

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

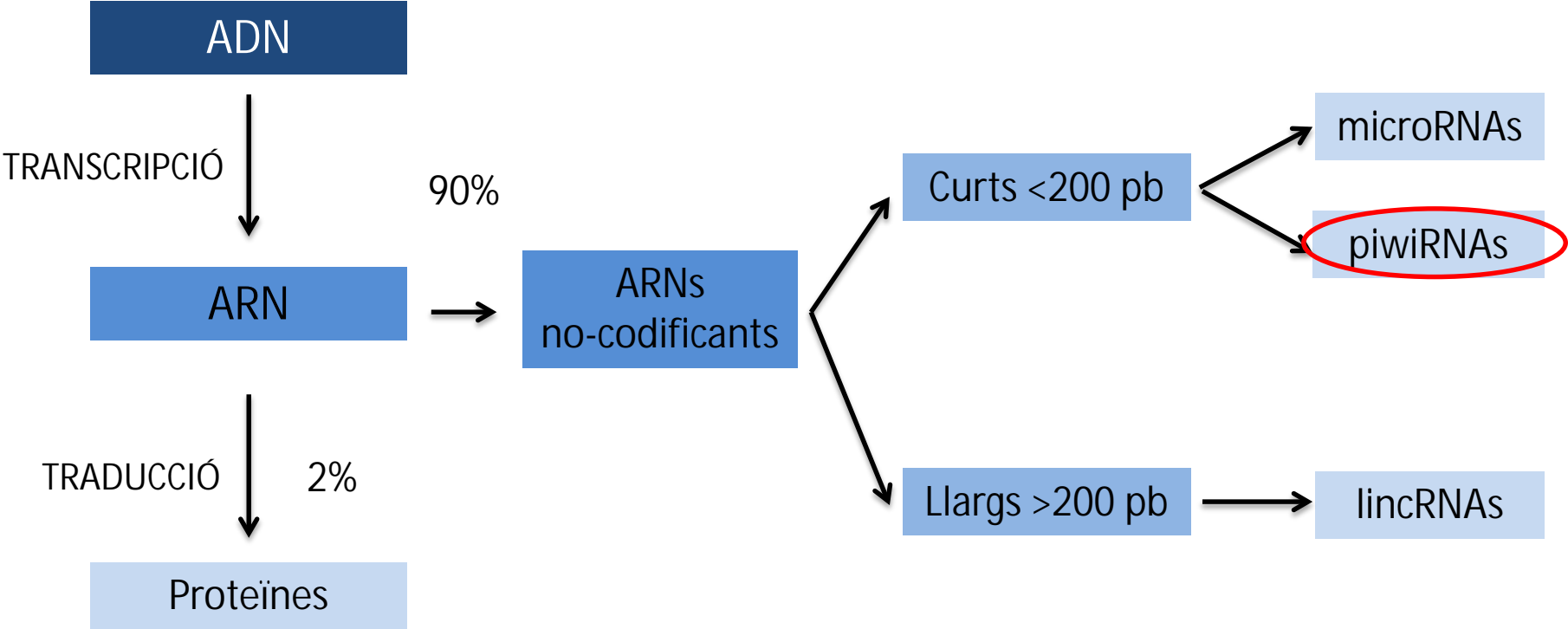
¹ *Laboratori d'Oncologia i Embriologia molecular,
Unitat d'Anatomia humana, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona;*

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

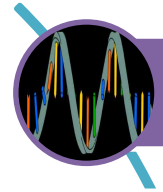
³ *Secció d'Hematopatologia, Hospital Clínic de Barcelona*



Què són els ARNs no codificants?



piwiRNAs

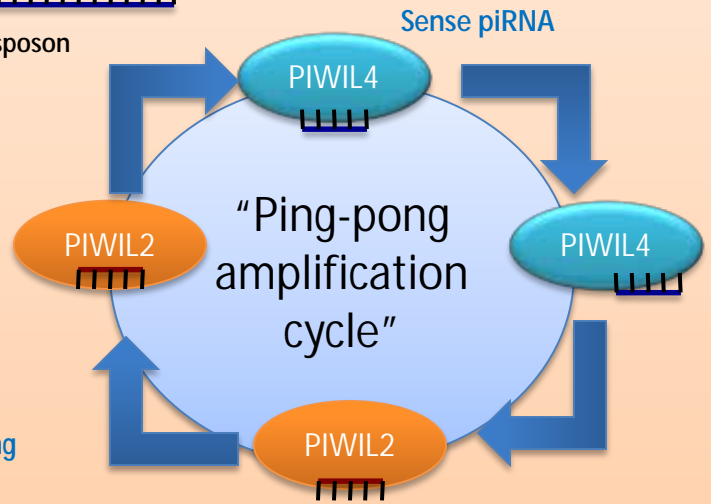
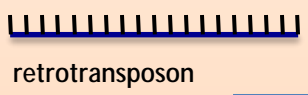
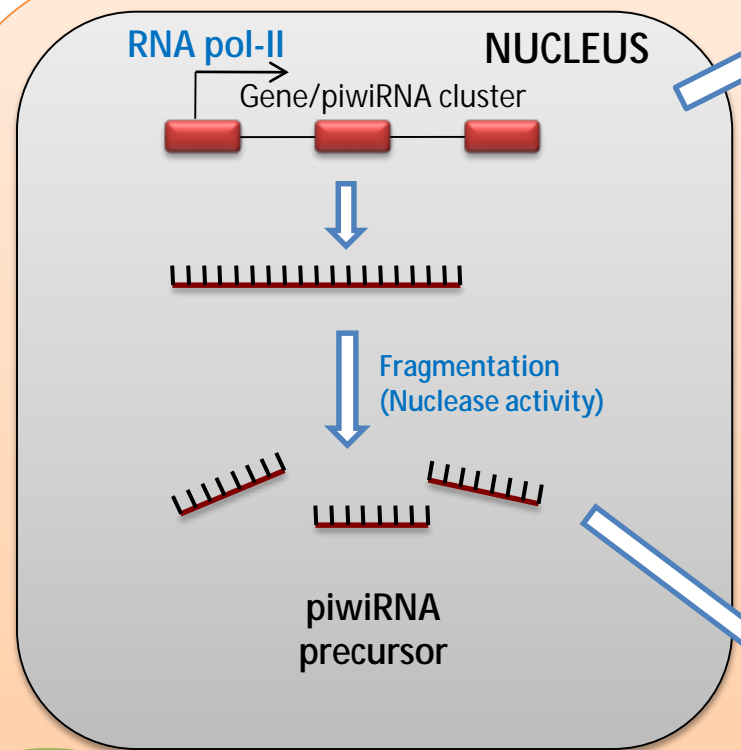


ARNs de cadena simple, 26-32 pb

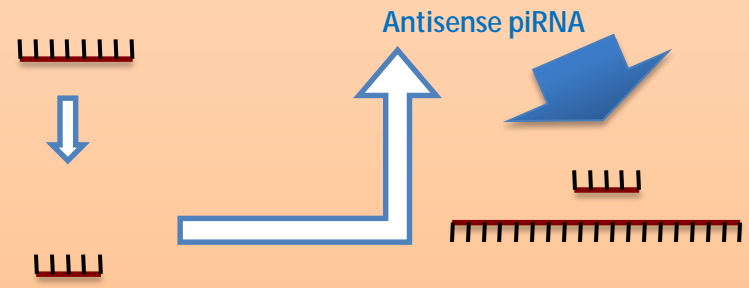
Biogènesi dels piwiRNAs

Maintains the piwiRNA pool in the cell and inhibits retrotransposons

Secondary pathway

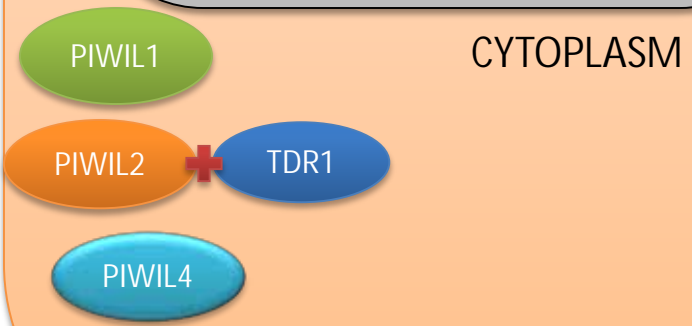


Loading

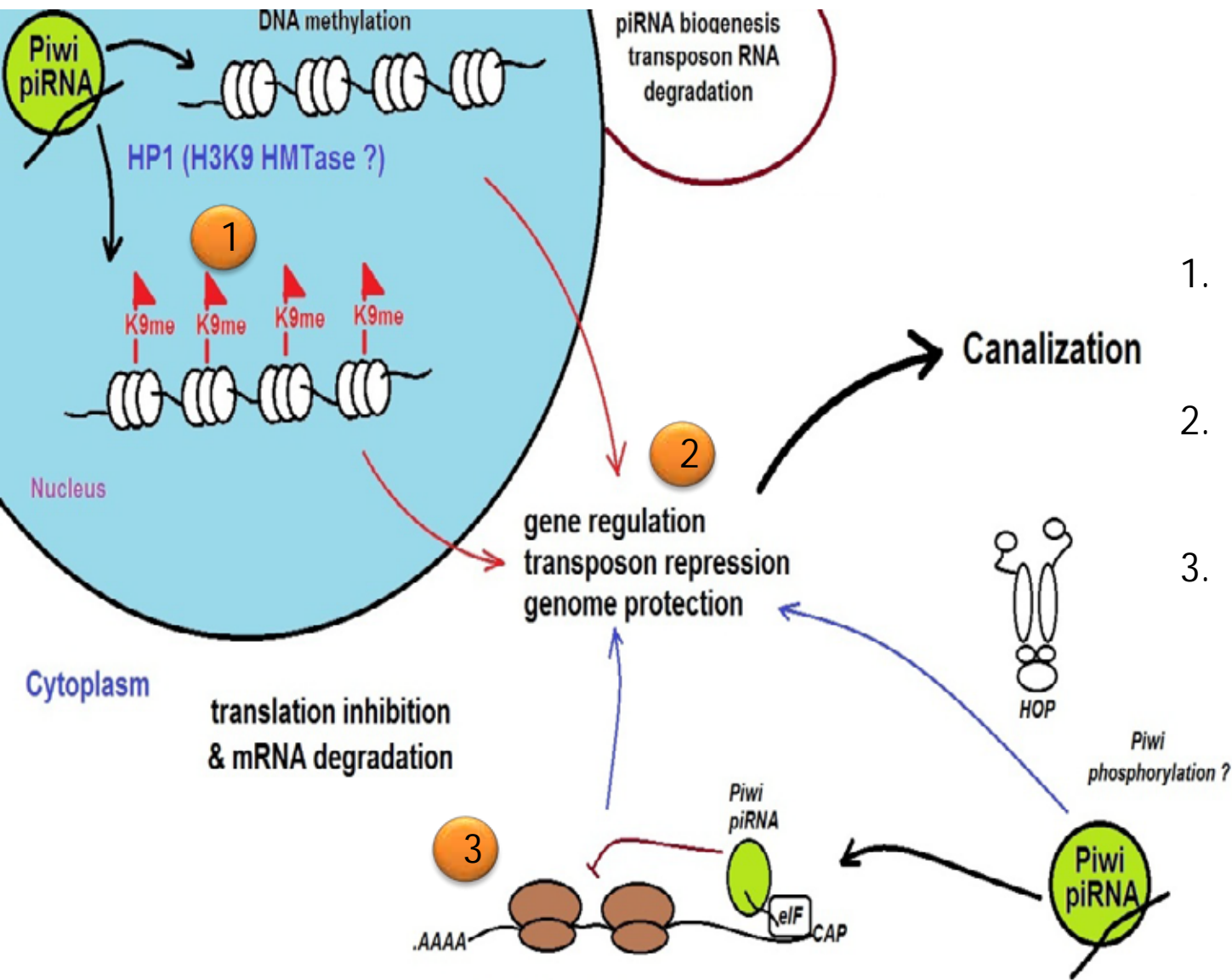


Primary pathway

Generates new piwiRNA sequences



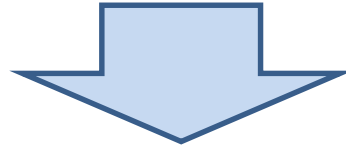
Funcions dels piwiRNAs



1. Regulació de la metilació
2. Regulació de l'estabilitat genòmica
3. Inhibició de la traducció (miRNA-like)

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 negatiu)
- 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)

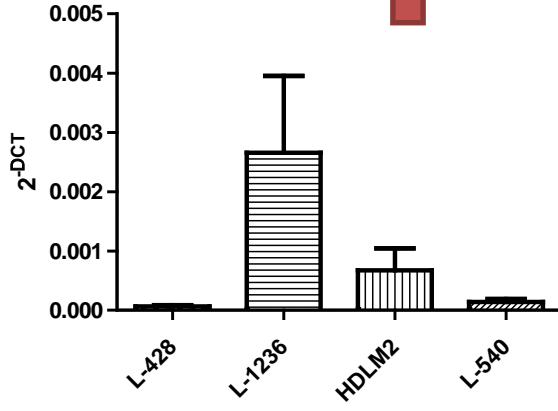
Mètodes

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

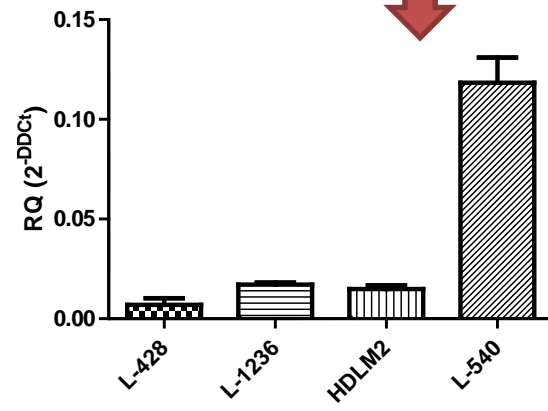
Variable	N=94 (%)
Median age, yrs (range)	34 (15–89)
≤45	68 (72.3)
>45	26 (27.7)
Male sex	45 (47.9)
Histologic subtype	
Nodular sclerosis	61 (64.9)
Mixed cellularity	18 (19.2)
Lymphocyte-rich	6 (6.4)
Lymphocyte-depleted	2 (2.1)
Not classifiable	7 (7.4)
Stage	
I	6 (6.4)
II	51 (54.3)
III	18 (19.1)
IV	19 (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

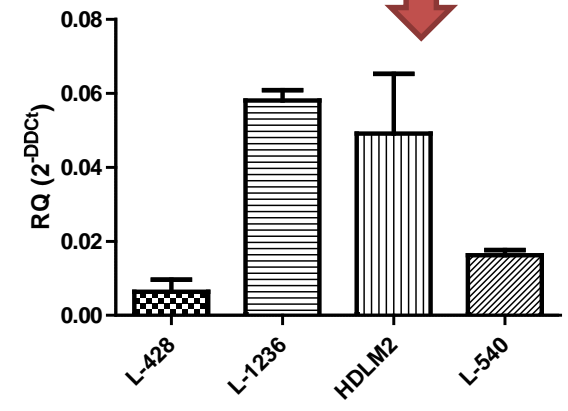
PIWIL1 ↑



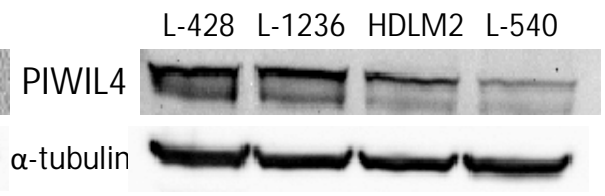
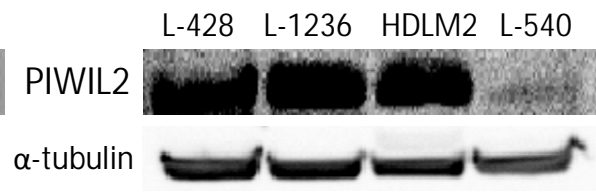
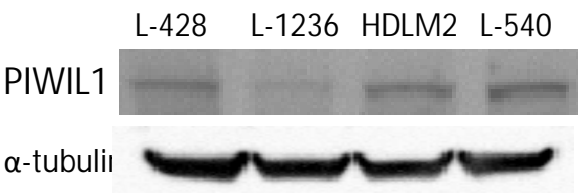
PIWIL2 ↓



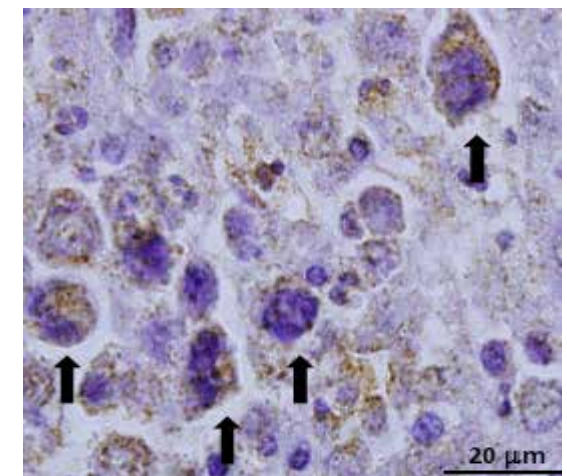
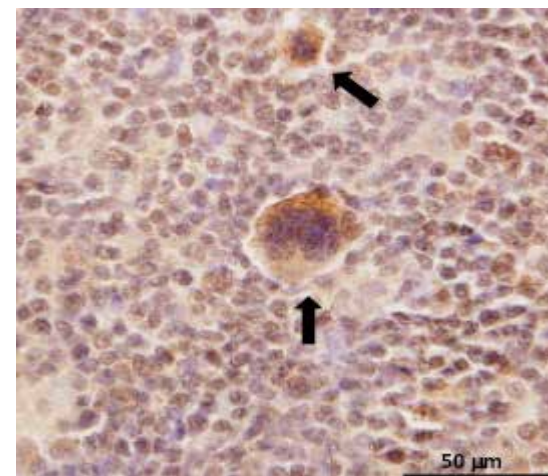
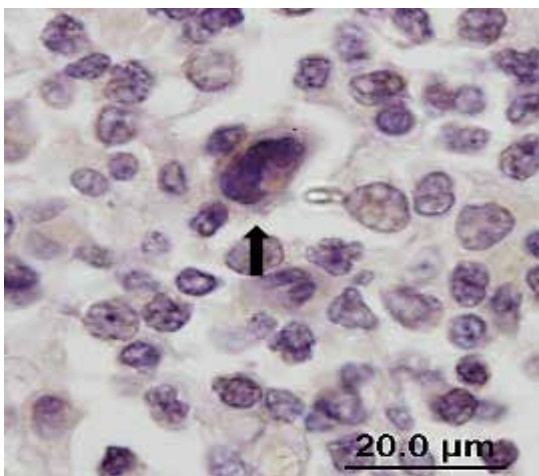
PIWIL4 ↓



ARN missatger

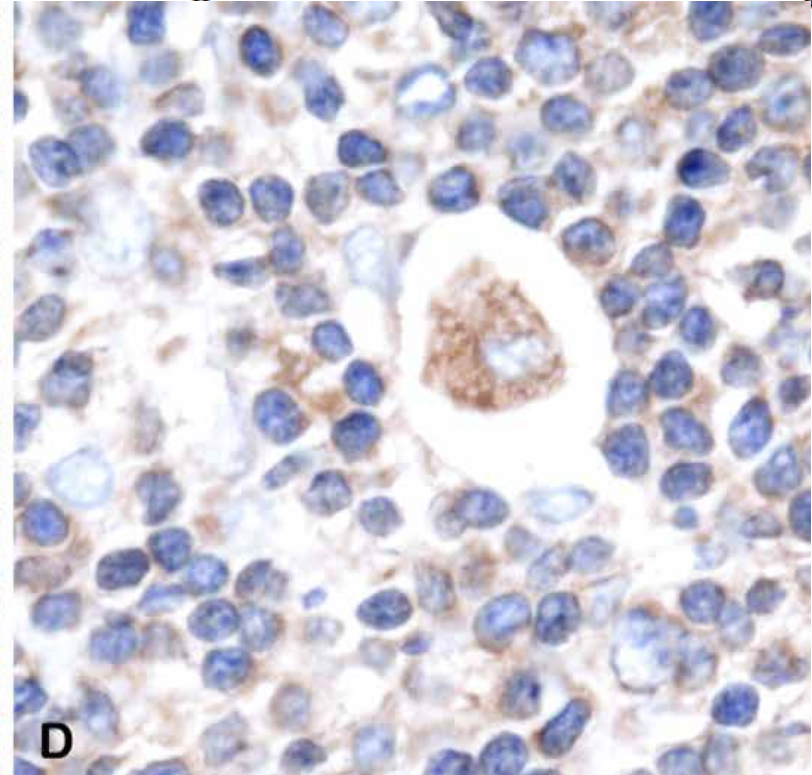
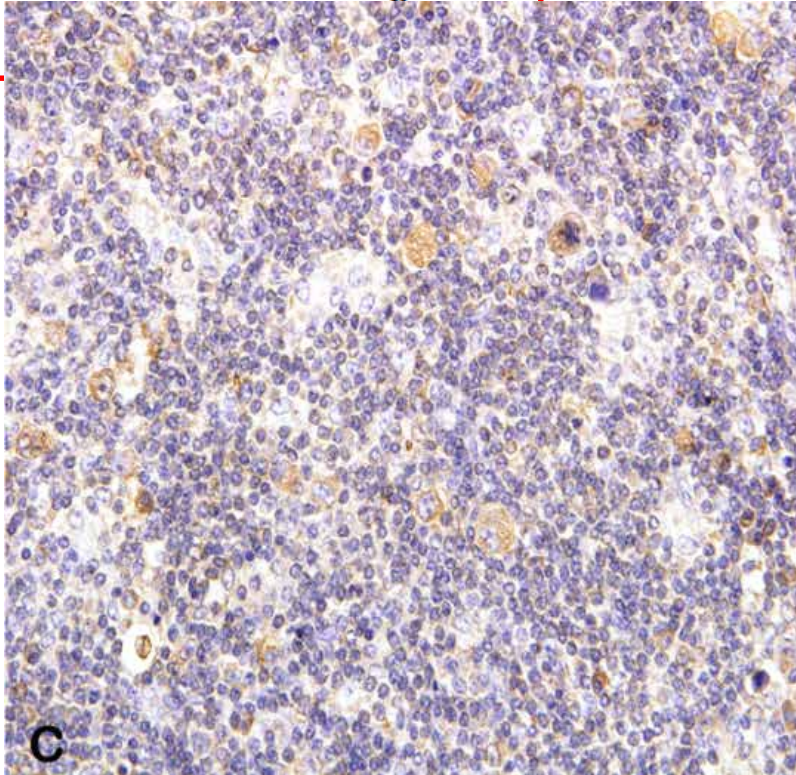
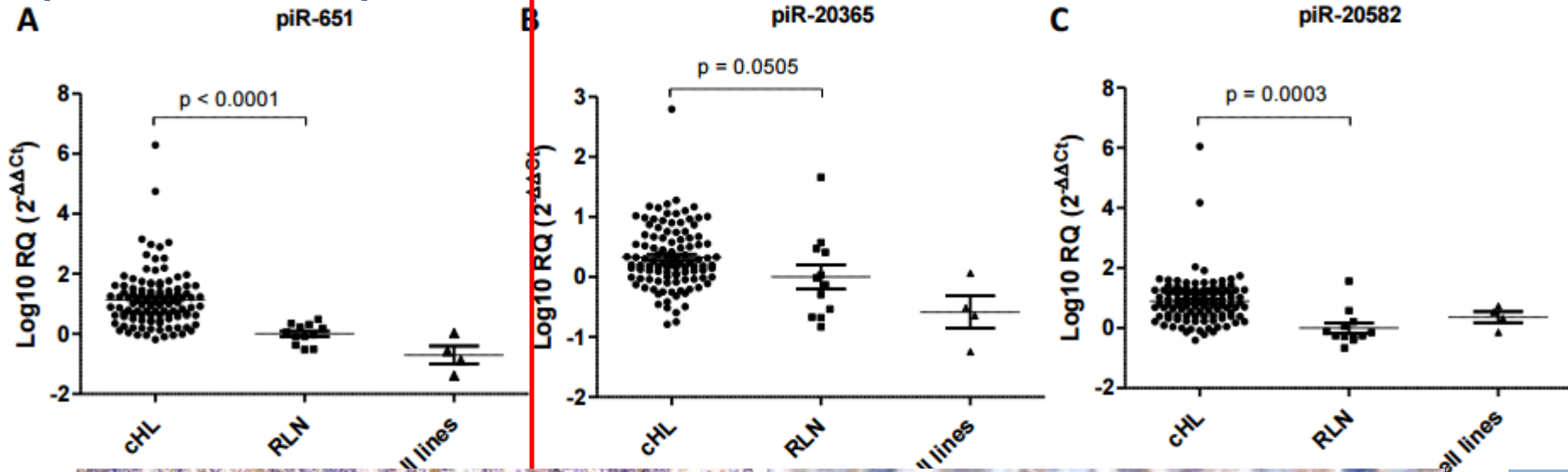


Proteïna



Expressió en pacients

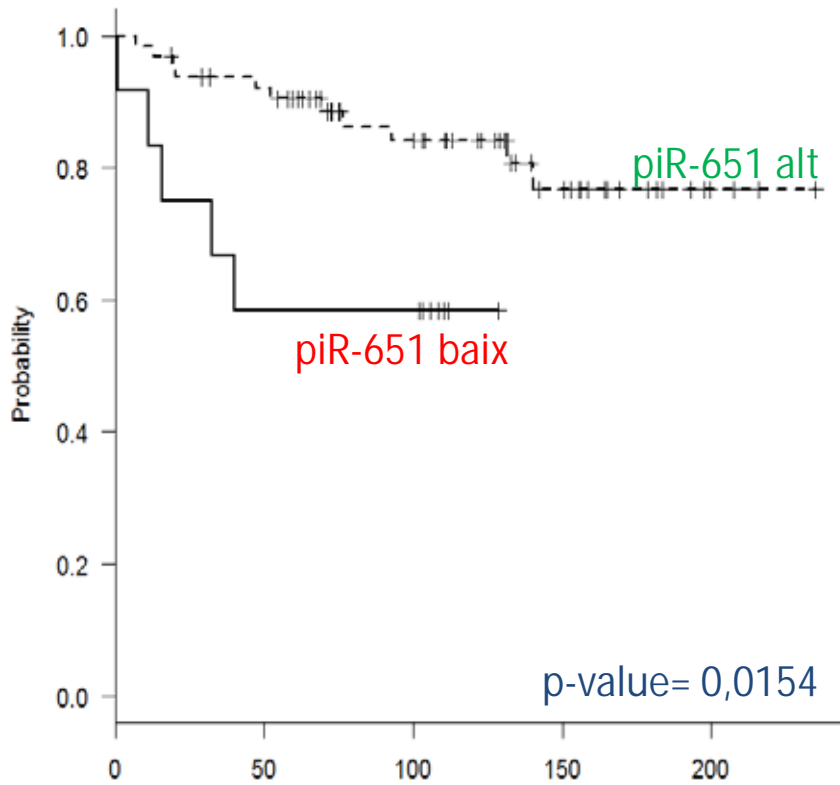
Expressió de piwiRNAs en Lhc



Hibridació in situ

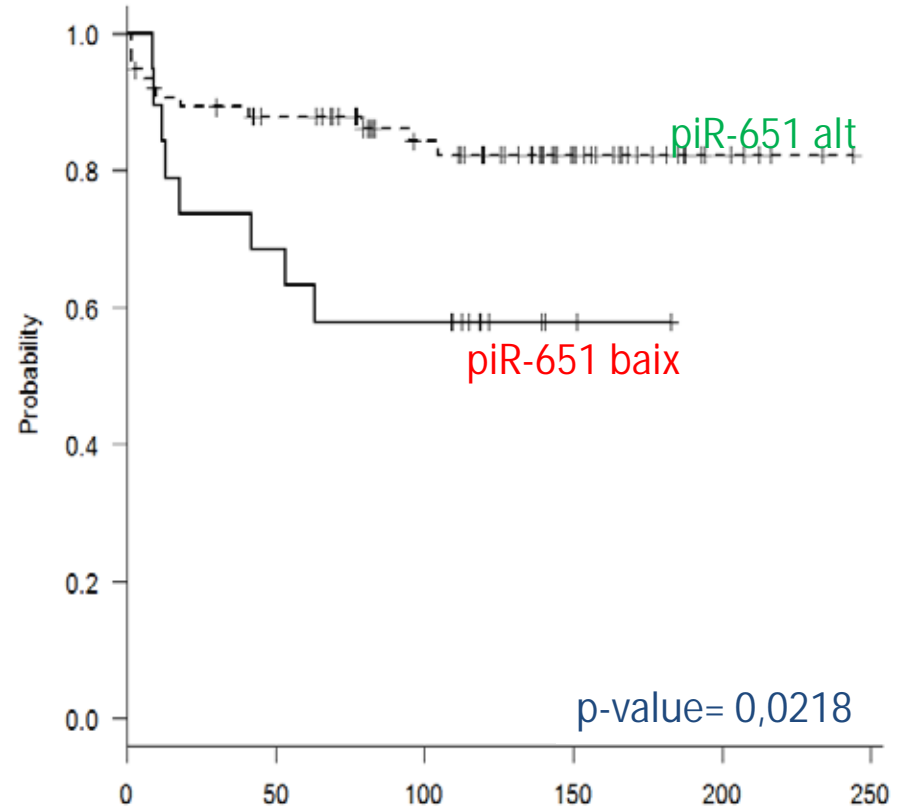
piR-651 com a marcador pronòstic de supervivència

Supervivència lliure de malaltia



	Number at risk				
	0	50	100	150	200
Low	12	7	7	0	0
High	64	56	38	18	3

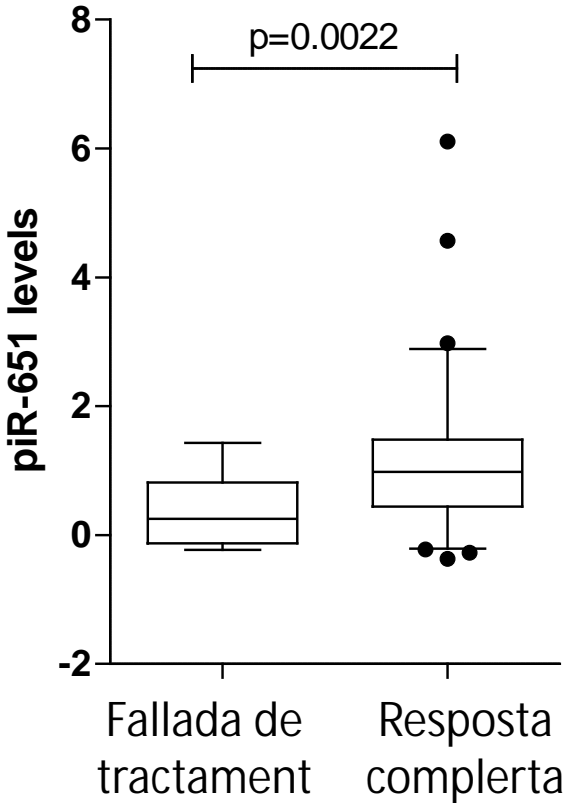
Supervivència global



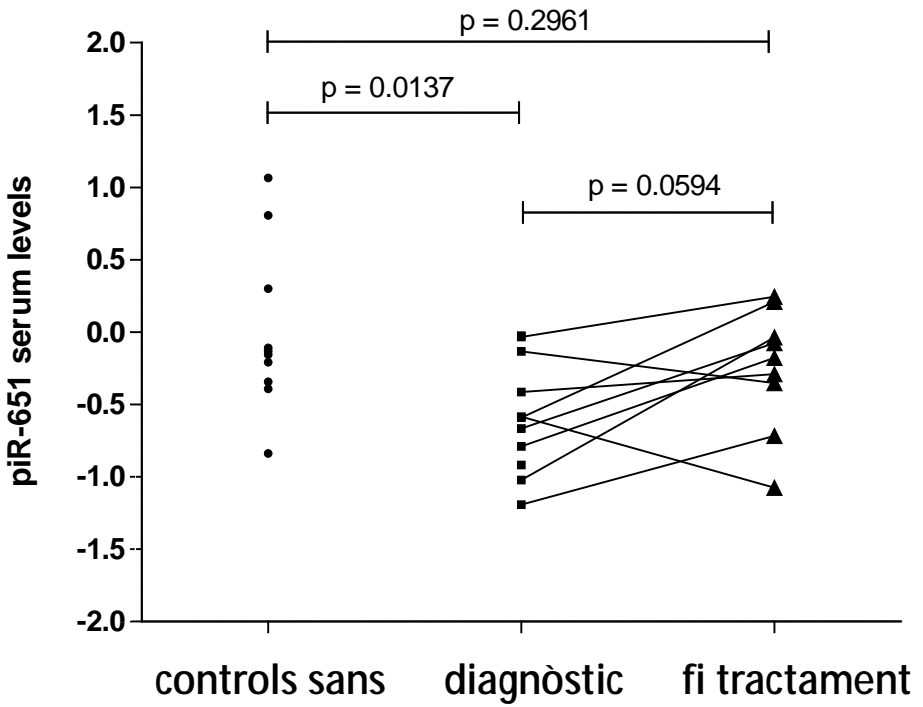
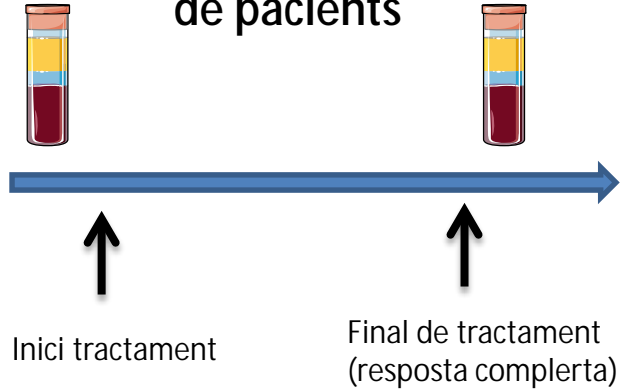
	Number at risk					
	0	50	100	150	200	250
Low	19	13	11	2	0	0
High	75	60	43	23	6	0

piR-651 i resposta a tractament

Ganglis de pacients



Sèrums de pacients



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

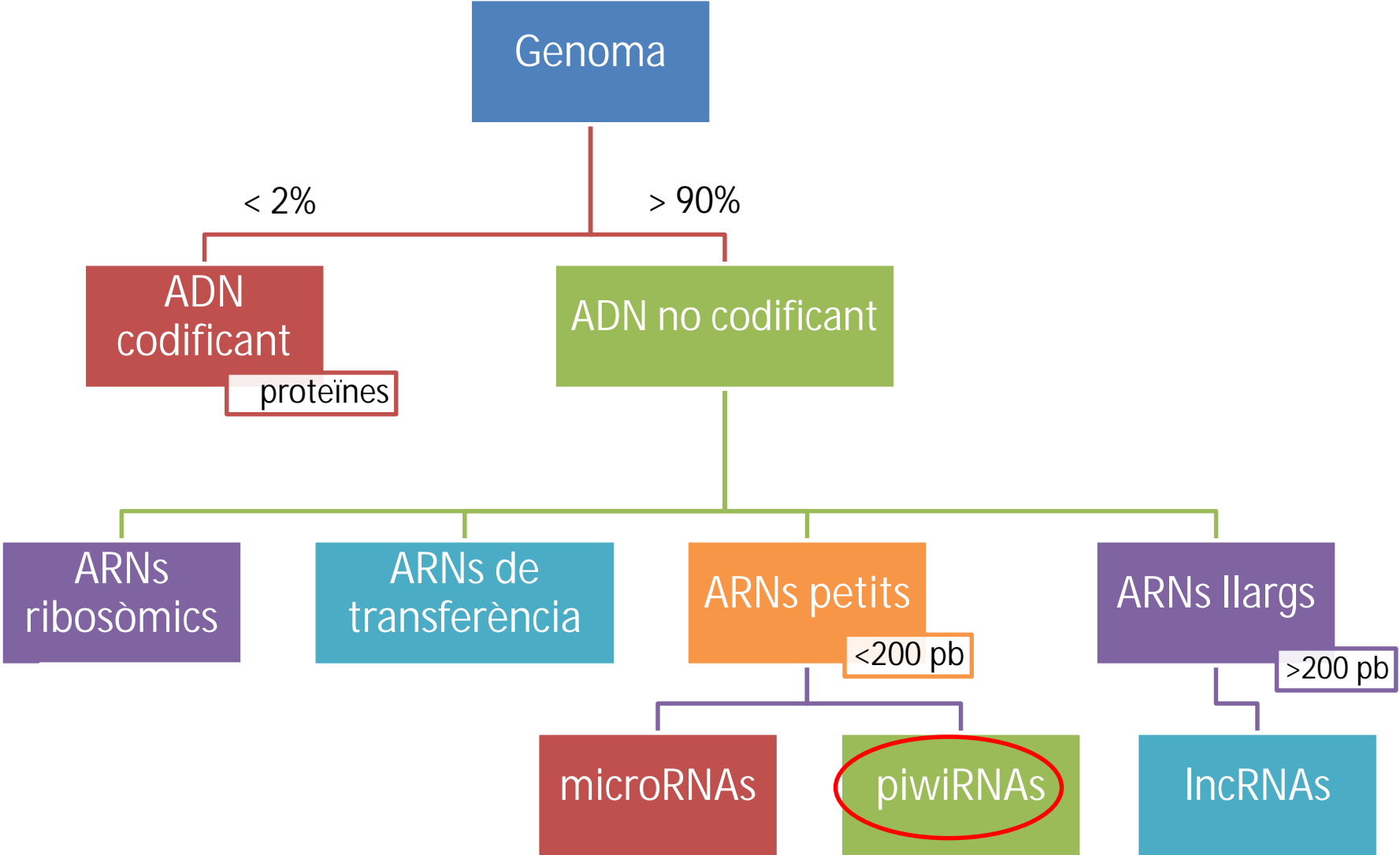
Supressors de tumors

piR-823
Càncer gàstric

Presència cèl·lules circulants

piR-651 i piR-823
Pacients de càncer gàstric

Què són els ARNs no codificants?



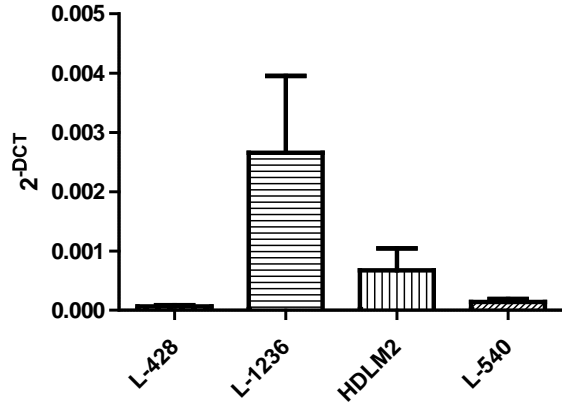
Expressió de les proteïnes PIWI en LHc

ARN missatger

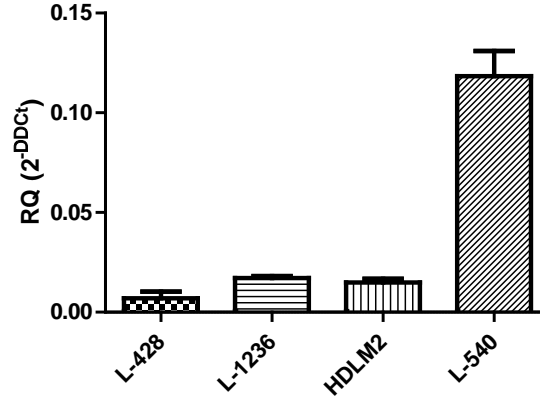
Proteïna

Expressió en pacients

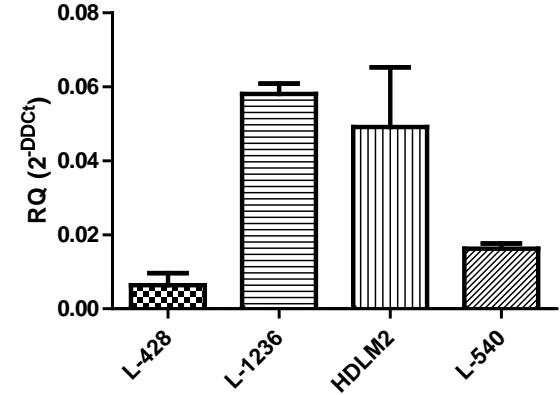
PIWIL1



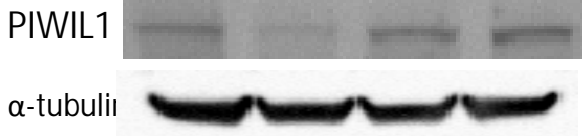
PIWIL2



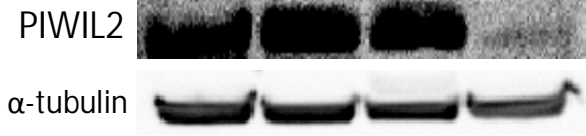
PIWIL4



L-428 L-1236 HDLM2 L-540



L-428 L-1236 HDLM2 L-540



L-428 L-1236 HDLM2 L-540

