

# Važnost mikrookoliša koštane srži u terapiji multiplog mijeloma

---

**Jonjić, Nives; Valković, Toni; Štifter, Sanja; Babarović, Emina;  
Hadžisejdić, Ita; Livajić, Marija; Lučin, Ksenija; Duletić-Načinović, Antica**

*Source / Izvornik:* **Bilten Krohema, 2015, 7, 5 - 7**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:250975>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of  
Medicine - FMRI Repository](#)



## Važnost mikrookoliša koštane srži u terapiji multiplog mijeloma

Nives Jonjić, Toni Valković, Sanja Štifter,  
Emina Babarović, Ita Hadžisejdić, Marija Livajić,  
Ksenija Lučin, Antica Duletić-Načinović

Adresa autora za kontaktiranje:

Prof. dr. sc. Nives Jonjić, dr. med.

Zavod za patologiju

Klinički bolnički centar Rijeka i

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

E-pošta: nives@medri.hr

Multipli mijelom (MM) je maligna hematološka bolest porijekla B stanica koja čini oko 1 % svih malignih oboljenja odnosno oko 10-15 % svih hematoloških neoplazmi. Bolest većinom zahvaća starije osobe i udružena je brojnim kliničkim i laboratorijskim manifestacijama uključujući prisutnost monoklonalnog proteina u serumu i/ili urinu, osteolitičke lezije, oštećenje bubrega, anemiju, rekurentne infekcije, neuropatiju i hiperkalcemiju (1,2).

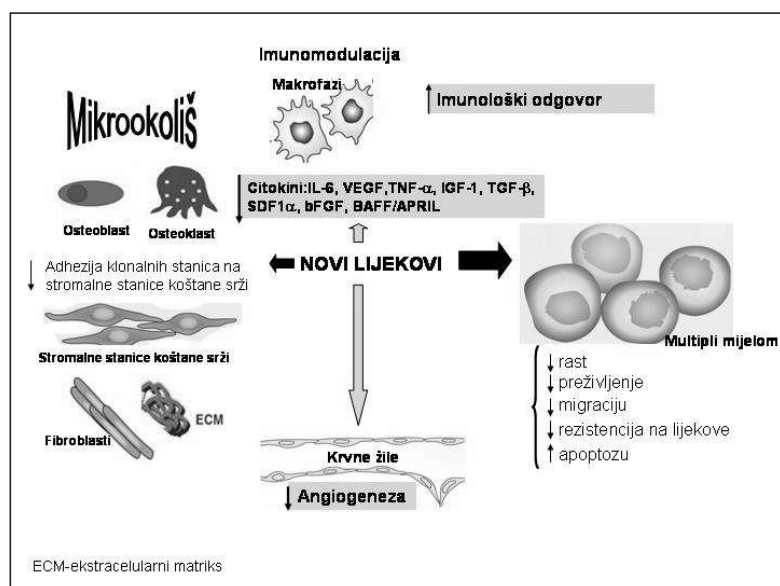
Više od 40 godina kortikosteroidi (deksametazon) i konvencionalna kemoterapija (melfalan i prednison te vinkristin, doksorubicin i deksametazon) bili su osnova terapije MM-a. Autologna transplantacija matičnih stanica (ATMS), kao pionir u terapiji MM-a započela je 1980. godine i od tada je dobro etablirana kao metoda koja je značajno unaprijedila liječenje pojedinih bolesnika. Posljednjih desetak godina, uvođenjem imunomodulatora (talidomid i lenalidomid) kao i inhibitora proteasoma (bortezomib), ishod terapije je značajno promijenjen. Preživljenje se udvostručio s 3-4 na 6-7 godina, kako za bolesnike koji nisu podobni za ATMS, tako i za one koji su primili visoke doze terapije i ATMS. Međutim, u većine bo-

lesnika, nakon početnog dobrog odgovora na liječenje, dolazi do relapsa, a tijekom vremena razvija se i rezistencija na lijekove (3). Stoga, usprkos poboljšanju preživljenja MM i dalje ostaje neizlječiva bolest.

MM je citogenetski i molekularno heterogena bolest s brojnim genetskim nestabilnostima od kojih su neke specifične i mogu se povezati s kliničkom prezentacijom i prognozom (4). Razvoj prema učinkovitijoj terapiji zahtjeva detaljno poznavanje raznih genetskih i signalnih putova koji su odgovorni za mijelomagenezu. Važno je identificirati efektivne citogenetske i molekularne markere koji mogu predvidjeti terapijski učinak i/ili prognozu obzirom na veliku korist koji imaju bolesnici (5).

Postojeća konvencionalna kemoterapija i/ili kemoterapija visokim dozama, usmjerena isključivo na mijelomske stanice, postiže samo ograničen uspjeh, čime se naglašava važnost razumijevanja uloge mikrookoliša koštane srži i njegovog specifičnog doprinosa mijelomagenezi (6). Mikrookoliš MM-a sastoji se od klonalnih plazma stanica, proteina vanstaničnog matriksa, stromalnih stanica koštane srži, upalnih stanica i krvnih žila. Postoje čvrsti dokazi da interakcija između tih komponenti igra ključnu ulogu u preživljavanju i dijeljenju mijelomskih stanica, stjecanju rezistencije na lijekove i napredovanju bolesti (7).

U ovom kratkom preglednom članku osvrnut ćemo se samo na dva značajna čimbenika mikrookoliša koštane srži, angiogenezu i makrofage koštane srži (MKS), koja su ujedno i prijedlog istraživanja u okviru zajedničkih projekata, s posebnim naglaskom na mogućnost njihova ciljanja u terapiji bolesnika s MM-om (Slika 1).



**Slika 1. Mehanizam djelovanja lijekova na tumorske stanice i mikrookoliš koštane srži u liječenju bolesnika s multiplim mijelomom.**

## Angiogeneza i VEGF u multiplom mijelomu

Uloga angiogeneze u rastu, progresiji i metastatskom širenju solidnih tumora dobro je prepoznata. Progresija bolesti koja korelira sa stupnjem angiogeneze također je utvrđena u nekoliko malignih hematoloških novotvorina kao što su to ne-Hodgkinov limfom, akutna limfoblastična leukemija, B-kronična limfocitna leukemija, akutna mijeloična leukemija i MM. U progresiji MM-a posebno je ta uloga izražena (8,9).

Ključni posrednici angiogeneze su različiti faktori rasta koji pripadaju obitelji faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF, PlGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D). VEGF luči nekoliko staničnih linija MM, a nalazi se i u plazmi bolesnika s MM-om (10). VEGF se pojačano stvara i u MM, a njegova povećana razina vjerojatno je udružena s aktivnošću bolesti. VEGFR-1 se eksprimira na MM stanicama što ukazuje na mogućnost autokrinog signaliranja. VEGF potiče nekoliko funkcija mijelomskih stanica kao npr. njihovu migraciju duž fibronektina (caveolin-1/PI3K/PKCa-ovisnom kaskadom), preživljavanje ("up-regulacijom" Mcl-1 i survivina) i proliferaciju (posredovana MEK/ERK putem) (8). Osim na stanice MM-a i endotel, VEGF također djeluje na osteoblaste, NK stanice, monocite i prekursore endotelnih stanica (11).

Upotreba talidomida u terapiji MM-a upravo se bazirala na anti-angiogenom učinku kao što se to prepisuje i ostalim imunomodulatornim lijekovima. Terapija dovodi do ukidanja sekrecije IL-6 i VEGF-a. Također, potiče apoptozu, zaustavljanje stanica u G1 fazi staničnog ciklusa i autolognu anti-MM imunost posredovanu NK-stanicama.

Bortezomib, inhibitor proteasoma uz brojne učinke djelovanja na samu mijelomsku stanicu (blokiranje aktivacije NF-kB; indukcija apoptoze mijelomskih stanica koje su rezistentne na deksametason, alkilirajuće agense, antracikline) također smanjuje i sekreciju VEGF-om, a time i njime posredovanu angiogenezu. Anti-angiogeni učinak bortezomiba potvrđen je na animalnom i humanom modelu. Bortezomib inhibira kemotaksiju i adheziju endotelnih stanica iz mijelomskog mikrookoliša u funkcionalnim testovima angiogeneze. Mehanizam anti-angiogenog djelovanja udružen je i s inhibicijom sekrecije VEGF i IL-6 iz endotelnih stanica (12). Također, ovisno o dozi, inhibira rast mezenhimalnih matičnih stanica kao i njihovu produkciju angiogenih faktora uključujući VEGF, HGF i bFGF (13).

Najuspješnija anti-angiogena terapija u solidnim tumorima se postiže primjenom humaniziranih pro-

tutijela protiv VEGF, bevacizumaba (Avastin), posebno u kombinaciji s kemoterapijom. Kod MM-a u tijeku je nekoliko studija s primjenom bevacizumaba u kombinaciji s drugim lijekovima kod refraktornih bolesnika i u relapsu (14). Također, u fazi testiranja kao terapija održavanja nakon transplantacije su i druge ciljne molekule kao inhibitori VEGF-receptora tirozin kinaznog puta (7).

## Makrofazi koštane srži u multiplom mijelomu

MKS važan su dio mikrookoliša s neposrednim utjecajem na rast tumorskih stanica, neoangiogenezu i remodeliranje vanstaničnog matriksa. Tumorski mikrookoliš općenito snažno utječe na sazrijevanje i diferencijaciju makrofaga u dva različito polarizirana stanja: u klasično aktivirane M1 makrofage koje mogu uništiti tumorske stanice, a proizvode i proupalne te anti-angiogene citokine, IL-12, CXCL9 i CXCL10, i alternativno aktivirane M2 makrofage koji podržavaju rast, invaziju, migraciju i metastaziranje, stvaranjem brojnih pro-angiogenih i imunosupresivnih faktora rasta, uključujući EGF, TGF-β i članove FGF i VEGF obitelji (15,16). Općenito, smatra se da makrofazi pridruženi tumoru pokazuju M2 fenotip (17), iako nije jasno da li se to može primijeniti općenito, na različite vrste tumora.

MKS mogu doprinijeti preživljavanju mijelomskih stanica i razvijanju rezistencije na liječenje kemoterapijom *in vivo* (18). Istraživanja pokazuju da bi MKS mogli biti dobar prognostički histopatološki pokazatelj u novodijagnosticiranih bolesnika s MM-om, budući da prisutnost ovih stanica (CD68+/CD163+) uz veliku gustoću krvnih žila u koštanoj srži imaju negativan utjecaj na ukupno preživljavanje bolesnika (19). Osim već spomenute uloge u imunosupresiji, promociji tumorske angiogeneze i metastaziranju solubilni CD163 je nedavno potvrđen kao prognostički marker u bolesnika s MM-om (20).

Ostaje za istražiti potencijal makrofaga u terapiji MM-a, bilo blokiranjem M1/M2 polarizacije ili pak indukcijom apoptoze makrofaga, ili nekim drugim mehanizmima. Tako je nedavno opisan učinak gambogične kiseline (GA), inhibitora CXCR4 ekspresije, u supresiji osteoklastogeneze posredovane stanicama MM. Naime, GA putem RANKL-a blokira diferencijaciju makrofaga u osteoklaste (21).

**Literatura**

1. Mahindra A, Hideshima T, Anderson KC. Multiple myeloma: biology of the disease. *Blood Rev* 2010;24:5-11.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364: 1046-1060.
3. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR. Phase I study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;124:1047-1055.
4. Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. *Int J Hematol* 2013;97:313-323.
5. Bazzi M, Badros A. Multiple myeloma, implementing signalling pathways and molecular biology in clinical trials. *Cancer Biology & Therapy* 2010;10:830-838.
6. Balkumaran A, Robey PG, Fedarko N, Landgren O. Bone marrow microenvironment in myelomagenesis: its potential role in early diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10:465-480.
7. Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia* 2009;23(1):10-24.
8. Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood* 2005;105:1383-1395.
9. Ria R, Reale A, De Luisi A, Ferrucci A, Moschetta M. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Am J Blood Res* 2011;1:76-89.
10. Valković T, Babarović E, Lučin K, Štifter S, Aralica M, Pečanić S, Seili-Bekafigo I, Duletić-Načinović A, Nemet D, Jonjić N. Plasma levels of osteopontin and vascular endothelial growth factor in association with clinical features and parameters of tumor burden in patients with multiple myeloma. *Biomed Res Int* 2014;vol. 513170.
11. Medinger M, Fischer N, Tzankov A. Vascular endothelial growth factor-related pathways in hemato-lymphoid malignancies. *J Oncol* 2010;729725
12. Roccaro AM, Hideshima T, Raje N. et al. Bortezomib mediates antiangiogenesis in multiple myeloma via direct and indirect effects on endothelial cells. *Cancer Res* 2006;66:184-191.
13. Wang X, Zhang Z, Yao C. Bortezomib inhibits the angiogenesis mediated by mesenchymal stem cells. *Cancer Invest* 2012;30:657-62.
14. Faiman B, Richards T. Innovative agents in multiple myeloma. *J Adv Pract Oncol* 2014;5:193-202.
15. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454: 436-444.
16. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 2002;23:549-555.
17. Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 42:717-727.
18. Kim J, Denu RA, Dollar BA et al. Macrophages and mesenchymal stromal cells support survival and proliferation of multiple myeloma cell. *Br J Haematol* 2012;158:336-46.
19. Suyarı E, Sucak GT, Akyürek N, Sahin S, Baysal NA. Tumor-associated macrophages as a prognostic parameter in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2013;92:669-677.
20. Andersen MN, Abildgaard N, Maniecki MB, Møller HJ, Andersen NF. Monocyte/macrophage-derived soluble CD163: a novel biomarker in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2014;93:41-47.
21. Pandey MK, Kale VP, Song C, Sung SS, Sharma AK, Talamo G, Dovat S, Amin SG. Gambogic acid inhibits multiple myeloma mediated osteoclastogenesis through suppression of chemokine receptor CXCR4 signaling pathways. *Exp Hematol* 2014;14.pii: S0301-472X(14)00530-X. doi: 10.1016/j.exphem.2014.07.261.