

El Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca lidera un estudio acerca de una nueva terapia dirigida contra el cáncer de páncreas

- Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (Universidad de Salamanca – CSIC), desarrollan una innovadora terapia dirigida contra el cáncer de páncreas, basada en anticuerpos conjugados a fármacos (ADC), que ha demostrado eficacia en modelos preclínicos.
- Este trabajo, liderado por el Dr. Atanasio Pandiella Alonso, investigador principal del CIC, y realizado en colaboración con el Dr. Gabriel Capellá, del Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) y CIBERONC, ha sido publicado en la revista internacional Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.
- La investigación supone un avance significativo en el desarrollo de nuevos tratamientos frente al cáncer de páncreas.

La investigación desarrollada ha permitido identificar la proteína TGF α como diana terapéutica en el cáncer de páncreas y desarrollar dos anticuerpos monoclonales (5F1 y 16B10) que, conjugados a fármacos citotóxicos, actúan como “misiles teledirigidos” capaces de destruir selectivamente las células tumorales. En modelos animales y cultivos celulares, estos ADCs han logrado frenar e incluso inducir regresión tumoral, con mínimos efectos adversos.

La investigación ha contado con la colaboración activa del grupo del Dr. Capellá, referente internacional en el estudio del cáncer de páncreas y director del Programa de Cáncer Hereditario en el Instituto Catalán de Oncología y del área de cáncer de IMPaCT-GENÓMICA. Su contribución ha sido clave en la obtención y caracterización de muestras tumorales de pacientes, así como en el desarrollo de modelos preclínicos y el diseño experimental conjunto, consolidando una sinergia entre el CIC y el IDIBELL que refuerza la excelencia científica y la investigación traslacional en oncología.

Este avance abre la puerta al desarrollo de nuevas terapias de precisión para pacientes con cáncer de páncreas y otros tumores agresivos que expresan TGF α . El CIC y sus colaboradores trabajan ya en la siguiente fase de investigación preclínica y en la posible traslación a ensayos clínicos. El siguiente paso es la humanización del anticuerpo para poder sentar las bases para el desarrollo clínico en hospitales.

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias más letales, con una tasa de supervivencia a cinco años inferior al 10%. La dificultad de diagnóstico precoz y la resistencia a los tratamientos convencionales hacen urgente el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este contexto, el equipo del CIC identificó que el gen *TGFA*, responsable de la producción de $TGF\alpha$, está significativamente sobreproducido en los adenocarcinomas pancreáticos en comparación con el tejido pancreático sano.

Metodología y hallazgos clave

Identificación de $TGF\alpha$ como diana terapéutica: Mediante análisis *in silico* y estudios en muestras de pacientes, se demostró que $TGF\alpha$ está sobreexpresada en el cáncer de páncreas y que su presencia es esencial para la proliferación tumoral. La eliminación de *TGFA* mediante técnicas de RNAi y CRISPR/Cas9 redujo drásticamente la proliferación celular, mientras que su reintroducción restauró la capacidad proliferativa.

Desarrollo de anticuerpos monoclonales: Se generaron dos anticuerpos monoclonales (5F1 y 16B10) capaces de reconocer específicamente $TGF\alpha$. Estos anticuerpos se seleccionaron por su alta afinidad y especificidad tras un proceso riguroso de inmunización y selección.

Construcción de ADCs: Los anticuerpos 5F1 y 16B10 se conjugaron con diferentes agentes citotóxicos utilizados en clínica (DM1, DXd y MMAF). Los ADCs, especialmente los conjugados con MMAF, mostraron una potente actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer de páncreas que expresan $TGF\alpha$.

Validación en modelos animales: En modelos de ratón con tumores derivados de pacientes, el ADC 16B10-MMAF indujo una regresión tumoral significativa, mientras que el anticuerpo solo estabilizaba el crecimiento tumoral. El tratamiento fue bien tolerado y no se observaron efectos adversos relevantes.

Este trabajo demuestra, por primera vez, la viabilidad de usar $TGF\alpha$ como diana para ADCs en cáncer de páncreas, abriendo la puerta a terapias de precisión en un tumor hasta ahora huérfano de este tipo de estrategias. La especificidad del tratamiento permite atacar selectivamente las células tumorales, minimizando el daño al tejido sano y reduciendo potencialmente los efectos secundarios asociados a la quimioterapia convencional. Además, la sobreexpresión de $TGF\alpha$ en otros tumores agresivos, como el de pulmón, sugiere que esta aproximación podría extenderse a otras neoplasias difíciles de tratar.

Colaboración y financiación

La colaboración con el Dr. Gabriel Capellá y su equipo del IDIBELL fue fundamental para la obtención y caracterización de muestras tumorales y el desarrollo de modelos preclínicos. El proyecto ha contado con el apoyo de la Fundación CRIS Contra el Cáncer y financiación de organismos públicos y privados, incluyendo la iniciativa cooperativa CIBERONC, promovida por el Instituto de Salud Carlos III, consolidando una red de excelencia en investigación traslacional.

Referencia científica:

Romero-Pérez I, Montero JC, Redondo-Puente M, Gómez-García MC, Morell-Ginestà M, Capellá G, Pandiella A. An antibody-drug conjugate targeting soluble and membrane-bound TGF α is effective against pancreatic tumors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2025;44:158.