

Osteoclast aktiváló lyticus folyamatok myelomában

Myeloma multiplex folyamatok indukált petefészek-elégtelenségben

Papp István dr.¹, Papp Sión Hunor²

klinikai farmakológus, háziorvos szakorvos, ¹PTE ETK Doktori Iskola, XV. ker. Háziorvosi Rendelő;

²Semmelweis Egyetem, ÁOK

Összefoglalás: Myeloma multiplexben „circulus vitiosus” alakul ki a csontsejtek és a malignus plazmasejtek közt, és végeredményként a neopláziás növekedés jellegzetes foltos csonthiányokban jelentkezik. A csont-remodelling ütemére és a jellegzetes foltok kialakulásának gyorsaságára kevés adatunk van. Feltételeztük, hogy egerek petefészek-eltávolítása, ill. a postmenopausalis státusz bekövetkezte felgyorsítja ezt a folyamatot. Hipotézisünk, hogy indukált myelomában a petefészekeltávolítás a trabekuláris csont csökkenését, és az osteoclast (Oc) aktivitás felérését eredményezi. Tesztelésére C57BL/KaLwRij-típusú egereket ovariectomizáltunk, majd 5T2MM myeloma sejteket innokuláltunk, és szövettani vizsgálatokkal, ill. mikro-CT-vel követtük a csontvesztést. A petefészekeltávolításon átesett egerek csontvesztése kifejezettebb volt. A kísérlet igazolta a myelomasejtek erősebb csontrezorpciót indukáló jellegét, mely a hormonhiánynak volt köszönhető. Utalt arra, hogy postmenopausalis osteoporosisban a myeloma multiplex erősebb csontvesztést okozhat, és a korai agresszív rezorpciógátló kezelés indokolt lehet.

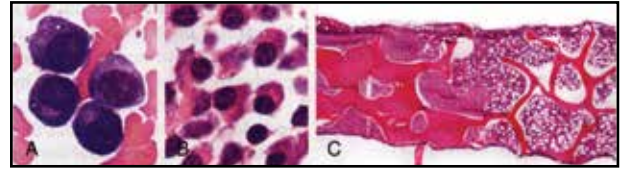
OSTEOCLAST-ACTIVATING LYTIC PROCESSES IN MYELOMA — MULTIPLE MYELOMA REMODELING IN INDUCED OVARIAN FAILURE

In multiple myeloma (MM), there is a “vicious circle” between bone and malignant myeloma cells, stimulating neoplastic growth and resulting in characteristic, patchy bone destruction. Limited data are available on the rate of bone remodeling and the dynamics of the appearance of these lytic bone lesions. We presumed that ovariectomy and the onset of postmenopausal status might accelerate this process in mice. We hypothesized that in induced myeloma, ovariectomy results in trabecular bone loss and increased osteoclast (Oc) activity. To test this hypothesis, we ovariectomized C57BL/KaLwRij mice, inoculated them with 5T2 myeloma cells, and then monitored bone loss with histology and microscopic computed tomography. Bone loss was greater in ovariectomized mice. This experiment confirmed the enhanced bone resorption-inducing activity of myeloma cells, which was attributable to hormone deficiency. It also suggested that multiple myeloma may cause greater bone loss in postmenopausal osteoporosis and early, aggressive therapy with antiresorptive agents may thus be justified.

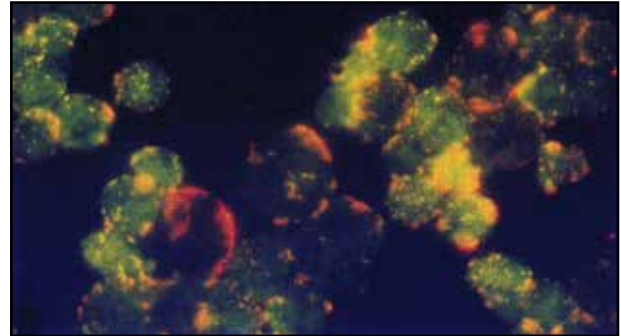
A myeloma multiplex (MM) egyik klinikai következménye a csontdestrukció. Vérképzőszervi neopláziaként az egyik leggyakoribb időskori daganat. Rendszerint többgócú, a csontvelőt gyakran oly nagymértékben árasztja el, hogy az aspirációs vizsgálat diagnosztikus értékű. A röntgenfelvételeken lyticus góccokat és diffúz osteoporosist láthatunk. A sok élesen határolt kerek lytikus góc („mintha lyukasztóvással ütötték volna”) körjelző képet ad. Az osteoporosis (OP) generalizált, progresszív, a csontvázat gyengítő folyamat, mely az ásványi és a szerves alkotóelemek arányának megtartásával alakul ki, bár a myeloma elsősorban multiplex góccokkal, hypercalcaemiával, anaemiával, amyloidózissal, hátfájással, vesekárosodással, ill. fokozott bakteriális fertőzésekkel jelentkezhet. A feltételezett elhúzódó immunológiai antigén-stimulus (HHV-8, HSV, HCV) nem ismert; a B-sejtek plazmasejteké alakulnak, és „M-proteineket” (50% IgG, 20% IgA, 1% IgD/IgE), azaz monoklonális immunoglobulinokat termelnek. Ezek diagnosztizálhatók az elektroforézisen (M-spike). A vizeletben könnyű-láncok (Bence-Jones protein) tűnnek fel (kappa, lambda).

A monoklonális gammopathia visszatükröződik az elszaporodott plazmasejtekben: a kromatin „clock face” alakú, és a citoplazmában nagyszámú immunoglobulin tartalmú vezikulák foglalnak helyet. A Waldenström makroglobulinaemiától kell elkülönítenünk, melyben az „M-spike” IgM-ből épül, és klinikailag hyperviscositas szindrómát (látásromlást, Raynaud-jelenséget) okozhat. A Durie-Salmon PLUS beosztás (IB, II, IIIA, IIIB) a Hb, seCa, IgG, IgA, vizelet M-protein, kreatinin mellé beépíti az MRI, FDG/PET eredményeket is.

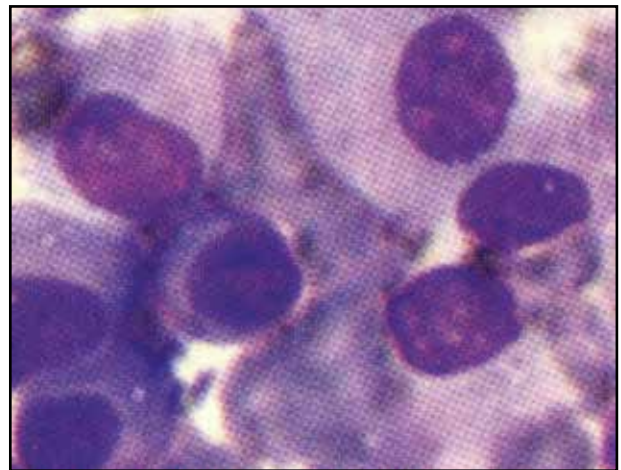
A myeloma multiplex okozta osteolyticus góccoknak súlyos klinikai tünetei lehetnek: erős csontfájdalmak, a hosszú csöves csontok törése, a csigolyatestek beroppanásai, hypercalcaemia. A szövettani vizsgálatok igazolták a csontrezorpció fokozódását myelomában. A folyamatban felszaporodnak az osteoclastok, elsősorban a tumoros gócpontok közelében. (1)



1. ábra. Myeloma sejtek excentrikus sejtmaggal (A vérkenet, B csontvelő, C biopszia)



2. ábra. Rouleaux képződés a vérkenetben (immunfluoreszcens festés)



3. ábra. Plazmasejtek clock-face kromatinnal és Ig-tartalmú intracitoplazmatikus inklúziókkal

Rövidítések:

C57BL/KaLwRij = petefészekeltávolított egerek

5T2MM = beültetésre alkalmas myeloma sejtvonal

MM = Myeloma Multiplex (Kahler-féle betegség)

OAF = Osteoclast Activating Factor

OPG = osteoprotegerin

M-protein = monoklonális immunoglobulin (Ig G, IgA, IgD), M-spike az elektroforézisen

Bence-Jones protein = szabad monoklonális kappa vagy lambda könnyűláncok a vizeletben

Rouleaux-formáció = vörösvérsejtek a keneten „póker chips” formában láncszerűen aggregálnak

MIP-1β = Macrophage Inflammatory Protein-1-beta

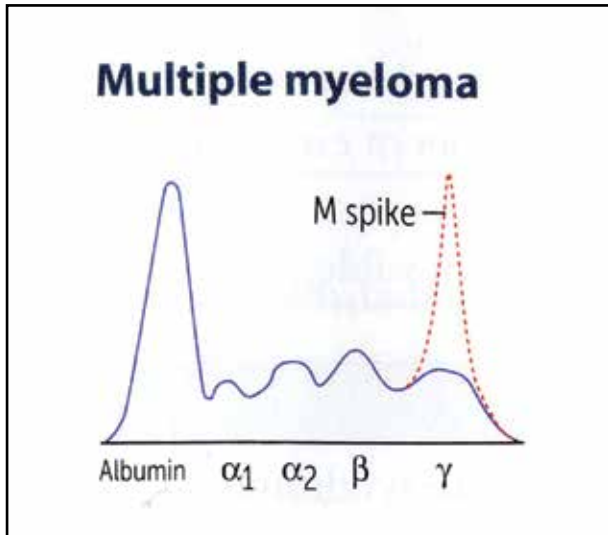
MGUS = Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

SMM = Smoldering MM

Non-IgM MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance

RANKL = receptor activator of nuclear transcription factor κB

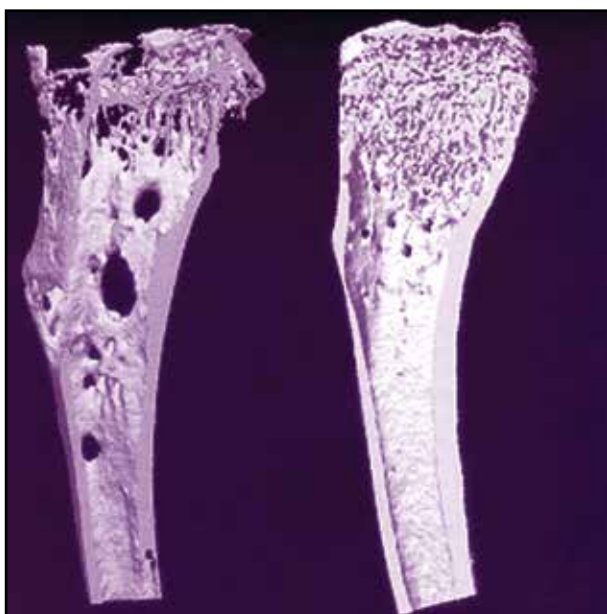
TGFβ = mátrixból felszabaduló növekedési faktor, erősíti a tumoros sejtek proliferációját



4. ábra. Elektroforézis myeloma multiplex diagnózisához



5. ábra. Lyticus csontléziók egércsontokban



6. ábra. Mikro CT – lyticus csontléziók az egércsontokban

A csontformálódás ugyanakkor lelassul, így a remodelling-egyensúly a csontvesztés irányába tolódik el. A malignus plazmasejtek olyan citokineket bocsátanak ki, melyek az osteoclastok aktivitását felerősítik. Ezeket korábban „osteoclast aktiváló faktoroknak” (OAFs, Osteoclast Activating Factors) nevezték. Ilyenek: TNF- α , IL-1 α , IL-6, MIP1 α , RANKL és mások.

A myeloma mikrokörnyezetben még szerepelnek osteoblastok (Ob), kötőszövetes sejtek, macrophagok, osteoclastok és endothelialis sejtek. Sokáig az IL-6-t tartották a MM fő osteolyticus aktivátorának, tekintettel, hogy jelentős szerepet tölt be a plazmasejtek proliferációjában és aktivációjában. Egyben, jelen van a plazmasejtek apoptózisának a késleltetésében.

Az MM tumorproliferációja némileg különbözik más rosszindulatú betegségektől, tekintettel, hogy a csontrezorpció során szabadabbá váló TNF- β elősegítheti a további tumorproliferációt.

Az utóbbi években tisztázták az osteoprotegerin / RANK / RANKL és a MIB-1 β szerepét, az MM-indukálta osteolysisben. A plazmasejtek, csontsejtek és a gyulladásos sejtek közt, az említett „circulus vitiosus” fennáll, ugyanis a daganatos sejtek stimulálják a csontformáló sejteket, a csontvelői sejteket, és ezáltal indukálódik az osteoclastogenézis és a neopláziás növekedés. Másodlagosan – bár bizonyításra vár – a csontremodelling folyamatok elősegítik a további tumornövekedést. Az MM emlősállat-modellek hozzájárultak a kórélettani folyamatok megértéséhez.

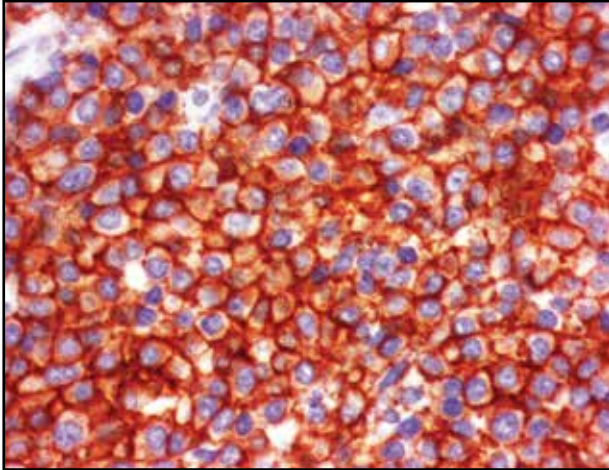
Myelomasejtek allograft injekciója (egérfarokba), 9 héten belül előidézi a paraproteinaemiát, és 10-11 héten belül megjelennek az osteolyticus sejtek. (2)

Az 5T2MM emlősmodellsejtek beültetése a legközelebbi módon utánozza a humán myeloma kialakulását. A postmenopauzás osteoporosisban felerősödő remodelling folyamatokat már korábbról ismerjük. Emlősök petefészekeltávolítása hasonló módon előidézi a csonttömeg csökkenését, és az IL-6 megjelenését a csontvelőben.

Jelen kísérletünkben a petefészekeltávolítást egy héttel a myelomasejtek beültetése előtt végeztük. Szimultán folyamatok voltak észlelhetők: a hormonhiány és az MM egyaránt felfokozta a csontvesztést, és a lyticus folyamatokat.

Biszfoszfonát adása ugyanakkor lelassította az osteoporoticus és osteolyticus folyamatokat, de nem befolyásolta a MM hosszú-távú betegségfolyását. (3) Nem felejtendő, hogy az MGUS (tünetmentes) – SMM (intermedier) – MM (igazolt) – PL (plazmasejtes leukémia) a tumorprogresszió különböző stádiumai, és a folyamat átmehet indolensből agresszívbe.

Specifikus monoklonális antitestek előállítására Georges Köhlernek és Cezar Milsteinnek sikerült, plasmocytoma sejtvonalakból. Ez a hybridoma technológia áll jelenleg is rendelkezésünkre homogén antitestek előállítására. (4, 5, 6)



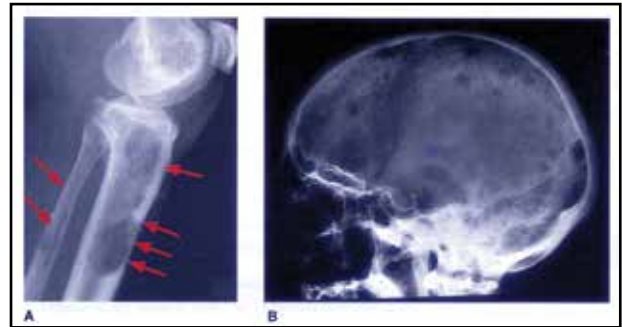
7. ábra. CD138 reakció a myeloma sejtek azonosítására

EREDMÉNYEK

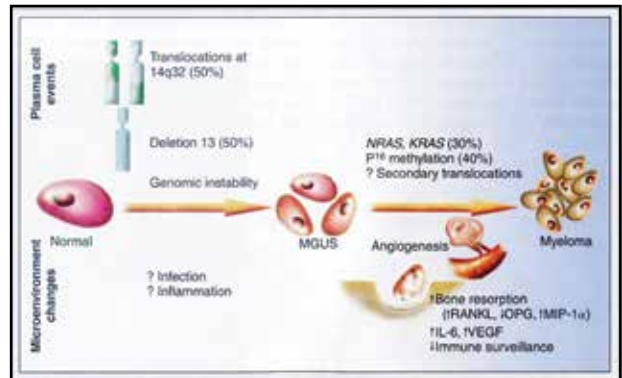
Már korábban ismert volt, hogy a menopauza után felgyorsulnak a csontvesztéses folyamatok. Ma már az is ismert, hogy az osteoprotegerin (OPG), a RANK-Fc és a MIP-1 α gátlása hozzájárul a csontvesztés csökkenéséhez, és akár a tumoros lyticus folyamatokat is lassíthatják. A csontbetegség myelomában egy sor helyi faktor aktivációjának köszönhető. A myeloma sejtek felerősítették a csontsejtek működését, de ezek egyben visszahatottak, tovább fokozva a daganatos sejtek aktivitását. (7)

Biszfoszfónát (pamidronate) adagolása csökkentette az osteolyticus léziókat, és a paraproteinemiát. Kifejezettebb hatása volt a trabekuláris csontra, holott a lyticus perforációk a kortikális csonton voltak elsődlegesen észlelhetők.

Ezek a gyógyszerek feltehetően hozzájárulnak a „szkeletális történések”, azaz a csonttörések (csukló, csípő, gerincsigolya) megelőzéséhez. A myeloma sejtek kezdeti kialakulásában szerepet játszanak a kezdeti tumorindukáló hematopoeticus őssejtek, melyek majd tovább differenciálódnak paraproteintermelő plazmasejteké. A csontvelő daganatossejt niché jellege termeli a keringésbe bocsájtott plazmasejteket, melyek interakcióba lépnek a kortikális csontfelszínekkel, osteolyticus folyamatokat indukálva. A csontvelő–keringés–csontfelszín–osteolysis folyamatot még nem ismerjük tökéletesen, adhéziós faktorok jelenlétét is feltételezzük, de mind több befolyásoló faktor körvonalazódik. A reszorpciógátlók, a biszfoszfónátok, a RANKL-gátlók, és más citokingátlók a főszereplők ennek a folyamatnak a terápiás befolyásolásában.



8. ábra. Osteolyticus góccok a koponyában és a csontokban



9. ábra. Myeloma sejtek progressziója és fenotípus kialakulása

IRODALOM

1. Valentin-Opran A. et al.: Quantitative histology of myeloma-induced bone changes. *Brit J Haematol.* 1982. 52. 601-602.
2. Libouban H. et al.: Increased bone remodeling due to ovariectomy dramatically increases tumoral growth in the 5T2 multiple myeloma mouse model. *Bone.* 2003. 33. 283-292.
3. Roodman G. D.: Role of bone marrow environment in multiple myeloma. *J. Bone Miner. Res.* 2020. 17. 1921-5.
4. Papp I. és mtsai.: Utazás a csontsejtek koponyája körül. *Praxis.* 2010. 19. 11. szám.
5. Papp I. és mtsai.: Gyors csontvesztő kórképek. *Praxis.* 2010. 19.12. szám.
6. Papp I. és mtsai.: Egy meztelen egér visszaemlékezései a génlaborból. *Praxis.* 2012. 21.3. szám.
7. Czirják L. (szerk.): *Klinikai Immunológia.* Medicina, 2006. p.608-609.
8. Durie B. G. M. et al.: Myeloma management guidelines: a consensus report from the scientific Advisors of the Int Myeloma Foundation. *Hematol. J.* 2003.4.379-398.