

Csontkárosodás myeloma multiplexben: az osteoblast működés gátlásának patofiziológiája

1.rész

A myeloma multiplex (MM) olyan plazmasejt eredetű malignus betegség, amelyre nagyfokú osteolyticus csontdestrukció jellemző.

A csontdestrukció a myeloma sejtek környezetében nagy számban kimutatható osteoclastok emelkedett aktivitásának a következménye. Emellett olyan myeloma multiplexes betegek körében, akiknél csontdestrukció igazolható, hisztomorfológiai vizsgálatokkal csökkent osteoblast szám és csökkent csontképződés mutatható ki. A károsodott csontképződés kritikus szerepet játszik a csontdestrukció folyamatában. Mostanában került az érdeklődés középpontjába az MM sejtek által indukált osteoblast gátlás biológiai mechanizmusának tisztázása. A cikkben a myeloma multiplexben létrejövő osteoblast inhibíció bemutatására kerül sor.

Bevezetés

A csontdestrukció a myeloma multiplex karakterisztikus jele. Majdnem minden MM betegnél osteolyticus csonteltérések igazolhatók, amelyek patológiás törésekhez vezetnek és komoly csontfájdalmat okoznak. Az osteolyticus léziók kialakulása a megnövekedett csontreszorpció következtében jön létre, amelynek hátterében az osteoclast sejtek fokozott képződése és megnövekedett aktivitása áll. Hisztomorfológiai vizsgálatok a csontképződés és csontremodelling hiányát, vagy csökkent mértékét és kiegyensúlyozatlanságát, illetve a csontfelszívódás megnövekedését igazolják. Ezzel ellentétben a csontléziókkal nem rendelkező MM betegeknél emelkedett osteoblast aktivitás, fokozott csontképződés és megnövekedett mértékű csont remodelling igazolható. A vizsgálati eredményeket alátámasztja, hogy a csonteltérésekkel rendelkező MM betegeknél csökkent az alkalikus foszfatáz (ALP) és osteocalcin szintje, amelyek a megnövekedett csontreszorpciót jellemző markerek. Ehhez hasonlóan, rágcsálókkal végzett MM kísérletekben szintén csökkent csontképződés és osteoblastopenia igazolható. Az adatok azt sugallják, hogy a myeloma sejtek gátolják az osteoblastok működését és a csontképződés folyamatát. A gátlás kritikus szerepet játszik a MM miatt kialakult csontkárosodás patogenezisében. Az elmúlt néhány évben számos biológiai teória látott napvilágot a folyamat működésével kapcsolatban, melyeket a cikk az alábbiakban (lenticben) mutat be. Az osteoblastok működésével kapcsolatos szignálútvonalak egyre teljesebb megismerése megteremti a myeloma talaján kialakuló csontélettani zavar mélyebb megismerésének lehetőségét, illetve potenciális terápiás szerek kidolgozásának alapjául szolgál.

A csontszövet- és osteoblast-képződés gátlásának patofiziológiája MM betegek esetében

1. A Runx2/Cbfa1 útvonal szerepe

A Runx2/Cbfa1 transzkripció faktor aktivitása elengedhetetlen az osteoblastok

mesenchymális őssejtekből történő differenciálódásához. A Runx2/Cbfa1 olyan más transzkripciós faktorokkal működik együtt, mint például az osterix. Normális működése csontképződést eredményez. Ezt támasztja alá a tény, hogy Runx2/Cbfa1-deficiens egerekben (Runx2^{-/-}) teljesen hiányzik az osteoblast-és csontképződés. A Runx2/Cbfa1-nak többféle, az osteoblast differenciálódás stádiumától függő hatása lehet a csontképződésre, ugyanis overexpressziója károsítja a csont képződését. Az emberi osteoblast aktivitás a megnövekedett Runx2/Cbfa1 aktivitáshoz kapcsolódik. Az emberi csontvelő stromális és osteoblast irányba elkötelezett sejtjeiben bekövetkező Runx2/Cbfa1 aktiváció indukálja az osteoblast markerek megjelenését, úgymint I-es típusú kollagén, alkalikus foszfatáz, oszteokalcin. A markerek az érés során fokozatosan jelennek meg. Számos egyéb szignálút vonal kapcsolódik a Runx2/Cbfa1 aktivációhoz, például az aktivációs faktor-1 (AP-1) kötődése. A Runx2/Cbfa1 működését az autofoszforiláció mellett transzkripciós faktorok (például Smad proteinek vagy Hey-1) is befolyásolják.

Csak nemrégiben derült fény a Runx2/Cbfa1 MM-ben megfigyelhető osteoblast gátlással kapcsolatos potenciális szerepére. Humán myeloma sejtek osteoprogenitor sejtekkel történő együttes tenyésztése közben az MM sejtek hosszútávon azáltal gátolják az osteoblast differenciálódást, hogy csökkentik a korai osteoblast prekursorok, a CFU-Fs-ek, illetve a már differenciáltabb osteoblast prekursorok, a CFU-OBs-ek számát. Emellett gátolják az olyan osteoblast differenciálódást elősegítő markerek expresszióját, mint az alkalikus foszfatáz, az osteocalcin és az I-es típusú kollagén. Ezt a hatást a humán osteoprogenitor sejtekre ható Runx2/Cbfa1 blokkolása közvetíti. Továbbá, mivel az osteoprogenitor sejtekben a Runx2/Cbfa1 stimulálja a fő osteoclast inhibitor, az osteoprotegerin (OPG) szekrécióját, lehetséges, hogy az MM sejtekben kialakuló Runx2/Cbfa1 gátlás egyben az osteoclastogenezist is indukálja.

Úgy tűnik, hogy az MM sejtek Runx2/Cbfa1-re gyakorolt hatását elsősorban közvetlen sejt-sejt kontaktus váltja ki. Az említett sejt-sejt kontaktus a myeloma sejtek VLA-4 integrinének és az osteoblast progenitorok VCAM-1 integrin receptorának kapcsolatát foglalja magában. Ennek bizonyítéka, hogy neutralizáló anti-VLA-4 antitest a myeloma sejtekben Runx2/Cbfa1-aktivitás csökkenést okoz. Hasonlóak azok az előzetesen feltárt eredmények, amelyek szerint humán myeloma sejtek sejt-sejt kapcsolat kialakításán keresztül gátolják az osteoblastszerű sejtek osteocalcin szekrécióját. Az MM esetében kialakuló VLA-4-VCAM-1 komplex segítségével létrehozott sejt-sejt kapcsolódás csontléziók létrejöttében és osteoclast aktiválásban betöltött szerepe egérkísérletek alapján már eddig is ismert volt. A VLA-4-et nagymértékben expresszáló JJN3 humán myeloma sejt vonal irradiációval létrehozott severe combined immunodeficiency (SCID) egerekbe való implantációja az egereknél szignifikánsan csökkent csontképződéssel lytikus csontléziók és osteoblastopenia kialakulásához vezet. Emellett más adhéziós molekuláknak is szerepe lehet a tárgyalt mechanizmus kialakításában. Például a myeloma sejtek és a stróma- vagy osteoblast sejtek között létrejövő NCAM-NCAM (Neutral Cell Adhesion Molecule) kapcsolódás képes a csontmátrix osteoblastok által termelt mennyiségének csökkentésére, így szerepet játszhat az MM betegeknél tapasztalható csontléziók kialakulásában.

Szolubilis faktorok is hozzájárulnak a myeloma sejtek osteoblast differenciálódást gátló hatásához. Az interleukin-7 (IL-7) csökkenti a Runx2/Cbfa1 osteoblastokra kifejtett promóter aktivitását és gátolja az osteoblast markerek expresszióját. Egérkísérletekben az IL-7 gátolja a

csontképződést. Kimutatták, hogy az IL-7 humán csontvelő tenyészetekben gátolja mind a CFU-F, mind a CFU-OB képződést, illetve csökkenti a Runx2/Cbfa1 humán osteoprogenitor sejtekre gyakorolt promoter aktivitását. Az MM betegeknél egészséges személyekhez képest magasabb az IL-7 szintje, illetve IL-7 blokkoló antitestek tompítják az MM sejtek osteoblast differenciálódást gátló hatását: ezen eredmények alátámasztják az IL-7 feltételezett fenti szerepét. A vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy a myeloma sejtek vagy sejt-sejt kontaktus, vagy IL-7 szekréció útján blokkolják a Runx2/Cbfa1 aktivitást és az osteoblastok differenciálódását. Ezen mechanizmusok végül csökkentik a differenciálódásnak indult osteoblastok számát.

A bemutatott in vitro megfigyeléseket in vivo is megerősítették MM betegek körében végzett immunhisztokémiai módszerekkel. Ezek a vizsgálatok is igazolták, hogy csonttérésekkel rendelkező myelomás betegeknél az osteoblast sejtek redukált száma detektálható, és csökkent Runx2/Cbfa1 aktivitás tapasztalható. Az eredmények arra engednek következtetni, hogy MM betegeknél a Runx2/Cbfa1 aktivitás erősítése vagy az IL-7 blokkolása potenciális terápiás célpont lehet. A feltételezés bizonyítására Zhao és társai leírták, hogy a Runx2/Cbfa1 gén transzferálása egerekben erősíti a csontvelő stromális sejtjeinek osteogenikus hatását in vivo. Weitzmann és munkatársai kísérletükben azt találták, hogy ovariectomián étesett egerekben az IL-7 blokkolása stimulálja a csontképzést. Az ismertetett eredmények további megerősítésekre várnak.

Myeloma talaján kialakult csonttérések vizsgálatára számos egerekkel folytatott kísérlet történt. Ezek közül egyik a SCID-hu modell, amely során humán MM sejteket inokuláltak előzetesen SCID egerekbe implantált emberi fetális csontsejtekbe. Az 5T rágcsáló modell során idős egerekben spontán kialakult myeloma sejteket transzplantáltak szingenikus fiatal egerekbe. Mindkét modell igazolta a myelomás csontvelő osteoblast aktivitásának illetve a csontképződés mértékének csökkenése mellett az emelkedett osteoclast aktivitást. Ezek a modellek megmutatták, hogy myelomás betegeknél a RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand) kritikus szerepet játszik a csontléziók kialakulásában és az osteoclast aktivációban. Az egérmodellek kulcsfontosságúak annak megértésében, hogy vajon a Runx2/Cbfa1 moduláció és/vagy az IL-7 játssza-e a főszerepet az MM-ben tapasztalható csontléziók kialakulásában, illetve ezen mechanizmusok milyen terápiás lehetőséget jelenthetnek a jövőben.

2.rész

A Wnt szignálút vonal fontos szerepet játszik az osteoblast képződésben vagy a β -nuclein függő kanonikus út vonal, vagy a nem-kanonikus út vonal közvetítésével.

A Wnt szignálút vonal és a Wnt gátlás szerepe

A kanonikus Wnt jelátviteli út vonalat a Wnt 1/3a aktiválja, amely interakcióba lép az Lrp5-6/Fzd receptor komplexszel. Ez a kapcsolódás kiváltja a receptor citoplazmába nyúló végének foszforilációját, majd blokkolja a GSK3 β komplex, axin, APC és β -katenin megkötését illetve kialakulását, amelyek normál körülmények között promotálják a β -katenin foszforilációját és degradációját. A citoplazma emelkedő β -katenin koncentrációja annak sejtmagba való transzlokációját eredményezi, ahol a β -katenin génextpressziót módosító hatása főleg a Lef1/TCF transzkripciós faktor aktiválásán keresztül érvényesül. Korábbi bizonyítékok arra

utalnak, hogy rágcsálókban a Wnt szignál preosteoblastikus és éretlen osteoblastikus sejtek proliferációját, expanzióját illetve hosszabb élettartamát váltja ki. Leginkább a bone morphogenic protein-2 (BMP-2) és egyéb osteogenezist indukáló molekulák indítják be a rágcsáló mesenchymális sejtek osteoblast irányú differenciálódását, azáltal, hogy stimulálják a Wnt szignálútvonalat a Wnt aktiválását illetve gátlását létrehozó faktorok befolyásolásán keresztül. Számos molekula gátolja a kanonikus Wnt jelátviteli mechanizmust. A DICKKOPF (DKKs) géncsalád tagjai közé tartozó DKK-1, a secreted Frizzled-Related Proteins (sFRPs) közé tartozó sFRP1-4, és a Wnt inhibitory factor-1 (Wif-1) a legfőbb szolubilis, rágcsálókban származó osteoblastokban megtalálható Wnt gátlók. Ezek blokkolják az osteoblastokérésének korai stádiumát, emellett az éretlen sejtek pusztulását okozzák. Az említett faktorok szintén stimulálják a terminális osteoblast differenciálódást, vagyis kettős hatást gyakorolnak a Wnt szignálútvonalra és az osteoblast differenciálódásra. A Wnt jelátvitel és a Runx2 út vonal közötti kapcsolat már régebb óta ismert, és az eredmények azt sugallják, hogy a Wnt jelátviteli út vonal a Runx2/Cbfa1 gén expressziójának stimulálásán keresztül segíti elő a csontképződést.

In vivo egérmodellekkel végzett kísérleti eredményekből származik a feltevés, hogy a Wnt jelátvitel szerepet játszik a csonttömeg életjelenségeinek szabályozásában. DKK-1 overexpresszióval jellemezhető transzgénikus egerekben osteopenia mutatható ki, míg a DKK-1 iránt alacsony affinitást mutató mutáns LRP5 gént expresszáló egereknél csökken a csont tömege.

A Wnt jelátvitel emberi osteoblastogenesisre gyakorolt hatása jelenleg élénk vizsgálódás tárgyát képezi. Az LRP5 koreceptort inaktíváló mutáció osteoporosist okoz, utalva ezzel arra, hogy a Wnt szignálút komoly szerepet tölt be az emberi csontképződésben. Ezzel ellentétben más vizsgálatok azt az eredményt hozták, hogy az emberi csontvelő sejtjeinek Wnt aktivációja gátolja az osteogenicus differenciálódást, ezzel utalva arra, hogy a Wnt jelátvitel szükséges a stromasejtek differenciálatlan állapotának fenntartásához.

Régóta ismert, hogy myelomás betegekben a Wnt jelátviteli út gátolja az osteoblast képződését és normál funkcióját. Tian és társai azt találták, hogy egészséges személyek és MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) betegek plazmasejtjeihez képest az MM sejtek elsődleges CD138+ sejtjein DKK-1 overexpresszió mutatható ki. Később szoros kapcsolatot mutattak ki az MM sejtek DKK-1 expressziója és a fokális lyticus csontelváltozások előfordulása között. Emellett magas DKK-1 szintet találtak mind a csontvelőben, mind a szérumban, amely korrelált a myelomás betegekben előforduló csontelváltozások jelenlétével. Érdekes módon az előrehaladott stádiumú MM betegekben a humán myeloma sejt vonalakhoz hasonlóan nem expresszálódik a DKK-1, amely arra utal, hogy a DKK-1 a betegség korai fázisában felelős a csontdestrukció kialakulásáért. Ezzel a feltételezéssel egybehangzóan más kutatók sem találtak összefüggést II-es és III-as stádiumú myelomás betegek szérumban DKK-1 szintje illetve a konvencionális röntgenfelvétellel meghatározható csontléziók jelenléte között.

A fentiekhez hasonlóan szintén vizsgálták az MM sejtek DKK-1 expressziója, illetve genetikai anomáliák jelenlétének és a fokális csontléziók kialakulásának potenciális összefüggését. Ebben a vizsgálatban a myelomás betegeket 5 molekuláris szubtypusba sorolták a cyclin D1 expresszió és az immunglobulin nehézlánc gén (TC) szerkezetében kialakult transzlokációk

megjelenése alapján. A TC1 (11q13 vagy 6p21; cyclin D1 vagy cyclin D3) és TC2 (hyperdiploid de nem 11q13; cyclin D1) csoportokban gyakoribb volt a fokális csontléziók előfordulása, mint a TC4 (4p16; MMSET és FGFR3) és TC5 (16q23 vagy 20q11; c-maf vagy maf-b) csoportokban. A csonttérésekkel rendelkező betegek között a TC1 és TC2 csoportokban szignifikánsan magasabb DKK-1 szint volt kimutatható, mint a többi csoportban, amely potenciális kapcsolatot feltételez a genetikai anomáliák és a DKK-1 expresszió között.

Egyelőre ismeretlen a mechanizmus, amelynek segítségével az MM sejtek DKK-1 produkciója a csonttéréseket létrehozza. Neutralizáló DKK-1 elleni antitestek képesek blokkolni a myelomás betegek csontvelőjének BMP-2 indukált alkalikus foszfatáz expresszióra kifejtett gátló hatását, illetve rágcsláló mesenchymális sejtek osteoblast irányba történő differenciálódását. Ugyanakkor nem képesek gátolni a myeloma sejtek emberi csontvelő sejtjeinek osteoblast irányba történő differenciálódását. Ezzel egybevág, hogy a DKK-1 csak igen magas koncentrációban képes a CFU-F és CFU-OB kialakulását, illetve a humán csontvelő osteoprogenitor sejtjeinek kanonikus jelátviteli mechanizmusát gátolni.

Egyéb mechanizmusok is részt vesznek a myeloma multiplexben tapasztalható DKK-1 mediált csontdestrukció kialakításában. Például a sejtadhézió és a Wnt jelátviteli útvonal közötti kapcsolat már régóta ismert. Olyan Wnt útvonal inhibitorok mint a DKK-1, leukémiás sejtek és osteoblastok között kialakuló sejtközötti kapcsolat és molekuláris adhézió által triggereltek. Lehetséges, hogy az MM sejtek DKK-1 produkciója érintett a strómasejtek és MM sejtek adhéziójában, amely kritikus szerepet játszik az osteoclastok aktivációjában és a Runx2/Cbfa1 által közvetített osteoblast gátlásban. Továbbá humán csontvelő sejt vonalak tenyészetében az MM sejtek és azok mikroökönyezeté közötti kölcsönös információáramlás mind a DKK-1, mind az IL-6 termelését stimulálja.

A myeloma sejtek egyéb Wnt gátló faktorokat is termelnek, úgymint sFRP-3/FRZB. Az FRZB sokkal nagyobb mértékben expresszálódik MM sejtek CD138+ sejtjein, mint MGUS betegeknél, és a DKK-1-gyel együttesen szerepet játszhat az osteolyticus eltérések kialakulásában. Az sFRP-2-ről szintén leírták, hogy egyes humán myeloma sejt vonalak termelik, emellett kimutatható kiterjedt csonttérésekkel rendelkező MM betegeknél, illetve képes az osteoblast képződés gátlására is. Ugyanakkor MM betegek körében más szerzők nem mutattak ki olyan egyértelmű sFRP-2 expressziót, mint az sFRP-1 és sFRP-4 esetében.

A myeloma multiplex egerek segítségével történő modellezéséből származó adatok arra utalnak, hogy a β -katenin függő kanonikus Wnt jelátviteli útvonal a csonttérések egyik lehetséges terápiás támadáspontját jelenti. Újabb kutatások eredményei alapján ovariectomizált egerekben az orálisan alkalmazott GSK-3 α és 3 β inhibitor emeli a csontképződés markereit és növeli a csonttömeget. A myeloma multiplex-szel kapcsolatos SCID-hu egermodell vizsgálatok azt mutatják, hogy kontroll egerekkel összehasonlítva az anti-DKK-1 antitest növeli a csontsűrűséget, és növeli az osteocalcin-pozitív osteoblastok számát. Érdekes módon mindemellett az osteoclastok számának megkevesbedése is kimutatható, amely arra utal, hogy a Wnt szignálútvonalnak szerepe lehet a csontreszorpció szabályozásában is. Ezek a vizsgálatok mind azt sugallják, hogy a Wnt szignálútvonal a myeloma multiplexhez társuló csonttérések kialakulása elleni lehetséges ígéretes terápiás támadásponttá válhat. Mindezek ellenére további vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a

Wnt jelátviteli útvonal szerepét illetve a Wnt inhibitorok biztonságosságát és potenciális terápiás felhasználhatóságát tisztázni lehessen, hiszen a β -katenin és a kanonikus Wnt útvonalban szerepet játszó egyéb molekulák kapcsolatban állnak a tumorgenezissel is. Később aktív Wnt jeleket demonstráltak az MM sejtekben, amely azt sugallja, hogy a Wnt jelátvitel stimulációja az MM sejtek proliferációjához vezet. Mindezen eredményekből kifolyólag a myeloma multiplexben szenvedő betegek esetében történő DKK-1 potenciális hasznát nagyon alapos mérlegelésnek kell alávetni.

3.rész

Már korábban is leírták az IL-3 potenciális osteoblast gátló hatását MM betegek körében. Az IL-3 mind a bazális, mind a BMP-2-stimulált osteoblast képződést dóziszfüggően gátolja rágcsáló és humán sejtvonalaknál egyaránt, de anélkül, hogy hatása lenne magára a sejtnövekedésre.

Az IL-3 in vitro gátolja a preosteoblastok érett osteoblastokká történő differenciálódást ugyanabban a koncentrációban, amely MM betegek csontvelő plazmájára jellemző. Myeloma multiplexes betegek csontvelő plazmájának IL-3 szintje emelkedett volt a betegek 70%-ában ahhoz az értékhez képest, amely MGUS betegeknél vagy egészséges személyeknél jellemző. Az IL-3-at a myelomás csont mikrokörnyezetében jelen lévő T-limfociták is termelik. Fontos, hogy az MM betegekből származó magas IL-3 tartalmú csontvelő állomány humán sejttenyészetekben gátolja az osteoblastok kialakulását. Ez a gátlás IL-3 ellenes neutralizáló antitestek hozzáadásával részlegesen megváltoztatható. Az IL-3 gátló hatása a TNF α jelenlétében emelkedettnek bizonyult. A TNF α mennyisége myelomás csontvelői mikrokörnyezetben emelkedett. Érdekes módon, az IL-3 hatása humán és egér sejttenyészetekben is indirektnek, illetve CD45+/CD11b+ monocyták/makrophagok által mediálnak bizonyult. Stromális sejtkultúrákban az IL-3 növeli a CD45+ haematopoetikus sejtek számát, illetve a CD45+ sejtek mennyiségének csökkenése megszünteti az IL-3 osteoblastokon kifejtett gátló hatását. Fontos, hogy a CD45+ -depléciós sejtkultúrák CD45+ sejtekkel való újra feltöltése helyreállítja az IL-3 osteoblast differenciálódást gátló hatását. Emellett az IL-3 myelomás betegek körében az osteoclast aktiválásban is szerepet játszik: in vitro stimulálja az osteoclastok képződését. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az IL-3 kettős szerepet játszik az MM-ben kialakuló csonteltérések létrehozásában: egyfelől stimulálja az osteoclastokat, másfelől indirekt módon gátolja az osteoblastok működését. Ezen in vitro adatok in vivo körülmények között bekövetkező tisztázása szükséges annak érdekében, hogy jobban megértsük, vajon az IL-3 moduláció potenciálisan hasznos-e a myeloma multiplex egy új terápiájának esetleges kidolgozásában.

Egyéb mechanizmusok

Számos tanulmány eredménye felveti, hogy az osteoblastok kialakulásának blokkolásával összefüggően az MM sejtek esetleg direkt hatást is gyakorolnak az érett osteoblastokra. Myeloma sejtek és osteoblastok együttes tenyésztése során megfigyelték, hogy az MM sejtek gátolják az osteoblast proliferációt és up-reguláló hatást gyakorolnak az osteoblastok apoptózisára. Ráadásul, csonteltérésekkel rendelkező myelomás betegekből nyert osteoblastok sokkal hajlamosabbak az apoptózisra, mint a csontdestrukcióval nem rendelkező betegekből származó osteoblastok. Tinhofer és munkatársai már korábban is leírták, hogy MM sejtek és osteoblastok együttes tenyésztésekor az MM sejtek az

osteoblastok apoptózisát okozzák. A humán MM sejtek szenzitizálják az osteoblastokat a TNF (tumor necrosis factor) családba tartozó TRAIL (Apo2L) által indukált sejthalállal szemben, ugyanakkor az osteoblastok megvédik az MM sejteket a TRAIL-mediált apoptózistól.

Az ubiquitin-proteaszóma útvonala és a proteaszóma inhibitorok osteoblastokra és csontképződésre gyakorolt hatása: a myeloma multiplex potenciális terápiás célpontja

Az ubiquitin-proteaszóma útvonala MM sejteknél a fő degradáló útvonala számos a sejtproliferációban és sejttúlélésben szerepet játszó fehérje számára. Korábban Garrett és munkatársai már leírták, hogy egerekben *in vivo* és *in vitro* is ez az útvonala szabályozza az osteoblast differenciálódást illetve a csontképződést. Az ubiquitin-proteaszóma útvonala képes a BMP-2 expressziójának befolyásolására. A BMP-2-nek a Wnt szignálútvonala és az osteoblast transzkripció faktoraként is működő Runx2/Cbfa1 proteolitikus degradáció befolyásolásán keresztül van szerepe az osteoblast differenciálódás elindításában. Újszülött rágcsálók koponyacsontjában olyan különböző proteaszóma inhibitorok képesek a csontképzést stimulálni, amelyek a 20S proteaszóma katalitikus β -alegységének megkötésével blokkolják annak aktivitását. Az így létrehozott sejtkeverékek osteoblastjaiban kialakult proteaszóma gátlás és a csontképző aktivitás között fennálló szoros korreláció már ismert. Ezen eredményekkel korrelál az a megfigyelés, hogy a természetes proteaszóma inhibitor PS1 és epoxomicin adása egereknél 5 nap alatt 70%-kal növelte a csontképződést és a csonttömeget, ezzel bizonyítva az említett kémiai anyagok osteoblastokra gyakorolt stimuláló hatását. Az ubiquitin-proteaszóma rendszer myeloma talaján kialakult osteoblast szuppresszióban betöltött szerepének pontos mechanizmusa nem ismert, habár MM betegségben ezen szerekek anabolikus hatására lehet következtetni. A feltevést szorosan alátámasztja az a megfigyelés, amely myelomás betegek bortezomibbal történő kezeléséből származik. A bortezomib az említett hatással rendelkező kémiai szerekek első képviselője. Antimyeloma aktivitással rendelkezik, és jelenleg MM relapszus vagy konvencionális terápiára nem reagáló betegek kezelésére ajánlják, ám potenciális elsőként választandó lehetőségként is vizsgálják. A kezelésre reagáló MM betegeknél a totál és a csontspecifikus alkalikus foszfatáz szintjének párhuzamos csökkenése tapasztalható, szemben a kezelésre nem reagálókkal. Jelenleg nincs adat arra vonatkozóan, hogy a bortezomib pontosan milyen támadáspont segítségével váltja ki a fenti hatásokat, bár az egérvizsgálatok arra utalnak, hogy a bortezomib direkt stimulálja az osteoblastokat vagy azok differenciálódását. A bortezomib elősegíti a myeloma sejtek apoptózisát, és lehetséges, hogy az MM sejtek csontvelőből való eltűnése vezet az osteoblastok differenciálódásának helyreállításához. A proteaszóma antagonisták myelomában betöltött szerepének tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

Az osteoblastok myeloma multiplex sejtek növekedésére gyakorolt hatása

Az MM sejtek és az osteoblastok között komplex kapcsolat van. Számos eredmény támasztja alá, hogy az osteoblastok szabályozzák az MM sejtek növekedését és túlélését. Myeloma sejtekkel történő együttes tenyésztéskor az osteoblastok IL-6-ot termelnek, amellyel hozzájárulnak az MM sejtek támogatását fenntartó IL-6-ban gazdag csontvelői mikroöregzet kialakulásához. Emellett az osteoblastok elősegítik az MM sejtek TRAIL közvetítette apoptózisának gátlását a TRAIL és RANKL számára egyaránt álreceptorként szolgáló OPG termelésén keresztül. Korábban már Yaccoby és társai is leírták, hogy

osteoblastok, osteoclastok és myeloma sejtek hármasszövetében az osteoblastok csökkentik az osteoclastok myeloma sejtekre kifejtett túlélést növelő hatását. Ez alátámasztja, hogy az osteoblastok a kísérleti körülményektől függően kettős szerepet játszanak a myeloma sejtek életében. Érdekes módon a SCID-hu egérmódel alkalmazásával ugyanezen szerzők azt tapasztalták, hogy a mesenchymális őssejtek befecskendezésével kialakított csontképződést elősegítő hatás csökkenti a myeloma sejtek szaporodását. A bemutatott eredmények arra engednek következtetni, hogy MM betegekben a csontképződés fokozódása a tumoros sejtömeg csökkenését eredményezi.

Összefoglalva

A myelomás betegek körében tapasztalható osteoblast szuppresszió multiplex okokra vezethető vissza. Wnt antagonisták, Runx2 blokkolók, és olyan szolunbilis faktorok mint az IL-7 és IL-3 mind rendelkeznek az osteoblastok gátlásának képességével. Ezen felül a myeloma sejtek direkt mechanizmussal elősegíthetik a TRAIL által indukált osteoblast apoptózist. Ismételt eredmények vannak arra vonatkozóan, hogy az ubiquitin-proteaszóma útvonal szabályozza az osteoblastok képződését és differenciálódását, illetve in vivo a proteaszóma inhibitorok elősegítik a csontképződést.

A myeloma multiplexben tapasztalható osteoblast gátlásért felelős patofiziológiai útvonalak azonosítása a jövőben lehetséges potenciális terápiás lehetőséget jelentenek a betegség ezen súlyos komplikációjának gyógyítására.

Forrás

Nicola Giuliani, Vittorio Rizzoli, G. David Roodman Blood 2006 108:3992-3996.