

Demostrada la participación del gen *NCAPH* en el mal pronóstico y evolución del cáncer de mama de tipo luminal A.

- La última publicación del grupo dirigido por Jesús Pérez Losada, uno de los investigadores principales del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca) demuestra la importancia de *NCAPH* en la progresión del cáncer de mama luminal A, resaltando su papel no solo como un marcador de mal pronóstico, sino también como un participante activo en la mala evolución de la enfermedad.
- Este hallazgo proporciona un entendimiento más profundo de los mecanismos moleculares subyacentes en este subtipo de cáncer de mama y abre la puerta a un tratamiento más personalizado.
- El propósito de este estudio es perfeccionar la clasificación de los tumores de mama luminales A para determinar con exactitud aquellos casos con un riesgo elevado de recaída, tanto a corto plazo –donde inusualmente se presentan debido a su generalmente favorable pronóstico– como, de manera particular, a largo plazo. Esta iniciativa se origina en la constatación de que este subtipo de cáncer de mama es propenso a recidivas más allá de los 10 años posteriores al diagnóstico inicial. De esta forma, se busca que los pacientes diagnosticados con un tumor luminal A en etapa temprana puedan recibir beneficios de la quimioterapia desde el inicio, y en aquellos con más riesgo de recaída a más largo plazo, extender la duración de la quimioprevención secundaria.

Este estudio ofrece perspectivas prometedoras para la aplicación en la medicina personalizada del tratamiento del cáncer de mama luminal A. Se ha descubierto que los niveles de expresión del gen que codifica la proteína *NCAPH*, esencial para la correcta condensación de los cromosomas durante la mitosis celular, junto con otros nueve genes vinculados a su sobreexpresión, conforma una firma genética relacionada con un pronóstico desfavorable en este subtipo de cáncer. Esta asociación se corroboró mediante la utilización de modelos animales genéticamente modificados y el análisis epidemiológico retrospectivo en diferentes grupos de pacientes. Estos hallazgos sientan las bases para un estudio

prospectivo de validación que, de confirmar la eficacia de esta firma genética, allanaría el camino hacia su implementación en la práctica clínica.

Generalmente, el tumor luminal A, al estar asociado con un buen pronóstico, recibe un tratamiento menos agresivo. Sin embargo, existe un porcentaje de estos tumores que mostrará una evolución desfavorable. Estos marcadores podrían utilizarse para identificar a pacientes con este tipo de tumor de mala evolución que se beneficiarían de tratamientos más agresivos desde el inicio, mejorando así las estrategias terapéuticas y los resultados de salud para este grupo de pacientes.

La herramienta PAM50 es esencial para clasificar de manera más exacta los tumores de mama, contribuyendo significativamente a la mejora del pronóstico de la enfermedad. Esta herramienta facilita una clasificación molecular detallada de los tumores de mama, lo que incluye la capacidad de diferenciar con alta fidelidad entre los subtipos luminales A y B. Los tumores reclasificados como luminales B tienen un peor pronóstico, por tanto, es importante administrar un tratamiento más agresivo desde el inicio, habitualmente quimioterapia- Esta misma estrategia debe tomarse con aquellos tumores luminales A que se identifiquen como de mal pronóstico. Esta investigación ha buscado, en definitiva, afinar esta clasificación identificando marcadores específicos que señalen un mal pronóstico dentro de los tumores luminales A clasificados por PAM50, para así optimizar las decisiones terapéuticas de inicio y mejorar el manejo de pacientes con riesgo de recaída. Como señala del Dr. Pérez Losada "La identificación de un conjunto de genes asociados a altos niveles de NCAPH permite distinguir entre tumores luminales A con peor evolución, ofreciendo así nuevas vías para el desarrollo de estrategias de tratamiento personalizadas que podrían mejorar significativamente los resultados en pacientes". Los experimentos se basaron en la hipótesis de que la sobreexpresión de NCAPH podría no solo ser un indicador de mala evolución, sino también desempeñar un rol oncogénico activo en el cáncer de mama. El estudio se inició demostrando la actividad oncogénica de NCAPH en ratones transgénicos, los cuales desarrollaron tumores a largo plazo, evidenciando por primera vez el papel oncogénico de esta proteína. Además, al

cruzar estos ratones con otros que desarrollaban tumores de mama, se observó que la descendencia presentaba tumores de mayor agresividad y resistencia al tratamiento. Se observó que los niveles elevados de NCAPH en pacientes se asocian con una peor evolución en tumores luminales A y en los B de tipo HER2+, pero no en el resto de subtipos de cáncer de mama (luminal B, HER2-enriquecido y triple negativo basal). En cultivos celulares de cáncer de mama luminal A, la sobreexpresión de NCAPH condujo igualmente a un comportamiento más agresivo de las células y una mayor resistencia al tratamiento. Además, se demostró que los tumores en ratones transgénicos que sobreexpresan NCAPH son más agresivos y resistentes al tratamiento. Utilizando una técnica estadística avanzada, el modelo de regresión LASSO multivariante, se identificó un grupo de genes que se correlacionan con los niveles de NCAPH y se asocian a un mal pronóstico de la enfermedad en ratones. La relevancia de estos hallazgos se confirmó posteriormente en tres bases de datos de pacientes diferentes.

Esta investigación multidisciplinaria representa un avance significativo en la comprensión y tratamiento del cáncer de mama luminal A, resaltando la importancia de la colaboración entre diversas disciplinas y especialidades. Gracias a esta sinergia, se han logrado obtener evidencias cruciales sobre el impacto de la proteína NCAPH en el cáncer de mama luminal A. En concreto, el trabajo ha involucrado a expertos de la Universidad Complutense, con el grupo de la Dra. Sonia Castillo-Lluva, co-directora del estudio, el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, la Universidad de Salamanca, y el Lawrence Berkeley National Laboratory. El estudio ha sido publicado en la revista biomédica "Clinical and Translational Medicine", que cuenta con un último factor de impacto de 10.6 (Web of Science). Este trabajo destaca la importancia de la cooperación multidisciplinaria en el avance de la comprensión y el tratamiento del cáncer de mama.

La referencia de la publicación es:

Mendiburu-Eliçabe M, García-Sancha N, Corchado-Cobos R, Martínez-López A, Chang H, Hua Mao J, Blanco-Gómez A, García-Casas A, Castellanos-Martín A, Salvador N,



Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(Universidad de Salamanca-CSIC)
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca (España)
Tel.: 923 294720
www.cicancer.org

Jiménez-Navas A, Pérez-Baena MJ, Sánchez-Martín MA, Abad-Hernández MDM, Carmen SD, Claros-Ampuero J, Cruz-Hernández JJ, Rodríguez-Sánchez CA, García-Cenador MB, García-Criado FJ, Vicente RS, Castillo-Lluva S, Pérez-Losada J. NCAPH drives breast cancer progression and identifies a gene signature that predicts luminal a tumour recurrence. *Clin Transl Med.* 2024 Feb;14(2):e1554. doi: 10.1002/ctm2.1554. PMID: 38344872; PMCID: PMC10859882.