

Memoria Científica 2026

Cátedra START-CEU-INTHEOS de Terapéutica Molecular del Cáncer

Periodo evaluado: 2025 – 2026 · Universidad San Pablo-CEU, Facultad de Medicina

Documento actualizado a partir de la reunión de seguimiento del 11 de junio de 2026

Resumen ejecutivo

Durante el periodo 2025–2026, la Cátedra START-CEU-INTHEOS ha consolidado y ampliado de forma sustancial su actividad investigadora en oncología de precisión. Respecto a la memoria del ejercicio anterior, el rasgo más destacado de este periodo es la **maduración traslacional** de varias líneas de trabajo: proyectos que en 2025 se encontraban en fase puramente computacional han incorporado ahora validación experimental in vitro, y manuscritos que estaban en preparación han sido enviados, revisados o aceptados en revistas y congresos internacionales.

En síntesis, la cátedra mantiene actualmente **cuatro proyectos enviados a revista** (metilación del promotor de *MTAP* en tumores sólidos; fusión *FGFR3–TACC3*; displasia pulmonar y adenocarcinoma; y biocondensados moleculares de *CHERP/TOPBP1*), **tres manuscritos nuevos en redacción** con fecha límite de envío antes del verano, **dos análisis en curso** (neoepítomos y vías de folato/*MTAP*), y **cuatro proyectos experimentales activos** en el laboratorio START-CEU. Adicionalmente, dos de los proyectos del periodo (metilación de *MTAP* y fusión *FGFR3–TACC3*) han sido presentados en el congreso anual de la American Association for Cancer Research (AACR) 2026 en Boston, y un tercero (displasia pulmonar/adenocarcinoma) ha sido enviado al congreso anual de ASCO 2026.

Estos resultados refuerzan la posición de la cátedra como referente en el análisis integrativo multi-ómico y computacional aplicado a la identificación de vulnerabilidades terapéuticas, y consolidan su proyección traslacional hacia estudios funcionales y, en el caso de la fusión *FGFR3–TACC3*, hacia la preparación de un caso clínico para su envío a Journal of Clinical Oncology (JCO).

I. Objetivos generales de la cátedra

De acuerdo con la memoria de constitución, los objetivos generales de la cátedra se estructuran en torno a tres ejes fundamentales, que se mantienen vigentes y han guiado la actividad del periodo 2025–2026:

1. Investigación

Impulsar proyectos de investigación en el campo de los nuevos tratamientos del cáncer, así como en el estudio de las bases moleculares implicadas en la génesis tumoral y en los mecanismos de sensibilidad o resistencia a terapias dirigidas. Los objetivos científicos específicos incluyen:

- Identificación de vulnerabilidades terapéuticas en cáncer.
- Identificación de mecanismos de resistencia a tratamientos dirigidos.
- Estudio de combinaciones terapéuticas racionales.
- Diseño y evaluación de herramientas terapéuticas, incluyendo compuestos biológicos y/o químicos.

2. Docencia

Integración de la actividad investigadora de la cátedra en el Máster en Medicina de la Facultad de Medicina, contribuyendo a la formación de estudiantes en oncología traslacional y medicina de precisión.

3. Gestión del conocimiento

Organización de jornadas científicas, cursos y reuniones de expertos, así como difusión de resultados mediante publicaciones científicas, comunicaciones a congresos y documentos monográficos relacionados con nuevas estrategias terapéuticas en cáncer.

II. Proyectos científicos específicos

1. Metilación del promotor de MTAP como biomarcador funcional de sensibilidad a inhibidores de PRMT5

Estado: Manuscrito enviado a *Clinical Epigenetics*; revisión solicitada y reenviada. Resultados presentados como póster en el congreso anual de la AACR 2026 (Boston).

La pérdida de metiltioadenosina fosforilasa (MTAP) genera una dependencia terapéutica de PRMT5, pero las estrategias actuales de selección de pacientes se basan casi exclusivamente en la delección genómica de MTAP. Durante este periodo se ha completado un análisis integrador de metilación del ADN y expresión génica utilizando datos de TCGA, TARGET y ENCODE, con el objetivo de identificar mecanismos alternativos, independientes del número de copias, de inactivación de MTAP.

Principales hallazgos computacionales

Se analizaron 6.187 muestras tumorales procedentes de 17 cohortes de TCGA y TARGET con datos apareados de metilación (array Illumina HumanMethylation450K) y expresión (RNA-seq), junto con perfiles de metilación de 63 líneas celulares humanas del proyecto ENCODE. El estudio se centró en cuatro sondas CpG asociadas al locus de MTAP: dos localizadas en la región promotora (cg25162921 y cg00230302) y dos en el cuerpo del gen (cg14548963 y cg13492671).

- La sonda promotora *cg25162921* mostró una correlación inversa fuerte y estadísticamente significativa con la expresión de *MTAP* en carcinoma escamoso de pulmón (LUSC; $r = -0,46$), carcinoma urotelial de vejiga (BLCA; $r = -0,45$) y glioblastoma multiforme (GBM; $r = -0,43$).
- La frecuencia de hipermetilación de *cg25162921* fue del 42,4 % en LUSC (72/170 muestras), 43,6 % en GBM (61/140) y 27,0 % en BLCA (113/418), con medianas de valor beta de 0,459, 0,462 y 0,376 respectivamente, lo que evidencia una heterogeneidad inter-paciente sustancial.
- En líneas celulares (ENCODE), las sondas de cuerpo génico *cg14548963* y *cg13492671* mostraron hipermetilación frecuente (57 y 54 de 63 líneas con $\beta > 0,6$), mientras que *cg25162921* presentó un comportamiento intermedio (17/63 líneas hipermetiladas), consistente con los datos observados en muestras de pacientes.

Estos resultados identifican la hipermetilación del promotor como un mecanismo de silenciamiento de MTAP independiente del número de copias, que podría fenocopiar funcionalmente la delección genómica clásica y ampliar así la población de pacientes candidatos a terapias dirigidas frente a PRMT5.

Validación funcional (nuevo dato del periodo — póster AACR 2026)

Como extensión directa del hallazgo bioinformático, se ha incorporado una validación experimental in vitro presentada en el congreso de la AACR 2026 en Boston. Se emplearon líneas celulares MTAP-silvestres (HCC3153, HS578T), MTAP-nulas (MDA-MB-231, RT112) y MTAP-hipermetiladas (U87, HepG2), tratadas con los inhibidores de PRMT5 TNG-462 y TNG-908.

- Los ensayos de viabilidad (MTT) mostraron una reducción significativa del IC50 frente a ambos inhibidores en las líneas MTAP-nulas y MTAP-hipermetiladas respecto a las líneas MTAP-silvestres.
- El análisis por western blot mostró una reducción significativa de la dimetilarginina simétrica (sDMA), marcador de actividad de PRMT5, en las líneas MTAP-nulas y MTAP-hipermetiladas tras el tratamiento, confirmando que el silenciamiento epigenético fenocopia funcionalmente la delección genómica en términos de sensibilidad a inhibidores de PRMT5.

En conjunto, estos datos consolidan la hipótesis de que los tumores MTAP-hipermetilados constituyen una subpoblación diferenciada, no capturada por los ensayos diagnósticos basados en número de copias, que podría beneficiarse de terapias dirigidas frente a PRMT5, y refuerzan la propuesta de incorporar el perfil de metilación (o la evaluación de proteína total de MTAP) en los algoritmos de selección de pacientes.

2. Fusión FGFR3–TACC3: caracterización multi-ómica y computacional

Estado: Abstract aceptado en el congreso anual de la AACR 2026. Manuscrito de caso clínico en preparación para su envío a *Journal of Clinical Oncology (JCO)*.

La fusión FGFR3–TACC3 es una alteración oncogénica recurrente descrita en gliomas, tumores uroteliales y de cabeza y cuello, que provoca activación constitutiva de la cinasa FGFR3 y desorganización del huso mitótico mediada por TACC3. Durante el periodo se ha completado la caracterización molecular integrando datos genómicos, transcriptómicos y de aprendizaje automático.

Resultados principales

- Se analizaron datos transcriptómicos de cohortes TCGA comparando tumores FGFR3–TACC3 positivos frente a tumores sin la fusión, identificando 1.984 genes sobreexpresados y 2.504 infraexpresados, con enriquecimiento en las vías RTK/MAPK, el ensamblaje del huso mitótico y el transporte vesicular.
- El análisis mutacional, ampliado a 58 muestras con fusión frente a 9.642 casos control, permitió identificar 9 genes recurrentemente mutados y 69 términos de Gene Ontology (GO) informativos.
- La integración con bases de datos de druggability reveló 48 genes co-expresados y potencialmente accionables, incluyendo cinasas oncogénicas (FGFR3, EGFR, CDK4, PDGFRA, NTRK3) y receptores asociados a neurotransmisión (OXTR, ADORA1, GRIA3/4).
- Un clasificador combinado de red neuronal y random forest, entrenado con características mutacionales y funcionales, permitió discriminar perfiles de fusión frente a no-fusión con un AUC de 0,85 y una exactitud (accuracy) de 0,79.

Este marco integrado de mutación–GO–transcriptoma define el paisaje funcional, transcripcional y farmacológico de los tumores FGFR3–TACC3 positivos y sustenta el desarrollo de estrategias de combinación racionales. A partir de estos resultados, el abstract ha sido aceptado para su presentación en la AACR 2026, y se está redactando un manuscrito centrado en un caso clínico de aplicación de este marco computacional, con vistas a su envío a JCO. En paralelo, se están planificando experimentos funcionales de validación en el laboratorio de la Universidad CEU San Pablo.

3. Biocondensados moleculares: TOPBP1 y CHERP como vulnerabilidades terapéuticas en cáncer gástrico y esofágico

Estado: Manuscrito depositado en *bioRxiv* (doi: 10.64898/2026.02.23.707358, publicado el 24 de febrero de 2026) y actualmente **en revisión** en *PRX Life*.

Este proyecto, que en la memoria anterior se encontraba pendiente de envío, ha alcanzado en 2025–2026 su forma más completa y constituye uno de los desarrollos científicos más maduros de la cátedra en el periodo, fruto de la colaboración con el Departamento de Química Física y el Instituto Pluridisciplinar de la Universidad Complutense de Madrid y el Yusuf Hamied Department of Chemistry de la Universidad de Cambridge.

El trabajo integra perfiles multi-ómicos, genómica funcional (DepMap) y simulaciones de dinámica molecular para identificar dependencias oncogénicas asociadas a la formación de condensados biomoleculares —compartmentos nucleares sin membrana formados por separación de fase— en cánceres gástrico y esofágico.

Principales resultados

- El análisis transcriptómico (21.479 genes analizados) reveló una arquitectura de expresión marcadamente enriquecida en genes asociados a condensados en ambos tipos tumorales: en cáncer de esófago, un 19 % de los genes (4.093) mostró expresión alta y un 4,6 % (992) estuvo significativamente desregulado (predominio de sobreexpresión, 4,1 % frente a 0,5 % de infraexpresión); en cáncer gástrico, un 17,7 % (3.803 genes) mostró expresión alta y un 4,3 % (919) estuvo desregulado, con un patrón similar de predominio de sobreexpresión.
- Mediante un panel curado de términos de Gene Ontology relacionados con la biología de condensados (transcripción, empalme de ARN, cromatina, gránulos de estrés, cuerpos PML, speckles nucleares, entre otros), se identificaron *TOPBP1* y *CHERP* como genes recurrentemente sobreexpresados e implicados en señalización de daño al ADN y procesamiento de ARN.
- Los cribados funcionales CRISPR y RNAi (DepMap) definieron a *HCFC1*, *TOPBP1* y *CHERP* como genes común-esenciales en ambos tipos tumorales, mientras que un segundo grupo de reguladores (*NCOR1/2*, *MYBL2*, *ATRX*, *IRS2*, entre otros) mostró una dependencia selectiva dependiente de contexto.
- El uso de un predictor de separación de fase basado en secuencia (*CALVADOS2/3*), restringido a regiones intrínsecamente desordenadas (IDR), situó a *CHERP* y *TOPBP1* en el régimen de baja concentración de saturación ($C_{sat} < 20 \mu M$), comparable al de proteínas formadoras de condensados de referencia como FUS.
- Las simulaciones de dinámica molecular de grano grueso (modelo Mpipi-Recharged) confirmaron separación de fase espontánea para *CHERP* y *TOPBP1* (formación de fases estables con interfaces definidas), mientras que *IRS2* y *HCFC1* permanecieron homogéneamente distribuidos, sin evidencia de condensación bajo las mismas condiciones.
- Un ensayo experimental de turbidez confirmó, por primera vez, la capacidad de *CHERP* para formar condensados in vitro, con una concentración de saturación experimental de $\approx 0,7 \mu M$, en buen acuerdo con las predicciones computacionales ($C_{sat} ML \approx 0,2 \mu M$; $C_{sat} MD < 1,9 \mu M$).
- El análisis de mapas de contacto identificó un punto caliente de interacción en la región 450–600 de *CHERP* (dominado por interacciones arginina-prolina y catión- π), y una red de interacciones electrostáticas (K/R–E) como principal mecanismo estabilizador en *TOPBP1*, lo que aporta puntos de entrada racionales para el diseño de moduladores terapéuticos de estos condensados.

El estudio concluye que la reorganización mesoscópica del núcleo mediante condensados biomoleculares constituye un principio funcional conservado en los cánceres gastrointestinales superiores, y postula a *TOPBP1* y *CHERP* como andamiajes de condensados con potencial relevancia terapéutica, hasta ahora no descrito para *CHERP* en la literatura. El manuscrito se encuentra actualmente en revisión en *PRX Life*.

Nota de vinculación traslacional: esta línea se conecta directamente con uno de los proyectos activos del laboratorio START-CEU (ver sección II.7), en el que se está desarrollando un péptido derivado de CHERP para la vectorización de nanopartículas mediante anticuerpos anti-EGFR/trastuzumab.

4. Displasia pulmonar y progresión a adenocarcinoma

Estado: Abstract enviado al congreso anual de ASCO 2026; manuscrito enviado a *Clinical Lung Cancer*.

Nuevo proyecto clínico incorporado en este periodo, liderado por la Dra. Esther Cabañas Morafraila, centrado en el estudio de los mecanismos de transformación de la displasia pulmonar hacia el adenocarcinoma. El abstract correspondiente ha sido enviado al congreso anual de ASCO 2026 y el manuscrito derivado se encuentra enviado a la revista *Clinical Lung Cancer*. Este documento se actualizará con el detalle metodológico y los resultados completos en la próxima revisión de la memoria, una vez se disponga de la versión definitiva del manuscrito.

5. Nuevos manuscritos en redacción (3 proyectos, envío previsto antes del verano)

5.1 Perfil multi-ómico pan-cáncer de la expresión de LGR5 en cáncer colorrectal

Proyecto desarrollado en colaboración con START-LAB-UCM, centrado en el perfil de expresión de *LGR5* a través de datos TCGA y pan-cáncer, con especial atención al gen *NKD2* como posible regulador o co-dependencia funcional. El trabajo, titulado provisionalmente "*Pan-cancer and TCGA Multi-omic Profiling of LGR5 Expression Uncovers Therapeutic Vulnerabilities in Colorectal Cancer*", tiene previsto su envío antes del cese estival de actividad y será presentado en la próxima reunión de seguimiento de la cátedra.

5.2 Análisis neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo (TNBC)

Proyecto en curso liderado por el equipo de "Maro", centrado en el análisis de la respuesta a tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo. El análisis se encuentra en fase avanzada, con abstract y manuscrito ya redactados; el envío está previsto antes del verano y el proyecto será presentado en la próxima reunión de la cátedra.

5.3 Niveles de expresión de PRMT5 en combinación con agentes moduladores del daño al ADN (inhibidores de PARP)

Proyecto presentado en la reunión de seguimiento de junio de 2026, que explora la relación entre los niveles de expresión de PRMT5 y la respuesta a estrategias combinadas con inhibidores de PARP (PARPi) como moduladores del daño al ADN. Esta línea complementa directamente el proyecto de metilación de MTAP/PRMT5 (sección II.1), al explorar combinaciones terapéuticas racionales en el contexto de la vulnerabilidad metabólica MTAP–PRMT5.

6. Proyectos en análisis (2 proyectos)

6.1 Neoepítomos — Dr. Ramon Yarza

Proyecto centrado en la predicción de neoepítomos tumorales mediante el pipeline computacional "Igor", ejecutado ya sobre la totalidad de las muestras disponibles. El análisis de datos se ha finalizado; queda pendiente de definir la estrategia de explotación de los resultados (publicación, validación funcional o ambas), aspecto que deberá abordarse en la próxima reunión de seguimiento.

6.2 MTAP y vías de folato — Dr. Antonio Rueda y Victor Moreno

Proyecto que explora la relación entre el estado de MTAP y las vías metabólicas de folato, con el pemetrexed como posible agente terapéutico alternativo en el contexto de esta vulnerabilidad metabólica. El protocolo del estudio ha sido presentado en el congreso de ASCO y se encuentra actualmente pendiente de aprobación final.

7. Laboratorio START CEU (4 proyectos experimentales activos)

Durante este periodo se ha inaugurado un nuevo laboratorio en el centro de investigación de la Universidad CEU San Pablo, concebido específicamente para impulsar el desarrollo experimental de los proyectos traslacionales de la cátedra. Esta nueva infraestructura permite acelerar la validación funcional de los hallazgos computacionales descritos en las secciones anteriores y sostiene la actividad de los cuatro proyectos experimentales activos que se detallan a continuación.

Investigadores clave: la actividad de la cátedra y del nuevo laboratorio cuenta con la participación de Luis Álvarez Carrión, Verónica Alonso Rodríguez y Juan Antonio Ardura Rodríguez como investigadores clave, junto con el equipo de co-dirección.

7.1 Encapsulación de inhibidores de KAT6 en combinación con inhibidores de CDK4/6 en cáncer de mama

Se dispone ya de datos in vitro. El proyecto avanza hacia la vectorización de las nanopartículas mediante anticuerpos dirigidos frente a EGFR y trastuzumab, incorporando un péptido derivado de CHERP como elemento de direccionamiento, en conexión directa con los hallazgos del proyecto de biocondensados moleculares (sección II.3), actualmente en revisión en PRX Life.

7.2 Condensados biomoleculares PARP1–FUS–DNA

Proyecto centrado en la caracterización de condensados formados por PARP1, FUS y ADN. Actualmente se encuentra a la espera de la obtención de las proteínas recombinantes y los materiales necesarios para iniciar los experimentos de reconstitución in vitro.

7.3 Nueva campaña de inhibidores de WRN (WRNi)

Se ha unificado la campaña de desarrollo de inhibidores de la helicasa WRN (WRNi) en una única línea de trabajo, centrada en la caracterización y explotación de un bolsillo alostérico como diana para el diseño racional de compuestos.

8. Otras líneas de investigación en curso

Proteínas del surfaceoma en tumores gástricos y de esófago: continúa el trabajo iniciado en el periodo anterior sobre identificación de proteínas de superficie con valor diagnóstico y/o terapéutico, actualmente centrado en la caracterización de proteínas asociadas a mal pronóstico y resistencia a tratamiento. No se dispone de actualizaciones adicionales respecto a la memoria previa a fecha de este documento.

Anticuerpos conjugados a fármacos (ADCs): se mantiene como línea de referencia el trabajo ya publicado (Nieto-Jiménez C, Paniagua-Herranz L, Bosi C, et al. *ACS Omega*. 2025;10:55126–55136), que analizó 121 ADCs en desarrollo clínico y evidenció limitaciones fisicoquímicas de los payloads, baja adopción de estrategias de conjugación sitio-específica y casos de expresión de antígeno diana en tejido normal comparable o superior al tumoral.

III. Producción científica

Publicaciones y manuscritos por estado

Proyecto / Título	Revista / Congreso	Estado (junio 2026)
Metilación del promotor de MTAP en tumores sólidos	Clinical Epigenetics · Póster AACR 2026	Revisión enviada
Fusión FGFR3–TACC3: multi-ómica y computacional	AACR 2026 (abstract) · JCO (caso clínico, en preparación)	Abstract aceptado
Displasia pulmonar y adenocarcinoma	ASCO 2026 (abstract) · Clinical Lung Cancer	Enviado

Proyecto / Título	Revista / Congreso	Estado (junio 2026)
Biocondensados moleculares CHERP/TOPBP1	bioRxiv (preprint) · PRX Life	En revisión
Perfil pan-cáncer de LGR5 en cáncer colorrectal	Por determinar	En redacción
Análisis neoadyuvante en TNBC	Por determinar	En redacción
PRMT5 y combinación con PARPi	Por determinar	Presentado internamente
Understanding the Chemical Characteristics of Payloads and TAA Expression of ADCs	ACS Omega 2025;10:55126–55136	Publicado

Comunicaciones a congresos (2026)

- AACR Annual Meeting 2026 (Boston): póster sobre metilación epigenética de MTAP y sensibilidad a inhibidores de PRMT5 (TNG-462, TNG-908); abstract sobre caracterización multi-ómica de la fusión FGFR3–TACC3.
- ASCO Annual Meeting 2026: abstract sobre displasia pulmonar y progresión a adenocarcinoma; presentación del protocolo del estudio MTAP–vías de folato.

Producción científica del periodo anterior con referencia a la cátedra CEU-INTHEOS-START

Se mantienen como antecedentes directos del periodo las siguientes publicaciones, ya recogidas en la memoria 2025:

- Integrating artificial intelligence in drug discovery and early clinical development: a transformative approach. Biomarker Research (Factor de Impacto: 11,5).
- Nieto-Jiménez C, Paniagua-Herranz L, Bosi C, et al. Understanding the Chemical Characteristics of Payloads and the Expression of Tumor-Associated Antigens of ADCs in Clinical Development. ACS Omega. 2025;10:55126–55136.

Asimismo, la cátedra ha continuado siendo citada en publicaciones científicas internacionales (Geroscience, Cancers, entre otras) recogidas en el periodo previo, lo que confirma su visibilidad sostenida en la comunidad científica. Esta sección se actualizará en la próxima revisión de la memoria con las nuevas citas recibidas durante 2026.

IV. Conclusiones y proyección futura

El periodo 2025–2026 confirma la trayectoria de consolidación de la Cátedra START-CEU-INTHEOS como un espacio de investigación traslacional en oncología de precisión, caracterizado por la integración sistemática de datos genómicos, epigenómicos, transcriptómicos y biofísicos con validación experimental progresiva. Los proyectos de metilación de MTAP y de biocondensados moleculares CHERP/TOPBP1 ejemplifican de forma particular este tránsito de la hipótesis computacional a la evidencia funcional, mientras que la fusión FGFR3–TACC3 se encamina hacia su primera aplicación clínica documentada.

De cara al próximo periodo, los objetivos prioritarios son: (i) el envío antes del verano de los tres manuscritos actualmente en redacción (LGR5, TNBC neoadyuvante y PRMT5/PARPi); (ii) la definición de la estrategia de explotación de los datos de neoepítomos; (iii) el avance experimental de los tres proyectos de laboratorio pendientes de materiales o resultados (PARP1–FUS–DNA, vectorización CHERP–péptido y campaña WRNi); y (iv) la obtención de la decisión editorial en los procesos de revisión abiertos en Clinical Epigenetics y PRX Life.

Nota final: adicionalmente, la Fundación INTHEOS se encuentra actualmente evaluando un posible incremento de la financiación destinada a la cátedra, con el objetivo de reforzar su capacidad investigadora y consolidar el desarrollo de las líneas traslacionales descritas en esta memoria.

Madrid, 6 julio de 2026

Calvo

Dr. Alberto Ocaña

Co-director de la Cátedra
START-CEU-INTHEOS

Dr. Emiliano Calvo

Co-director de la Cátedra
START-CEU-INTHEOS