



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu – rola czynników genetycznych i infekcyjnych w patogenezie choroby



Monoclonal gammopathy of undetermined significance – the role of genetic and infectious agents in the pathogenesis of the disease

Marcin Pasiarski^{1,*}, Artur Kowalik², Agnieszka Stelmach¹,
Ewelina Grywalska⁴, Stanisław Góźdz³, Jacek Roliński⁴

¹Dział Hematologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kierownik: Marcin Pasiarski, Kielce, Polska

²Zakład Diagnostyki Molekularnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kierownik: Artur Kowalik, Kielce, Polska

³Dział Onkologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kierownik: dr n. med. Stanisław Góźdz, Kielce, Polska

⁴Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński, Lublin, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 01.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu
- szpiczak mnogi
- czynniki genetyczne
- zakażenia
- szczepienia ochronne

Keywords:

- Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- Multiple myeloma
- Genetic factors
- Infections
- Vaccination

ABSTRACT

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a disorder characterized by an increased concentration of one type of immunoglobulin following a clonal proliferation of plasma cells. The etiology and pathogenesis of MGUS are not fully understood. The risk factors of proven importance include family history and hormonal factors. Recently carried out cohort studies have shown that the molecular abnormalities in this disease are connected with specific loci in the genome, i.e. 2p, 3p and 7p, within which the following genes have been identified: DNMT3A and DTNB (2p), and TRAK1 ULK4 (3p) and CDCA7L (7p). Both the invalid responses to auto- and exoantigens are the factors contributing to the formation of cytogenetic and molecular abnormalities. So far, little attention had been paid to the role of infections in the development and progression of MGUS to multiple myeloma (MM). Only an increased susceptibility to infections and a significant reduction of specific antibodies against various pathogens (i. e. *Streptococcus pneumoniae*) were documented in patients with MGUS. This paper aims to explain the role of known and newly discovered genetic factors in the development and progression of MGUS, and an indication of the important role of infections in the course of the disease and to draw attention to the necessity of the immunoprophylaxis.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce, Polska. Tel.: +48 41 36 74 182.

Adres email: repikus@gmail.com (M. Pasiarski).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.006>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*; MGUS) jest zaburzeniem charakteryzującym się wzrostem stężenia jednego rodzaju immunoglobulin w następstwie klonalnego rozrostu plazmocytoz. Aktualne kryteria diagnostyczne choroby obejmują: stężenie białka monoklonalnego w surowicy nieprzekraczające 30 g/l, odsetek plazmocytoz w szpiku poniżej 10%, brak uszkodzeń narządowych, w tym hiperkalcemii, niedokrwistości, niewydolności nerek czy zmian osteolitycznych w kościach oraz prawidłowe stężenie pozostałych klas immunoglobulin [1]. Zapadalność na MGUS rośnie wraz z wiekiem. Po 50. roku życia częstość występowania zaburzenia sięga 3,2%. Ryzyko progresji MGUS do szpiczaka mnogiego (*multiple myeloma*; MM) wzrasta wraz z czasem trwania, po 10 latach wynosząc 17%, po 20 latach – 33%, natomiast po 25 latach – 40%. Transformacja w bardziej agresywne choroby limfoproliferacyjne wydaje się być związana z rodzajem białka monoklonalnego. Większość przypadków MGUS, przebiegających z produkcją IgM, wiąże się z progresją do makroglobulinemii Waldenströma, natomiast przypadki kliniczne związane z obecnością IgA i IgG, transformują najczęściej do MM. Istnieje ponadto typ MGUS związany z obecnością wolnych łańcuchów lekkich [1].

Rola czynników genetycznych w MGUS

Etiopatogeneza MGUS nie jest w pełni poznana. Do czynników ryzyka o udowodnionym znaczeniu należą: czynniki genetyczne (obciążający wywiad rodzinny), przewlekłe choroby autoimmunizacyjne, czynniki hormonalne, ekspozycja na pestycydy [2]. Obecnie wyróżnia się trzy typy MGUS (postać łagodna, postać towarzysząca innym chorobom i zakażeniom, idiopatyczny białkomoc Bence'a Jonesa), charakteryzujące się odmiennymi szlakami transformacji do MM. Określenie markerów transformacji do MM umożliwiłoby indywidualny dobór odpowiedniej terapii zapobiegającej onkogenicnej progresji choroby [3]. Sugeruje się, że rozwój MGUS, a następnie transformacja do MM, jest w początkowej fazie wynikiem interakcji czynników środowiskowych, predyspozycji genetycznych oraz fizjologicznych procesów związanych z produkcją przeciwciał [4]. Z badań wynika, że członkowie rodzin, w których stwierdzono występowanie MM, mają dwukrotnie większe ryzyko zachorowania na MGUS w porównaniu z populacją ogólną [5]. Dane te sugerują, że u podłoża progresji MGUS w MM mogą leżeć zaburzenia molekularne. Prowadzone w ostatnim czasie badania populacyjne wykazały, że zaburzenia te dotyczą kilku określonych loci w genomie: tj. 2p, 3p i 7p, w obrębie których zidentyfikowano następujące geny: *DNMT3A* i *DTNB* (2p), *ULK4* i *TRAK1* (3p) oraz *CDCA7L* (7p) [6]. Greenberg i wsp. [7] opisali związek polimorfizmu rs1052501 obecnego w genie *ULK4* (3p22.1) z występowaniem MGUS i MM. Jednakże w przypadku pozostałych dwóch badanych przez nich polimorfizmów pojedynczego nukleotydu SNP (*single nucleotide polymorphisms*) 7p15.3 (rs4487645) i 2p23.3 (rs6746082), korelacja taka nie została wykazana [7]. W świetle powyższych doniesień, prowadzenie

dalszych badań, mających na celu ocenę roli czynników dziedzicznych, predysponujących do rozwoju MGUS i MM wydaje się być niezbędne.

MM podobnie, jak MGUS, to choroby powstające w wyniku wadliwego funkcjonowania plazmoplastów. Pierwotnych przyczyn choroby należy zatem szukać w zaburzeniach procesu wytwarzania przeciwciał. W trakcie dojrzewania limfocytów B następuje rearanżacja genów kodujących immunoglobuliny (Ig). Limfocyty, po opuszczeniu szpiku kostnego i napotkaniu swoistego antygeny, wędrują do centrów rozrodczych w węzłach chłonnych. W wyniku licznych mutacji w regionach hiperzmiennych Ig dochodzi do tzw. „dojrzewania powinowactwa”, mającego na celu wzrost powinowactwa Ig do antygeny. Dodatkowo funkcjonalność limfocytów B zostaje zwiększona przez przełączanie klas przeciwciał, czego rezultatem jest powstawanie izotypów immunoglobulin. Opisane powyżej procesy zachodzą przy współudziale produktów genów *RAG1* i *RAG2*, odpowiadających za inicjowanie przecięcia podwójnej nici DNA, oraz indukowana aktywacją limfocytów B deaminaza cytydyny (*activation-induced cytosine deaminase*; AID), umożliwiającego powstawanie mutacji somatycznych. Pomimo że mutacje w obrębie genów Ig zachodzą w warunkach fizjologicznych i stanowią niezbędny element dla prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego, są one przypadkowe i mogą spowodować translokacje aktywujące onkogeny. Prowadzi to do „unieśmiertelnienia” limfocytu B. Szacuje się, że w ciągu doby u człowieka może powstawać nawet około 1000 komórek zawierających wyżej wymienione zaburzenia genetyczne o potencjale onkogenym. Translokacje te preferencyjnie powstają w aktywnych transkrypcyjnie rejonach DNA [8, 9]. Powodują one deregulację cyklu komórkowego poprzez nadmierną aktywację ekspresji białek z grupy cyklin: cykliny D1 (IgH-CCND1 t(11;14)) i D3 (IgH-CCND3 t(6;14)) [10, 11]. Wykryto również, że deregulacja cykliny D2 jest powodowana nadmierną ekspresją czynników transkrypcyjnych MAF i MAFB, wywołaną ich translokacją (IgH-MAF t(14;16) i IgH-MAFB t(14;20)) [9]. Ekspresję cykliny D2 zakłóca także translokacja (IGH-FGFR3 i MMSET t(4;14)), jednakże mechanizm jej działania nie został do końca poznany [12]. Zagadnieniem wymagającym dalszych badań jest również rola delekcji 13q w patogenezie MGUS i MM. Sugeruje się, że aberracja ta może mieć znaczenie w progresji MGUS do MM [13]. Zaobserwowano wewnętrzną heterogenność w klonie, który ma tę samą rearanżację IgH [14]. Dodatkowych danych, potwierdzających poliklonalny typ ewolucji tej choroby, dostarczają wyniki uzyskane za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (*Next Generation Sequencing*; NGS) [15]. Ostatnio przeprowadzone badania, oceniające polimorfizm pojedynczych nukleotydu w grupie chorych z gammopatiami monoklonalnymi, wykazały korelację pomiędzy rosnącą częstością występowania zmian liczby kopii genów (*copy number abnormalities*; CNA) a progresją choroby, począwszy od MGUS poprzez szpiczak tłący się (*smoldering multiple myeloma*; SMM) do MM. Częstość występowania niestabilności genetycznych w przypadku MGUS i SMM wynosiła odpowiednio 5 i 7,5%. Natomiast w przypadku pełnoobjawowego MM, CNA wzrastała średnio do 12%. Powyższa analiza wykazała ponadto obecność aberracji chromosomalnych typowych dla MM wśród wybranych subpopulacji komórek MGUS. Aberracje te dotyczyły następujących chromosomów: 1, 3, 4, 6, 9, 11, 16, 19, 21 i 22 [16].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328288>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328288>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)