

## La sobreexpresión del gen *SNAI2* en el estroma se asocia con un mal pronóstico en el cáncer de mama luminal B HER2-positivo

- El grupo dirigido por [Jesús Pérez Losada](#), investigador principal en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC; centro mixto de la Universidad de Salamanca y del CSIC) y de [Sonia Castillo Lluva](#) de la Universidad Complutense de Madrid han confirmado la importancia del gen *SNAI2* en el estroma tumoral en la progresión del cáncer de mama y el pronóstico de las pacientes.

De forma global, las células tumorales se desarrollan y crecen rodeadas de otras células no tumorales que forman lo que se denomina el estroma tumoral. Este está formado por diferentes tipos celulares, sobre todo fibroblastos y, en menor medida, distintos tipos de leucocitos (células de la inflamación) y vasos sanguíneos. La función del estroma, cuando se activa y se incrementa su capacidad funcional, es generar nuevos vasos sanguíneos que permitan que a las células tumorales lleguen los nutrientes y el oxígeno para su crecimiento; de este modo, el tumor crece y progresa. Es importante resaltar que el estroma activado no es específico del cáncer, sino que es el mecanismo para crecer de todo tejido normal, como sucede en la cicatrización de las heridas. Tanto las células en proliferación de los tejidos normales como las células tumorales en el cáncer envían señales a su estroma para que éste se active y se generen nuevos vasos sanguíneos que permitan el crecimiento del tejido. La diferencia está en que en el cáncer las señales que las células tumorales envían al estroma son continuas y el estroma está también continuamente activado. Ciertamente, un trabajo clásico del Dr Dvorak, publicado en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* ya en 1986, proponía que los tumores eran "heridas que no terminan nunca la cicatrización".

En el estudio recientemente publicado, en la revista *Cancer Research* por los grupos de Jesús Pérez-Losada del Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer de Salamanca (IBMCC) y de Sonia Castillo Lluva, de la Universidad Complutense de

Madrid, se demuestra que uno de los genes esenciales para mantener el estroma completamente activo es el gen *SNAI2*. En este estudio, en un modelo de ratón que genera cáncer de mama, los autores demuestran que la ausencia de *SNAI2* en el estroma tumoral hace que este se active con más dificultad y cumpla peor su función. Ello, se traduce en una mayor dificultad del tumor para crecer, con una menor proliferación de las células tumorales. Más aún, si se somete a ese estroma a un estrés funcional (es decir, "se le pide" que aumente todavía más su función), lo que se consigue incrementando la actividad oncogénica de las células tumorales, entonces incluso se observa un defecto en la metastatización tumoral. "Ciertamente- incide Jesús Pérez Losada-, a *SNAI2*, se le había relacionado previamente con la diseminación tumoral cuando está activo en las propias células tumorales, pero en este trabajo se demuestra que la insuficiencia estromal por la pérdida de *SNAI2* también se asocia a un defecto en la diseminación tumoral. Todos estos resultados sugieren que la inhibición de *SNAI2* en el estroma podría ser una diana terapéutica de utilidad para el tratamiento del cáncer de mama".

Desde el punto de vista práctico más inmediato, el nuevo estudio también demuestra que el aumento de expresión de *SNAI2* en el estroma de tumores de las pacientes con cáncer de mama, se asocia a mal pronóstico en un subgrupo de ellas, en concreto, en las portadoras de tumores luminales B que son a la vez HER2-positivos. En este punto, conviene recordar que, globalmente, hay cuatro grandes grupos moleculares de cáncer de mama (denominados subtipos intrínsecos), según el patrón de genes que expresan: luminales A, luminales B, enriquecidos en HER2 y basales. Además, los tumores HER2 positivos, que son los que sobreexpresan este receptor, incluyen los enriquecidos en HER2, pero también parte de los tumores luminales lo son (de hecho, hasta un tercio de los tumores HER2 positivos también son luminales). Esta clasificación de los tumores de mama tiene implicaciones prácticas muy importantes, porque según el subtipo intrínseco de tumor, tienen *a priori* mejor o peor pronóstico y requieren de un tratamiento más o menos agresivo. Esta clasificación ha sido esencial para permitir

en los últimos años una práctica clínica más personalizada en el tratamiento del cáncer de mama. En este sentido, -señala Sonia Castillo Lluva- en este estudio se demuestra que las pacientes portadoras de tumores de mama que son a la vez luminales B y HER2 positivos se pueden dividir en dos grupos, según el grado de expresión de la proteína SNAI2 en el estroma tumoral. Así, las pacientes portadoras de tumores con niveles altos de SNAI2 en el estroma se asocian a una peor evolución de la enfermedad. Ello no quiere decir que la sobreexpresión de SNAI2 en el estroma no esté participando en el crecimiento de otros subtipos de cáncer de mama; pero sí que su sobreexpresión donde más repercusión parecería tener a nivel clínico, hasta el punto de llegar a afectar incluso a la evolución y pronóstico de las pacientes, es en las portadoras de este subtipo tumoral, luminal B y HER2 positivo.

El trabajo ha sido posible gracias a la colaboración con investigadores de la Universidad Complutense de Madrid, del Instituto de Investigaciones Sanitarias San Carlos de Madrid, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca (Departamento de Cirugía), grupo de Bioinformática del IBMCC y de los Servicios de Oncología y de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL), de la Universidad de Juntendo de Tokio y del Maine Medical Center Research Institute de EE. UU.

Enlace del artículo:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7718390/>

<https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/23/5216>