

La via PIWI/piRNA: paper pronòstic del piR-651 en el Limfoma de Hodgkin clàssic

Anna Cordeiro¹; Anna Gaya²; Marina Díaz-Beyá²; Blanca Gonzalez-Farré³;
Joan Josep Castellano¹; Oriol Caritg¹; Marc Ruiz-Martínez¹;
Sandra Santasusagna¹; Carme Muñoz¹; Dolors Fuster¹; Carmen Martínez²;
Antonio Martínez³; Mariano Monzó¹; Alfons Navarro¹

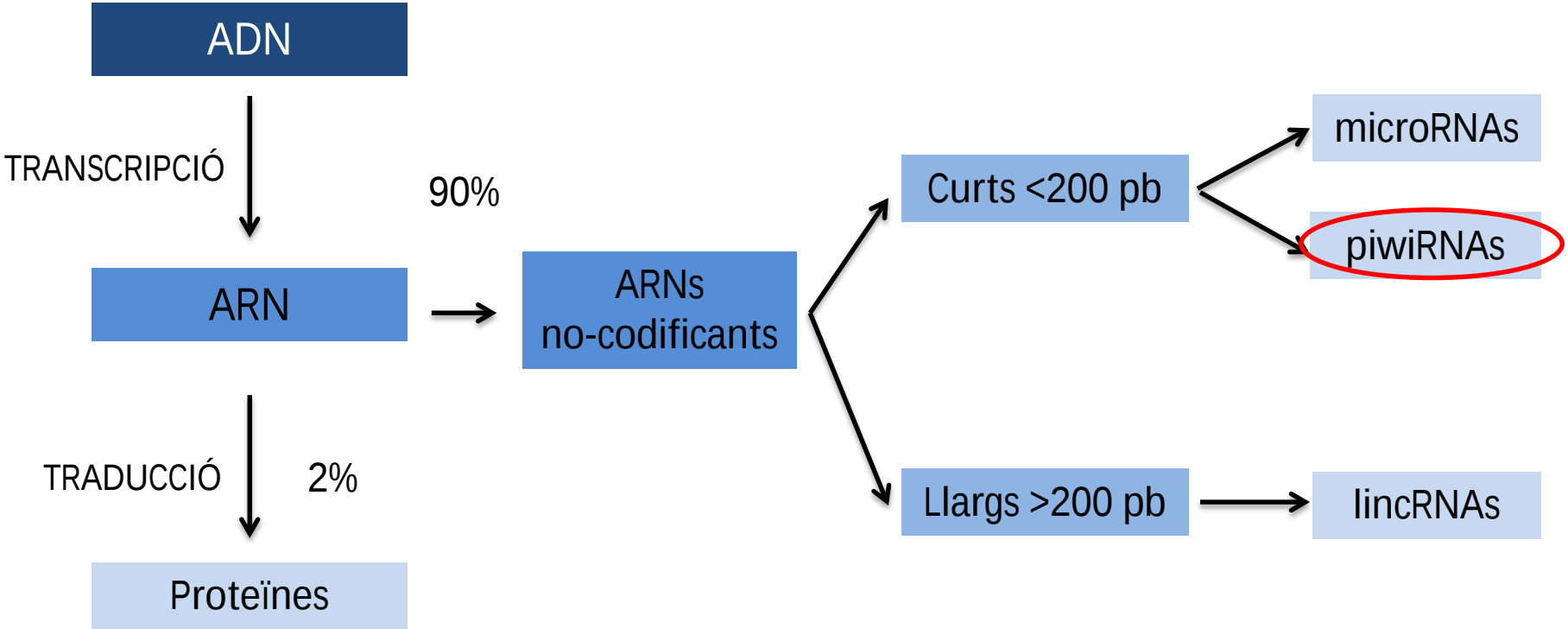
¹ *Laboratori d'Oncologia i Embriologia molecular,
Unitat d'Anatomia humana, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona;*

² *Departament d'Hematologia, Hospital Clínic de Barcelona;*

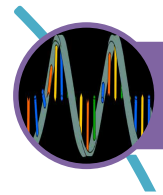
³ *Secció d'Hematopatologia, Hospital Clínic de Barcelona*



Què són els ARNs no codificants?



piwiRNAs

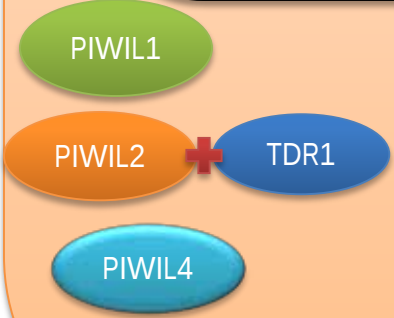
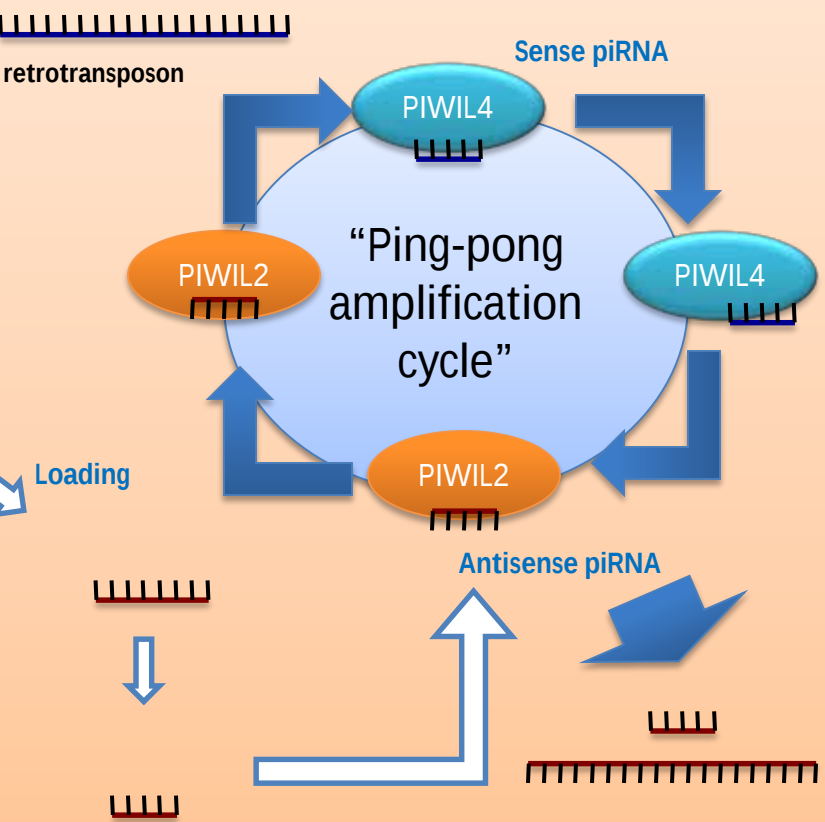
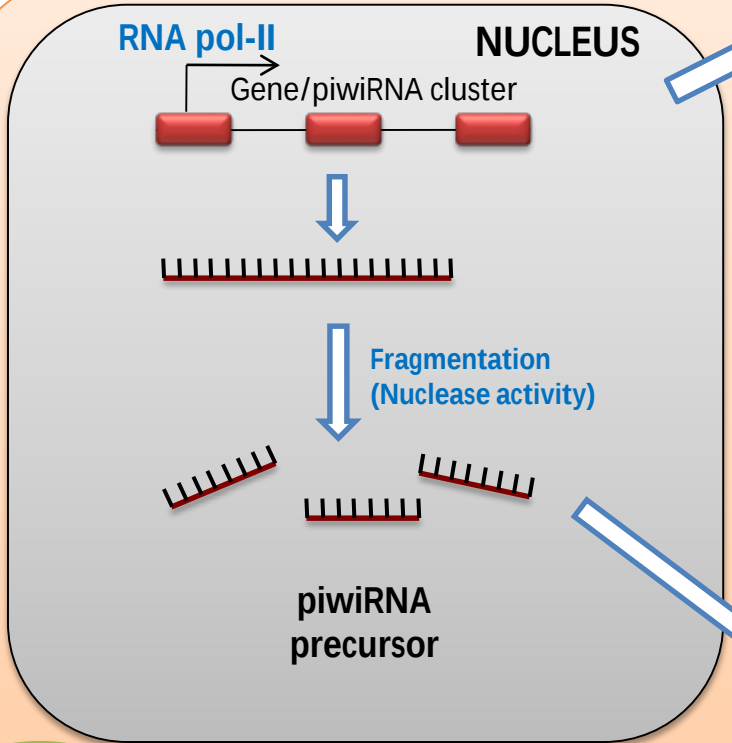


ARNs de cadena simple, 26-32 pb

Biogènesi dels piwiRNAs

Maintains the piwiRNA pool in the cell and inhibits retrotransposons

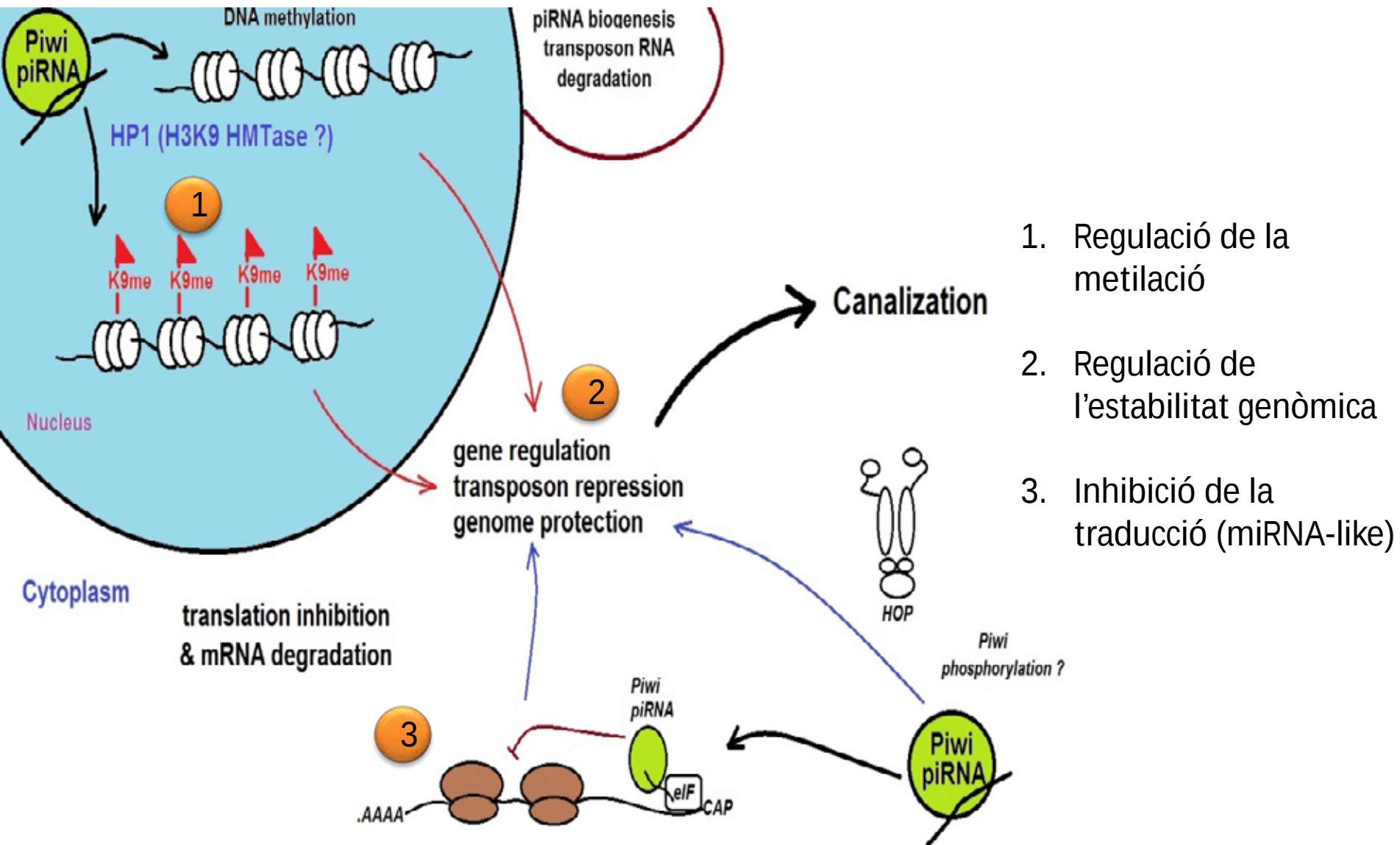
Secondary pathway



Primary pathway

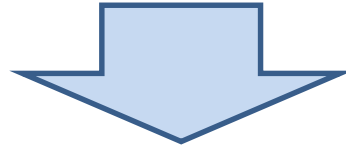
Generates new piwiRNA sequences

Funcions dels piwiRNAs



Hipòtesi i objectius

Hipòtesi: La via PIWI/piRNA es creia que només estava activa en cèl·lules germinals i embrionàries però actualment hi ha evidències que també pot jugar un paper clau en el procés de carcinogènesi.



Objectius:

- Determinar si la via PIWI/piRNA està activa en LHc
- Estudiar el seu possible impacte pronòstic

Pacients i mostres

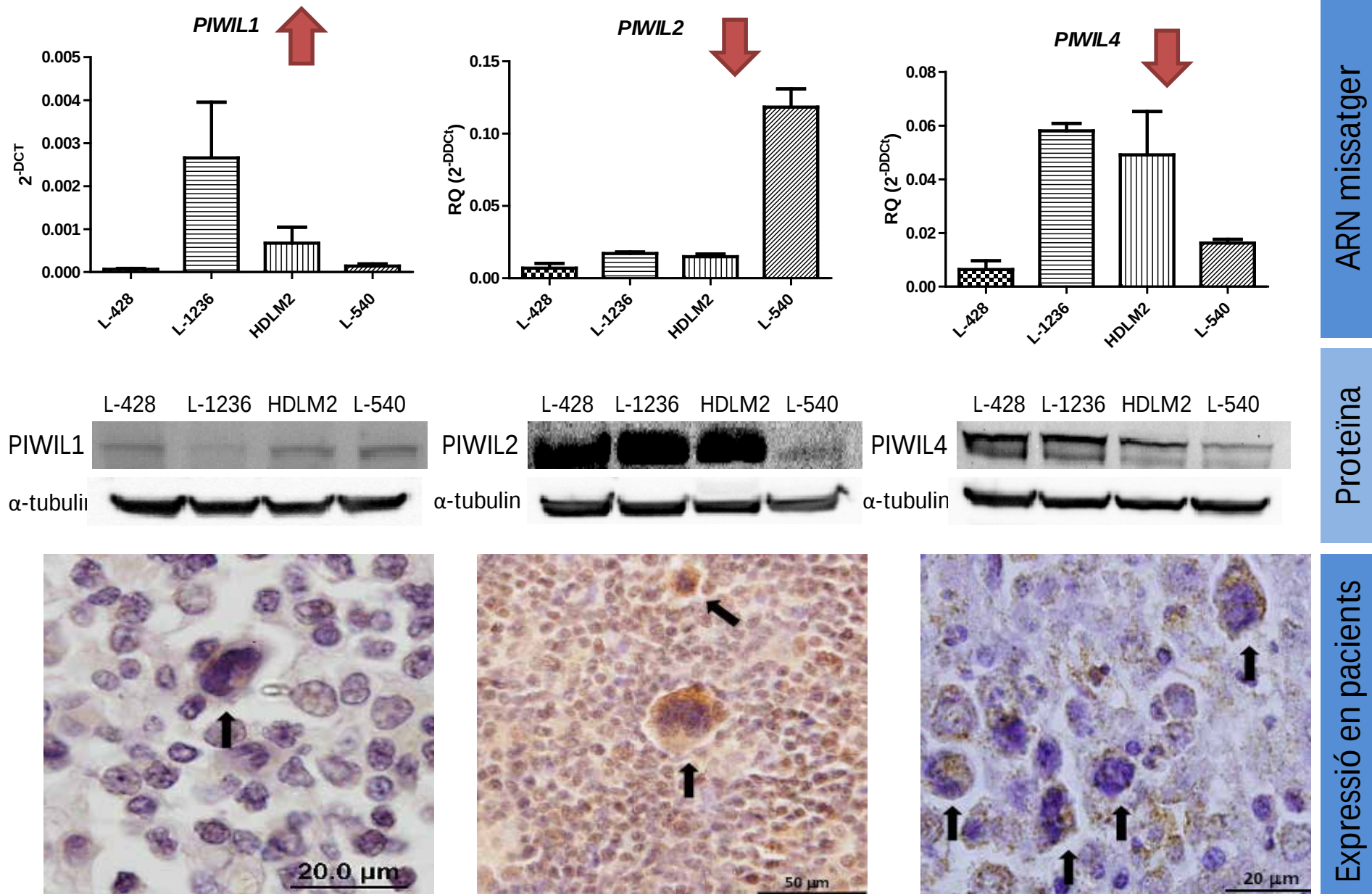
- 94 pacients de LHc (VIH negatius)
- Consentiment informat d'acord amb la Declaració d'Hèlsinki
- 12 ganglis reactius controls
- 11 mostres aparellades de sèrum de pacients
- 10 sèrums sans control
- 4 línies cel·lulars de LHc (L-428, L-1236, HDLM2 i L540)

Mètodes

- PCR a temps real
- Western blot
- Immunohistoquímica
- Hibridació *in situ*

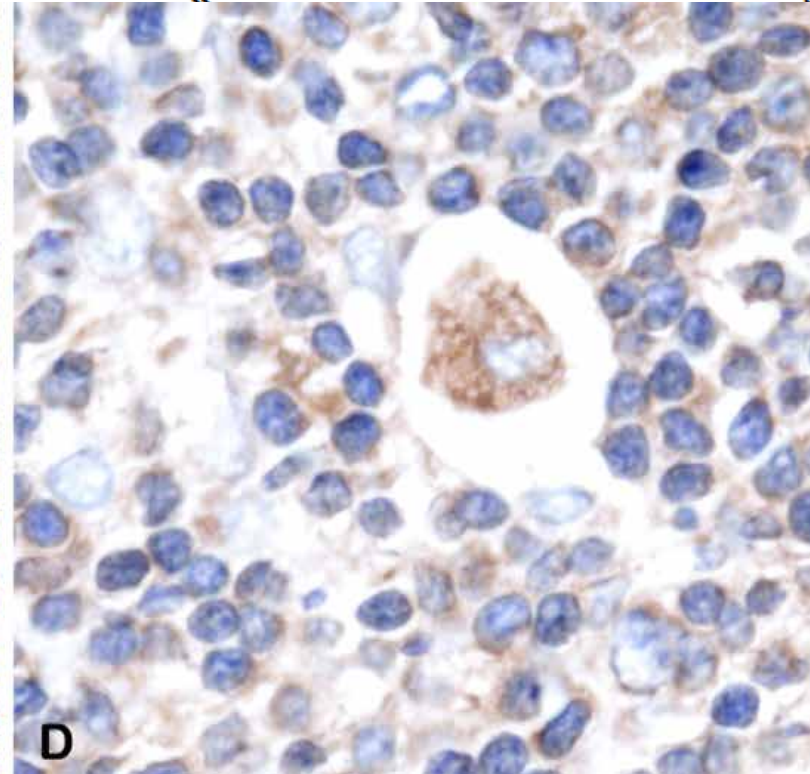
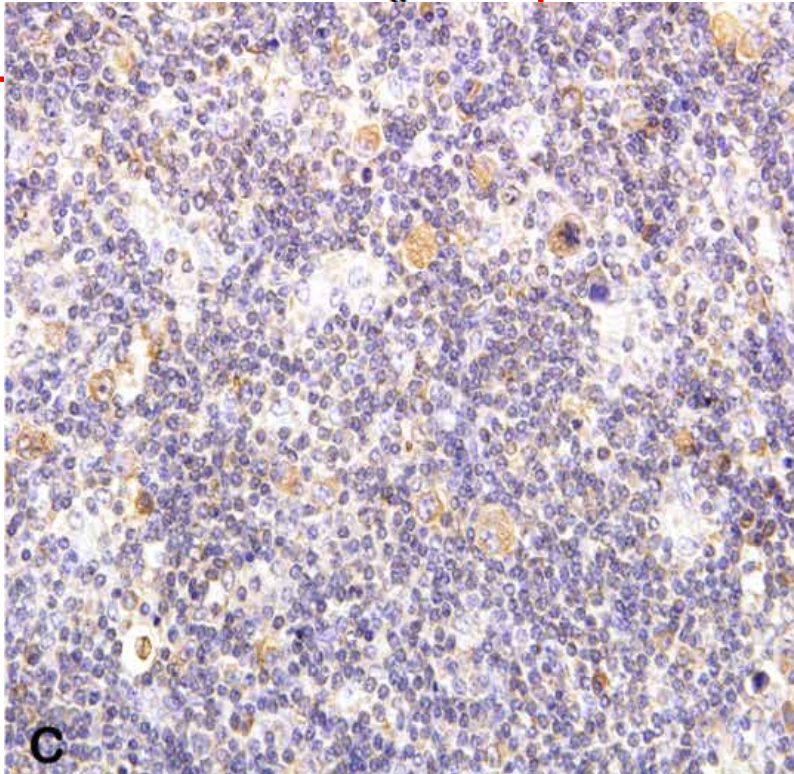
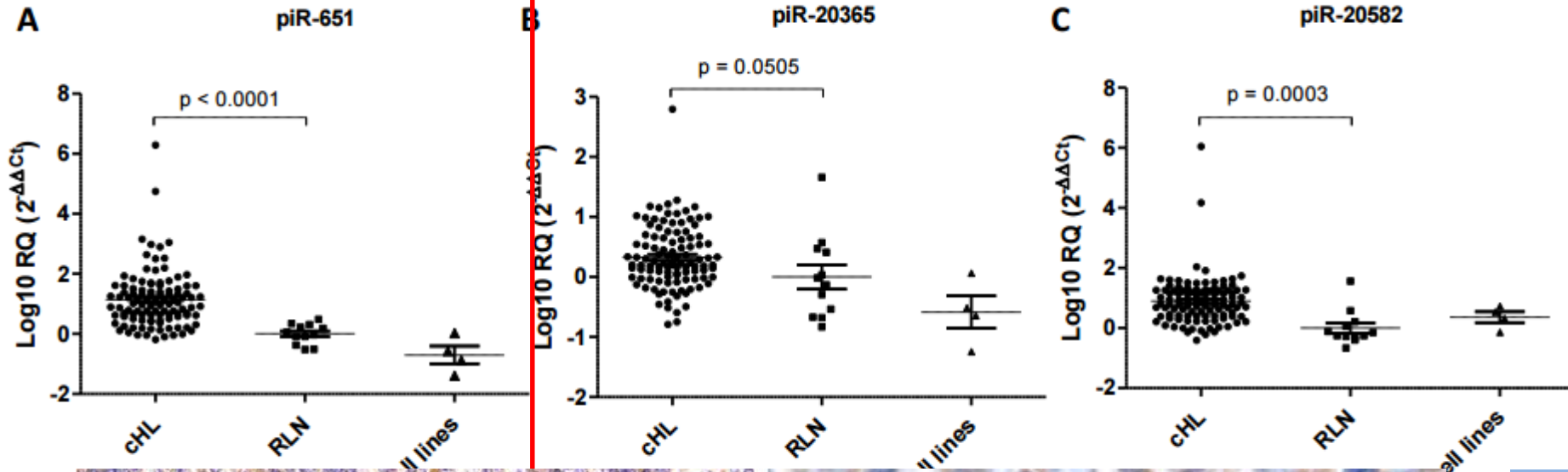
Variable	N=94 (%)
Median age, yrs (range)	34 (15–89)
≤45	68 (72.3)
>45	26 (27.7)
Male sex	45 (47.9)
Histologic subtype	
Nodular sclerosis	61 (64.9)
Mixed cellularity	18 (19.2)
Lymphocyte-rich	6 (6.4)
Lymphocyte-depleted	2 (2.1)
Not classifiable	7 (7.4)
Stage	
I	6 (6.4)
II	51 (54.3)
III	18 (19.1)
IV	19 (20.2)
Presence of B symptoms	38 (40.4)
Presence of Bulky mass	21 (22.3)
Hemoglobin <105 g/L	19 (20.2)
Albumin <40g/L	54 (57.4)
White-cell count > 15,000/mm ³	13 (13.8)
Lymphocyte count <600/mm ³ or <8%	11 (11.7)
EBV	
Positive	28 (29.8)
Negative	49 (52.1)
Unknown	17 (18.1)
First-line treatment	
ABVD ¹	58 (61.7)
MOPPABV ²	27 (28.7)
MOPP ³	4 (4.3)
Other	5 (5.3)

Expressió de les proteïnes PIWI en LHC



Expressió de piwiRNAs en LHc

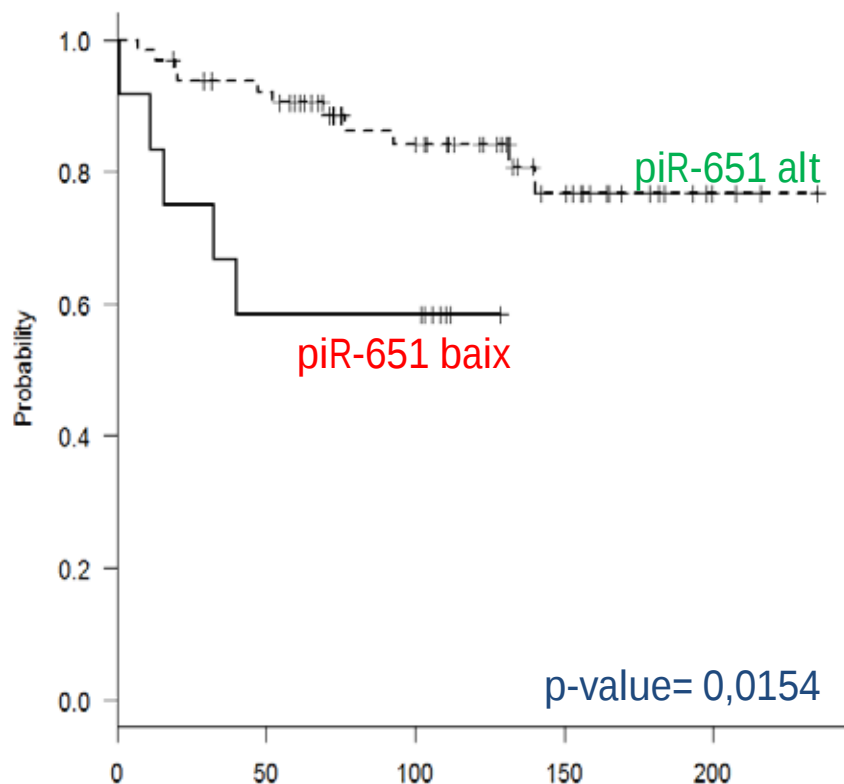
Introducció



Hibridació *in situ*

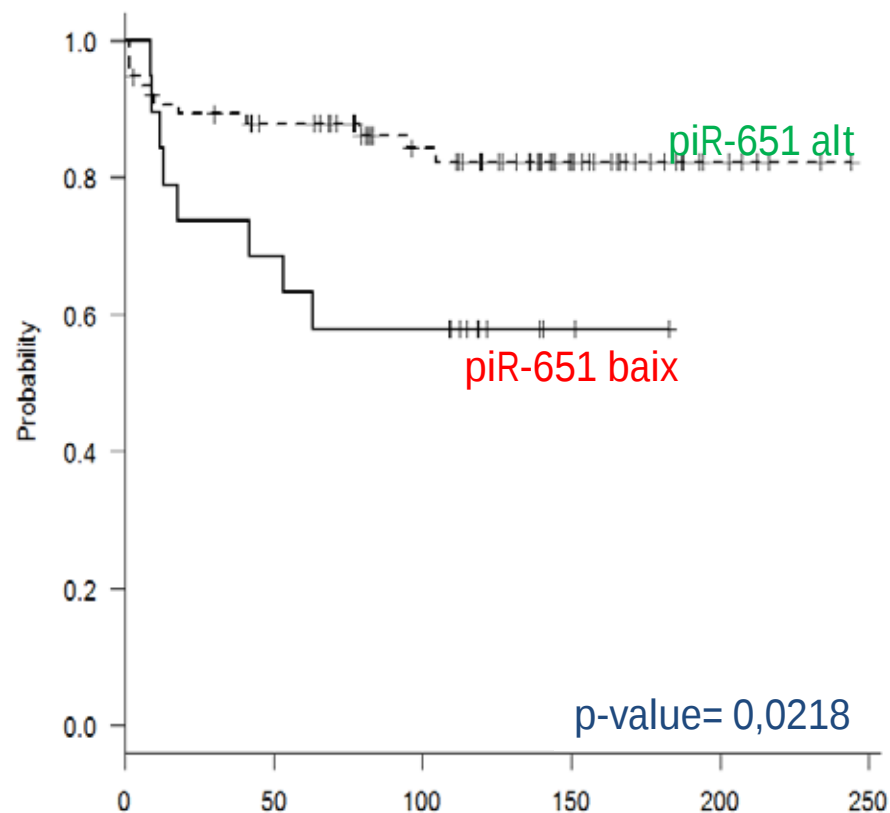
piR-651 com a marcador pronòstic de supervivència

Supervivència lliure de malaltia



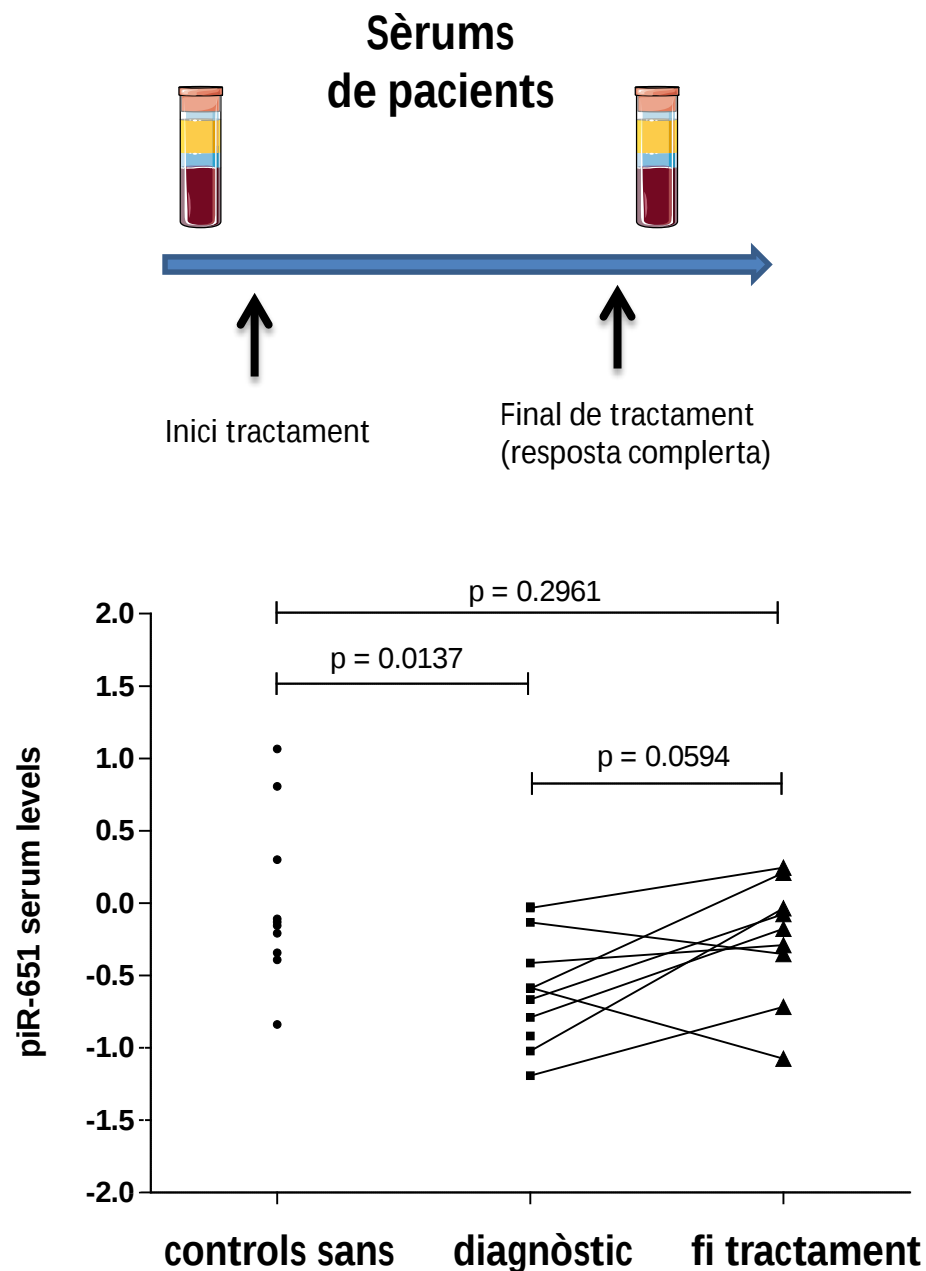
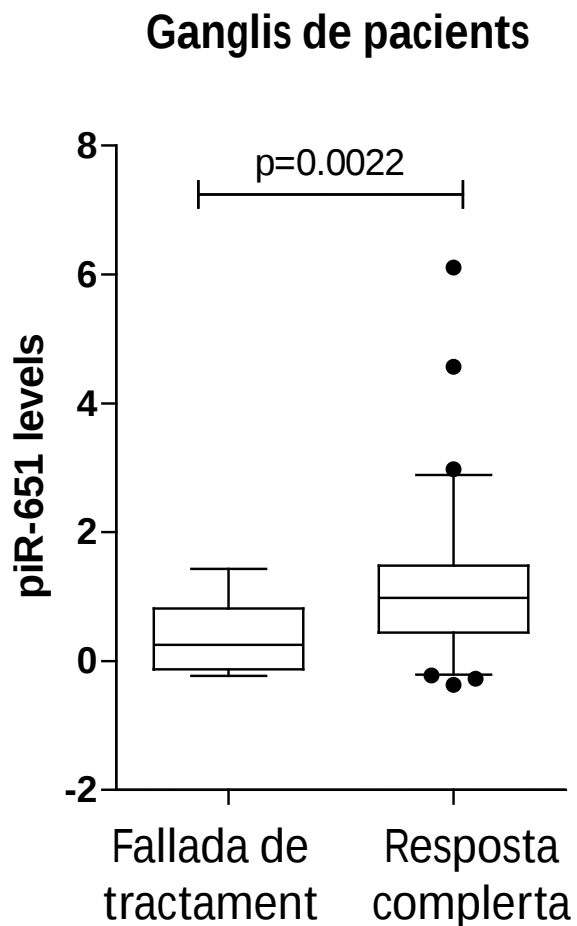
Number at risk					
Low	12	7	7	0	0
High	64	56	38	18	3

Supervivència global



Number at risk					
Low	19	13	11	2	0
High	75	60	43	23	6

piR-651 i resposta a tractament



Conclusions

- La via PIWI/piRNA està activa en el LHc.
- piR-651, piR-20365 i piR-20582 estan sobreexpressats en el LH.
- Nivells baixos de piR-651 s'associen a:
 - Pitjor SLM i SG.
 - Pitjor resposta a tractament.
- L'expressió dels piwiRNAs pot ser detectada en sèrum i els seus nivells canvien al llarg del tractament.
- La via PIWI/piRNA obre un nou camp d'estudi molt prometedor en el LHc.

PiwiRNA-651 as marker of Treatment Response and Survival in Classical Hodgkin Lymphoma

Cordeiro A, Navarro A, Gaya A, Díaz-Beyá M, Gonzalez-Farré B, Castellano JJ, Fuster D, Martínez C, Martínez A, Monzó M

Oncotarget, in press

Departament d'Anatomia Humana

Prof. Mariano Monzó

Dr. Alfons Navarro

Dra. Carme Muñoz

Joan Josep Castellano

Oriol Caritg

Marc Ruiz-Martínez

Sandra Santasusagna

Dolors Fuster

Departament d'Hematologia

Dra. Anna Gaya

Dra. Marina Díaz-Beyá

Dra. Carmen Martínez

Secció d'Hematopatologia

Dra. Blanca González-Farré

Dr. Antonio Martínez



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

Anna Cordeiro Santanach

anna.cordeiro@ub.edu

Oncogens

piR-651: Línies cel·lulars de càncer gàstric, colon, pulmo, mama, cèrvix i fetge

piR-4987, piR-20365, piR-20485 i piR-20582: Càncer de mama

piR-Hep1: Càncer de fetge

piR-823: Mieloma múltiple

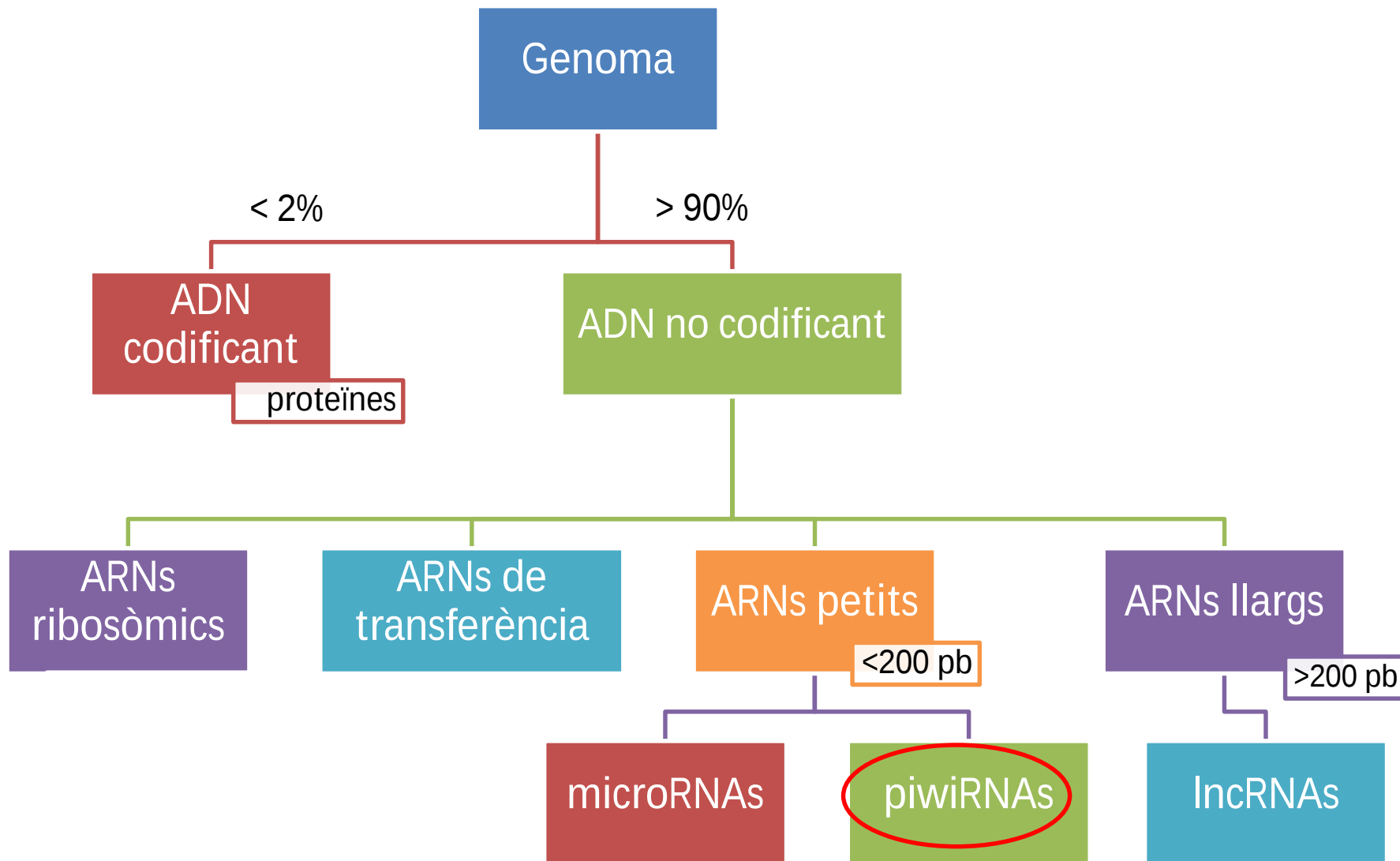
Supressors de tumors

piR-823
Càncer gàstric

Presència cèl·lules circulants

piR-651 i piR-823
Pacients de càncer gàstric

Què són els ARNs no codificants?

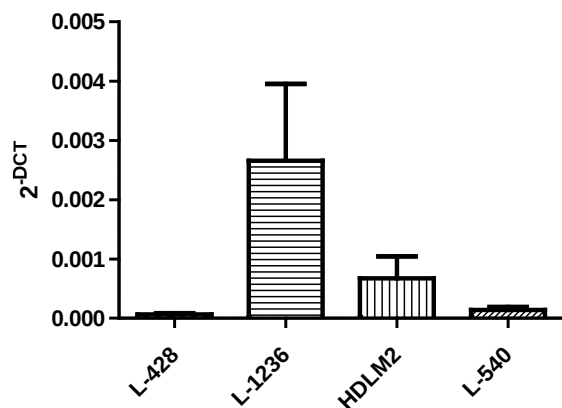
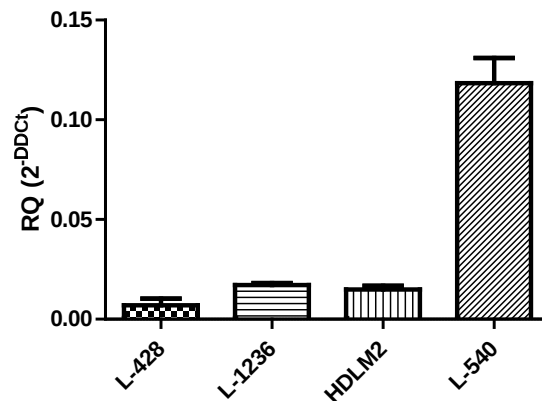
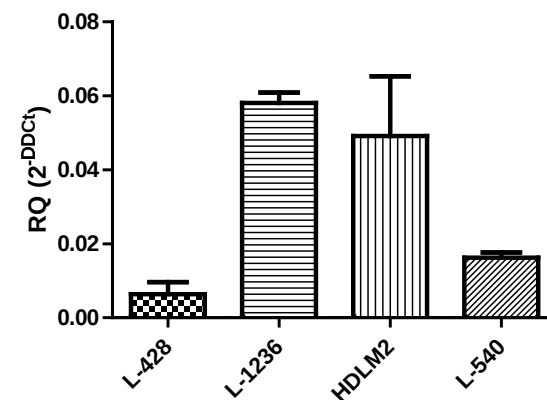


Expressió de les proteïnes PIWI en LHc

ARN missatge

Proteïna

Expressió en pacients

PIWIL1*PIWIL2**PIWIL4*

L-428 L-1236 HDLM2 L-540

PIWIL1

 α -tubulin

L-428 L-1236 HDLM2 L-540

PIWIL2

 α -tubulin

L-428 L-1236 HDLM2 L-540

PIWIL4

 α -tubulin