

## VALOR DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE MIP-1ALFA Y DKK1 EN EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA Y PRONÓSTICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

J.M. Hernández-Martín<sup>a</sup>, C. Olivier<sup>a</sup>, R.M. Fisac-Herrero<sup>a</sup>, J.A. Queizán<sup>a</sup>, R. Cuello<sup>b</sup>, A. Barez<sup>c</sup>, A. Martín<sup>d</sup>, R.R. García-Sanz<sup>e</sup>, F.J. García-Frade<sup>f</sup>, C. Aguilera<sup>g</sup>, G. Martín-Núñez<sup>h</sup>, P. Fisac-Martín<sup>a</sup>, M. Martínez<sup>a</sup>, T.M. Casado-García<sup>a</sup>, M.J. Calmuntia<sup>a</sup>, J.F. San Miguel<sup>e</sup>

(a)Hospital General -Segovia, (b) Hospital Clinico -Valladolid, (c) Hospital "Ntra.Sra.Sonsoles"- Avila, (d)Hospital General-Zamora, (e) Hospital Clinico-Salamanca, (f) Residencia "Rio Hortega"-Valladolid, (g) Hospital del Bierzo – Ponferrada, (h) Hospital General-Plasencia. Grupo Cooperativo Castellano-Leones para el estudio de las Gammopatías. Monoclonales. Realizado con Beca FIS 98/0206 y Beca Red Temática Mieloma G03/136.

**Introducción:** Algunas citoquinas (Cq) que influyen en la enfermedad ósea del Mieloma Múltiple (MM) pueden medirse en suero. Ultimamente, dos nuevas proteínas han cobrado interés: MIP-1alfa que induce actividad osteoclástica y DKK1 que inhibe los osteoblastos.

**Objetivos:** 1) Estudiar el valor de MIP-1 alfa y DKK1 para diferenciar MM de Gammopatías Monoclonales de Significado Incierto (GMSI) y los grados de afectación ósea en MM. 2)Evaluar las correlaciones de estos parámetros con marcadores bioquímicos de remodelación ósea (MBRO)y Cq relacionadas con hueso. 3)Estudiar su posible valor pronóstico.

**Material y métodos:** 104 MM y 68 GMSI de Catilla-León al diagnóstico. Mediana seguimiento: 100.4 meses. MIP-1 alfa medido por EIA(R&D System). DKK1 medido por EIA de doble "sandwich",por técnica estandarizada en nuestro laboratorio.Se midieron marcadores de reabsorción ósea (MRO): #b-serumcrosslaps, Pyr y Dpyr urinaria y marcadores de formación ósea (MFO): Osteocalcinay F.alcalina ósea, así como otras Cq: IL6, TNF-alpha, IL-1beta, srlL6, HGF, VEGF, OPG y sRANKL. Estadísticos: U de Mann-Whitney y correlación de Spearman. Supervivencia según Kaplan-Meier comparada por log-rank y Breslow. A.multivariados: Regresión de Cox.

**Resultados:** Ambos parámetros fueron significativamente mayores en los pacientes con MMvs. GMSI. Asimismo, las concentraciones séricas de las dos citoquinas eran más altas en MM con afect. ósea avanzada, si bien en el caso del DKK1 solo en MM con afectación ósea muy avanzada (> 3 regiones óseas con lisis, o fracturas patológicas). Al analizar las correlaciones bivariadas de ambos parámetros, el MIP1 alfa correlacionó con un MRO (Piridinolina), ningún MFO y dos de las Cq analizadas (IL6, HGF). Por el contrario, DKK1 no correlacionó con ningún MRO o MFO, pero sí con tres Cq (IL6, IL1beta y sRANKL). No hubo correlación del MIP1alfa con el DKK1. MIP1alfa mostró impacto en la supervivencia, ya que pacientes con valores altos (> 26.6 pg/ml (percentil 40)) tenían peor supervivencia a 4 y 5 años de seguimiento (p< 0.05), lo que no ocurría con seguimientos por encima de 6 años. Este valor pronóstico persistió en un análisis multivariado con los principales parámetros clínico-biológicos, MBRO ó Cq relacionadas con hueso. DKK1 no mostró valor pronóstico a ningún punto de corte ni seguimiento.

**Conclusiones:** Los dos parámetros séricos analizados tienen relación con la afectación ósea, aunque ninguno, por si solo, discrimina con seguridad a los pacientes con afectación ósea avanzada. Como las correlaciones de estos parámetros con otras Cq relacionadas con afectación ósea ó MBRO no coinciden, es probable que una combinación de algunos de estos parámetros tengan más sensibilidad para este propósito. Solo MIP1alfa ha mostrado valor pronóstico independiente.