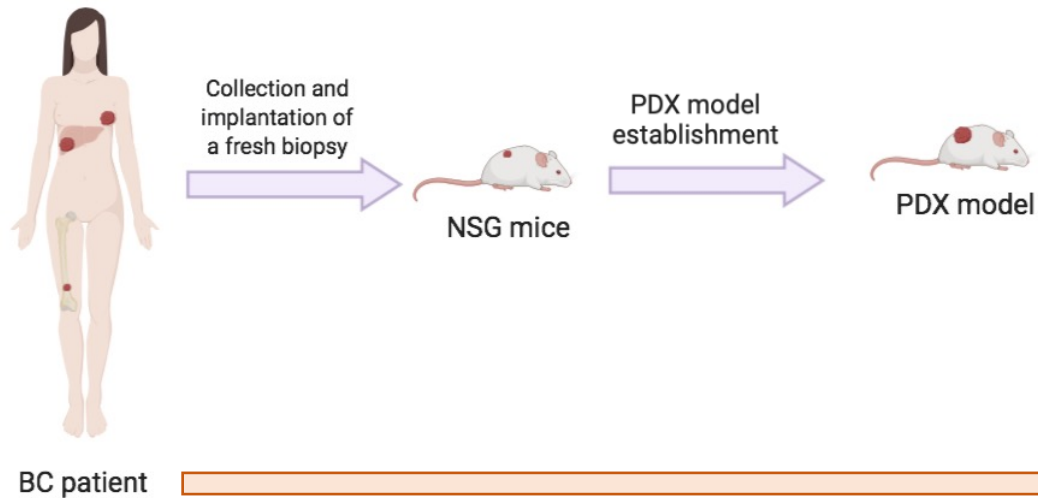
- Es manté la heterogeneïtat tumoral del pacient
- Permet estudiar la interacció tumor-estroma
- El microambient tumoral és similar al pacient
- Disponibles per diferents tipus de càncer
- Es pot avaluar la capacitat metastàtica

Contres

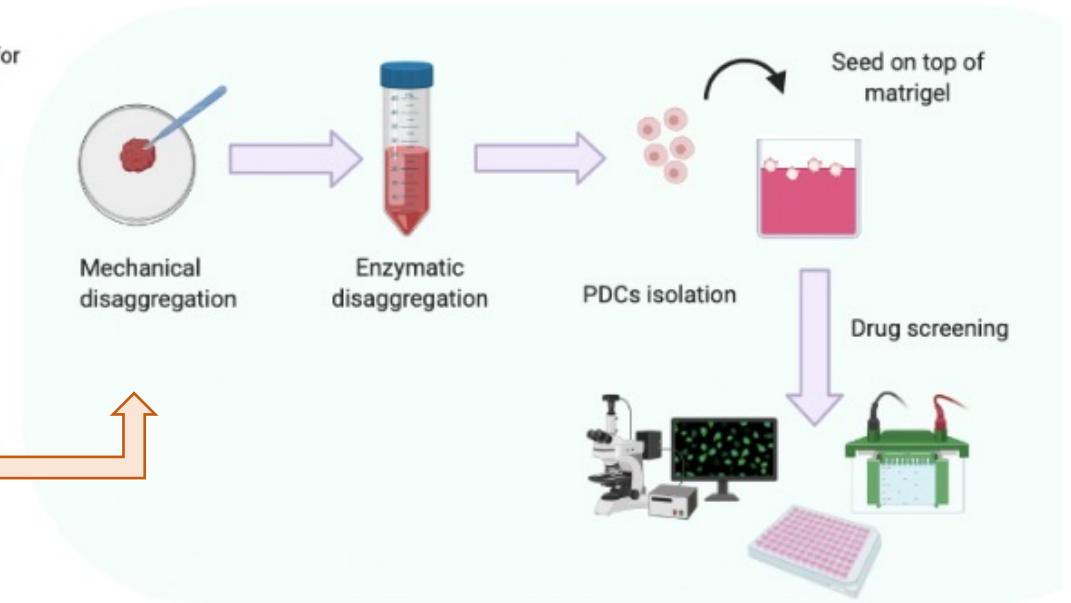
- El temps de latència i les diferents tasses d'èxit en la implantació
- El nombre d'animals necessaris per testar l'eficàcia de fàrmacs
- Elevat cost
- No permet la manipulació genètica (per exemple, per tècniques com CRISPR-Cas9)
- No es poden fer cribratges massius de fàrmacs

Patient-derived organoids (PDO)

Generation of Patient-derived xenografts (PDXs)



Generation of Patient-derived cells (PDCs)



Avantatges i desavantatges dels PDO

Pros

Mantenen les característiques fenotípiques i genotípiques del pacient

Es poden expandir fàcilment

Es poden manipular genèticament

Disponibles per fer cribratges massius de fàrmacs

Menor cost

Contres



No es pot estudiar la interacció del tumor amb el microambient tumoral

Només es poden obtenir d'origen epitelial



No permeten avaluar la toxicitat de fàrmacs a altres òrgans

Epidemiologia del càncer mama

Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	288,300	29%			Breast	297,790 31%	
Lung & bronchus	117,550	12%			Lung & bronchus	120,790 13%	
Colon & rectum	81,860	8%			Colon & rectum	71,160 8%	
Urinary bladder	62,420	6%			Uterine corpus	66,200 7%	
Melanoma of the skin	58,120	6%			Melanoma of the skin	39,490 4%	
Kidney & renal pelvis	52,360	5%			Non-Hodgkin lymphoma	35,670 4%	
Non-Hodgkin lymphoma	44,880	4%			Thyroid	31,180 3%	
Oral cavity & pharynx	39,290	4%			Pancreas	30,920 3%	
Leukemia	35,670	4%			Kidney & renal pelvis	29,440 3%	
Pancreas	33,130	3%			Leukemia	23,940 3%	
All Sites	1,010,310	100%			All Sites	948,000	100%

Estimated Deaths

			Males	Females			
Lung & bronchus	67,160	21%			Lung & bronchus	59,910 21%	
Prostate	34,700	11%			Breast	43,170 15%	
Colon & rectum	28,470	9%			Colon & rectum	24,080 8%	
Pancreas	26,620	8%			Pancreas	23,930 8%	
Liver & intrahepatic bile duct	19,000	6%			Ovary	13,270 5%	
Leukemia	13,900	4%			Uterine corpus	13,030 5%	
Esophagus	12,920	4%			Liver & intrahepatic bile duct	10,380 4%	
Urinary bladder	12,160	4%			Leukemia	9,810 3%	
Non-Hodgkin lymphoma	11,780	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,400 3%	
Brain & other nervous system	11,020	3%			Brain & other nervous system	7,970 3%	
All Sites	322,080	100%			All Sites	287,740	100%

Subtipus de càncer de mama



Luminal



Basal

Clinical subtype

Luminal A

Luminal B

HER2

TNBC

Incidence

50%

20%

10-15%

15-20%

Receptor expression

ER+/PR+

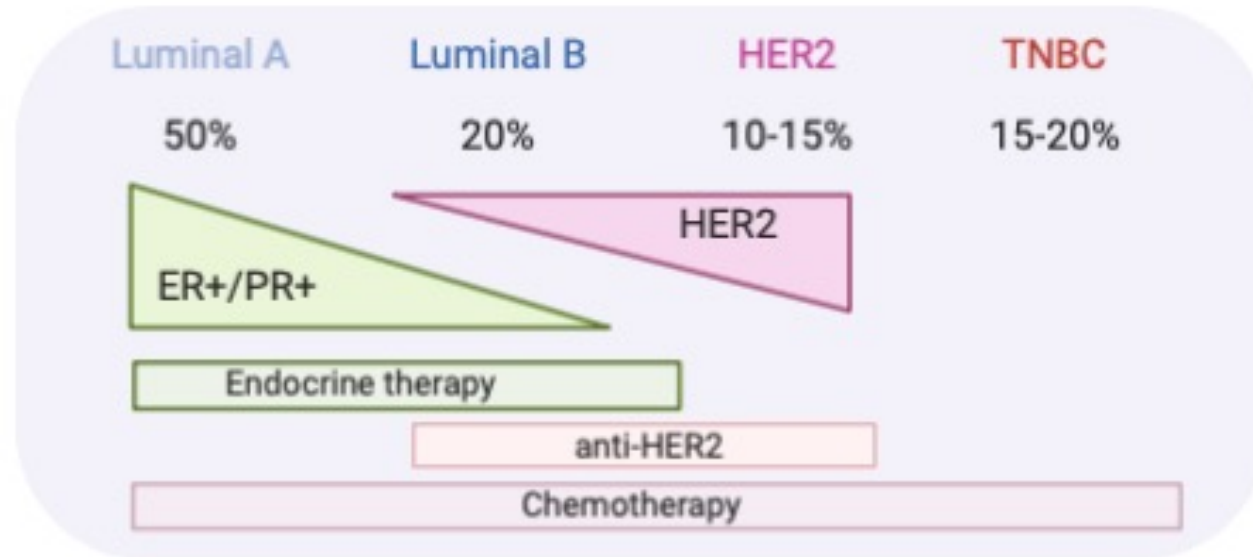
HER2

Treatment strategies

Endocrine therapy

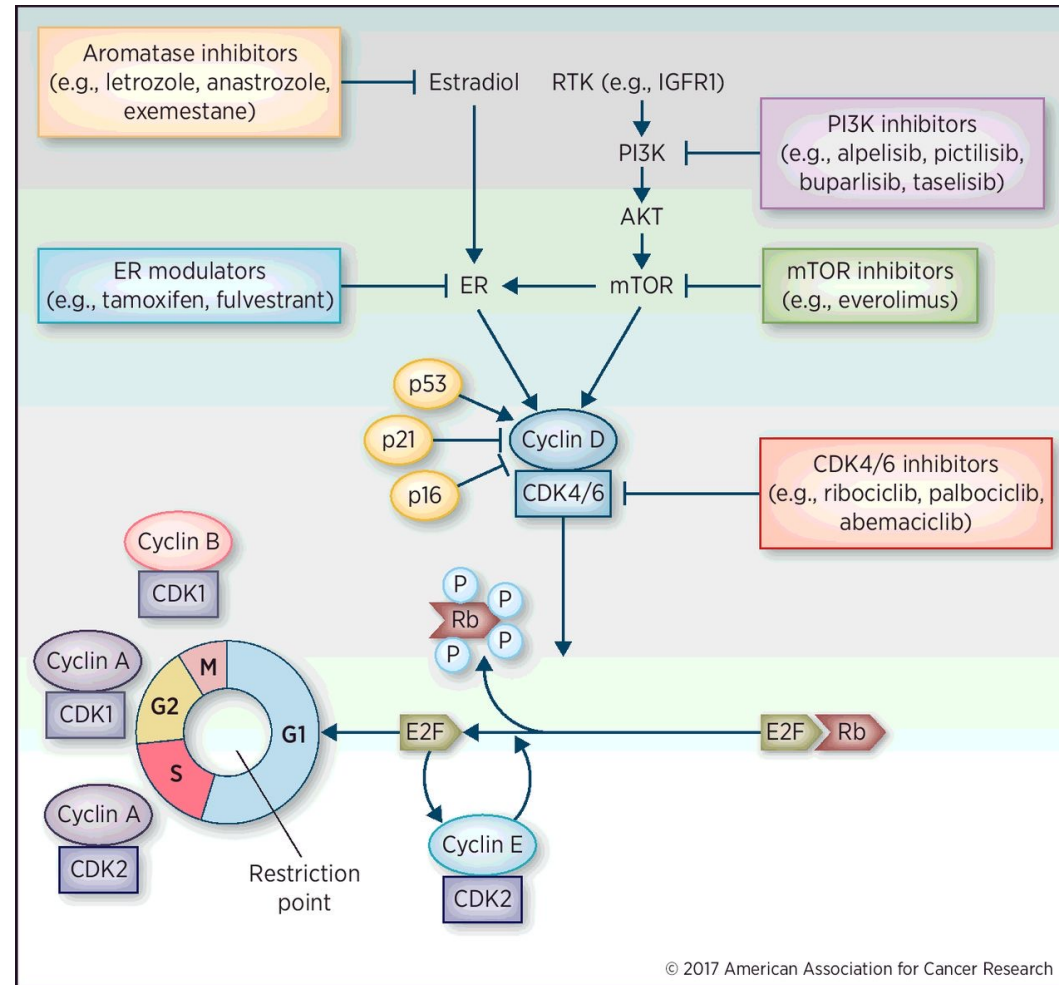
anti-HER2

Chemotherapy



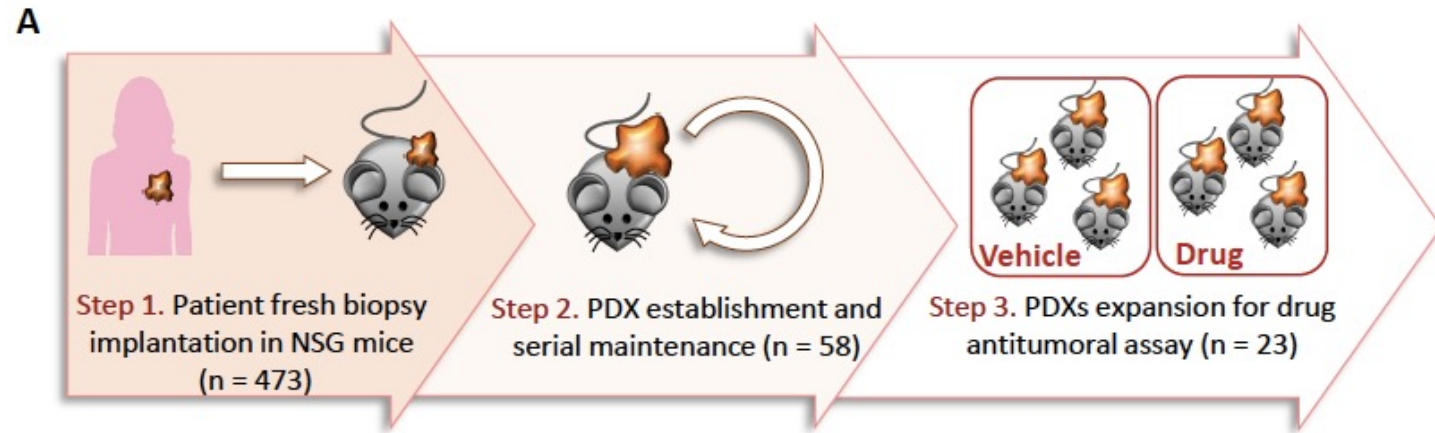
Teràpies dirigides per tumors luminals

Bloquejar el receptor d'estrogen



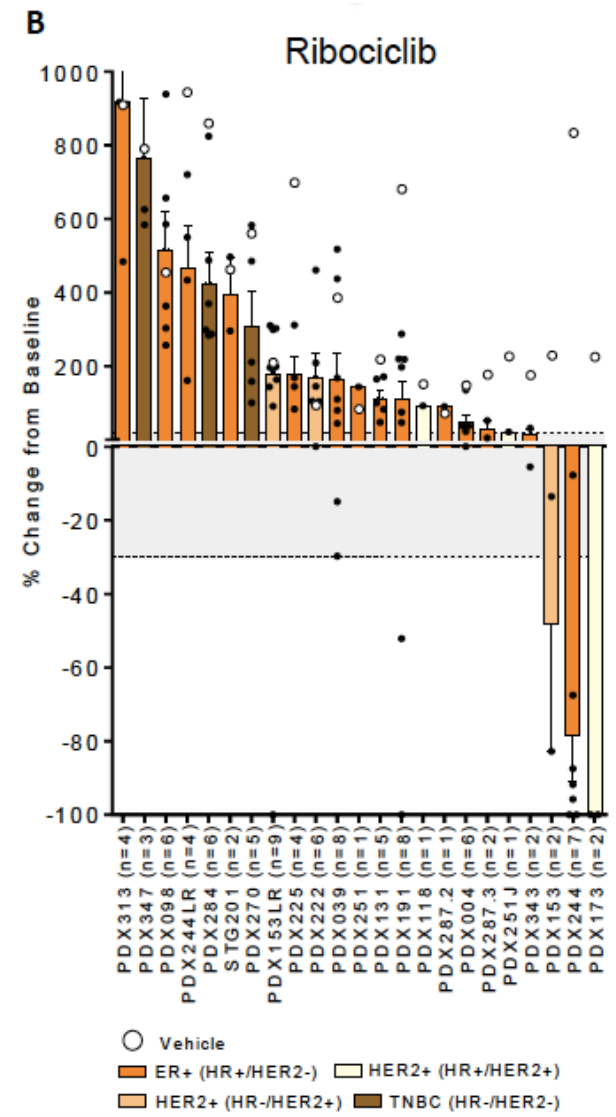
Parar el cicle cel·lular

Eficàcia del fàrmac ribociclib en PDX

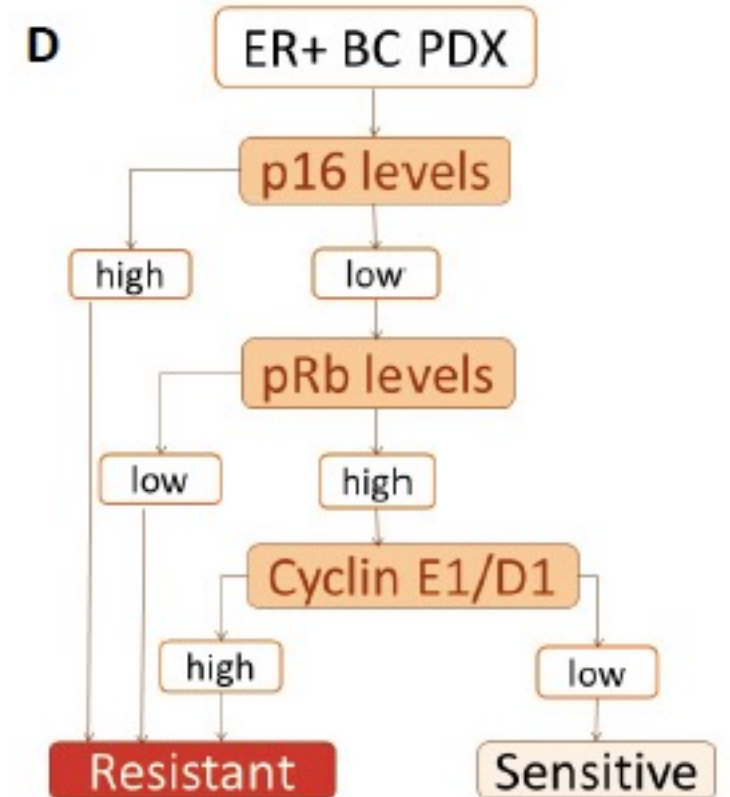
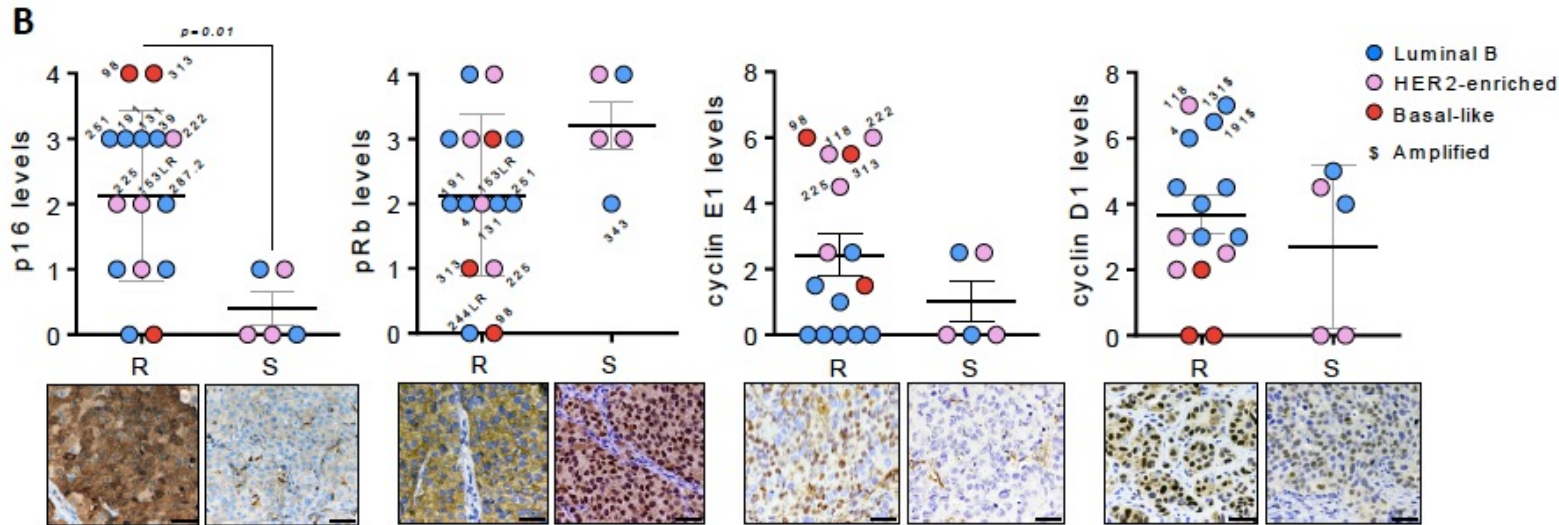


RECIST 1.1 criteria

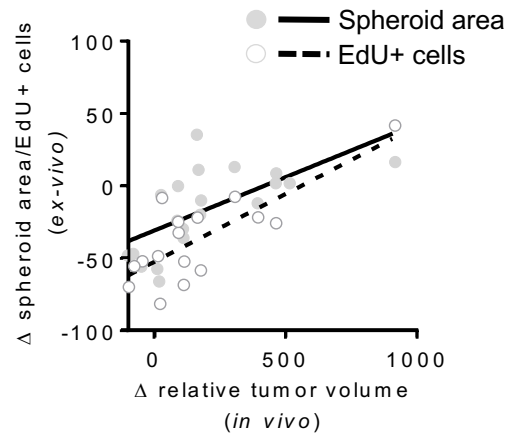
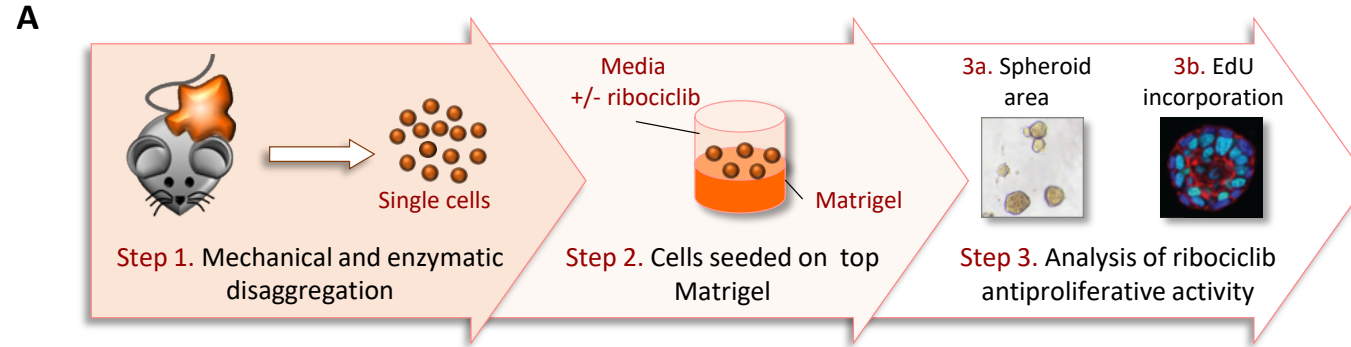
CR	Complete response	Best response $\leq -95\%$	Sensitive
PR	Partial response	$-95\% < \text{best response} \leq -30\%$	Sensitive
SD	Stable disease	$-30\% < \text{best response} \leq +20\%$	Sensitive
PD	Progressive disease	Best response $> +20\%$	Resistant



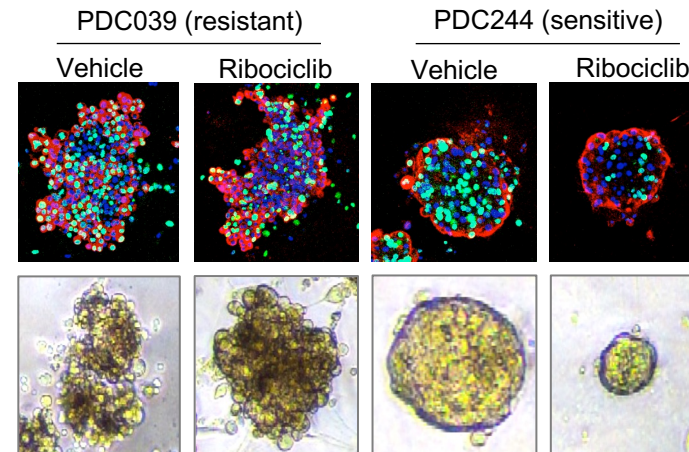
Identificació de biomarcadors predictius al fàrmac ribociclib en PDX



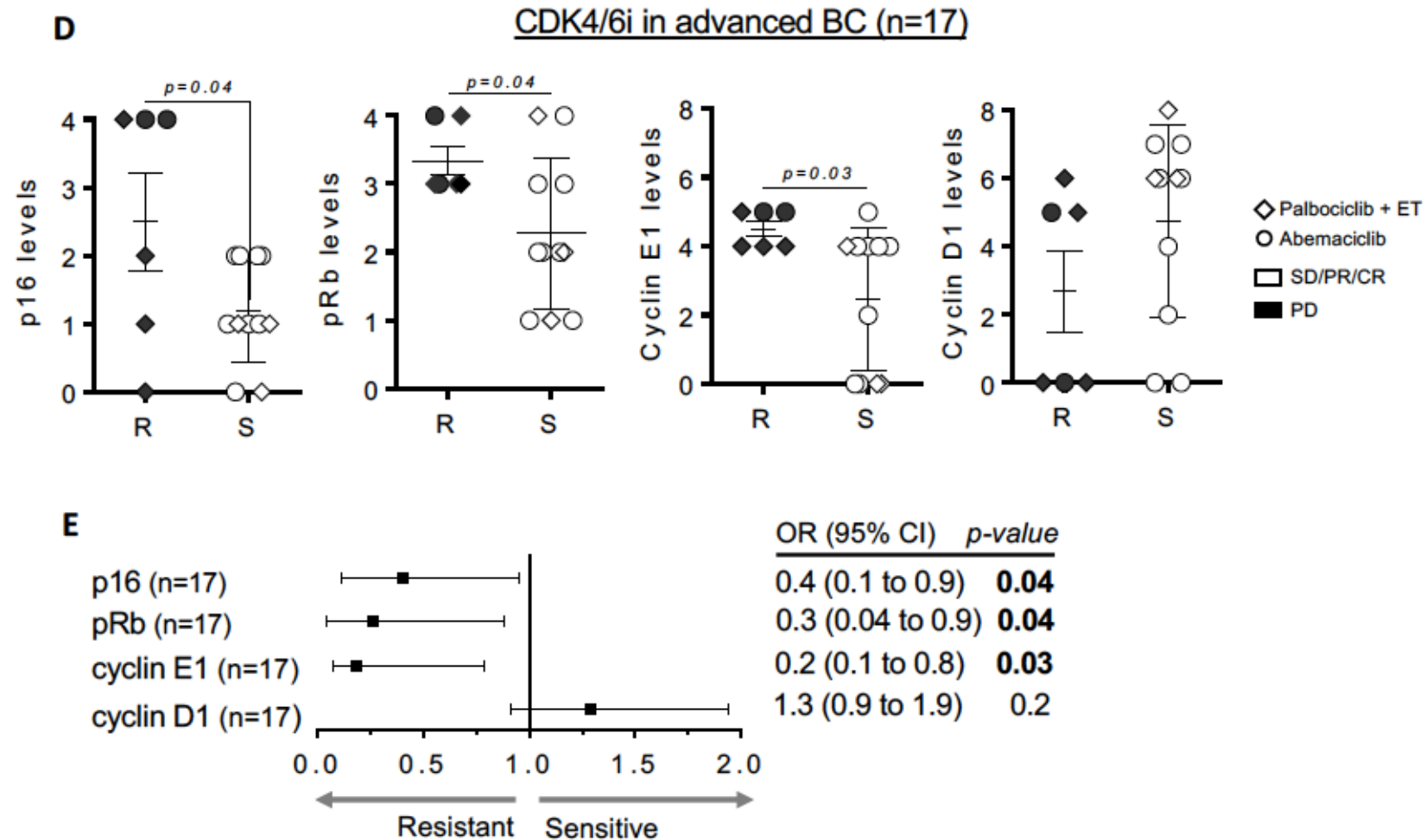
Eficàcia del fàrmac ribociclib en PDO



	Δ Spheroid area	Δ EdU+ cells
r	0.8	0.6
p-value	0.0001	0.02
95% IC	0.5-0.9	0.1-0.8



Validació de biomarcadors predictius al fàrmac ribociclib en pacients



“Take home messages”

1. La recerca translacional necessita de la recerca bàsica i la clínica per identificar quins són els problemes clínicament rellevants, per a entendre la malaltia i poder desenvolupar noves teràpies
2. Els models preclínics derivats de pacients (PDX i PDO) mantenen la heterogeneïtat tumoral
3. Els PDX són una eina molt valuosa per estudiar la resposta a fàrmacs, però tenen un elevat cost i involucren un gran nombre d'animals d'experimentació
4. Els PDO permeten avaluar l'eficàcia de molts fàrmacs al mateix temps reduint el nombre d'animals utilitzats
5. Els biomarcadors identificats en models preclínics necessiten ser validats en cohorts de pacients per demostrar la seva utilitat

Agraïments

Grup de Teràpies Experimentals



VHIO
Cristina Saura
Merixell Bellet
Mafalda Oliveira
Marta Capelan
Cristina Viaplana

Maurizio Scaltriti, AZ
Sarat Chandarlapaty, MSKCC

Aleix Prat, H. Clinic

IRB
Mònica Sánchez
Núria Bigas
Guillermo P Vicent

I a tots els pacients que ens han cedit mostres!

