

ÚLOHA CHROMOZOMOVÝCH TRANSLOKACÍ PŘI VZNIKU A VÝVOJI MNOHOČETNÉHO MYELOMU

THE ORIGIN AND FORMATION OF CHROMOSOMAL TRANSLOCATIONS IN MULTIPLE MYELOMA

NĚMEC P.^{1,2}, KUGLÍK P.^{1,2}, HÁJEK R.^{1,3}

¹ UNIVERZITNÍ VÝZKUMNÉ CENTRUM - ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA, LÉKAŘSKÁ FAKULTA, MASARYKOVA UNIVERZITA, BRNO

² ODDĚLENÍ GENETIKY A MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE, ÚSTAV EXPERIMENTÁLNÍ BIOLOGIE, PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA, MASARYKOVA UNIVERZITA, BRNO

³ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO, LF MU BRNO

Souhrn

Mnohočetný myelom (MM) je zhoubné onemocnění terminálních vývojových stádií B-lymfocytů, tj. plazmatických buněk. V těchto buňkách se v průběhu progresu nemoci kumulují genetické změny, které jsou příčinou jejich plně zhoubného fenotypu. Postižení plazmatických buněk je charakterizováno přítomností rozmanitých početních a strukturních chromozomových aberací. Častým cytogenetickým nálezem je přítomnost recipročních translokací, vznikajících procesem tzv. „nelegitimní switch rekombinace“, postihujících gen pro těžké řetězce imunoglobulinů (IgH) v oblasti chromozomu 14q32. Důsledkem této rekombinace se dostávají onkogeny na derivovaných chromozomech pod kontrolu molekulárních zesilovačů lokusu IgH. Tato práce shrnuje současné poznatky o mechanismu vzniku chromozomových translokací u MM a místech jejich vzniku, zmiňuje se také o způsobu jejich detekce. V práci jsou prezentovány nejčastější typy chromozomových translokací postihujících oblast chromozomu 14q32 v karyotypu nemocných s MM, včetně četnosti jejich výskytu a prognostického významu pro pacienty.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, chromozómalní aberace, translokace, těžký řetězec B-lymfocytů, cytogenetické vyšetření, fluorescenční in situ hybridizace.

Summary

Multiple myeloma is a malignant disease of terminal developmental stages of B-lymphocytes, i.e. plasma cells. During the progress of the disease genetic changes are cumulated in these cells which are the cause of their fully malignant phenotype. The affection of plasma cells is characterized by the presence of various numerical and structural chromosomal aberrations. A frequent cytogenetic finding is the presence of reciprocal translocations originating within the process of the so-called illegitimate switch recombination, affecting the gene for heavy chains of immunoglobulins (IgH) in the 14q32 chromosome area. As a result of this recombination the oncogenes on derived chromosomes get under control of the molecular enhancers of the IgH locus. This paper summarizes the current knowledge concerning the formation mechanism of chromosomal translocations in multiple myeloma and the areas of their formation; it also mentions the way of their detection. The paper presents the most frequent types of chromosomal translocations affecting the area of chromosome 14q32 in the karyotype of people diseased with multiple myeloma, including the frequency of their detection and the prognostic significance for the patients.

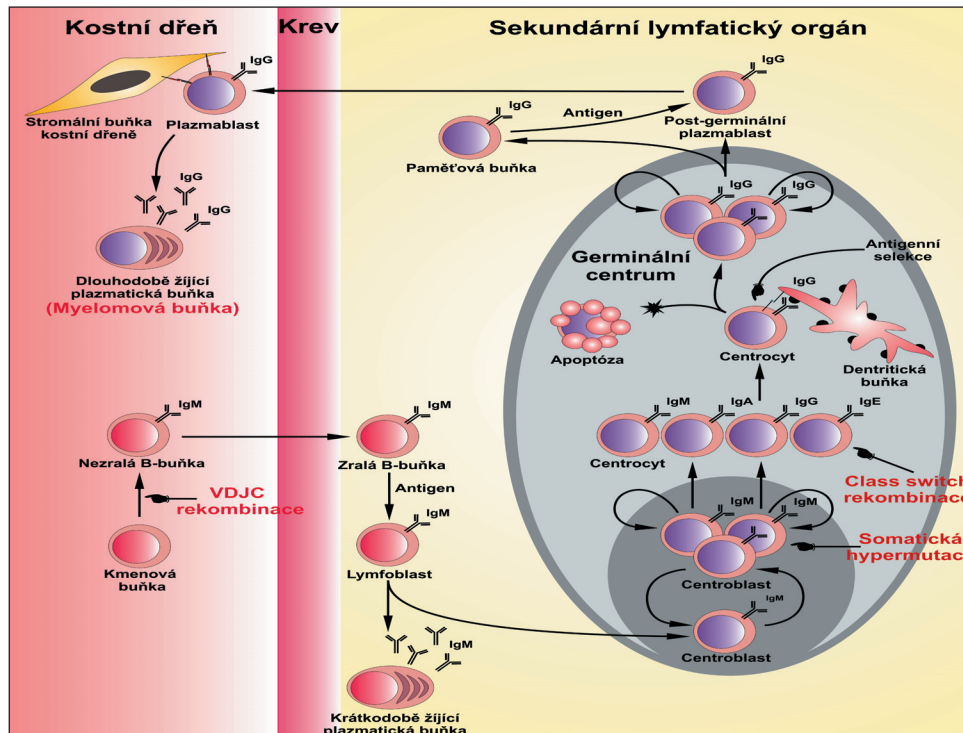
Keywords: multiple myeloma, chromosome aberrations, B-lymphocyte heavy chain gene rearrangement, chromosomal translocation, cytogenetic analysis, fluorescent in situ hybridization.

Úvod

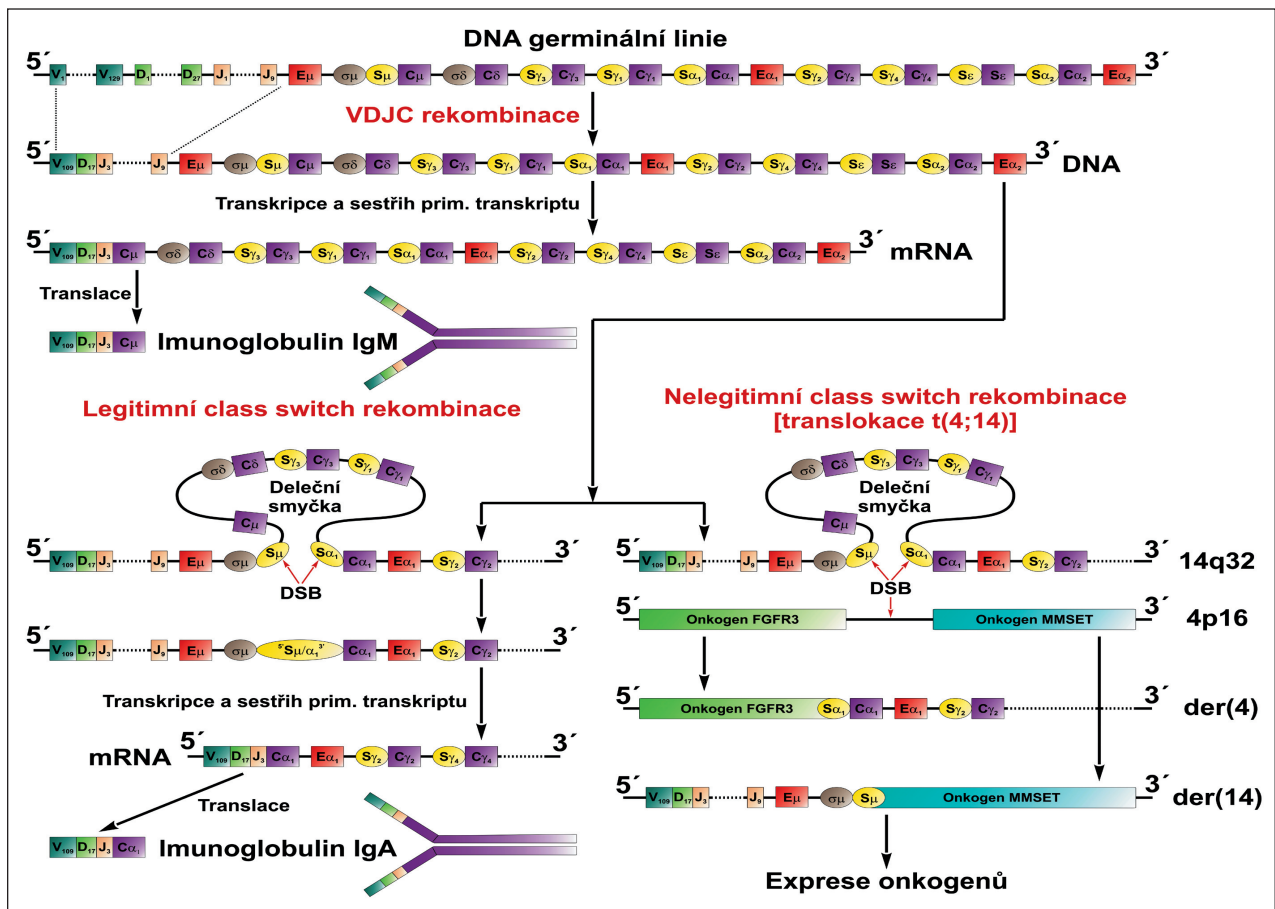
Mnohočetný myelom (MM), je zhoubné onemocnění způsobené maligní transformací B-buňky, její klonální proliferací a akumulací z ní vzniklé populace plazmatických buněk v kostní dřeni. Tyto nádorové buňky tvoří monoklonální imunoglobulin a řadu cytokinů, které způsobují velmi pestré a různě intenzivně vyjádřené příznaky nemoci. Onemocnění představuje 10% krevních nádorových onemocnění. V České republice je incidence nemoci asi 4,0/100 000 obyvatel (1). I přes pokroky v možnostech léčby je mnohočetný myelom stále považován za nevléčitelné onemocnění, medián celkového přežívání pacientů se pohybuje kolem 4 až 5 let. Obdobně jako u jiných krevních nádorových onemocnění i u mnohočetného myelomu

se často setkáváme se specifickými abnormalitami chromozomů. Karyotypová nestabilita nádorových plazmatických buněk je časným rysem onemocnění. U nemocných s MM byly popsány jak početní chromozomové odchylky (tzv. aneuploidie), tak i strukturní přestavby. Poměrně často se jedná o složité komplexní změny karyotypu. V posledních letech je výskyt chromozomových změn v myelomových buňkách považován za jeden z nejdůležitějších prognostických parametrů ovlivňujících stratifikaci pacientů do jednotlivých podskupin a vlastní léčebný postup (2). Nejčastějšími strukturními přestavbami u MM jsou chromozomové translokace zahrnující lokus pro těžký řetězec imunoglobulinu (IgH) v oblasti 14q32, které jsou popisovány u 10-60% nemocných při použití konvenční

přehled



Obrázek č. 1: Vývoj plazmatické buňky



Obrázek č. 2:

Schématické znázornění VDJC rekombinace a obou typů class switch rekombinace. (DSB - dvouřetězcový zlom DNA; E - zesilovač transkripce; V, D, J, C - segmenty DNA; S - switch regiony; σ - sigma sekvence)

cytogenetické analýzy a až u 75% nemocných při použití I-FISH (3-6). Méně často se mohou vyskytovat i přestavy zahrnující IgL lokus v oblasti 22q11 (asi u 17% MM). IgH translokace jsou obvykle přítomny až v 95% případů a pravděpodobně vznikají jako primární změna (asi 50% MM) (7,8).

Molekulární podstata tvorby protilátek na úrovni DNA a patogenese myelomu

B buňky prodělávají během svého vývoje tři procesy modifikace DNA v IgH genu. Jsou to: VDJC rekombinace, somatická hypermutace (SHM) a tzv. „class switch rekombinace“ (CSR) (9,10). Gen pro těžké řetězce imunoglobulinů se skládá z mnoha genových segmentů označovaných „V“, „D“, „J“ a „C“. Segmentem se v tomto případě rozumí určitá krátká nukleotidová sekvence DNA, kódující specifickou oblast molekuly imunoglobulinu s určitým pořadím aminokyselin. Specifická aminokyselinová sekvence antigen rozpoznávající domény molekuly imunoglobulinu (Fab doména) je určující ve schopnosti protilátky rozpoznávat konkrétní antigeny nebo skupiny antigenů. Schopnost B buněk rozpoznat jen určité typy antigenů je založena mimo jiné na sestavování unikátních kombinací těchto V, D a J segmentů. C segmenty kódují konstantní oblasti těžkých řetězců a rozhodují tak i o tom, do které z 5 isotypových tříd (IgM, IgD, IgG, IgA či IgE) bude vznikající imunoglobulin zařazen. Celý proces modifikace DNA se označuje jako tzv. VDJC rekombinace (VDJC rearrangement). Druhým procesem modifikace DNA v B buňkách je tzv. somatická hypermutace, probíhající v germinálních centrech sekundárních lymfoidních folikulů. Při somatické hypermutaci dochází k náhodným bodovým mutacím v nukleotidové sekvenci DNA kódující variabilní oblast imunoglobulinového řetězce (11-13). Z evolučního hlediska je cílem této mutace zvýšení schopnosti protilátek rozpoznávat antigen, který imunitní reakci vyvolal. Myelomové buňky se odvozují z post-germinálních plazmablastů a z nich vznikajících plazmatických buněk (5,14). Analýza DNA sekvencí IgH lokusu myelomových buněk potvrzuje, že tyto buňky již prodělaly somatickou hypermutaci, prošly tedy i germinálními centry, neboť sekvence DNA kódující variabilní oblast imunoglobulinového řetězce (VDJ segment) je v porovnání s ostatními zralými B buňkami značně mutována. Myelomové buňky vzájemně mezi sebou však vykazují minimální heterogenitu mutací v IgH genu, což také svědčí o post-germinálním původu tohoto klonu (10,13,15). Ve světlé zóně germinálního center podstupují B buňky třetí, z hlediska patogenese myelomu nejzásadnější proces modifikace DNA, kterou je tzv. class switch rekombinace (CSR) (13). Rekombinace však může proběhnout dvojím způsobem: legitimně (fyziologicky), kdy je výsledkem přesmyk isotypu vznikajícího imunoglobulinu z jedné třídy do druhé (např. z IgM do IgA) nebo nelegitimně (patologicky), kdy je výsledkem chromozomální translokace a s tím související narušená regulace přítomných onkogenů na derivovaných chromozomech, vedoucí přímo nebo postupně k maligní transformaci B buňky (16,17). Souhrnný pohled na vývoj plazmatické/myelomové buňky podává obrázek č. 1. VDJC rekombinace je zobrazena na obrázku č. 2.

Legitimní a nelegitimní class switch rekombinace

Každá imunoglobulinová třída je charakterizována specifickou konstantní oblastí těžkého řetězce. Jednotlivé C segmenty jsou uspořádány lineárně v subtelomerické oblasti dlouhého raménka chromozomu 14 (lokus 14q32). Pořadí C segmentů u germinální B buněčné linie ve směru od telomery k centromere je následující: C_{μ} , C_{δ} , C_{γ_3} , C_{γ_1} , C_{α_1} , C_{γ_2} , C_{γ_4} , C_{ϵ} a C_{α_2} . Tato germinální konfigurace C segmentů je schématicky znázorněna na obrázku č. 2. Samotná „class switch rekombinace“ se uskutečňuje mezi tzv. switch regiony. Switch regiony jsou 1-3Kbp dlouhé sekvence DNA, které jsou tvořeny tandemovými repetitivy a jsou umístěny postupně vždy u 5' konce všech C segmentů vyjma C_{δ} . Class switch rekombinace mezi segmenty C_{μ} a C_{δ} se uskutečňuje mezi duplikovanými 442bp dlouhými sigma sekvencemi σ_{μ} a σ_{δ} , které jsou umístěny před switch regionem S_{μ} a před prvním exonem segmentu C_{δ} (9,16). Legitimní switch rekombinace (legitimate switch recombination) je fyziologická, uskutečňuje se mezi dvěma switch regiony a dochází při ní k tvorbě fúzní switch sekvence, která se skládá z DNA od obou dvou zúčastněných switch regionů. Zároveň dochází ke ztrátě všech segmentů přítomných mezi oběma switch regiony zúčastňujícími se rekombinace. Vzniká tzv. deleční smyčka, kde všechny segmenty přítomné v této smyčce jsou z genomu buňky nenávratně ztraceny. Při rekombinaci zůstává zachována konfigurace VDJ segmentu kódující variabilní oblast těžkého řetězce, avšak je k němu přiřazen nový C segment, jiný než je ten, který tam byl před rekombinací původně přítomen. Nový C segment zodpovídá za příslušnost vznikajícího imunoglobulinu k nové isotypové třídě. Celý tento proces je obecně znám jako isotypový přesmyk imunoglobulinových tříd (9). Definice říká, že tzv. nelegitimní rekombinace je rekombinace mezi dvěma nehomologickými úseky dvou jinak homologických informačních makromolekul. Proto je možné chápat nelegitimní switch rekombinaci (ilegitimate switch recombination) jako rekombinaci, která se uskutečňuje mezi jedním samostatným switch regionem (popř. více switch regiony) na straně jedné a jinou molekulou DNA, nikoliv však jiným dalším switch regionem, na straně druhé. Podstatné je, že při nelegitimní switch rekombinaci nedochází ke tvorbě společné fúzní switch sekvence pocházející od obou zúčastněných switch regionů! Za těchto předpokladů můžeme považovat za jinou molekulu DNA kterýkoliv chromozom (jako molekulu DNA) mimo chromozom 14 (IgH lokus) (16,17).

Zpočátku celý proces probíhá obdobně jako u legitimní switch rekombinace, tzn. vzniká nejprve deleční smyčka obsahující různý počet vyštěpovaných C segmentů přítomných v úseku DNA vymezeném oběma switch regiony účastnicími se rekombinace. Pak dochází k dvouřetězcovým zlomům DNA (double strand break, zkr. DSB) nejčastěji v obou switch regionech, ale narozdíl od legitimní switch rekombinace se vzniklé volné vysoce reaktivní konce DNA nespojují vzájemně za tvorby fúzní switch sekvence, ale spojují se s jiným chromozomem, který předtím prodělal taktéž dvouřetězcový zlom DNA (17). U myelomu se nejčastěji jedná o chromozom 11 nebo chromozom 4. Mechanismus obou typů switch rekombinace znázorňuje obrázek

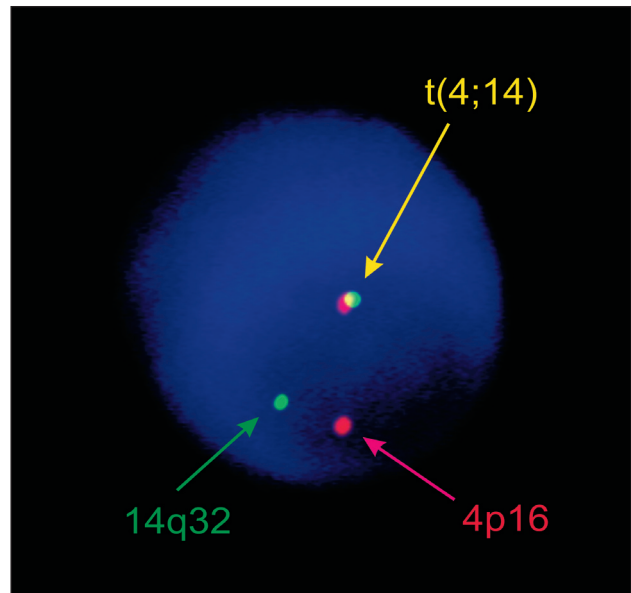
č. 2. Je zřejmé, že tímto mechanismem vznikají chromozomové translokace. Lokus IgH kromě segmentů DNA obsahuje další regulační sekvence DNA – nejméně tři zesilovače transkripce (enhancers), které regulují transkripci IgH genu ve všech vývojových stádiích B buněk. Prvním z nich je zesilovač ($E\mu$) umístěný v intronu mezi posledním segmentem J a prvním switch regionem $S\mu$, a pak další dva zesilovače $E\alpha_1$ a $E\alpha_2$ umístěné centromericky na 3' konci segmentů $C\alpha_1$ a $C\alpha_2$ (16,17). Dojde-li k nelegitimní rekombinaci, dostávají se vedle sebe segmenty části IgH genu obsahující zesilovač transkripce a onkogeny na jiném chromozomu účastnícím se nelegitimní switch rekombinace, např. gen pro cyklin D1 (CCND1) nebo gen pro receptor fibroblastového růstového faktoru (FGFR3). Onkogeny jsou vlivem přítomnosti zesilovačů transkripce v jejich blízkosti upregulovány, tzn. dochází zpravidla k jejich zvýšené expresi. Tak je tomu i v případě dvou nejběžnějších translokací detekovaných u mnohočetného myelomu. Translokací t(11;14) vznikají derivované chromozomy der(11) a der(14). Na der(14) dochází ke zvýšené expresi genu pro cyklin D1 a na der(11) dochází podobně k upregulaci genu myeov (myeloma over-expressed gene) (16,18,19). Translokací t(4;14) dochází k upregulaci onkogenu FGFR3 (fibroblast growth factor 3 receptor) na der(14) a genu MMSET (histon-methyltransferáza) na der(4) (7,20,21). Pomocí moderních molekulárně-cytogenetických metod, založených na použití DNA sond hybridizujících k výše uvedeným genům a fluorescenční *in situ* hybridizaci (FISH), je dnes možné přítomnost translokací postihujících IgH lokus v plazmatických buňkách snadno a rychle detekovat. Přítomnost chromozomové translokace v buňkách ovlivňuje léčebné intervaly (celkové přežívání, doba do progresu/relapsu atd.), případně léčebnou odpověď pacienta. Rozhodující v tomto ohledu je především to, jaká konkrétní translokace je v buňkách přítomna a kolik procent plazmatických buněk je touto translokací postiženo. Ukázka translokace t(4;14) v interfázním jádře nádorové buňky detekované metodou FISH je znázorněna na obrázku č. 3.

Translokace postihující IgH lokus

Translokace postihující IgH lokus jsou charakterizovány jako primární, jsou reciproké a vznikají popsáním procesem nelegitimní switch rekombinace v germinálních centrech sekundárního lymfoidního folikulu. Jejich incidence za využití FISH analýzy vzrůstá od 50% u MGUS po 90% u lidských myelomových linií (7,8). Pomocí spektrálního karyotypování bylo dosud popsáno více než 20 různých partnerských chromozomů, které jsou translokovány k IgH (22,23). Nejčastěji detekované či prognosticky nejvýznamnější translokace jsou: t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(6;14)(p25;q32), t(6;14)(p21;q32) a t(14;16)(q32;q23) (24).

Translokace t(11;14)(q13;q32) je detekována s četností 15-20% za použití FISH (8,25,26). Dvouřetězcový zlom DNA vzniká na chromozomu 11 v nekódující oblasti odělující od sebe gen pro cyklin D1 (CCND1) a gen *myeov*. Zesilovač transkripce $E\alpha_1$ v oblasti 14q32 je translokován do blízkosti genu pro cyklin D1 v oblasti 11q13 (16,18). To může vést ke zvýšené expresi cyklinu D1 a zvyšování proliferativní aktivity postižené B buňky (19). Na der(11) je

pak přemístěn $E\mu$ zesilovač transkripce IgH lokusu, který upreguluje expresi genu *myeov*, který má pravděpodobně také onkogenní vlastnosti (27). Ačkoliv se translokace t(11;14) vyskytuje u myelomu ze všech známých translokací nejčastěji, je v současné době její význam považován spíše za prognosticky nevýznamný až sporný. Translokace statisticky významně neovlivňuje přežívání pacientů (28,29).



Obrázek č. 3:

Ukázka translokace t(4;14) v interfázním jádře nádorové buňky vizualizovaná metodou FISH. Žlutý fúzní signál tvořený spojením zeleného a červeného signálu vzniká v důsledku translokace oblastí 14q32 a 4p16. Zelený signál reprezentuje druhý translokací nepostižený chromozom 14 (lokus 14q32), červený signál charakterizuje druhý translokací nepostižený chromozom 4 (lokus 4p16).

Translokace t(4;14)(p16;q32) je pomocí FISH detekována až ve 20% případů (6,20,28). Na chromozomu 4p16 vzniká zlom mezi genem MMSET a genem pro FGFR3. Na der(4) dochází vlivem přítomnosti zesilovače transkripce $E\mu$ ke zvýšené expresi genu MMSET. Hybridní mRNA transkripty jsou tvořeny prepisem části IgH a MMSET. Podobně z der(14) dochází vlivem přítomnosti zesilovače $E\alpha$ ke zvýšené expresi FGFR3 (20,21). FGFR3 patří do rodiny tyrozin-kinázových receptorů pro ligandy typu fibroblastových růstových faktorů, které jsou exprimovány všemi buňkami mezodermálního původu. Aktivované receptory regulují různé buněčné procesy a v případě upregulace se účastní nádorového bujení a procesů angiogeneze (30). Translokace t(4;14) je zobrazena na obrázku č. 2. Pro pacienty nově diagnostikované, léčené autologní transplantací kostní dřeně je nález translokace t(4;14) velmi nepříznivým prognostickým faktorem (28). Nejnovější studie ukazují, že medián celkového přežití pacientů s translokací t(4;14) je až o 2 roky kratší ve srovnání s pacienty bez translokace (29). Navíc je tato translokace velmi často asociována s přítomností dalších prognosticky nepříznivých chromozomálních aberací (del13q14) a její negativní vliv na přežívání je tak umocněn efektem přidružených chromozomálních aberací (8,31).

Translokace t(14;16)(q32;p23) se objevuje u 5-10% pacientů s mnohočetným myelomem a není ji možné detekovat klasickými cytogenetickými metodami (7,8). Dochází při ní k upregulaci c-maf onkogenu. Zlomky detekované v oblasti 16p23 vznikají uvnitř rozsáhlého genu pro oxidoreduktázu WWOX/FOR, nacházejícím se ve vzdálenosti 800-1000Kb centromericky od genu pro c-maf. I přes poměrně značnou vzdálenost mezi zesilovačem transkripce a c-maf po translokaci je tento transkripční faktor vysoce upregulovaný, což jen potvrzuje sílu zesilovačů transkripce v oblasti IgH (32). V jedné studii byla tato translokace spojena s kratším přežíváním u pacientů léčených konvenční chemoterapií (7).

Sekundární translokace

V plazmatických buňkách se velmi zřídka vyskytují translokace označované jako sekundární. Sekundární translokace jsou komplexní a obvykle nepostihují IgH lokus. Popsány byly translokace, které upregulují c-myc onkogen (23,33). Sekundární translokace nejsou zjištěné klasickými cytogenetickými metodami, ale je možné je zachytit spektrálním karyotypováním. Mechanismus vzniku sekundárních translokací a jejich vliv na prognózu není znám.

Závěr

Z výše uvedeného přehledu vyplývá, že přítomnost chromozomových translokací v myelomových buňkách je často detekovanou genetickou změnou, která se vyskytuje v časně fázi onemocnění, a zejména u pacientů s non-hyperdiploidii je považována za genetickou změnu kauzální. Avšak jsou i případy myelomu, kdy lokus IgH není translokací zasažen a na vzniku onemocnění musejí tedy mít vliv jiné faktory. V této souvislosti se hovoří například o ztrátě tumor supresorového genu *RBI* v oblasti 13q14. Ta je také obvyklá u lymfoproliferativních krevních nádorových onemocnění. Přesto je výskyt specifických chromozomových translokací v myelomových buňkách důležitým prognostickým faktorem, který se podílí na výběru nejvhodnějšího léčebného postupu u každého pacienta. Vyšetřování chromozomových translokací proto tvoří nezastupitelnou součást diagnostiky MM.

Poděkování a podpora

Tato práce je podporována granty LC06027 Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, IGA NR9317-3 Ministerstva zdravotnictví České republiky a výzkumnými záměry MSM0021622415 a MSM0021622434 Ministerstva školství mládeže a tělovýchovy České republiky.

Literatura

- Hájek R, Mužík J, Maisnar V, et al. Mnohočetný myelom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky. *Klinická onkologie* 2007;20,Suppl. 1,147 – 151.
- Cremer FW, Bila J, Buck I, et al. Delineation of distinct subgroups of multiple myeloma and a model for clonal evolution based on interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 44(2):194-203.
- Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Intergrroupe Francophone du Myélome. Cancer Res.* 1999 15;59(18):4546-50.
- Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, et al. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergrroupe Francophone du Myélome and the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 2001;97(3):822-5.
- Dalton WS, Bergsagel PL, Kuehl WM, et al. Multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001;157-77.
- Moreau P, Facon T, Leleu X, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002;100(5):1579-83.
- Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101:4569–4575.
- Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al. 2002. 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;99:2185–2191.
- Elgert KD. *Immunology: Understanding The Immune System.* In: Chapter 6 – The genetics of antibody formation. New York, Wiley-Liss; 1996. s. 104-134.
- Kuppers R, Klein U, Hansmann ML, et al. 1999. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:1520-1529.
- Kuppers R, Dalla-Favera R. Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. *Oncogene* 2001;20:5580-5594.
- Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, et al. Hypermutation of multiple protooncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature* 2001;412:341-346.
- Liu YJ, Malistan F, de Bouteiller O, et al. Within germinal centers, isotype switch of immunoglobulin genes occurs after the onset of somatic mutation. *Immunity* 1996;4:241-250.
- Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002;2:125-187.
- Bakkus MH, Heirman C, Van Riet I, et al. Evidence that multiple myeloma Ig heavy chain VDJ genes contain somatic mutations but show no intraclonal variation. *Blood* 1992;80:2326-2335.
- Bergsagel PL, Chesi M, Nardini E, et al. Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1996;93:13931-13936.
- Fenton JA, Pratt G, Rawstron AC, et al. 2002. Isotype class switching and the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Oncol* 2002;20:75-85.
- Pratt G, Fenton JA, Davies FE, et al. Insertional events as well as translocations may arise during aberrant immunoglobulin switch recombination in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;112:388–91.
- Hoyer JD, Hanson CA, Fonseca R, et al. The (11;14)(q13;q32) translocation in multiple myeloma. A morphologic and immunohistochemical study. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000;113:831–837.
- Chesi M, Nardini E, Brents LA, 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.* 1997;16:260–264.
- Chesi M, Nardini E, Lim RS, et al. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 1998;92:3025–3034.
- Sawyer JR, Lukacs JL, Munshi N, et al. Identification of new non-random translocations in multiple myeloma with multicolor spectral karyotyping. *Blood* 1998;92:4269–4278.
- Sawyer JR, Lukacs JL, Thomas EL, et al. Multicolour spectral karyotyping identifies new translocations and a recurring

- pathway for chromosome loss in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2001;112:167–174.
24. Vogelstein B, Kinzler WK. The Genetic Basis of Human Cancer. In: Chapter 52 – Genetic Abnormalities in lymphoid malignancies. New York, McGraw-Hill; 2002. s. 787-797.
 25. Fonseca R, Blood EA, Oken MM, et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32) represents a uniquely defined biological subset of patients. *Blood* 2002;99:3735–3741.
 26. Avet-Loiseau H, Li JY, Facon T, 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;58:5640–5.
 27. Janssen JW, Vaandrager JW, Heuser T, et al. Concurrent activation of a novel putative transforming gene, myeov, and cyclin D1 in a subset of multiple myeloma cell lines with a t(11;14)(q13;q32). *Blood* 2000;95:2691–8.
 28. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109(8): 3489-95.
 29. Gutiérrez NC, Castellanos MV, Martín ML, et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia* 2007;21(1):143-50.
 30. Plowright EE, Li Z, Bergsagel PL, et al. Ectopic expression of fibroblast growth factor receptor 3 promotes myeloma cell proliferation and prevents apoptosis. *Blood* 2000;95:992–8.
 31. Fonseca R, Oken MM, Greipp PR, et al. 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;98:1271–1272.
 32. Chesi M, Bergsagel PL, Shonukan OO, et al. Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. *Blood* 1998;91:4457–4463.
 33. Shou Y, Martelli ML, Gabrea 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;97:228–233.

Korespondenční adresa:

Pavel Němec
 University Research Centre, Czech Myeloma Group
 Laboratoř molekulární cytogenetiky, Masarykova univerzita,
 ILBIT A3, Kamenice 5, 625 00 Brno, Česká republika
 e-mail: handcock@mail.muni.cz

Došlo / Submitted: 11. 12. 2007

Přijato / Accepted: 23. 1. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
 The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.