

AKADÉMAI KIADÓ

Hematológia- Transzfuziológia

58 (2025) 1, 12-19

DOI:
[10.1556/2068.2024.00204](https://doi.org/10.1556/2068.2024.00204)
© 2024 Szerző(k)

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY



Csontvelői zsírsejtek myeloma multiplexben

Kellermayer Zoltán*

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, 7624 Pécs,
Honvéd u. 5., Magyarország

Beérkezett: 2024. szeptember 16. – Elfogadva: 2024. december 17.
Megjelent az interneten: 2025. március 28.

Myeloma multiplexben a malignus plazmasejtek többnyire a csontvelőre lokalizálódnak, ahol szoros kölcsönhatásban állnak a helyi mikrokörnyezettel. Ezek a kölcsönhatások jelentős szerepet játszanak a betegség progressziójában és terápiára adott válaszában. Az utóbbi évek terápiás előrelépései ellenére a myeloma multiplex még mindig egy gyógyíthatatlan betegség, emiatt különösen fontos a myeloma és csontvelői mikrokörnyezet kapcsolatainak megismerése a betegek prognózisának javítása érdekében. Bár a csontvelőben az egyik leggyakoribb sejttípus a csontvelői zsírsejt, viszonylag keveset tudunk arról, hogy a zsírsejtek hogyan befolyásolják a myeloma multiplex kórlefolyását. Jelen összefoglaló közleményben áttekintem a csontvelői zsírsejtek és tumorsejtek, valamint egyéb csontvelői sejtek közötti, myeloma multiplexben fennálló kapcsolataira vonatkozó, jelenleg rendelkezésre álló tudásunkat. Először a perifériás zsírsejtek típusait és főbb jellemzőit mutatom be röviden, majd ehhez hasonlítom a csontvelői zsírszövetet. Ezután a zsírszövet és immunrendszer közti kölcsönhatásokat tekintem át, végül a csontvelői zsír és a myeloma közti ismert kölcsönhatásokról esik szó.

KULCSSZAVAK

myeloma multiplex, csontvelő, mikrokörnyezet, zsírsejt

Role of bone marrow adipocytes in multiple myeloma

In multiple myeloma, malignant plasma cells mainly reside in the bone marrow, where they are in constant interaction with the local bone marrow microenvironment. These interactions play a significant role in disease progression and response to therapy. Despite recent advances, multiple myeloma still remains an incurable disease; therefore, a detailed understanding of the multiple myeloma microenvironment is crucial to improve patient outcome. Although bone marrow adipocytes are one of the most frequent cells within the bone marrow, relatively little is known about how these cells influence disease course. In this review I summarize the current knowledge on how adipocytes interact with tumor cells and other bone marrow cells in the context of multiple myeloma. I first briefly introduce the peripheral adipose tissues and then compare bone marrow adipose tissue to these. This is followed by a short description on known interactions between adipose tissue and the immune system, and finally I will describe how adipocytes can interact with and influence multiple myeloma.

KEYWORDS

multiple myeloma, bone marrow, microenvironment, adipocyte

BEVEZETÉS

A myeloma multiplex egy hematológiai tumor, melynek során malignus plazmasejtek szaporodnak fel többnyire a csontvelőben. Az utóbbi évek jelentős terápiás előrelépései ellenére a myeloma multiplex még mindig egy gyógyíthatatlan betegség. Az elmúlt nagyjából két évtized egyik fontos felismerése, hogy a csontvelői mikrokörnyezet jelentősen befolyásolja a myeloma multiplex kialakulását és terápiára adott válaszát, ezáltal pedig a betegek prognózisát. Ez a mikrokörnyezet egy nagyon heterogén sejttársaságot foglal magában, lényegében az összes, a csontvelőben megtalálható sejtet. Ezek közé tartoznak a hemopoetikus sejtek (az itt kiérő, valamint az ide visszatérő, korábban kiért sejtek egyaránt) és a nemhemopoetikus eredetű stromális sejtek is.

* Levelező szerző:
Tel.: +36 30 410 5153.
E-mail: kellermayer.zoltan@pte.hu

A csontvelőben az egyik leggyakoribb sejttípus a zsírsejt, amely (idősebb) felnőttkorban akár a csontvelő térfogatának 70%-át is kitöltheti [1]. A nagy mennyiségük ellenére még mindig nagyon keveset tudunk ezekről a sejtekről. Ennek talán a legfőbb oka a csontvelői zsírsejtek nehéz hozzáférhetősége és következményes nehéz vizsgálhatósága. Talán ezen körülmények miatt is sokáig csak egy térkitöltő, passzív szerepet tulajdonítottak neki, mely felfogás az utóbbi időben (elsősorban metabolikus kutatásoknak köszönhetően) már megváltozott [2].

A myeloma multiplex incidenciája idősebb korban és elhízott betegekben is magasabb – mindkét állapot egyben magasabb csontvelői zsírszövet-állományt is eredményez. Mindezek alapján logikus feltevés, hogy a csontvelői zsírsejtek jelentős szerepet játszhatnak a myeloma multiplex kórlefolyásában. A jelen összefoglaló közlemény célja a csontvelői zsírsejteknek a myeloma multiplexben játszott szerepére vonatkozó eddigi ismeretek tömör leírása. Ennek során először röviden bemutatom a zsírsejtek/szövetek típusait, majd a csontvelői zsírszövet általános jellemzőit tárgyalom, majd pedig szó lesz a csontvelői zsír és a myeloma sejtek közti ismert kölcsönhatásokról.

ZSÍRSEJTEK TÍPUSAI, ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

Már régóta ismert, hogy sejtmorfológia és funkció alapján a zsírszövetet több típusra lehet osztani, melyek néhány általános tulajdonság mellett számos jellemzőben eltérnek egymástól (1. ábra). A **fehér** (más néven sárga) zsírszövet egy nagy, unilokuláris zsírseppet tartalmazó zsírsejtekből áll. A zsírsepp különböző lipideket és zsírsavakat tartalmaz, fő szerepe az energia tárolása és a metabolikus homeosztázis fenntartása. Az embrionális élet 2. trimeszterében jelenik meg, és felnőttkorban elsősorban bőr alatti (szubkután) és hasi (viszcerális) zsírszövetként fordul elő – ezeknek a szöveteknek 99%-a fehér zsírszövet. Eloszlása hormonális

szabályozás alatt áll: nőkre inkább a csípő vagy comb környéki szubkután fehérzsírszövet a jellemző, míg férfiakban arányaiban sokkal több a viszcerális fehér zsírszövet [3].

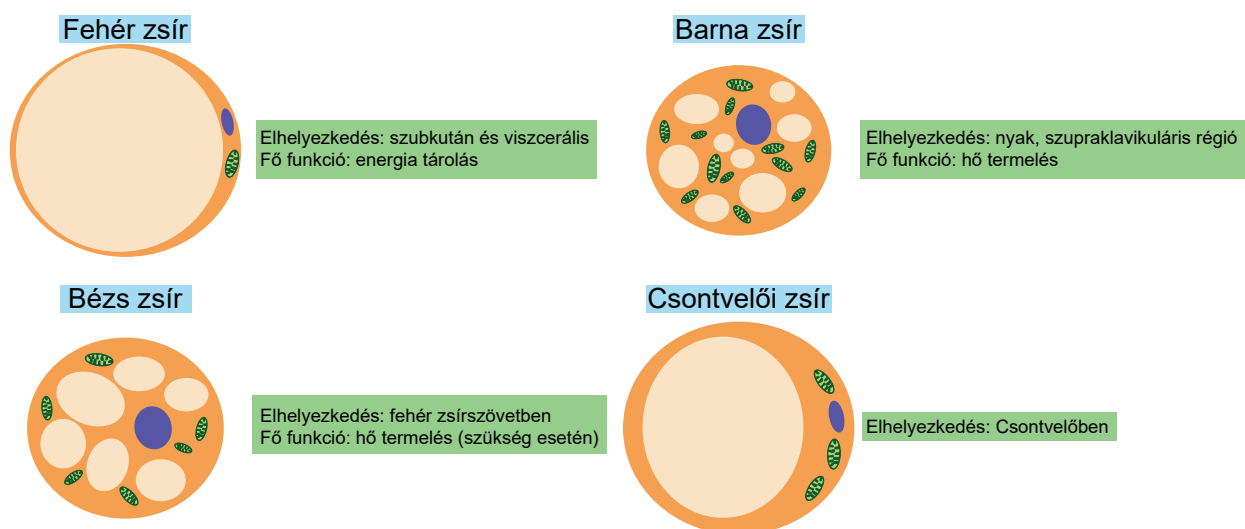
A fehér zsírszövettől eltérően a **barna** zsírszövet kisebb méretű, mitokondriumban gazdag sejtekből áll, melyek multilokuláris, apró zsírcseppeket tartalmaznak. A sejtek fő funkciója a zsírsavak oxidációja révén történő hőtermelés, melyben fontos szerepet játszik a mitokondriumok mellett az úgynevezett „uncoupling protein 1” (UCP1) [4]. A barna zsírszövet az embrionális és újszülöttkorban játszik fontos szerepet; felnőttkori jelenlétét csak nemrég írták le, még hozzá a szupraklavikuláris és nyaki régiókban [5].

A nemrég leírt **bézs** (beige) zsírsejtek tulajdonságaikban főként a barna zsírra hasonlítanak: multilokuláris morfológiával rendelkeznek, sok mitokondriumot tartalmaznak, zsírsavakat oxidálnak és az UCP1 fehérje expressziója jellemző rájuk [6]. A barna zsírsejtekkel szemben viszont ezen sejtek a fehér zsírszövetben elszórtan elhelyezkedő prekursor sejtekből differenciálódnak krónikus hideg expozíció hatására [7].

CSONTVELŐI ZSÍRSZÖVET

A fentiekben felsorolt három zsírszövethez képest a csontvelői zsírszövetet újabban egy negyedik típusú zsírként írják le, mely a legtöbb csontban előfordul. Morfológiáját tekintve a zsírsejtek a fehér zsírhoz hasonlóan unilokulárisak, viszont hozzájuk képest kisebb lipidtartalommal és több mitokondriumban rendelkeznek [8]. Korábban ellentmondó eredmények születtek az esetleges barna vagy bézs eredetét illetően; ennek pontos eldöntésére UCP1-deficiens egerek, valamint sejtvonali-nyomonkövetési vizsgálatokkal (lineage tracing) kizárták, hogy UCP1 expresszálna a csontvelői zsírban [9].

A csontvelőben két eltérő zsírszövetet írtak le. A konstitutív zsír (angolul constitutive bone marrow adipose tissue,



1. ábra. A zsírsejtek/zsírszövetek típusai, elhelyezkedése és főbb funkciói. Részletek a szövegben

cBMAT) a csöves csontok (hemopoetikusan kevésbé aktív) disztális szakaszára jellemző, születés után már rögtön megtalálható, és kevésbé érzékeny környezeti (mint például diéta vagy adrenerg stimulusok) változásokra [10]. Ezzel szemben a szabályozott csontvelői zsírszövet (angolul regulated bone marrow adipose tissue, rBMAT) inkább a csontok hemopoetikusan aktívabb, proximális szegmentumában helyezkedik el, és mennyisége dinamikusan változik külső hatásokra.

A csontvelői zsírsejtek eredete eltér a többi (perifériás) zsírsejt eredetétől, ugyanis a csontvelői multipotens, leptin receptort, nestint és alfa simaizom aktint expresszáló (LepR^+ Nestin^+ αSMA^+) mezenhimális őssejtekből (angolul mesenchymal stem cell, MSC) differenciálódnak [11]. Érésük pontos lépései még mindig nem ismertek, viszont az utóbbi néhány évben legalább két köztes adipocita prekursor alakot is azonosítottak, melyek egérben CD45^- CD31^- Sca1^+ fenotípussal rendelkeztek [12, 13].

Az adipociták mellett a csontban előforduló oszteoblasztok és kondrociták is a csontvelői mezenhimális őssejtekből differenciálódnak, és így főleg az oszteoblaszt – adipocita differenciáció között (és ennek következtében a csontállomány – zsírszövetállomány között) fennáll egy inverz kapcsolat. Ez leginkább a hormonális szabályozottságban nyilvánul meg: az ösztrogén fokozza az oszteoblasztok differenciációját, míg gátolja az adipocita irányt [14]. Ezzel párhuzamosan ösztrogén hiánya (akár kísérletesen kiváltva egérben, akár például nőkben menopauza után) a csontszövet csökkenése mellett egy zsírszövet expansziót eredményez [15].

A csontvelői zsírszövet mennyiségét jelentősen befolyásolja a tápláltsági állapot is. Mind emberben, mind egérben a zsírszövet mennyisége gyarapodik túlsúlyos állapotokban [16]. Ennél talán érdekesebb viszont, hogy csökkent kalóriabevitel esetén (akár égerkísérletekben, akár humán állapotokban, mint például anorexia nervosa esetén) is megnő a csontvelői zsír mennyisége (szemben a perifériás zsírdepókkal, melyek mennyisége ilyenkor csökken) [2]. Ezt részben a kalóriahiány által kiváltott komplex endokrinológiai következményekkel lehet magyarázni. Ugyanakkor a csontszövet felépítése egy energiaigényes folyamat, és elégtelen kalóriabevitel esetén a szervezet a csontszövet kárára történő zsírszövet növelésével lényegében energiát próbál megspórolni. A myeloma multiplex szempontjából lényeges körülmény, hogy az elhízás mellett az életkor előrehaladtával is emelkedik a csontvelői zsírszövet mennyisége [12].

A zsírsejtek a csont homeosztázisára jelentős hatással bírnak. Bonyolult csontvelő-transzplantációs égerkísérletekben több munkacsoport is leírta, hogy a zsírsejtek gátolták a hematopoézist és az oszteogenezist is [12, 17]. Ennek megfelelően az adiponektin⁺ sejtek depléciója egy fokozott oszteoblaszt aktivitás révén tízszeres csontdenzitás-emelkedéshez vezetett [18]. Az oszteoblaszt differenciáció gátlása mellett a zsírsejtek RANKL szekréciójuk révén az oszteoklasztok aktivitását képesek indukálni és így egy fokozott csontrezorpciót kiváltani [19]. Végül a csontvelői adipociták számos citokint (például IL-1 β , IL-6, TNF α) képesek szekretálni, melyeknek mind lokális, mind szisztémás hatásai lehetnek [20].

A csontvelői zsírszövet vizsgálatában fontos előrelépés volt a megfelelő kvantifikálásra alkalmas non-invazív képalkotó módszerek kifejlesztése. Emberben az arany standard jelenleg a proton mágneses rezonancia spektroszkópia (1H-MRS) [21]. Röviden, T1-súlyozott képek esetén az egyes voxelekből származó jel szétbontható egy magasabb intenzitású lipid csúcsra és egy alacsonyabb intenzitású víz csúcsra, a kettőből pedig egy zsír/víz arányt lehet megállapítani. Az így kapott eredmények szorosan korrelálnak biopsziákon végzett szövettani zsírszövetmennyiség meghatározással. Ezzel szemben egérben a csontok kivétele, fixálása és EDTA-val történő dekalcifikálás után történik a csontvelői zsírszövet mennyiségének meghatározása [22]. A csontokat ozmium tetroxiddal kezelik, mely a zsírsejtekben lévő lipideket megfesti (emiat szöveti festésként is használható). Nehézfém létére az ozmium tetroxid mikro-CT vizsgálattal mérhető és így meghatározható egy csontvelői zsír térfogat / teljes térfogat arányszám.

A ZSÍRSZÖVET IMMUNOLÓGIAI SZEREPE

A zsírszövet metabolikus hatásai mellett az utóbbi időben egyre több figyelmet kap a szerteágazó immunológiai szerepe. Nem meglepő módon az eddigi eredmények egy kétirányú kommunikációra utalnak a zsírsejtek és a közelükben lévő immunsejtek között: egyre részletesebben ismert, hogy a zsírsejtek hogyan befolyásolják az immunválaszt, és fordítva, az immunsejtek hogyan hatnak a zsírsejtek metabolizmusára [23]. Ezen kutatások eddig elsősorban a vizszerális (hasi) zsírszövetre és az elhízáshoz, valamint az ehhez kapcsolódó gyulladásra fókuszáltak; mindenesetre az itt leírt kölcsönhatások nagy valószínűséggel más helyzetekben is előfordulnak.

A (hasi) zsírszövetben az egyik leggyakoribb fehérvérsejt típus a makrofág, melyek pontos (feno)típusa és funkciója jelentősen függ a környezeti és metabolikus hatásoktól. Vékony (nem túlsúlyos) egyénekben a hasi zsírszövet elsősorban M2-es típusú makrofágokat tartalmaz, melyek inkább immunszuppresszív/regulátoros hatásúak és lokális szövetregenerációban játszanak szerepet az IL-10 és argináz termelésük révén. Ezzel szemben túlsúlyos egyénekben a hasi zsírban főleg M1 típusú, gyulladásos makrofágok figyelhetők meg, következményes TNF α termeléssel [24].

Elhízás hatására a hasi zsírszövetben felgyülemlekednek a konvencionális CD4^+ és CD8^+ T sejtek, míg a gátló hatású regulatórikus T-sejtek száma és funkciója csökken. Túlsúlyos emberekben ezen CD4^+ és CD8^+ sejtek konstitutívan termelnek gyulladásos citokineket és citotoxikus molekulákat (IFN γ , IL-17, TNF α , granzim B), és ezek az eltérések fogyás után is fennállnak [25].

Egy-sejt mRNS-vizsgálatok (single cell mRNA sequencing, scRNAseq) révén nemrég kiderült, hogy éger vizszerális zsírszövetekben a regulatórikus T-sejteknek két érett altípusa található meg, melyeknek mind a differenciációja, mind a főbb funkciója eltér egymástól. A konvencionális (eddig is ismert) regulatórikus T-sejtek elsősorban a glükóz homeosztázisban játszanak fontos szerepet. Ezzel szemben az újonnan felismert CXCR3⁺ regulatórikus T-sejteknek kettős funkciójuk van:



normál (nem elhízott) körülmények között gyulladását gátló hatásuk van, míg túlsúlyos egerekben a glükóz intolerancia kialakulását akadályozzák meg [26].

A fentiekkel szemben viszonylag kevesebb ismeretünk van a zsírszövet – immunsejtek kölcsönhatásairól tumoros környezetben. Ennek egyik oka lehet, hogy a zsírszövetben nagyon ritkán alakul ki primer tumor. Érdekes módon ezzel szemben a zsírszövet, elsősorban az omentum, gyakori helye a metasztatizációnak, és az omentális metasztatizáció jelenléte általában egy rosszabb prognózist jelent [23]. Mindenesetre nemrég egér colorectális carcinoma modellben kimutatták, hogy magas zsírtartalmú diéta után csökkent az intratumorális CD8⁺ T sejtek száma és működése [27].

ELHÍZÁS ÉS MYELOMA MULTIPLEX KAPCSOLATA

Viszonylag régóta ismert, és számos epidemiológiai adat támasztja alá, hogy az elhízás szerepet játszik myeloma multiplexben. Az amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet (National Cancer Institute) szerint a myeloma multiplex egyike a 13 elhízással (obezitás, BMI>30) összefüggő tumortípusnak [Cancers Associated with Overweight and Obesity: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/overweight-cancers-infographic>]. Az elhízás nemcsak a myelomát megelőző prekursor stádiumok incidenciájának és a myelomába való progresszióknak a rizikófaktor, hanem ezek mellett a betegségben szerepet játszó eddigi egyetlen ismert befolyásolható rizikótényező [28–30]. Az elhízás és a betegség prognózisa közti összefüggés viszont nem teljesen egyértelmű. Leírták, hogy melfalán terápia mellett teljes test irradiáláson átesett túlsúlyos betegek jobb prognózissal rendelkeztek, mint az azonos terápiát kapó nem túlsúlyos egyének. Ez felveti annak lehetőségét, hogy a csontvelői zsírszövetnek szerepe lehet a myelomás sejteknek és a normál csontvelőnek az irradiálásra adott válaszában [31]. Másrészt viszont nem zárható ki a nagyobb mennyiségű zsírszövetnek a cachexiát (mely gyakori következmény myelomában) késleltető hatása sem [32]. Végül, érdekes módon különböző metabolikus szindrómát, kettes típusú cukorbetegséget, vagy elhízást kezelő terápiák (mint például metformin [33], sztatínok [34], vagy életmódváltás [35]) használata esetén is a myelomára kifejtett pozitív hatást figyeltek meg.

Eddig viszonylag kevés munkacsoport végzett *in vivo* egérkísérleteket az elhízásnak és a csontvelői zsírszövetnek a myeloma multiplexben betöltött szerepét illetően, ezek viszont számos fontos eredményhez vezettek.

Az immunológiában elterjedt és általánosan használt C57Bl/6 egerekben az 5TGM1 egér myeloma sejtvonal intravénás beoltását követően viszonylag alacsony incidenciával alakul ki myeloma, szemben az erre célra általában használt KaLwRij egértörzzsel. Magas zsírtartalmú diétán tartott C57Bl/6 egerek esetén viszont megemelkedett a myeloma gyakorisága [36], mely együtt járt a testtömeg és testzsír szignifikáns emelkedésével; mikro-CT vizsgálat pedig jelentős csontszövet-vesztést igazolt. Hasonlóan megemelkedett

incidenciáról számoltak be, ha C57Bl/6 egereket magas zsírtartalmú diéta után egy szintén gyakran használt egér myeloma sejtvonallal (Vk12598) oltották be [37]. Ezekkel szemben genetikai okok (leptin-hiány) miatt túlsúlyos *ob/ob* egerekben nem alakult ki myeloma 5TGM1 oltását követően, amit részben magyarázhat a leptinnek a myeloma sejtekre kifejtett pozitív hatása [38].

CSONTVELŐI ZSÍRSZÖVET ÉS MYELOMA MULTIPLEX KAPCSOLATA

Bár a csontvelői zsírszövet és a myeloma közötti interakciókat világszerte kevesen vizsgálják, mostanra számos konkrét kölcsönhatást leírtak. Az egyik legelső ilyen irányú kutatás 2007-ből származik, amikor is Karin Vanderkerken munkacsoportja (Vrije Universiteit Brussel, Belgium) egér és humán primer sejtek és/vagy sejtvonalak felhasználásával elemezte a zsírszövetnek a myeloma sejtekre kifejtett hatásait [39]. Csontvelői zsírszövetek néhány napos *in vitro* tenyésztéséből származó felülúszó számos, a myeloma patogenezisében fontos szerepet játszó molekulát tartalmazott. Ezek közé tartozik a myelomasejtek növekedésében ismertén fontos szerepet játszó IL-6 [40], a myelomasejtek proliferatív és anti-apoptotikus hatást kiváltó leptin [38], valamint a myelomás csontvelőben nemrég megfigyelt gyulladásos mikrokörnyezet kialakításában fontos szerepet játszó IL-1β [41]. Myeloma sejtek *in vitro* tenyésztése ennek a felülúszónak a jelenlétében fokozta a sejtek DNS szintézisét, valamint a sejtek migrációját indukálta. Végül, myelomasejtek és csontvelői zsírszövetek ko-kultúrájában a zsírszövetekhez történő adhézió megvédte a myeloma sejteket az apoptózistól.

A zsírszövetek által termelt különböző faktorok myelomára kifejtett hatásainak molekuláris mechanizmusait az utóbbi években részletesebben megvizsgálták. Kiderült, hogy a zsírszövetek CXCL12 (SDF1a) szekréció révén indukálják a myeloma sejtek migrációját [42]. Az egér 5TGM1 sejtvonal (pre)adipocitákkal történő „előkezelése” gyorsabb és nagyobb myeloma disszeminációt eredményezett KaLwRij egerekben intravénás oltást követően. Ugyanebben a munkában írták le azt is, hogy myelomás betegek csontvelő biopsziáiban több volt a preadipocita a nem tumoros kontrollcsontvelőhöz képest. Ehhez hasonló fokozott csontvelői zsírszövetjelenlétet KaLwRij egerekben kiváltott myeloma korai szakaszában is megfigyeltek. Továbbá, *in vitro* az 5TGM1 myeloma sejtek képesek csontvelői adipocita eredetű lipideket felvenni, viszont ko-kultúrában a csontvelői zsírszövetek a lipidfelvételtől független módon is fokozott myelomatúlélést eredményeztek [43].

Claire Edwards munkacsoportja (Oxford, Egyesült Királyság) figyelte meg, hogy a zsírszövetek által termelt adiponektinnek myelomaszuppresszív hatása van [44]. Az 5TGM1 myelomapermisszív KaLwRij egerekben a csontvelői adiponektin mRNS és fehérje szinten is alacsonyabb a myelomával szemben rezisztensebb C57Bl/6 egerekhez képest. Adiponektin-hiányos egerekben gyorsabban nőtt az intravénásan



beoltott myeloma, mint vad típusú egerekben, *in vitro* adiponektin kezelés pedig az 5TGM1 sejtek apoptózist váltotta ki. Végül, adiponektintermelés gyógyszeres indukálása csökkent myeloma növekedést eredményezett KaLwRij egerekben. Ugyanez a munkacsoport egy későbbi munkájukban viszont azt is leírta, hogy a myeloma sejtek hatására gátlódik a csontvelői zsírsejtek adiponektintermelése [43]. Különböző eredetű myelomasejtek és zsírsejtek (akár primer sejtek, akár sejtvonalak) ko-kultúrája az adiponektintermelés szelektív csökkenését eredményezte, a többi zsírsejt által termelt adipokin csökkenése nélkül. Végül kimutatták, hogy az adiponektintermelés gátlása a myelomasejtek által termelt TNF α -függő módon megy végbe.

Az utóbbi években Jing Yang munkacsoportja (University of Texas) jellemezte részletesebben a zsírsejtek és myelomasejtek közti kétirányú kapcsolatot. Másokhoz hasonlóan ők is leírták, hogy zsírsejttel történő ko-kultúra különböző terápiák ellen rezisztensebbé tette a myeloma sejteket [45]. Észrevették, hogy ez a rezisztencia egy fokozott autofágia következménye, melyet a zsírsejtek által termelt és szekretált adipokinek váltanak ki a Jak/Stat3 útvonal aktiválása révén myelomában. Ezután egy másik munkában megfigyelték, hogy a myeloma a csontvelői mezenhimális őssejtekben lévő PPARgamma stabilizációja révén fokozza az adipocita differenciációt az oszteoblasztok rovására [46]. Ezt követően viszont az emelkedett számú zsírsejt fokozott oszteoklaszt differenciációt indukál, ami a myeloma multiplexes betegekben jellemző oszteolitikus csontbetegség kialakulásában játszik fontos szerepet [47].

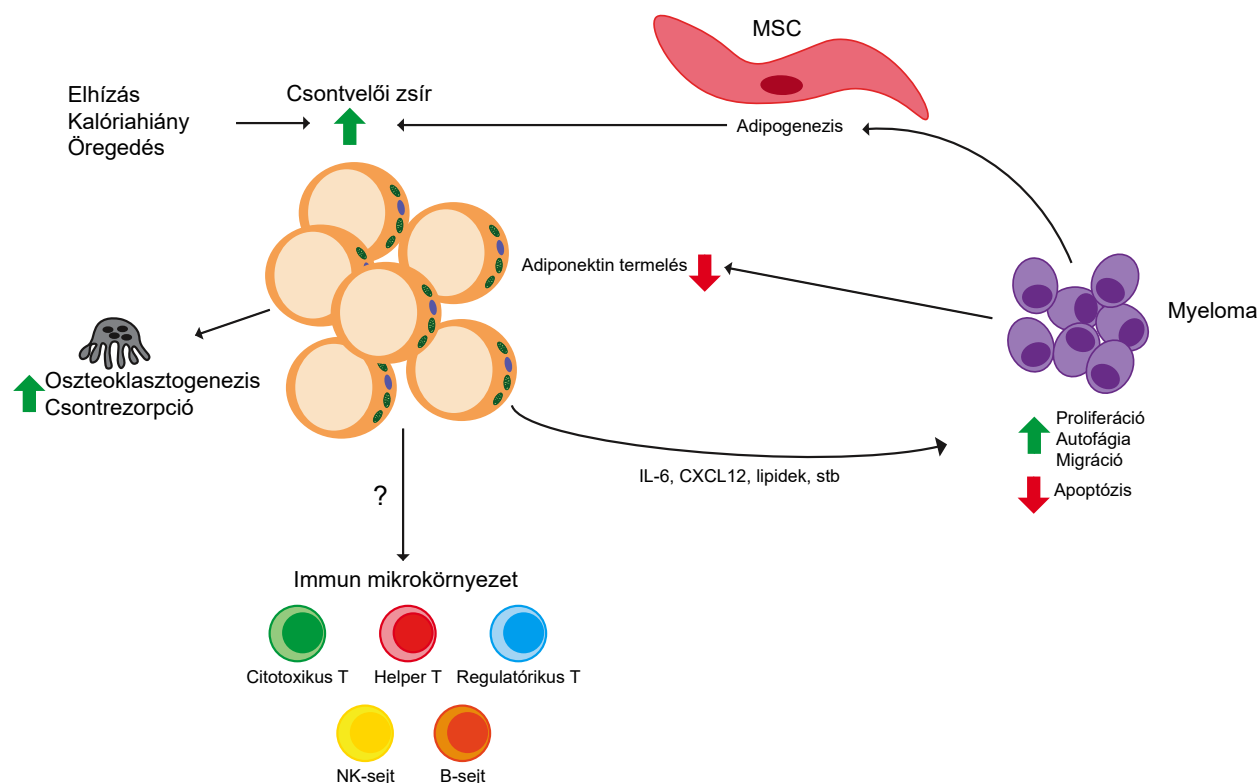
Szintén a myelomasejteknek a csontvelői zsírsejtekre kifejtett hatásait vizsgálta Michaela Reagan munkacsoportja (Maine Medical Center, USA) [48]. Myeloma sejtekkel történő ko-kultúra csökkentette a csontvelői zsírsejtek lipid tartalmát és megváltozott metabolizmust eredményezett. Emellett myeloma hatására a zsírsejtek mind transzkriptomikailag, mind fenotípusosan egy „öreg” vagy „kimerült” állapotba (senescence) kerültek.

Mindezek alapján a csontvelői zsírsejtek és a myeloma között egy komplex, kétirányú interakció látszik kirajlódni, aminek révén mindkét sejtípus képes befolyásolni a másikat (2. ábra). Az eddigi eredmények arra utalnak, hogy ezen kölcsönhatások egy myelomát támogató mikrokörnyezetet eredményeznek, mely elősegíti a betegség progresszióját, ugyanakkor a terápiára adott válasz mértékét pedig csökkenti.

ÖSSZEFOGLALÁS, KITEKINTÉS

Az utóbbi néhány év kutatási eredményei mindinkább kiemelik a csontvelői zsírsejtek szerepét myeloma multiplexben, melyek alapján a zsírsejtek és myeloma sejtek közötti kölcsönhatások indokoltan merülnek fel potenciális terápiás célpontokként. Bőven marad viszont még megválaszolatlan kérdés, illetve ismeretlen kutatási terület.

Egyrészt a legtöbb eredmény (akár egér, akár humán) *in vitro* sejtenyésztes vizsgálatokból származik. Az ezekből származó számtalan előremutató adat ellenére szem előtt kell



2. ábra. Csontvelői zsírsejtek és myeloma közti ismert kapcsolatok. Részletek a szövegben. MSC, mezenhimális őssejt

tartani ezen vizsgálatok korlátait, nevezetesen a térbeli információ teljes hiányát, illetve a számos más csontvelői (hemopoetikus és stromális) sejtekből és az extracelluláris mátrixból származó hatások elmaradását. Az irodalomban egyelőre nem található részletes *in situ* adat a zsírsejtek és a myeloma térbeli interakcióit illetően.

Másrészt a csontvelői zsírsejtek *in vivo*, funkcionális elemzését nehezítette eddig, hogy a zsírsejteket csak szisztémásan lehetett befolyásolni, vagyis a csontvelői zsírszövet mellett bármilyen kezelés, beavatkozás hatással volt az egyéb, szubkután vagy vizcerális zsírszövetre is. Emiatt különösen izgalmas előrelépés a jövőt tekintve Ormond MacDougald (University of Michigan, USA) munkacsoportjának eredménye, akik nemrég egy olyan genetikailag módosított egeret hoztak létre, ami a csontvelői zsírsejtek célzott manipulálását teszi lehetővé, a perifériás zsírdepók befolyásolása nélkül. Az említett kutatócsoport így szelektíven tudott csontvelői zsírsejtekben bizonyos enzimeket kiütni [49] vagy akár a csontvelői zsírsejteket depletálni [50]. Ezen egértörzs meglete jelentősen bővíti az *in vivo* kísérleti lehetőségeket, főleg, ha ezekben az egerekben indukálható myeloma akár az 5TGM1, akár a Vk12598-myc sejtvonalakkal.

Harmadrészt pedig a legtöbb eddigi kutatás a zsírsejteknek a myelomára kifejtett közvetlen (myeloma proliferációt fokozó, illetve sejthalált gátló) hatását vizsgálta. Ezzel szemben szinte semmit sem tudunk a csontvelői zsírszövetnek a helyi, csontvelői myelomaellenes immunválaszra kifejtett hatásáról. Az egyéb (főleg vizcerális) zsírszövetek eddigi vizsgálatai alapján valószínűsíthető, hogy a zsírsejtek a csontvelőben is képesek befolyásolni az immunkörnyezetet, ami viszont jelentős mértékben kihat a tumoros sejtek túlélésére.

Összegezve, a folyamatosan bővülő (humán és eger) *in vitro* adatok mellett az új *in vivo* kísérleti lehetőségek (csontvelői zsírsejt specifikus modulálása egérben) és új módszertanok (egy-sejt vagy egy-sejtmag RNS szekvenálás, valamint a térbeli RNS-expressziós vizsgálatok) izgalmas következő néhány év(tized)et vetítenek előre a csontvelői zsírszövet kutatásában. Az elhízás és a népesség öregedése miatt a csontvelői zsírnak (aminek a mennyisége mindkét esetben megnő) a myeloma multiplex patogenezisében játszott szerepe egyre inkább hangsúlyt kaphat. A zsírszövetnek a myeloma patogenezisében játszott közvetlen szerepe mellett viszont a közvetett hatásait is érdemes lesz vizsgálni és így egy myeloma – zsírszövet – (csontvelői) immunrendszer háromszögben lesz fontos gondolkodniuk mind a kutatóknak, mind a kezelésben résztvevő hematológus klinikusoknak.

Nyilatkozat: Nyilatkozom arról, hogy jelen közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshova nem kerül beküldésre.

Nyilatkozom arról, hogy elolvastam a szerzői útmutatót.

Anyagi támogatás: OTKA FK146541, Bolyai BO/00197/22, ÚNKP-22-5-PTE-1534, ÚNKP-23-5-PTE-2171. PTE ÁOK Kari pályázat.

Szerzői munkamegosztás: Nem releváns.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm prof. dr. Balogh Péternek (Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet) a kritikus átolvasást és hasznos javaslatait.

IRODALOM

- [1] Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, et al. Marrow fat and bone—new perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* Mar 2013; 98(3): 935–45. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3634>.
- [2] Cawthorn WP, Scheller EL, Learman BS, et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab* Aug 5 2014; 20(2): 368–75. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.06.003>.
- [3] Lynes MD, Tseng YH. Deciphering adipose tissue heterogeneity. *Ann N Y Acad Sci* Jan 2018; 1411(1): 5–20. <https://doi.org/10.1111/nyas.13398>.
- [4] Porter C, Herndon DN, Chondronikola M, et al. Human and mouse brown adipose tissue mitochondria have comparable UCP1 function. *Cell Metab* Aug 9 2016; 24(2): 246–55. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.004>.
- [5] Chen KY, Cypess AM, Laughlin MR, et al. Brown adipose reporting criteria in imaging STudies (BARCIST 1.0): recommendations for standardized FDG-PET/CT experiments in humans. *Cell Metab* Aug 9 2016; 24(2): 210–22. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.014>.
- [6] Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* Jul 20 2012; 150(2): 366–76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>.
- [7] Guerra C, Koza RA, Walsh K, Kurtz DM, Wood PA, Kozak LP. Abnormal nonshivering thermogenesis in mice with inherited defects of fatty acid oxidation. *J Clin Invest* Nov 1 1998; 102(9): 1724–31. <https://doi.org/10.1172/jci4532>.
- [8] Sebo ZL, Rendina-Ruedy E, Ables GP, et al. Bone marrow adiposity: basic and clinical implications. *Endocr Rev* Oct 1 2019; 40(5): 1187–206. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00138>.
- [9] Craft CS, Robles H, Lorenz MR, et al. Bone marrow adipose tissue does not express UCP1 during development or adrenergic-induced remodeling. *Sci Rep* Nov 22 2019; 9(1): 17427. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54036-x>.
- [10] Scheller EL, Doucette CR, Learman BS, et al. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues. *Nat Commun* Aug 6 2015; 6: 7808. <https://doi.org/10.1038/ncomms8808>.
- [11] Zhou BO, Yue R, Murphy MM, Peyer JG, Morrison SJ. Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow. *Cell Stem Cell* Aug 7 2014; 15(2): 154–68. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.06.008>.
- [12] Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, et al. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration. *Cell Stem Cell* Jun 1 2017; 20(6): 771–784.e6. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.02.009>.
- [13] Rosen CJ, Horowitz MC. Nutrient regulation of bone marrow adipose tissue: skeletal implications of weight loss. *Nat Rev Endocrinol*



- Nov 2023; 19(11): 626–38. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00879-4>.
- [14] Zhao JW, Gao ZL, Mei H, Li YL, Wang Y. Differentiation of human mesenchymal stem cells: the potential mechanism for estrogen-induced preferential osteoblast versus adipocyte differentiation. *Am J Med Sci Jun* 2011; 341(6): 460–8. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31820865d5>.
 - [15] Syed FA, Oursler MJ, Hefferanm TE, Peterson JM, Riggs BL, Khosla S. Effects of estrogen therapy on bone marrow adipocytes in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int Sep* 2008; 19(9): 1323–30. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0574-6>.
 - [16] Doucette CR, Horowitz MC, Berry R, et al. A high fat diet increases bone marrow adipose tissue (MAT) but does not alter trabecular or cortical bone mass in C57/6J mice. *J Cell Physiol Sep* 2015; 230(9): 2032–7. <https://doi.org/10.1002/jcp.24954>.
 - [17] Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL, Hauschka PV, Fahey F, Daley GQ. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature Jul 9* 2009; 460(7252): 259–63. <https://doi.org/10.1038/nature08099>.
 - [18] Zou W, Rohatgi N, Brestoff JR, et al. Ablation of fat cells in adult mice induces massive bone gain. *Cell Metab Nov 3* 2020; 32(5): 801–813.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.09.011>.
 - [19] Hu Y, Li X, Zhi X, et al. RANKL from bone marrow adipose lineage cells promotes osteoclast formation and bone loss. *EMBO Rep Jul 5* 2021; 22(7): e52481. <https://doi.org/10.15252/embr.202152481>.
 - [20] Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol Mar 1* 2021; 320(3): C375–c391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>.
 - [21] Cohen A, Shen W, Dempster DW, et al. Marrow adiposity assessed on transiliac crest biopsy samples correlates with noninvasive measurement of marrow adiposity by proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS) at the spine but not the femur. *Osteoporos Int Oct* 2015; 26(10): 2471–8. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3161-7>.
 - [22] Scheller EL, Troiano N, Vanhoutan JN, et al. Use of osmium tetroxide staining with microcomputerized tomography to visualize and quantify bone marrow adipose tissue in vivo. *Methods Enzymol* 2014; 537: 123–39. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-411619-1.00007-0>.
 - [23] Randall TD, Meza-Perez S. Immunity in adipose tissues: cutting through the fat. *Immunol Rev Jul* 2024; 324(1): 4–10. <https://doi.org/10.1111/imr.13344>.
 - [24] Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest Jan* 2007; 117(1): 175–84. <https://doi.org/10.1172/jci29881>.
 - [25] Valentine Y, Nikolajczyk BS. T cells in obesity-associated inflammation: the devil is in the details. *Immunol Rev Jul* 2024; 324(1): 25–41. <https://doi.org/10.1111/imr.13354>.
 - [26] Torres SV, Man K, Elmzzahi T, et al. Two regulatory T cell populations in the visceral adipose tissue shape systemic metabolism. *Nat Immunol Mar* 2024; 25(3): 496–511. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01753-9>.
 - [27] Ringel AE, Drijvers JM, Baker GJ, et al. Obesity shapes metabolism in the tumor microenvironment to suppress anti-tumor immunity. *Cell Dec 23* 2020; 183(7): 1848–1866.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.009>.
 - [28] Chang SH, Luo S, Thomas TS, et al. Obesity and the transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst May* 2017; 109(5). <https://doi.org/10.1093/jnci/djw264>.
 - [29] Marques-Mourlet C, Di Iorio R, Fairfield H, Reagan MR. Obesity and myeloma: clinical and mechanistic contributions to disease progression. *Front Endocrinol (Lausanne) 2023*; 14: 1118691. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1118691>.
 - [30] Thordardottir M, Lindqvist EK, Lund SH, et al. Obesity and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma: a population-based study. *Blood Adv Nov 14* 2017; 1(24): 2186–92. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017007609>.
 - [31] Vogl DT, Wang T, Pérez WS, et al. Effect of obesity on outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transpl Dec* 2011; 17(12): 1765–74. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.05.005>.
 - [32] Arnold M, Leitzmann M, Freisling H, et al. Obesity and cancer: an update of the global impact. *Cancer Epidemiol Apr* 2016; 41: 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.01.003>.
 - [33] Boursi B, Mamtani R, Yang YX, Weiss BM. Impact of metformin on the progression of MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma May* 2017; 58(5): 1265–7. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1236375>.
 - [34] Afzal A, Fiala MA, Gage BF, Wildes TM, Sanfilippo K. Statins reduce mortality in multiple myeloma: a population-based US study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk Dec* 2020; 20(12): e937–43. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.07.003>.
 - [35] Sun M, Bjørge T, Teleka S, et al. Interaction of leisure-time physical activity with body mass index on the risk of obesity-related cancers: a pooled study. *Int J Cancer Sep 15* 2022; 151(6): 859–68. <https://doi.org/10.1002/ijc.34011>.
 - [36] Lwin ST, Olechnowicz SW, Fowler JA, Edwards CM. Diet-induced obesity promotes a myeloma-like condition in vivo. *Leukemia Feb* 2015; 29(2): 507–10. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.295>.
 - [37] Li Z, Liu H, He J, et al. Acetyl-CoA synthetase 2: a critical linkage in obesity-induced tumorigenesis in myeloma. *Cell Metab Jan 5* 2021; 33(1): 78–93.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.12.011>.
 - [38] Yu W, Cao DD, Li QB, Mei HL, Hu Y, Guo T. Adipocytes secreted leptin is a pro-tumor factor for survival of multiple myeloma under chemotherapy. *Oncotarget Dec 27* 2016; 7(52): 86075–86. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13342>.
 - [39] Caers J, Deleu S, Belaid Z, et al. Neighboring adipocytes participate in the bone marrow microenvironment of multiple myeloma cells. *Leukemia Jul* 2007; 21(7): 1580–4. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404658>.
 - [40] Kawano M, Hirano T, Matsuda T, et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature Mar 3* 1988; 332(6159): 83–5. <https://doi.org/10.1038/332083a0>.
 - [41] de Jong MME, Fokkema C, Papazian N, et al. An IL-1 β -driven neutrophil-stromal cell axis fosters a BAFF-rich protumor microenvironment in individuals with multiple myeloma. *Nat Immunol May* 2024; 25(5): 820–33. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01808-x>.
 - [42] Trotter TN, Gibson JT, Sherpa TL, Gowda PS, Peker D, Yang Y. Adipocyte-lineage cells support growth and dissemination of multiple myeloma in bone. *Am J Pathol Nov* 2016; 186(11): 3054–63. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.07.012>.



- [43] Morris EV, Suchacki KJ, Hocking J, et al. Myeloma cells down-regulate adiponectin in bone marrow adipocytes via TNF-alpha. *J Bone Miner Res* May 2020; 35(5): 942–55. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3951>.
- [44] Fowler JA, Lwin ST, Drake MT, et al. Host-derived adiponectin is tumor-suppressive and a novel therapeutic target for multiple myeloma and the associated bone disease. *Blood* Nov 24 2011; 118(22): 5872–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330407>.
- [45] Liu Z, Xu J, He J, et al. Mature adipocytes in bone marrow protect myeloma cells against chemotherapy through autophagy activation. *Oncotarget* Oct 27 2015; 6(33): 34329–41. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6020>.
- [46] Liu Z, Liu H, He J, Lin P, Tong Q, Yang J. Myeloma cells shift osteoblastogenesis to adipogenesis by inhibiting the ubiquitin ligase MURF1 in mesenchymal stem cells. *Sci Signal* May 26 2020; 13(633). <https://doi.org/10.1126/scisignal.aay8203>.
- [47] Liu H, He J, Koh SP, et al. Reprogrammed marrow adipocytes contribute to myeloma-induced bone disease. *Sci Transl Med* May 29 2019; 11(494). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau9087>.
- [48] Fairfield H, Dudakovic A, Khatib CM, et al. Myeloma-modified adipocytes exhibit metabolic dysfunction and a senescence-associated secretory phenotype. *Cancer Res* Feb 1 2021; 81(3): 634–47. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-20-1088>.
- [49] Li Z, Bowers E, Zhu J, et al. Lipolysis of bone marrow adipocytes is required to fuel bone and the marrow niche during energy deficits. *Elife* Jun 22 2022; 11. <https://doi.org/10.7554/eLife.78496>.
- [50] Li Z, Bagchi DP, Zhu J, et al. Constitutive bone marrow adipocytes suppress local bone formation. *JCI Insight* Nov 8 2022; 7(21). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.160915>.