

Título: “Análisis de la expresión de NIK (kinasa inductora de NF-κB) y de BCL2 en Linfoma de Hodgkin como marcadores de pronóstico y su modulación como blancos terapéuticos.”

Alumno/a: CASTILLO, Mariángeles

Director/a: Dra. Stella Maris Ranuncolo

Codirector/a: Dra. Virginia Pasquinelli

Fecha de defensa: 25/09/2018

RESUMEN

Los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) pueden alcanzar una sobrevida prolongada en el 90% de los casos diagnosticados en estadios iniciales, reduciéndose esta tasa a un 60% en estadios avanzados. Sin embargo, entre un 10 a 30% de los pacientes recaerán intra-tratamiento o desarrollarán enfermedad refractaria. En la actualidad, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (ASCT), resulta exitoso en el 50% de los pacientes refractarios y recaídos con una sobrevida global promedio de dos años. En estudios previos demostramos que la señalización constitutiva de Rel-B y NIK (Kinasa Inductora de NF-κB), mediadores de la vía alternativa de NF-κB, tiene un rol fundamental en la sobrevida del LH. Entre otros genes blanco, Rel-B regula BCL2, manteniendo sus niveles de expresión elevados. La depleción de Rel-B o de NIK, mediante shRNAs específicos o la inhibición farmacológica de la actividad enzimática de NIK, inducen muerte de las células tumorales. Resultados derivados de estos estudios moleculares, sugieren que alteraciones en la señalización a través de la vía alternativa de NF-κB, podría explicar al menos parcialmente, la refractariedad y la recaída temprana en algunos pacientes con LH. En estos momentos no se dispone de marcadores moleculares capaces de identificar al momento del diagnóstico de LH a pacientes refractarios o en riesgo de sufrir una recaída temprana. Nuestro objetivo es analizar si mediadores de la vía alternativa de NF-κB podrían ser utilizados como marcadores predictivos. Posteriormente pretendemos determinar si estos mismos factores representan potenciales blancos moleculares de una terapia dirigida en pacientes refractarios y recaídos. Analizamos la expresión de NIK y de BCL2, mediante inmunohistoquímica en 96 biopsias de ganglio linfático de pacientes con LH [50 mujeres Md (rango) de edad 59 (6-82) y 46 hombres 42 (9-78)]. Evaluamos la tinción citoplasmática en la célula de Hodgkin-Reed Sternberg (HRS), célula neoplásica maligna distintiva de este linfoma, derivada de las últimas etapas de maduración del linfocito B durante su tránsito por el centro germinal. El análisis univariado no mostró correlación entre la expresión de NIK o de BCL2 y distintos parámetro de pronóstico clínicos y de anatomía patológica. Confirmando lo observado en estudios in vitro, respecto de la regulación de BCL2

por RelB en líneas celulares humanas de LH mediante CHIP (Inmunoprecipitación de Cromatina) y de CHIP-Seq (Secuenciación de fragmentos de cromatina inmunoprecipitados), se encontró una correlación directa entre la expresión de ambas moléculas en las biopsias evaluadas ($p=0.01$). El estudio de supervivencia, mediante las Curvas de Kaplan-Meier, demostró que aquellos pacientes con más de un 60% de células de HRS positivas para la expresión de NIK presentaron períodos libre de enfermedad (SLE) más cortos [Log Rank Test (Mantel Cox) $p=0.008$]. Por su parte, pacientes con más de un 60% de células HRS positivas para BCL2 tuvieron peor pronóstico en términos de sobrevida global (SG) [Log Rank Test (Mantel Cox) $p=0.002$]. El nivel de significancia estadística se mantuvo al realizar el estudio multivariado de Regresión de Cox ($p=0.01$), arrojando la Regresión Logística, resultados similares ($p=0.01$). En consecuencia concluimos que la determinación de la expresión de NIK y de BCL2 a nivel tisular al momento del diagnóstico proporciona información importante sobre la respuesta al tratamiento convencional, la SLE y la SG en pacientes con LH. Es interesante pensar en estos factores como posibles blancos de una terapia dirigida, mediante la inhibición de NIK y el uso de bloqueantes de BCL2, como monoterapias o en forma combinada.