



P-21 - NICOTINAMIDA N-METILTRANSFERASA COMO MARCADOR DE PRONÓSTICO CLÍNICO BASADO EN EL ESTUDIO DEL ESTROMA TUMORAL

Carreres Rey, C.¹; Chuliá Peris, L.¹; Rodríguez, M.L.¹; Tamayo Torres, E.¹; Estors Guerrero, M.²; Alcácer García, J.³; Cremades Mira, A.²; Carretero Asunción, J.¹; Galbis Caravajal, J.M.²; Pereda Cervera, J.¹

¹Universidad de Valencia, Valencia; ²Hospital de la Ribera, Alzira; ³Hospital Quirón Valencia/Grupo Hospitalario Quirón, Valencia.

Resumen

Introducción: El cáncer de pulmón es la neoplasia con mayor incidencia y letalidad. Este tipo de cáncer se clasifica según sus características histológicas, destacando el carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Dentro del microambiente tumoral destacan los fibroblastos/miofibroblastos (denominados fibroblastos asociados al cáncer, FACs) del estroma.

Objetivos: Nuestro objetivo ha sido caracterizar estos FACs pulmonares y analizar el papel de la nicotinamida N-metiltransferasa (NNMT) como marcador de pronóstico clínico comparándolo con otros ya descritos como la β -actina del músculo liso (β -SMA).

Métodos: A partir de biopsias quirúrgicas de pacientes de CPNM, hemos aislado y estudiado *in vitro* los fibroblastos del tejido pulmonar normal y tumoral. Hemos analizado la expresión de marcadores β -SMA, NNMT y otros marcadores fibróticos (proteína de activación de fibroblastos FAP, fibronectina FN) en condiciones basales y en respuesta TGF- β 1 durante 72 horas mediante Western blotting y el grado de coexpresión de ambos marcadores mediante inmunofluorescencia. Además, determinamos los niveles de expresión de colágeno (COLA1A) y NNMT por RT-PCR en las mismas condiciones. La migración de ambos grupos de fibroblastos se ha determinado utilizando la técnica de *scratch assay*. Finalmente, se estudiaron las biopsias de estos pacientes mediante inmunohistoquímica y se compararon los resultados obtenidos con el historial clínico de los mismos. Los análisis estadísticos utilizados fueron t-test y en las curvas de Kaplan-Meier, la prueba de Mantel-Cox.

Resultados: Los FAC mostraron una mayor expresión de NNMT, β -SMA, FAP y FN comparado con los fibroblastos normales. Además, en el estudio por RT-PCR se obtuvo una mayor expresión de COLA1A y NNMT cuando provenían de las zonas tumorales o cuando se estimulan con TGF- β 1. Por inmunofluorescencia, se observó en los FAC una elevada coexpresión entre NNMT y β -SMA. En el análisis de la capacidad migratoria, los fibroblastos normales presentaban una mayor migración respecto a los tumorales. Los estudios inmunohistoquímicos de biopsias de los pacientes confirmaron la coexpresión de NNMT y β -SMA en el estroma tumoral. Finalmente, el volumen de tumor ocupado por el estroma y la expresión de NNMT en biopsias se correlacionó con la mala evolución de los pacientes de CPNM.

Conclusiones: LA NNMT podría estar implicada en el fenotipo miofibroblasto y utilizarse como marcador diferencial de los FAC. Además, su presencia en las biopsias de pacientes podría pronosticar la severidad

clínica. Estudios futuros determinarán si la inhibición de esta enzima podría constituir una diana terapéutica.