

# I Reunión Gallega

de consenso sobre

## la fusión pantumor NTRK

27.10.2020

16.00h.

Plataforma virtual:  
Microsoft Teams

ORGANIZA



FUNDACIÓN SOG



SOG  
SOCIEDAD ONCOLÓGICA DE GALICIA

PATROCINA



SERVIZO  
GALEGO  
de SAÚDE

Complexo Hospitalario Universitario  
de Santiago de Compostela  
Santiago de Compostela



Fundación Pública Galega  
de Medicina Xenómica



## Medicina de precisión: fusiones N-TRAK

Ana Vega Gliemmo

Fundación Pública Galega Medicina Xenómica

## Avance en tratamiento pacientes oncológicos

### Terapias dirigidas / Medicina de Precisión

#### .- Terapias basadas en características moleculares del tumor

**Trastuzumab (Herceptin)** en cáncer de mama HERB2 positivo

**Imatinib (Gleevec)** leucemia mieloide crónica (translocación Bcr-abl)

Nuevos tratamientos bloquean selectivamente aquellas mutaciones “driver” responsables de la progresión tumoral.

Los “drivers” pueden no asociarse con la clasificación anatómo-patológica del tumor

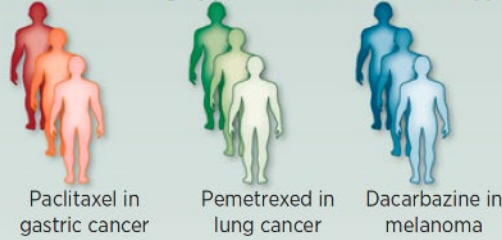


# Evolución de los ensayos clínicos medicamentos oncológicos

## Validated predictive biomarkers

- ★ HER2amp (human epidermal growth factor receptor 2 amplified)
- ✦ ALKtrans (anaplastic lymphoma kinase translocated)
- ✦ BRAFmut (BRAF mutant)
- ★ MSI-H/dMMR (microsatellite instability high/deficient mismatch repair)

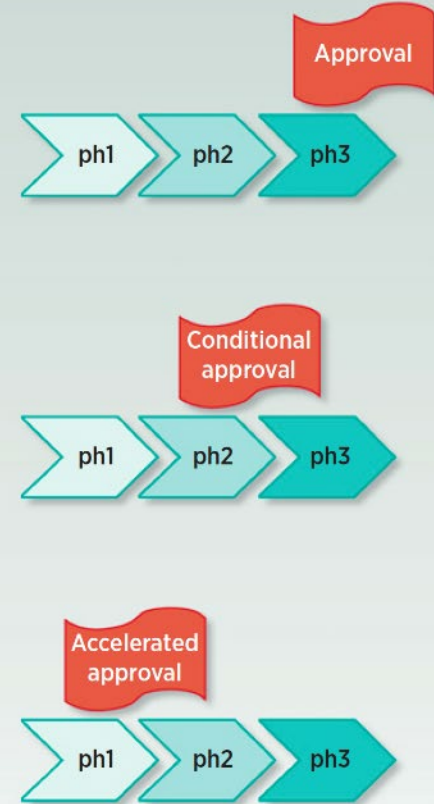
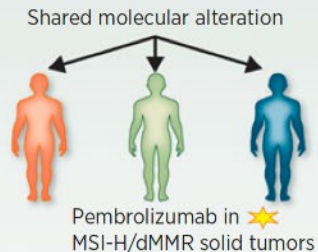
### 1) Traditional drug approval based on tumor type



### 2) Genomically driven drug approval based on a biomarker-defined population within a tumor type

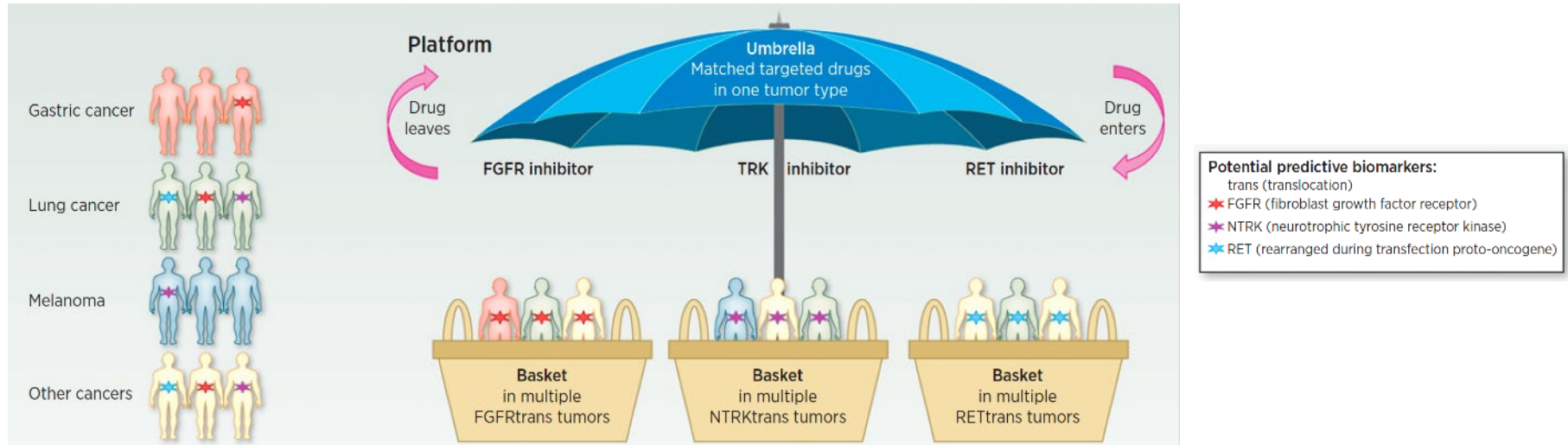


### 3) Agnostic-histology approval based on a molecular biomarker that defines a disease, not an organ



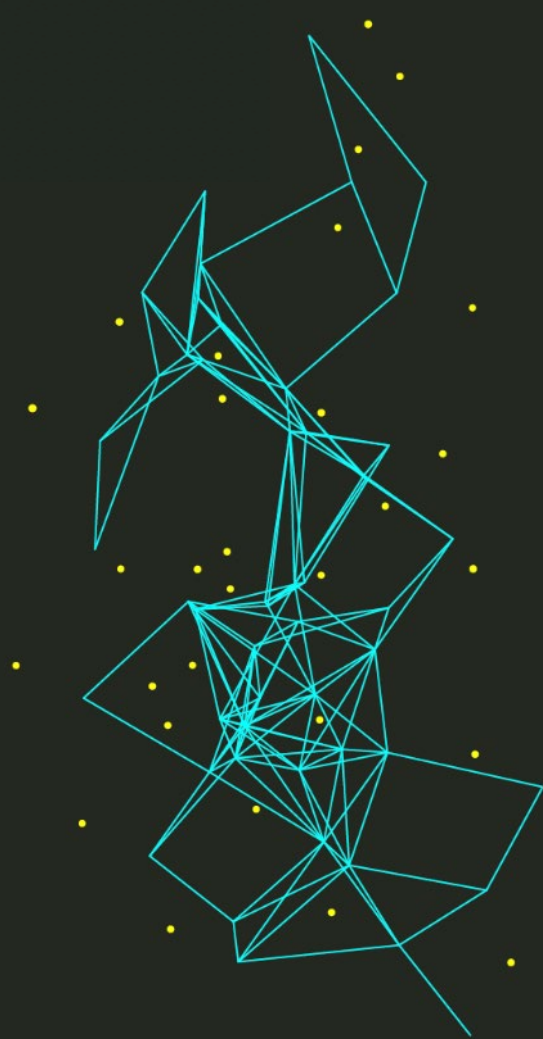
# TUMOUR-AGNOSTIC TREATMENT

- Basada genómica del tumor, sin tener en cuenta el origen histológico:
  - Los tumores tienen  $\geq 1$  alteración molecular.
  - La alteración molecular indicaría la respuesta a la terapia.
  - Estas alteraciones están presentes en gran variedad de tumores.
  - Los tratamientos agnósticos se desarrollan con los “**basket trials**”, pequeñas cohortes de pacientes con distintos tipos de tumores y alteración genómica común (diferencia de terapias tradicionales)



## FUSIONES NTRAK

- Aberraciones genómicas en cáncer
- Fusión génica
- Receptores TRK
- Fusión NTRK en cáncer
- Inhibidores fusión NTRK
- Resistencia inhibidores fusión NTRK



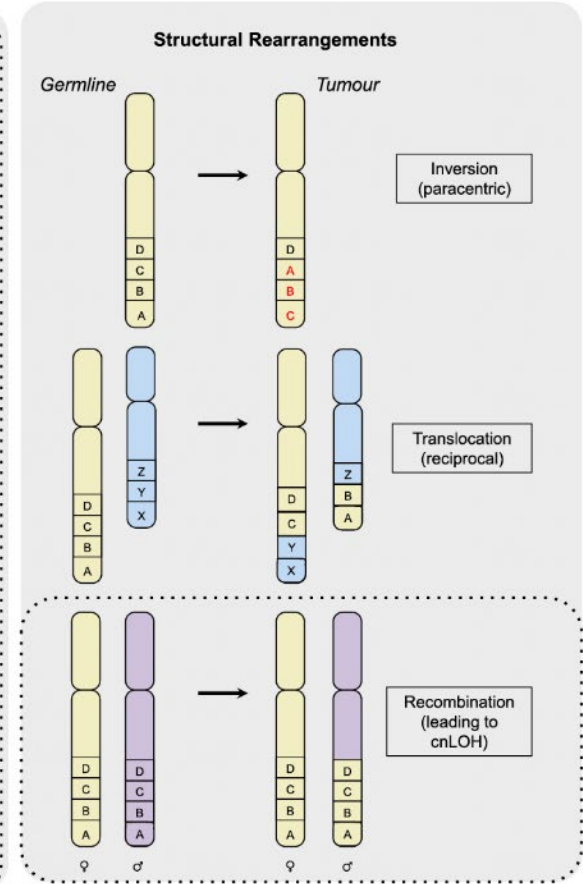
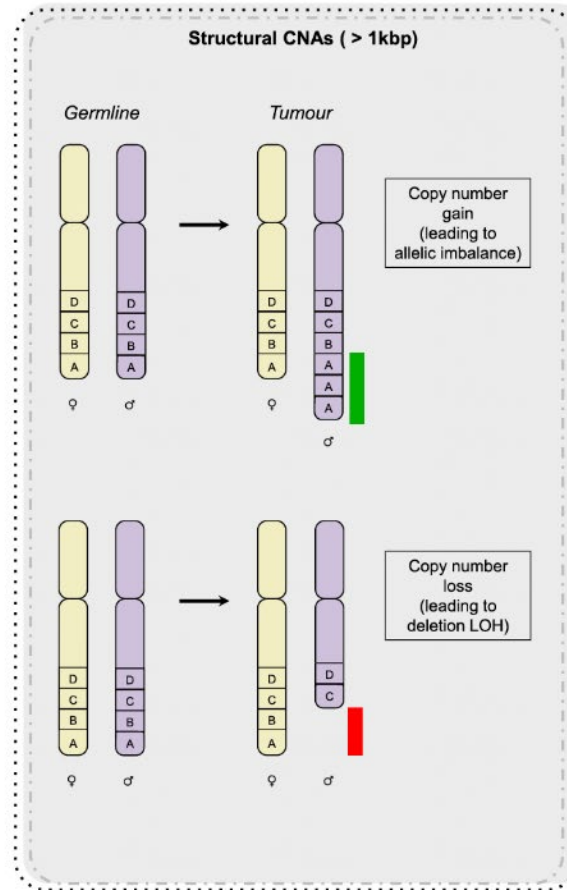
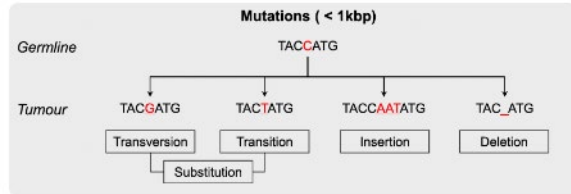
# Aberraciones genómicas cáncer

- activar **oncogenes** o interrumpir **genes supresores de tumores**

- Las alteraciones pueden ser:

Mutaciones <1kbp

Alteraciones cromosómicas





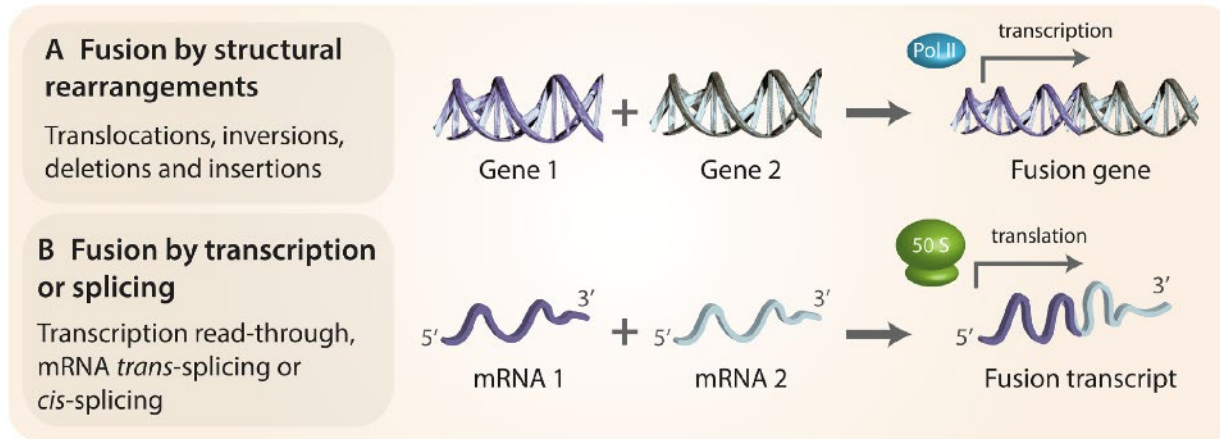
## Fusión génica

- alteraciones genómicas frecuentes en tumores
- gen híbrido formado a partir de 2 genes
- Mecanismos de fusión génica

Reordenamiento cromosómico (translocaciones, inversiones, inserciones o deleciones)

Transcription read-through

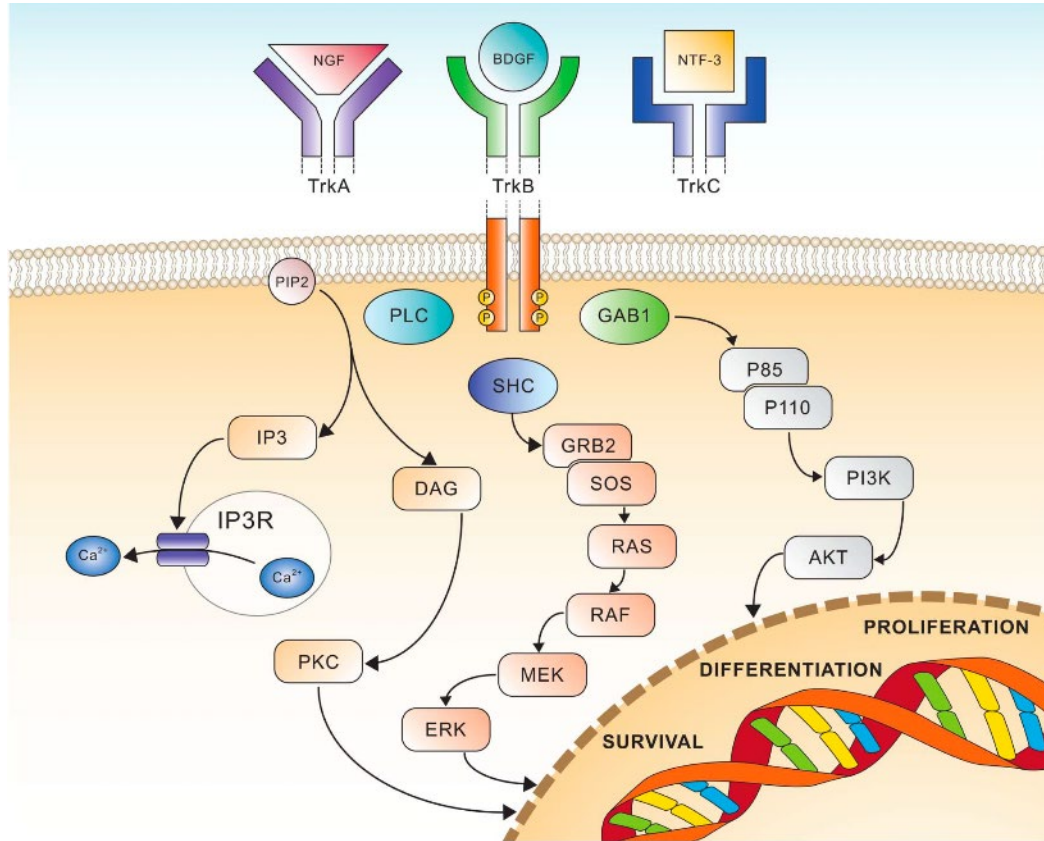
splicing ARNm



*Latisheva and Babu Nucleic Acid Research 2016*

Algunas fusiones en tumores implican a los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*

## RECEPTORES Kinasa tropomiosina (TRK)



TrkA (NTRK1): termorregulación, dolor  
 TrkB (NTRK2): memoria, apetito, peso corporal, movimiento  
 TrkC (NTRK3): propiocepción

Tejido neuronal (monocito, pulmón, hueso, céls pancreática)

Ligandos:

**NGF** para TRKA

**BDGF** o **NT-4** para TRKB

**NT-3** para TRKC

La unión receptor-ligando activación de las vías de transducción de señales involucradas en la proliferación, diferenciación y supervivencia:

- Supervivencia y diferenciación de las neuronas
- Formación de sinapsis y plasticidad neuronal
- Tráfico de membrana
- Formación de axones y dendritas

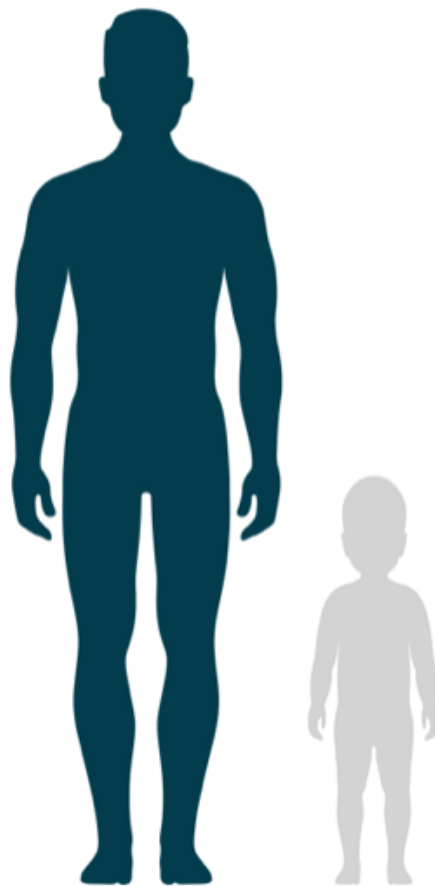
Proteína de fusión NTRK: activación constitucional de las rutas de señalización **MAPK**, **PI3K** y **PKC**





## Fusión NTRK en cáncer

- 1982 Fusión NTRK1 cáncer colon
- NTRK1, NTRK2, NTRK3 asociadas a tumores sólidos y hematológicos
- Tumores adultos y pediátricos
- .- Cánceres raros (NTRK característico dx tumor)  
.- Cánceres comunes (muy baja frecuencia)



Adult

<5%

Colon cancer  
Melanoma  
Various sarcomas  
Cholangiocarcinoma  
Glioma  
Pancreatic cancer  
Appendiceal cancer  
Lung adenocarcinoma

5-75%

Thyroid cancer  
GIST

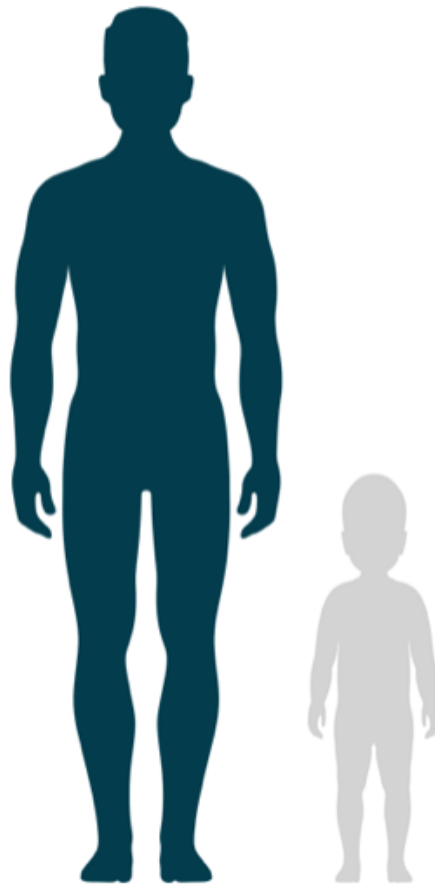
>75%

Secretory carcinoma of the salivary gland  
Secretory breast carcinoma



## Fusión NTRK en cáncer

- 1982 Fusión NTRK1 cáncer colon
- NTRK1, NTRK2, NTRK3 asociadas a tumores sólidos y hematológicos
- Tumores adultos y pediátricos
- .- Cánceres raros (NTRK característico dx tumor)  
. - Cánceres comunes (muy baja frecuencia)



Adult

**<5%**

Colon cancer  
Melanoma  
Various sarcomas  
Cholangiocarcinoma  
Glioma  
Pancreatic cancer  
Appendiceal cancer  
Lung adenocarcinoma

**5-75%**

Thyroid cancer  
GIST

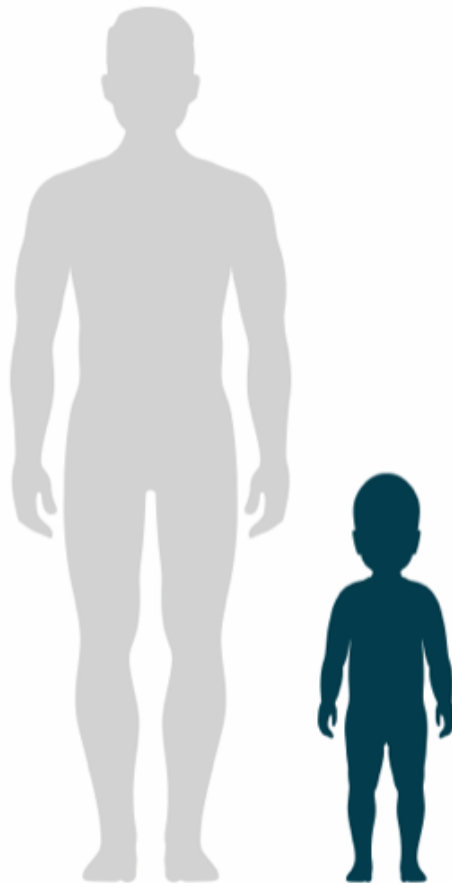
**>75%**

Secretory carcinoma of the salivary gland  
Secretory breast carcinoma

## Fusión NTRK en cáncer

- 1982 Fusión NTRK1 cáncer colon
- NTRK1, NTRK2, NTRK3 asociadas a tumores sólidos y hematológicos
- Tumores adultos y pediátricos
- .- Cánceres raros (NTRK característico dx tumor)  
.- Cánceres comunes (muy baja frecuencia)

Pediatric



**<5%**

Various sarcomas  
Glioma

**5-75%**

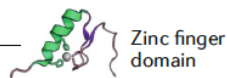
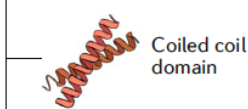
Spitzoid melanoma  
Thyroid cancer  
Congenital mesoblastic nephroma

**>75%**

Infantile fibrosarcoma  
Secretory breast carcinoma

# Fusión NTRK en cáncer: gen de fusión

## Known dimerization domain



MPRIIP	TPM3	TPR
TFG	ARHGEF2	LMNA
SQSTM1	TRIM63	PPL
TRIM24	PAN3	SQSTM1
TPM4	TFG	MYO5A

IRF2BP2
TRAF2

RFWD2
STRN
EML4

## Alternate dimerization mechanism

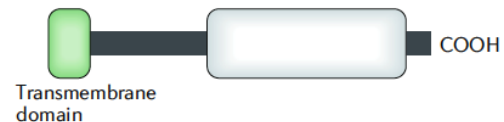
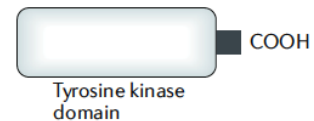
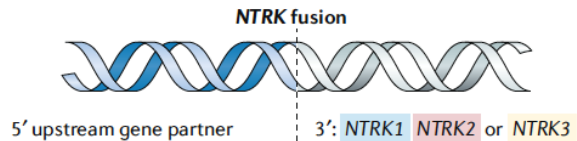


CD74	QKI	ETV6
NFASC	ETV6	BTBD1
BCAN	NACC2	
TP53	BCR	
CTRC	TLE4	

## Unknown mechanism

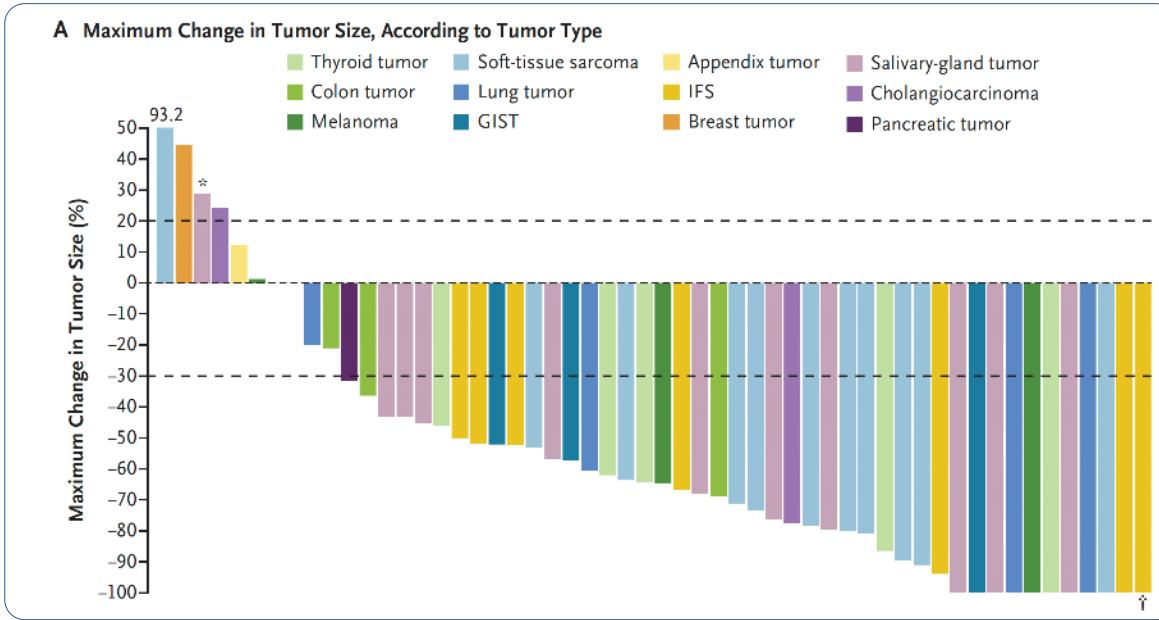


RABGAP1L	CHTOP	AFAP1	IGFBP7
GRIPA1	LRRRC71	SSBP2	MRPL24
PLEKHA6	PDE4DIP	MIR548F1	SCYL3
DAB2IP	VCL	AGBL4	AFAP1
LYN	RBPM5	UBE2R2	HNRNPA2B1





## Larotrectinib para pacientes con cáncer adultos y pediátricos con fusiones NTRAK (A, B, C)



**ORR (95% CI)** 79% (72-85)

**Best overall response**

**Complete response** 24 (16%)

**Partial response** 97 (63%)

**Median response: 35.2 months**

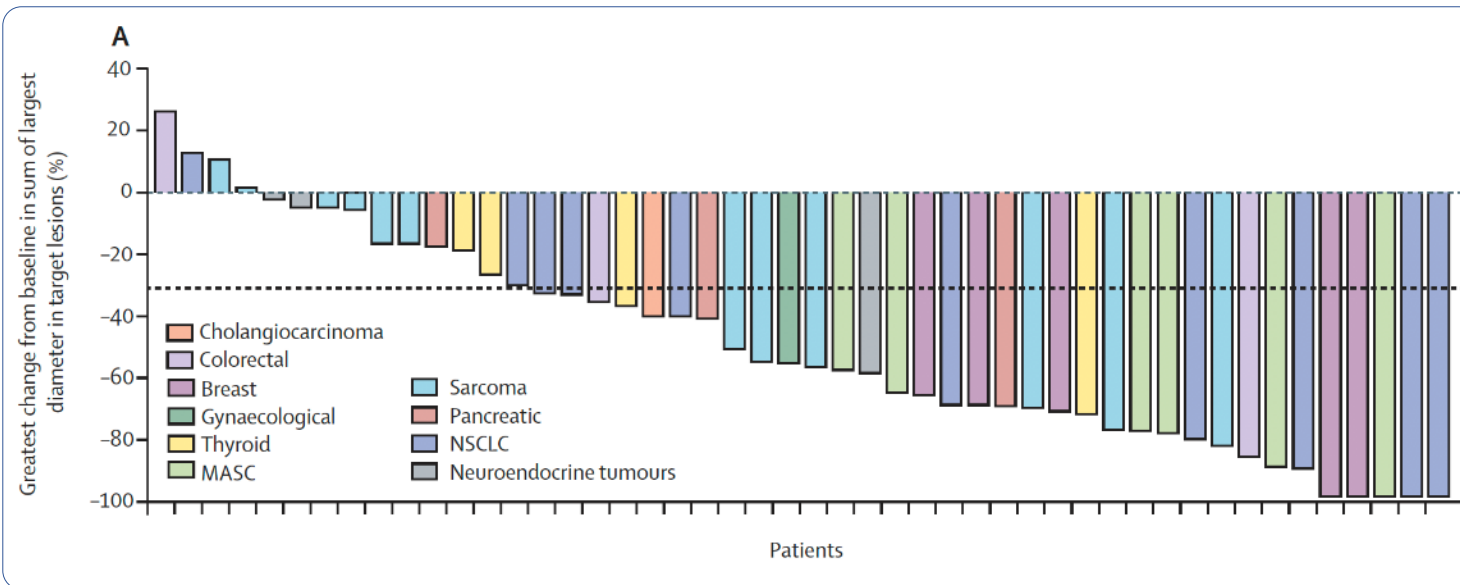
**FDA Nov 2018  
EMA Julio 2019**



# Inhibidores de TRK

Entrectinib

NTRAK A, B, C, pancancer  
ROS1 NSCLC



Efficacy outcomes	NTRK+ patients (n=54)	NTRK+ NSCLC patients (n=10)
ORR*, % (95% CI)	57.4 (43.2–70.8)	70.0 (34.75–93.33)
CR* n (%)	4 (7.4)	1 (10.0)
Median DoR*, months (95% CI)	10.4 (7.1–NR)	NE (10.4–NE)
Median PFS*, months (95% CI)	11.2 (8.0–14.9)	14.9 (4.7–NE)
Median OS, months (95% CI)	20.9 (14.9–NR)	NE (5.9–NE)

Doebele et al, AACR 2019

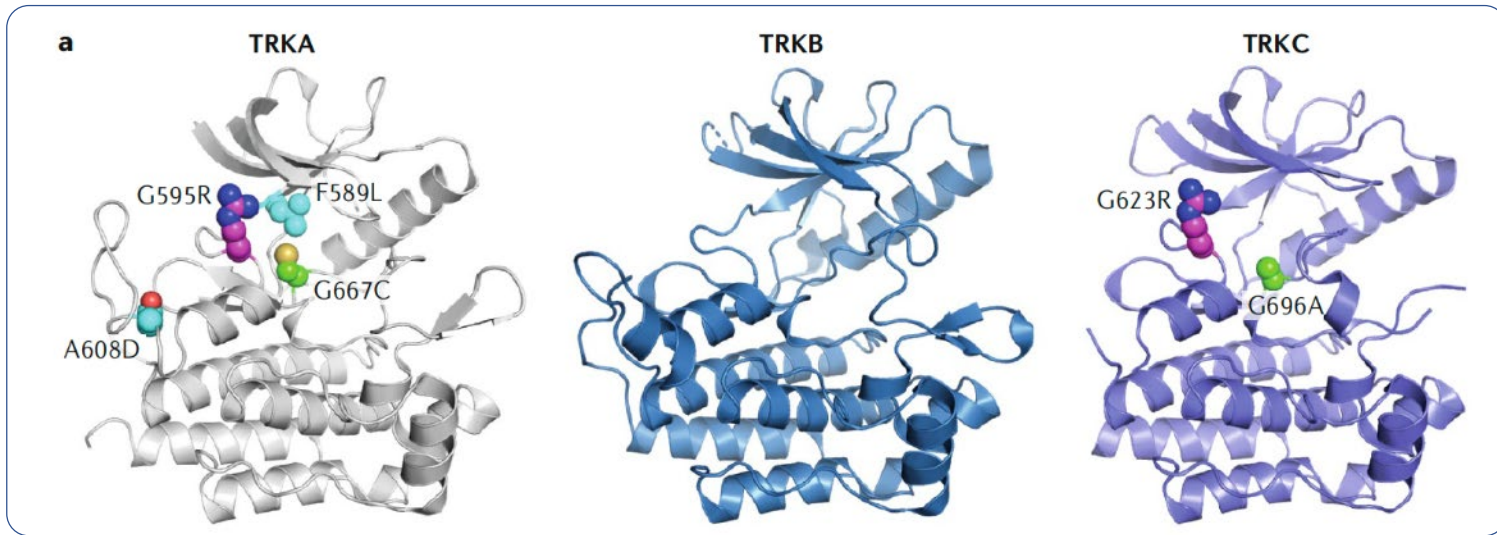
Doebele et al, Lancet Oncology 2020

**FDA Agosto 2019**  
**EMA Junio 2020**



# Resistencia adquirida a inhibidores de TRK

On-target  
Off-target



**b**

TRKA GGSSLSPTGKGS----LQGHI IENPQYFS-----DACVHHI KRRDIVLKWELGE 518  
 TRKB GSNTPPSSSBGGPDVAVI GMTKIPVIENPQYFGITNSQLKPDTFVQHI KRHNIVLKRELGE 562  
 TRKC GI TTPSSLDAGPDTTVIGMTRIPVIENPQYFRQGHNCHKPDTYVQHI KRRIIVLKRELGE 546  
 \* .: \* .: .: : ,:\*\*\*\*\* \* : \*,\*:\*:,\*\*\* \*\*

TRKA GAFGKVF LAECHNLLPEQDKMLVAVKALKEASESARQDPQREAE L L TMLQHQHIVRFYGV 578  
 TRKB GAFGKVF LAECYNLCBPQDKI LVAVTKLDASDNARKDPHREAE L L TNLQHEHIVKIFYGV 622  
 TRKC GAFGKVF LAECYNLSPTKDKMLVAVKALKDP TLAARKDPQREAE L L TNLQHEHIVKIFYGV 606  
 \*\*\*\*\*:\* \* :\*,\*:\*:\*:,\*\*\* \*\* : \*\*,\*,\*:\*:\*:\* \*\*,\*:\*,\*:\*

TRKA CTBGRPLL M V F E Y M R H Q D L N R F L R S H G P D A K L L A G G E - D V A G P I G L G Q L L A V A S Q V A A G 637  
 TRKB CVEGDPL I M V F E Y M K H Q D L N K F L R A H G P D A V L M A E G N P P T - - - E L T Q S Q M L H I A Q Q I A A G 679  
 TRKC CGDGDPL I M V F E Y M K H Q D L N K F L R A H G P D A M I L V D G Q P R Q A K G E L G L S Q M L H I A S Q I A S G 666  
 \* :\* \* \*:\*\*\*\*\*:\*:\*:\*:\*:\* \*\* \* \* : \* .:\*,\*:\*:\*:\* \*

TRKA MVYLAGLHFVHRDLATRNCLVGGQLVVKI Q D F G M S R D I Y S T D Y Y R - V 683  
 TRKB MVYLASQHFVHRDLATRNCLVGENLLVKI Q D F G M S R D V Y S T D Y Y R - V 725  
 TRKC MVYLASQHFVHRDLATRNCLVGANLLVKI Q D F G M S R D V Y S T D Y Y R L F N P S G N D F C I W C E V 726  
 \*\*\*\*\* .\*\*\*\*\* .\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\* \*

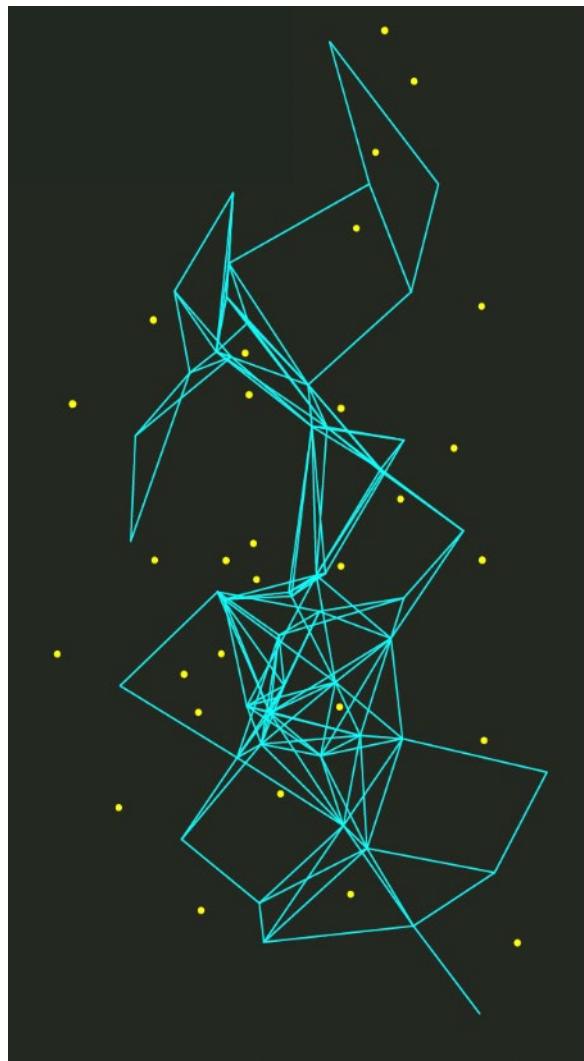
## Segunda generación de inhibidores de TRK

LOXO-195  
 TPX-0005  
 ONO-5390556

## TAKE HOME MESSAGES

- Biomarcadores dirigen el tratamiento de pacientes oncológicos
- Fusiones NTRK identifican tumores de distinto origen que pueden tratarse con nuevos tratamientos de alta eficacia
- En desarrollo inhibidores de 2º generación para enfrentarse a las resistencia generadas con tratamientos 1º generación
- Necesidad de establecimiento de protocolos:

caracterización de fusiones  
identificación de resistencia



A word cloud featuring the words "THANK YOU" in the largest, most prominent font. Surrounding these central words are various expressions of gratitude in multiple languages, including Spanish, Arabic, Persian, and others. The words are arranged in a roughly circular pattern, with some appearing vertically and others horizontally. The background is plain white, making the black text stand out.

GRACIAS  
ARIGATO  
SHUKURIA  
JUSPAXAR  
DANKSCHEEN  
TASHAKKUR ATU  
YAQHANYELAY  
SUKSAMA  
EKMET  
MEHRBANI  
GRAZIE  
PALDIES  
BOLZIN  
MERCY  
BIYAN  
SHUKRIA  
TINGKI