

Un avance internacional liderado por el Centro de Investigación del Cáncer abre nuevas vías terapéuticas para el colangiocarcinoma

- Un equipo del Centro de Investigación del Cáncer liderado por Javier Vaquero, en colaboración con Isabel Fabregat (IDIBELL, Barcelona), ha desarrollado un estudio clave publicado en la revista *Signal transduction and targeted therapy* que propone una estrategia innovadora para frenar el crecimiento del colangiocarcinoma, un tipo de cáncer hepático de mal pronóstico.
- El trabajo sobre colangiocarcinoma intrahepático, identifica una nueva diana terapéutica que permite bloquear el avance tumoral de forma específica y con menos efectos secundarios.
- Los resultados de la investigación son un hito en la comprensión de los mecanismos que regulan el crecimiento tumoral en el colangiocarcinoma y ofrece una base sólida para el desarrollo de futuras terapias más eficaces y seguras.

El colangiocarcinoma intrahepático es un tumor maligno que nace en los conductos que recogen la bilis en el hígado y la llevan hasta el intestino delgado. Es un tumor muy difícil de diagnosticar en las primeras etapas de desarrollo por la ausencia de síntomas específicos, lo que dificulta enormemente la posibilidad de que estos tumores sean eliminados quirúrgicamente, la única vía de curación actualmente. Por ello, la mortalidad asociada a este tumor es muy alta, y sumado al aumento de casos en los últimos años, está convirtiéndose en un problema de salud pública importante. Aunque recientemente la aprobación de la inmunoterapia para el tratamiento de estos tumores ha supuesto un avance, la mayoría de los pacientes sigue sin responder adecuadamente, lo que obliga a buscar nuevas estrategias.

En este contexto surge el estudio recientemente publicado en la revista *Signal Transduction and Targeted Therapy* de la editorial Springer Nature, en la que se ha identificado una nueva vía potencial de tratamiento para intentar aumentar la supervivencia de estos pacientes. La investigación ha sido liderada por el Dr. Javier Vaquero, líder del grupo "HepatoBiliary Tumours Lab" en el Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca), en estrecha colaboración con la Dra. Isabel Fabregat, líder del grupo "TGF-beta y cáncer" en el IDIBELL, ambos investigadores del CIBEREHD. Este trabajo ha sido financiado en su mayor parte por la Agencia Estatal de Investigación (AEI), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el CIBEREHD.

Identificación del problema: existen inhibidores que promueven el desarrollo tumoral

En los últimos años se están evaluando múltiples dianas terapéuticas con el objetivo de aumentar la eficacia de la inmunoterapia. En esta línea se han probado en varios ensayos clínicos inhibidores de la vía de señalización del TGF- β debido al potente papel inmunosupresor de esta vía. Sin embargo, los ensayos clínicos han resultado fallidos. El estudio del Dr. Vaquero muestra que la vía de señalización TGF- β tradicionalmente considerada como protumorigénica – en realidad frena el crecimiento de las células

tumorales de colangiocarcinoma y, por tanto, su inhibición directa resulta contraproducente, ya que puede estimular el avance del tumor en ciertos contextos. “Nuestros resultados muestran una diferencia muy importante con respecto a otros tumores hepáticos como el carcinoma hepatocelular, que podrían explicar el fallo de los ensayos clínicos con estos inhibidores” apunta la Dra. Fabregat.

Descubrimiento clave: una nueva forma de bloquear el crecimiento del tumor

Para evitar estos efectos indeseados, los investigadores han centrado sus esfuerzos en dos proteínas, NOX4 y NOX1, que se expresan específicamente en un tipo celular dentro del microambiente tumoral, los fibroblastos asociados al cáncer, los cuales dan soporte y alimentan a las células tumorales. La investigación ha demostrado que la inhibición simultánea de estas dos proteínas con Setanaxib logra frenar la progresión tumoral en modelos preclínicos, sin afectar negativamente a las células tumorales ni a otros tejidos. El uso de este inhibidor dual de NOX4/NOX1 permite atacar específicamente el microambiente tumoral, debilitando el soporte que el tumor necesita para crecer y resistir a los tratamientos.

Los resultados en cultivos celulares y modelos animales muestran una reducción significativa del crecimiento tumoral y una mejora en la infiltración de células inmunitarias beneficiosas, lo que podría potenciar la eficacia de la inmunoterapia en futuros estudios del grupo liderado por el Dr. Vaquero. “El Setanaxib es una molécula con mucho potencial que ya se está probando a nivel clínico en otros tumores con características similares, lo que podría acelerar su posible aplicación en pacientes con colangiocarcinoma. “Además, nuestro estudio abre la puerta a nuevas combinaciones terapéuticas que podrían mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes” destaca el Dr. Vaquero.

Esfuerzo internacional

Además del esfuerzo experimental llevado a cabo por los Drs Ester González-Sánchez y Josep Amengual, pertenecientes a los grupos del Dr Vaquero y la Dra Fabregat, esta investigación es fruto de una colaboración nacional e internacional y multidisciplinar, que ha involucrado a numerosos centros de excelencia en biomedicina y oncología pertenecientes a redes nacionales colaborativas, como el CIBEREHD, y a la Red Europea para el estudio de Colangiocarcinoma (ENS-CCA) y a la COST Action CA22125 - Precision BTC Network. Esta sinergia nacional e internacional demuestra la necesidad de la colaboración para llegar a la excelencia científica y a una investigación traslacional de calidad.

Referencia científica

Josep Amengual, Ester Gonzalez-Sanchez, Mariana Yáñez-Bartolome, Laura Sererols-Viñas, Aashreya Ravichandra, Celia Guiton, Noel P Fuste, Ania Alay, Sara Hijazo-Pechero, Beatriz Martín-Mur, Marta Gut, Anna Esteve-Codina, Ana Cantos-Cortes, Rut Espinosa-Sotelo, Emilio Ramos, Teresa Serrano, Mariona Calvo, Berta Laquente, Joana Ferrer, Gabriel Pons, Andrés Mendez-Lucas, Steven Dooley, Sumera I Ilyas, Marie Vallette, Lynda Aoudjehane, Marie Lequoy, Laura Fouassier, Cédric Coulouarn, Silvia Affò, Alexander Scheiter, Diego F Calvisi, Tian V Tian, Isabel Fabregat, Javier Vaquero. NADPH oxidase 1/4 dual inhibition impairs transforming growth factor-beta protumorigenic effects in cholangiocarcinoma cancer-associated fibroblasts. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025. <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02347-z>.