

ARTÍCULO DE REVISIÓN – REVIEW ARTICLE

Curso Regional Zona C FELSOCCEM 2010

Mieloma Múltiple: Alteraciones génicas y cromosómicas no translocacionales y sus implicaciones pronósticas

Adrián J. Da Silva-De Abreu^{1,2,3,4}, Belkis J. Menoni-Blanco^{1,4,5}, Daniel A Cueva-Nieves^{1,3}

¹Estudiante de Medicina, Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina (FM), Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela.

²Presidencia, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV (SOCIEM-UCV).

³Tesista-Asistente de Investigación, Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas Anormales, Instituto Anatómico “José Izquierdo”, FM, UCV.

⁴Comité Editorial, Acta Científica Estudiantil.

⁵Investigador, Laboratorio de Patología Molecular. Cátedra de Anatomía Patológica. Instituto Anatomopatológico José O’Dally. FM. UCV.

*E-mail: ajluso1@gmail.com

Acta Científica Estudiantil 2010; 8(1):9-14.

Recibido 02 May 10 – Aceptado 21 May 10

Resumen

En los últimos años ha sido importante el avance en el estudio molecular del Mieloma Múltiple (MM), lográndose identificar ciertos parámetros que pudiesen correlacionarse con la clínica de los pacientes. La integridad y trisomías del cromosoma 17 se observan en 8-21,7% de los casos, siendo asociadas con una mayor supervivencia (103 vs 33 meses), mientras que sus deleciones (0-24,7%) implican un pronóstico más sombrío, posiblemente vinculado con la inactivación del gen TP53. Las alteraciones del cromosoma 13 (21-50%) han generado cierta controversia, interpretándose en algunas ocasiones como eventos cruciales para la progresión tumoral en sus estadios iniciales y en otras, con etapas más tardías; constituyendo en ambos casos disminución de la expectativa de vida (14-24 vs 47.5-88 meses, para las deleciones 13q14). El cromosoma 1 presenta ganancias en 1p21 en alrededor de 30-40% de los MM, asociándose con una supervivencia 12-15% más corta. La familia de genes RAS se encuentra mutada en 10-40% de los casos recién diagnosticados, aumentando hasta 70% en recaídas, siendo vinculados con una mayor independencia de la IL-6 para su proliferación y peor pronóstico. Las alteraciones cromosómicas y genéticas son fenómenos que pueden asociarse con diferentes estadios clínicos y moleculares del MM, sin embargo, no todas tienen implicaciones negativas, dado que algunas pueden mejorar la supervivencia. Dos factores de gran relevancia parecen ser: la presencia de oncogenes o supresores de tumores en dicho segmento cromosómico y el tipo de mutación que sufra.

Palabras Clave: Mieloma múltiple, alteraciones moleculares, mutaciones, pronóstico.

(fuente: MeSH)

Abstract

[Multiple Myeloma: Genic and non-translocational chromosomal alterations and their prognostic implications]

In the last years it has been very important the great progress in the research of Multiple Myeloma (MM), identifying certain parameters that could correlate with the clinic of the patients. Integrity and trisomies of chromosome 17 are present in 8-21.7% of cases, being associated to a longer survival (103 vs 33 months), meanwhile its deletions (0-24.7%) involve a worse prognosis, possibly link to inactivation of gene TP53. Alterations of chromosome 13 (21-50%) have raised some controversies, being interpreted in certain occasions as crucial events for tumor cell progression in its initial stages and in others, with later phases; constituting in both cases a decrease in life expectancy (14-24 vs 47.5-88% months; for 13q14 deletions). Chromosome 1 presents gains in 1p21 around 30-40% of MM, associating to a 12-15% shorter survival. RAS family genes are mutated in 10-40% of newly diagnosed cases, increasing to 70% in relapses, being linked to increased IL-6 independence for proliferation and a worse prognosis. Chromosomal and genetic alterations are phenomenon that can be associated to different clinical and molecular stages in MM, nevertheless, not all of them have negative implications, since some can improve survival. Two major relevant factors of seem to be: the presence of oncogenes of tumor suppressor genes in such chromosomal segment and the sort of mutation it suffers.

Key Words: Multiple myeloma, molecular alterations, mutations, prognosis.

(source: MeSH)

Introducción

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica maligna de células plasmáticas. En muchas ocasiones es precedido por una lesión tumoral premaligna llamada Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS), la cual ocupa el primer lugar en cuanto a frecuencia en lo que a tumores linfoides se refiere en personas mayores de 50 años [1]. Se estima que apenas el 25% de los pacientes con MGUS llegan a desarrollar MM u otra patología de plasmocitos potencialmente fatal [2]. La incidencia del MM varía con la edad, raza y sexo, siendo más frecuente a medida que progresa la edad, en afroamericanos y hombres [1].

A diferencia de otras neoplasias hematológicas, en el MM todavía no se ha logrado determinar con certeza las alteraciones genéticas o cromosómicas iniciales que promuevan la oncogénesis de la célula plasmática, sino que hasta los momentos los hallazgos científicos más recientes; y algunos aún en fase experimental, sólo permiten estimar en cierta forma el pronóstico de los pacientes, en base a lo cual ya algunos centros han logrado clasificarlos en grupos que podrían o no beneficiarse de determinada terapéutica.

Otro problema que plantea esta enfermedad es la tórpida evolución de quienes la padecen, caracterizándose por sucesivos períodos de recidiva y remisión. En aras de encontrarle explicación a tales fenómenos, muchos hematoncólogos y biólogos moleculares han dedicado grandes líneas de investigación al estudio de las alteraciones moleculares del MM, de las cuales se presentan los resultados más resaltantes a continuación, con la finalidad de lograr esclarecer un poco tan complejo tema.

Cromosoma 17 y el gen *TP53*

Las alteraciones del cromosoma 17 observadas en el MM, varían desde alteraciones en su cantidad (trisomías y monosomías) hasta deleciones; las cuales pueden ser tan pequeñas como para hacerse indetectables por algunos métodos convencionales (y por lo tanto ser subregistradas) o de un tamaño lo suficientemente grande como para poder ser apreciadas por Hibridación in situ con Sondas fluorescentes (FISH).

La integridad de este cromosoma; y en especial de su brazo corto, se ha asociado con una mayor supervivencia, y es por ello, que sus

deleciones y monosomías implican un peor pronóstico, siendo el caso opuesto el de las trisomías, situación en la cual la expectativa de vida suele prolongarse casi al triple (103 vs 33 meses) [3], pudiéndose deber esto a una mejor respuesta al tratamiento (73.2 vs 40%; normales y pacientes con trisomías vs aquellos con deleciones) [4]. Las frecuencias reportadas para las deleciones/monosomías y trisomías del cromosoma 17 varían ampliamente, siendo para el primer grupo desde 0 hasta un 24.7% [3,4,5], con frecuencia cuatro veces superior para el brazo corto, mientras que lo opuesto ocurre en las ganancias incompletas de este cromosoma (6). Las ganancias cromosómicas se observan con una frecuencia de 8 a 21.7% [3,5]. Paradójicamente, un estudio reportó una mayor incidencia de alteraciones cromosómicas en la MGUS (24%) en comparación con el MM (11%) y la Leucemia de Células Plasmáticas (PCL) (7%) [5].

El gen *TP53* se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 17 y es el más frecuentemente mutado en los cánceres humanos, especialmente en los estadios finales, con una frecuencia de alrededor de 70% [7]. Su papel en la regulación del desarrollo tumoral es de gran importancia, no sólo por las múltiples vías con las cuales se halla relacionado (tanto de manera aferente como eferente), sino también por la complejidad de sus mecanismos de acción.

Al igual que en los tumores sólidos, en las enfermedades hematológicas las mutaciones del gen *TP53* también han sido detectadas, pero con una frecuencia menor [8], siendo apenas del 5% en los casos recién diagnosticados [9]. La incidencia de sus alteraciones es menor en los mielomas intramedulares, mientras que en los extramedulares sus mutaciones o deleciones se han observado en un 30-40% de los casos [8,9,10], y en hasta un 60-65% de los cultivos celulares de células humanas de MM (HMCL) [9,10]. Generalmente las mutaciones del gen *TP53* se dan en los nucleótidos comprendidos entre los codones 110 y 307 [11], que corresponden a los exones del 5 al 9, regiones evolutivamente conservadas en muchas especies, y cuya integridad es menester para la interacción con otras proteínas celulares y virales, al igual que con el ADN.

Algunos autores afirman que las mutaciones del gen *TP53* pudiesen tener repercusión en la progresión del MM a sus

estadios más avanzados o ser consecuencia de los efectos mutagénicos de los fármacos utilizados en la quimioterapia de esta enfermedad [12], dado que se han detectado algunos pacientes que si bien inicialmente no presentaban alteraciones en dicho gen a medida que progresa la enfermedad llegan a presentar estas mutaciones y deleciones, lo cual se cree que permitiría clasificar a los pacientes en dos grupos según este criterio (presencia o ausencia de mutación del gen *TP53*) [12,13], teniendo un peor pronóstico el primer grupo, debido a la peor respuesta a tratamiento e incapacidad para alcanzar la remisión [14].

En el MM, las deleciones de este gen por lo general son monoalélicas pudiendo presentarse de manera simultánea a mutaciones en el alelo restante en un 16% de los casos [9], y se considera una variable independiente asociada a una menor supervivencia de los pacientes [8,9,10], siendo la mediana de vida de 1,5 años en estas personas [9].

Familia de genes *RAS* (*N-RAS*, *K-RAS* y *H-RAS*)

En los seres humanos la familia de genes *RAS* está constituida por tres miembros: *H*, *N* y *K-RAS*, las cuales son proteínas con actividad guanosina trifosfatasa (GTPasa) y activan cascadas involucradas en señales para la proliferación celular, de manera que constituyen una de las principales vías que se ven activadas en los procesos malignos. Las mutaciones de estos genes se observan en menos de 5% de los casos de MGUS, mientras que en lo que respecta al MM, se estima que alrededor del 10 al 40% de los pacientes poseen mutaciones en estos genes al momento que son diagnosticados [8,10,15], y del 49% al 70% en el momento de la recaída [10], asociándose en ambos casos a un peor pronóstico en comparación con los pacientes que no las poseen, especialmente aquellos con mutaciones del gen *K-RAS2*, en quienes se ha demostrado una supervivencia más corta [10].

Dentro de esta familia, las mutaciones *N-RAS* y *K-RAS* han sido las más frecuentemente vinculadas con la patogenia de esta enfermedad [8,10]; correspondiendo un 60% a las del gen *N-RAS* y un 40% a las del gen *K-RAS* [10], aunque en algunas ocasiones se han encontrado niveles elevados de la *H-RAS* en células tumorales de MM [10]. En el gen *N-RAS*, la mayoría de las mutaciones se producen en el codón 61, aunque también se han registrado alteraciones de los codones 12 y 13 [8]. En las translocaciones

(4;14), se ha observado una sobreactivación constitutiva de la vía de las MAPK, bien sea a través de las RAS o de la vía de FGFR3, pero nunca por ambas [10].

Las mutaciones de los genes *N-RAS* y *K-RAS2* o del *FGFR3* se han asociado con una disminución de la dependencia de la célula tumoral por la IL-6, disminuyendo la cantidad de esta interleucina necesaria para mantener el desarrollo tumoral [8,10], además las mutaciones de estos genes *RAS* se relacionan con una mayor capacidad de diseminación extramedular [8].

Cromosoma 13 y el gen *RB*

Alrededor del 21-50% de las MGUS presentan alteraciones del cromosoma 13 [4,5,16-18], porcentaje comparable con el encontrado en el MM [4,16,19,20], por lo cual algunos creen que dichas anomalías pueden ser de gran importancia para la progresión de la enfermedad desde sus estadios iniciales, aunque algunos han asociado las deleciones 13q con estadios más avanzados de la enfermedad [6], una idea que concuerda con el aumento progresivo de dichas alteraciones desde la MGUS hasta la PCL (MGUS: 21%, MM: 38% y PCL: 75%) detectado en un estudio de 188 pacientes para dicho cromosoma [5]. Cualquiera que sea el caso, lo que sí se sabe es que estas anomalías le otorgan al plasmocito la capacidad para proliferar de manera exacerbada, pudiendo producirse una selección clonal por estas células, dado que en la mayoría de los estudios, se les observan en más del 75% de las células tumorales del MM, pudiendo llegar a un 90% en algunos casos, observándose un mayor grado de proliferación celular [21].

Es de destacar que en numerosos estudios publicados [3-6,16-20] se detectaron deleciones de este cromosoma, bien fuesen totales o parciales, pero son muy pocos los que hacen mención a ganancia de material genético proveniente de este cromosoma, bien sea parcial o trisomías completas [6,21].

Las deleciones 13q14 tienen implicaciones significativas sobre la supervivencia de los pacientes, siendo en estos de tres a cuatro veces menor en comparación con aquellos que no la presentan (14-24 vs 47.5-88 meses) [3,4,6], siendo esta relación independiente del tipo de terapéutica [21]. Aunque si bien es sabido que dicha anomalía puede desencadenar la inactivación o deleción del gen de la proteína del retinoblastoma (*RB*); ubicado en dicha región, es necesario tener en

cuenta que esto tendría una acción recesiva sobre la célula, de manera que sería necesaria la inactivación bialélica; bien sea por delección y/o mutación, para que pudiese inducirse la malignización por carencia de *RB*, cosa que ocurre con muy baja frecuencia y predominantemente en estadios muy avanzados [22,23]. De manera que actualmente se ha postulado la posibilidad de que exista otro gen supresor de tumores en el brazo largo del cromosoma 13, con especial trascendencia en el MM, dado que la delección de dicho segmento (y por lo tanto del gen del supuesto supresor de tumores) carece de implicación pronóstica en la Leucemia Linfocítica Crónica [8].

Por lo general, las alteraciones de los genes supresores de tumores tienen una acción recesiva, por lo cual tal hipótesis no concuerda del todo con la realidad o por lo menos, con la comprensión actual del tema, de manera que es necesario considerar otras opciones un tanto más factibles como la regulación epigenética del alelo restante de la *RB* de manera que disminuyese su transcripción y los niveles de la proteína en la célula, ocasionando un desbalance en la transición de las fases G1/S. Otra alternativa sería la formación de un nuevo oncogén quimérico a partir de la unión de los segmentos del brazo largo del cromosoma 13 posterior a la microdelección de su región 13q14, lo cual todavía no terminaría de explicar la repercusión negativa de las grandes delecciones de este cromosoma.

Cromosoma 1

Se estima que alrededor del 30-40% de los MM presentan ganancias cromosómicas en 1q21 [3,6,9], asociándose en algunos casos con otras alteraciones genéticas como t(4;14) o t(14;16) y un mayor índice proliferativo [24-26]. Lo anterior ha sido atribuido al aumento de la expresión de *CKS1*, evento que todavía no ha sido del todo comprobado dado que no se ha encontrado otro mecanismo que justifique un incremento en la transcripción de este gen más que el simple aumento de sus alelos, siendo esto último un poco convincente para algunos autores; quienes esperarían otros mecanismos adicionales [9].

Otra hipótesis sugiere que quizás el gen implicado sea otro, pues en otros tumores un aumento en los niveles de la proteína codificada por *CKS1* es considerado consecuencia y no causa del aumento de la proliferación celular [9].

Las ganancias de material genético del brazo largo del cromosoma 1, se asocian una disminución de la sobrevida en un 12 a 15% en comparación con aquellos pacientes que no la presentan [3,6].

Conclusiones

Las alteraciones genéticas y cromosómicas no translocaciones están constituidas por delecciones, haploidias, poliploidias (específicamente trisomías) y ganancias incompletas [3]. Uno de los trastornos no translocacionales que ha sido exhaustivamente estudiado es la alteración del cromosoma 17, del cual se ha podido dilucidar la relación entre sus modificaciones y el impacto en la evolución clínica y respuesta terapéutica de pacientes con MM. En este orden de ideas, las monosomías y delecciones del brazo corto del cromosoma 17 implican una disminución significativa en la sobrevida de los pacientes, mientras que aquellas personas cuyo cromosoma 17 se encuentra indemne o que portan trisomía 17, poseen un factor protector que aumenta la expectativa de vida [3,4,5]. Un trastorno asociado al cromosoma 17 es la mutación del gen *TP53*, observada en la mayoría de los procesos tumorales avanzados, evidenciándose peor respuesta al tratamiento en aquellos portadores de la mutación [11,12,13].

Otro de los eventos relacionados al proceso de proliferación tumoral en el MM, son las mutaciones de la familia de genes *RAS*; vinculados con el aumento de la activación de señales intracelulares que aumentan el crecimiento celular. De los tres genes *N-RAS*, *K-RAS*, *H-RAS*; las mutaciones *N-RAS* y *K-RAS* son las que se encuentran mayormente vinculadas a la fisiopatogenia del MM. Se ha evidenciado aumento en el número de mutaciones a medida que avanza el estadio tumoral [10]. Un dato relevante, es que la presencia de mutaciones de *N-RAS* y *K-RAS* le confiere cierta independencia a la célula hacia la IL-6 del microambiente, lo que implica a su vez, mayor capacidad de diseminación hacia el exterior de la médula ósea y presencia de metástasis [8,10].

De manera similar, otras alteraciones observadas en el MM son las relacionadas al cromosoma 13, contempladas en la mayoría de las líneas celulares en los estadios avanzados de la enfermedad. Las alteraciones del cromosoma 13 en su mayoría son delecciones, aunque en casos infrecuentes se pueden observar ganancias

genéticas [6]. El impacto principal de esta mutación se produce en las células plasmáticas, donde se activan señales que permiten una proliferación celular exagerada; lo cual tiene una implicación sumamente negativa en el pronóstico de la enfermedad, empeorando la expectativa de vida al menos tres veces con respecto a las personas no portadoras de esta alteración [21]. Numerosos estudios han tratado de explicar este hecho y describen diversas hipótesis que señalan como causantes la inactivación o delección de uno o ambos alelos del gen *RB* [22,23].

En la búsqueda por correlacionar alteraciones cromosómicas y pronóstico clínico, las últimas investigaciones señalan la alteración del cromosoma 1 como otro motivo causante de aumento de proliferación celular, producción de translocaciones ($t(4;14)$ y $t(14;16)$) e incremento en la expresión de genes; procesos implicados en deterioro clínico y peor pronóstico de vida de los pacientes [24-26].

Los hallazgos evidenciados en los últimos años, explican que alteraciones cromosómicas no translocacionales están vinculadas directamente con la evolución de la historia de la enfermedad (Tabla 1). Es por ello, que el conocimiento de estos datos, no sólo tiene implicación diagnóstica sino también pronóstica; lo que permite al médico un mejor manejo clínico de los pacientes con MM.

Tabla 1. Alteraciones génicas y cromosómicas no translocacionales y sus implicaciones pronósticas.

Alteración génica o cromosómica	Incidencia	Implicación pronóstica
Mutación del gen <i>TP53</i>	5% en estadios iniciales, 60-65% (HMCL)	Peor pronóstico Aumento de la proliferación celular
Mutaciones de genes <i>RAS</i>	Menos de 5% en MGUS, 10-40% en MM y 49%-70% en el momento de la recaída.	Peor pronóstico Aumento de la proliferación celular Disminución de la dependencia celular por la IL-6 Disminución de la sobrevida
Delecciones 13q14 y mutaciones del gen de <i>RB</i>	Hasta 21% en MGUS, 38% en MM y 75% en PCL.	Sobrevida más corta (14-24 vs 47.5-88 meses)
Ganancias genéticas del cromosoma 1	Hasta 30-40% de los MM	Disminución de la sobrevida (12-15%)

Referencias

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006; 354(13): 1362-9.
- Lust JA, Donovan KA. Biology of the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) to multiple myeloma. *Cancer Control.* 1998; 5(3): 209-17.
- Pérez-Simón JA, García-Sanz R, Tabernero MD, Almeida J, González M, Fernández-Calvo J et al. Prognostic value of numerical chromosome aberrations in multiple myeloma: a FISH analysis of 15 different chromosomes. *Blood* 1998; 91(9): 3366-71.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, Kromer E, Kittler G, Fritz E et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 804-12.
- Rosillo A, Tabernero MD, Sánchez ML, Pérez de Andrés M, Martín Ayuso M, Hernández J et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of aneuploidization patterns in monoclonal gammopathy of undetermined significance versus multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Cancer* 2003; 97(3): 601-9.
- Gutiérrez NC, García JL, Hernández JM, Lumberras E, Castellanos M, Rasillo A et al. Prognostic and biologic significance of chromosomal imbalances assessed by comparative genomic hybridization in multiple myeloma. *Blood* 2004; 104(9): 2661-6.
- Kumar V, Cotran R, Robbins S. Neoplasias. En: Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Robbins Patología Humana.* 7ª ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 165-210.
- Kuehl M, Bergsagel P. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(3): 177-89.
- Chng W, Glebov O, Bergsagel P, Kuehl W. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4): 571-96.
- Pratt G. Molecular aspects of multiple myeloma. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2002; 55(5): 273-83.
- Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutation in human cancers. *Science* 253(5015): 49-53.

12. Neri A, Baldini L, Trecca D, Cro L, Polli E, Maiolo AT. P53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood* 2001; 81(1): 128-35.
13. Montilla S, Da Silva A, Cueva D, Gómez G, Arends A. Estudio de mutaciones del gen TP53 en pacientes con mieloma múltiple. *Rev Venez Oncol* 2009; 21(1): 49-57.
14. Elnenaï MO, Gruszka-Westwood AM, A'Hern R, Matutes E, Sirohi B, Powles R et al. Gene abnormalities in multiple myeloma; the relevance of TP53, MDM2 and CDKN2A. *Haematologica* 2003; 88 (5): 529-37.
15. Kalakonda N, Rothwell D, Scarffe J, Norton J. Detection of N-Ras codon 61 mutations in subpopulations of tumor cells in multiple myeloma at presentation. *Blood* 2001; 98(5): 1555-60.
16. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, Godon C, Rapp MJ, Harousseau JL et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Cancer Res* 1999; 59: 4546-50.
17. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002; 100(4): 1417-24.
18. Königsberg R, Ackermann J, Kaufmann H, Zojer N, Urbauer E, Kromer E et al. Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2000; 14(11): 1975-9.
19. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101(11): 4569-75.
20. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Geneviève F, Zandecki M et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta-2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97(6): 1566-1571.
21. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64(4): 1546-58.
22. Zandecki M, Facon T, Preudhomme C, Vanrumbeke M, Vachee A, Quesnel B et al. The retinoblastoma gene (*RB-1*) status in multiple myeloma: a report on 35 cases. *Leuk Lymphoma* 1995; 18(5-6): 497-503.
23. Juge-Morineau N, Harousseau JL, Amiot M, Bataille R. The retinoblastoma susceptibility gene *RB-1* in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1997; 24(3-4): 229-37.
24. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, Zhan F, Santra M, Sawyer JR et al. 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(5): 1724-32.
25. Baker GL, Landis MW, Hinds PW. Multiple functions of D-type cyclins can antagonize pRb-mediated suppression of proliferation. *Cell Cycle* 2005; 4(2): 330-8.
26. Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, Ketterling R, Lacy MQ, Dispenzieri D et al. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia* 2006; 20(11): 2034-40.

Declaración de Intereses: No se declararon conflictos de intereses.