# INTRODUCCIÓN

## Mieloma múltiple

### Epidemiología, origen y progresión a mieloma múltiple

El Mieloma Múltiple (MM) es un tipo de neoplasia hematológica englobada dentro del grupo de las gammapatías monoclonales, caracterizada por una proliferación aberrante de células plasmáticas (CPs) monoclonales, y su acumulación en la médula ósea (MO). (1). El MM abarca el 1% de todos los cánceres, y es el segundo cáncer hematológico más prevalente después del linfoma no-Hodgkin. En occidente se ha estimado una incidencia de 5 casos por 100.000 habitantes. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 66-70 años, aunque un 37% tienen de 65 años.(2).

El desarrollo de una célula plasmática sana, comienza con la diferenciación de una célula madre hematopoyética de la MO. En los órganos linfáticos primarios las células B inmaduras sufren la recombinación V(D)J, mediante la cual reordenan los segmentos génicos correspondientes a las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas, lo que genera la variabilidad de receptores caracteríticos de estas células . Posteriormente, las células B inmaduras migran a los órganos linfoides secundarios, donde se enfrentan a distintos antígenos y sufren la hipermutación somática y la recombinación de cambio de clase, para aumentar su especificidad por ellos. En los órganos linfoides secundarios, el centro se van diferenciando a centroblastos, células de memoria, plasmablastos y a células plasmáticas en la etapa terminal. Se cree que la mayoría de neoplasias de células B, se originan en los pasos asociados a estos órganos linfoides periféricos, y en particular el MM, a nivel del centro post-germinal. Los eventos concretos que podrían afectar, se asocian con el reordenamiento e hipermutación del gen codificante de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH). (3).Las rupturas de doble cadena del ADN que se dan en este proceso, pueden ser las causantes de modificaciones aberrantes que deriven en MM. (1).

Liang et al. propone la existencia de más de un origen mielomagénico, al encontrar dos subpoblaciones de células progenitoras malignas, que se clasificaron como tipo I y tipo IX (según el índice de pluripotencialidad). Las del tipo IX poseían más características de células madre, respecto a las del tipo I, lo que se correlacionaba con un mayor índice de malignidad. (4). Esto último concuerda con el auge de la teoría de la célula madre tumoral, que también tiene cabida en el MM. Las células madre de MM (MMSC, por sus siglas en inglés) se caracterizan por generar células hijas de MM de forma continua, así como mantener su balance, mediante división celular simétrica y asimétrica respectivamente. La alta heterogeneidad clonal de CPs malignas, así como las recaídas y el peor pronóstico posterior, pueden ser probablemente derivados del desarrollo del MM a partir de distintas MMSCs, que han ido adquiriendo nuevas alteraciones genéticas. (3). Independientemente del nivel de pluripotencialidad (tipo I y tipo IX), se han encontrado ciertas firmas genéticas comunes, asociadas a etapas muy tempranas del desarrollo de malignidad, como es el caso de las mutaciones en el gen IFITM2. Este codifica para el interferón tipo I, que responde ante infecciones virales, activando la secreción de interleucina 6 (IL-6). . (4).

Sea como fuera, las células plasmáticas pretumorales recién diferenciadas migrarán a la MO de nuevo, donde se expandirán para originar una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), un estadio premaligno de la enfermedad. La GMSI se clasifica según qué tipo de cadena pesada de inmunoglobulina se secreta, siendo la más frecuente la IgG (70%), seguida de la IgM (15%) eIgA (12%) A partir de aquí, la evolución consistirá en un proceso de adquisición de nuevos eventos *driver* y *passenger*, que otorgarán ventajas en la progresión subclonal del MM. (5,6). Se han identificado dos posibles rutas responsables de la transición del estadio premaligno al MM, aunque no se conocen con seguridad. Una ruta no-hiperdiploide, caracterizada por translocaciones del locus IgH (14q32), y otra hiperdiploide, que son por lo general mutuamente excluyentes. (3).

### Estadios de la enfermedad y manifestaciones clínicas

Los criterios clínicos seguidos para clasificar y diagnosticar las fases de la progresión de la enfermedad, han sido establecidos por el *International Myeloma Working Group* (IMWG). (8,9). A modo de resumen:

* **GMSI**: Estadio premaligno caracterizado por < 10% de CPs en la MO, y la ausencia de signos definitorios de MM,donde se incluyen los referidos como CRAB y que se detallan en la Tabla 1.. No obstante, sí se puede observar una concentración en suero de proteína-M < 3g/dL. Existen tres tipos de GMSI según se secrete o no inmunoglobulina M, o produzca solo cadenas ligeras inmunoglobulinas. El tipo no productor de IgM (No-IgM GMSI), y el productor de cadenas ligeras (CL-GMSI), son los que pueden progresar a MM. En concreto un 80% de los MM provienen del No-IgM GMSI, mientras que el 20% proviene del CL-GMSI. (7,8). La GMSI aparece 2 veces más en hombres que en mujeres, y 3 veces más en pacientes de descendencia africana. Es curioso que aun con esta predisposición, la tasa de progresión a MM se mantiene igual en ambas razas. (5).
* **MM quiescente (MMQ)**: Se trata de un estadio intermedio entre la GMSI y el MM, en donde el riesgo de progresión aumenta considerablemente, del 0,5-1% por año en la GMSI, al 10% a los 5 años postdiagnóstico en MMQ. Al igual que en la GMSI, no presenta signos CRAB, pero la concentración de proteína-M en suero es > 3g/dL, y las CPs en la MO > 10%. Aunque A nivel clínico similare a la GMSI, (8). (9). o en 2014, se estableció la necesidad de encontrar biomarcadores que puedan prever grupos de mayor riesgo de progresar, y tratarlos con anticipación. (8). Actualmente se han establecido nuevos subgrupos basados en variaciones moleculares y fisiológicas, con especial atención en definir el grupo de alto riesgo de progresión del MMQ. . (10).
* **MM**: Estadio maligno, reconocido por tener una proporción de CPs clonales en la MO > 10%, y cualquier manifestación de CRAB. (10). No obstante, se considera que se requiere tratamiento cuando la proporción de CPs clonales en la MO > 60%, aunque el paciente no smanifieste ninguno de los signos CRAB. (8).
* **Leucemia de Células Plasmática (LCP)**: Es una discrasia muy agresiva y rara de CPs, denominada LCP secundaria (LCPS), cuando procede de la progresión del MM. Originalmente, se diagnosticaba LCP con > 20% de CPs circulantes, y un contaje absoluto mayor de 2 . 109 CPs/L en sangre periférica. Pero actualmente existen evidencias de pacientes que no cumplen estos umbrales (> 5% CPs), y aun así sufren pronósticos similares a esta enfermedad, por lo que se espera una próxima actualización por parte del IMWG. La LCPS está aumentando su prevalencia, en parte, por la presión selectiva impuesta por las múltiples terapias actuales, que aunque han mejorado la supervivencia global, continúa siendo devastadora, con solo un 28% de supervivencia a los 4 años postdiagnóstico. (11).

El acrónimo **CRAB**, toma sus siglas de los signos clínicos () que lo constituyen: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, y lesiones osteolíticas. Históricamente, solo se tenía en cuenta la posesión de, al menos, una de estas manifestaciones para decidir si era necesario aplicar tratamiento. Hoy día existen un montón de biomarcadores que tienen también en cuenta a los MM asintomáticos. (1).

La presencia de **lesiones óseas** afecta a más del 80% de los pacientes, a los que se le diagnostica con Enfermedad Ósea relacionada con MM (EOMM). Esta es el resultado de la interacción entre el aumento en la proliferación y activación de los osteoclastos, una supresión de los osteoblastos, y un microambiente inmunosupresor en la MO, lo que provoca la reabsorción del hueso.

La **hipercalcemia** es la complicación metabólica más común en el MM, se presenta en un 15-20% de los pacientes en el momento del diagnóstico. La manifestación clínica dependerá de la concentración de calcio iónico, y puede cursar de forma asintomática, o incluso ser un riesgo inminente de muerte. Suele ser una complicación más frecuente en LCP. Mayoritariamente se piensa que es una consecuencia de las lesiones óseas, pero no todos los pacientes con EOMM tienen hipercalcemia, así que es probable que haya más mecanismos implicados. La hipercalcemia está relacionada con síntomas neurológicos y contribuye a una disfunción renal irreversible, debido al sobresfuerzo de las nefronas para filtrar todo el calcio presente en la sangre. (14).

Una de las principales causas de **insuficiencia renal** es la Nefropatía derivada de Acumulación de Cadenas Ligeras (NACL), una de las complicaciones que mayor impacto tiene en la supervivencia global, y comúnmente presentadas desde el diagnóstico (~25%). Las cadenas ligeras monoclonales sobreexpresadas en el MM llegan al asa de Henle, donde interacciona con la proteína Tann-Horsfall, o uromodulina, para formar agregados que obstruyen la luz del tubo causando su ruptura y consecuente respuesta inmune, lo que daña aún más a las nefronas. A pesar de que la supervivencia a largo plazo ha aumentado, en el caso de pacientes con NACL no ha sido así. No reducir rápidamente la concentración de cadenas ligeras puede hacer que la NACL derive en una fibrosis tubulointersticial, y, por tanto, en una atrofia irreversible. Por ello, se justifica el uso de tratamientos agresivos en estos casos. (15).

El cansancio es un síntoma común en los pacientes, principalmente causa de la **anemia** (en un 75% de pacientes), que a veces empeora con el tratamiento. Se suelen prescribir suplementos como hierro y vitaminas, así como agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina. En el peor de los casos sería necesaria una transfusión. Los pacientes con MM poseen un alto riesgo de infecciones, que se ve agravado por discrasias como la anemia. (1). Generalmente se ha descrito la necesidad de una carga tumoral significativa para darse síntomas de anemia (8). Esto concuerda con una investigación reciente de Shragai et al. en donde caracterizan un grupo de pacientes con MM que, de todos los CRABs, solo desarrollan anemia. Estos son casos raros y poco representados en los estudios, pero se han relacionado con una mayor carga tumoral, y con peores respuestas a los tratamientos. (16)

### Alteraciones moleculares implicadas en el inicio y en la progresión

Con la llegada de las nuevas técnicas de caracterización citogenética, como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH), el cariotipo de bandas G, la hibridación genómica comparativa (CGH), los arrays de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y la secuenciación de nueva generación (NGS), se han podido detectar y clasificar los pacientes en grupos de riesgo, así como encontrar nuevas dianas terapéuticas. (17). El perfil genético del MM es muy heterogéneo, pero se puede clasificar en tres categorías: translocaciones, anomalías en el número de copias (CNA, por sus siglas en inglés) y mutaciones somáticas puntuales. A su vez podemos dividir cada una de las alteraciones según sean, un evento primario, asociados a MM asintomáticos que aumentarán su probabilidad de transición a la enfermedad, o eventos secundarios, asociados a la progresión y a la evolución clonal. (1).

Como **eventos genéticos primarios**, como ya se ha indicado anteriormente, tenemos las translocaciones que involucran el locus IgH, y las aneuploidías (CNAs). Son mutuamente excluyentes salvo en un pequeño grupo de pacientes pueden sufrir ambas. (1).

* Translocaciones de IgH. Están presente en más de un 50% de pacientes, e involucran al promotor de IgH, que se puede translocar hasta con 5 loci diferentes, 11q13, 6p21, 4p16, 16q23 y 20q11, que codifican para los genes, CCND1, CCND3, FGFR3/NSD2, MAF, y MAFB respectivamente. Las translocaciones t(11;14) y t(6;14) sobreexpresa CCND1 (15-20%) y CCND3 (1-4%) respectivamente. La desregulación de ciclinas daría lugar a la activación del ciclo celular mediante la inactivación de retinoblastoma (RB1). La t(6;14) se clasifica como riesgo estándar, mientras que la t(11;14) como riesgo intermedio. Ambas aumentan la probabilidad de EOMM. La t(4;14) se asocia también con altos niveles de expresión de CCND2, aunque no se conoce con certeza sus mecanismos. La t(4;14) se conoce por la sobrexpresión de dos genes simultáneamente, el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos 3 (FGFR3) en un 70% de los pacientes, y la proteína del dominio SET del MM (MMSET) en todos los casos. La t(4;14) se relaciona con un mal pronóstico y por tanto es una alteración de alto riesgo. La t(14;16)(5%) y t(14;20)(<2%), incrementan la expresión de los factores de transcripción MAF y MAFB respectivamente, que sobreexpresan a su vez CCND2. Esto acelera la tasa de división y por ende, la entrada en la fase S, lo que se asocia con una mayor inestabilidad genética, como ocurría en la ya mencionada t(4;14). (17).
* CNAs: Casi en la totalidad de los casos, las células del MM son aneuploides, pudiendo clasificarse en hiperdiploides o no hiperdiploides. La hiperdiploidia se caracteriza por trisomías de los cromosomas impares, 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 y 21, y se reporta en el 50% de los casos. Los no hiperdiploides a su vez, pueden ser hipodiploides (<46 cromosomas en el 35% de los pacientes), pseudodiploides (46 cromosomas en el 13%) o casi tetraploides (>50 cromosomas en el 38%). Los cromosomas que más frecuentemente se pierden son el 13, 14, 16 y 22.(1). También se pueden dar ganancias, amplificaciones o deleciones de partes de cromosomas. La del(13q) se considera una alteración primaria presente en el 45% de los pacientes, en donde se pierde el supresor tumoral RB1. Esta deleción está asociada con mal pronóstico, aunque se especula si pudiera ser debido a su asociación con otras alteraciones de alto riesgo como la t(4;14) (presentes juntas en un 80% de los casos). (17).

En el análisis multiómico efectuado por Bhalla et al. se describieron tres grupos comunes de MM en pacientes de nuevo diagnóstico, sugiriendo tres conjuntos comunes de eventos iniciadores. El primero estaba enriquecido en hiperdiploidía y en la t(8;14) (entre MYC e IgH). En el segundo estaban enriquecidas la t(4;14) y la t(14;16), y en el tercero la t(11;14). (18). Como **eventos secundarios** distinguimos las translocaciones de MYC, CNAs, y mutaciones somáticas puntuales. (17).

* Translocaciones de MYC: En torno a un 3% de las translocaciones de IgH, interviene c-MYC (8q24), aunque en un 40% de los reordenamientos que incluyen MYC, no se detectan genes de inmunoglobulinas. Son reordenamientos complejos, que en ocasiones no son balanceados, y pueden sobreexpresar tanto c-MYC como L- o N-MYC en menor proporción. No se ha llegado a consenso en cuanto a su valor pronóstico, aunque se asocian con supervivencias menores cuando se translocan los genes de las IgH.(19).
* CNA: El cromosoma 1 es el más afectado por estos eventos, dado que se pueden encontrar ganancias de 1q (3 copias), amplificaciones del 1q (más de 3 copias) o deleciones del 1p. Todas ellas calificadas como pronostico adverso. La ganancia del 1q se presenta en más del 50% de los pacientes y se asocia con la sobreexpresión del gen CKS1B, que interviene en la mielomagénesis, y en la adquisición de resistencias. Cabe destacar la deleción del brazo corto del cromosoma 17 (del(17p)), donde se pierde el gen TP53, asociado a mal pronóstico, recaídas y resistencia al tratamiento. (17).
* Mutaciones somáticas puntuales: Los genes más frecuentemente mutados son, KRAS y NRAS (20-25%), TP53 (8-15%), DIS3 (11%), FAM46C (10%), BRAF (6-15%). Las rutas moleculares más afectadas por las mutaciones son, la vía de las MAPK en un 45% de los casos, vía NF-κB en el 15%, vía del metabolismo de ARN en el 15%, vía de diferenciación de las células plasmáticas en el 3-10% y vías de reparación del ADN en el 10% de los casos. (17,20).

En un análisis de secuenciación masiva de 203 muestras de MM, Lohr et al. demostraron la importancia de integrar los CNAs junto con los resultados de las mutaciones, para identificar los genes cuya mutación va frecuentemente acompañada de una pérdida de heterocigosidad, un *hall-mark* debido a la pérdida de genes supresores tumorales. (20).

### Tratamiento

La heterogeneidad y la evolución clonal hacen que el MM sea una enfermedad de difícil tratamiento. Además, se abre el debate de si, por desconocimiento de los mecanismos implicados, los tratamientos están promoviendo la selección de los clones más resistentes que posteriormente retornarán como MM refractario (MMR), de peor pronóstico. Desde los 60s hasta los años 2000, la combinación de melfalán como quimioterápico, y de glucocorticoides esteroideos como la dexametasona, ha sido la terapia estándar. Actualmente contamos con un amplio espectro de fármacos como: inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), inhibidores de proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), y anticuerpos monoclonales (elotuzumab, daratumumab). (21). No solo el desarrollo de nuevos fármacos, sino también el establecimiento de nuevos grupos de riesgo, es de vital importancia para el tratamiento. Por ejemplo, una combinación de bajas dosis de lenalidomida y dexametasona está siendo usada en ensayos clínicos con pacientes con MMQ de alto riesgo. En este se han obtenido tasas de tiempo hasta la progresión casi 5 veces mayores, y una reducción a la mitad de los pacientes que progresan a MM. (22). El trasplante autólogo de MO junto con tratamiento con merfalán se lleva realizando desde hace 20 años con buenos resultados, no obstante, es preferible que algunos grupos de pacientes lo eviten (p.ej. > 75 años). (21).

Actualmente, se están desarrollando versiones mejoradas de las terapias convencionales, pero también otras más innovadoras como la terapia CAR-T, o el uso de bloqueadores de *checkpoints* inmunitarios (PD-1, PD-L1 y CTLA4) en conjunto con terapias adyuvantes que aumenten la sensibilidad al tratamiento, como la decitabina. (4). Por último, mejorar la sintomatología mediante terapia de apoyo también ha sido de gran ayuda. Agentes fortalecedores del hueso como el ácido zolendronico o el denosumab, agentes antivirales que reduzcan la incidencia de infecciones, y nuevos fármacos anestésicos contra el dolor. (21).

## p53: Visión general

p53 es una proteína de 53kDa descubierta en 1979, al encontrarse unida al antígeno T grande del virus SV40, utilizado para transformar líneas tumorales de ratón. A raíz de esto se vio que p53 se encontraba en grandes cantidades en estas células tumorales, así que se planteó que su gen codificante, TP53, fuese un oncogén. Cinco años más tarde se comprobó que la expresión de la versión Wild Type (WT) de TP53 no inducía la transformación tumoral. Este malentendido finalizó con el reconocimiento de TP53 como un supresor tumoral, al darse cuenta que las mutaciones implicadas en la transformación, en realidad eran de pérdida de función. (23).

TP53 (17p13.1) es el gen humano más frecuentemente mutado en cáncer (en el 50%), en concreto donde más mutaciones recibe es en la región del gen correspondiente al dominio de unión al DNA, dado que p53 actúa como factor de transcripción en multitud de vías. De manera normal la expresión de TP53 se halla muy controlada en la célula, pero ante condiciones de estrés la proteína se estabiliza y se acumula para generar la respuesta. Se le asocia a multitud de procesos, como: secuestrar el ciclo celular para permitir la reparación del DNA antes de la división celular, inducir apoptosis y senescencia, y prevenir la cromotripsis. Pero también se le asocian otros efectos no canónicos como: modular la autofagia y ferroptosis, alterar el metabolismo, controlar los ROS, y reprimir la pluripotencia y la plasticidad neuronal. En resumen, se encarga de mantener la integridad y estabilidad genética, así como regular que no se dé una proliferación descontrolada. (24).

Su función más estudiada es como inductor de la respuesta al daño en el DNA (DDR, por sus siglas en inglés). Proteínas sensores al daño en el DNA inician una cascada de fosforilaciones hasta fosforilar los *checkpoint* kinasa 1 (CHK1) y 2 (CHK2), que activaran a TP53 para regular la actividad de las kinasas dependientes de ciclinas (CDKs). Estas pueden parar el ciclo hasta que se reparen las alteraciones iniciales, o si el daño es pronunciado, llevar la célula a apoptosis. (25). Una pérdida de función en TP53 implicaría una disfunción del *checkpoint* en la fase G1, y una sobreexpresión de las kinasas mitóticas (p.ej. WEE1, PLK1, AURKB) que permitirían el *bypass* del *checkpoint* de la fase G2/M. (26). Por lo tanto, bien sean deleciones, mutaciones puntuales, metilaciones de los promotores, o un defecto bialélico de TP53, todas derivarían en una reducción de la capacidad de apoptosis, un ciclo celular descontrolado, y una estabilidad genética que puede ocasionar la adquisición de nuevos eventos driver importantes en la progresión. (25). A la inactivación de TP53 en MM también se le ha asociado con defectos en los cromosomas, que pueden derivar en cambios de ploidía (como aneuploidía) y su ruptura (cromotripsis). (26). Aun con un alelo WT de TP53, se ha visto que la probabilidad de la pérdida de heterocigosidad (LOH, por sus siglas en inglés) del segundo alelo es entre un 25-37% mayor que en casos con los dos alelos WT. Esto sugiere que a pesar de ser un supresor tumoral, la pérdida de uno de sus alelos ya supone un factor de alarma al aumentar considerablemente la predisposición, afección conocida como síndrome de Li-Fraumeni. (26).

Aun siendo uno de los genes más estudiados hasta el momento, los mecanismos subyacentes no se comprenden con claridad. La capacidad de que un solo gen regule tantas funciones, y sea tan variable entre tipos celulares (p.ej. promoviendo apoptosis en unos y parada del ciclo en otros), es controvertida. Actualmente se plantea que distintas modificaciones postraduccionales afectarían a la afinidad de p53 por distintas dianas. También se presta especial atención a las proteínas BCL-2 y p21, que se encuentran también sobreexpresadas en la respuesta DDR. (25).

### p53 y Mieloma Múltiple

La frecuencia de mutación de TP53 en diagnósticos tempranos de MM es baja (~3%), sin embargo, aumenta considerablemente en casos de recaídas, resistencias y estadios avanzados. Las tres posibles alteraciones de TP53 más frecuentes en MM son: del(17p) (8%), mutaciones (~6%), e inactivación bialélica (~4%). Hasta ahora se han descrito como pacientes de alto riesgo, según el Sistema de Presentación Internacional Revisado (R-ISS, por sus siglas en inglés), a todo grupo con del(17p). Y aunque la R-ISS aún no se ha pronunciado al respecto de los otros dos tipos de alteraciones, el Proyecto Genoma del Mieloma (MGP, por sus siglas en inglés), ha reconocido al MM *Double Hit* (MMDH) como otro grupo de alto riesgo. El MMDH consiste en una inactivación bialélica ocasionada por la deleción de un alelo y mutación del otro. En algunos estudios se evidencia que las mutaciones en el alelo WT son prácticamente exclusivas de pacientes con del(17p) (37% de ellos mutaron), mientras que MM con ambos alelos WT sufrieron un 0% de mutaciones. (27). Respecto a la clasificación de riesgo de las mutaciones de TP53, se han investigado algunas *missense* que conferían propiedades oncogénicas debido de una ganancia de función. Mientras que en otros estudios, estas mismas actuaban como mutaciones dominantes negativas, en donde se producía un producto mutante que se oligomerizaban con el WT, y se perdía la función. Por ello no existe consenso aún con el pronóstico de las mutaciones. (26).

Algunos estudios demuestran que paciente MMDH frente a otros que solo tienen del(17p) en más del 55% de CPs, sufren pronósticos similares (28), mientras que otros estudios obtienen resultados en donde pacientes con MMDH demuestran una peor tasa de supervivencia (29). Esto evidencia la necesidad de conocer en profundidad los efectos de las mutaciones en TP53 en el segundo *hit*. De forma contraria, se han hecho estudios en leucemia mieloide aguda (LMA), en donde pacientes con mutaciones en TP53 presentaban mejores pronósticos que los que poseían la misma mutación y la del(17p) a la vez, por lo que es importante también caracterizar correctamente las deleciones. (30). Otra cuestión que se plantea es sí se debe centrar toda la atención de la del(17p) en TP53, dado que el gen solo comprendería una pequeña fracción (0,25Mb), y el tamaño de la deleción suele variar. (26). De nuevo en LMA, se ha podido comprobar que un segmento génico independiente de TP53, pero que también se pierde en la del(17p), otorgaba características tumorigénicas adicionales a las de TP53. (30). Todas estas evidencias sugieren que no podemos clasificar a los pacientes en alto riesgo simplemente por poseer un MMDH o una del(17p), sino que se debe ir más allá en la caracterización de las mutaciones desarrolladas, y en el impacto que tiene todo el segmento delecionado en la del(17p), y no solo TP53.

También es posible que p53 se vea afectado sin haber ninguna alteración genética detectable. En un estudio de Bhalla et al. se caracterizaron en grupos y subgrupos a 655 pacientes con MM de nuevo diagnóstico, y se observó que en todas las divisiones establecidas se encontraba enriquecida la ruta de MDM2, la cual es un regulador negativo de p53. En este caso, es posible que existiera una regulación post-transcripcional en donde, p53 se viese silenciado de manera indirecta, por una activación en la ruta MDM2. (18). También se han documentado casos de silenciamiento por hipermetilación de promotores, o mediante la acción de mi-ARNs. (31).

A nivel fisiológico se ha visto que la pérdida de TP53 implica rasgos de enfermedad avanzada, como el aumento de la morbilidad, trombocitopenia, mayores niveles de LDH, mayor tasa de aparición de del(13q), del(1p) y mutaciones en TP53. (32). Además, en pacientes con MMDH las células adquieren mayores capacidades de migración *in vitro*, lo que podría explicar porque parece incrementarse el número de pacientes con del(17p) en LCP (33). Por último y más importante, la inestabilidad genética generada por estos defectos, junto con el uso de tratamientos no adecuados, está dando lugar a la selección de clones resistentes, que, en caso de recaída, se asociarán con tasas de supervivencia preocupantes. (31).

Actualmente se está innovando en terapias, utilizando la letalidad sintética contra este tipo de alteraciones. En ellas se trata de explorar las vulnerabilidades que una célula adquiere cuando existe una gran inestabilidad genética, debida en este caso a la ausencia de TP53. Un ejemplo de ello son los inhibidores de proteasoma junto con inhibidores de PARP, que permitirían una acumulación de rupturas de doble cadena de ADN, y la consecuente muerte celular. (26).

## BIBLIOGRAFÍA EN SUCIO

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2017 Jul 20;3.

2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Vol. 43, Seminars in Oncology. W.B. Saunders; 2016. p. 676–81.

3. Johnsen HE, Bøgsted M, Schmitz A, Bødker JS, El-Galaly TC, Johansen P, et al. The myeloma stem cell concept, revisited: From phenomenology to operational terms. Vol. 101, Haematologica. Ferrata Storti Foundation; 2016. p. 1451–9.

4. Liang Y, He H, Wang W, Wang H, Mo S, Fu R, et al. Malignant clonal evolution drives multiple myeloma cellular ecological diversity and microenvironment reprogramming. Mol Cancer. 2022 Dec 1;21(1).

5. Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance [Internet]. 2019. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/23/2484/1553607/bloodbld2019846782c.pdf

6. Maura F, Rustad EH, Boyle EM, Morgan GJ. Reconstructing the evolutionary history of multiple myeloma. Vol. 33, Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd; 2020.

7. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. Vol. 33, Seminars in Oncology Nursing. W.B. Saunders; 2017. p. 225–36.

8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Vol. 15, The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group; 2014. p. e538–48.

9. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Vol. 121, British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd.; 2003. p. 749–57.

10. Musto P, Engelhardt M, Caers J, Bolli N, Kaiser M, van de Donk N, et al. 2021 European myeloma network review and consensus statement on smoldering multiple myeloma: How to distinguish (and manage) Dr. Jekyll and Mr. Hyde. Vol. 106, Haematologica. Ferrata Storti Foundation; 2021. p. 2799–812.

11. Gowin K, Skerget S, Keats JJ, Mikhael J, Cowan AJ. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. Vol. 111, Leukemia Research. Elsevier Ltd; 2021.

12. Gau YC, Yeh TJ, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.

13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022 Aug 1;97(8):1086–107.

14. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. Vol. 9, Arthritis Research and Therapy. 2007.

15. Leung N, Rajkumar SV. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. Blood Cancer J. 2023 Dec 1;13(1).

16. Shragai T, Gatt ME, Shaulov A, Katodritou E, Triantafyllou T, Lavi N, et al. Characteristics and outcome of multiple myeloma patients presenting with anaemia only: A retrospective multi-centre study. Leuk Res. 2021 Feb 1;101.

17. Cardona‐benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic abnormalities in multiple myeloma: Prognostic and therapeutic implications. Vol. 10, Cells. MDPI; 2021. p. 1–28.

18. Bhalla S, Melnekoff DT, Aleman A, Leshchenko V, Restrepo P, Keats J, et al. Patient similarity network of newly diagnosed multiple myeloma identifies patient subgroups with distinct genetic features and clinical implications [Internet]. Vol. 7, Sci. Adv. 2021. Available from: https://www.science.org

19. Dib A, Gabrea A, Glebov OK, Bergsagel PL, Kuehl WM. Characterization of MYC translocations in multiple myeloma cell lines. In: Journal of the National Cancer Institute - Monographs. 2008. p. 25–31.

20. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, Cruz-Gordillo P, Lawrence MS, Auclair D, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: Implications for targeted therapy. Cancer Cell. 2014 Jan 13;25(1):91–101.

21. Joshua DE, Bryant C, Dix C, Gibson J, Ho J. Biology and therapy of multiple myeloma. Vol. 210, Medical Journal of Australia. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 375–80.

22. Mateos MV, Hernández MT, Salvador C, Rubia J de la, de Arriba F, López-Corral L, et al. Lenalidomide-dexamethasone versus observation in high-risk smoldering myeloma after 12 years of median follow-up time: A randomized, open-label study. Eur J Cancer. 2022 Oct 1;174:243–50.

23. Finlay CA, W-Hinds P, Levine AJ. The ~53 Proto-Oncogene Can Act as a Suppressor of Transformation. Vol. 57, Cell. 1989.

24. Kastenhuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. Vol. 170, Cell. Cell Press; 2017. p. 1062–78.

25. Petrilla C, Galloway J, Kudalkar R, Ismael A, Cottini F. Understanding DNA Damage Response and DNA Repair in Multiple Myeloma. Vol. 15, Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

26. Flynt E, Bisht K, Sridharan V, Ortiz M, Towfic F, Thakurta A. Prognosis, Biology, and Targeting of TP53 Dysregulation in Multiple Myeloma. Vol. 9, Cells. NLM (Medline); 2020.

27. Lodé L, Eveillard M, Trichet V, Soussi T, Wuillème S, Richebourg S, et al. Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma. Haematologica. 2010;95(11):1973–6.

28. Corre J, Perrot A, Caillot D, Belhadj K, Hulin C, Leleu X, et al. Brief Report LYMPHOID NEOPLASIA del(17p) without TP53 mutation confers a poor prognosis in intensively treated newly diagnosed patients with multiple myeloma [Internet]. 2021. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/137/9/1192/1801491/bloodbld2020008346.pdf

29. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. Leukemia. 2019 Jan 1;33(1):159–70.

30. Liu Y, Chen C, Xu Z, Scuoppo C, Rillahan CD, Gao J, et al. Deletions linked to TP53 loss drive cancer through p53-independent mechanisms. Nature. 2016 Mar 24;531(7595):471–5.

31. Jovanović KK, Escure G, Demonchy J, Willaume A, Van De Wyngaert Z, Farhat M, et al. Deregulation and targeting of TP53 pathway in multiple myeloma. Vol. 9, Frontiers in Oncology. Frontiers Media S.A.; 2019.

32. Shah V, Johnson DC, Sherborne AL, Ellis S, Aldridge FM, Howard-Reeves J, et al. Subclonal TP53 copy number is associated with prognosis in multiple myeloma. Blood. 2018 Dec 6;132(23):2465–9.

33. Zeissig MN, Zannettino ACW, Vandyke K. Tumour dissemination in multiple myeloma disease progression and relapse: A potential therapeutic target in high-risk myeloma. Vol. 12, Cancers. MDPI AG; 2020. p. 1–20.