

Received: 2015.07.23
Accepted: 2016.05.20
Published: 2016.07.19

Nowe biomarkery w prognozowaniu przebiegu szpiczaka plazmocytoowego

New prognostic biomarkers in multiple myeloma

Aneta Szudy-Szczyrek¹, Michał Szczyrek^{2,3}, Maria Soroka-Wojtaszko¹, Marek Hus¹

¹Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Szpiczak plazmocytoowy jest złośliwą chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowaną proliferacją i akumulacją plazmacytów w szpiku kostnym, której zazwyczaj towarzyszy wydzielanie nieprawidłowego białka monoklonalnego. Jest to drugi najczęściej występujący nowotwór hematologiczny. Stanowi prawie 1% spośród wszystkich nowotworów złośliwych, a około 10% spośród nowotworów układu krwiotwórczego. Mimo ogromnego postępu, który dokonał się w terapii szpiczaka plazmocytoowego w ciągu ostatnich 30 lat – wprowadzeniu nowych leków immunomodulujących oraz inhibitorów proteasomu, pozostaje nadal chorobą nieuleczalną. Według aktualnych danych odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 45%.

Szpiczak plazmocytoowy jest chorobą wybitnie heterogenną o bardzo zróżnicowanym przebiegu klinicznym, co wyraża się m.in. różną skutecznością poszczególnych strategii terapeutycznych i czasem rozwoju chemiooporności. Różnorodność implikuje potrzebę określenia czynników stratyfikacji ryzyka, które umożliwiłyby personalizację i optymalizację terapii, a przez to i poprawę wyników leczenia. W tym celu mają służyć markery prognostyczne. Dotychczasowe powszechnie stosowane klasyfikacje rokownicze, takie jak klasyfikacja Salmon-Durie lub ISS, nie pozwalają na indywidualizację leczenia. Na skutek rozwoju technik badawczych, zwłaszcza cytogenetyki i biologii molekularnej, odkrywa się wiele nowych markerów prognostycznych. W pracy przedstawiono aktualne doniesienia dotyczące roli zaburzeń molekularnych, cytogenetycznych oraz biochemicznych w patogenezie i prognozowaniu przebiegu choroby.

Słowa kluczowe:

szpiczak plazmocytoowy • czynniki prognostyczne • cytogenetyka • biomarkery

Summary

Multiple myeloma is a malignant neoplastic disease, characterized by uncontrolled proliferation and accumulation of plasma cells in the bone marrow, which is usually connected with production of a monoclonal protein. It is the second most common hematologic malignancy. It constitutes approximately 1% of all cancers and 10% of hematological malignancies. Despite the huge progress that has been made in the treatment of multiple myeloma in the past 30 years including the introduction of new immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors, it is still an incurable disease. According to current data, the five-year survival rate is 45%.

Multiple myeloma is a very heterogeneous disease with a very diverse clinical course, which is expressed by differences in effectiveness of therapeutic strategies and ability to develop chemoresistance. This diversity implies the need to define risk stratification factors that would

help to create personalized and optimized therapy and thereby improve treatment outcomes. Prognostic markers that aim to objectively evaluate the risk of a poor outcome, relapse and the patient's overall outcome are useful for this purpose. The existing, widely used prognostic classifications, such as the Salmon-Durie classification or ISS, do not allow for individualization of treatment. As a result of the development of diagnostic techniques, especially cytogenetics and molecular biology, we were able to discover a lot of new, more sensitive and specific prognostic factors. The paper presents recent reports on the role of molecular, cytogenetic and biochemical alterations in pathogenesis and prognosis of the disease.

Key words: multiple myeloma • prognostic markers • cytogenetics • biomarkers

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1211183>

Word count: 2617

Tables: –

Figures: –

References: 66

Adres autorki: lek. med. Aneta Szudy-Szczyrek, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie, 20-081 Lublin, ul. Staszica 11; e-mail: anetaszudy@gmail.com

Wykaz skrótów: **A1/Bfl-1** – białko antyapoptotyczne, hamujące uwalnianie cytochromu C, **AKT** – kinaza białkowa B, **APRIL** – ligand aktywujący proliferację, **BAFF** – czynnik aktywujący komórki B, **BCL-2** – białko inhibitorowe apoptozy, **BMP 1, 2, 4** – białka morfogenetyczne kości 1, 2, 4, **BNIP3L** – proapoptotyczne białko mitochondrialne, **c-IAP2** – komórkowy inhibitor apoptozy, **C-MAF** – czynnik transkrypcyjny, protoonkogen, **c-MET** – protoonkogen MET (mesenchymal-epithelial transition factor), **c-Myc** – czynnik transkrypcyjny, protoonkogen, **CCND1** – cyklina D1, **CCND3** – cyklina D3, **CD** – antygen różnicowania komórkowego, **CDK6** – kinaza cyklinozależna 6, **CDKN2C** – inhibitor C kinaz cyklinozależnych, **CKS1B** – regulująca podjednostka 1 kinaz cyklinozależnych, **ERK** – rodzina kinaz regulowanych sygnałem zewnątrzkomórkowym, **FAK** – kinaza kontaktów zogniskowanych, **FISH** – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*, **FLIP** – białko hamujące FLICE, **GEP** – profilowanie ekspresji genów, **GFR 3** – receptor 3 czynnika wzrostu fibroblastów, **H-MM** – hiperdiploidalna postać szpiczaka plazmocytozowego, **HGF** – czynnik wzrostu hepatocytów, **ICAM** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej, **IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostu, **IGH** – geny łańcucha ciężkiego, **IL** – interleukina, **JAK** – wewnątrzkomórkowa tyrozynowa kinaza Janusowa, **LFA-1** – antygen związany z funkcją limfocytów, **MAFB** – V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B, czynnik transkrypcyjny, **MAPK** – kinaza białka aktywowanego mitogenem, **Mcl-1** – myeloid cell leukemia-1, białko antyapoptotyczne, **MEK** – kinaza białkowa, substrat ERK, **MGUS** – monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu, **MMSET** – multiple myeloma set domain, **MUC-1** – mucyna 1, **MYC** – gen regulatorowy dla czynnika transkrypcji, **NF-κB** – czynnik jądrowy κB, **NH-MM** – niehiperdiploidalna postać szpiczaka plazmocytozowego, **NRP-1, -2** – neuropilina-1, -2, **OPG** – osteoprotegeryna, **OS** – całkowite przeżycie, **PFS** – czas wolny od progresji choroby, **PI3K** – kinaza 3 fosfatydyloinozytolu, **PKC α** – kinaza białkowa C α, **RAF** – swoista kinaza serynowo-treoninowa, **RANK** – receptor aktywatora czynnika jądrowego κB, **RANKL** – ligand receptora aktywatora czynnika jądrowego κB, **RAS** – białko, błonowa GTP-aza, **SDF-1α** – czynnik wywodzący się z komórek zrębowych-1α, **Src** – niereceptorowa kinaza tyrozynowa, **STAT3** – sygnałowy szlak transkrypcyjny 3, **TNF α** – czynnik martwicy nowotworów α, **TRAIL** – ligand indukujący apoptozę pokrewny czynnikowi martwicy nowotworów, **VCAM-1** – naczyniowa cząsteczka adhezyjna 1, **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, **VEGF-C** – izoforma VEGF, **VEGFR-2, -3** – receptory VEGF, **VLA** – antygen bardzo późny, **WNT3A** – białko wydzielnicze typu Wingless 3A, **XIAP** – inhibitor apoptozy sprzężony z chromosomem X.



WSTĘP

Szpiczak plazmocytowy jest złośliwą chorobą nowotworową charakteryzującą się klonalną proliferacją atypowych plazmocytoów w szpiku kostnym, której zazwyczaj towarzyszy wydzielanie nieprawidłowego białka monoklonalnego. Jest to drugi najczęściej występujący nowotwór hematologiczny. Stanowi prawie 1% spośród wszystkich nowotworów złośliwych, a około 10% spośród nowotworów układu krwiotwórczego. Roczna zachorowalność w USA i Europie szacowana jest na 6 przypadków na 100 tys. mieszkańców. W populacji Afroamerykanów częstość zachorowań jest 2-3-krotnie wyższa, co czyni szpiczaka plazmocytoowego najczęstszą chorobą nowotworową układu krwiotwórczego w tej grupie etnicznej [38]. Średni wiek w chwili ustalenia rozpoznania wynosi 65 lat, choroba częściej dotyczy mężczyzn (około 2/3 chorych) [37]. Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium ISS I, II i III wynosi odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy, a odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 45% [47].

Czynniki prognostyczne mają na celu określenie rokowania niezależnie od sposobu leczenia, ocenę ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby i nawrotu oraz oszacowanie czasu całkowitego przeżycia. Uznawanymi klasycznymi czynnikami rokowniczymi u chorych na szpiczaka plazmocytoowego są m.in. wiek, stopień zaawansowania choroby, stan kliniczny chorego oraz liczba i pewne charakterystyczne właściwości komórek szpiczakowych. Nieustannie poszukuje się nowych bardziej czułych i swoistych czynników prognostycznych, które pozwoliłyby na indywidualizację terapii i tym samym poprawę końcowych wyników leczenia.

KLASYFIKACJA MOLEKULARNA I CYTOGENETYCZNA

Zmiany genetyczne i cytogenetyczne są jednymi z najistotniejszych czynników rokowniczych. Warto podkreślić, że zmiany cytogenetyczne uchwytnie w klasycznej analizie kariotypu są u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym widoczne jedynie w około 1/3 przypadków. Zastosowanie technik opartych o fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (FISH) ujawnia obecność aberracji chromosomowych u ponad 90% pacjentów [36]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (International Myeloma Working Group), diagnostyka genetyczna, a przede wszystkim badanie metodą FISH, powinno być wykonywane obligatoryjnie u wszystkich chorych z rozpoznaniem szpiczaka w celu identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka [16].

Na podstawie klasycznego badania cytogenetycznego wyodrębniono dwa podtypy choroby: postać hiperdiploidalną (hyperdiploid multiple myeloma H-MM) i niehiperdiploidalną (non-hyperdiploid multiple myeloma NH-MM), która cechuje się częstszym występowaniem translokacji chromosomowych [12,54]. Podział odzwierciedla dwie różne patogenetyczne drogi ekspansji klonalnej plazmocytoów.

Hiperdiploidia jest stwierdzana u około 50% chorych i jest związana najczęściej z trisomią chromosomów: 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 i 21 [15,62]. Powielenie liczby kopii chromosomów wiąże się zwykle z lepszym rokowaniem. Obserwacje dotyczą szczególnie chorych z trisomią 5, 9 i/lub 17, w tej grupie zyskuje się wyraźnie lepsze odpowiedzi na zastosowane leczenie, a chorzy mają dłuższy czas przeżycia całkowitego [15,17,62].

Postać niehiperdiploidalna jest przeważnie związana z całkowitą lub częściową monosomią chromosomów 6, 13, 16, 22 i cechuje się bardzo częstą (ponad 85%) translokacją z zaangażowaniem genu *IGH* [12,19,54,62]. U pacjentów z niehiperdiploidalną postacią szpiczaka zdecydowanie częściej obserwuje się genetyczne aberracje związane z dużym ryzykiem progresji, takie jak delecja chromosomu 13 i 14, zaburzenia chromosomu 1 i 17 [10,17,20,29]. Klinicznie postać niehiperdiploidalna wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem, krótszym czasem całkowitego przeżycia oraz krótszym czasem wystąpienia nawrotu choroby [3,17,64,66].

TRANSLOKACJE ANGAŻUJĄCE GENY IMMUNOGLOBULIN

Do głównych nieprawidłowości chromosomalnych u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym zalicza się translokacje angażujące geny immunoglobulin, głównie geny łańcucha ciężkiego *IGH*. W translokacji uczestniczy zwykle jeden z pięciu onkogenów: *CCND1* (11q13), *C-MAF* (16q23), *FGFR3* (4p16) lub rzadziej *CCND3* (6p21) bądź *MAFB* (20q11).

Translokacja t(11;14)(q13;q32) występuje najczęściej, wiąże się ze zwiększoną ekspresją genu dla cykliny D1 (*CCND1*), co promuje aktywność proliferacyjną komórek [18]. Występuje z podobną częstością u pacjentów z MGUS, obserwowana jest także w innych zespołach limfoproliferacyjnych, m.in. w chłoniaku z komórek płaszczka [14,16]. Z obecnością tej translokacji wiążą się pewne określone cechy kliniczno-patologiczne, takie jak morfologia limfoplazmocytoidalna, rozpoznanie choroby łańcucha lekkiego oraz ekspresja antygenów powierzchniowych CD20. Przebieg kliniczny jest jednak niejednorodny, co ma związek z występowaniem różnic widocznych w profilu ekspresji genów [23,64].

Rzadziej występująca t(6;14)(p21;q32), stwierdzana u 5% chorych, zwiększa aktywność cykliny D3 [55]. Dotychczasowe dane dotyczące przydatności prognostycznej tej aberracji nie są jednoznaczne.

Obecność translokacji t(4;14)(p16;q32) i t(14;16)(q32;q23) stwierdzanych odpowiednio u 15 i 5% chorych, koreluje z występowaniem choroby wysokiego ryzyka [17,34]. t(4;14)(p16;q32) odpowiada za zwiększoną ekspresję dwóch genów: receptora 3 czynnika wzrostu fibroblastów *FGFR3* (Fibroblast Growth Factor Receptor 3) i genu *MMSET* (Multiple Myeloma SET domain) o aktywności metylotransferazy histonów. Onkogen *FGFR3* jest receptorem dla kinazy tyrozynowej, stąd pogląd, że inhibitory kinaz mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w terapii

chorych na szpiczaka [6]. *MMSET* jest również onkogenem, który przyczynia się do promowania adhezji komórkowej i klonalnego wzrostu [39]. $t(14;16)(q32;q23)$ jest związana ze zwiększoną ekspresją protoonkogenu *C-MAF*. Obydwie translokacje wiążą się z częstszym występowaniem fenotypu IgA λ i delecją chromosomu 13 oraz z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [17].

Delecja 17p13

Do najistotniejszych aberracji genetycznych związanych z wysokim ryzykiem progresji należą nieprawidłowości chromosomu 17 o typie delecji w obrębie ramienia krótkiego obejmujące *locus* genu *TP53* [17,66]. Delecja *TP53* ma niezależną wartość prognostyczną, wykrywana jest u około 10% pacjentów [63]. Przebieg kliniczny szpiczaka plazmocytozowego tej grupy chorych jest bardzo agresywny, obserwuje się krótszy czas do nawrotu choroby, oporność na chemioterapię, a w obrazie klinicznym częściej nacieczenie pozaszpikowe, zajęcie OUN czy postać białaczkową [9,17].

Delecje chromosomu 13

Utraty materiału genetycznego chromosomu 13 występują niemal u połowy chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym, składają się na nie głównie monosomie (85%), rzadziej delecje częściowe. Ich bezpośredni wpływ na rokowanie trudno jest ocenić. W ponad 90% przypadków stwierdza się współwystępowanie delecji chromosomu 13 z innymi aberracjami o wysokim ryzyku, np. $t(4;14)(p16;q32)$. Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego stwierdzenie obecności $del13q$ wykryte tylko metodą FISH w przypadku braku innych zaburzeń cytogenetycznych nie jest uważane za czynnik zły prognostycznie [48].

Aberracje chromosomu 1

Zaburzenia morfologii chromosomu 1, głównie powielenie 1q oraz delecje 1p, należą do najczęstszych nieprawidłowości genetycznych u chorych ze szpiczakiem. Nieprawidłowości te często ze sobą współistnieją i są związane z chorobą o gorszym przebiegu. Amplifikację długiego ramienia chromosomu 1 stwierdza się u około 40% nowo zdiagnozowanych chorych, u pacjentów w nawrocie choroby prawie 70% [25], jej obecność koreluje z krótszym przeżyciem, nie tylko u chorych ze szpiczakiem, ale także w innych nowotworach hematologicznych oraz prawdopodobnie w guzach litych. Region 1q21 obejmuje gen *CKS1B*, którego nadekspresja powoduje wzrost i proliferację komórek nowotworowych [20,25].

Delecja 1p występuje u 7-40% chorych, w około 15% przypadków dochodzi do straty regionu 1p32, co obniża ekspresję genu *CDKN2C*. Gen – przez regulację fazy G1 cyklu komórkowego – wpływa na wzrost i różnicowanie komórek. Uważa się, że spadek ekspresji *CDKN2C* jest czynnikiem inicjującym progresję MGUS do szpiczaka plazmocytozowego [40].

Aberracje chromosomu 8

Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami, obecność delecji 8p21 obserwowana w chłoniaku z komórek płaszczka, chłoniakach B-komórkowych bądź w nowotworach pochodzenia nabłonkowego koreluje ze złą prognozą [45,51]. W badaniu nad znaczeniem tej aberracji w prognozowaniu przebiegu szpiczaka, wnioski są podobne. Delecja 8p21 jest niezależnym czynnikiem złego rokowania, zarówno w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby PFS (progression free survival) jak i przeżycia całkowitego OS (overall survival) [55]. Region ten odpowiada za ekspresję *TRAIL* – liganda indukującego apoptozę zależną od czynnika martwicy nowotworów, *BMP1*, *BMP2*, *BMP4* – białek morfogenetycznych kości, *Nix* (*BNIP3L*) – proapoptotycznego białka mitochondrialnego oraz genów supresorowych *SCARA3*. Przypuszcza się, że zmniejszenie ekspresji receptora *TRAIL* na powierzchni komórek z powodu $del\ 8p21$ zmniejsza wrażliwość komórek nowotworowych na *TRAIL* apoptozę. Analiza profilu aktywności genów umiejscowionych w obrębie tego *locus* stwarza duże nadzieje na przyszłe nowe leczenie choroby w przyszłości.

Rearanżacje regionu 8q24 kodującego gen *C-MYC* opisywane są u około 15% chorych. Badanie profilowania ekspresji genów *GEP* (gene expressions profile) wykazało, że czynnik transkrypcyjny *c-MYC* odgrywa główną rolę w ewolucji prawidłowych komórek plazmatycznych do komórek szpiczakowych. Brakuje jeszcze jednoznacznych danych dotyczących wartości tej aberracji w prognozowaniu przebiegu choroby [4].

ROLA MIKRORNA

MikroRNA są klasą krótkich, 18-22-nukleotydowych jednoniciowych niekodujących cząsteczek RNA, których rola polega na potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów strukturalnych. Szacuje się, że około 60% genów kodujących białka w ludzkich komórkach podlega takiej kontroli. Zaangażowane są w wiele ważnych procesów biologicznych, takich jak proliferacja i różnicowanie komórek, apoptoza, angiogeneza i onkogeneza [5,22]. Na możliwość wykorzystania mikroRNA w prognosyce nowotworów wskazuje korelacja między profilami ich ekspresji a przeżywalnością chorych. Znaczenie prognostyczne zaburzeń mikroRNA opisano również w szpiczaku.

Udowodniono istotną zależność między obniżeniem ekspresji mikroRNA 15a a progresją choroby i złym rokowaniem [2,42]. MikroRNA 15a spełnia rolę supresora nowotworowego, reguluje proliferację nowotworowych plazmocytozów przez hamowanie kinazy *AKT3*, białka rybosomalnego *S6*, kinazy *MAPK* oraz *NF- κ B*, a także reguluje ekspresję genów kodujących białka *BCL2*, *MCL1*, *CCND1*, *WNT3A*, *VEGF* [42]. Istnieją doniesienia, że markerem prognostycznym w szpiczaku plazmocytozowym może być również mikroRNA-33b. Przez hamowanie ekspresji kinazy *CDK6*, *CCND1* oraz *c-Myc* osłabia proliferację i podziały



komórkowe. Niska ekspresja mikroRNA-33b jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, wiąże się z szybkim postępem choroby, progresją [41].

KLASYFIKACJA BIOCHEMICZNA

Inny obszar aktualnych badań nad biologią szpiczaka plazmocytoowego to mikrośrodowisko szpiku kostnego, które bierze udział w regulacji i promowaniu wzrostu, przeżycia, migracji oraz oporności na leki komórek nowotworowych. Bardzo ważnym elementem warunkującym rozwój i progresję choroby jest neowaskularyzacja oraz liczne interakcje między patologicznymi plazmocydami a komórkami mikrośrodowiska hematopoetycznego. Wzrost i przeżycie komórek szpiczakowych zależy w znacznej mierze od obecności pewnych cytokin proangiogennych i prozapalnych [49]. Istnieje pogląd, że lekooporność u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym jest związana z nieprawidłową konstelacją pewnych cytokin promujących nieograniczony rozrost komórek nowotworowych. Dowiedziono, że poszczególne białka mogą pełnić funkcję markerów biochemicznych o pewnej przydatności prognostycznej. Kaskady sygnałowe aktywowane przez cytokiny mogą być celem nowatorskich strategii terapeutycznych.

Interleukina-6

Interleukina-6 to plejotropowa cytokina, która jest jednym z najistotniejszych czynników warunkujących przeżycie plazmocytoów. Indukuje ekspresję czynnika transkrypcji Xbp-1 zaangażowanego w proces różnicowania plazmocytoów [8]. W warunkach prawidłowych odpowiada za różnicowanie limfocytów B w komórki plazmatyczne zdolne do wytwarzania przeciwciał, natomiast w szpiczaku plazmocytoowym stymuluje podziały komórkowe i hamuje apoptozę patologicznych plazmocytoów [30]. IL-6 jest wydzielana głównie przez wzbudzone komórki zrębu szpiku kostnego, ale również w sposób autokryny przez same komórki nowotworowe. Autokryna sekrecja IL-6 jest związana z bardzo złośliwym fenotypem choroby oraz opornością na apoptozę indukowaną lekami [21]. IL-6 aktywuje wiele szlaków przekazywania sygnałów pobudzających proliferację i warunkujących przeżycie komórek, m.in. szlak JAK/Stat3, Ras/Raf/MEK/MAPK oraz PI3-K/Akt [26,27]. IL-6 jest obiecującym elementem nowych, innowacyjnych strategii terapeutycznych. Obecnie trwają badania nad skutecznością przeciwciała monoklonalnego anti-IL-6 w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego [56].

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego

VEGF jest wytwarzany zarówno przez komórki podścieliska szpiku kostnego, jak i komórki szpiczakowe. Przypuszcza się, że odpowiada za nasilenie angiogenezy. Promuje migrację komórkową związaną z aktywacją szlaku PKC α zależnego od β 1-integryny i PI3K, ponadto przez aktywację szlaku MEK/ERK oraz wzrost ekspresji

Mcl-1, sprzyja proliferacji i przeżyciu komórek [31,50]. Dowiedziono, że stężenie VEGF koreluje ze stadiem zaawansowania choroby i również jest potencjalnym celem terapeutycznym. Jednak nie wykazano jeszcze skuteczności inhibitorów VEGF u chorych na szpiczaka plazmocytoowego [37].

NRP-1, – 2 – neuropilina-1, – 2

NRP-1 i NRP-2 to przezbłonowe glikoproteiny niezbędne do przewodnictwa nerwowego i procesu angiogenezy. Pełnią funkcję koreceptora dla VEGF, są czynnikiem modulującym jego aktywność. Zostały wykryte w zakończeniach aksonów, w komórkach śródbłonkowych powstających nowych naczyń krwionośnych i limfatycznych zarówno w warunkach fizjologicznych jak i w nowotworach złośliwych. NRP-1 wzmacnia wiązanie VEGF do receptora VEGFR-2, natomiast NRP-2 wiąże VEGF-C, a jej ekspresja zachodzi razem z VEGFR-3 w komórkach śródbłonna subpopulacji naczyń limfatycznych. NRP-1 i NRP-2 należą do uznanych markerów limfangiogenezy. W wielu guzach złośliwych wykazano, że ich nadekspresja w tkance nowotworowej jest złym czynnikiem prognostycznym. Może być istotnym czynnikiem rokowniczym również w szpiczaku plazmocytoowym. Rola NRP-1 i NRP-2 w patogenezie choroby nie została jednak jeszcze dokładnie poznana, wymaga prowadzenia dalszych badań [35,36].

Nadrodzina TNF- α – czynnik martwicy nowotworów

TNF- α wydzielany przez komórki nowotworowe wiąże się bezpośrednio z regionem odpowiedzi na TNF- α promotora IL-6 i stymuluje sekrecję tej cytokiny przez komórki zrębu szpiku kostnego. TNF- α indukuje również zależną od NF- κ B ekspresję cząsteczek adhezyjnych w patologicznych plazmocytach (CD11a/LFA-1, CD54/ICAM-1, CD106/VCAM-1, CD49d/VLA-4 i/lub MUC-1) i podścielisku szpiku kostnego (CD106/VCAM-1 oraz CD54/ICAM-1). W ten sposób ulega nasileniu transkrypcja i wydzielanie IL-6 w podścielisku, wiązanie komórek nowotworowych oraz związana z adhezją lekooporność [29].

SDF-1 α – czynnik wywodzący się z komórek zrębowych-1 α pośredniczy w procesie migracji prawidłowych hematopoetycznych komórek zrębowych. W komórkach szpiczakowych aktywuje szlaki przekazywania sygnału MAPK, PI3K/Akt i NF- κ B, co powoduje proliferację, migrację oraz oporność na apoptozę indukowaną przez leki. Ponadto SDF-1 α wzmacnia wydzielanie IL-6 i VEGF w szpiku kostnym, tym samym wspierając wzrost, przeżycie, oporność na leki i migrację komórek nowotworowych [1].

Cząsteczka CD 40 ulega ekspresji na powierzchni komórek prezentujących antygen, limfocytów T i nowotworowych komórek linii B, włączając komórki szpiczakowe. Pośredniczy w promowaniu wzrostu, migracji komórek nowotworowych przez aktywację ścieżki sygnałowej PI3K/Akt/

NF- κ B, wzmacnia sekrecję VEGF oraz indukuje translokację białek Ku86 i Ku70 zaangażowanych w proces przełączania klas dla łańcucha ciężkiego immunoglobulin IgH. Patologiczne plazmocyty za pośrednictwem białka CD40 przylegają swoiście do fibronektyny, dzięki czemu stają się odporne na apoptozę wywołaną przez napromienianie czy doksorubicynę. Częsteczką CD40 jest innym obiecującym celem nowatorskich strategii leczniczych. Zablokowanie funkcji komórki związanych z CD40 może zarówno zahamować sekrecję monoklonalnych immunoglobulin, jak i umożliwić pokonanie lekooporności związanej z adhezją komórkową [58,60].

Czynnik aktywujący komórki B BAFF (B-cell activating factor) oraz ligand aktywujący proliferację APRIL (a proliferation-inducing ligand) zostały zidentyfikowane jako główne czynniki warunkujące przeżycie prawidłowych oraz nowotworowych komórek plazmatycznych. Chronią komórki szpiczakowe przed apoptozą, promują ich wzrost oraz nasilają adhezję do komórek zrębu szpiku kostnego. Procesy te są pośredniczone przez aktywację ścieżek sygnalizacyjnych NF- κ B-, PI3K/Akt - i MAPK. Dowiedziono, że wysokie stężenie białek BAFF i APRIL koreluje ze złą prognozą, krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz krótszym czasem wolnym od progresji choroby [45,59].

Receptor aktywujący czynnik jądrowy κ B RANK, jego ligand RANKL oraz osteoprotegeryna OPG należą do najważniejszych cząsteczek odpowiedzialnych za proces różnicowania osteoklastów. Dowiedziono, że zaburzenie fizjologicznej równowagi układu RANKL/OPG przez komórki nowotworowe, tzn. zwiększenie ekspresji RANKL oraz obniżenie ekspresji OPG w mikrośrodowisku szpika, jest główną przyczyną rozwoju litycznej choroby kostnej w szpiczaku. Wysoki stosunek RANKL/OPG wiąże się z gorszym przebiegiem choroby oraz krótszym czasem przeżycia całkowitego [62].

TRAIL – indukujący apoptozę ligand pokrewny czynnikowi martwicy nowotworów/ligand Apo2, działa odwrotnie niż cząsteczki BAFF i APRIL, odgrywa istotną rolę w procesie eliminacji komórek nowotworowych. Przez wiązanie z receptorami śmierci TRAIL-R1(DR4) i/lub TRAIL-R2(DR5) indukuje pośredniczoną przez kaspazę-8 apoptozę komórek guzów litych oraz nowotworów hematologicznych, bez znaczącej toksyczności w stosunku do komórek zdrowych [32]. Pojawiają się doniesienia o zaangażowaniu tego białka w proces resorpcji kości u chorych na szpiczaka [7]. Rola TRAIL w patogenezie choroby nie jest dokładnie poznana, wymaga dalszych prac badawczych. Leki indukujące sygnalizację apoptotyczną TRAIL mogą w przyszłości tworzyć nowe schematy terapeutyczne, być może pozwolą przezwyciężyć kliniczną lekooporność chorych na szpiczaka plazmocytozowego [24].

IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu

IGF-1 jest wydzielany głównie przez hepatocyty, osteoblasty oraz komórki podścieliska szpiku kostnego. W szpiczaku plazmocytozowym IGF-1 pobudza wzrost komórek nowotworowych, sprzyja proliferacji, migracji i inwazji komórkowej oraz lekooporności przez aktywację kaskad sygnałowych MAPK i PI3K/Akt. IGF-1 stymuluje także utrzymujące się pobudzenie NF- κ B i PI3/Akt, zwiększa syntezę wewnątrzkomórkowych białek antyapoptotycznych, w tym białka FLIP, surwiwiny, cIAP-2, A1/Bfl-1, XIAP oraz nasila aktywność telomerazy. Wysokie stężenie IGF-1 w surowicy chorych ze szpiczakiem jest złym markerem prognostycznym. Trwają badania nad wykorzystaniem inhibitorów receptora IGF-1 (IGF-1R) w przyszłych schematach leczniczych [27,43,58].

HGF – czynnik wzrostu hepatocytów i jego receptor c-Met

HGF wykazuje właściwości mitogenne, chemotaktyczne i morfogenne, działa na komórki za pośrednictwem receptora powierzchniowego c-Met kodowanego przez protoonkogen. Pośredniczy w aktywacji wielu szlaków sygnałowych, w tym Src/FAK, P120/STAT3, PI3K/Akt i Ras/MEK. Pośrednio wpływa na proliferację, migrację oraz odporność na apoptozę komórek nowotworowych. Przez stymulację syntezy czynników proangiogennych bierze istotny udział w procesie nowotworzenia naczyń krwionośnych. Nasila proces adhezji nowotworowych plazmocytozów do komórek podścieliska szpiku kostnego. Nieprawidłowa aktywacja c-Met w chorobach nowotworowych przez HGF wiąże się ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem i szybką progresją. Dotyczy to nie tylko nowotworów krwi i szpiczaka plazmocytozowego; ale również guzów litych, m.in. raka nerki, wątroby, żołądka i piersi [13,33].

PODSUMOWANIE

Postęp w dziedzinie biochemii, biologii molekularnej i cytogenetyki znacznie poprawił stan wiedzy na temat biologii szpiczaka plazmocytozowego. Liczne badania pozwoliły zidentyfikować nowe onkogeny oraz zdefiniować wspierającą rolę mikrośrodowiska szpiku kostnego w aktywacji poszczególnych komórkowych szlaków przekazywania sygnału prowadzących do wzrostu patologicznych plazmocytozów, ich proliferacji, przeżycia, migracji oraz lekooporności. Wykorzystanie tej wiedzy w praktyce klinicznej umożliwia poprawę końcowych wyników leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Przyszłe badania kliniczne powinny określić w jaki sposób wprowadzane schematy lecznicze zmodyfikują dotychczasowe parametry rokownicze, co będzie podstawą rozwoju prawdziwie zindywidualizowanej terapii.



PISMIENICTWO

- [1] Alsayed Y., Ngo H., Runnels J., Leleu X., Singha U.K., Pittsillides C.M., Spencer J.A., Kimlinger T., Ghobrial J.M., Jia X., Lu G., Timm M., Kumar A., Côté D., Veilleux I., Hedin K.E., Roodman G.D.: Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 (CXCL12)-dependent migration and homing in multiple myeloma. *Blood*, 2007; 109: 2708-2717
- [2] Aqeilan R.I., Calin G.A., Croce C.M.: miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery, function and future perspectives. *Cell Death Differ.*, 2010; 17: 215-220
- [3] Avet-Loiseau H., Durie B.G., Cavo M., Attal M., Gutierrez N., Haessler J., Goldschmidt H., Hajek R., Lee J.H., Sezer O., Barlogie B., Crowley J., Fonseca R., Testoni N., Ross F. i wsp.: Combining fluorescent *in situ* hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*, 2013; 27: 711-717
- [4] Avet-Loiseau H., Gerson F., Magrangeas F., Minvielle S., Harousseau J.L., Bataille R.; Intergroupe Francophone du Myélome: Rearrangements of the *c-myc* oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. *Blood*, 2001; 98: 3082-3086
- [5] Bartel D.P.: MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004; 116: 281-297
- [6] Bisping G., Wenning D., Kropff M., Gustavus D., Müller-Tidow C., Stelljes M., Munzert G., Hilberg F., Roth G.J., Stefanic M., Volpert S., Mesters R.M., Berdel W.E., Kienast J.: Bortezomib, dexamethasone, and fibroblast growth factor receptor 3-specific tyrosine kinase inhibitor in t(4;14) myeloma. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 520-531
- [7] Bosman M.C., Reis C.R., Schuringa J.J., Vellenga E., Quax W.J.: Decreased affinity of recombinant human tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (rhTRAIL) D269H/E195R to osteoprotegerin (OPG) overcomes TRAIL resistance mediated by the bone microenvironment. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289: 1071-1078
- [8] Carrasco D.R., Sukhdeo K., Protopopova M., Sinha R., Enos M., Carrasco D.E., Zheng M., Mani M., Henderson J., Pinkus G.S., Munshi N., Horner J., Ivanova E.V., Protopopov A., Anderson K.C. i wsp.: The differentiation and stress response factor XBP-1 drives multiple myeloma pathogenesis. *Cancer Cell*, 2007; 11: 349-360
- [9] Chang H., Qi C., Yi Q.L., Reece D., Stewart A.K.: p53 gene deletion detected by fluorescence *in situ* hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood*, 2005; 105: 358-360
- [10] Chapman M.A., Lawrence M.S., Keats J.J., Cibulskis K., Sougnez C., Schinzel A.C., Harview C.L., Brunet J.P., Ahmann G.J., Adli M., Anderson K.C., Ardlie K.G., Auclair D., Baker A., Bergsagel P.L. i wsp.: Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*, 2011; 471: 467-472
- [11] Chesi M., Bergsagel P.L., Shonukan O.O., Martelli M.L., Brents L.A., Chen T., Schröck E., Ried T., Kuehl W.M.: Frequent dysregulation of the *c-maf* proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. *Blood*, 1998; 91: 4457-4463
- [12] Debes-Marun C.S., Dewald G.W., Bryant S., Picken E., Santana-Dávila R., González-Paz N., Winkler J.M., Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Rajkumar S.V., Lust J.A., Greipp P.R., Fonseca R.: Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*, 2003; 17: 427-436
- [13] Ferrucci A., Moschetta M., Frassanito M.A., Berardi S., Catacchio I., Ria R., Racanelli V., Caivano A., Solimando A.G., Vergara D., Maffia M., Latorre D., Rizzello A., Zito A., Ditonno P. i wsp.: A HGF/cMET autocrine loop is operative in multiple myeloma bone marrow endothelial cells and may represent a novel therapeutic target. *Clin. Cancer Res.*, 2014; 20: 5796-5807
- [14] Fonseca R., Bailey R.J., Ahmann G.J., Rajkumar S.V., Hoyer J.D., Lust J.A., Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R., Dewald G.W.: Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2002; 100: 1417-1424
- [15] Fonseca R., Barlogie B., Bataille R., Bastard C., Bergsagel P.L., Chesi M., Davies F.E., Drach J., Greipp P.R., Kirsch I.R., Kuehl W.M., Hernandez J.M., Minvielle S., Pilarski L.M., Shaughnessy J.D. Jr. i wsp.: Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res.*, 2004; 64: 1546-1558
- [16] Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J., Shaughnessy J., Gutierrez N., Stewart A.K., Morgan G., Van Ness B., Chesi M., Minvielle S., Neri A., Barlogie B., Kuehl W.M., Liebisch P., Davies F. i wsp.; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 2009; 23: 2210-2221
- [17] Fonseca R., Blood E., Rue M., Harrington D., Oken M.M., Kyle R.A., Dewald G.W., Van Ness B., Van Wier S.A., Henderson K.J., Bailey R.J., Greipp P.R.: Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*, 2003; 101: 4569-4575
- [18] Fonseca R., Blood E.A., Oken M.M., Kyle R.A., Dewald G.W., Bailey R.J., Van Wier S.A., Henderson K.J., Hoyer J.D., Harrington D., Kay N.E., Van Ness B., Greipp P.R.: Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood*, 2002; 99: 3735-3741
- [19] Fonseca R., Debes-Marun C.S., Picken E.B., Dewald G.W., Bryant S.C., Winkler J.M., Blood E., Oken M.M., Santana-Dávila R., González-Paz N., Kyle R.A., Gertz M.A., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Greipp P.R.: The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*, 2003; 102: 2562-2567
- [20] Fonseca R., Van Wier S.A., Chng W.J., Ketterling R., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Bergsagel P.L., Rajkumar S.V., Greipp P.R., Litzow M.R., Price-Troska T., Henderson K.J., Ahmann G.J., Gertz M.A.: Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescence *in situ* hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia*, 2006; 20: 2034-2040
- [21] Frassanito M.A., Cusmai A., Iodice G., Dammacco F.: Autocrine interleukin-6 production and highly malignant multiple myeloma: relation with resistance to drug-induced apoptosis. *Blood*, 2001; 97: 483-489
- [22] Friedman R.C., Farh K.K., Burge C.B., Bartel D.P.: Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.*, 2009; 19: 92-105
- [23] Garand R., Avet-Loiseau H., Accard F., Moreau P., Harousseau J.L., Bataille R.: t(11;14) and t(4;14) translocations correlated with mature lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma. *Leukemia*, 2003; 17: 2032-2035
- [24] Geng C., Hou J., Zhao Y., Ke X., Wang Z., Qiu L., Xi H., Wang F., Wei N., Liu Y., Yang S., Wei P., Zheng X., Huang Z., Zhu B., Chen W.M.: A multicenter, open-label phase II study of recombinant CPT (Circularly Permuted TRAIL) plus thalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Am. J. Hematol.*, 2014; 89: 1037-1042
- [25] Hanamura I., Stewart J.P., Huang Y., Zhan F., Santra M., Sawyer J.R., Hollmig K., Zangari M., Pineda-Roman M., van Rhee F., Cavallo F., Burington B., Crowley J., Tricot G., Barlogie B., Shaughnessy J.D. Jr.: Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence *in situ* hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood*, 2006; 108: 1724-1732
- [26] Hayashi T., Hideshima T., Anderson K.C.: Novel therapies for multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2003; 120: 10-17
- [27] Hideshima T., Catley L., Raje N., Chauhan D., Podar K., Mitsi-

- des C., Tai Y.T., Vallet S., Kiziltepe T., Ocio E., Ikeda H., Okawa Y., Hideshima H., Munshi N.C., Yasui H. i wsp.: Inhibition of Akt induces significant downregulation of survivin and cytotoxicity in human multiple myeloma cells. *Br. J. Haematol.*, 2007; 138: 783-791
- [28] Hideshima T., Chauhan D., Schlossman R., Richardson P., Anderson K.C.: The role of tumor necrosis factor α in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications. *Oncogene*, 2001; 20: 4519-4527
- [29] Hideshima T., Mitsiades C., Tonon G., Richardson P.G., Anderson K.C.: Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat. Rev. Cancer*, 2007; 7: 585-598
- [30] Hirano T.: Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int. Rev. Immunol.*, 1998; 16: 249-284
- [31] Jakob C., Sterz J., Zavrski I., Heider U., Kleeberg L., Fleissner C., Kaiser M., Sezer O.: Angiogenesis in multiple myeloma. *Eur. J. Cancer*, 2006; 42: 1581-1590
- [32] Johnstone R.W., Frew A.J., Smyth M.J.: The TRAIL apoptotic pathway in cancer onset, progression and therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2008; 8: 782-798
- [33] Jurczynszyn A., Czepiel J., Biesiada G., Gdula-Argasińska J., Cibor D., Owczarek D., Perucki W., Skotnicki A.B.: HGF, sIL-6R and TGF- β 1 play a significant role in the progression of multiple myeloma. *J. Cancer*, 2014; 5: 518-524
- [34] Keats J.J., Reiman T., Maxwell C.A., Taylor B.J., Larratt L.M., Mant M.J., Belch A.R., Pilarski L.M.: In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood*, 2003; 101: 1520-1529
- [35] Kofler N.M., Simons M.: Angiogenesis versus arteriogenesis: neuropilin 1 modulation of VEGF signaling. *F1000Prime Rep.*, 2015; 7: 26
- [36] Kwon W.K., Lee J.Y., Mun Y.C., Seong C.M., Chung W.S., Huh J.: Clinical utility of FISH analysis in addition to G-banded karyotype in hematologic malignancies and proposal of a practical approach. *Korean J. Hematol.*, 2010; 45: 171-176
- [37] Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E., Lust J.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Fonseca R., Rajkumar S.V., Offord J.R., Larson D.R., Plevak M.E., Therneau T.M., Greipp P.R.: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.*, 2003; 78: 21-33
- [38] Landgren O., Gridley G., Turesson I., Caporaso N.E., Goldin L.R., Baris D., Fears T.R., Hoover R.N., Linet M.S.: Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*, 2006; 107: 904-906
- [39] Laurant J., Abukhdeir A.M., Konishi H., Garay J.P., Gustin J.P., Wang Q., Arceci R.J., Matsui W., Park B.H.: The multiple myeloma associated MMSET gene contributes to cellular adhesion, clonogenic growth, and tumorigenicity. *Blood*, 2008; 111: 856-864
- [40] Leone P.E., Walker B.A., Jenner M.W., Chiecchio L., Dagrada G., Protheroe R.K., Johnson D.C., Dickens N.J., Brito J.L., Else M., Gonzalez D., Ross F.M., Chen-Kiang S., Davies F.E., Morgan G.J.: Deletions of CDKN2C in multiple myeloma: biological and clinical implications. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 6033-6041
- [41] Li F., Hao M., Feng X., Zang M., Qin Y., Yi S., Li Z., Xu Y., Zhou L., Sui W., Deng S., Zou D., Zhan F., Qiu L.: Downregulated miR-33b is a novel predictor associated with disease progression and poor prognosis in multiple myeloma. *Leuk. Res.*, 2015; 39: 793-799
- [42] Li F., Xu Y., Deng S., Li Z., Zou D., Yi S., Sui W., Hao M., Qiu L.: MicroRNA-15a/16-1 cluster located at chromosome 13q14 is down-regulated but displays different expression pattern and prognostic significance in multiple myeloma. *Oncotarget*, 2015; 6: 38270-38282
- [43] Liang S.B., Yang X.Z., Trieu Y., Li Z., Zive J., Leung-Hagsteijn C., Wei E., Zozulya S., Coss C.C., Dalton J.T., Fantus I.G., Trudel S.: Molecular target characterization and antimyeloma activity of the novel, insulin-like growth factor 1 receptor inhibitor, Gtx-134. *Clin. Cancer Res.*, 2011; 17: 4693-4704
- [44] Lopuch S., Kawalec P., Wiśniewska N.: Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*, 2015; 20: 1-10
- [45] Martinez-Climent J.A., Vizcarra E., Sanchez D., Blesa D., Marugan I., Benet I., Sole F., Rubio-Moscardo F., Terol M.J., Climent J., Sarsotti E., Tormo M., Andreu E., Salido M., Ruiz M.A. i wsp.: Loss of a novel tumor suppressor gene locus at chromosome 8p is associated with leukemic mantle cell lymphoma. *Blood*, 2001; 98: 3479-3482
- [46] Moreaux J., Legouffe E., Jourdan E., Quittet P., Rème T., Lugagne C., Moine P., Rossi J.F., Klein B., Tarte K.: BAFF and APRIL protect myeloma cells from apoptosis induced by interleukin 6 deprivation and dexamethasone. *Blood*, 2004; 103: 3148-3157
- [47] Multiple Myeloma. Survival rates by stage for multiple myeloma. <http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-survival-rates> (24.05.2015)
- [48] Munshi N.C., Anderson K.C., Bergsagel P.L., Shaughnessy J., Palumbo A., Durie B., Fonseca R., Stewart A.K., Harousseau J.L., Dimopoulos M., Jagannath S., Hajek R., Sezer O., Kyle R., Sonneveld P. i wsp.: International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*, 2011; 117: 4696-4700
- [49] Podar K., Chauhan D., Anderson K.C.: Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*, 2009; 23: 10-24
- [50] Ribatti D., Nico B., Vacca A.: Importance of the bone marrow microenvironment in inducing the angiogenic response in multiple myeloma. *Oncogene*, 2006; 25: 4257-4266
- [51] Roth L.: The good, the bad and the ugly: a neuropilin-2 story from normal to tumor-associated lymphangiogenesis. *Cell Adh. Migr.*, 2008; 2: 217-219
- [52] Rubio-Moscardo F., Blesa D., Mestre C., Siebert R., Balasas T., Benito A., Rosenwald A., Climent J., Martinez J.I., Schilhab M., Karran E.L., Gesk S., Esteller M., deLeeuw R., Staudt L.M. i wsp.: Characterization of 8p21.3 chromosomal deletions in B-cell lymphoma: TRAIL-R1 and TRAIL-R2 as candidate dosage-dependent tumor suppressor genes. *Blood*, 2005; 106: 3214-3222
- [53] Shaughnessy J. Jr., Gabrea A., Qi Y., Brents L., Zhan F., Tian E., Sawyer J., Barlogie B., Bergsagel P.L., Kuehl M.: Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood*, 2001; 98: 217-223
- [54] Smadja N.V., Leroux D., Soulier J., Dumont S., Arnould C., Taviaux S., Taillemite J.L., Bastard C.: Further cytogenetic characterization of multiple myeloma confirms that 14q32 translocations are a very rare event in hyperdiploid cases. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003; 38: 234-239
- [55] Sutlu T., Alici E., Jansson M., Wallblom A., Dilber M.S., Gahrton G., Nahi H.: The prognostic significance of 8p21 deletion in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2009; 144: 266-268
- [56] Suzuki K., Ogura M., Abe Y., Suzuki T., Tobinai K., Ando K., Taniwaki M., Maruyama D., Kojima M., Kuroda J., Achira M., Iizuka K.: Phase 1 study in Japan of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Int. J. Hematol.*, 2015; 101: 286-294
- [57] Tagoug I., Sauty De Chalou A., Dumontet C.: Inhibition of IGF-1 signalling enhances the apoptotic effect of AS602868, an IKK2 inhibitor, in multiple myeloma cell lines. *PLoS One*, 2011; 6: e22641
- [58] Tai Y.T., Catley L.P., Mitsiades C.S., Burger R., Podar K., Shringpaure R., Hideshima T., Chauhan D., Hamasaki M., Ishitsuka K., Richardson P., Treon S.P., Munshi N.C., Anderson K.C.: Mechanisms by which SGN-40, a humanized anti-CD40 antibody, induces cytotoxicity



city in human multiple myeloma cells: clinical implications. *Cancer Res.*, 2004; 64: 2846-2852

[59] Tai Y.T., Li X.F., Bretkreutz I., Song W., Neri P., Catley L., Podar K., Hideshima T., Chauhan D., Raje N., Schlossman R., Richardson P., Munshi N.C., Anderson K.C.: Role of B-cell-activating factor in adhesion and growth of human multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment. *Cancer Res.*, 2006; 66: 6675-6682

[60] Tai Y.T., Li X.F., Catley L., Coffey R., Bretkreutz I., Bae J., Song W., Podar K., Hideshima T., Chauhan D., Schlossman R., Richardson P., Treon S.P., Grewal I.S., Munshi N.C. et al.: Immunomodulatory drug lenalidomide (CC-5013, IMiD3) augments anti-CD40 SGN-40-induced cytotoxicity in human multiple myeloma: clinical implications. *Cancer Res.*, 2005; 65: 11712-11720

[61] Terpos E., Eleutherakis-Papaiakovou V., Dimopoulos M.A.: Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*, 2006; 47: 803-814

[62] Terpos E., Szydło R., Apperley J.F., Hatjiharissi E., Politou M., Meletis J., Viniou N., Yataganas X., Goldman J.M., Rahemtulla A.: Soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood*, 2003; 102: 1064-1069

[63] Tiedemann R.E., Gonzalez-Paz N., Kyle R.A., Santana-Davila R., Price-Troska T., Van Wier S.A., Chng W.J., Ketterling R.P., Gertz M.A., Henderson K., Greipp P.R., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Rajkumar S.V., Bergsagel P.L. i wsp.: Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia*, 2008; 22: 1044-1052

[64] Van Wier S., Braggio E., Baker A., Ahmann G., Levy J., Carpten J.D., Fonseca R.: Hypodiploid multiple myeloma is characterized by more aggressive molecular markers than non-hyperdiploid multiple myeloma. *Haematologica*, 2013; 98: 1586-1592

[65] Xiong W., Wu X., Starnes S., Johnson S.K., Haessler J., Wang S., Chen L., Barlogie B., Shaughnessy J.D. Jr., Zhan F.: An analysis of the clinical and biologic significance of TP53 loss and the identification of potential novel transcriptional targets of TP53 in multiple myeloma. *Blood*, 2008; 112: 4235-4246

[66] Zhan F., Huang Y., Colla S., Stewart J.P., Hanamura I., Gupta S., Epstein J., Yaccoby S., Sawyer J., Burington B., Anaissie E., Hollmig K., Pineda-Roman M., Tricot G., van Rhee F. i wsp.: The molecular classification of multiple myeloma. *Blood*, 2006; 108: 2020-2028

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.