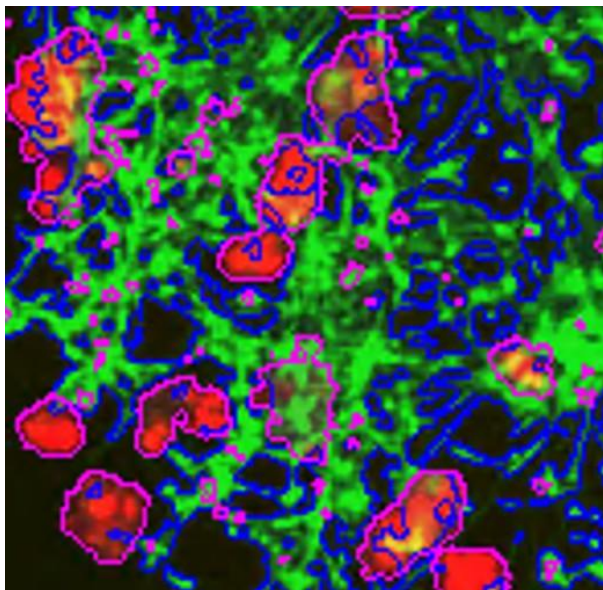


TME Therapy



Las células cancerosas no existen como entidades aisladas, sino que residen en un complejo microambiente tumoral (TME) compuesto por células no malignas que influyen considerablemente en la progresión del tumor. A pesar de la clara evidencia de que el TME impulsa la resistencia al tratamiento, la mayoría de las estrategias de desarrollo de fármacos siguen centrándose principalmente en el compartimento de las células cancerosas. Es probable que esta perspectiva limitada contribuya al frecuente fracaso de las terapias anticancerosas convencionales y a la escasa traducción de compuestos prometedores en beneficios clínicos.

Para abordar este reto, combinamos modelos avanzados de cáncer en placa que recapitulan la resistencia asociada al TME con un enfoque de cribado de fármacos de alto rendimiento para identificar compuestos capaces de superar el fracaso terapéutico en el cáncer colorrectal. El cribado de nuestra colección de compuestos reveló un subconjunto sustancial de candidatos que mostraban una actividad anticancerígena superior en comparación con la terapia estándar. Cabe destacar que varios compuestos mostraron una actividad robusta y selectiva contra las células cancerosas, mientras que otros demostraron efectos anticancerígenos más moderados pero consistentes. Además, un pequeño grupo de compuestos ejerció fuertes efectos tanto sobre las células cancerosas como sobre el TME, lo que pone de relieve su potencial para alterar los mecanismos de resistencia más allá del compartimento maligno.

La agrupación de los compuestos más activos identificó múltiples familias químicas con perfiles de actividad distintos, lo que permitió realizar análisis de la relación estructura-actividad e identificar características clave asociadas con un mejor rendimiento terapéutico. En general, este estudio subraya la importancia de incorporar la complejidad del TME en los procesos de descubrimiento de fármacos para identificar agentes anticancerígenos con una eficacia mejorada en comparación con la terapia estándar.

Cancer cells do not exist as isolated entities but reside within a complex tumor microenvironment (TME) composed of non-malignant cells that strongly influence tumor progression. Despite clear evidence that the TME drives treatment resistance, most drug development strategies continue to focus primarily on the cancer cell compartment. This limited perspective likely contributes to the frequent failure of conventional anticancer therapies and the poor translation of promising compounds into clinical benefit.

To address this challenge, we combined advanced cancer-in-a-dish models that recapitulate TME-associated resistance with a high-throughput drug screening approach to identify compounds capable of overcoming therapeutic failure in colorectal cancer. Screening of our compound collection revealed a substantial subset of candidates displaying superior anticancer activity compared with standard therapy. Notably, several compounds showed robust and selective activity against cancer cells, while others demonstrated more moderate but consistent anticancer effects. In addition, a small group of compounds exerted strong effects on both cancer cells and the TME, highlighting their potential to disrupt resistance mechanisms beyond the malignant compartment.

Clustering of the most active compounds identified multiple chemical families with distinct activity profiles, enabling structure–activity relationship analyses and the identification of key features associated with improved therapeutic performance. Overall, this study underscores the value of incorporating TME complexity into drug discovery pipelines to identify anticancer agents with enhanced efficacy relative to standard therapy.