

Bölüm 4

MULTİPLE MYELOMA PATOBİYOLOJİSİ VE TÜMÖROGENEZİS

Yasin KALPAKÇI¹

Multiple Myeloma (MM), post germinal merkezlerde terminal diferansiye B hücrelerinin neoplazisidir. Kemik iliğinde uzun ömürlü plazma hücrelerinin klonal multifokal proliferasyonuna eşlik eden kemik yıkımı, serumda monoklonal gammopati, immunsupresyon ve end-organ hasarıyla karakterize bir hastalıktır (1). Önemi bilinmeyen monoclonal gammopati (MGUS), yıllar içerisinde ilerleyerek MM'a yol açan premalign durumu tanımlar. Diğer hematolojik malignitler ve solid organ tümörlerinde olduğu gibi hastalığın patogenezi ve klinik seyriyle ilişkili bir çok yapısal ve sayısal kromozomal bozukluklar, tümör onkogen ve supresör genlerinde mutasyonlar saptanmıştır. Güncel çalışmalar ise MM hücreleri ile kemik iliği mikroçevresi arasındaki etkileşimlerin ve sinyal ileti bozukluklarının önemini sergilemektedir. Tümör içinde 'myelom kanser kök hücresi' olarak tanımlanan özelleşmiş bir grup hücrenin tümör büyümesi ve direnç gelişiminde önemli rolü olduğu anlaşılmıştır.

MM KANSER KLONU ÖZELİKLERİ

Myelom Gelişimi

MM B hücre kaynaklı bir neoplazidir. Terminal diferansiye olmuş, immünooglobulin üreten uzun ömürlü plazma hücrelerinin neoplastik karşılığıdır. Kemik iliğindeki plazma hücrelerinin bir alt grubu olan uzun ömürlü plazma hücreleri immünolojik hafızadan sorumludur. Germinal merkezlerdeki plazma hücrelerinin değişken bölgesindeki immünooglobulin ağır zincir diziliminde, muhtemelen sınıf değişimi ve somatik hipermutasyonların doğal olarak mutasyona eğilimli olduğu dönemde ilk onkojenik mutasyon gelişir (2). Premalign plazma hücre diskrazisi olan MGUS ve/veya smoldering miyelomda (SM) aynı başlanıç mutasyonlarının bulunması, bu mutasyonların MM gelişimi için zorunlu ancak yeterli

1 Erişkin Hematoloji Uzm. Dr. Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, dr.yasin@live.com

Eksazomlar. Çok yakın zamanda, kanser ve mikroçevre hücrelerinin eksazomlar ve mikroveziküller aracılığıyla makro molekülleri değiş tokuş yaptıkları gösterilmiştir. MM hücreleri aynı ortama kemik iliği mezenkimal hücreleri ve kemik iliği kaynaklı eksazomlar konulduğunda, mİR'leri alabilecek kapasitedir. Ekzojen yolla mİR alınması endojen mİR gibi gen ekspresyonlarını etkiler, bu da MM'daki genlerin epigenetic olarak düzenlenmesinde ayrı karmaşık bir katman sağlıyor. Normal bireylerle MM'lu hastaların mezenkimal hücrelerinden elde edilen eksazomların içerik olarak ciddi farklılık gösterdiklerini bildirmiştir. Örneğin MM'lu hastaların mezenkimal hücrelerinden elde edilen eksazomlarda, onkosuprasör olan mİR-15a düşük düzeyde saptanmıştır. Ayrıca, eksazomların MM'daki ilaç direncine de aracılık ettiği gösterilmiştir. Henüz bilimsel bir kanıt olmamasına karşın, eksazomaların genetik materyalleri (özellikle de onkogenleri) tümör hücrelerine transfer edebileceği yönünde onkogeneze için çok yeni bir mekanizma da öne sürülmektedir (54).

Ekstraselüler Matriks. MM hücrelerinin büyümesi ve hayatta kalmasında ekstraselüler matriks proteinlerinin aktif rolüne ilişkin giderek artan kanıtlar mevcuttur. Sağlık bireylere karşın MGUS ve SMM olanlardan alınan kemik iliği yerleşimli fibroblastların proteomik analizi açık bir şekilde ekstraselüler matriks protein dağılımlarının farklı olduğunu ve fibroblast-MM hücresi etkileşimi sonrası sentezlenen ekstraselüler matriksin kanser hücrelerinin yerleşip büyümesine uygun olduğunu göstermektedir. Aslında in vitro çalışmalar, ekstraselüler matriksin 2 bileşeni olan hyaluronan ve fibronektinin MM'daki ilaç direncine aracılık ettiği gösterilmiştir (55).

Syndecan-1 (CD138 olarak da bilinir), tip 1 transmembran heparin sülfat proteoglikan, MM hücrelerinde yüksek miktarda ekprese edilir ve proteolitik kesime uğrayarak ekstraselüler matrikse yayılır. Fare modellerinde, transmembran formu tip 1 kollajenin ekstraselüler matrikse bağlanmasını sağlamasına karşın, matrikste yaygın formu MM hücrelerinin büyümesini, invazyonunu ve migrasyonunu destekler (56).

KAYNAKLAR

1. Anderson KC¹, Carrasco RD. Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:249-74. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130249.
2. Seifert M, Scholtysik R, Küppers R. Origin and pathogenesis of B cell lymphomas. *Methods Mol Biol.* 2013;971:1-25.
3. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(5):335-348.
4. Kuehl WM, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J Clin Invest.* 2012; 122(10):3456-3463.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006; 354(13):1362-1369.

6. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-5417.
7. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009; 113(22):5418-5422.
8. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-1127.
9. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727): 1721-1728.
10. Rosin'ol L, Cibeira MT, Montoto S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(4): 428-434.
11. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2582-2590
12. Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells. *Immunity*. 1999;10(1):105-115.
13. Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood*. 2007;109(6):2276-2284.
14. Hideshima T, Mitsiades C, Ikeda H, et al. A proto-oncogene BCL6 is up-regulated in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma cells. *Blood*. 2010;115(18):3772-3775.
15. Leung-Hagesteijn C, Erdmann N, Cheung G, et al. Xbp1s-negative tumor B cells and preplasmablasts mediate therapeutic proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2013;24(3):289-304.
16. Cobaleda C, Schebesta A, Delogu A, Busslinger M. Pax5: the guardian of B cell identity and function. *Nat Immunol*. 2007;8(5):463-470.
17. Shaffer AL, Emre NC, Lamy L, et al. IRF4 addiction in multiple myeloma. *Nature*. 2008; 454(7201):226-231.
18. Kulis M, Heath S, Bibikova M, et al. Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 2012;44(11):1236-1242
19. Kaiser MF, Johnson DC, Wu P, et al. Global methylation analysis identifies prognostically important epigenetically inactivated tumor suppressor genes in multiple myeloma. *Blood*. 2013;122(2):219-226.
20. Martinez-Garcia E, Popovic R, Min DJ, et al. The MMSET histone methyl transferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells. *Blood*. 2011;117(1):211-220.
21. Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Cell*. 2011;146(6):904-917.
22. Calvo KR, Landgren O, Rocarro AM, Ghobrial IM. Role of microRNAs from monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2011;48 (1): 39-45
23. Pichiorri F, Suh SS, Ladetto M, et al. MicroRNAs regulate critical genes associated with multiple myeloma pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(35): 12885 -12890
24. Walker BA, Wardell CP, Melchor L, et al. Interclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia*. 2014; 28 (2): 384-390.
25. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta- analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014; 15(3):333-342

26. Martinez-Lopez J, Fulciniti M, Barrio S, et al. Deep sequencing reveals oligoclonality at the immunoglobulin locus in multiple myeloma patients [abstract]. *Blood*. 2013;122(21). Abstract 401.
27. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4585-4590.
28. Cottini F, Hideshima T, Xu C, et al. Rescue of Hippo coactivator YAP1 triggers DNA damage-induced apoptosis in hematological cancers. *Nat. Med.*2014;20(6):599-606.
29. Bianchi G, Anderson KC. Understanding biology to tackle the disease: multiple myeloma from bench to bedside, and back. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(6):422-444.
30. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(8):585-598.
31. Nefedova Y, Cheng P, Alsina M, Dalton WS, Gabrilovich DI. Involvement of Notch-1 signaling in bone marrow stroma-mediated de novo drug resistance of myeloma and other malignant lymphoid cell lines. *Blood* 2004;103(9):3503-3510.
32. Toscani D, Bolzoni M, Accardi F, Aversa F, Giuliani N. The osteoblastic niche in the context of multiple myeloma. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1335:45-62.
33. Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. *J Clin Invest* 2013;123(4):1542-1555.
34. Babij P, Zhao W, Small C, et al. High bone mass in mice expressing a mutant LRP5 gene. *J Bone Miner Res* 2003;18(6):960-974
35. Li X, Ominsky MS, Niu QT, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;23(6):860-869.
36. Giuliani N, Rizzoli V. Myeloma cells and bone marrow osteoblast interactions: role in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007;48(12):2323-2329.
37. Shipman CM, Croucher PI. Osteoprotegerin is a soluble decoy receptor for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2 ligand and can function as a paracrine survival factor for human myeloma cells. *Cancer Res* 2003;63(5):912-916.
38. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 2009;23(3):435-441.
39. Zhang J, Sattler M, Tonon G, et al. Targeting angiogenesis via a c-Myc/hypoxia-inducible factor-1 α -dependent pathway in multiple myeloma. *Cancer Res* 2009;69(12):5082-5090.
40. Frassanito MA, Rao L, Moschetta M, et al. Bone marrow fibroblasts parallel multiple myeloma progression in patients and mice: in vitro and in vivo studies. *Leukemia* 2014;28(4):904-916.
41. Caers J, Deleu S, Belaid Z, et al. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma cells. *Leukemia* 2007;21(7):1580-1584.
42. Kawano Y, Moschetta M, Manier S, et al. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Immunol Rev* 2015;263(1):160-172.
43. Song W, van der Vliet HJJ, Tai YT, et al. Generation of antitumor invariant natural killer T cell lines in multiple myeloma and promotion of their functions via lenalidomide: a strategy for immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2008;14(21):6955-6962.
44. Rosenblatt J, Avivi I, Vasir B, et al. Blockade of PD-1 in combination with dendritic cell/myeloma fusion cell vaccination following autologous stem cell transplantation [abstract]. *Blood*. 2012;120(21). Abstract 578.
45. Giuliani N, Colla S, Sala R, et al. Human myeloma cells stimulate the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) in T lymphocytes: a potential role in multiple myeloma bone disease. *Blood* 2002;100(13):4615-4621.
46. Chan AC, Neeson P, Leeansyah E, et al. Natural killer T cell defects in multiple myeloma and the impact of lenalidomide therapy. *Clin Exp Immunol* 2014;175(1):49-58.
47. Hope C, Ollar SJ, Heninger E, et al. TPL2 kinase regulates the inflammatory milieu of the myeloma niche. *Blood* 2014;123(21):3305-3315.
48. Storti P, Bolzoni M, Donofrio G, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α suppression in myeloma cells blocks tumoral growth in vivo inhibiting angiogenesis and bone destruction. *Leukemia* 2013;27(8):1697-1706.

49. Umezumi T, Tadokoro H, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Exosomal miR-135b shed from hypoxic multiple myeloma cells enhances angiogenesis by targeting factor-inhibiting HIF-1. *Blood* 2014;124(25):3748-3757.
50. Laubach JP, Raje NS, Yee AJ, et al. A Phase 1/2 trial of TH-302 and dexamethasone without or with bortezomib (TBoD) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [abstract]. *Blood*. 2014;124(21). Abstract 2142.
51. Chauhan D, Pandey P, Hideshima T, et al. SHP2 mediates the protective effect of interleukin-6 against dexamethasone-induced apoptosis in multiple myeloma cells. *J Biol Chem* 2000;275(36):27845-27850.
52. Akiyama M, Hideshima T, Hayashi T, et al. Cytokines modulate telomerase activity in a human multiple myeloma cell line. *Cancer Res* 2002;62(13):3876-3882.
53. Roccaro AM, Sacco A, Purschke WG, et al. SDF-1 inhibition targets the bone marrow niche for cancer therapy. *Cell Reports* 2014;9(1):118-128.
54. Wang J, Hendrix A, Hernot S, et al. Bone marrow stromal cell-derived exosomes as communicators in drug resistance in multiple myeloma cells. *Blood* 2014;124(4):555-566.
55. Vincent T, Mechti N. Extracellular matrix in bone marrow can mediate drug resistance in myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005;46(6):803-811.
56. Yang Y, Yaccoby S, Liu W, et al. Soluble syndecan-1 promotes growth of myeloma tumors in vivo. *Blood* 2002;100(2):610-617.