

INMUNOLocalización DE HAT1 EN TUMORES CEREBRALES

Bargiela Cuevas, Sandra; Gabaldón Ojeda, María; Palacios Gómez, Esther; Granado Cano, Paula; Esteban Lasso, Alfonso; Martínez Toledo, Cristina; Klett Mingo, José Ignacio; García-Tuñón, Ignacio; Ortega Núñez, Miguel Ángel.

Universidad de Alcalá de Henares (Madrid), Dpto. Biomedicina y Biotecnología; Dpto. Medicina y Especialidades Médicas; INARI Biotech, S.L.

INTRODUCCIÓN

HAT1 es una histona acetiltransferasa de tipo B. Su función más conocida es la acetilación de las lisinas 5 y 12 de la histona H4 en el citoplasma previo a su transporte al núcleo, pero se ha descubierto que tiene más de 100 sustratos no histónicos. Alteraciones en su actividad y niveles de expresión se han relacionado con infecciones virales, procesos inflamatorios, alteraciones vasculares y con la progresión y la resistencia a la terapia de muchos tipos de cáncer (Jin y cols., 2017; Sun y cols., 2021).

En tumores cerebrales hay muy pocos estudios sobre relaciones HAT1. Mediante metanálisis (datos de expresión de mRNA y proteína) y, en algunos estudios, se ha sugerido que una mayor expresión de HAT1 es un factor de riesgo en gliomas de bajo grado, y, sobretodo, en oligodendrogliomas de alto grado y glioblastomas. Además, se ha relacionado con una menor tasa de supervivencia en este tipo de tumores (Ferreira y cols., 2022; Wang y cols., 2023).

Para este estudio piloto, se han empleado muestras de meningiomas, oligodendrogliomas, astrocitomas y glioblastomas, con el fin de analizar la expresión de HAT1 y su posible correlación con el tipo de tumor, su grado y su pronóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material biológico: 78 muestras parafinadas de tumores cerebrales (años 1983-2006), clasificadas según la nueva clasificación de la OMS de 2021 como rango NOS (*Not Otherwise Specified*), basada únicamente en la morfología.

Detección: anticuerpo policlonal anti-HAT1 (GeneTex), dilución 1:800.

Procedimiento: técnicas habituales de IHC, con recuperación antigénica mediante olla express en tampopón Tris-EDTA pH=9 (4 min., a 45-55 KPa de presión y 100°C de temperatura). El anticuerpo se detectó mediante un sistema de amplificación basado en polímeros Master Polymer Plus Detection System Peroxidase (Master Diagnóstica, España).

Análisis: mediante ImageJ sobre micrografías a 400x. Se emplearon dos extensiones: "IHC profiler" para la deconvolución óptica de la imagen RGB, y, en segundo lugar, la extensión "ImmunoRatio" para el cálculo de la superficie nuclear marcada con respecto a la superficie nuclear total (IHC-IR). Análisis estadístico: mediante el software Prisma.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

1.-Tumores de origen meníngeo

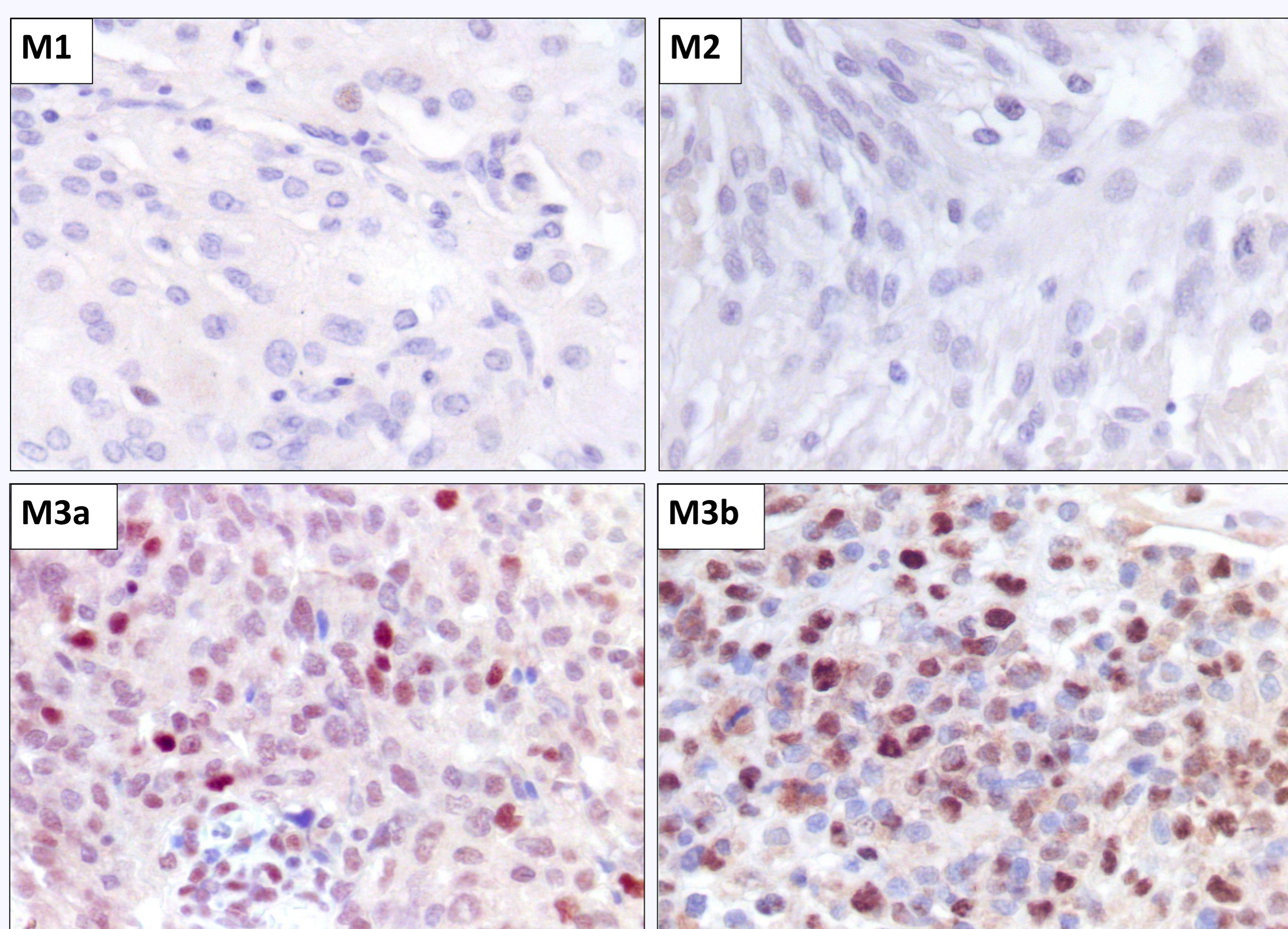
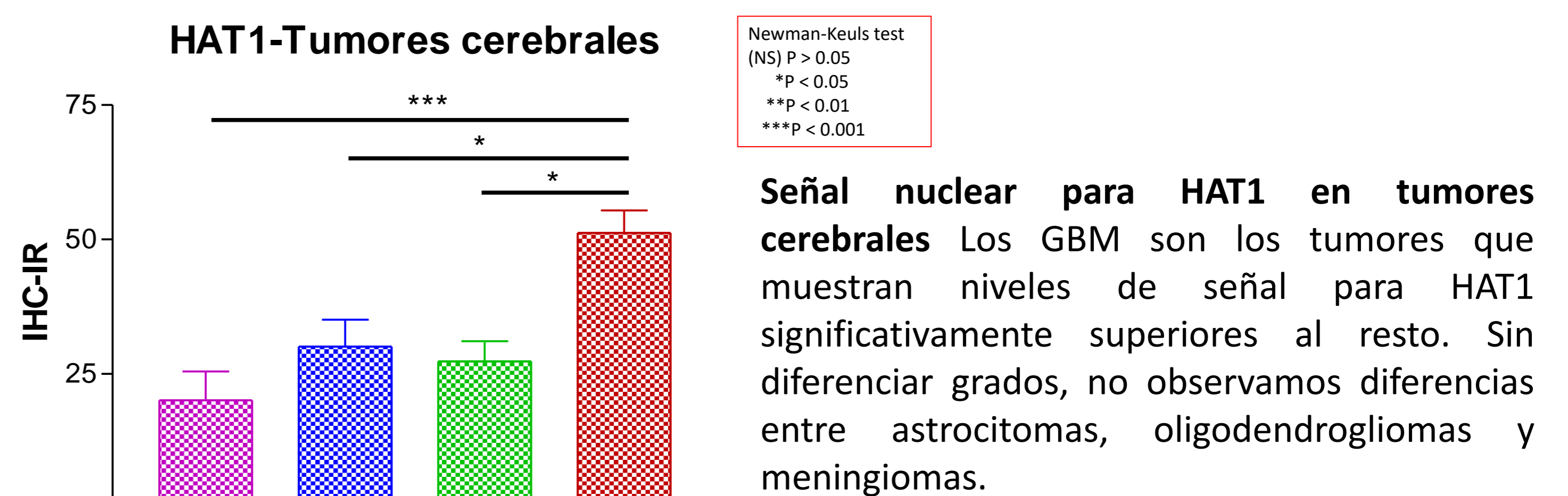
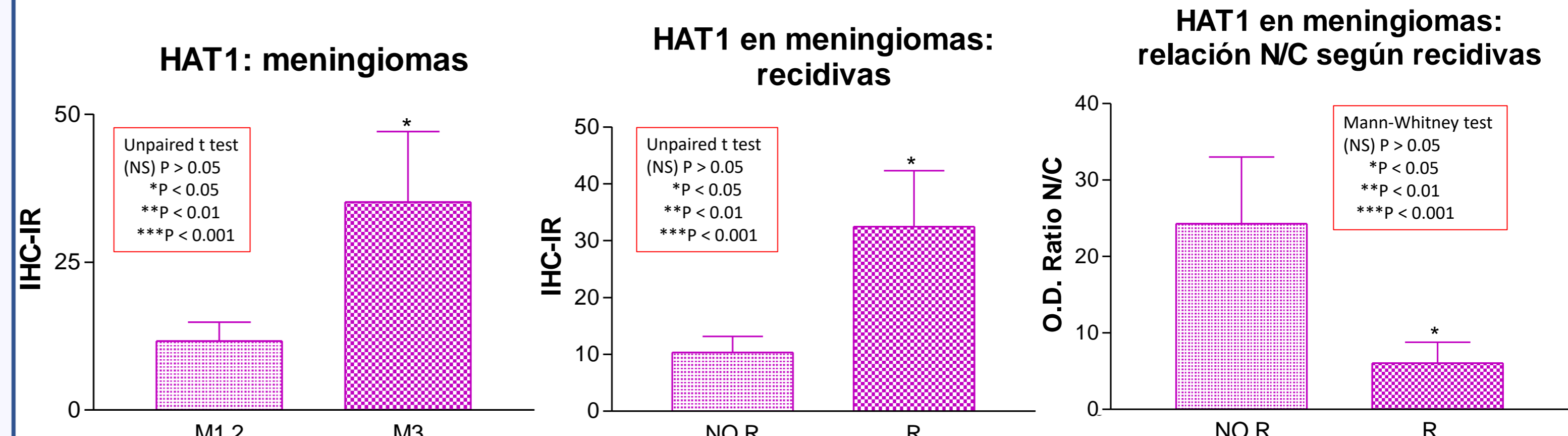


Figura 2. Inmunohistoquímica para HAT1 en meningiomas. Escasa señal en meningiomas de bajo grado (M1 y M2). La señal nuclear para HAT1 es intensa en meningiomas alto grado, recidivantes (M3a) y con fallecimiento del paciente (M3b). En tumores de alto grado, también se observa señal citosólica para HAT1.



Señal nuclear para HAT1 en tumores cerebrales Los GBM son los tumores que muestran niveles de señal para HAT1 significativamente superiores al resto. Sin diferenciar grados, no observamos diferencias entre astrocitomas, oligodendrogliomas y meningiomas.



MENINGIOMAS: señal nuclear significativamente mayor en meningiomas de alto grado (M3) con respecto a los de bajo grado (M1,2) y en meningiomas recidivantes con respecto a los que no recidivaron. En tumores recidivantes, se observó una disminución de la relación núcleo/citoplasma, lo que indica un aumento de la señal citosólica en relación con la recidiva del tumor.

1.-Tumores de origen glial

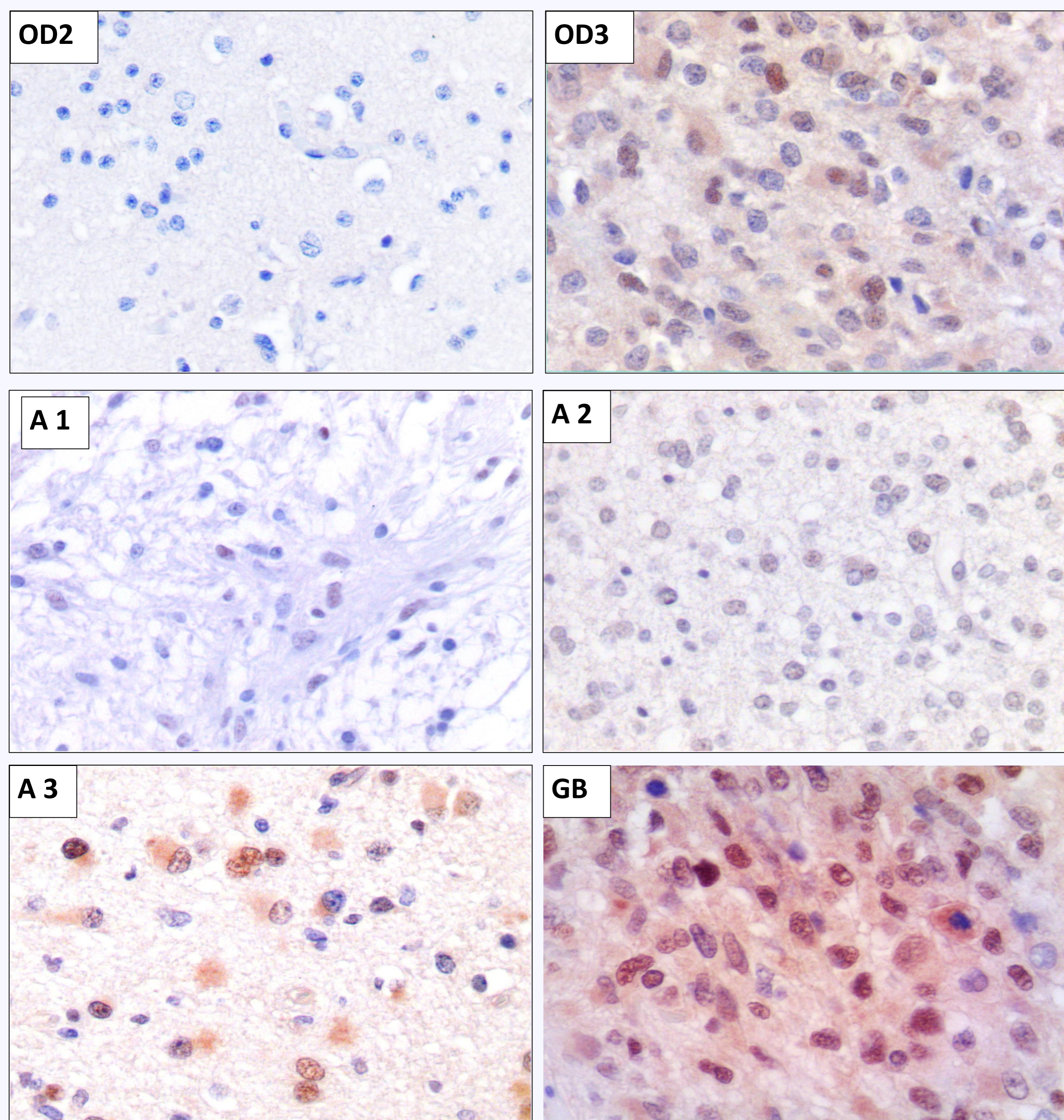
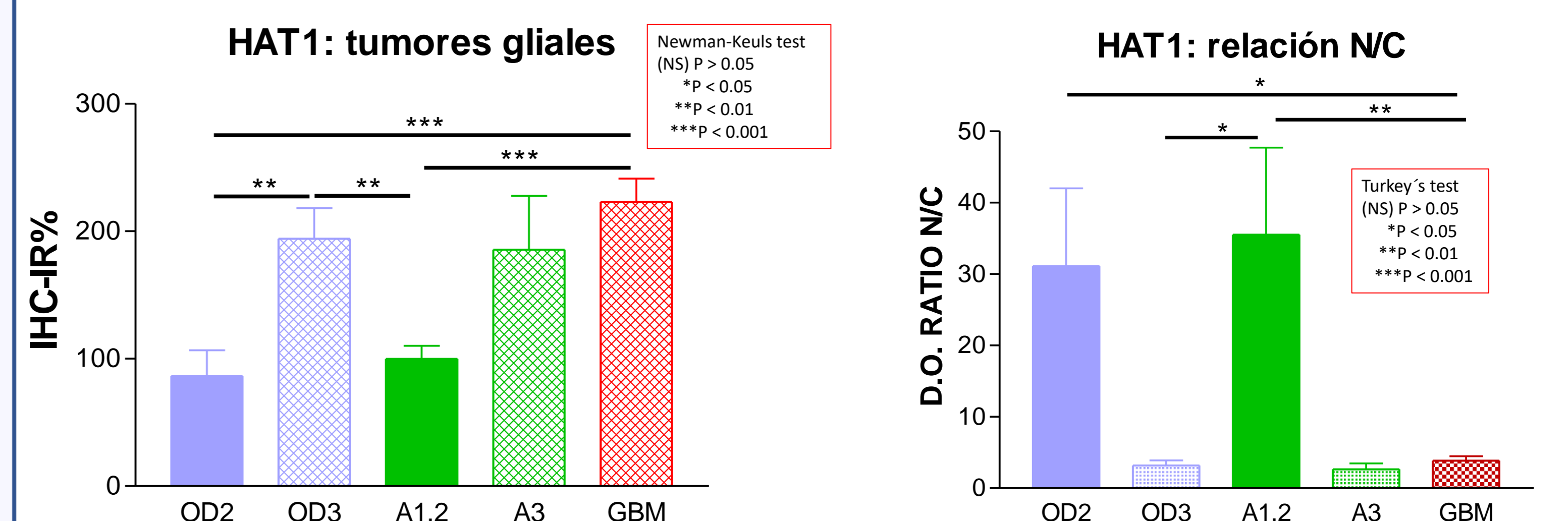
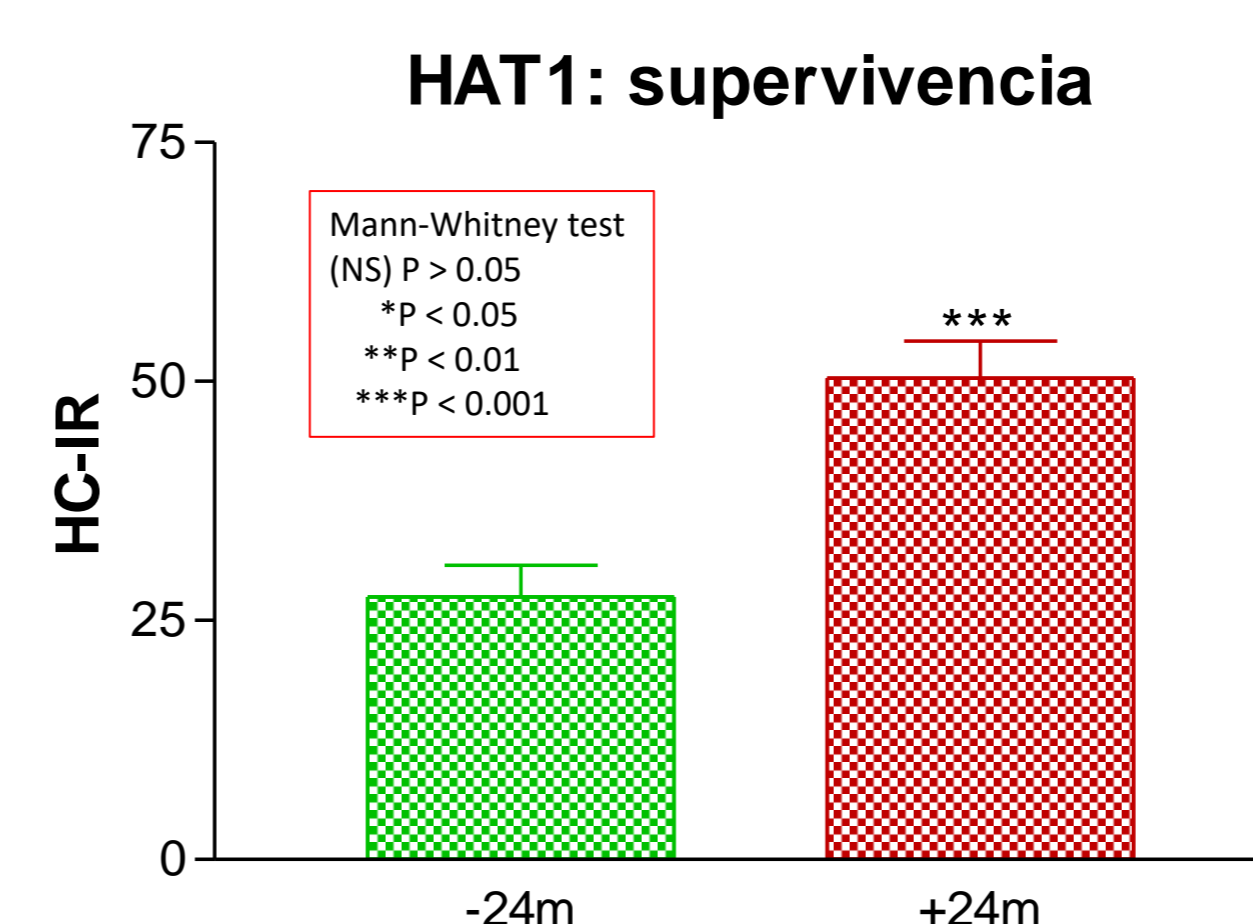


Figura 1. Inmunohistoquímica para HAT1 en oligodendrogliomas (OD), astrocitomas (A) y glioblastomas (GB) (400x). Se observa una baja inmunoreactividad para HAT1 en tumores de grados 1 y 2 (bajo grado, OD1-OD2, A1-A2). La señal nuclear para HAT1 es intensa en oligodendrogliomas y astrocitomas de alto grado (OD3, A3) y glioblastomas (GB). En estos tumores de alto grado, además, se observa señal citosólica para HAT1.



TUMORES GLIALES: el aumento de la señal nuclear para HAT1 es significativo en tumores de alto grado con respecto a los tumores de bajo grado, especialmente en GBM.

TUMORES GLIALES: en tumores de alto grado aumenta significativamente la señal citosólica para HAT1 (disminución de la relación N/C)



HAT1 NUCLEAR vs SUPERVIVENCIA: la señal nuclear para HAT1 es significativamente mayor en las muestras de pacientes con una supervivencia inferior a los 24 meses, independientemente del tipo de tumor.

CONCLUSIONES: los tumores cerebrales de mayor grado, más agresivos y de peor pronóstico expresan niveles más elevados de HAT1 tanto en el núcleo como en el citoplasma. Son necesarios estudios con series más amplias de pacientes, que incluyan los marcadores moleculares actuales empleados en el diagnóstico de estos tumores, ya que nuestros datos y los aportados recientemente por otros autores, muestran que HAT1 podría tener valor como marcador pronóstico y pudiera constituir una nueva diana terapéutica para estos tipos de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- Jin X, Tian S, Li P. (2017). *Oncol Res.*;25(6):939-946
- Sun, Y., et al. (2021). *Cell Death Dis.* 12(10): 878
- Wang Q, Liu Z, Cheng X, et al. (2023). *Research Square.* <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2394039/v1>
- Ferreira, W.A.S., Vitiello, G.A.F., da Silva Medina, T. et al. (2022). *Sci Rep*; 12: 6442

Financiado por la Unión Europea-Next Generation EU. Inari Biotech. agradece a la Comunidad de Madrid la concesión de ayudas a través del Programa Investigo.