

جنبه‌های سلولی و مولکولی مالتیپل مایلوما

سعید آبرون^۱، نجم‌الدین ساکی^۲

چکیده

سابقه و هدف

بیماری مالتیپل مایلوما یک ناهنجاری پلاسما سل است که تقریباً ۱۰٪ سرطان‌های خونی را شامل می‌شود و ۹۹ درصد بیماران سن بالای ۴۰ سال دارند. هدف از این مطالعه، بررسی عوامل سلولی و مولکولی شناخته شده و مؤثر در ظهور و پیشرفت این بیماری می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه با مرور بر ۱۵۰ مقاله‌ای که در سال‌های اخیر در مورد تغییرات ژنتیکی، سلول‌های استئوکلاست و استئوبلاست‌ها، کموکاین‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی منتشر شده است، ۶۹ مقاله که در بیولوژی سلولی مولکولی مالتیپل مایلوما کاربرد داشته انتخاب و سعی گردیده تا به طور اجمال به ارزیابی جنبه‌های مولکولی و سلولی در مالتیپل مایلوما پرداخته شود.

یافته‌ها

ضایعات استخوانی، درد استخوان، شکستگی، عفونت مکرر، نارسایی کلیه، هایپرپروتئینمیا، آمیلوئیدوز، آنمی، افزایش سطح کلسیم یونیزه (هایپر کلسمی)، کاهش آلکالن فسفاتاز و استئوکلسین از مهم‌ترین نشانه‌های این بیماری می‌باشد که همگی به علت القاء پیام‌های خارج از کنترل سلولی به واسطه افزایش ایمونوگلوبولین‌ها و سایتوکاین‌ها و ارتباط بین سلولی حاصل می‌گردد.

نتیجه‌گیری

مطابق نتایج این تحقیق، در تولید و تجمع سلول‌های توموری در مغز استخوان مانند سلول‌های مایلومایی، عواملی نظیر حضور فاکتورهای مترشحه از سلول‌های مغز استخوان، عفونت‌های مزمن، ارتباط‌های بین سلولی، تجمع و وجود عناصری مثل کلسیم و آهن که غلظت آن‌ها در مغز استخوان نسبت به سرم بیشتر می‌باشد، مؤثر است.

کلمات کلیدی: مالتیپل مایلوما، استئوکلاست، استئوبلاست‌ها

تاریخ دریافت: ۱۶/۱۰/۸۸

تاریخ پذیرش: ۱۸/۳/۸۹

۱- مؤلف مسؤل: PhD خون‌شناسی - استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس - صندوق پستی: ۳۳۱-۱۴۱۵۵

۲- کارشناس ارشد خون‌شناسی - گروه علوم آزمایشگاهی و مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی - دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

مقدمه

اولین بیمار مبتلا به مالتیپل مایلوما توسط سُلّی در سال ۱۸۴۴ شرح داده شد و اولین بار هایپرپروتئینمیا در مالتیپل مایلوما در سال ۱۹۲۸ توسط پریزویچ و همکارانش نشان داده شد (۱). بیماری مالتیپل مایلوما، یک ناهنجاری مونوکلونال پلاسماسل است که تقریباً ۱۰ درصد سرطان‌های خونی را شامل می‌شود. احتمالاً این بیماری از یک اختلال کلونال تکثیر پلاسماسل به نام MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance) حاصل می‌شود که در این بیماری میزان پلاسما سل در مغز استخوان کمتر از ۱۰٪ می‌باشد. MGUS در بیش از ۳ درصد جمعیت بالای ۵۰ سال ایجاد می‌شود و به مایلوما یا بدخیمی‌های مربوطه به میزان ۱ درصد در سال تبدیل می‌گردد. تقریباً ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به MGUS، وارد فاز مایلوما می‌شوند که در این زمان میزان پلاسما سل مغز استخوان بیش از ۱۰ درصد بوده و در موارد پیشرفته به ۸۵ درصد نیز می‌رسد (۲، ۱). سن متوسط بیماران در هنگام تشخیص، ۶۸ سال است و ۹۹ درصد بیماران سن بالای ۴۰ سال دارند، سیاه‌پوستان نسبت به سفیدپوستان، سفیدپوستان نسبت به زردپوستان و مردان نسبت به زنان بیشتر مستعد این بیماری می‌باشند (۳).

بر اساس این نوع شیوع، می‌توان نقش هورمون‌های جنسی را در وقوع این بیماری لحاظ نمود. از علایم و عوارض این بیماری می‌توان به دردهای استخوانی به خصوص استخوان‌های ستون مهره، ضایعات لیتیک استخوانی (۸۰ درصد) و شکستگی استخوان، نارسایی کلیوی به علت رسوب کلسیم، فسفر و تشکیل سنگ‌های کلیوی، آمیلوئیدوز به علت رسوب ایمونوگلوبولین در بافت‌هایی مانند کبد، کلیه و قلب، عفونت مکرر، هایپرپروتئینمیا، آنمی، افزایش سطح کلسیم یونیزه (هایپرکلسمی) و کاهش آلکالن فسفاتاز و استئوکلستین اشاره نمود (۷-۴). از بین موارد فوق، شکستگی و ضایعات استخوانی مهم‌ترین عارضه این بیماری هستند (۸، ۷). یک نوع مایلوما گزارش شده که به دلیل عدم ترشح مونوکلونال ایمونوگلوبولین، مالتیپل مایلوما غیر ترشحي نامیده می‌شود (۹).

ناهنجاری‌های کروموزومی در ۲۰ تا ۶۰ درصد بیماران که تازه شناسایی شده‌اند و ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران با بیماری پیشرفته وجود دارد (۱۰). در این بیماران، جابه‌جایی‌ها بیشتر در ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبین که بر روی نوار ۳۲ بازوی q کروموزوم ۱۴ قرار دارد، به قسمت‌های دیگر کروموزوم‌ها منتقل گردیده است (۱۲، ۱۱، ۶). در این جا تعدادی از این ناهنجاری‌های کروموزومی که دارای وفور بیشتری می‌باشند ذکر می‌گردد.

(q13;32) (t(11;14)) شایع‌ترین جابه‌جایی در مالتیپل مایلوما است و شیوع آن ۱۵ تا ۲۰ درصد می‌باشد. در اثر این نوع جابه‌جایی، بیان سایکلین D1 از تنظیم خارج شده و منجر به افزایش بیان سایکلین D1 می‌گردد. سایکلین D1، به طور طبیعی تسریع‌کننده روند عبور سلول از فاز G₁ به فاز S در چرخه تقسیم سلولی می‌باشد و در اثر این جابه‌جایی چرخه سلولی سرعت یافته و سلول وارد فاز تکثیر می‌گردد. از آنجایی که پلاسما سل، سلولی کاملاً تمایز یافته (end stage) می‌باشد پس به طور طبیعی تکثیر نخواهد داشت ولی در اثر این جابه‌جایی کروموزومی، سلول آماده تکثیر نابجا و بیماری‌زا می‌گردد (۱۴، ۱۳). بیان CD19 یا CD20 با مورفولوژی پلاسماسل‌های بالغ کوچک و جابه‌جایی (t(11;14)) همراه است. در سلول‌های مایلومایی، CD19 و CD20 با هم بیان نمی‌شوند و عدم بیان CD19، یکی از راه‌های افتراق سلول مایلوما از پلاسماسل طبیعی است. بر خلاف سلول‌های مایلومایی، در سلول‌های والدنشتروم هر دو مارکر بیان می‌شوند. سلول‌های مایلومایی CD19+ یا CD20+ غالباً با t(4;11) و دیپلوئیدی همراه هستند اما بر عکس بیماران با مالتیپل مایلوما، CD19⁻، CD20⁻ و CD27⁻ غالباً دچار t(4;14) یا t(14;16) و دیپلوئیدی کمتر می‌باشند (۱۵).

(p16;q32) (t(4;14)) در ۱۵ درصد بیماران مالتیپل مایلوما رخ می‌دهد و با پیش‌آگهی بدی همراه است. جابه‌جایی (t(4;14)) منجر به تنظیم افزایشی گیرنده ۳ فاکتور رشد فیروبلاست (FGFR3) و ژن‌های MMSET (Multiple Myeloma SET domain) می‌گردد. عنوان شده که این جابه‌جایی احتمالاً از تنظیم خارج شدن بیان TACC3 (Transforming Acidic Coiled Coil Containing gene)،

استئوکلاست‌ها از سلول‌های بنیادی خونساز تحت تاثیر فاکتورهای متعدد، ابتدا وارد رده میلوئیدی شده و سپس به رده منوئیدی تبدیل می‌شوند و در نهایت استئوکلاست می‌گردند (۲۸، ۱۹). مطالعه‌هایی که بر روی تمایز استئوکلاست‌ها انجام شده، غالباً بر تسریع و افزایش پیش‌سازهای استئوکلاستی به استئوکلاست صورت گرفته است (۳۰، ۲۹، ۲۵). RANK، CD44، ADAM12، CD9 و DC-STAMP شش پذیرنده غشا گذر می‌باشند که بر روی سلول‌های دندریتیک مشخص شده‌اند و به وسیله استئوکلاست‌ها (نه ماکروفاژها) بسیار بیان می‌شوند (۴). مارکرهای اختصاصی استئوکلاستی CD51، CD54، TRAP(5b)، CD68 و ماتریکس متالوپروتئاز MMP-9 هستند (۳۱، ۸). از دیگر ویژگی‌های استئوکلاست‌ها عبارت از حضور پذیرنده‌های ویترونکتین، کاتپسین K، و اکنولار ATPase و کانال‌های Chlorid-7 می‌باشد. ترکیبی از این ویژگی‌ها، استئوکلاست‌ها را مجهز به عملکرد منحصر به فرد جذب (تحلیل) استخوانی می‌کند (۲۸، ۷). استئوبلاست‌ها شکل‌دهنده استخوان بوده و از نظر ایمونوفنوتایپ، CD34⁺ و STRO-1⁺ هستند که از پیش‌سازهای استئوبلاست مشتق می‌شوند و در ارتباط نزدیک با سلول‌های استرومال می‌باشند. استئوکلاست‌ها فاکتورهای رشد خونساز از قبیل M-CSF (فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ)، G-CSF (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت) و GM-CSF، IL-1 و IL-6 را ترشح می‌کنند و موادی نظیر b-FGF، Bone morphogenetic protein (BMP)-2 و VEGF1 رشد این سلول‌ها را تسریع می‌بخشند (۳۸ - ۳۲). استئوبلاست‌ها فاکتورهای مهار کننده چرخه سلول خونساز مانند TGF-β را ترشح می‌کنند (۴۱-۳۹).

در مالتیپل مایلوما، تعادل بین استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها از بین رفته و استئولیز آشکاری وجود دارد که منجر به تخریب استخوانی در ۹۰٪ بیماران می‌گردد (۲۰). امروزه مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های بازسازی و ترمیم استخوان را سیستم OPG/RANKL/RANK عنوان می‌کنند (۸). کاهش سطح OPG (Ostrotegrin) و افزایش نسبت RANKL به OPG، منجر به فعال شدن

برخی ناهنجاری‌های کروموزوم ۱۳ و پیش‌آگهی بد بیماری نقش داشته باشد (۱۷، ۱۶، ۱۴). جابه‌جایی t(14;16) (q23;q32) در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران مالتیپل مایلوما شناسایی شده است و منجر به از تنظیم خارج شدن پروتئوکورژن C-maf می‌گردد. C-maf یک فاکتور رونویسی basic zipper است که در بسیاری از فرآیندهای پایه سلولی مثلاً تولید IL-6 نقش دارد. علاوه‌براین، فاکتور رونویسی سلول T نیز به حساب می‌آید (۱۸، ۱۴).

t(6;14) (p21;q32) درگیرکننده مسیر سایکلین D3 در مایلوما بوده که اهمیت این مسیر را دو چندان ساخته است. همان‌طور که قبلاً آورده شد، سایکلین D1 در ۱۵ تا ۲۰ درصد بیماران مایلومایی شیوع داشته ولی شیوع جابه‌جایی t(6;14) (p21;q32)، حدوداً در ۵ درصد موارد مایلوما مشاهده شده است. این جابه‌جایی ممکن است منجر به مجاورت لوکوس زنجیره سنگین با MUM1/IRF4 (multiple myeloma oncogene 1/interferon regulatory factor 4) و افزایش بیان پروتئین گردد (۱۴).

t(9;14)(p13;q32) نیز در بیماران مایلومایی بسیار اندکی مشاهده شده است. این جابه‌جایی منجر به از تنظیم خارج شدن ژن PAX-5 در 9p13 شده و با لنفوم پلاسما سابتویید/ماکروگلوبولینمیای والدنشتروم همراه است (۱۴).

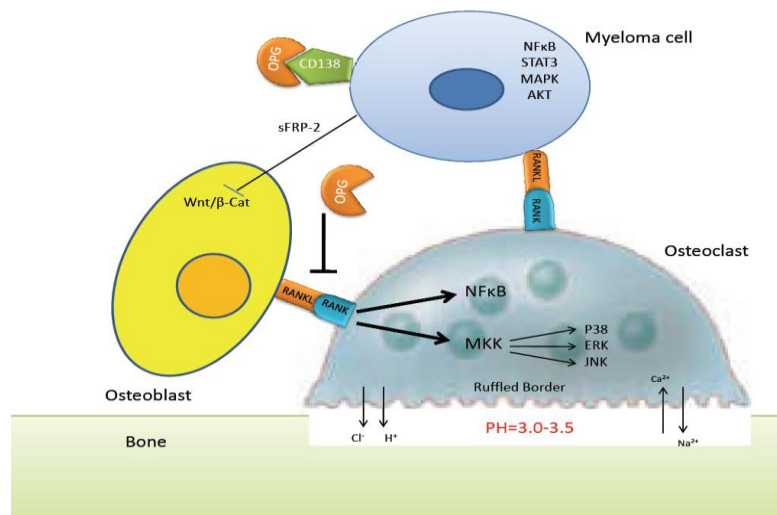
استئوکلاست، استئوبلاست و پاتوژنز تخریب استخوان:

محیط مغز استخوان مملو از سلول‌های بنیادی و غیر بنیادی با منشاء و عملکردهای متفاوت است (۱۹). عمل ترمیم و تحلیل استخوانی به طور طبیعی به ترتیب توسط استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها صورت می‌پذیرد (۲۰). استئوکلاست‌ها که جذب‌کننده (تخریب‌کننده) استخوان هستند، سلول‌هایی بزرگ و چند هسته‌ای می‌باشند که از پیش‌سازهای خونساز (STRO-1⁺, CD34⁺) مشتق می‌شوند و شاخه‌ای از رده منوسیت/ماکروفاژ می‌باشند (۲۲، ۲۱). به دلیل این که به طور فیزیولوژیک عمل تحلیل استخوانی منسوب به استئوکلاست است، بیشترین مطالعه‌ها بر روی مسیرهای فعال‌سازی و فاکتورهای محتمل در فعال شدن آن‌ها یا متمایز شدن متمرکز شده است (۲۷-۲۳، ۴).

در مطالعه‌ای نشان داده شده که سلول‌های بنیادی مزانشیمال مغز استخوان نیز در بیماران مالتیپل مایلومایی دچار ناهنجاری هستند (۴۳). ناتوانی استئوبلاست‌ها در ترمیم ضایعات می‌تواند در نتیجه مکانیسم‌های القا شده به وسیله پلاسماسل‌های بدخیم باشد مثلاً سیتوتوکسیسیته مستقیم ضد استئوبلاست‌ها به وسیله Fas-L و پذیرنده TNF بیان شده به وسیله سلول‌های مایلومایی، آپوپتوزیس را در آن‌ها القا می‌سازد (۴). RANKL در سطح استئوبلاست‌ها و سلول‌های استرومال مغز استخوان بیان می‌شود و برهمکنش بین RANKL و رسپتور آن RANK (که بر سطح استئوکلاست‌ها بیان می‌شود)، تشکیل استئوکلاست‌ها و تحلیل استخوانی را تحریک می‌کند. OPG یک رسپتور محلول است که توسط سلول‌های استرومال مغز استخوان و استئوبلاست‌ها ترشح می‌شود و به RANKL متصل شده و از اتصال آن به RANK، ممانعت به عمل می‌آورد. برهمکنش بین RANKL با RANK برای تشکیل و فعالیت استئوکلاست‌ها مهم است و مهار توسط OPG، منجر به مهار تحلیل استخوان می‌گردد (شکل ۱) (۲۷).

استئوکلاست‌ها و تخریب استخوانی می‌گردد (۴۲). اخیراً سه گروه اصلی از فاکتورها به عنوان القاکننده‌های اصلی استئوکلاست‌ها شامل RANKL (receptor activator of MIP-1 α & β (chemokines, nuclear factor ligand) SDF-1 α (Stromal and macrophage inflammatory protein) derived factor - 1 α) در مالتیپل مایلوما شناخته شده‌اند (۴۲).

میزان IL-6 و گیرنده اختصاصی آن CD126 در سرم بیماران مبتلا به مالتیپل مایلومایی افزایش نشان می‌دهد. IL-6 توسط سلول‌های استرومال مغز استخوان تولید می‌شود و یک فاکتور رشد برای استئوکلاست‌ها و سلول‌های مایلومایی به حساب می‌آید که هم تکثیر آن‌ها را القا می‌سازد و هم مانع آپوپتوز در این سلول‌ها می‌گردد. اثر عمده IL-6 افزایش پیش‌سازهای استئوکلاستی در مغز استخوان است (۳۰، ۲). نشان داده شده که تعداد و فعالیت استئوبلاست‌ها در سطوح مجاور سلول‌های مایلومایی کاهش داشته است. مسیر Wnt، مسیر پیام‌رسانی اصلی در استئوبلاست‌ها می‌باشد و سرکوب پیام‌رسانی Wnt، منجر به کاهش عملکرد استئوبلاست‌ها می‌گردد (۴۲).



شکل ۱: نمایی از برهمکنش سلولی در مغز استخوان بیماران مالتیپل مایلومایی. به طور طبیعی RANK توسط استئوکلاست‌ها و لیگاند آن یعنی RANKL به وسیله استئوبلاست‌ها عرضه می‌گردند. این اتصال منجر به فعال‌سازی برخی مسیرهای پیام‌رسانی در سلول‌های مورد نظر می‌شود. استئوپتروگرین (OPG) به صورت اتوکترین توسط استئوبلاست‌ها ترشح می‌شود و به RANKL متصل می‌گردد و بدین صورت از اتصال بیشتر RANKL به RANK ممانعت می‌کند. سلول‌های مایلومایی با بیان RANKL و اتصال به RANK و با حذف OPG محیطی (به واسطه بیان پذیرنده مخرب آن یعنی CD138) در فعال شدن بیشتر استئوکلاست‌ها نقش دارند و از طرف دیگر با بیان برخی فاکتورهای مهارکننده از قبیل sFRP-2، مسیر پیام‌رسانی Wnt/β-Cat را در استئوبلاست‌ها مهار می‌نمایند.

را بیان می‌کنند (۲۵). سلول‌های مایلومایی پروتئین $SDF1-\alpha$ و رسپتور آن $CXCR4$ را در سطوح مختلف بیان می‌نمایند (۴۵). رشد سلول‌های مایلومایی به واسطه ترشح اتوکراین و پاراکراین $IL-6$ واسطه‌گری می‌شود و تولید $IL-6$ از سلول‌های مایلومایی به وسیله $IL-1$ یا تحریک $CD40$ افزایش می‌یابد و منجر به تسریع اتوکراین رشد می‌شود. $IL-6$ بر روی سلول‌های مایلومایی اثرات آنتی‌آپوپتوتیک دارد و بدین طریق بقا و تکثیر سلول‌های مایلومایی را افزایش می‌دهد (۴۶). تولید پاراکراین $IL-6$ توسط سلول‌های استرومال مغز استخوان می‌باشد که پس از تولید، به سلول‌ها مایلومایی متصل گردیده و القای پیام می‌نماید. $IL-6$ یک فاکتور استئوکلاستوژنیک بالقوه برای پیشسازهای استئوکلاستی است (۲۵).

سلول‌های مایلومایی اولیه گرفته شده از بیماران مایلومایی هتروژن هستند و حداقل ۵ زیر جمعیت مختلف از نظر فنوتیپی تعیین شده اند:

- ۱- $MPC-1^- CD45^+ CD49e^-$ (immature)
- ۲- $MPC-1^- CD45^- CD49e^-$ (immature)
- ۳- $MPC-1^+ CD45^- CD49e^-$ (intermediate)
- ۴- $MPC-1^+ CD45^+ CD49e^-$ (intermediate)
- ۵- $MPC-1^+ CD45^+ CD49e^+$ (mature)

در میان این سلول‌ها، تنها سلول‌های مایلومایی $MPC-1^- CD45^+ CD49e^-$ نابالغ می‌توانند مستقیماً در پاسخ به $IL-6$ تکثیر یابند و بقیه نمی‌توانند (۴۷). $IL-6$ و $IGF-1$ فاکتورهای اصلی رشد مایلومایی هستند و $rIL-6$ ، HGF و $HB-EGF$ ، بقای رده‌های انسانی سلول مایلومایی را وابسته به حضور لوپ $IGF-1$ اتوکراین واسطه‌گری می‌کنند در صورتی که فعالیت $APRIL$ نوترکیب این گونه نیست (۴۸). پذیرنده‌های $IGF-1$ توسط $IL-6$ فسفریله می‌شوند و همکاری $IL-6$ و $IGF-1$ با هم نقش مهمی در رشد و بقای رده سلول‌های مایلومایی و سلول‌های حاصله از بیماران دارند (۴۶).

مدارک علمی عنوان می‌کند که $IL-3$ نقش مهمی در تنظیم تشکیل و ساخت استخوان در بیماری مالتیپل مایلوما بازی می‌کند. پلاسمای مغز استخوان حاصل از بیماران مایلومایی، تمایز استئوبلاست را مهار می‌کند و این اثر را

مطالعه‌های پاتوژنیک جدید بر روی سلول‌های مایلوما نشان می‌دهد که پلاسمای سل‌های بدخیم، توانایی تمایز به سلول‌های شبه استئوکلاست فعال در ریز محیط مغز استخوان را دارند و مستقیماً در تحلیل استخوان شرکت می‌کنند (۴). عنوان می‌شود که مالتیپل مایلوما، آپوپتوزیس استئوبلاست‌ها را با در معرض قرار دادن مداوم آن‌ها در کنار غلظت بالای $IL-1\beta$ ، $INF\gamma$ ، $TNF\alpha$ ، $IL-6$ و مولکول‌های $ICAM1/LFA1$ انجام می‌دهد (۲۰).

هایپرکلسمی:

در بیماران مایلومایی، علت اصلی هایپرکلسمی، گسترش تومورهای القاکننده تخریب استخوانی است. این پدیده عمدتاً به سبب افزایش تحلیل استخوانی به وسیله سیتوکین‌های بالقوه‌ای که توسط سلول‌های مایلومایی (موجود در BM) ترشح یا بیان می‌شوند یا توسط دیگر سلول‌های ریز محیط افزایش بیان دارند، اعمال می‌شود. هایپرکلسمی شایع‌ترین یافته در آن دسته بیماران مایلومایی است که حجم تومور بزرگتری دارند. بیماران با هایپرکلسمی به علت مایلوما برخلاف بیماران با هایپرکلسمی همورال، به سبب تومورهای توپر، معمولاً به درمان با کورتیکواستروئیدها به سرعت پاسخ می‌دهند که این امر می‌تواند سرکوب سریع رشد تومورهای مایلومایی توسط دارو باشد (۲۴).

سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و اینترلوکین‌ها:

مغز استخوان به علت دارا بودن فاکتورهای مناسب، نه تنها محیطی مناسب جهت رشد و تکثیر سلول‌های مایلومایی و دیگر بدخیمی‌های هماتوپوئیتیک می‌باشد بلکه برای بسیاری از تومورهای توپر مانند سرطان‌های سینه و پروستات نیز شرایط رشد را فراهم می‌سازد (۲۰). سلول‌های مایلومایی، سیتوکین‌های رگ‌زای بالقوه‌ای شامل HGF ، $bFGF$ ، $VEGF$ ، آنژیوپوئین و استئوپوئین ترشح می‌کنند و این دلیل افزایش دانسیته عروق ریز مغز استخوان در این بیماران است (۴۴، ۲۰).

رده‌های سلول مایلومایی سطح بالایی از پذیرنده‌های کموکاین مثل $CCR3$ ، $CXCR4$ ، $CCR1$ ، $CCR5$ و $CCR6$

مارکرهای سطحی:

CD19 به همراه CD81 (TAPA-1)، Leu13، CD21 (CR2) یک کمپلکس انتقال پیام را تشکیل می‌دهد (۵۰). همان طور که قبلاً ذکر گردید، فقدان CD19 در تقریباً تمام بیماران مایلومایی مشاهده می‌شود و به عنوان یک شاخص بدخیمی پلاسما سل شناخته می‌گردد. پلاسما سل طبیعی مقداری بیان CD19 دارد (ضعیف‌تر از سلول‌های B) اما یک زیر جمعیت ممکن است که فاقد بیان CD19 باشد (۱۵). مطالعه‌های انجام شده نشان داده است که تکثیر رده‌های سلولی مایلومایی بیان کننده CD19، در *In vitro* کاهش داشته است. بنابراین در مالتیپل مایلوما این امکان وجود دارد که CD19 یک سرکوب‌کننده تومور باشد (۵۱). CD27 یک شاخص خاطره‌ای است که بیان آن به سلول‌های مرکز ژرمینال، سلول‌های خاطره‌ای و پلاسما سل‌ها محدود است. مطالعه‌های بیان ژنی بر روی پلاسما سل‌های نرمال و سلول‌های مایلومایی، CD27 را به عنوان یکی از شاخص‌ترین ژن‌های از دست رفته در سلول‌های مایلومایی نشان می‌دهد. اگر چه نیمی از مالتیپل مایلوما CD27 را نشان می‌دهند و بیان آن با پیش‌آگهی بهتری همراه است. بیان CD27 با پیشرفت بیماری از دست می‌رود (۱۵). CD28 یک شاخص اختصاصی سلول T است که ناهج‌جا توسط عمده سلول‌های مایلوما بیان می‌شود و این در حالی است که CD28 توسط پلاسما سل‌های نرمال بیان نمی‌شود. سلول‌های مایلومایی یکی از کمک پذیرنده‌های CD28 یعنی CD86 (نه CD80) را بیان می‌کنند (۱۵). CD33 سلول‌های مایلومایی تهیه شده از ۱۰ درصد موارد مالتیپل مایلوما، CD33 را که یک مارکر میلوئیدی است بیان می‌کنند. علاوه بر این سلول‌ها مورفولوژی منوسایتوئید با هسته پیچ خورده دارند. IL-6 بیان CD33 را در بعضی و نه تمام سلول‌های مایلومایی در مغز استخوان تنظیم می‌کند. افزایش غلظت IL-6 بیان CD33 را بر روی سطح سلول‌های مایلومایی کاهش می‌دهد. IL-6 فعال شدن MYC را القا می‌سازد، اتصال اختصاصی MYC به ناحیه پروموتور ژن CEBPA و سرکوب بیان ژن CEBPA، منجر به تنظیم کاهشی بیان ژن CD33 می‌گردد. پیام القا شده توسط IL-6، مسیرهای

می‌توان با استفاده از آنتی‌بادی خنثی کننده IL-3 مهار نمود (۲۷). فاکتور رشد هپاتوسیت توسط سلول‌های مایلومایی تولید می‌شود و در سرم بیماران مبتلا به مالتیپل مایلوما افزایش می‌یابد و سطح HGF با پروگنوز بدی همراه است. غلظت سرمی این فاکتور نسبت عکسی با سطح آلکالین فسفاتاز استخوانی در این بیماران دارد و بیان کننده نقش HGF در بیماری استخوانی مایلوما است. در تایید این گفته، مشخص شده که فاکتور رشد هپاتوسیت در مهار استئوبلاستوزنزیس القا شده به واسطه BMP و علاوه بر این بیان فاکتورهای رونویسی Runx1 و Osterix (عمدتاً با مهار تردد از سیتوپلاسم به هسته SMADs) نقش دارد (۲۷). گزارش شده که DKK1 (Dickkopf)، تشکیل استئوکلاست و تحلیل استخوانی در آزمایشگاه را افزایش می‌دهد و تجویز سیستمیک آنتی‌بادی‌های ضد DKK1، تشکیل استئوکلاست را در بدن مدل‌های موشی بیماری مالتیپل مایلوما مهار می‌سازد (۲۴).

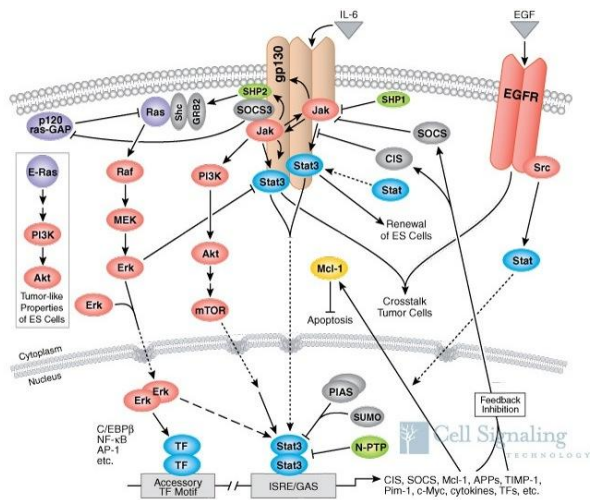
پلاسما سل‌های مایلومایی، مهارکننده پیام‌رسانی Wnt یعنی DKK1 را ترشح می‌کنند (۲۳). پلاسما سل‌های مغز استخوان بیماران مایلومایی، VEGF را بیان می‌کنند در حالی که VEGFR-1 و VEGFR-2 به طور قابل ملاحظه‌ای در BMSC ها افزایش می‌یابند که عنوان می‌کند مسیر پاراکرین واسطه‌گری شده توسط سلول‌های استرومال VEGF فعال شده و ترشح IL-6 در کنار آن‌ها متعاقباً فعال شدن پلاسما سل‌ها را منجر می‌شود. در مالتیپل مایلومایی فعال، مشاهده شده که ایزوفرم VEGF-A به وسیله پلاسما سل‌ها تولید می‌شود و افزایش بیان VEGFR-2 را به وسیله ریز عروق مغز استخوان VEGFR-1 توسط دیگر سلول‌های استرومال، ترشح VEGF-C و VEGF-D به وسیله سلول‌های استرومال شاهد هستیم (۴۹). IL-8 مستقیماً تمایز سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسان را به سمت استئوکلاست تحریک می‌کند. از آن جایی که بیان ناهنجار CD28 بر روی سلول‌های مایلوما با متاستاز ارتباط دارد، این امکان هست که IL-8 نقشی را در متاستازیس مایلوما داشته باشد (۲۵). IL-6 (فاکتور رشد اصلی مایلوما) می‌تواند تولید MCP-1 را در مالتیپل مایلوما افزایش دهد (۲۵).

آپوپتوتیک نرمال و بدخیم، بیان این مولکول را از دست می دهند. تمام پلاسماسل های بدخیم و نرمال، CD138 و CD38 را بیان می کنند. برخی از رده های سلولی مشتق از بیماران مایلومایی، سلول های رده مایلوما نیستند بلکه رده های سلول B ترانسفورم شده به وسیله EBV می باشند (۱۵). CD138 یک رسپتور با میل کم برای bFGF می باشد و تعدیل کننده رشد سلولی و بقای سلول های مایلومایی است که به میزان بالایی توسط سلول های مایلومایی بیان می شود (۴۵، ۴۴). هپاراناز رها شدن syndecan-1 (CD138) هپاران سولفات پروتئوگلیکان را از سطح سلول های سرطانی افزایش می دهد. این عمل از طریق افزایش فسفریلاسیون ERK به واسطه هپاراناز انجام می شود که منجر به افزایش بیان MMP-9 (عامل رها شدن syndecan-1) می شود. افزایش رها شدن syndecan-1 از نظر بیولوژیکی مهم است چرا که پروتئوگلیکان رها شده، فعال باقی می ماند و می تواند عملکردهای وسیعی از قبیل رشد تومور و متاستاز، تجمع کموکاین ها و عبور و مرور لوکوسیت ها را تحت تاثیر قرار دهد. بنابراین تغییر در میزان syndecan-1 رها شده از سطح سلول، در محیط اثرات پاتولوژیک مهمی دارد (۵۷). ارزیابی CD138 دقیق ترین روش در سنجش پلاسماسل های مغز استخوان می باشد (۵۸). CD221 پذیرنده فاکتور رشد انسولین یک یا IGF-1R نام دارد. عنوان شده که فقدان CD27 یا CD45 یا افزایش بیان CD221 با پیش آگهی بدی همراه است. IGF-1R (CD221) در سلول های مایلومایی هنگام مقایسه با پلاسماسل های طبیعی و ری اکتیو، به طور نابه جا بیان می شود. بیماران با سطح بیان بالای IGF-1R، بقای کوتاه تری دارند. افزایش بیان CD221 با (4;14) t و فقدان بیان CD45 همراه است (۱۵). عنوان شده که IGF-1 یک فاکتور رشد و بقای مهم در مالتیپل مایلوما است (۵۹).

مسیرهای پیام رسانی، موثر در بقای سلول های مایلومایی: از مسیرها یا مدیاتورهای مرکزی که در تکثیر و بقای سلول های مایلومایی نقش دارند، می توان به NF-kB, Wnt, PI3-K/AKT Ras/ MAPK, Jak/ STAT, Noch اشاره نمود. همانند Ras / MAPK, مسیر PI3-K / Akt نیز احتمالاً

STAT3 و MAPK را فعال می سازد، STAT3 (نه مسیر MAPK) مسؤل کاهش بیان CD33 توسط IL-6 می باشد (۵۲). نشان داده شده که وجود هیالورونان (HA) در محیط، بقا و تکثیر سلول های مایلومایی را افزایش می دهد و می توان علت آن را برهمکنش HA با رسپتور HA (CD44) بر روی سلول های مایلومایی دانست (۲۰). مدارکی وجود دارد که CD44 به OPN نیز متصل می شود (۵۳). بیان CD45 بر روی سلول های مایلومایی انسان، روی سلول های مایلومایی نابالغ و نه بالغ گزارش شده است. اگر چه مولکول CD45 بروی سطح تمام سلول های خون ساز و پلاسماسل ها بیان می شود، اما نشان داده شده که بیان آن بر روی سلول های مایلومای اولیه و رده های سلولی کاملاً متغیر است. عنوان می شود که بیشتر سلول های مایلومایی، CD45 را بیان نمی کنند بلکه مقدار کمی سلول نابالغ MCP-1⁻ و مقداری سلول MCP-1⁺ این مارکر را بیان می کنند. در محیط فاقد IL-6، سلول های مایلومایی MCP-1⁻ و CD45⁻ نسبت به سلول های MCP-1⁻ و CD45⁻ سریع تر دچار آپوپتوز می شوند که عنوان می کند سلول های مایلومایی MCP-1⁻ و CD45⁻، نیازمند IL-6 هستند (۵۴). درگیر شدن پذیرنده آنتی ژن سلول B (BCR) با آنتی بادی های ضد IgM، منجر به فراخوانی و فعال شدن خانواده Src یعنی Lyn، Fyn و Blk می گردد. تکثیر سلول های B فاقد CD45 در پاسخ به تحریک آنتی IgM صورت نمی گیرد و بلوغ سلول T در تیموس موش دچار نقصان CD45، دارای اختلال است. این نقص ها در لنفوسیت ها به علت ناتوانی در فعال کردن PTKs خانواده Src است (۵۵). اگر چه مولکول CD45 بر روی پلاسماسل ها و سلول های B بیان می شود اما بیشتر سلول های مایلومایی آن را از دست می دهند. علاوه بر این سلول های مایلومایی بیان کننده CD45، CD45RO، و نه CD45RA را بیان می کنند در صورتی که پلاسماسل ها CD45RA را بیان می کنند نه CD45RO را (۵۴). مولکول های چسبندگی سلولی (CD56, CD54, CD29, CD18) توسط پلاسماسل های مایلومایی بیان می شوند (۵۶). در سلول های خون ساز انسان، بیان CD138 به پلاسماسل ها و سلول های مایلومایی محدود است. پلاسماسل های

طریق اتصال برخی Wntها و پذیرنده‌های اختصاصی آن، Fz فعال می‌شود و می‌تواند رهاسازی Ca^{2+} از طریق ER را (وابسته به G پروتئین) تحریک کند. کلسیم رها شده و تجمع درون سلولی آن پروتئین‌های حساس به Ca^{2+} بسیاری را فعال می‌سازد که شامل پروتئین کیناز C و CamKII (Calcium / Calmodulin – dependent Kinase) می‌باشند (۶۵). به نظر می‌رسد مسیر پیام‌رسانی Notch به شدت عملکرد سلول‌های مایلومایی و سلول‌های استرومال مغز استخوان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. سلول‌های مایلومایی، ریسپتورهای Notch-1، Notch-2 و لیگاندهای Jagged-1 و Jagged-2 و سلول‌های استرومال مغز استخوان Notch-1 و لیگاندهای Jagged-1 را بیان می‌کنند و به دنبال برهمکنش این دو سلول، مسیر پیام‌رسانی Notch در سلول‌های مایلومایی و استرومال مغز استخوان فعال می‌شود (۲۰). XIAP یک مهارکننده درون‌زاد بالقوه کاسپاز و یک فاکتور کلیدی در کنترل مراحل اولیه آپوپتوزیس در سلول‌های سرطانی است. نتایج نشان داده است که سلول‌های مایلومایی سطح بالایی از پروتئین XIAP را بیان می‌کنند (۶۶).



شکل ۲: فعال شدن مسیرهای Jak/STAT و MAPK توسط اینترلوکین ۶ (۶۷).

کمپلکس پذیرنده IL-6 از IL-6 α و IL-6 β (gp130) تشکیل شده است. از آنجایی که ریسپتور آلفا توانایی القای سیگنال را ندارد، gp130 عامل انتقال پیام می‌باشد. به دنبال

توسط سیتوکین‌های متعدد که اغلب آن‌ها فاکتورهای رشد سلولی بوده و از مغز استخوان مشتق می‌گردند، فعال می‌شود (شکل ۲) (۱۲). پیام‌دهی Wnt به عنوان یک تنظیم‌کننده B لنفوپوتوزیس زودرس عمل می‌کند (۶۰). مسیر پیام‌رسانی Wnt نقش مهمی در تنظیم توده استخوان ایفا می‌کند (۲۷). عمده سلول‌های مایلومایی، Wnt3 را بیان می‌کنند که مسیر Wnt3/ RhoA/ ROCK را در سلول‌های استرومال مغز استخوان فعال می‌نماید. در مقابل هم نشان داده شده که این مسیر بر روی سلول‌های مالتیپل مایلوما چسبنده اثر آنتی‌آپوپتوتیک دارد (۲۰). همان‌طور که عنوان شد مسیر Wnt، مسیر پیام‌رسانی اصلی در استئوبلاست‌ها می‌باشد و سرکوب پیام‌رسانی Wnt منجر به کاهش عملکرد استئوبلاست‌ها می‌گردد (۴۲). مسیر Wnt نقش مهمی در حفظ نوسازی سلول‌های بنیادی بازی می‌کند (۶۱). (OH)2D3 (۲۵ و ۱ و کلسیم در تعدیل رشد سلولی دخیل هستند چرا که مسیرهای پیام‌رسانی فعال شده از طریق VDR (Vitamin D Receptor) و CaR (Calcium – Sending Receptor) بر مسیر Wnt تاثیر می‌گذارند. فعال شدن CaR منجر به مهار مسیر Wnt/ β -catenin می‌شود. مطالعه‌ها نشان می‌دهد که (OH)2D3 (۲۵ و ۱، مهارگر رشد و تسریع‌کننده تمایز سلول‌های کارسینوما و آدنومای کولون انسانی از طریق مهار تنظیم افزایشی بیان سایکلین D1 (عصر کلیدی در چرخه سلولی) می‌باشد (۶۲). از آنجایی که فعال شدن مسیر Wnt با تومورژنیز انواع سلول‌ها همراه است اما مشاهده شده که مسیر پیام‌رسانی Wnt در رشد سلول‌های مایلومایی نقشی ندارد بلکه تجویز Wnt3a، تخریب استخوانی و رشد تومور مایلومایی را در بدن مهار می‌سازد. پلاسماسل‌های مایلومایی مهارکننده پیام‌رسانی Wnt یعنی DKK1 را ترشح می‌کنند (۲۳). ترشح فاکتورهای مهارکننده Wnt (مثلاً sFRP-2) توسط سلول‌های مایلومایی، یکی از عوامل بیماری استخوانی مایلوما می‌باشد و همان‌طور که عنوان شد، مسیر پیام‌رسانی Wnt تکثیر، بقا و نیمه عمر عملکردی استئوبلاست‌ها را تنظیم می‌کند و تنظیم کاهشی Wnt منجر به القای آپوپتوزیس در این سلول‌ها می‌شود (۶۴، ۶۳). مسیر پیام‌رسانی Wnt/ Ca^{2+} مسیر دیگری است که از

paired box containing genes تعلق دارد و ژن‌های Pax در پستانداران در مورفوژنیز نقش دارند. در موش فاقد Pax-5/BSAP، تکامل سلول B در مرحله pro-B و بدون بیان CD19 متوقف می‌شود. نه CD19 و نه mRNA پروتئین Pax-5 در سلول‌های مایلومایی و رده‌های سلول مایلومایی شناسایی نمی‌شوند، در صورتی که پلاسماسل‌های طبیعی آن‌ها را بیان می‌کنند. این شواهد عنوان می‌کند که تغییر در بیان Pax-5، مسؤول از دست دادن بیان CD19 در سلول‌های مایلومایی انسان است (۵۱).

بحث

از آن جا که تحلیل استخوان به طور فیزیولوژیک عمل اصلی استئوکلاست‌ها می‌باشد و استئوکلاست‌ها سلول‌هایی چند هسته‌ای با نیمه عمر کوتاهی هستند، با عنوان کردن این که سلول‌های مایلومایی فعالیت استئوکلاست‌ها را افزایش می‌دهند، نمی‌توان تمام فرآیند تخریب استخوان را به استئوکلاست‌های این بیماران نسبت داد چرا که این سلول‌ها تنها درصد کوچکی از سلول‌های مغز استخوان را تشکیل می‌دهند و چنین تخریب فزاینده و وسیع استخوان که طی چندین سال (۴۰ سال) ساخته و متراکم شده است، بعید به نظر می‌رسد (۶۹، ۴۵).

بنابراین می‌بایست به دنبال سایر عواملی که زمینه‌ساز این تخریب هستند باشیم. به عنوان مثال می‌توان افزایش فاکتورهای خاصی که تمایز سلول‌های بنیادی خونساز را به سمت استئوکلاست سوق می‌دهند، جابه‌جایی کروموزومی منجر به تغییر فعالیت برخی سلول‌ها، عفونت منجر به نامیرا شدن پلاسماسل‌ها در این بیماران و ترشح فاکتورهای التهابی در جهت تخریب مغز استخوان و یا هر گونه عاملی که باعث به هم خوردن تعادل بین استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها می‌شود یا مجموعه‌ای از این علت‌ها را مؤثر دانست. ارزیابی مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در فعالیت بیش از اندازه یا کاهش و سرکوب برخی سلول‌ها در این بیماران می‌تواند در انتخاب و ساخت داروها و شیوه‌های درمانی مناسب، مفید واقع شود. مثلاً با وجودی که مسیر Wnt عامل اصلی بقای سلول‌های استئوبلاستی می‌باشد اما اثری بر فعالیت سلول‌های

اتصال IL-6 به gp130، IL-6Rα تشکیل دایمر می‌دهد و سپس تیروزین کینازهای JAK1 یا Tyk2 فعال می‌شوند. JAKs فعال شده، ۶ جایگاه (residues) تیروزین موجود در ناحیه سیتوپلاسمیک gp130 را فسفریله می‌کند که این عمل منجر به فراخوانی STAT3 می‌گردد که جایگاه‌های تیروزین آن نیز به وسیله JAKs فسفریله می‌گردد. STAT3 فسفریله شده تشکیل دایمر می‌دهد و به هسته منتقل می‌شود (مسیر JAK-STAT). دیگر مسیر مهم انتقال پیام توسط gp130، مسیر Ras-MAPK است. IL-6، فعال شدن و تشکیل کمپلکس Shc و Grb2 را القا می‌سازد که با Sos1 برهمکنش می‌کنند و منجر به فعال شدن Ras می‌گردد. پس از آن دیگر پیام‌های حد واسطه مسیر پیام‌رسانی Ras نظیر MAPK و Raf-1 فعال می‌شوند (۵۴).

فاکتورهای رونویسی در مالتیپل مایلوما:

Runx2 یک فاکتور رونویسی است که تشکیل و تمایز استئوبلاست‌ها را از سلول‌های مزانشیمال تسریع می‌بخشد. سلول‌های مایلومایی، فعالیت Runx2 را مهار می‌سازند و تمایز استئوبلاست‌ها را از پیش‌سازهایشان از دو طریق؛ اول بر هم کش سلول-سلول و دوم IL-7 کاهش می‌دهند. در تاثیر نقش Runx2 در پاتوفیزیولوژی بیماری استخوانی مایلوما، می‌توان عنوان کرد که کاهش قابل ملاحظه نسبت استئوبلاست‌هایی که از نظر Runx2 فعال هستند در بیماران مالتیپل مایلومایی با علائم استئولیتیک استخوانی، در مقایسه با بیماران بدون ضایعات استخوانی دیده شده است (۲۷). گزارش شده که مسیر Wnt منجر به تسریع استئوژنیز از طریق تحریک مستقیم بیان ژن Runx2 می‌گردد. به نظر می‌رسد اثر مهار سلول‌های مایلومایی بر روی تمایز استئوبلاست‌ها، از طریق مهار فعالیت Runx2 در سلول‌های بنیادی مزانشیمال انسانی و پیش‌سازهای استئوبلاستی می‌باشد (۶۸). تکامل لنفوسیت‌های B توسط دو پروتئین هسته‌ای به نام EBF (early B cell factor) و pax5 تنظیم می‌گردد. سلول‌های CD19+ B و پلاسماسل‌ها، هر دو mRNA pax-5 و CD19 را بیان می‌کنند (۵۰). فاکتور رونویسی BSAP که توسط ژن Pax-5 کد می‌شود، نقش مهمی در بیان ژن CD19 دارد. ژن Pax-5 به خانواده

بیماران مسن عاملی مستعد کننده این افراد باشد.

نتیجه‌گیری

در این تحقیق، علت تجمع سلول‌های توموری مثل سلول‌های مایلومایی در مغز استخوان را علاوه بر حضور فاکتورهای مترشحه از سلول‌های مغز استخوان، تجمع و وجود عناصری مثل کلسیم و آهن که غلظت آن‌ها در مغز استخوان بیشتر است عنوان می‌داریم. امید است محققین ارجمند با تحقیقات خود نکات ناشناخته این بیماری را معرفی نموده و گام مؤثری در درمان بیماران مبتلا به مالتیپل مایلوما برداشته گردد.

مایلومایی (شاید هم اثر مهارى داشته باشد) ندارد و از آنجایی که افزایش سطح کلسیم محیط و اتصال به پذیرنده کلسیم و فعال شدن مسیر مربوطه منجر به مهار Wnt می‌شود، می‌توان این گونه نتیجه گرفت که علت تخریب استخوانی چه به سبب سلول‌های مایلومایی و چه به علت افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها باشد، منجر به سرکوب استئوبلاست‌های مستقر در مغز استخوان می‌گردد. حال می‌بایست مسیرها و اثرات کلسیم بر فعالیت تک تک سلول‌های مستقر در مغز استخوان این بیماران (پلاسماسل‌های مایلومایی، استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها و پیش‌سازهای استئوکلاستی) را بیشتر مورد بررسی قرار داد. چه بسا کاهش ویتامین D دریافتی در این

References :

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6): 2962-72.
- San Miguel JF, Gutiérrez NC, Mateo G, Orfao A. Conventional diagnostics in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; 42(11): 1510-9.
- Cook R. Introduction: multiple myeloma. *J Manag Care Pharm* 2008; 14(7 Suppl): 4-6.
- Silvestris F, Ciavarella S, De Matteo M, Tucci M, Dammacco F. Bone-resorbing cells in multiple myeloma: osteoclasts, myeloma cell polykaryons, or both? *Oncologist* 2009; 14(3): 264-75.
- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4): 1098-104.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-73.
- Terpos E. Biochemical markers of bone metabolism in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2006; 32 Suppl 1: 15-9.
- Dib IE, Gressier M, Salle V, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S, *et al.* Multiple myeloma cells directly stimulate bone resorption in vitro by down-regulating mature osteoclast apoptosis. *Leuk Res* 2008; 32(8): 1279-87.
- Middela S, Kanse P. Nonsecretory multiple myeloma. *Indian J Orthop* 2009; 43(4): 408-11.
- van Marion AMW, Lokhorst HM, van den Tweel JG. Pathology of multiple myeloma. *Current Diagnostic Pathology* 2003; 9(5): 322-7.
- Joan Bladé, Laura Rosinol. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(4): 635-52.
- Bommert K, Bargou RC, Stühmer T. Signalling and survival pathways in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; 42(11): 1574-80.
- Liebisch P, Döhner H. Cytogenetics and molecular cytogenetics in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; 42(11):1520-9.
- Pratt G. Molecular aspects of multiple myeloma. *Mol Pathol* 2002; 55(5): 273-83.
- Bataille R, Jégo G, Robillard N, Barillé - Nion S, Harousseau JL, Moreau P, *et al.* The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* 2006; 91(9): 1234-40.
- Brito JL, Walker B, Jenner M, Dickens NJ, Brown NJ, Ross FM, *et al.* MMSET deregulation affects cell cycle progression and adhesion regulons in t(4;14) myeloma plasma cells. *Haematologica* 2009; 94(1): 78-86.
- Giuliana Cassinelli *et al.* Concomitant downregulation of proliferation/survival pathways dependent on FGF-R3, JAK2 and BCMA in human multiple myeloma cells by multi-kinase targeting. *Biochemical Pharmacology*, Volume 78, Issue 9, 1 November 2009, Pages 1139-1147.
- Reece DE. Management of multiple myeloma: The changing landscape. *Blood Rev* 2007; 21(6): 301-14.
- Yin T, Li L. The stem cell niches in bone. *Clin Invest* 2006; 116(5): 1195-201.
- Basak GW, Srivastava AS, Malhotra R, Carrier E. Multiple myeloma bone marrow niche. *Curr Pharm Biotechnol* 2009; 10(3): 345-6.
- Matayoshi A, Brown C, DiPersio JF, Haug J, Abu-Amer Y, Liapis H, *et al.* Human Blood-mobilized hematopoietic precursors differentiate into osteoclasts in the absence of stromal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(20): 10785-90.
- Roodman GD. Cell biology of the osteoclast. *Exp Hematol* 1999; 27(8): 1229-41.
- Qiang YW, Shaughnessy JD Jr, Yaccoby S. Wnt3a signaling within bone inhibits multiple myeloma bone disease and tumor growth. *Blood* 2008; 112(2): 374-82.
- Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 Suppl 1: S4.
- Aggarwal R, Ghobrial IM, Roodman GD. Chemokines in multiple myeloma. *Exp Hematol* 2006; 34(10): 1289-95.

- 26- Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4:5.
- 27- Edwards CM, Zhuang J, Mundy GR. The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma. *Bone* 2008; 42(6): 1007-13.
- 28- Martin TJ. Paracrine regulation of osteoclast formation and activity: milestones in discovery. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2004; 4(3): 243-53.
- 29- Soysa NS, Alles N. NF-kappaB functions in osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 378(1): 1-5.
- 30- Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol* 2005; 16(8): 1223-31.
- 31- Baydar D, Amin MB, Epstein JI. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. *Mod Pathol* 2006; 19(2): 161-71.
- 32- Long MW, Robinson JA, Ashcraft EA, Mann KG. Regulation of human bone marrow-derived osteoprogenitor cells by osteogenic growth factors. *J Clin Invest* 1995; 95(2): 881-7.
- 33- Gronthos S, Zannettino AC, Graves SE, Ohta S, Hay SJ, Simmons PJ, *et al.* Differential cell surface expression of the STRO-I and alkaline phosphatase antigens on discrete developmental stages in primary cultures of human bone cells. *J Bone Miner Res* 1999; 14(1): 47-56.
- 34- Hanada K, Dennis JE, Caplan AI. Stimulatory effects of basic fibroblast growth factor and bone morphogenetic protein-2 on osteogenic differentiation of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res* 1997; 1606-14.
- 35- Blanquaert F, Delany AM, Canalis E. Fibroblast growth factor-2 induces hepatocyte growth factor/scatter factor expression in osteoblasts. *Endocrinology* 1999; 140(3): 1069-74.
- 36- Grano M, Galimi F, Zamboni G, Colucci S, Cottone E, Zallone AZ, *et al.* Hepatocyte growth factor is a coupling factor for osteoclasts and osteoblasts in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(15): 7644-8.
- 37- Yin JJ, Mohammad KS, Käkönen SM, Harris S, Wu-Wong JR, Wessale JL, *et al.* A causal role for endothelin-I in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(19): 10954-9.
- 38- Erlebacher A, Filvaroff EH, Ye J-Q, Derynck R. Osteoblastic responses to TGF- β during bone remodeling. *Mol Biol Cell* 1998; 9(7): 1903-18.
- 39- Taichman RS, Emerson SG. The role of osteoblasts in the hematopoietic microenvironment. *Stem Cells* 1998; 16(1): 7-15.
- 40- Ahmed N, Khokher MA, Hassan HT. Cytokine-induced expansion of human CD34+ stem/progenitor and CD34+CD41+ early megakaryocytic marrow cells cultured on normal osteoblasts. *Stem Cells* 1999; 17(2): 92-9.
- 41- Gehron Robey P, Young MF, Flanders KC. Osteoblasts synthesize and respond to transforming growth factor-type β (TGF-beta) in vitro. *J Cell Biol* 1987; 105(1): 457-63.
- 42- Sezer O. Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2009; 14(3): 276-83.
- 43- Corre J, Mahtouk K, Attal M, Gadelorge M, Huynh A, Fleury-Cappellesso S. Bone marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma. *Leukemia* 2007; 21(5): 1079-88.
- 44- Jakob C, Sterz J, Zavrski I, Heider U, Kleeberg L, Fleissner C, *et al.* Angiogenesis in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; 42(11): 1581-90.
- 45- Heider U, Fleissner C, Zavrski I, Kaiser M, Hecht M, Jakob C, Sezer O. Bone markers in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; 42(11): 1544-53.
- 46- Abroun S, Ishikawa H, Tsuyama N, Liu S, Li FJ, Otsuyama K, *et al.* Receptor synergy of interleukin-6 (IL-6) and insulin-like growth factor-I in myeloma cells that highly express IL-6 receptor alpha [corrected]. *Blood* 2004; 103(6): 2291-8.
- 47- Kawano MM, Ishikawa H, Tsuyama N, Abroun S, Liu S, Li FJ, *et al.* Growth mechanism of human myeloma cells by interleukin-6. *Int J Hematol* 2002; 76 Suppl 1: 329-33.
- 48- Sprynski AC, Hose D, Caillot L, Réme T, Shaughnessy JD Jr, Barlogie B, *et al.* The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor. *Blood* 2009; 113(19): 4614-26.
- 49- Vacca A, Ribatti D. Bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(2): 193-9.
- 50- Mahmoud MS, Huang N, Nobuyoshi M, Lisukov IA, Tanaka H, Kawano MM. Altered expression of Pax-5 gene in human myeloma cells. *Blood* 1996; 87(10): 4311-5.
- 51- Ishikawa H, Tsuyama N, Mahmoud MS, Fujii R, Abroun S, Liu S, *et al.* CD19 expression and growth inhibition of tumours in human multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(3): 613-6.
- 52- Shamsasenjan K, Otsuyama K, Abroun S, Iqbal MS, Mahmoud MS, Asaoku H, Kawano MM. IL-6-induced activation of MYC is responsible for the down-regulation of CD33 expression in CD33+ myeloma cells. *Int J Hematol* 2009; 89(3): 310-8.
- 53- Haylock DN, Nilsson SK. Osteopontin: a bridge between bone and blood. *Br J Haematol* 2006; 134(5): 467-74.
- 54- Ishikawa H, Mahmoud MS, Fujii R, Abroun S, Kawano MM. Proliferation of immature myeloma cells by interleukin-6 is associated with CD45 expression in human multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2000; 39(1-2): 51-5.
- 55- Ishikawa H, Tsuyama N, Abroun S, Liu S, Li FJ, Otsuyama K, *et al.* Interleukin-6, CD45 and the src-kinases in myeloma cell proliferation. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(9): 1477-81.
- 56- Van Riet I, De Waele M, Remels L, Lacor P, Schots R, Van Camp B. Expression of cytoadhesion molecules (CD56, CD54, CD18 and CD29) by myeloma plasma cells. *Br J Haematol* 1991; 79(3): 421-7.
- 57- Chen L, Sanderson RD. Heparanase regulates levels of syndecan-1 in the nucleus. *PLoS One* 2009; 4(3): e4947.
- 58- Al-Quran SZ, Yang L, Magill JM, Braylan RC, Douglas-Nikitin VK. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum Pathol* 2007; 38(12): 1779-87.

- 59- Bataille R, Robillard N, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P. CD221 (IGF-1R) is aberrantly expressed in multiple myeloma, in relation to disease severity. *Haematologica* 2005; 90(5): 706-7.
- 60- Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 116(5): 1202-9.
- 61- Kochegarov A. Small molecules for stem cells. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19(3): 275-81.
- 62- Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(9): 3687-98.
- 63- Pearse RN. Wnt antagonism in multiple myeloma: a potential cause of uncoupled bone remodeling. *Clin Cancer Res* 2006; 12(20 Pt 2): 6274s-6278s.
- 64- Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 116(5): 1202-9.
- 65- Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 2008; 4(2): 68-75.
- 66- Desplanques G, Giuliani N, Delsignore R, Rizzoli V, Bataille R, Barillé-Nion S. Impact of XIAP protein levels on the survival of myeloma cells. *Haematologica* 2009; 94(1): 87-93.
- 67- Available from: [http:// www. cellsignal. com/ reference/pathway/images/Jak_Stat_IL_6.jpg](http://www.cellsignal.com/reference/pathway/images/Jak_Stat_IL_6.jpg)
- 68- Giuliani N, Mangoni M, Rizzoli V. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in multiple myeloma: identification of potential therapeutic targets. *Exp Hematol* 2009; 37(8): 879-86.
- 69- Martin TJ. Paracrine regulation of osteoclast formation and activity: milestones in discovery. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4(3): 243-53.

Review Article

Cellular and molecular aspects of Multiple Myeloma

Abroun S.¹, Saki N.²

¹Department of Hematology and Blood Banking , Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

²Department of Clinical laboratory Sciences and Thalassemia, Hemoglobinopathy Research Center, Faculty of Medical Sciences, Jondishapour University, Ahvaz, Iran

Abstract

Background and Objectives

Multiple Myeloma (MM) is a plasma cell disorder which accounts for about 10% of all hematologic cancers; 99% of patients diagnosed are older than 40 years of age. The aim of this study is to evaluate the recognized cellular and molecular factors effective on the emergence and development of MM.

Materials and Methods

In the present study, 150 articles about genetic translocation, osteoclast and osteoblast cells, chemokines, signaling pathways, and Multiple Myeloma published in recent years were firstly selected to be reviewed. Out of this number, 69 which applied to cellular and molecular biology of MM were selected to be studied.

Results

Bone lesions and pathological fractures are the most important complications of Multiple Myeloma. Recurrent infection, renal insufficiency, hyperproteinemia, amyloidosis, hypercalcemia, decrease of alkaline phosphatase, and osteocalcin are other complications which are mostly caused by cell-cell interaction, chemokine, and immunoglobulin signal induction.

Conclusions

The results show that infiltration of tumor cells like myeloma cells is due to secretion of some factors from BM cells as well as the presence of calcium and iron whose concentration is high in BM.

Key words: Multiple Myeloma, Osteoclast, Osteoblasts

Sci J Iran Blood Transfus Org 2010; 7(3): 183-195

Received: 6 Jan 2010

Accepted: 29 May 2010

Correspondence: Abroun S., PhD of Hematology. Assistant Professor of Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University.

P.O.Box: 14155-331, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82883860; Fax : (+9821) 22301308

E-mail: abroun@modares.ac.ir