

W pracy przedstawiono poglądy dotyczące patomechanizmu rozwoju zmian kostnych w szpiczaku mnogim. Zmiany kostne należą do wiodących objawów klinicznych szpiczaka. Wynikają one z zaburzenia fizjologicznej równowagi pomiędzy osteolizą a nowotworzeniem kości. Komórki szpiczakowe stymulują osteolizę bezpośrednio poprzez zwiększoną produkcję fizjologicznie występującego białka TRANCE/RANKL stymulującego osteoklasty oraz pośrednio poprzez produkcję białka syndekan-1 (CD138) inaktywującego osteoprotegrynę, które fizjologicznie hamuje białko TRANCE/RANKL. Osteoliza prowadzi do uwalniania cytokin, które stymulują wzrost plazmacytów. Zastosowanie bifosfonianów zmniejsza częstość i nasilenie powikłań kostnych, ale nie wydłuża czasu przeżycia chorych.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, zmiany kostne.

New insights in the pathophysiology of myeloma bone disease are discussed. Bone disease is the major manifestation of myeloma multiplex. The presence of myeloma cells disturbs the delicate balance between osteolysis and osteosynthesis. Myeloma cells stimulate osteolysis directly through the production of TRANCE/RANKL molecule, which physiologically activates osteoclasts and indirectly through the production of syndecan-1 (CD138), which inhibits osteoprotegerin, which in turn acts as a decoy receptor for TRANCE/RANKL. Increased osteoclastic activity leads to release from the bone marrow matrix of several cytokines, which stimulate myeloma cells growth. Biphosphonates decrease the incidence and severity of bone lesions, however they do not prolong overall survival.

Key words: Myeloma multiplex, myeloma bone disease

Zmiany kostne w przebiegu szpiczaka mnogiego

Myeloma bone disease

Jan Maciej Zaucha

Klinika Hematologii Instytutu Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

Szpiczak mnogi jest klonalnym rozrostem dojrzałych, w pełni zróżnicowanych komórek typu B – plazmacytów. Komórki szpiczakowe powstają w węzłach chłonnych, skąd drogą krwi obwodowej migrują do szpiku, osiedlając się w nim dzięki obecności na swej powierzchni szeregu molekuł adhezyjnych [1, 2]. Obecność plazmacytów w szpiku doprowadza do zmian kostnych, które należą do wiodących objawów klinicznych szpiczaka mnogiego. Osteoliza, złamania patologiczne oraz hiperkalcemia, obok zmian związanych z obecnością białka monoklonalnego występuje u większości chorych [3]. Niekiedy zmiany kostne mają charakter osteopenii, która w obrazie radiologicznym przypomina osteoporozę. Bardzo rzadko u chorych zamiast zmian litycznych obserwuje się wzrost kostnienia w miejscu nacieku plazmatycznego, co daje obraz zmian typu osteosklerozy [4].

Fizjologicznie kość podlega stałej przebudowie. Resorpcja kości wywołana przez osteoklasty i nowotworzenie kości indukowane przez osteoblasty znajdują się w stałej równowadze. Równowaga ta jest kontrolowana przez liczne czynniki humoralne i komórkowe. Obecność komórek szpiczakowych, a w szczególności ich interakcje z komórkami podścieliska, zaburza homeostazę kostną [5]. Dochodzi do stymulacji osteoklastów i resorpcji kostnej. Resorpcja kostna z kolei stymuluje komórki szpiczakowe do wzrostu, co doprowadza do powstania błędnego koła i nasilania się objawów destrukcji kostnej.

Od dawna próbowano scharakteryzować czynniki odpowiedzialne za stymulację osteoklastów. Początkowo Mundy i wsp. zidentyfikowali szereg białek odpowiedzialnych za destrukcję kości w szpiczaku mnogim (ang. *osteoclastic activating factors, OAF*) takich, jak interleukina (IL)-1 β , IL-6, czynnik martwicy nowotworów (TNF)- β [6]. Jednakże nie zawsze stwierdza się podwyższenie poziomu tych cytokin w szpiku lub we krwi obwodowej chorych ze szpiczakiem mnogim, mimo obecności zmian

kostnych. Badania *in vitro* dowodziły również, że czynniki te wymagają obecności osteoblastów, aby stymulować aktywność osteoklastów [7]. Przypuszczano, że istnieje czynnik różnicowania osteoklastów (ang. *osteoclast differentiation factor, ODF*) obecny na powierzchni osteoblastów. Wyniki niedawno opublikowanych badań pozwoliły na zidentyfikowanie na powierzchni osteoblastów i komórek podścieliska molekuły TRANCE [8] (ang. *tumor necrosis factor [TNF] – related activation induced cytokine*) zwanej również RANKL [9] (ang. *receptor activator of NF- κ B ligand*). Receptorem dla TRANCE/RANKL jest inny członek rodziny receptorów TNF, określony mianem RANK, którego obecność stwierdzono na powierzchni osteoklastów [9]. Bezpośrednia interakcja między osteoblastami a osteoklastami poprzez system RANKL/RANK doprowadza do stymulacji osteoklastów. Dodatkowo, wykazano niedawno istnienie fałszywego receptora dla RANKL zwanego osteoprotegryną, który łącząc się z RANKL/TRANCE zapobiega łączeniu się tego liganda z receptorem RANK [10]. Wykazano, że u zwierząt nie mających osteoprotegryny dochodzi do rozwoju głębokiej osteoporozy [11]. Właśnie fizjologicznie działanie osteoklastów i resorpcja kości jest wypadkową delikatnej równowagi pomiędzy TRANCE/RANKL a osteoprotegryną.

U chorych ze szpiczakiem mnogim równowaga ta jest całkowicie zaburzona na korzyść TRANCE/RANKL. Spowodowane jest to przynajmniej dwoma czynnikami. Po pierwsze białko TRANCE/RANKL wykazano na powierzchni samych komórek szpiczakowych. Po drugie plazmocyty produkują i aktywnie złuszczają ze swej powierzchni syndekan-1 (CD138), który inaktywuje osteoprotegrynę [12]. Zwiększona aktywność osteoklastów prowadzi do uwalniania przez macierz kostną cytokin, takich jak IL-6, czynnik transformujący wzrost (*transforming growth factor, TGF*) - β , czynników wzrostowych podobnych do insuliny (*insulin-like growth factor, IGF*) oraz czynników wzrostu fibroblastów (*fibroblasts growth factors, FGF*). Cytokiny te bezpośrednio lub pośrednio stymulują wzrost komórek szpiczakowych, jak również powodują wydzielanie przez nie

białka o typie parathormonu (PTH *related protein*) [12]. Białko to stymuluje produkcję TRANCE/RANKL. W efekcie końcowym dochodzi do powstania błędnego koła, w którym komórki szpiczakowe stymulują resorpcję kości, a resorpcja kości prowadzi do wzrostu komórek szpiczakowych.

Należy również wspomnieć o innych cytokinach, które mogą odgrywać rolę w powstawaniu zmian kostnych w szpiczaku. Należy do nich interleukina-11, która stymuluje osteoklastogenezę oraz hamuje nowotworzenie kości. Interleukina-11 jest produkowana przez osteoblasty [13]. Zwiększa ona ekspresję RANKL na powierzchni osteoblastów. Sekrecja IL-11 może być indukowana przez czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor*, HGF) produkowanego przez plazmocyty [14]. Wysokie poziomy HGF w surowicy związane są z niepomyślnym rokowaniem [15]. Niedawno wykazano, że poziomy białka 1 α hamującego makrofagi (ang. *macrophage inhibitory protein-1 α* , MIP-1 α) są podwyższone w szpiczaku kostnym chorych z aktywnym klinicznie szpiczakiem mnogim [16]. *In vitro* wykazano, że MIP-1 α indukuje tworzenie osteoklastów bezpośrednio i pośrednio wzmacniając efekt działania IL-6, PTHrP stymulującego wzrost osteoklastów [16].

Leczenie zmian osteolitycznych oraz hiperkalcemii w przebiegu szpiczaka mnogiego polega przede wszystkim na jak najszybszym włączeniu terapii cytostatyecznej. Obok cytostatyków stosuje się leki wspomagające, hamujące aktywność osteoklastów. Do leków tych należą kortykosterydy, bifosfoniany oraz kalcytonina. Mechanizm działania bifosfonianów nie jest do końca wyjaśniony. Wykazano, że bifosfoniany hamują dojrzewanie i migrację osteoklastów oraz indukują apoptozę osteoklastów. Mają również bezpośredni wpływ na komórki szpiczakowe wywołując ich apoptozę. Hamują również wydzielanie przez komórki podścieliska interleukiny 6, która jest niezbędna do wzrostu i przetrwania komórek szpiczakowych [17, 18]. Badania kliniczne dowodzą, że podawanie bifosfonianów zmniejsza częstość i nasilenie powikłań kostnych, jednak nie wydłuża czasu przeżycia chorych [19-22]. Identyfikacja czynników humoralnych biorących udział w destrukcji kości w przebiegu szpiczaka mnogiego pozwoli być może w niedalekiej przyszłości na wprowadzenie nowych leków hamujących powstanie zmian osteolitycznych. Nadzieje budzi zastosowanie analogów osteoprotegryny, ze względu na ich silne działanie hamujące aktywność osteoklastów.

PIŚMIENNICTWO

1. Foerster J, Paraskevas F. *Multiple myeloma*. W: *Wintrobe's clinical hematology*. Volume 2. Lee R, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer J, Rodgers G (red.) Williams & Wilkins Baltimore, Philadelphia 1998: 2631-80.
2. Bakkus MH, Van Riet I, Van Camp B, Thielemans K. *Evidence that the clonogenic cell in multiple myeloma originates from a pre-switched but somatically mutated B cell*. Br J Haematol 1994 May; 87: 68-74.
3. Mundy GR, Bertolini DR. *Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma*. Semin Oncol 1986; 13: 291.
4. Schey S. *Osteosclerotic myeloma and 'POEMS' syndrome*. Blood Rev 1996; 10: 75-80.
5. Bataille R, Chappard D, Klein B. *Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6: 285-95.
6. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, Schechter GP, Salmon SE. *Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma*. N Engl J Med 1974; 291: 1041-6.
7. Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, Gillespie MT. *Osteotropic agents regulate the expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblastic stromal cells*. Endocrinology 1998 Nov; 139 (11): 4743-6.
8. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS 3rd, Frankel WN, Lee SY, Choi Y. *TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells*. J Biol Chem 1997; 272: 25190-4.
9. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L. *A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function*. Nature 1997; 390: 175-9.
10. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Boyle WJ. *Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density*. Cell 1997; 89: 309-19.
11. Berenson J. *Advances in the Biology and Treatment of myeloma bone disease*. In: *Hematology 2000. Education program book*. Schechter GP, Berliner N, Telen MJ, (red.) American Society of Hematology, San Francisco 2000; 154-9.
12. Tricot G. *New insights into role of microenvironment in multiple myeloma*. Lancet 2000; 355: 248-9.
13. Girasole G, Passeri G, Jilka RL, Manolagas SC. *Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development*. J Clin Invest 1994; 93: 1516-24.
14. Borset M, Hjorth-Hansen H, Seidel C, Sundan A, Waage A. *Hepatocyte growth factor and its receptor c-met in multiple myeloma*. Blood 1996; 88: 3998-4004.
15. Hjertner O, Torgersen ML, Seidel C, Hjorth-Hansen H, Waage A, Borset M, Sundan A. *Hepatocyte growth factor (HGF) induces interleukin-11 secretion from osteoblasts: a possible role for HGF in myeloma-associated osteolytic bone disease*. Blood 1999; 94: 3883-8.
16. Han JH, Choi SJ, Kurihara N, Koide M, Oba Y, Roodman GD. *Macrophage inflammatory protein-1 α is an osteoclastogenic factor in myeloma that is independent of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand*. Blood 2001; 97: 3349-53.
17. Shipman CM, Croucher PI, Russell RG, Helfrich MH, Rogers MJ. *The bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway*. Cancer Res 1998; 58: 5294-7.
18. Derenne S, Amiot M, Barille S, Collette M, Robillard N, Berthaud P, Harousseau JL, Bataille R. *Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment*. J Bone Miner Res 1999; 14: 2048-56.
19. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. *A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma*. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Br J Haematol 1998; 100: 217-25.
20. Brincker H, Westin J, Abildgaard N, Gimsing P, Turesson I, Hedenus M, Ford J, Kandra A. *Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: a double-blind placebo-controlled trial*. Danish-Swedish co-operative study group. Br J Haematol 1998; 101: 280-6.
21. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordon R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma*. Myeloma Aredia Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 488-93.
22. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordon R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock H, Bell R, Simeone JF, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD. *Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events*. Myeloma Aredia Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 593-602.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Jan Maciej Zaucha**
 Klinika Hematologii
 Akademii Medycznej
 ul. Dębinki 7
 80-211 Gdańsk
 tel. (0-58) 349 22 30
 fax (0-58) 349 22 33
 e-mail: jzaucha@amg.gda.pl