

# Mieloma múltiple (por Norma Gutiérrez, U. Salamanca)

Resumen por Mauricio Lema Medina

## Generalidades

El mieloma múltiple (MM) es la segunda hemopatía maligna más frecuente, con una incidencia de 4-7 pacientes por 100.000/año. En Europa se estima que hay unos 60.000 pacientes con la enfermedad. La incidencia de MM aumenta con la edad con 80% de los pacientes mayores de 60 años y tan sólo 15% menores de 50 años de edad. El MM es una neoplasia de células B en el último estadio de diferenciación, asociada a la producción de una proteína monoclonal y con evidencia de lesión de órganos como el hueso. De hecho, las lesiones óseas del MM son características de esta enfermedad y no se observan con frecuencia en ninguna otra neoplasia hematológica. El MM fue descrito en 1844 con el caso de Mr. Alexander McBean que tenía dolores óseos y chasquido torácico (fracturas). En este paciente fue que el Dr. Bence-Jones encontró muchas proteínas en la orina. En la autopsia se observó fragilidad ósea y células "extrañas".

El diagnóstico de MM requiere de varios elementos clínicos: 1. Paraproteíнемia (proteína M), 2. Infiltración de células plasmáticas en la médula ósea (más de 10%) y 3. La presencia de afectación orgánica que se epitomiza con el acrónimo inglés CRAB para indicar la HiperCalcemia, daño Renal, Anemia, así como las lesiones óseas - (Bone, en inglés). La presencia de monoclonalidad y paraproteinemia SIN lesiones de órgano NO constituyen MM, sino que se trata de gammopatías monoclonales de significancia incierta (MGUS, por sus siglas en inglés), y no deben ser tratadas. De hecho, se está perfilando el concepto de que el MM es el extremo más agresivo de un continuo que se inicia con MGUS y evoluciona a mieloma en evolución (Smoldering Multiple Myeloma, o SMM) hacia el MM. El tumor está constituido por células plasmáticas (células linfoides, con núcleos excéntricos, con halo blanco perinuclear, altamente características), CD138+. Las lesiones óseas son casi exclusivamente líticas. El curso clínico del MM es muy heterogéneo con una supervivencia mediana de 30 meses. Sin embargo, algunos pacientes tienen una evolución fulminante de unos pocos meses, en tanto que otros viven hasta 10 años o más. Esta heterogeneidad sugiere que en la entidad nosológica MM engloba diferentes condiciones con comportamiento clínico desigual por razones que no son entendidas. Se especula que esta heterogeneidad es explicable por alteraciones genéticas, desregulación de la expresión génica, modificaciones epigenéticas, miRNA, interacciones de la CP con el microambiente medular, etc.

## Alteraciones genómicas de la células plasmáticas en MM

### *Es difícil aislar células de MM puras para su estudio*

La infiltración de la MO por células de MM es mucho más baja que en otras enfermedades hematológicas. Esto hace difícil el estudio del MM, pues las muestras de MM en MO están contaminadas por células no tumorales. Las técnicas de separación de células plasmáticas requieren estrategias sofisticadas. Otro problema para el estudio del MM es que son células maduras que tienen una rata de división lenta. Eso hace que el estudio cromosómico del MM sea difícil. Además, muchas de las translocaciones del MM son ocultas desde la perspectiva de la citogenética convencional (como veremos más adelante). Hubo que esperar a que aparecieran las técnicas de FISH y CGH que no precisan metafases para poder perfilar mejor las anormalidades genómicas del MM. Con estas técnicas se ha logrado establecer que hay muchas pérdidas y ganancias de material genético en los diferentes cromosomas y, además, hay muchas translocaciones. El MM se parece más a un tumor sólido que a una neoplasia hematológica en estos aspectos.

### ***Translocaciones frecuentes en MM***

Las translocaciones más frecuentemente encontradas afectan al cromosoma 14 (donde está el gen pesado de la inmunoglobulina, denominado IGH), e incluyen t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(11;14) que involucran los genes FGFR3/MMSET, C-MAF, MAFB, y Ciclinas D1, respectivamente. Las translocaciones que comprometen el cromosoma 14 son frecuentes, y se encuentran en hasta el 40% de los pacientes con MM. Las translocaciones t(4;14) y t(14;16) son crípticas y no se observan en el cariotipo convencional.

***La hiperdiploidía es un factor de BUEN pronóstico en MM, el 1q+ es un factor pronóstico adverso, la monosomía aislada de Cromosoma 13 no afecta el pronóstico.***

La ploidía del MM influye en pronóstico. Los MM hiperdiploides tienen mejor pronóstico que los hipodiploides. La ganancia del brazo largo del cromosoma 1 es la anormalidad citogenética más común en MM, y es de mal pronóstico. Las monosomías del 13 son la segunda anormalidad más común en el MM (en la CLL las pérdidas del cromosoma 13 son parciales, en MM se tiende a perder TODO el cromosoma). Los pacientes con monosomía del 13 tiene delección de RB. La monosomía del cromosoma 13 en ausencia de otras anormalidades NO confiere pobre pronóstico.

***La pérdida de p53 (ie, 17q-) indica el peor pronóstico en MM***

La alteración de peor pronóstico en el MM es la pérdida del p53, que se observa en tan sólo el 7% de los pacinetes con MM. El mecanismo de pérdida de p53 en MM parece incluir su delección. La mutación del p53 es rara en MM. La pobre expresión de p53 se asocia a MM extramedular.

***La t(4;14) y, posiblemente, la t(14;16) confieren mal pronóstico en MM***

Las t(4;14) es un factor pronóstico adverso. La t(11;14) no confiere mal pronóstico. La t(14;16) tiene pobre pronóstico cuando se trata con quimioterapia convencional, pero no así cuando se tratan con trasplante. Se han observado que hay asociación de varias anormalidades cromosómicas. La ganancia 1q junto con translocaciones de mal pronóstico de las IGH (t(4;14)) y la pérdida de p53 confieren más mal pronóstico que cada una por aparte. Sin embargo, esas mismas anormalidades en presencia de hiperdiploidía atenúan su impacto pronóstico adverso. Es así que se observa que los pacientes con translocación de mal pronóstico de IGH (t(4;14) que simultáneamente exhiben trisomías de cromosomas tienen mejor pronóstico de lo esperado (incidentalmente, las trisomías en mieloma suelen ser de los cromosomas impares).

***¿Qué nuevas herramientas tenemos para estudiar la célula mielomatosa?***

High Throughput Genomic Technologies (tecnologías genómica de alto desempeño) son estrategias que permiten interrogar miles de moléculas al mismo tiempo por los microarreglos. Son útiles para la comprensión de las redes de interacción biomolecular a la escala global. Pero son dispendiosas y requieren de análisis bioinformáticos complejos.

### **Técnicas de análisis del genoma en MM**

Se estudian con SNP arrays parecido a un CGH, y WGS (secuenciación de todo el genoma). Se esperaba mucho de los WGS en MM ya con esta técnica se detectó la mutación de BRAF en prácticamente todos los pacientes con tricoleucemia; la mutación del MYD88 en casi todos de los pacientes con Macroglobulinemia de Waldenstrom. También por WGS se descubrió la mutación de SF3B1 en el 15% de los pacientes con CLL, etc. Por WGS no se encontró ninguna mutación típica de mieloma. Se encuentran mutaciones en KRAS, NRAS, BRAF con frecuencias no superiores a 4%, así como mutaciones en factores de coagulación de significancia desconocida. Pero no hay ninguna mutación recurrente característica de MM.

### ***Hay varios subclones de MM desde el inicio de la historia natural, con un patrón de evolución darwiniano (en rama)***

Los que sí se ha visto en estas técnicas es que en la médula ósea del MM hay la coexistencia de varios subclones que compiten entre sí durante las diferentes fases de la historia natural de la enfermedad. Esto indica que los subclones están presentes durante el diagnóstico, y hay períodos de expansión y regresión según diferentes situaciones que no están esclarecidas. Se identifican tres tipos de patrones de evolución genómica. El 1. Genoma estable: la recaída es idéntica al diagnóstico en 1/3 de los pacientes. El 2. Evolución lineal, con adquisición de nuevas alteraciones al progresar. El 3. Evolución en ramas, con múltiples subclones que se activan o inactivan como ya se describió.

### **El transcriptoma del MM**

El transcriptoma se estudia con RNA microarrays y otras técnicas. Dependiendo de las alteraciones citogenéticas y las translocaciones van a dar origen a perfil de expresión genética que refleja esas pérdidas o ganancias. En general, ***prácticamente TODOS los MM tienen una alta expresión de las Ciclina D (o D1 o D2 o D3, pero alguna)***. Fuera de la translocación 11;14 no se entiende el mecanismo de sobre-expresión de Ciclinas en los pacientes con MM que no la tienen. Se han intentado hacer clasificaciones pronósticas con estas diferentes técnicas, pero la conferencista no cree mucho en ellas porque los genes entre los diferentes grupos NO coinciden entre sí.

### **Hay mayor metilación del DNA en la t(4;14), posiblemente por la MMSET**

La metilación de todo el genoma también se está estudiando. Los mielomas con t(4;14) tienen mayor metilación, posiblemente por el gen MMSET que es una metil-transferasa.

### **Regulación post-transcripcional**

Se estudia por arrays de exones, secuenciación de RNA y arrays de miRNA. Hay perfiles de expresión de miRNA pueden ser características de diferentes subgrupos de MM. La t(4;14) tienen perfil de expresión de los miRNA que permiten diferenciarlos de otros. En cuanto a la función, algunos miRNA como miR-192, 215 y 194 que afectan el loop p53/MDM2 (así como el miR-214, por intermedio de una proteína intermedia). Sólo 7% del 20% de los MM de alto riesgo pueden explicarse por

expresión disminuida de p53. Se postula que otros pacientes de alto riesgo inactivan su p53 por medio de los miRNAs arriba mencionados.

### ***Promenade...***

Pasa la expositora a describir la ruta clínica de un paciente con mieloma múltiple: sospecha diagnóstica, presencia de paraproteínas en suero y sangre, médula ósea, con inmunofenotipo. En vez de proceder con citogenética convencional, se en Salamanca realizan FISH con sondas específicas para detectar t(4;14), t(14;16), y p53. Con esta estrategia se pueden perder cariotipos complejos o hipodiploides sin alteraciones del IGH o p53, pero esa combinación es muy rara. Últimamente, se están adicionando estudios del cromosoma 1 (la pérdida de 1p- y 1q+ son de mal pronóstico).

### **Cómo se diferencia la MGUS del MM?**

A nivel genético no hay muchas diferencias entre el MGUS y el MM. La célula clonal del MGUS es similar a la MM. En pacientes con MGUS sólo 40% de las células plasmáticas tienen las anormalidades clonales específicas de MM, en tanto que prácticamente la totalidad de las células plasmáticas en MM tienen las anormalidades clonales que lo caracterizan. Por CGH no hay manera de separar MGUS de MM. En resumen, la evolución del MM no es lineal. Hay varios clones que se originan, y que un clon dominante al estilo darwiniano explica la evolución clínica. Recientemente, se ha informado que la firma genética de MYC es más alta en MM que en MGUS.

### **Cómo actúa el microambiente medulas sobre la células mielomatosa?**

Se ha observado que la interacción ente la célula mielomatosa y su microambiente es esencial para la patogenia del MM. Muestra varias diapositivas que ofuscan por su complejidad. El ejemplo más importante entre esta interacción tiene que ver con la lesión ósea. Las lesiones óseas de MM tienen componentes de formación y resorción óseas. La células MM como RANKL causa resorción ósea, y también secreta el DKK-1 que inhibe la formación del osteoblastos, causando un impacto adicional que favorece las lesiones líticas.

### **Tratamientos de MM**

Ha habido un gran cambio en los tratamientos del MM, desde la era del melfalán en 1960. En los 1970's se estableció la sinergia del melfalán con glucocorticoides. En los 1990's se mejoró la supervivencia de los pacientes con trasplante autólogo. En este siglo han aparecido otros agentes: talidomida, bortezomib, lenalidomida, bendamustina. Los fármacos eficaces en MM son relativamente inespecíficos en su mecanismo de acción (los medicamentos específicos como los anti FGFR3 han sido ineficaces). Se ha mejorado la OS de pacientes con MM de 2-3 años a 5-6, pero sigue siendo incurable. Habla sobre el futuro, y menciona la importancia potencial que pueden tener los anticuerpos monoclonales como el anti CD138 que tiene resultados interesantes.