

# Enfermedad ósea en mieloma múltiple

## Bone disease in multiple myeloma

**Verónica Verri**

*Hospital Durand*

*veroverri@yahoo.com*

*Fecha de recepción: 27/08/2014*  
*Fecha de aprobación: 15/09/2014*



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA  
Número Extraordinario: 37-39  
Octubre 2014

**Palabras clave:** lesiones osteolíticas, osteoblásticas, osteoclásticas, mieloma múltiple.

**Keywords:** osteolytic lesions, osteoclasts, osteoblasts, multiple myeloma.

### Introducción a la biología de la enfermedad ósea

Las lesiones osteolíticas son un rasgo característico del mieloma múltiple (MM) y pueden afectar al 80% de los pacientes causando dolores óseos, aplastamiento vertebral y fracturas patológicas, las que aumentan el riesgo de muerte hasta en 20%. La fisiopatología se vincula a la activación generalizada del osteoclasto (OC) y a alteraciones de la actividad de los osteoblastos (OB) con el consiguiente desorden de la remodelación ósea. En la médula ósea existe una estrecha interacción entre la célula tumoral y su microambiente que le proporciona un medio seguro para la propagación del tumor mediante la participación de las células estromales, endoteliales, inmunes y óseas así como de los componentes de la

matriz extracelular, osteopontina y fibronectina. Las principales citocinas involucradas en esta interacción son la interleukina 6 (IL-6), el RANKL (ligando del receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B), la osteoprotegerina (OPG), el factor activador de células B (BAFF) y el VEGF entre otras. Existe además un factor derivado del mieloma llamado dickkopf 1 (DKK1), que es un inhibidor de la vía de señalización WNT que se encuentra altamente expresado en la médula de pacientes con lesiones osteolíticas. DKK1 tiene efecto inhibitorio sobre los OB, quienes a su vez tienen un efecto inhibitorio general sobre el desarrollo del mieloma. Esta inhibición del crecimiento tumoral estaría mediada por proteoglicanos de pequeño tamaño, ricos en leucina, tales como la decorina, un componente de la matriz extracelular

derivado de OB, que regula la formación ósea y la mineralización y es capaz de inducir apoptosis de las células del mieloma (mediante la activación de p21) e inhibir la angiogénesis y la osteoclastogénesis.

#### La relación RANKL/OPG:

RANK, su ligando RANKL y el receptor señuelo de RANK, OPG (“decoy receptor”, cuya unión impide el normal funcionamiento de RANK), regulan la función de los OC. RANK es un receptor de transmembrana miembro de la superfamilia de TNF que se encuentra presente en los precursores de los osteoclastos. RANKL es una proteína unida a membrana expresada en las células del estroma y en los osteoblastos inmaduros. OPG es un receptor señuelo para RANKL, también forma parte de la superfamilia de receptores de TNF y es producida por los osteoblastos. OPG bloquea la unión de RANKL a su receptor RANK.

En condiciones normales, OPG se encuentra en cantidades mucho más importantes que RANKL. EL complejo RANK-RANKL activa múltiples vías necesarias para el desarrollo de los OC, capaces de estimular su diferenciación y maduración así como de inhibir su apoptosis. El desequilibrio del cociente RANKL/OPG favorece la disminución ósea tanto en cáncer como en algunas enfermedades inflamatorias. En los pacientes con MM, los niveles de RANKL están aumentados y los de OPG disminuidos en comparación con voluntarios sanos y pacientes con MGUS; los bajos niveles de OPG correlacionan con aumento del compromiso osteolítico. El empleo de OPG y moléculas similares con fines terapéuticos disminuiría la lesión ósea y también el crecimiento tumoral in vivo. Agentes como la talidomida y sus análogos inhibirían la resorción ósea normalizando el cociente RANKL/OPG.

#### CCL3/CCR1:

CCL3 es una quimioquina que liga receptores acoplados a proteína G activando las vías de señalización AKT y MAPK. Los niveles elevados de CCL3 correlacionan con lesiones osteolíticas y sobrevida en MM. CCL3 es secretada por OC y células de MM, interviene en la inducción al crecimiento, sobrevida y quimiotaxis de las células de MM. El tratamiento con secuencias antisentido y con anticuerpos neutralizantes de CCL3 inhibe el crecimiento tumoral y restaura la remodelación ósea en modelos murinos.

#### Otros factores activadores de los osteoclastos

La activina A, un miembro de la familia de TGF- $\beta$ , modula la remodelación ósea estimulando a los OC e inhibiendo la diferenciación de los OB. Los niveles de Activina A se correlacionan con el nivel de enfermedad ósea. Sus principales fuentes son las células del estroma de la médula ósea y los OC; las células de MM promueven la expresión de activina en las células estromales. Existen además otros factores como interleukinas y M-CSF que también regularían la patología ósea de la enfermedad.

#### Tratamiento de la enfermedad ósea en mieloma múltiple: ¿algo más que salud ósea únicamente?

1. **Bifosfonatos:** Constituyen el cuidado estándar. Tanto pamidronato (PAM) como ácido zoletrónico (ZO) disminuyen el dolor y previenen los eventos esqueléticos. Hay estudios in vitro que sugieren que los bifosfonatos tendrían efectos citotóxicos sobre las células tumorales e inhibirían las interacciones entre el tumor y el estroma. Un análisis del estudio Myeloma IX del Medical Research Council, con un seguimiento de 3.7 años demostró el impacto de ZO en la sobrevida global y libre de progresión en comparación con clodronato. Dentro de los efectos adversos del grupo, se encuentran el deterioro de la función renal y la osteonecrosis del maxilar inferior.
2. **Denosumab:** es un anticuerpo monoclonal con función neutralizante de RANKL que se administra por vía subcutánea y tiene un perfil de toxicidad diferente a los bifosfonatos. No tiene toxicidad renal. Se encuentra en curso un estudio de distribución aleatorizada con gran número de pacientes que reciben ZO o Denosumab.
3. **Otros agentes en desarrollo:** inhibidores de CCL3/CCR1, MLN3897 inhibidor de CCR1; anticuerpo RAP-011 antiactivina, antagonistas de DKK1.
4. **Procedimientos quirúrgicos:** Vertebroplastia y cifoplastia con balón. Procedimientos mínimamente invasivos para tratar el dolor de las fracturas vertebrales
5. **Radioterapia:** Indicada en situaciones puntuales.

**Tabla 1:** Nuevos agentes en estudio para el tratamiento de la enfermedad ósea del mieloma (adaptado de Raje N, Roodman D: Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. Clin Cancer Res, 2011 ; 17; 1278-1286)

<b>Droga</b>	<b>Clase</b>	<b>Blanco celular</b>	<b>Fase de desarrollo</b>
Denosumab	Anticuerpo neutralizante antiRANKL	OC	Fase III
MLN3897	Inhibición de CCR1	OC	preclínica
LY2127399	Anticuerpo neutralizante de BAFF	OC	Fase I en combinación con Bortezomib
RAP011/ACE011	Receptor señuelo neutralizante de activina A	OC-OB	Fase II
BHQ880	Anticuerpo neutralizante de DKK1	OB	Fase I

### Conclusiones

Si bien los osteoclastos juegan un papel clave en la fisiopatología de la lesión ósea, no debe soslayarse que los osteoblastos y las células del estroma también están afectadas y contribuyen a la osteolisis. Se encuentran en evaluación terapias combinadas con agentes clásicos y nuevos agentes neutralizantes tales como anticuerpos anti DKK1 y bifosfonatos tendientes a restituir la homeostasis ósea, algunos de los cuales podrían reducir el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la osteólisis y el estímulo a la diferenciación de los osteoblastos, lo que los convierte en futuras estrategias terapéuticas del mieloma. El restablecimiento del balance óseo no solamente contribuiría a mejorar las lesiones osteolíticas sino que crearía un nicho hostil para el desarrollo del mieloma múltiple.

### Bibliografía

- Raje N, Roodman D: Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. Clin Cancer Res , 2011;17; 1278-1286
- Yaccoby S: Advances in the understanding of myeloma bone disease and tumour growth. Br J Haematol , 2010 ;149; 311-321
- Galson D, Silbermann R, Roodman GD: Mechanism of multiple myeloma bone disease, BoneKey Reports1, article number 135 (2012)
- Edwards C, Zhuang J, Mundy G: The pathogenesis of Bone Disease of Multiple Myeloma Bone 2008; 4; 1007-1013.
- Boyle E, Davies F, Leleu X et al: Understanding the multiple biological aspects leading to myeloma. Haematologica 2014; 99; 605-610