



"Una manera de hacer Europa"

Identificación del proyecto

Resistencia a tratamiento anti-EGFR en cáncer colorrectal: dinámica clonal y estrategias terapéuticas. (EXPTE. PI15/00457)

Descripción del proyecto

La adquisición de resistencia al tratamiento anti-EGFR con cetuximab / panitumumab en cáncer colorrectal metastásico limita la eficacia de estos fármacos. Recientemente hemos identificado la adquisición de mutaciones en el dominio extracelular de EGFR que evitan la unión del fármaco al receptor (Montagut et al, Nature Med 2012; Arena et al, Clin Cancer Res 2015) como mecanismo de resistencia. Otro mecanismo frecuente de escape es la activación alternativa de la vía, principalmente por adquisición de mutaciones en KRAS/NRAS. El objetivo de este estudio es seguir profundizando en estrategias para mejorar la eficacia de los fármacos anti-EGFR mediante: 1) Evaluación del impacto clínico de la monitorización de la dinámica clonal con genotipado de DNA tumoral circulante (ctDNA, biopsia líquida); 2) Identificación de nuevos mecanismos de resistencia mediante secuenciación masiva; 3) Identificación de estrategias farmacológicas contra resistencia a anti EGFR.

Metodología:

1. Evaluación de la dinámica clonal adaptativa y la heterogeneidad intra-tumoral en resistencia a tratamiento anti-EGFR
 - Caracterización fenotípica y genotípica en tejido pareado pre- y post- tratamiento de pacientes
 - Genotipado de muestras seriadas de plasma de 100 pacientes tratados con cetuximab mediante la plataforma Idylla y correlación con beneficio clínico a cetuximab
 - Caracterización de patrones de dinámica clonal en modelos preclínicos
2. Identificación de nuevos mecanismos de resistencia mediante secuenciación masiva con la plataforma NextSeq y array de expresión génica de cfDNA y tejido de los casos en los que no identifiquemos mecanismos conocidos
3. Caracterización de los efectos celulares, moleculares y funcionales del anticuerpo anti-EGFR de segunda generación, Sym004, solo y en combinación, en modelos in vitro e in vivo de resistencia, así como en muestras de pacientes

Financiación

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

170.627,50

Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"