

Влияние экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости на клиническое течение заболевания и ответ на бортезомибсодержащую терапию у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой

¹Черных Ю.Б., ²Шушанов С.С., ¹Голенков А.К., ²Рыбалкина Е.Ю., ¹Высоцкая Л.Л., ¹Захаров С.Г., ¹Белоусов К.А.

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – биологический феномен, способствующий выживанию опухолевых клеток в неблагоприятных условиях воздействия цитостатических препаратов. Исключительную важность приобретает эта проблема при множественной миеломе (ММ) – гематологическом заболевании, характеризующимся непрерывно рецидивирующим течением – клиническим проявлением МЛУ. Применение ингибитора протеасомы препарата Бортезомиб в сочетании с алкилирующими препаратами и кортикостероидами для лечения ММ позволило улучшить выживаемость больных, однако существует группа пациентов, резистентных к Бортезомибсодержащей терапии. В предшествующих исследованиях доказано участие белков МЛУ, таких как Р-gp, MRP 1, LRP, BCRP в развитии устойчивости к противоопухолевым агентам, однако данные о влиянии экспрессии генов МЛУ на эффективность Бортезомиба противоречивы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния экспрессии мРНК генов *MDR 1*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP*, ответственных за развитие МЛУ на клиническое течение заболевания, ответ на Бортезомибсодержащую терапию (VMP, VCP, VMCP) и общую выживаемость (ОВ) пациентов с впервые выявленной ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Табл. 1. Характеристика 15 пациентов с впервые выявленной ММ, вошедших в исследование

Признак	Количество
Пол М/Ж (чел.)	6/9
Возраст (Ме возраста)	51–77 (61 год)
Тип патологического иммуноглобулина (чел)	
А κ	5
А λ	2
G κ	4
G λ	2
Бенс – Джонс λ	1
М κ	1
Стадия по классификации Durie-Salmon	III
Количество курсов ПХТ	6
Время наблюдения	1–96 месяцев
Ме наблюдения	31 месяц

Изучение экспрессии генов МЛУ проводили в клетках мононуклеарной фракции аспирата костного мозга, содержащей плазмоциты, методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Для удобства статистических расчетов и наглядности полученных результатов, интенсивность экспрессии мРНК исследуемых генов представлена в виде баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия генов МЛУ обнаружена во всех изучаемых образцах на момент постановки диагноза. Интенсивность экспрессии изучаемых генов была неоднородной, что позволило выделить 2 подгруппы пациентов: с высокой экспрессией гена МЛУ и низкой/отсутствием экспрессией гена МЛУ.

В подгруппах проанализированы клинические показатели заболевания (уровень гемоглобина, эритроцитов, общего кальция, креатинина, общего белка, альбумина, парапротеина) а также непосредственный ответ после 6 курсов индукционного Бортезомибсодержащего лечения и ОВ.

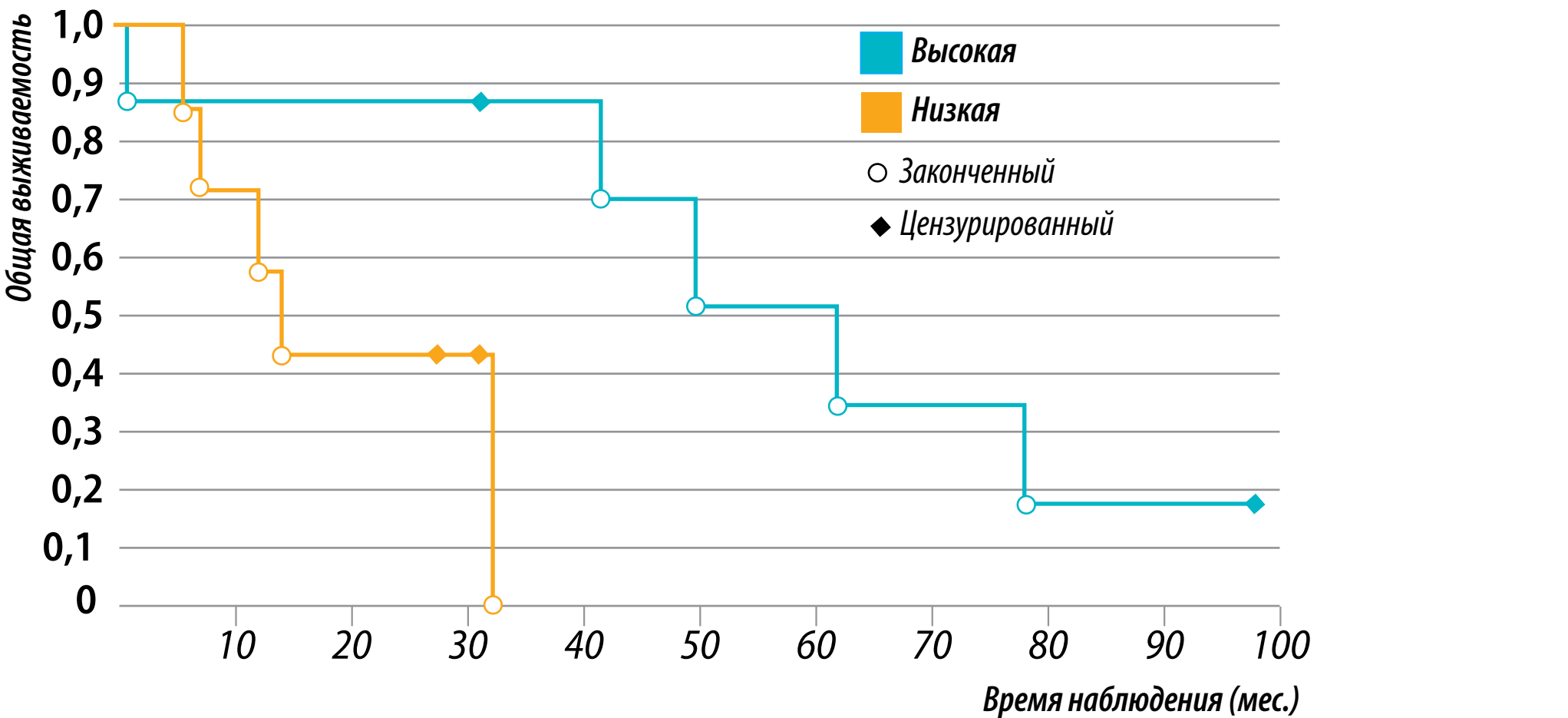
Достоверных различий клинических показателей в подгруппах выявлено не было, за исключением подгрупп с высокой и низкой/отсутствием экспрессией гена *MDR 1*: абсолютное количество парапротеина достоверно ниже в подгруппе больных с высокой экспрессией гена *MDR 1*. После завершения индукционного лечения в подгруппе с низкой/отсутствием экспрессией гена *MDR 1* зарегистрировано достоверное снижение количества парапротеина.

Табл. 3. Количество парапротеина и динамика его снижения в ответ на индукционную терапию с применением Бортезомиба в подгруппах пациентов с впервые выявленной множественной миеломой и различной экспрессией гена *MDR 1*

Экспрессия <i>MDR 1</i>	Количество парапротеина ($M \pm SE$), г/л		Снижение парапротеина, %	Категория ответа
	Исходное	После лечения		
>1,5 (n = 8)	31,5±3,0	19,3±5,6	39	Стабилизация заболевания
		$p > 0,05$		
	$p < 0,05$			
<1,5 (n = 7)	44,3±3,6	16,8±5,2	62	Частичный ответ
		$p < 0,05$		

Анализ ОВ показал отрицательное влияние на выживаемость пациентов высокой экспрессии только гена LRP (рис.1).

Рис. 1. Общая выживаемость больных с впервые выявленной множественной миеломой в зависимости от интенсивности экспрессии гена LRP



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена группа пациентов с впервые диагностированной ММ ассоциированной с разнородной экспрессией генов МЛУ до начала цитостатического лечения. Высокая экспрессия генов МЛУ:

- 1) не связана с клиническими особенностями заболевания;
- 2) высокая экспрессия гена *MDR 1* ухудшает непосредственный ответ на Бортезомибсодержащее лечение;
- 3) высокая экспрессия гена LRP ухудшает выживаемость пациентов с впервые выявленной ММ не лечении Бортезомибсодержащими программами полихимиотерапии.

Табл. 2. Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости у 15 больных с впервые выявленной множественной миеломой.

	Выявленная экспрессия у больных	% больных с экспрессией гена	Средняя экспрессия в балах ($M \pm SE$)	Подгруппа с высокой экспрессией (n – кол-во больных)	Подгруппа с низкой/отсутствием экспрессии (n – кол-во больных)
<i>MDR 1</i>	14/15	93	1,50±0,27	>1,5 n=8	<1,5 n=7
<i>MRP1</i>	11/15	73	1,00±0,25	-	-
<i>LRP</i>	11/15	73	1,47±0,14	>1,47 n=7	<1,47 n=8
<i>BCRP</i>	15/15	100	1,03±0,28	-	-