

АНАЛИЗ БЕЛКА RRM1 В ТКАНИ РАКА ЯИЧНИКОВ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ

Калюжный С.А., Мамичев И.А., Гришанина А.Н., Вихлянцева Н.О.

НИИ ЭДито ФГБНУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина", Лаборатория медицинской химии, г. Москва

Калюжный С.А.,
Мамичев И.А.,
Гришанина А.Н.,
Вихлянцева Н.О.

НИИ ЭДито ФГБНУ
"РОНЦ им.
Н.Н. Блохина",
г. Москва

Введение. Белок RRM1, являющийся субъединицей рибонуклеотидредуктазы, предсказывает резистентность к гемцитабину. Обнаружение RRM1 в ткани рака яичников представляет большой интерес, так как гемцитабин часто включается во вторую линию химиотерапии рака яичников. Ранее мы разработали иммунофлуоресцентный метод, связанный с проточной цитометрией, для количественного анализа опухолевых маркеров и использовали эту методологию в данном исследовании для оценки RRM1 в ткани рака яичников.

Материалы и методы. 50 хирургических биопсийных образцов серозной аденокарциномы яичника и 4 рецидивирующие опухоли тех же пациентов были проанализированы с помощью проточной цитометрии после инкубации с первичными (ab81085) и вторичными (ab98510) антителами. Флуоресценцию клеток анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo и, в частности, флуоресцентные клетки были рассчитаны с помощью статистического метода Колмогорова-Смирнова. Интенсивность экспрессии RRM1 подсчитывали как отношение показателей средней флуоресценции клеток, после инкубации с первичными и вторичными антителами к показателю средней флуоресценции клеток, инкубированных только со вторичными антителами. Были проанализированы два уровня экспрессии RRM1: высокая - RRM1 было выявлено более чем в 40%; низкий - менее чем в 40% клеток исследуемых опухолевых образцов.

Результаты. 1. RRM1 был обнаружен во всех исследованных первичных и рецидивных опухолях со значительными перепадами уровня экспрессии в различных опухолях (Средний индекс $48,0 \pm 16,5\%$). 2. Высокая экспрессия RRM1 была выявлено в 70% случаев (средний уровень $59,8 \pm 10,7\%$) и низкая - в 30% (Средний индекс $31,9 \pm 7,7\%$). 3. Среднее значение интенсивности RRM1 в группе с высокой экспрессией RRM1 составила $4,6 \pm 2,5$ и низким уровнем экспрессии RRM1 - $2,0 \pm 0,4$ усл. единиц. 4. Индексы RRM1 были похожи в первичных опухолях и рецидивных после первой линии химиотерапии с применением препаратов платины и таксанов независимо от уровня экспрессии маркеров в первичной опухоли.

Заключение. RRM1 экспрессируется во всех первичных и рецидивных опухолях у больных раком яичников, но низкая экспрессия обнаруживается только в одной трети случаев. Эти данные согласуются с известными данными об эффективности гемцитабина в монотерапии рака яичников, составляющей 25-30% отвечающих пациентов и поддерживают важность RRM1 как прогностического молекулярного маркера резистентности к гемцитабину в раке яичников. Они также показывают, что в случае низкого уровня RRM1 и высокой экспрессии белков, репарирующих ДНК, которые предсказывают резистентность к препаратам платины, гемцитабин может быть использован во втором и следующих линиях химиотерапии без препаратов платины. Ведение обоих препаратов в терапии тоже возможно, но мы считаем, что в данном случае последовательность введения препаратов платины перед гемцитабином имеет решающее значение и должны строго соблюдаться. Фундаментальной основой для предположения - активация репарации ДНК, что является плохим прогностическим маркером эффективности лечения препаратами платины, должна повысить эффективность антиметаболитов, в том числе гемцитабина.

Поддержано грантами РФФИ (13-04-01004-а, 15-04-06991-а, 14-04-31734-мол-а) грантом РАН (FIMT-2014-205).