

ARTÍCULO DE REVISIÓN – REVIEW ARTICLE

Curso Regional Zona C FELSOCEM 2010

Mieloma Múltiple: Translocaciones más importantes y sus implicaciones en el pronóstico de la enfermedad

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

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

²Comité Editorial, Acta Científica Estudiantil.

³Investigador, Laboratorio de Patología Molecular. Cátedra de Anatomía Patológica. Instituto Anatomopatológico José O’Dally. FM. UCV.

⁴Presidencia, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV (SOCIEM-UCV).

⁵Tesista-Asistente de Investigación, Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas Anormales, Instituto Anatómico “José Izquierdo”, FM, UCV.

*E-mail: belkis_mb@yahoo.es

Acta Científica Estudiantil 2010; 8(1):15-22.

Recibido 02 May 10 – Aceptado 21 May 10

Resumen

Las alteraciones genéticas del Mieloma Múltiple (MM) han sido estudiadas con profundidad, siendo las translocaciones cromosómicas eventos relevantes en la patogenia de la enfermedad. Las translocaciones aparecen desde los estadios iniciales de esta patología. Se ha comprobado que existen eventos primarios no aleatorios que desestabilizan al cromosoma y provocan otras alteraciones secundarias. Entre dichas alteraciones primarias destacan aquellas que comprometen las cadenas pesada y ligera de las inmunoglobulinas, que ocurren en los procesos de modificación de ADN de los linfocitos B. A su vez, estas translocaciones están relacionadas a la expresión de diversos oncogenes como CCDN1, CCDN3, FGFR3 y familia MAF, cuya expresión produce otras alteraciones genéticas, como la expresión de MYC, que no se encuentran relacionadas con el proceso de diferenciación de las células B. Las translocaciones constituyen un evento común en casi la totalidad de las líneas celulares del MM (alrededor del 90%). La expresión exacerbada de oncogenes; como consecuencia de dichas translocaciones, está relacionada con un aumento en la proliferación celular e inhibición de apoptosis. Algunos oncogenes; entre ellos el CCDN1, tienen un rol fundamental en la progresión de la enfermedad que no ha sido del todo esclarecido, mientras que otros mejor estudiados; como FGFR3 tienen una relación clínico-molecular conocida, asociándose a un pronóstico más sombrío con una disminución significativa de la sobrevida (21 vs 43 meses). El conocimiento de estas alteraciones genéticas es esencial en el manejo y pronóstico de los pacientes con MM.

Palabras Clave: Mieloma múltiple, alteraciones moleculares, translocaciones, pronóstico.
(fuente: MeSH)

Abstract

[Multiple Myeloma: Most important translocations and their implications in the prognosis of the disease]
Genetic alterations in Multiple Myeloma (MM) have been deeply studied, being chromosomal translocations early relevant events in the pathogenesis of the diseases. Translocations appear since early stages of this sort of cancer. It has been proved the existence of primary non random events that destabilize the chromosome and develop other secondary alterations. Among such primary alterations those of heavy and light immunoglobulin chains stand out, which occur in the process of modification of the DNA in Lymphocytes B. At the same time, these translocations are related to the expression of multiple oncogenes such as CCDN1, CCDN3, FGFR3 and MAF family, whose expression lead to other genetic alterations, like the expression of MYC, which does not relate to the process of B cell differentiation. Translocations constitute a common event in almost all MM cell lines (about 90%). Oncogene overexpression; as consequences of these alterations, is related to an increased rate of cellular proliferation and inhibition of apoptosis. Some oncogenes; among them CCDN1, have a fundamental role in the progression of the disease that has not been completely clarified, meanwhile other better studied; like FGFR3 have a well known clinical-molecular relationship, being associated to a worse prognosis with a significant decrease of survival (21 vs 43 months). Knowledge of these genetic alterations is essential for the treatment and prognosis of patients with MM.

Key Words: Multiple myeloma, molecular alterations, translocations, prognosis.
(source: MeSH)

Introducción: Generalidades de las translocaciones de IgH

Las translocaciones, junto con las hiperdiploidías, son alteraciones genéticas de gran relevancia en la patogenia del MM [1,2]. En los últimos años, se han desarrollado investigaciones que han sido enfocadas en la identificación de las alteraciones cromosómicas y su posible relación con el pronóstico en la evolución de la enfermedad [1-3]. Dentro de las anomalías genéticas que se presentan en la mayoría de los MM se encuentran las translocaciones en las regiones variables de la cadena pesada (IgH) y ligera (IgL) de las inmonoglobulinas (Ig) [1].

Las translocaciones cromosómicas constituyen un evento temprano en el origen del MM [1,2], siendo las más destacadas las translocaciones del locus 14q32 de IgH y en los loci de Igλ (2p12) e Igκ (22q11) de IgL [1,3]. Las translocaciones en el locus 14q32 de IgH son identificadas en diversos tipos de MM, encontrándose en aproximadamente 40-50% de los pacientes con MGUS o MM asintomático, mientras que un 55-70% se encuentran en tumores MM intramedulares, 70-80% en MM extramedular y en desde un 80% hasta más del 90% de las líneas celulares humanas del MM [4-6]. Debido a que se observa un aumento en la cantidad de translocaciones en la evolución de la enfermedad, existe la tendencia a emplear este parámetro como posible valor pronóstico en la evolución de los MM [4,6].

Las translocaciones ocurridas en 14q32 de IgH y de otras regiones no aleatorias han sido estudiadas exhaustivamente, comprobándose que existen eventos primarios que desestabilizan al cromosoma y provocan otras alteraciones secundarias [2,5]. Las alteraciones cromosómicas primarias ocurren en los procesos de modificación de ADN de las células B como es el caso de la conmutación del isotipo de la IgH en la mayoría de los casos, y con menor frecuencia, durante la recombinación VDJ y la hipermutación somática de las Ig [2,7-9]. Debido a la conmutación isotípica de IgH, se expresan IgG en un 60% de los casos, mientras que 20-25% expresa IgA y en raros casos (alrededor del 1%), IgD, IgE ó IgM [8]. En el 10-15% de casos restantes, se expresan cadenas ligeras (proteínas de Bence Jones que son excretadas por el glomérulo debido a su bajo peso molecular) [8,10].

Como resultado de estas alteraciones, se produce un incremento en la expresión de oncogenes cercanos a secuencias potenciadoras de los genes de las IgH [9,11]. La translocación de

14q32 de la IgH se encuentra relacionada a otras translocaciones recurrentes y a diversos oncogenes: t(11;14)(q13;q32) de CCND1; t(6;14)(p21.1;q32.3) de CCND3; t(4;14)(p16.3;q32) del FGFR3 y t(14;16) de la familia MAF (t(14;16)(q32;q23) relacionado a MAF, t(14;20)(q32;q12) que involucra MAFB y más recientemente, la del locus 8q24.3 que involucra MAFA) [3,11]. Estas translocaciones recurrentes han sido detectadas en la mitad de los pacientes con MM, mientras que en la otra parte de los casos se ha evidenciado la presencia de trisomías [30]. La translocación de la IgH, junto con la hiperdiploidías, está relacionada con la sobreexpresión de ciclina D1, que es producto del gen BCL-1 o CCND1; el cual tiene un relevante valor pronóstico [5,12].

Posterior a estos eventos primarios, se desencadenan otras alteraciones genéticas como consecuencia de la inestabilidad genómica de las células tumorales. Una de las principales translocaciones secundarias ocurre en 8q24, donde está localizado el gen MYC [9,13]. Estas alteraciones secundarias no se encuentran relacionadas en el proceso de diferenciación de los linfocitos B [3].

La translocación de la IgH tiene un significado trascendental en la patogenia del MM, puesto que es un evento común detectado en casi la totalidad de las líneas celulares relacionadas al MM [3,5]. Si bien, las translocaciones expresan distintos oncogenes, se ha propuesto la teoría de que es posible que todas estas alteraciones finalicen en una vía común, provocando un bloqueo en la diferenciación celular, regulación de la apoptosis y el incremento en la proliferación celular [3]. El conocimiento de estos aspectos, puede ser fundamental en el manejo y pronóstico de los pacientes con MM [1-3].

Principales translocaciones:

- **t(11;14)(q13;q32): CCND1**

La incidencia de aparición de la translocación t(11;14)(q13;q32) se encuentra alrededor de 15-20% de los casos, constituyendo una de las alteraciones cromosómicas recurrentes más frecuentemente observadas en los pacientes con MM [14,15]. Junto con la t(4;14)(p16.3;q32) del FGFR3, es una alteración común que ocurre fundamentalmente durante la conmutación del isotipo de IgH [2], y ambas pueden ser identificadas en 40-50% de los MM [14-16]. La t(11;14)(q13;q32) puede ser detectada mediante técnica de FISH y por citogenética convencional

[17].

Como el resto de las translocaciones que promueven la expresión excesiva y anormal de ciertos genes y sus productos, la t(11;14)(q13;q32) promueve la sobreexpresión continua del protooncogén de ciclina D1 (CCDN1; anteriormente BCL-1, PRAD1), que no se encuentra elevada en las células plasmáticas normales [16]. La ciclina D1 suele ser detectada mediante inmunofluorescencia indirecta en la mayoría de los casos, existiendo un 20-30% de las células de MM en donde no es identificada [3,18]. Algunos autores han estudiado los cambios producidos durante el proceso de conmutación isotípica de la IgH y señalan que la sobreexpresión de oncogenes, como CCDN1, no solamente depende de la translocación t(11;14)(q13;q32), sino que podrían estar involucradas deleciones o adiciones genéticas durante la conmutación [2].

La expresión de CCDN1 tiene una implicación importante en la patogenia del MM, y a pesar de que los mecanismos no están del todo esclarecidos, se cree que este oncogén tiene relación directa sobre el crecimiento celular y a su vez, con la progresión de la enfermedad [2,16]. Reportes señalan que la ciclina D1 promueve, mediante la unión a cinasa ciclina dependiente y la fosforilación del producto del gen retinoblastoma (RB), la progresión de la fase G1 a la fase S de la célula plasmática; acortando el ciclo celular y promoviendo la proliferación celular [2,16,18]. Aún existe controversia en cuanto a los efectos de esta translocación en el pronóstico de la enfermedad del MM [4,19].

Los primeros estudios que relacionaron t(11;14)(q13;q32), la expresión de CCDN1 y la progresión de la enfermedad arrojaban resultados desfavorables para los pacientes, y encontraron una asociación entre la presencia de la translocación y mayor cantidad de células plasmáticas anormales circulando [14,20]. No obstante, investigaciones recientes demuestran que no existe relación entre la translocación y el estadio del MM, a pesar de que se observó alta prevalencia de la alteración en MGUS (alrededor de 15-30%) [2,4,19]. Por el contrario, otras investigaciones señalan que aún sin encontrar relación estadística entre la translocación y el pronóstico clínico, se ha hallado paradójicamente que los MM que portan la translocación tienen menor proliferación en comparación a otros tumores. También se ha encontrado relación entre la translocación y una variante oligosecretora de MM [3,21]. En conclusión, a pesar de que no se ha determinado relación evidente, se continúan

realizando estudios con la finalidad de obtener resultados más contundentes [2,19].

Otro producto de t(11;14)(q13;q32) es el oncogén MYEOV que ha sido identificado mediante FISH en tres de siete líneas celulares relacionadas a MM con translocaciones de IgH; y que también ha sido estudiado para posible valor pronóstico; encontrándose el mismo valor neutral en la predicción de la evolución de la enfermedad [22].

- **t(4;14)(P16.3;Q32): FGFR3 Y MMSET/WHSC1**

Esta alteración genética ha sido descrita tanto en la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS) como en células del Mieloma Múltiple (MM), con una frecuencia de 0-10% en la primera [4,23,24] y de 15-20% en el segundo [2,25-30]. Esta translocación ocurre en la región telomérica del cromosoma 4 (4p16.3), involucrando alrededor de 200 kb centroméricas al gen del FGFR3, abarcando parte del gen MMSET/WHSC1, desregulándolo en todos los casos [31], lo cual ha llevado a postular que sea éste y no el FGFR3 el más relevante para la malignización de la célula, dado que en alrededor de un tercio de los casos éste último se inactiva con la translocación. Sin embargo, esto no implica que no cumpla un papel importante tanto en estadios iniciales como tardíos de la progresión tumoral [3], dado que cuando sufre mutaciones activadoras puede activar una cascada intracelular que le otorgaría a la célula independencia de factores de crecimiento; dichas mutaciones activadoras se presentan en alrededor de un tercio de estas translocaciones [32].

La mayoría de las veces esta translocación se acompaña de alteraciones del cromosoma 13, por lo cual algunos autores creen que éstas favorezcan la aparición de la primera, aunque otros consideran lo contrario [3].

El cuadro clínico de los pacientes con esta alteración es más agresivo y presentan IgA y la cadena ligera λ con mayor frecuencia [27,3]. Su pronóstico suele ser más sombrío, tanto en pacientes tratados con terapia convencional como aquella de altas dosis [27,33,34], además de un menor beneficio del trasplante de células madres [30]. La supervivencia estimada para estos pacientes se reduce a la mitad (21 vs 43 meses), independientemente de la activación o no del FGFR3 [34].

- **t(6;14)(p21.1;q32.3): CCND3**

La t(6;14)(p21.1;q32.3) tiene una incidencia de alrededor de un 4-5% en los casos

de MM, siendo identificada por FISH y cariotipo en metafase [35]. La t(6;14)(p21.1;q32.3) es una de las translocaciones primarias que ocurre en 14q32 de IgH recientemente descubiertas, por lo que aún se desarrollan líneas de investigación dedicadas a revelar su importancia en la evolución del MM [12,32,36,38,39]. Estudios han encontrado que esta translocación ocurre en 1 de cada 30 líneas celulares del MM, y que éstas sobreexpresan el oncogén CCND3 [35].

El punto de interrupción de esta translocación se encuentra en la región centromérica del gen de la ciclina D3 en el cromosoma 6p21, que produce la desregulación de CCND3 [35]. La ciclina D3, puede ser identificada mediante Western blot, Northern blot e inmunohistoquímica [36]. Reportes sugieren que CCND3 regula la fosforilación del producto del gen retinoblastoma (RB), que promueven la evolución de la fase G1 a S del ciclo celular [39,40]. Sin embargo, no hay evidencia contundente de que afecte la proliferación celular en el MM, por lo que su valor pronóstico sigue siendo desconocido [41].

- **t(14;16)(q32.3;q23): MAF**

Los genes de la familia MAF con frecuencia se ven comprometidos en un grupo de translocaciones que involucran el locus 14q32 de IgH (31-32). Estas translocaciones son: t(14;20)(q32;q12) que involucra al oncogén MAFB, la translocación del locus 8q24.3 relacionado a la sobreexpresión de MAFA, siendo t(14;16)(q32.3;q23) que expresa el oncogén MAF (anteriormente C-MAF) la más importante [31]. La translocación es evidenciada por FISH y es difícil su identificación mediante cariotipo en metafase [3,42]. La incidencia de aparición de MAF oscila entre un 2-10% en células relacionadas a MM [31,32], evidenciándose la expresión de MAFB en un 7% en MGUS y MM asintomático; y en menor porcentaje en MM (alrededor del 2%) [31,39]. Autores han encontrado la presencia de la translocación en 6 de 21 líneas celulares relacionadas al MM [3,43].

La t(14;16)(q32.3;q23) involucra la región de MAF, produciendo su desregulación [31,32,43]. La translocación afecta, además, al intrón de un gen de la oxidoreductasa que se ha implicado en la supresión celular en algunos tumores sólidos denominado WWOX/FOR; inactivando a uno de sus alelos [44].

La relación entre MAF y la evolución del MM aún es desconocida [31,32]. Sin embargo, algunos autores lo relacionan con un pronóstico adverso en la evolución del MM en pacientes

sometidos a quimioterapia convencional [3,27]. Se sabe que MAF es un factor de transcripción básico con cremallera para interleucinas y se encuentra involucrado en la activación de factores de transcripción, que a su vez se relacionan con la proliferación, diferenciación y respuesta a la producción de interleucina 6 (IL-6) y a la aparición de otros factores de transcripción de las células T (por lo que también se ha asociado con otros tumores) [31,43]. Además, se cree que tiene participación en el crecimiento celular anormal al ser comparado con su análogo viral (oncogén V-MAF), que ha demostrado in vitro la acción sobre la transformación de fibroblastos [32,42,45].

- **t(8;14)(q24;q32): MYC**

Existen evidencias de que estas translocaciones son alteraciones tardías o secundarias en la génesis del MM, por lo que no tienen interferencia en los procesos de modificación de ADN de las células B [32,46]. El locus 14q32 de IgH no siempre se encuentra involucrado en esta translocación, puesto que en otros casos se encuentran afectados los loci de la IgL (mayormente el locus de Igλ en comparación con el locus de Igκ) y otros cromosomas [31,46-48]. La t(8;14)(q24;q32) tiene una incidencia muy baja de aparición; encontrándose en casos excepcionales de MGUS (0-5% de los casos) y hasta un 15% de los tumores de MM [13,32]. No obstante, se pueden encontrar en hasta 90% de líneas celulares relacionadas al MM (HMCL) [2,32].

Estudios han encontrado la t(8;14)(q24;q32), en 19 de 20 líneas celulares relacionadas al MM y en alrededor de 50% de las líneas celulares en tumores avanzados, mediante técnica de FISH y cariotipo convencional [32,46]. Esta translocación ha sido evidenciada en otros tipos de tumores como linfoma de Burkitt, en donde a diferencia del MM, es un evento primario y tiene una alta incidencia [32,46].

La t(8;14)(q24;q32) produce la sobreexpresión del oncogén MYC, que a su vez produce la desregulación de otros mecanismos y por ende, una serie de translocaciones secundarias [46]. Además de MYC se han encontrado, en menor proporción, otras translocaciones que afectan los locus de MYCL1 y MYCN [2]. La influencia de estos procesos sobre la evolución del MM es desconocida. Sin embargo, se presume que MYC tiene un papel importante en el crecimiento, proliferación y apoptosis celular por su relación con la IL-6 [31,32]. Se cree que la expresión de MYC tiene relación con la proliferación o crecimiento celular extramedular en

Tabla 1. Principales translocaciones y sus implicaciones pronósticas.

Translocación	Gen expresado	Incidencia	Implicación pronóstica
t(11;14)(q13;q32)	Oncogén <i>CCDN1</i>	15-20% de los casos	Controversial. Algunos estudios demuestran peor pronóstico, otros no hallan relación significativa. Valor neutral en evolución de la enfermedad.
t(4;14)(P16.3;Q32)	Oncogén <i>MYEOV</i> <i>FGFR3</i>	0-10% de MGUS y 15-20% en MM.	La sobrevida estimada para estos pacientes se reduce a la mitad (21 vs 43 meses), independientemente de la activación o no del <i>FGFR3</i>
t(6;14)(p21.1;q32.3)	<i>MMSET/WHSC1</i> <i>CCND3</i>	4-5% en los casos de MM.	Valor pronóstico desconocido hasta la actualidad.

los estadios avanzados de la enfermedad [2]. Existen hipótesis que explican que en estadios primarios ocurre la expresión bi-alélica de MYC inducida por la IL-6, lo que a su vez produce diversas alteraciones cromosómicas, mientras que otra de las teorías sugiere que las translocaciones secundarias desregulan MYC, MYCL1 y/o MYCN contribuyendo al crecimiento celular anormal y a la progresión de la enfermedad [2,32].

Se han desarrollado estudios en búsqueda de la relación de la expresión irregular de MYC y la evolución del MM; algunos estudios señalan que los pacientes portadores de altos niveles de expresión de MYC tienen peor supervivencia, mientras que otros demuestran que MYC no tiene influencia sobre el pronóstico de la enfermedad [31,49].

Conclusiones

Las translocaciones constituyen eventos relevantes en la evolución y pronóstico del MM, ya que han sido evidenciadas en la mayoría de las líneas celulares de esta patología [1-6]. Las translocaciones más importantes son las ocurridas en variables de la cadena pesada y ligera de las inmunoglobulinas, y éstas han sido estudiadas exhaustivamente en búsqueda de una correlación entre su presencia y el pronóstico clínico de la enfermedad [1-3]. Las translocaciones del locus 14q32 de IgH y en los loci 2p12 y 22q11 de IgL son las más importantes [1,3].

Las alteraciones cromosómicas primarias se encuentra relacionada a otras translocaciones recurrentes y a diversos oncogenes: t(11;14)(q13;q32) de *CCDN1*; t(6;14)(p21.1;q32.3) de *CCND3*; t(4;14)(p16.3;q32) del *FGFR3* y t(14;16) de la familia MAF [3,11]. La t(11;14)(q13;q32) del *CCDN1* y la t(4;14)(p16.3;q32) del *FGFR3* son alteraciones más comunes y pueden ser identificadas en casi más de la mitad de los MM [14-16]. La t(11;14)(q13;q32), y la posterior expresión de

CCDN1, ha sido estudiada con profundidad y en un primer momento, se creía que su aparición era de mal pronóstico por la presencia de mayor cantidad de células tumorales circulantes [14,20]. Sin embargo, las últimas investigaciones demuestran paradójicamente que no hay mayor proliferación celular [3,21].

La t(4;14)(p16.3;q32) involucra la región de *FGFR3*, abarcando parte del gen *MMSET/WHSC1*, siendo ambos importantes en la malignización de la célula [31,32]. Los pacientes portadores de esta alteración presentan una clínica más agresiva y un pronóstico de vida más sombrío (sobrevida estimada se reduce aproximadamente al 50%) [27,33,34]. Existen otras alteraciones relevantes como la t(6;14)(p21.1;q32.3) que afecta a *CCND3* y la t(14;16)(q32.3;q23) que compromete a MAF, ambas reconocidas como factores importantes en la proliferación celular, sin aclararse su relación en el pronóstico de la enfermedad [31,32,39-41].

La t(8;14)(q24;q32) del oncogén MYC, a pesar de ser una translocación secundaria o no relacionada a la maduración celular de los linfocitos B, ha sido observada en la mayoría de las células del MM y se le ha atribuido una importancia en la proliferación celular debido a su relación en la producción de IL-6 en el microambiente celular, pero aún no se ha determinado su valor pronóstico [2,31,32,49].

La discrepancia en cuanto al diseño metodológico de los diversos estudios dificulta la interpretación y comparación de los resultados, haciendo necesaria la realización de investigaciones más controladas y bajo condiciones más estandarizadas, cuyos criterios de inclusión y exclusión permitan la adecuada selección de los pacientes en los diversos estadios de la enfermedad, lo cual indudablemente otorgará resultados más fidedignos y representativos, facilitando el análisis de las correlación clínico-molecular [2,19].

Referencias

1. Kuppers R, Dalla-Favera R. Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. *Oncogene* 2001; 20(40): 5580–94.
2. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001; 20(40): 5611–22.
3. 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.
4. 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.
5. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL *et al.* Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood* 2002; 99(6): 2185–2191.
6. Nishida, K., Tamura, A., Nakazawa, N., Ueda, Y., Abe, T., Matsuda, F. *et al.* The Ig heavy chain gene is frequently involved in chromosomal translocations in multiple myeloma and plasma cell leukemia as detected by in situ hybridization. *Blood* 1997; 90(2): 526–534.
7. Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, Nanjangud G, Chaganti RS, Küppers R, *et al.* Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature* 2001 19;412(6844): 341–6.
8. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(26): 6333–8.
9. Gabrea A, Leif Bergsagel P, Michael Kuehl W. Distinguishing primary and secondary translocations in multiple myeloma. *DNA Repair (Amst)* 2006; 5(9-10): 1225–33.
10. 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.
11. Kuehl M, Bergsagel P. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(3): 177–89.
12. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J Jr. Cyclin D dysregulation: An early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(1): 296–303.
13. Avet-Loiseau H, Gerson F, Magrangeas F, Minvielle S, Harousseau JL, Bataille R. Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. *Blood*; 98(10): 3082–6.
14. Fonseca R, Hoyer JD, Aguayo P, Jalal SM, Ahmann GJ, Rajkumar SV *et al.* Clinical significance of the translocation (11;14)(q13;q32) in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1999; 35(5-6): 599–605.
15. Avet-Loiseau H, Li JY, Facon T, Brigaudeau C, Morineau N, Maloisel F, *et al.* High incidence of translocations t(11;14)(q13;q32) and t(4;14)(p16;q32) in patients with plasma cell malignancies. *Cancer Res* 1998; 58(24): 5640–5.
16. Williams ME, Swerdlow SH, Rosenberg CL, Arnold A. Chromosome 11 translocation breakpoints at the PRAD1/cyclin D1 gene locus in centrocytic lymphoma. *Leukemia* 1993; 7(2): 241–5.
17. Lai JL, Zandecki M, Mary JY, Bernardi F, Lzydorchuk V, Flactif M *et al.* Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 117 patients at diagnosis. *Blood* 1995; 85(9): 2490–7.
18. Hoyer JD, Hanson CA, Fonseca R, Greipp PR, Dewald GW, Kurtin PJ. The (11;14)(q13;q32) translocation in multiple myeloma. A morphologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 2000; 113(6): 831–7.
19. 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.
20. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, Bracy D, Mattox S, Vesole DH *et al.* Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995; 86(11): 4250–6.
21. Fonseca R, Harrington D, Oken M, Kyle R, Dewald G, Bailey R *et al.* Myeloma and the t(11;14)(q13;q32) represents a uniquely defined biological subset of patients. *Blood* 2002; 99: 3735–3741.
22. Janssen JW, Vaandrager JW, Heuser T, Jauch A, Kluin PM, Geelen E *et al.* Concurrent activation of a novel putative transforming gene, myeov, and cyclin D1 in a subset of multiple myeloma cell lines with

- t(11;14)(q13;q32). *Blood* 2000; 95(8): 2691-8.
23. Malgeri U, Baldini L, Perfetti V, Fabris S, Vignarelli M C, Colombo G *et al.* Detection of t(4;14)(p16.3;q32) chromosomal translocation in multiple myeloma by reverse transcription-polymerase chain reaction analysis of IGH-MMSET fusion transcripts. *Cancer Res* 2000; 60(15): 4058-61.
 24. Perfetti V, Coluccia A, Intini D, Malgeri U, Colli-Vignarelli M, Casarini S *et al.* Translocation t(4;14)(p16.3;q32) is a recurrent genetic lesion in primary amyloidosis. *Leukemia* 2001; 15(5): 1599-603.
 25. Chesi M, Nardini E, Brents LA, Schrock E, Ried T, Kuehl WM *et al.* Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 1999; 7 16(3): 260-4.
 26. Fonseca R, Oken M, Greipp P. The t(4;14)(p16.3;q32) is strongly associated with chromosome 13 abnormalities in both multiple myeloma and monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Blood* 2001; 98(4): 1271-2.
 27. 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.
 28. Chesi M, Nardini E, Lim R, Smith K, Kuehl W, Bergsagel P. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 1998; 92(9): 3025-34.
 29. Richelda R, Ronchetti D, Baldini L, Cro L, Viggiano L, Marzella R *et al.* A novel chromosomal translocation t(4;14)(p16.3;q32) in multiple myeloma involves the fibroblast growth-factor receptor 3 gene. *Blood* 1997; 90(10): 4062-70.
 30. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ *et al.* Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005; 106(8): 2837-40.
 31. 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.
 32. Pratt G. Molecular aspects of multiple myeloma. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2002; 55(5): 273-83.
 33. Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL *et al.* Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002; 100 (5): 1579-83.
 34. Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, Taylor BJ, Larratt LM, Mant MJ *et al.* In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood* 2003; 101(4): 1520-9.
 35. Shaughnessy J Jr, Gabrea A, Qi Y, Brents L, Zhan F, Tian E *et al.* Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98(1): 217-23.
 36. Shaughnessy J Jr, Gabrea A, Qi Y, Brents L, Zhan F, Tian E, *et al.* Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98(1): 217-23.
 37. Sonoki T, Harder L, Horsman DE, Karran L, Taniguchi I, Willis TG *et al.* Cyclin D3 is a target gene of t(6;14)(p21.1;q32.3) of mature B-cell malignancies. *Blood* 2001; 98(9): 2837-44.
 38. Hinds PW, Dowdy SF, Eaton EN, Arnold A, Weinberg RA. Function of a human cyclin gene as an oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(2):709-713.
 39. Lahti JM, Li H, Kidd VJ. Elimination of cyclin D1 in vertebrate cells leads to an altered cell cycle phenotype, which is rescued by overexpression of murine cyclins D1, D2, or D3 but not by a mutant cyclin D1. *J Biol Chem* 1997; 272(16): 10859-10869.
 40. Sherr CJ. The Pezcoller Lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000; 60(14): 3689- 3695.
 41. Doglioni C, Chiarelli C, Macrí E, Dei Tos AP, Meggiolaro E, Dalla Palma P *et al.* Cyclin D3 expression in normal, reactive and neoplastic tissues. *J Pathol* 1998; 185(2): 159-66.
 42. Sawyer JR, Lukacs JL, Munshi N, Desikan KR, Singhal S, Mehta J *et al.* Identification of new nonrandom translocations in multiple myeloma with multicolor spectral karyotyping. *Blood* 1998; 92(11): 4269-4278, 1998.
 43. Chesi M, Bergsagel PL, Shonukan OO, Martelli ML, Brents LA, Chen T, *et al.* Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. *Blood* 1998 15; 91(12): 4457-63.
 44. Bednarek AK, Keck-Waggoner CL, Daniel RL, Laffin KJ, Bergsagel PL, Kiguchi K, *et al.* WWOX, the FRA16D gene, behaves as a

- suppressor of tumor growth. *Cancer Res.* 2001; 61(22): 8068-73.
45. Nishizawa M, Kataoka K, Goto N, Fujiwara KT, Kawai S. v-maf, a viral oncogene that encodes a "leucine zipper" motif. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(20): 7711-5.
 46. Shou Y, Martelli ML, Gabrea A, Qi Y, Brents LA, Roschke A, *et al.* Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(1): 228-33.
 47. Sawyer JR, Lukacs JL, Thomas EL, Swanson CM, Goosen LS, Sammartino G *et al.* Multicolour spectral karyotyping identifies new translocations and a recurring pathway for chromosome loss in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 112(1): 167-74.
 48. Dib A, Gabrea A, Glebov OK, Bergsagel PL, Kuehl WM. Characterization of MYC translocations in multiple myeloma cell lines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008; (39): 25-31.
 49. Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C *et al.* Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007; 109(8): 3489-95.

Declaración de Intereses: No se declararon conflictos de intereses.