

ESTUDIO BIOLÓGICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE DE ALTO RIESGO MEDIANTE ESTUDIOS DE PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA

L. López-Corral¹, N.C. Gutiérrez¹, L.A. Corchete¹, M.V. Mateos¹, S. González Briones¹, T. Prieto¹, M. Delgado¹, M.T. Hernández², J. de la Rubia³, L. Rosiñol⁴, J.J. Lahuerta⁵, L. Palomera⁶, J. Bargay⁷, J. García-Laraña⁸, J. Hernández⁹, R. García-Sanz¹, J.M. Hernández-Rivas¹, J.F. San Miguel¹

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario. Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC). Salamanca.

²Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. ³Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴Hospital Clínic. Barcelona. ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁶Hospital Lozano Blesa. Zaragoza. ⁷CETLAM Cooperative Group. Palma de Mallorca.

⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁹Hospital General de Segovia

Fundamento: El MM quiescente (MMQ) constituye una entidad clínicamente heterogénea dentro de la cual existe un grupo de alto riesgo de progresión a MM sintomático (MMQ-AR). Nuestro grupo está liderando un ensayo clínico para determinar si el tratamiento con lenalidomida más dexametasona (LenDex) en el MMQ-AR prolonga el tiempo hasta la progresión. Con el fin de conocer las características biológicas de este grupo único de pacientes se investigó si el perfil de expresión génica (GEP) era capaz de predecir la progresión a MM sintomático y la respuesta al tratamiento con LenDex, así como si dicho perfil se modificaba en el momento de la progresión. Además, se evaluó el impacto a nivel génico de LenDex sobre el microambiente medular.

Métodos: 120 MMQ-AR fueron randomizados a recibir 9 ciclos de LenDex más mantenimiento versus abstención. En todos los casos se congelaron las células plasmáticas (CP) y el resto de la celularidad de la médula ósea (MO) que se correspondería con el microambiente medular. Se estudió el GEP mediante el *array* Human Gene 1.0 ST de Affymetrix en 67 muestras pertenecientes a 33 pacientes al diagnóstico (18 de abstención y 15 de tratamiento), 6 a la progresión y 28 correspondientes al microambiente medular de 14 pacientes antes y después del tratamiento.

Resultados: De los 18 pacientes en abstención se constató progresión en 13. Al comparar el GEP de estos pacientes con el de los 5 que permanecieron asintomáticos se observó un aumento de expresión de los genes RADD17, SNORD25, SNORD27, SNORD30 y SNORD31 en los que progresaron. El análisis pareado de 12 muestras de CP correspondientes a 6 sujetos en abstención antes y después de la progresión, no mostró desregulación génica estadísticamente significativa. En cuanto a la rama de tratamiento, el GEP basal de 4 pacientes que alcanzaron RC tras LenDex fue semejante a aquellos cuya respuesta fue \leq RP. Por último, se analizó el microambiente medular de 14 sujetos antes y después de LenDex. A pesar de que los GEP fueron muy homogéneos se detectaron 8 genes desregulados tras el tratamiento (DSC2, DNTTIP2, FRRS1, HIST1H2BK sobreexpresados y PAX5, CD22, FAM129C y CD79A infraexpresados).

Conclusiones: No se encontró un GEP característico de los pacientes con MMQ-AR que progresaron a MM sintomático, ni de aquellos que alcanzaron muy buena respuesta con LenDex. El GEP de las CP a la progresión es similar al que presentaban al diagnóstico. El microambiente medular no es sustancialmente modificado a nivel de la expresión génica tras el tratamiento con LenDex, si bien se ha observado la desregulación de algunos genes potencialmente relevantes en la farmacogenómica de los agentes inmunomoduladores.