

Importancia de las alteraciones genéticas del mieloma múltiple

Importance of the genetic alterations of multiple myeloma

John Fredy Cuervo^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-7085-6486>

Patricia Jaramillo¹ <http://orcid.org/0000-0002-6832-0276>

Juan López^{2 1} <http://orcid.org/0000-0002-9160-2108>

¹Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia. Medellín Colombia.

²Universidad Nacional de Colombia sede Medellín Antioquia.

* John Fredy Cuervo Pérez (fredy.cuervo@udea.edu.co)

RESUMEN

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad que va precedida por una fase previa conocida como gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI); en esta última existen varias anormalidades citogenéticas, que permiten la progresión a MM, entre estas encontramos reordenamientos primarios del gen de la cadena pesada de la inmunoglobina (*IGH*), además de células hiperdiploides. **Desarrollo:** Las alteraciones cromosómicas en el MM se pueden clasificar en dos grupos principales: las que involucran las translocaciones del locus *IGH* ubicado en el cromosoma 14q32 y cuyos principales reordenamientos se dan entre las regiones cromosómicas 11q13, 16q23, 4p16.3, 6p21 y, un segundo grupo caracterizado por los desequilibrios genómicos. Los pacientes con translocaciones de la *IGH*, muestran un pronóstico diferente en dependencia del tipo de reordenamiento cromosómico. La t(4;14)(p16;q32) y t(14;16)(q32;q23) se asocian a un mal pronóstico, mientras que los pacientes con t(11;14)(q13;q32) tiene un buen pronóstico de la enfermedad en ausencia de otras anormalidades genéticas. En el grupo con desequilibrio genómico se encuentran deleciones, amplificaciones, y células con números anormales de cromosomas (hiperdiploides y no hiperdiploides); casi siempre asociadas a mal pronóstico ya que muchas de estas alteraciones involucran pérdida de material

genómico relacionado con el control de ciclo celular y progresión de la enfermedad, como son las deleciones de los cromosomas 1,13 y 17. Los pacientes con trisomías de los cromosomas impares 1, 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19,21 suelen tener un mejor pronóstico y una tasa mayor de sobrevivencia.

Palabras clave mieloma múltiple; citogenética; translocación; deleción; patogénesis.

ABSTRACT

Introduction: Multiple myeloma (MM) is a disease that is preceded by a previous phase known as monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS); in this latter there are several cytogenetic abnormalities, which allow the progression to MM, among these we find primary rearrangements of the heavy chain gene of the immunoglobulin (IGH), in addition to hyperdiploid cells. **Development:** Chromosomal alterations in MM can be classified into two main groups, those involving the translocations of the IGH locus located on chromosome 14q32 and whose main rearrangements occur between the chromosomal regions 11q13, 16q23, 4p16.3, 6p21, and a second group which is characterized by genomic imbalances. Patients with translocations of the IGH, show a different prognosis depending on the type of chromosomal rearrangement, the t(4; 14)(p16; q32) and t(14; 16)(q32; q23) are associated with a poor prognosis while patients with t(11; 14)(q13; q32) have a good prognosis of the disease in the absence of other genetic abnormalities. Within the genomic imbalances we find deletions, amplifications, and cells with abnormal numbers of chromosomes (hyperdiploids and not hyperdiploid), these almost always associated with poor prognosis since many of these alterations involve loss of genomic material related to cell cycle control and progression of the disease, such as deletions of chromosomes 1,13 and 17. Patients with trisomies of odd chromosomes 1, 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19,21 usually have a better prognosis and a higher survival rate.

Keywords: multiple myeloma; cytogenetics; translocation; deletion; pathogenesis.

Recibido: 19/05/2019

Aceptado: 04/06/2019

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la proliferación de un clon de células plasmáticas malignas que segregan una proteína monoclonal completa o parcial. En esta enfermedad las células plasmáticas dan como resultado una extensa afectación esquelética, con lesiones osteolíticas, hipercalcemia, anemia o plasmacitomas de tejidos blandos.⁽¹⁾ Además, la producción excesiva de inmunoglobulina monoclonal puede resultar en una falla renal y una mayor predisposición a desarrollar infecciones potencialmente mortales debido a la falta de inmunoglobulinas funcionales.⁽²⁾ El mieloma múltiple se da a partir de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) que progresa mediante adquisición de mutaciones adicionales a una malignidad de células B.⁽¹⁾

La incidencia anual de MM es de 4 por cada 100 000 personas, esto representa aproximadamente el 1 % de todas las enfermedades malignas y el 15 % de todas las neoplasias hematológicas.⁽³⁾ La incidencia de MM es menor en las poblaciones asiáticas y se presenta dos veces más en población negra que en la blanca; además el MM es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 1.4:1 y la edad media en el diagnóstico es 65-70 años.^(4,5) Tan solo el 15 % de los pacientes son menores de 50 años.^(2,6,7)

Las causas del MM no son totalmente claras y siguen siendo motivo de investigación, algunos indicios lo relacionan con la radiación. Se ha reportado un mayor riesgo en los agricultores, en particular los que utilizan herbicidas e insecticidas y en personas expuestas al benceno y otros disolventes orgánicos. Sin embargo, el número de casos es pequeño y se necesitan más datos para establecer una relación significativa.^(1,3,8,9)

Se ha sugerido una relación entre MM y enfermedades inflamatorias preexistentes y, en estudios experimentales, se han descrito discrasias de células plasmáticas asociadas con la estimulación prolongada del sistema reticuloendotelial; sin embargo, estudios de casos y controles más recientes no apoyan la idea de la estimulación antigénica crónica en la etiopatogenia de MM.⁽¹⁰⁾

Patogénesis

La diferenciación de las células plasmáticas comienza en los ganglios linfáticos y en el bazo donde las células experimentan cambios en la expresión génica y en las moléculas de la

superficie celular, seguidos de la migración a la médula ósea.⁽¹¹⁾ En el desarrollo de células plasmáticas se alteran los receptores de superficie celular, como consecuencia se genera disfunción de la producción de anticuerpos.⁽¹²⁾ Los cambios en los receptores celulares incluyen la regulación negativa del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, del CD19, CD21 y CD22.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Quizás, las alteraciones más importantes durante el desarrollo del mieloma son la disminución de receptores de células B entre los cuales están BCR, CXCR5 y CCR7.⁽¹⁵⁾

El MM es un proceso de varios pasos, siempre precedido por una fase de GMSI; las células GMSI comparten varias similitudes con las del MM, incluida una prevalencia similar de hiperdiploidía y de los tres reordenamientos primarios de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGH) t(6; 14), t(11; 14) y t(14; 16). Sin embargo, las deleciones del cromosoma 13, las mutaciones del protooncogen *RAS* y las translocaciones de *MYC* son frecuentes en MM.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

El desarrollo de la enfermedad parece requerir un evento inmortalizante, como una translocación primaria de IGH, una activación oncogénica o desregulación de un supresor de tumor, que se produce en el centro germinal durante la recombinación de conmutación o hipermutación somática; que resulta en una expansión descontrolada de células plasmática.^(19,20) En etapas tempranas, las células de mieloma se acumulan en el microambiente de la médula donde el contacto con la matriz extracelular y la interacción con las células de la médula ósea, como osteoblastos, osteoclastos y células estromales, provocan el crecimiento celular y emiten señales de supervivencia, contribuyen a la patogenia y resistencia a la terapia de la enfermedad.⁽²¹⁾

Las células de mieloma muestran complejas anomalías genómicas entre las cuales se encuentran translocaciones, deleciones, amplificaciones y variaciones en el número cromosómico. Dichas anomalías son tal vez el punto más importante para clasificar la enfermedad en niveles de riesgo y dictan en gran medida cómo se tratará al paciente, por ende son de gran importancia.^(22,23) Las investigaciones en citogenética molecular de las células de mieloma han demostrado que casi todos los casos de MM son citogenéticamente anormales.⁽²⁴⁾

Translocaciones del gen IGH

La región cromosómica 14q32 se ha identificado como un sitio recurrente de translocaciones en el mieloma. El punto de corte en 14q32 en MM se localiza dentro de la región de IgH lo cual sugiere que las translocaciones son causadas por la hipermutación somática o recombinación. Los

principales sitios de translocación que implican la región cromosómica del gen IgH están ubicados en los cromosomas y regiones cromosómicas 11q13,4p16, 6p21, y 16q23.^(22,25)

Translocación t(11; 14) (q13; q32)

Está presente en aproximadamente el 20 % de los pacientes con mieloma e implica el gen de la *CICLINA D1*, aunque esta translocación conduce a la regulación positiva o sobreexpresión de esta proteína, su implicación en la oncogénesis de la enfermedad es desconocido.^(26,27) A pesar de las funciones moleculares conocidas de la *CICLINA D1* en el ciclo celular y la proliferación; los tumores con t(11;14) tienen un bajo índice proliferativo y una apariencia morfológica de células plasmáticas maduras o células linfoplasmocíticas que expresan CD20, presentan menores niveles de proteína monoclonal y menor aparición de hiperdiploidía cromosómica; así como mayor supervivencia de los pacientes con esta translocación, siempre y cuando no existan otras anormalidades cromosómicas de mal pronóstico como la delección del cromosoma 13.^(27,28)

Translocación t(4;14)(p16; q32)

Es una translocación críptica que no se detecta fácilmente por cariotipo convencional, y se observa en el 12 % -14 % de los pacientes con mieloma, esta conduce a una desregulación única de dos genes localizados en la región 4p16. El primero es el gen del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (*FGFR3*) localizado en el lado telomérico del punto de interrupción y el dominio MM SET (*MMSET*) localizado en el lado centromérico.^(24,29) La translocación conduce a la activación molecular de la transcripción del gen *FGFR3*, el cual es uno de los cuatro receptores de tirosina quinasa de alta afinidad para FGF. La señalización mediada por FGFR produce un transductor de señal y un activador de la fosforilación de la transcripción de STAT3 y la activación de la proteína quinasa MAPK y, se ha demostrado que tiene potencial oncogénico *in vitro* e *in vivo*.⁽³⁰⁾ La translocación también genera un nuevo gen quimérico *IGH-MMSET* interrumpiendo el gen *MMSET* dentro de su primer intrón, este es crucial en la remodelación de la cromatina, así como en la transformación en MM.⁽³¹⁾ La t(4;14) se asocia a una morfología de las células plasmáticas con un patrón difuso (inmaduro) de cromatina, una mayor incidencia de masa tumoral elevada, acompañada de anomalías en el cromosoma 13.⁽²⁹⁾

Los pacientes con t(4;14) tienen remisiones de corta duración después de las altas dosis de quimioterapia con soporte de células madre, lo cual genera un tiempo más corto de supervivencia, pero se ha demostrado que el pronóstico puede mejorar en pacientes tratados con bortezomib. Además los pacientes con niveles bajos de β 2-microglobulina y altos niveles de hemoglobina en el diagnóstico, experimentan una supervivencia prolongada después del trasplante y terapia con dosis altas de bortezomib.^(29,32)

Translocación t(14;16)(q32;q23)

Las translocaciones que implican el gen *MAF* ubicado en el cromosoma 16 se han descrito en el 5 % -7 % de todos los casos de mieloma. Este es un oncogén que estimula la progresión del ciclo celular y regula positivamente la CICLINA D2. Además, promueve las interacciones patológicas entre las células tumorales y las células del estroma.⁽³³⁾ Estas translocaciones surgen de reordenamientos de IGH con un sitio frágil en el cromosoma 16 y se han asociado con una mayor frecuencia de deleciones en el cromosoma 13, que dan como resultado una enfermedad de alto riesgo en pacientes tratados convencionalmente.⁽³⁴⁾

Translocación t(6;14)(p25; q32)

Esta translocación se ha encontrado en una proporción relativamente baja (2 %) de todos los casos de MM. En esta anomalía se puede hallar altos niveles de mRNA de la ciclina D3.⁽³⁵⁾ Cuando se da esta translocación se observa la desregulación del protooncogén *MUM1*, lo cual se puede identificar por inmunohistoquímica; proporcionando un marcador para la identificación de la transición de BCL-6 positiva (células B del centro germinal) y para la expresión de CD138 característico de inmunoblastos y células plasmáticas. La presencia de esta translocación se ha asociado a una progresión lenta de la enfermedad, pero por su baja presentación los estudios no son concluyentes.^(36, 37)

Deleciones cromosómicas en mieloma múltiple

Las pérdidas de material cromosómico son un evento de suma importancia en MM ya que implican progreso en la enfermedad, además de mal pronóstico.

Aunque las translocaciones de IGH son un rasgo importante y distintivo en muchos casos de MM, existen otras anormalidades cromosómicas también implicadas en la patogénesis y el pronóstico que resultan en cambios en el número de copias cromosómicas. La pérdida del cromosoma 13 es la monosomía más común en MM (40-50 % de los pacientes recién diagnosticados). Esta anomalía muestra una fuerte asociación con t(4; 14) y t(14; 16).⁽³⁸⁾ La delección del cromosoma 17p, que incluye la pérdida del gen *TP53*, presenta una frecuencia más baja (5-10 % del MM recién diagnosticado), pero su influencia pronóstica parece ser más importante, ya que implica la pérdida la proteína central en la regulación del ciclo celular de la p53.^(39,40)

Delección del cromosoma 13

Las primeras alteraciones genéticas específicas asociadas con significación pronóstica en MM fueron anomalías cromosómicas del 13, asociados con supervivencia más corta. Las delecciones del cromosoma 13 están presentes en aproximadamente la mitad de todos los casos de MM. Además se ha determinado que son en su mayoría monosomías y en menor frecuencia delecciones, 85 % y 15% respectivamente. No se ha observado diferencias para el pronóstico en la presencia de la una u otra anomalía.^(35,41) Igualmente, estas se encuentran altamente asociadas con otras alteraciones genéticas de alto riesgo como la t(4; 14)(p16; q32), en la cual se ha identificado hasta en el 90 %, la delección del cromosoma 13.^(35,42) El impacto en la enfermedad está dado por la pérdida del gen del Retinoblastoma, el cual es uno de los principales genes de supresión tumoral que permite en su ausencia el aceleramiento del ciclo celular.⁽⁴³⁾ En los pacientes con GMSI no es frecuente dicha anomalía, pero cuando se hace evidente existe alto riesgo de progresión a MM.⁽⁴⁴⁾

Los pacientes con delección (13q14) tienen más probabilidad de padecer enfermedad avanzada, además de poseer niveles séricos de β 2-microglobulina altos y mayor porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, que aquellos pacientes sin delecciones de la región cromosómica 13q14 en el análisis por FISH. Además, los pacientes con delección (13q14) tienen una tasa significativamente menor de respuesta a la quimioterapia y una supervivencia global más corta, hasta 3 veces menos que aquellos sin la delección.^(29,45)

Deleción del cromosoma 17p13

La deleción del cromosoma 17p13 es el factor citogenético más importante para el pronóstico de los pacientes con MM. En la deleción del 17p13 se pierde el gen supresor de tumor *TP53* y se genera inestabilidad genómica. La proteína P53 es esencial en la respuesta a daños en el ADN, esta característica puede estar asociada a metástasis, al representar una forma de MM más agresivo, con mayor prevalencia de enfermedad extramedular e implicaciones incluso en el sistema nervioso central, además de presentar altos niveles de calcio sérico.^(40,45)

Esta deleción se observa en el 10 % de los pacientes con MM, aproximadamente, y se asocia con mal pronóstico ya que la supervivencia global es mucho más corta a pesar del uso de nuevas combinaciones de fármacos y trasplante de médula ósea.^(1,24) En contraste con las translocaciones que implican la región 14q32, la deleción del 17p se considera como un evento secundario adquirido principalmente durante la evolución de la enfermedad.⁽⁴⁶⁾

Deleción del cromosoma 1p

La deleción en el brazo p del cromosoma 1 se observa en aproximadamente el 30 % de los pacientes con MM y se asocia con una enfermedad de pronóstico adverso.⁽⁴⁷⁾ Las regiones frecuentes delecionadas son 1p12, 1p32. En la región 1p12 se encuentra el gen *FAM46C* el cual es un supresor tumoral, cuya expresión se ha correlacionado con proteínas ribosómicas y factores de iniciación y elongación en la traducción de proteínas. La región 1p32.3 contiene los genes *CDKN2C* y *FAFI* que pueden estar implicados en la proliferación y supervivencia de las células tumorales de MM.⁽⁴⁸⁾ El gen *CDKN2C* es un inhibidor de la quinasa 4 dependiente de ciclina implicado en la regulación negativa del ciclo celular; mientras que el gen *FAFI* codifica una proteína implicada en la iniciación y mejora de la apoptosis a través de la vía Fas; lo cual sugiere que la deleción 1p.^(49,50)

Amplificación del brazo q del cromosoma 1

La duplicación del brazo largo del cromosoma 1 está presente en alrededor del 40 % de los pacientes con MM, además se sabe que tiene un efecto adverso sobre la supervivencia global de los pacientes.⁽⁵¹⁾ Aunque los genes encontrados en 1q todavía no se han explorado completamente, se ha identificado un segmento mínimamente amplificado entre las regiones

cromosómicas 1q21.1 y 1q23.3 que contiene una gran cantidad de genes, entre estos existen varios candidatos relacionados con la patogenia del MM: *CKS1B*, *ANP32E*, *BCL9*, y *PDZK1*. De estos el gen, *ANP32E*, produce una proteína que está implicada en la remodelación de la cromatina y la regulación transcripcional, lo cual puede conducir a un incremento en la proliferación celular. ⁽⁵²⁾ Otro gen candidato en la patogénesis del MM es el *CKS1B* cuyo producto génico interactúa con quinasas dependientes de ciclina y es importante en la progresión del ciclo celular. ^(53,54)

La amplificación del brazo q del cromosoma 1 también parece ser un mecanismo importante como causa de la delección del cromosoma 17p y proporciona evidencia para un nuevo mecanismo que genera enfermedad de alto riesgo, ya que al parecer hay un salto de material genético desde esta región al cromosoma 17 que genera el desplazamiento del material genético allí presente. ⁽⁵⁵⁾

Alteraciones numéricas en el mieloma múltiple

Los pacientes con MM se pueden agrupar en dos categorías de acuerdo con el número cromosómico evaluado por cariotipo, el grupo hiperdiploide con más de 46 cromosomas y el grupo no hiperdiploide, compuesto de (hipodiploide menos de 46 cromosomas además de los cercanos a la tetraploidia con un número de cromosomas cercano a 74. ⁽²⁾

Cariotipos con hiperdiploidía

La hiperdiploidía se define como un número de cromosomas entre 48 y 74, en el MM se caracteriza por múltiples ganancias cromosómicas, principalmente trisomía de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, y 21. ⁽⁵⁶⁾

El mecanismo subyacente de esto no se conoce, pero una hipótesis sugiere que la ganancia de múltiples cromosomas se produce durante una mitosis catastrófica, en lugar de ganancias a través del tiempo. Casi la mitad de las GMSI y MM son hiperdiploides mientras que solo unos pocos tumores hiperdiploides tienen una translocación primaria coexistente de la IgH. ⁽³⁵⁾ Los tumores con hiperdiploidía presentan alta expresión de genes asociados a la proliferación celular, además de genes implicados en vías de señalización como la vía del factor de necrosis tumoral y genes relacionados con el control del ciclo celular, estos últimos de gran importancia ya que son los que

definen un mejor diagnóstico en el paciente; excepto cuando hay alteraciones citogenéticas adversas coexistentes como la delección del cromosoma 17p, t(4; 14) y la ganancia de (1q) que disminuye la supervivencia en los pacientes con MM.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

Cariotipos hipodiploides

Los cariotipos hipodiploides se asocian con una menor supervivencia global, y los clones anormales observados en este grupo incluyen hipodiploidia, pseudodiploides o variantes casi tetraploides. Generalmente siempre están asociados con alteraciones estructurales, principalmente a la t(11;14) y t(4;14).⁽⁶⁰⁾ Los cariotipos casi tetraploides (4n) parecen ser duplicaciones de células que tienen cariotipos pseudodiploides o hipodiploides. Los cromosomas que con más frecuencia se pierden son 13, 14, 16 y 22.⁽⁶⁰⁾

El MM se caracteriza por una gran variabilidad genómica, entre las cuales se encuentran anormalidades numéricas especialmente por la monosomías de los cromosomas 13 y 17, y estructurales que involucran el gen IGH todo esto asociado a diferentes estadios de la enfermedad.

El MM es una enfermedad en la que las alteraciones citogenéticas tienen un gran impacto tanto en el pronóstico como el tratamiento, ya que muchas de estas son marcadores de progresión de la enfermedad. Con el uso de la citogenética convencional y molecular se detectan delecciones de regiones cromosómicas relacionados con el control del ciclo celular, así como alteraciones estructurales muy importante en la progresión y pronóstico de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Donnell E, Cottini F, Raje N, Anderson K. Myeloma. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. Williams Hematology. 9th ed. New York:Mc Graw Hill; 2016. p. 1733–72.
2. San Miguel J, Bladé J. Multiple myeloma. In: Hoffbrand V, Higgs DR, Keeling DM, Mehta AB. Postgraduate Haematology. 7th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2016. p. 577–98.

3. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al; eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2016. p. 241–58.
4. Gebregziabher M, Bernstein L, Wang Y, Cozen W. Risk patterns of multiple myeloma in Los Angeles County, 1972-1999 (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(7):931–8.
5. Brown LM, Linet MS, Greenberg RS, Silverman DT, Hayes RB, Swanson GM, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S. *Cancer*. 1999;85:2385–90.
6. Morgan GJ, Davies FE LM. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother*. 2002;56:226–34.
7. Corso A, Klersy C, Lazzarino M, Bernasconi C. Multiple myeloma in younger patients: the role of age as prognostic factor. *Ann Hematol* 1998;76:67-72.
8. Khuder SA, Mutgi AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med*. 1997;32:510–16.
9. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers. *Cancer Causes Control*. 2007;18:1209–26.
10. Raposo A, Peixoto D BM. Monoclonal gammopathy and rheumatic diseases. *Acta Reum Port*. 2014;39:12–8.
11. Chng WJ, Bergsagel PL. The molecular biology of multiple myeloma. In: Provan D, Gribben JG, eds. *Molecular Hematology*. 3rd ed. Oxford: Wiley Blackwell ; 2011. p. 127–38.
12. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P. KUBY. *Inmunología*. 7a ed. Mexico: Mc Graw Hill; 2013. p. 385–414.
13. Chesi M, Bergsagel PL. Pathogenesis of Multiple Myeloma. In: *Multiple Myeloma Diagnosis and Treatment*. New York:Springer; 2014. p. 35–46.
14. Seet CS, Crooks GM. Lymphopoiesis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. *Williams Hematology*. 9th ed. New York:Mc Graw Hill; 2016. p. 1149–58.

15. Calame KL. Plasma cells: Finding new light at the end of B cell development. *Nat Immunol.* 2001;2:1103.
16. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Richard B, et al. Consistently precedes multiple myeloma: a prospective study Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2014;113(22):5412–7.
17. Bianchi G, Munchi N. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood.* 2015;125:3049–58.
18. van de Donk NWCJ, Mutis T, Poddighe PJ, Lokhorst HM, Zweegman S. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int J Lab Hematol.* 2016;38:110–22.
19. Pardoll DM. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(10):252–64.
20. Kuehl WM BP. Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:175–187.
21. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:585.
22. Jimenez C, Acevedo M, Corchete L, Castillo D, Ordoñez G, Sarasquete M, et al. A next-generation sequencing strategy for evaluating the most common genetic abnormalities in multiple myeloma. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):99–106.
23. Cagnetta A, Lovera D, Grasso R, Colombo N, Canepa L, Ballerini F, et al. Mechanisms and Clinical Applications of Genome Instability in Multiple Myeloma. *Biomed Res.* 2015; 2015:1–8.
24. Hu Y, Chen W, Chen S, Huang Z. Cytogenetic abnormality in patients with multiple myeloma analyzed by fluorescent in situ hybridization. *Oncol Targets Ther.* 2016;9:1145–9.
25. Walker B, Wardell C, Johnson D, Kaiser M, Begun D, Dahir N, et al. Characterization of IGH locus breakpoints in multiple myeloma indicates a subset of translocations appear to occur in pregerminal center B cells. *Blood.* 2013;121,(17):3413–9.

26. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet.* 2011;204(1):3–12.
27. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson K, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955-62
28. Robillard N, Garand R, Moreau P, Pineau D. Brief report CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t (11 ; 14) in multiple myeloma. *Cell.* 2003;102(3):1070–1.
29. Gorczyca W. Plasma cell neoplasms. In: Gorczyca W. *Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Hematopathology.* 3rd ed. New York: CRC Press; 2014. p. 359–81.
30. Kalff A, Spencer A. The t(4;14) translocation and FGFR3 overexpression in multiple myeloma: prognostic implications and current clinical strategies. *Blood Cancer J.* 2012;2(9):e89.
31. Xie Z, Chng WJ. MMSET: Role and therapeutic opportunities in multiple myeloma. *Biomed Res Int.* 2014;2014:6–10.
32. Moreau P, Attal M, Garban F, Hulin C, Facon T, Marit G, et al. Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma. Long-term follow-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials. *Leukemia.* 2007 Sep;21(9):2020-4.
33. Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. *Int J Hematol.* 2013 Mar;97(3): 313–23.
34. Jacobson S, Eggert J, Smith K, Rosenzweig T. Cytogenetics: Oncology nurses in advanced practice decipher del(13q14) and t(14:16). *Clin J Oncol Nurs.* 2012;16(6):221-5.
35. Prideaux SM, Conway O'Brien E, Chevassut TJ. The genetic architecture of multiple myeloma. *Adv Hematol.* 2014;2014:864058.
36. Yoshida S, Nakazawa N, Iida S, Hayami Y, Sato S, Wakita A, et al. Detection of MUM1/IRF4-IgH fusion in multiple myeloma. *Leukemia.* 1999 May; 13(11):1812–6.
37. Heintzel D, Zojer N, Schreder M, Strasser-Weippl K, Kainz B, Vesely M, et al. Expression of MUM1/IRF4 mRNA as a prognostic marker in patients with multiple myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):441–5.

38. Besse L, Sedlarikova L, Greslikova H, Kupska R, Almasi M, Penka M, et al. Cytogenetics in multiple myeloma patients progressing into extramedullary disease. *Eur J Haematol.* 2016;97(1):93–100.
39. Hideshima T, Cottini F, Nozawa Y, Seo H-S, Ohguchi H, Samur MK, et al. p53-Related Protein Kinase Confers Poor Prognosis and Represents a Novel Therapeutic Target in Multiple Myeloma. *Blood.* 2017 Mar 9;129(10):1308-19
40. Herrero A, Rojas E, Misiewicz-Krzeminska I, Krzeminski P, Gutiérrez N. Molecular Mechanisms of p53 Deregulation in Cancer: An Overview in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2003.
41. Zang M, Zou D, Yu Z, Li F, Yi S, Ai X, et al. Detection of recurrent cytogenetic aberrations in multiple myeloma: A comparison between MLPA and iFISH.. *Oncotarget.* 2015 Oct;6(33):34276-87.
42. Egan P, Drain S, Conway C, Bjourson AJ, Alexander HD. Towards stratified medicine in plasma cell myeloma. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1–21.
43. Liu H, Ding L, Shen Y, zhong F, Wang Q, Xu X. RBQ3 participates in multiple myeloma cell proliferation, adhesion and chemoresistance. *Int J Biol Macromol.* 2016;91:115–22.
44. Mikulasova A, Wardell C, Murison A, Boyle E, Jackson G, Smetana J, et al. The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma. *Haematologica.* 2017;102(9):1617–25.
45. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Adv Hematol.* 2017;2017:1-11.
46. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al. Long-term analysis of the ifm 99 trials for myeloma: Cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1949–52.
47. Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V, Roussel M, Caillot D, Marit G, et al. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients. *Leukemia.* 2013;28:675–9.
48. Chapman M a, Lawrence MS, Keats JJ, Cibulskis K, Sougnez C, Schinzel AC, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature.* 2013;471(7339):467–72.

49. Leone PE, Walker BA, Jenner MW, Chiecchio L, Protheroe RKM, Johnson DC, et al. UKPMC Funders Group Deletions of CDKN2C in Multiple Myeloma: Biological and Clinical Implications. *Clin Cancer Res* 2009;14(19):6033–41.
50. Chavan SS, He J, Tytarenko R, Deshpande S, Patel P, Bailey M, et al. Bi-allelic inactivation is more prevalent at relapse in multiple myeloma, identifying RB1 as an independent prognostic marker. *Blood Cancer J.* 2017;7(2):e535.
51. Jian Y, Chen X, Zhou H, Zhu W, Liu N, Geng C, et al. Prognostic Impact of Cytogenetic Abnormalities in Multiple Myeloma: A Retrospective Analysis of 229 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(19):e3521.
52. Walker B a, Leone PE, Chiecchio L, Dickens NJ, Jenner MW, Boyd KD, et al. A compendium of myeloma associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood.* 2010;116(15):56–65.
53. Yu W, Guo R, Qu X, Qiu H, Li J, Zhang R, et al. The amplification of 1q21 is an adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma in a Chinese population. *Onco Targets Ther.* 2016 Jan 12;9:295-302
54. Chakraborty R, Gertz MA. +1q: Amplifying the Bad Genes in Myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2017 Aug;58(58):1771-73.
55. Sawyer JR, Tian E, Heuck CJ, Epstein J, Johann DJ, Swanson CM, et al. Jumping translocations of 1q12 in multiple myeloma: A novel mechanism for deletion of 17p in cytogenetically defined high-risk disease. *Blood.* 2014 Apr. 123(16):2504–12.
56. Demchenko Y, Roschke A, Chen WD, Asmann Y, Bergsagel PL, Kuehl WM. Frequent occurrence of large duplications at reciprocal genomic rearrangement breakpoints in multiple myeloma and other tumors. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(17):8189–98.
57. Robiou du Pont S, Cleynen A, Fontan C, Attal M, Munshi N, Corre J, et al. Genomics of Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):963-67. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.6705ff.
58. Chng WJ, Kumar S, VanWier S, Ahmann G, Price-Troska T, Henderson K, et al. Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling. *Cancer Res.* 2007;67(7):2982–9.

59. Pawlyn C, Melchor L, Murison A, Wardell CP, Brioli A, Boyle EM, et al. Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations. *Blood*. 2015;125(5):831–40.
60. Van Wier S, Braggio E, Baker A, Ahmann G, Levy J, Carpten JD, et al. Hypodiploid multiple myeloma is characterized by more aggressive molecular markers than non-hyperdiploid multiple myeloma. *Haematologica*. 2013;98(10):1586–92.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido por igual a la realización del manuscrito.