

Estudio inmunohistoquímico de la expresión de HAT1 en cáncer de mama.

María Marín^{1, 2, a}, Cristina Coscolín¹, Lucía Real¹, Alejandro García-Nafra¹, Cristina Martínez-Toledo¹, Leire Fernández-Crippa³, Ignacio Antona-Palacios³, Elena Vuelta³, Ignacio García-Tuñón^{3, 4}, Miguel Ángel Ortega^{4, 5}, Mar Royuela^{3, 4}, José Casas-Martín¹

1. Inari Biotech SL. 2. Dpto. de Medicina de Laboratorio del Hosp. C de la Defensa Gómez Ulla. 3. Dpto. Biomedicina y Biotecnología UAH. 4. IRICYS grupo de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa. 5. Dpto. Medicina y Especialidades Médicas UAH.

a. inaribiotech@gmail.com

XI Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2026.

XX Simposio de Dianas Terapéuticas.

16 a 18 de marzo, 2026. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: HAT1; inmunohistoquímica; marcadores epigenéticos; cáncer de mama

Resumen

La histona acetil-transferasa 1 (HAT1) es un regulador epigenético cuya implicación en cáncer se ha comenzado a explorar en distintos modelos tumorales; sin embargo, su papel en el cáncer de mama no ha sido previamente caracterizado. En este estudio se analizó la expresión de HAT1 mediante inmunohistoquímica en una cohorte retrospectiva de muestras de cáncer de mama, evaluando su asociación con subtipos tumorales, proliferación celular y evolución clínica. Se observó que el tejido mamario no neoplásico fue mayoritariamente negativo o mostró señal débil, mientras que los tumores presentaron un incremento altamente significativo de la expresión nuclear de HAT1. Al estratificar por subtipo molecular, los tumores luminal A y, especialmente, los luminal B mostraron niveles de HAT1 significativamente superiores a los controles, siendo la expresión en luminal B mayor que en luminal A. Asimismo, la expresión de HAT1 se asoció con mayor proliferación celular, desarrollo de enfermedad progresiva, menor intervalo libre de enfermedad y exitus. En conjunto, estos resultados sugieren que HAT1 está aumentada en cáncer de mama y que su sobreexpresión se relaciona con un fenotipo más proliferativo y una evolución clínica desfavorable, apoyando su interés como marcador epigenético asociado a progresión tumoral.

Cita: Marín, María; Coscolín, Cristina; Real, Lucía; García-Nafra, Alejandro; Martínez-Toledo, Cristina; Fernández-Crippa, Leire; Antona-Palacios, Ignacio; Vuelta, Elena; García-Tuñón, Ignacio; Ortega, Miguel Ángel; Royuela, Mar; Casas-Martín, José (2026) Estudio inmunohistoquímico de la expresión de HAT1 en cáncer de mama. Actas del XI Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2026. XX Simposio de Dianas Terapéuticas. 16 a 18 de marzo, 2026. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 15 (1): e202603fp003. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e202603fp003](https://dianas.web.uah.es/journal/e202603fp003) <https://dianas.web.uah.es/journal/e202603fp003>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © Marín M, Coscolín C, Real L, García-Nafra A, Martínez-Toledo C, Fernández-Crippa L, Antona-Palacios I, Vuelta E, García-Tuñón I, Ortega M, Royuela M, Casas-Martín J. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Introducción

La regulación epigenética de la expresión génica es un componente central de la biología del cáncer, al modular la estructura de la cromatina y la accesibilidad del ADN a la maquinaria transcripcional. Entre los mecanismos epigenéticos, la acetilación de histonas desempeña un papel clave en la regulación de procesos como la proliferación celular, la respuesta al daño en el ADN y la activación de programas transcripcionales asociados a la transformación tumoral. Este equilibrio está controlado por la acción coordinada de las histona acetil-transferasas (HATs) y las histona desacetilasas (HDACs), cuya desregulación se ha asociado con la progresión tumoral y la resistencia terapéutica [1].

La histona acetil-transferasa 1 (HAT1) fue la primera HAT descrita y es el miembro fundador de las HATs de tipo B. Inicialmente, HAT1 se consideró una enzima implicada principalmente en la acetilación de histonas H3 y H4 recién sintetizadas durante etapas tempranas del ensamblaje de la cromatina. Sin embargo, trabajos posteriores han ampliado su relevancia funcional, sugiriendo un papel en el mantenimiento de la estabilidad genómica y en la regulación de fenotipos celulares asociados a proliferación y supervivencia [1].

En los últimos años, evidencias puntuales procedentes de distintos modelos tumorales han implicado a HAT1 en cáncer. En adenocarcinoma ductal de páncreas, HAT1 se ha relacionado con resistencia a gemcitabina y con la regulación de PD-L1, y su inhibición genética mejora la respuesta terapéutica en modelos preclínicos [2]. En cáncer de próstata, HAT1 potencia la actividad del receptor de andrógenos y

contribuye a la proliferación y a la resistencia a antiandrógenos [3]. Además, se han descrito asociaciones entre expresión elevada de HAT1 y mayor agresividad en tumores del sistema nervioso central [4]. Además, se han propuesto aproximaciones terapéuticas dirigidas, incluyendo inhibidores de HAT1 y estrategias basadas en aptámeros [5, 6]. En conjunto, estos datos sitúan a HAT1 como un regulador epigenético con potencial relevancia funcional y terapéutica en cáncer. Sin embargo, el papel de HAT1 en cáncer de mama no ha sido analizado previamente y no existen estudios que evalúen de forma sistemática su expresión en muestras clínicas humanas ni su asociación con parámetros clínico-patológicos, lo cual constituye el objetivo del presente estudio.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en una cohorte de 58 muestras de cáncer de mama humano, obtenidas de archivos de Anatomía Patológica. Los tumores analizados incluyeron 46 carcinomas ductales, 11 lobulillares y 1 mixto. Los tumores se clasificaron según subtipo molecular (Luminal A, Luminal B, HER2/triple negativo). Las áreas de tejido mamario sin alteraciones histológicas presentes en las muestras se utilizaron como controles internos. Los datos clínicos recogidos incluyeron evolución clínica, recidiva, metástasis y tiempo libre de enfermedad, con seguimiento acorde a los protocolos clínicos establecidos.

La expresión de HAT1 se evaluó mediante inmunohistoquímica en secciones de tejido incluidas en parafina, utilizando un anticuerpo policlonal específico frente a la subunidad catalítica de HAT1 (GeneTex). La proliferación celular se analizó mediante inmunodetección de PCNA. La valoración de la inmunotinción se realizó de forma semicuantitativa bajo supervisión anatomopatológica, considerando la intensidad y localización nuclear de la señal. Los resultados se correlacionaron con parámetros clínico-patológicos y con el índice proliferativo. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando pruebas no paramétricas apropiadas, considerándose significativas las diferencias con valores de $p < 0,05$.

Resultados

En el tejido mamario no neoplásico no se observó inmunoreacción para HAT1 en la mayoría de las muestras, aunque algunas presentaron una señal débil (Figs. 1A, 1B). En comparación con el tejido control, los tumores mamarios, en su conjunto, mostraron un aumento altamente significativo en los niveles de HAT1 nuclear (Fig. 2A). No se encontraron diferencias significativas entre tumores ductales y lobulillares. Sin embargo, al considerar la clasificación molecular, se observó un incremento significativo de la señal de HAT1 en los tumores de tipo luminal A y luminal B con respecto al tejido control. El incremento más marcado se detectó en los tumores luminal B, que además presentaron niveles de HAT1 significativamente superiores a los observados en los tumores de tipo luminal A (Fig. 1, Fig. 2B). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas al agrupar los tumores según la clasificación TNM (Fig. 2C).

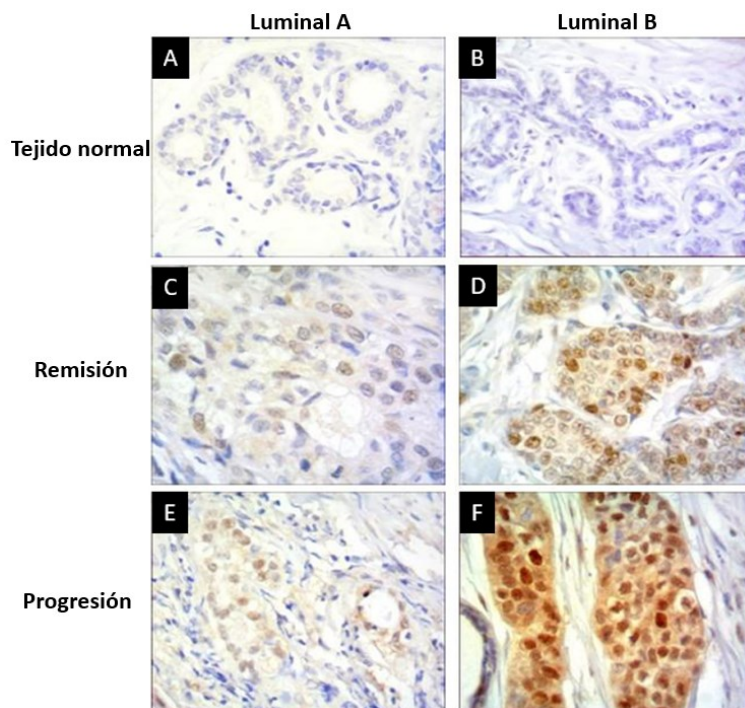


Figura 1. Inmunomarcaje de HAT1 en tumores de mama de tipo luminal A (A, C, E) y luminal B (B, D, F). A–B: tejido mamario no tumoral, inmuno-negativo para HAT1. C–D: muestras de pacientes con remisión completa de la enfermedad. E–F: muestras de pacientes con enfermedad progresiva. Se observa una mayor intensidad de marcaje en los tumores luminal B frente a los luminal A. Aumento: 400×

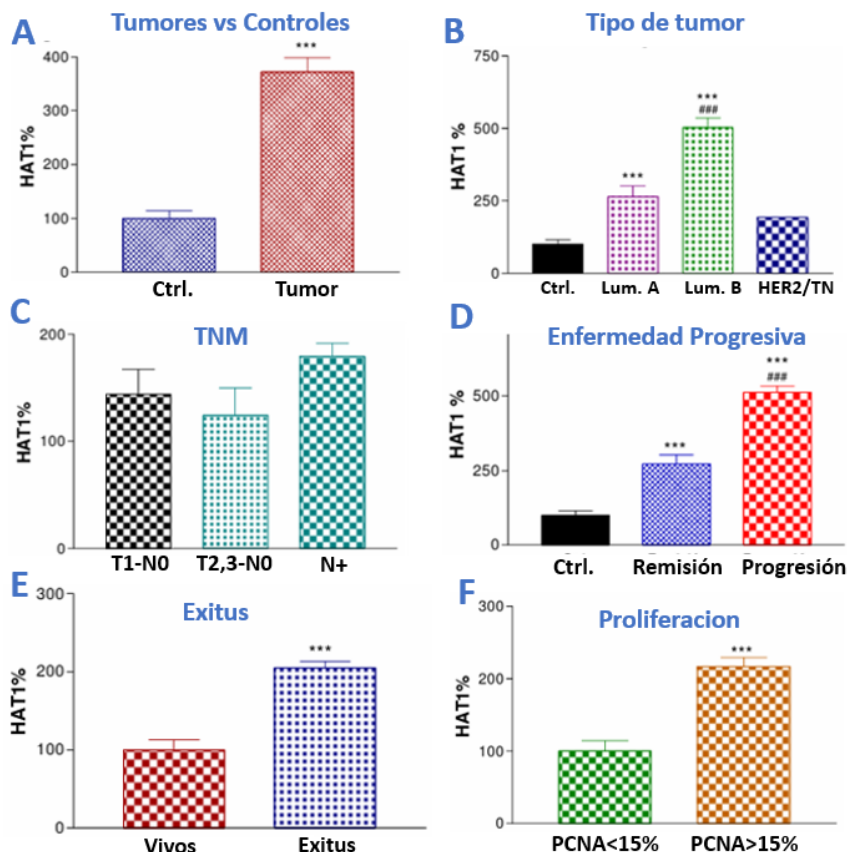


Figura 2. Representación gráfica de la correlación entre la expresión de HAT1 y distintos parámetros clínicos. $p < 0,05$; $** p < 0,01$; $*** p < 0,001$ frente al control. A, E y F: test de Mann–Whitney. B–D: test de Bonferroni.

En relación con la evolución clínica, se observó una correlación estadísticamente significativa entre la expresión de HAT1 y el desarrollo de enfermedad progresiva (incluyendo recidivas locales y/o metástasis a distancia). Las muestras de pacientes con evolución hacia enfermedad progresiva mostraron niveles de HAT1 significativamente más elevados que las de pacientes con remisión completa al final del seguimiento y que el grupo control (Fig. 1, Fig. 2D). Al analizar específicamente el evento de muerte por cáncer, los pacientes fallecidos (exitus) presentaron niveles de HAT1 significativamente superiores a los observados en los pacientes vivos durante el periodo de estudio (Fig. 2E). Además, las muestras con mayor intensidad para la señal nuclear de HAT1 mostraron una mayor proliferación, existiendo una correlación estadísticamente significativa entre HAT1 y el índice proliferativo PCNA (Fig. 2F).

Discusión

En el presente estudio se demuestra, por primera vez, que la expresión de HAT1 se encuentra significativamente aumentada en cáncer de mama humano en comparación con tejido mamario no neoplásico, y que su elevación se relaciona con un fenotipo más proliferativo y con indicadores de peor pronóstico. La mayor expresión de HAT1 observada en los tumores de tipo luminal B resulta especialmente relevante, dado que este subtipo se caracteriza por una mayor actividad proliferativa y una mayor heterogeneidad biológica en comparación con los tumores luminal A.

La correlación entre la expresión nuclear de HAT1 y el índice proliferativo, evaluado mediante PCNA, sugiere una posible implicación de esta enzima en la regulación de programas celulares asociados a proliferación y progresión tumoral. Estos resultados son coherentes con estudios previos en otros tipos de cáncer, en los que HAT1 ha sido relacionada con la activación de vías proliferativas, la resistencia a tratamientos antitumorales y un peor pronóstico clínico, como se ha descrito en adenocarcinoma ductal de páncreas y cáncer de próstata [2, 3]. Asimismo, la implicación funcional de HAT1 en la progresión tumoral ha sido reforzada por estudios que identifican su papel en la regulación de PD-L1 y en la respuesta a inmunoterapia en modelos experimentales [7].

La asociación observada entre niveles elevados de HAT1 y el desarrollo de enfermedad progresiva, así como con el evento de muerte por cáncer, refuerza el posible valor de HAT1 como marcador epigenético asociado a la evolución clínica en cáncer de mama. Hallazgos similares han sido descritos en tumores del sistema nervioso central, donde la sobreexpresión de HAT1 se correlaciona con alto grado tumoral, recaída temprana y peor pronóstico [4].

Aunque este estudio presenta limitaciones inherentes a su carácter retrospectivo y al tamaño muestral, los resultados aportan evidencia inicial sólida que amplía el conocimiento sobre el papel de HAT1 en cáncer. En conjunto, nuestros datos posicionan a esta histona acetil-transferasa como un posible regulador epigenético implicado en la progresión del cáncer de mama, y justifican la realización de estudios adicionales en cohortes independientes y con aproximaciones funcionales que permitan esclarecer los mecanismos moleculares subyacentes.

Bibliografía

1. Ortega MA, De León-Oliva D, García-Montero C, Fraile-Martínez O, Liviu Boaru D, Toledo Lobo MV, García-Tuñón I, Royuela M, García-Honduvilla N, Bujan J, Guijarro LG, Alvarez-Mon M, Alvarez-Mon MA. (2023) Understanding HAT1: a comprehensive review of noncanonical roles and connection with disease. *Genes* 14(4): 915.
2. Sun Y, Ren D, Zhou Y, Shen J, Wu H, Jin X. (2021) Histone acetyltransferase 1 promotes gemcitabine resistance by regulating the PVT1/EZH2 complex in pancreatic cancer. *Cell Death & Disease* 12(10): 878. doi:10.1038/s41419-021-04118-4.
3. Hong Z, Xiang Z, Zhang P, Wu Q, Xu C, Wang X, Shi G, Hong Z, Wu D. (2021) Histone acetyltransferase 1 upregulates androgen receptor expression to modulate CRPC cell resistance to enzalutamide. *Clinical and Translational Medicine* 11(7): e495. doi:10.1002/ctm2.495.
4. Bargiela-Cuevas S, Marin M, Gabaldon-Ojeda M, Klett-Mingo JI, Granado P, Sacristan S, Esteban-Lasso A, Casas JG, Martin ME, González VMM, Royuela M, García-Tuñón I, Ortega Núñez MA, Toledo Lobo MDV. (2024) Histone Acetyl Transferase 1 Is Overexpressed in Poor Prognosis, High-grade Meningeal and Glial Brain Cancers: Immunohistochemical and Aptahistochemical Study. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 72(8-9): 585–599. doi:10.1369/00221554241272341.
5. Gaddameedi JD, Chou T, Geller BS, Rangarajan A, Swaminathan TA, Dixon D, Long K, Golder CJ, Vuong VA, Banuelos S, Greenhouse R, Snyder MP, Lipchik AM, Gruber JJ. (2023) An acetyl-click screening platform identifies small molecule inhibitors of Histone Acetyltransferase 1 (HAT1). *Journal of Medicinal Chemistry* 66(8): 5774–5801. doi:10.1021/acs.jmedchem.3c00039.
6. Klett-Mingo JI, Pinto-Díez C, Cambronero-Plaza J, Carrión-Marchante R, Barragán-Usero M, Pérez-Morgado MI, Rodríguez-Martín E, Toledo-Lobo MDV, González VM, Martín ME. (2022) Potential Therapeutic Use of Aptamers against HAT1 in Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 15(1): 227. doi:10.3390/cancers15010227.
7. Fan P, Zhao J, Meng Z, Wu H, Wang B, Wu H, Jin X. (2019) Overexpressed histone acetyltransferase 1 regulates cancer immunity by increasing programmed death-ligand 1 expression in pancreatic cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 38(1): 47. doi:10.1186/s13046-019-1044-z.