

# Histona acetiltransferasa 1 como marcador pronóstico en tumores de vejiga.

María Marín<sup>1, 2, a</sup>, María Gabaldón<sup>1</sup>, Cristina Coscolin<sup>1</sup>, Lucia Real<sup>1</sup>, Alejandro García-Nafría<sup>1</sup>, Cristina Martínez-Toledo<sup>1</sup>, Leire Fernández-Crippa<sup>3</sup>, Ignacio Antona-Palacios<sup>3</sup>, Elena Vuelta<sup>3</sup>, Ignacio García-Tuñón<sup>3, 4</sup>, Miguel Ángel Ortega<sup>4, 5</sup>, Mar Royuela<sup>3, 4</sup>, José Casas-Martín<sup>1</sup>

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; epigenética; marcador pronóstico; cáncer de vejiga

## Resumen

La identificación de nuevos marcadores pronósticos es clave para mejorar la estratificación clínica y el manejo terapéutico de los tumores sólidos. En este contexto, la epigenética ha adquirido un papel central en la oncología moderna, destacando las alteraciones en enzimas modificadoras de histonas como eventos frecuentes en la progresión tumoral. La histona acetiltransferasa 1 (HAT1), implicada en la acetilación de histonas recién sintetizadas durante el ensamblaje de la cromatina, ha sido asociada con el desarrollo y agresividad de distintos tipos de cáncer. En este estudio se analiza la expresión de HAT1 en tumores de vejiga mediante técnicas inmunohistoquímica, evaluando su posible correlación con parámetros clínico-patológicos de relevancia pronóstica, así como con otros marcadores moleculares, como la metiltransferasa (EZH2) y el receptor de andrógenos. Los resultados muestran un incremento significativo de la señal nuclear de HAT1 en los tumores de mayor invasividad y peor pronóstico. La sobreexpresión de HAT1 se relacionó especialmente con tumores invasivos con menor intervalo libre de enfermedad y mayor mortalidad específica. Además, se observó una correlación positiva entre los niveles de expresión de HAT1 y EZH2 evaluados por inmunodetección en la misma cohorte de muestras tumorales. Estos hallazgos apoyan el papel de HAT1 como potencial marcador pronóstico en cáncer de vejiga y sugieren su interés como posible diana terapéutica en el contexto de la regulación epigenética del cáncer. La integración de HAT1 en futuros paneles de marcadores moleculares podría contribuir a una mejor predicción del comportamiento tumoral y a la personalización de las estrategias terapéuticas.

**Cita:** Marín, María; Gabaldón, María; Coscolin, Cristina; Real, Lucia; García-Nafría, Alejandro; Martínez-Toledo, Cristina; Fernández-Crippa, Leire; Antona-Palacios, Ignacio; Vuelta, Elena; García-Tuñón, Ignacio; Ortega, Miguel Ángel; Royuela, Mar; Casas-Martín, José (2026) Histona acetiltransferasa 1 como marcador pronóstico en tumores de vejiga. 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): e202603fp004. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e202603fp004](https://dianas.web.uah.es/journal/e202603fp004) <https://dianas.web.uah.es/journal/e202603fp004>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © Marín M, Gabaldón M, Coscolin C, Real L, García-Nafría 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 identificación de nuevos marcadores moleculares con valor pronóstico y potencial terapéutico resulta esencial para mejorar la identificación de subgrupos pronósticos y optimizar las estrategias clínicas, especialmente en tumores con comportamiento biológico heterogéneo como el cáncer de vejiga [1,2].

En los últimos años, la epigenética ha adquirido un papel central en oncología, ya que las alteraciones epigenéticas modulan la expresión génica sin cambiar la secuencia de ADN y contribuyen a procesos clave como proliferación, invasión, metástasis y respuesta al tratamiento [3,4]. Entre estos mecanismos destaca la modificación de histonas, especialmente la acetilación, regulada por el equilibrio entre histonas acetiltransferasas (HATs) y desacetilasas (HDACs) [5].

La histona acetiltransferasa 1 (HAT1), una HAT de tipo B implicada en la acetilación de histonas recién sintetizadas y en el ensamblaje de la cromatina, se ha relacionado recientemente con la progresión tumoral y el mal pronóstico en distintos cánceres [6-10]. En particular, su posible asociación con tumores más agresivos y su relación con otros reguladores epigenéticos, como la metiltransferasa EZH2, refuerzan el interés por estudiar su utilidad como marcador pronóstico y su potencial como diana terapéutica en tumores de vejiga [11-13].

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo sobre muestras de tejido tumoral incluidas en parafina procedentes de pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga y cáncer de mama. Las muestras fueron obtenidas de los servicios de Anatomía Patológica de distintos hospitales, contando con la aprobación de los correspondientes Comités de Ética, y seleccionadas en función de la disponibilidad de datos clínico-patológicos y seguimiento adecuado. Se analizaron 64 muestras de tumores de vejiga (carcinoma urotelial), clasificadas por grado en G1 (n=6), G2 (n=22) y G3 (n=34) y por estadio Ta (n=13), T1 (n=28), T2 (n=14), T3 (n=7) y T4 (n=2).

La expresión de HAT1, EZH2, del receptor de andrógenos (AR), y del marcador de proliferación PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen; clon PC10) se analizó mediante técnicas inmunohistoquímicas estándar. Las secciones histológicas fueron desparafinadas, sometidas a recuperación antigénica y bloqueadas para la inhibición de uniones inespecíficas, incubándose posteriormente con los anticuerpos primarios correspondientes. La detección se realizó mediante sistemas de revelado cromogénico y contrateñido con hematoxilina. La evaluación del marcaje inmunohistoquímico se llevó a cabo considerando la localización subcelular y la intensidad de la señal, con especial atención a la expresión nuclear de HAT1. Los resultados se correlacionaron con parámetros clínico-patológicos relevantes, incluyendo invasividad tumoral, grado de diferenciación, enfermedad recidivante y mortalidad. El análisis estadístico se realizó empleando pruebas no paramétricas adecuadas al tipo de variable y al tamaño muestral, considerándose estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Las escasas zonas de tejido no neoplásico presentes en muestras de tumores no invasivos (Ta) mostraron un marcaje citosólico escaso para HAT1 en las células adluminales. Al analizar la relación entre HAT1 y la evolución clínica de la enfermedad, los tumores invasivos mostraron una señal nuclear significativamente mayor que los tumores no invasivos (Figs. 1, 2A). EZH2 se localizó principalmente en el núcleo, con una distribución homogénea, y también se observó marcaje citoplasmático. El marcaje para EZH2 fue más intenso en tumores invasivos T2 y T3 que en tumores menos invasivos (Ta y T1) (Fig. 1). Pocos tumores mostraron señal nuclear para receptor de andrógenos (AR), que se observó fundamentalmente en algunos tumores de grado T3 (Fig. 1).

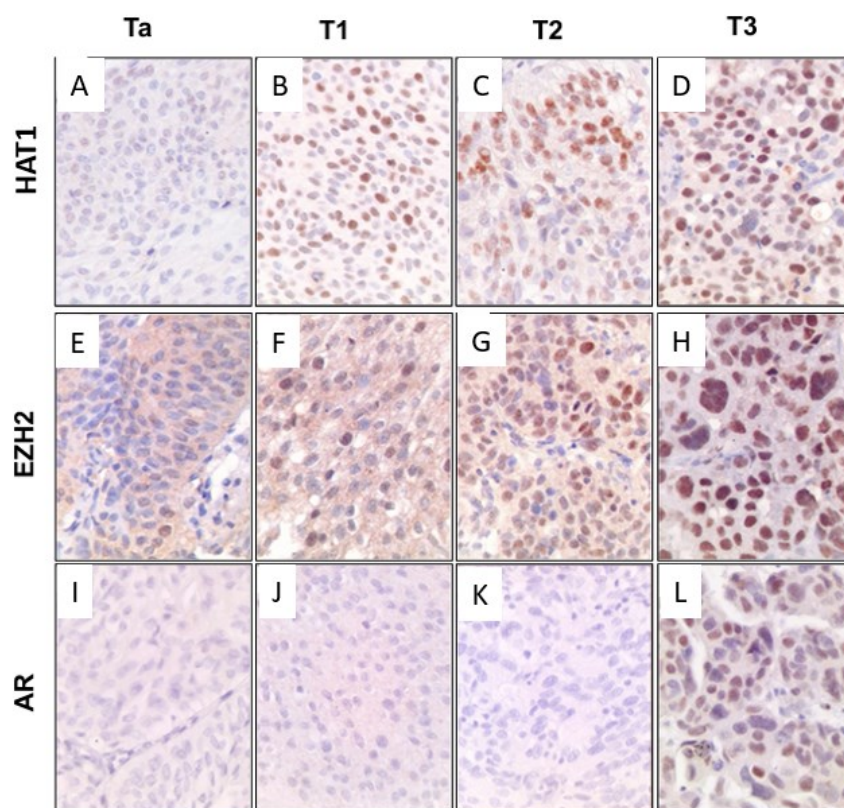


Figura 1. Inmunomarcaje de HAT1, EZH2 y AR en tumores uroteliales con distintos grados de invasión al diagnóstico (T). A, E, I: tumor no invasivo (Ta), señal tenue para HAT1, ausencia de marcaje para AR y señal predominantemente citosólica para EZH2. B, F, J: tumor invasivo T1, marcaje nuclear positivo para HAT1, ausencia de marcaje para AR y señal citosólica con componente nuclear débil para EZH2. C, G, K: tumor T2, señal nuclear para HAT1, EZH2 nuclear y citosólica, y marcaje negativo para AR. D, H, L: tumor invasivo T3, señal nuclear intensa para HAT1 (con componente citosólico), señal intensa para EZH2 y marcaje moderado para AR. Aumento: 400×

Según la invasividad (T), observamos una elevación de la señal nuclear de HAT1 estadísticamente significativa en los tumores T1, T2 y T3 con respecto a los tumores no invasivos, sin diferencias significativas entre T2 y T3 (Fig. 2B). Al agrupar los tumores en función del grado de diferenciación, observamos que la señal nuclear de HAT1 fue significativamente mayor en tumores G3 que en tumores G2 y G1, sin diferencias significativas entre estos dos últimos grupos (Fig. 2C). En función de la enfermedad recidivante, se observó que la señal nuclear de HAT1 era mayor en aquellos tumores que presentaban recidivas en comparación con los tumores con remisión durante el tiempo de estudio (Fig. 2D). Observamos una correlación inversa y significativa entre el intervalo libre de enfermedad (ILE) y los niveles de HAT1, de manera que aquellos pacientes con ILE más cortos mostraron niveles de HAT1 más elevados (Fig. 2E). Al analizar el evento de muerte (exitus), los pacientes fallecidos a causa del tumor mostraron niveles de HAT1 nuclear significativamente más elevados que aquellos que permanecieron vivos durante el tiempo de estudio (Fig. 2F). Al analizar el índice de proliferación celular, se observa que aquellos tumores con mayores niveles proliferativos presentaban, de forma significativa, mayores niveles de señal nuclear de HAT1, como demuestran los estudios de inmunohistoquímica para PCNA y su análisis estadístico. No se encontró asociación significativa entre los niveles de HAT1 y la edad al diagnóstico, ni con el tipo histológico del tumor (sólido, mixto o papilar).

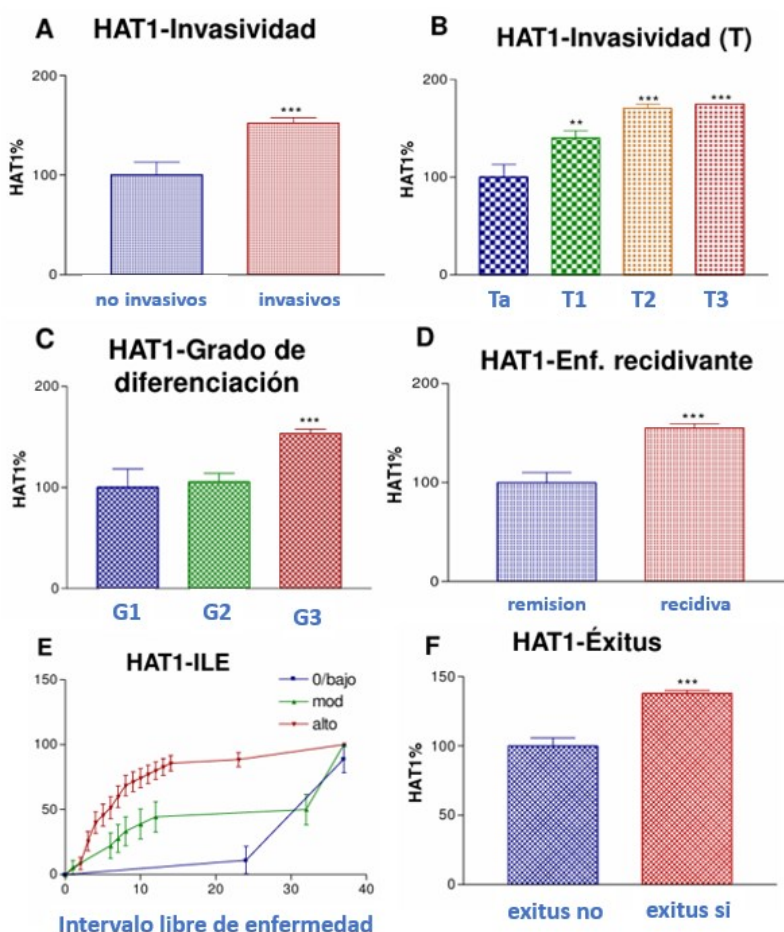


Figura 2. Representación gráfica de la correlación entre la expresión nuclear de HAT1 con distintos parámetros clínicos. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  frente al control. B, C: test de Bonferroni. A, D, F: test de Mann-Whitney. E: test log-rank.

## Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio confirman que la sobreexpresión nuclear de HAT1 se asocia de forma consistente con parámetros clínico-patológicos indicativos de peor pronóstico en cáncer de vejiga. En nuestra serie, niveles elevados de HAT1 se correlacionan con mayor invasividad, peor diferenciación histológica, recidiva y menor intervalo libre de enfermedad, así como con mayor mortalidad específica, lo que refuerza el papel emergente de HAT1 como marcador pronóstico en tumores sólidos [4-8]. Estos hallazgos son coherentes con estudios previos que describen una implicación directa de HAT1 en la progresión tumoral, la regulación del ciclo celular y la estabilidad genómica, así como con su asociación a tumores más agresivos y pobremente diferenciados en distintos modelos tumorales [4,7,8]. La localización predominantemente nuclear observada en los tumores más avanzados sugiere además un papel funcional de HAT1 en la regulación epigenética activa de la cromatina tumoral.

El análisis conjunto de HAT1 con EZH2 se justifica por la relación funcional descrita entre ambos reguladores epigenéticos. EZH2 se ha relacionado ampliamente con progresión tumoral y mal pronóstico en cáncer urotelial, y se ha propuesto que HAT1 puede contribuir a la estabilidad y/o actividad de EZH2 en células tumorales [9-11]. En este estudio, se observó una correlación positiva entre los niveles de expresión de HAT1 y EZH2 evaluados por inmunodetección en la misma cohorte de muestras tumorales, de modo que los casos con mayor expresión de HAT1 tendieron a presentar también mayor EZH2. Dado las determinaciones se realizaron de forma independiente (sin doble tinción), estos hallazgos apoyan una asociación a nivel tumoral, aunque no permiten inferir colocalización celular. En conjunto, el aumento de EZH2 en tumores más invasivos y su asociación paralela con HAT1 respaldan la hipótesis de un eje epigenético coordinado que favorece un fenotipo tumoral más agresivo.

Aunque la expresión de AR fue limitada en nuestra serie y no mostró una correlación clara con HAT1, su presencia en algunos tumores de mayor invasividad sugiere un posible papel en subgrupos específicos de pacientes, que debería explorarse en estudios con mayor tamaño muestral. En conjunto, estos resultados apoyan que HAT1, especialmente en combinación con EZH2, podría constituir un marcador pronóstico de utilidad y una potencial diana terapéutica en cáncer de vejiga [1-3,11].

## Bibliografía

1. Cairns BR. The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters. *Nature*. 2009;461:193–198.
2. Weichenhan D, Plass C. The evolving epigenome. *Hum Mol Genet*. 2013;22:R1–R6.
3. Sterner DE, Berger SL. Acetylation of histones and transcription-related factors. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000;64:435–459.
4. Parthun MR. Hat1: the emerging cellular roles of a type B histone acetyltransferase. *Oncogene*. 2007;26:5319–5328.
5. Nagarajan P, Ge Z, Sirbu B, et al. Histone acetyltransferase 1 is essential for mammalian development, genome stability, and the processing of newly synthesized histones H3 and H4. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003518.
6. Ortega MA, De León-Oliva D, García-Montero C, Fraile-Martínez O, Liviu Boaru D, Toledo Lobo MV, García-Tuñón I, Royuela M, García-Hondurilla N, Bujan J, Guijarro LG, Alvarez-Mon M, Alvarez-Mon MA. Understanding HAT1: a comprehensive review of noncanonical roles and connection with disease. *Genes* 2023;14(4): 915.
7. Bargiela-Cuevas S, Marin M, Gabaldon-Ojeda M, Klett-Mingo JI, Granado P, Sacristan S, Esteban-Lasso A, Casas JG, González V, Royuela M, Martin ME, , García-Tuñón I , Ortega Núñez MA, and Toledo Lobo MV. Histone Acetyl Transferase 1 Is Overexpressed in Poor Prognosis, High-grade Meningeal and Glial Brain Cancers: Immunohistochemical and Aptahistochemical Study. *J Histochem Cytochem* 2024;72(8-9):585-599
8. Min J, Zaslavsky A, Fedele G, et al. An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor- $\kappa$ B. *Nat Med*. 2010;16:286–294.
9. Seiden-Long IM, Brown KR, Shih W, et al. Transcriptional targets of the Wnt pathway in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2006;66:8213–8222.
10. Xue L, Yang K, Newmark H, et al. Histone acetyltransferase 1 promotes tumor progression and predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2014;105:116–123.
11. Pogribny IP, Tryndyak VP, Muskhelishvili L, et al. Tumor-promoting environment modulates histone acetylation and methylation patterns in hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2007;46:1500–1509.
12. Zhou J, Roh JW, Bae S, et al. Histone acetyltransferase HAT1 promotes tumor progression and regulates EZH2 stability in cancer cells. *Oncogene*. 2016;35:415–426.
13. Capone F, Guerriero E, Sorice A, et al. Epigenetic regulation in bladder cancer: emerging roles of histone-modifying enzymes as biomarkers and therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2023;24:11234.