



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].

Potwierdza to wspomnianą wcześniej hipotezę o ewolucji MGUS do MM, przebiegającą w sposób klonalny. Badanie to wskazuje na duże znaczenie niestabilności genomu w trakcie progresji MGUS, której skutkiem może być rozwój MM. Przeprowadzone badania ekspresji mikroRNA w komórkach MGUS oraz w MM wykazały nadekspresję mir-21, mir-106~25, mir181a i mir181b w porównaniu z prawidłowymi komórkami plazmatycznymi. Sugeruje to, że niektóre z aberracji genetycznych są obecne już na etapie MGUS. W tym samym badaniu wykryło, że nadekspresja mir-32 i mir17~92 była charakterystyczna tylko dla MM. Mir 106~25 bierze udział w dojrzewaniu limfocytów B, regulując ekspresję m. in. genów *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*) i *Bcl-2* [17].

Niezaprzeczalną rolę w patogenezie MGUS i jej transformacji do MM pełnią czynniki mikrośrodowiska. Przejawia się to m.in. w obserwowanych w przebiegu schorzenia zaburzeniach aktywności osteoblastów i osteoklastów [18]. Wykryto również funkcjonalne nieprawidłowości limfocytów T w trakcie progresji MGUS do MM [19]. Zaobserwowano ponadto zaburzenia działania czynników wzrostu w mikrośrodowisku szpiku kostnego, towarzyszące progresji choroby [20]. Z powyższej analizy wynika, że na powstawanie MGUS wpływ mają zaburzenia cytogenetyczne i molekularne, wpływające na deregulację funkcjonowania genów na wszystkich poziomach – od DNA (translokacje, zmiany liczby kopii, mutacje) do RNA (regulacje ekspresji przez wpływ na miRNA oraz czynniki transkrypcyjne). Dla całościowego poznania czynników biorących udział w patogenezie MGUS potrzeba jednak dalszych badań, szczególnie tych z zastosowaniem technik wielkoskalowych (masowego równoległego sekwencjonowania, spektrometrii mas). Pozwoli to w przyszłości na stworzenie testów wykorzystywanych do rozpoznawania i celowanego leczenia MGUS z dużym ryzykiem transformacji.

Znaczenie zakażeń w MGUS

Infekcje i nieprawidłowa odpowiedź na auto- i egzozantygenu są czynnikami sprzyjającymi powstawaniu opisanych zaburzeń cytogenetycznych i molekularnych [21]. Obecnie w celu ustalenia ryzyka progresji MGUS do MM wykorzystuje się modele prognostyczne Mayo Clinic i PETHEMA. W modelu Mayo Clinic ocenia się rodzaj i stężenie białka monoklonalnego. Za niekorzystne czynniki prognostyczne w tym modelu uznaje się białko monoklonalne nie-IgG oraz jego stężenie ponad 1,5 g/dl – niezależnie od rodzaju. Trzecim niekorzystnym parametrem jest nieprawidłowy wskaźnik wolnych łańcuchów lekkich (FLC). Całkowite ryzyko ustala się na podstawie ilości stwierdzanych czynników ryzyka (Tab. I).

Według modelu grupy hiszpańskiej, czynnikami branymi pod uwagę są aberrantny fenotyp komórek plazmatycznych (*plasma cells*; PC) oraz występowanie aneuploidii. Aberrantny fenotyp komórek plazmatycznych definiowany jest jako brak obecności cząsteczek CD19, CD45, obniżona ekspresja CD38 oraz zwiększona ekspresja CD56. Za niekorzystne rokowniczo uważa się stosunek ilości aberrantnych PC (aPC) do prawidłowych PC powyżej 95% (aPC/PC > 95%) oraz występowanie aneuploidii. Ilość tych czynników jest parametrem określającym ryzyko (Tab. II).

Tabela I – Ryzyko progresji MGUS do MM wg Mayo Clinic
Table I – Progression risk of MGUS to MM according to Mayo Clinic

Liczba czynników ryzyka	Częstość progresji do MM (w ciągu 20 lat)
0	5%
1	21%
2	37%
3	58%

Tabela II – Ryzyko progresji wg modelu PETHEMA
Table II – Progression risk according to PETHEMA

Liczba czynników ryzyka	Częstość progresji do MM (w ciągu 5 lat)
0	2%
1	10%
2	46%

Przeprowadzone w ostatnim czasie badania wskazują, że ważnym czynnikiem prowadzącym do zmian mogących indukować powstanie MGUS i dalszej transformacji w agresywniejsze postaci choroby jest stymulacja antygenowa. Na patologicznych plazmocytach wykazano zmienioną ekspresję receptorów Toll-podobnych (*Toll-like receptors*; TLR) oraz stwierdzono, że określone ligandy dla tych receptorów mogą przyczyniać się do przeżywania tych komórek i oporności na apoptozę indukowaną deksametazonem. Dodatkowo na komórkach plazmatycznych stwierdza się nadekspresję receptorów dla IL-6. Zaburzona ekspresja TLR i/lub zwiększona ekspresja receptorów dla IL-6 może prowadzić do nieprawidłowej odpowiedzi na infekcje i podtrzymywać proliferację plazmocytów zależną od autokrynnego wydzielania IL-6. Zburzenia te mogą skutkować nabywaniem zmian cytogenetycznych prowadzących do MGUS [2, 22].

Populacja chorych z MGUS ma krótszy spodziewany czas przeżycia w porównaniu z populacją osób zdrowych. Obserwacje prowadzone na grupie 4259 pacjentów z MGUS potwierdziły zwiększoną śmiertelność w tej grupie chorych w stosunku do populacji osób zdrowych – grupę kontrolną stanowiło 16 151 zdrowych osób. Przyczynami zwiększonej śmiertelności były: transformacja MGUS do agresywniejszych chorób limfoproliferacyjnych, amyloidoza, infekcje bakteryjne, choroby serca oraz nerek. Wśród pacjentów cierpiących na MGUS śmiertelność była wyższa w populacji osób starszych (powyżej 80. roku życia) w porównaniu z grupą chorych w wieku poniżej 50 lat. Interesującą obserwacją było stwierdzenie znamienne dłuższego całkowitego przeżycia w przypadku gammapatii z obecnością białka monoklonalnego w klasie M w stosunku do grupy chorych z białkiem monoklonalnym w klasie G lub A [23].

Dotychczas niewiele uwagi poświęcono zagadnieniu znaczenia infekcji w przebiegu MGUS. Kristinsson i wsp. przeprowadzili retrospektywną ocenę częstości infekcji bakteryjnych i wirusowych w tej grupie chorych. W badaniu wzięło udział 5326 pacjentów z MGUS, grupę kontrolną stanowiła grupa 20 161 zdrowych osób. W ciągu 5 lat obserwacji wykazano średnio ponad dwukrotne wyższe ryzyko infekcji

bakteryjnych w grupie osób z MGUS w porównaniu z grupą kontrolną. W analizie poszczególnych jednostek chorobowych o podłożu infekcyjnym wyniki przedstawiały się następująco: wzrost zapadalności na zapalenia płuc był 2,4-krotny, dla zapalenia kości i szpiku – 3,3-krotny, dla posocznicy – 3,1-krotny, dla odmiedniczkowego zapalenia nerek – 2,5-krotny, dla zapalenia głębokich warstw skóry – 1,9-krotny, dla zapalenia wsierdza – 2,2-krotny i dla zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych – 3,1-krotny. Również w zakresie infekcji wirusowych ryzyko zachorowania w grupie chorych z MGUS było prawie trzykrotnie większe. Szczegółowa analiza uwzględniająca ryzyko zachorowania na infekcje wywołane przez określone patogeny wirusowe wykazała, że dla wirusa grypy ryzyko to było zwiększone 2,7 raza, a dla wirusa ospy wietrznej i półpaśca – 2,8 raza. W badaniu tym wykazano również, że ryzyko infekcji rośnie wraz ze wzrostem stężenia białka monoklonalnego. W grupie pacjentów ze stężeniem białka monoklonalnego powyżej 2,5 g/dL było ono znamienne wyższe w stosunku do grupy chorych ze stężeniem białka monoklonalnego poniżej 0,5 g/dL. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że nawet w grupie osób z niskim stężeniem białka monoklonalnego częstość infekcji pozostawała nadal istotnie statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej [24]. W innym badaniu przeprowadzonym przez Karlsson i wsp. udokumentowano znaczące obniżenie przeciwciał swoistych przeciw różnym patogenom u osób z rozpoznaniem MGUS. Badano łącznie 24 różne patogeny. Największy spadek miana swoistych przeciwciał wykazano dla pneumokoków, gronkowca złocistego oraz wirusa ospy wietrznej i półpaśca. Dane te wskazują na znaczne upośledzenie odpowiedzi humoralnej jeszcze przed rozwinięciem się MM [25]. Badania te wyraźnie wspierają tezę, że w MGUS dochodzi do zaburzenia mechanizmów odpornościowych organizmu. Jednak infekcje wydają się też być potencjalnymi czynnikami, które prowadzą do rozwoju MM. W badaniu przeprowadzonym przez Landgren i wsp. [26] wykazano istotny związek pomiędzy występowaniem zapalenia płuc, a późniejszym rozpoznaniem MM. Związek ten dotyczył okresu od jednego do pięciu lat przed rozpoznaniem MM. Autorzy badania sugerują, że zapalenie płuc wywala szereg różnych zaburzeń, które ostatecznie mogą prowadzić do rozwoju MM. Możliwa jest także sytuacja, w której zaburzenia odporności w przebiegu MGUS skutkują częstszymi epizodami zapalenia płuc, co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju MM. Również w dużym badaniu Lindqvist i wsp. [27], przeprowadzonym na populacji 19 112 chorych na MM i 5403 chorych na MGUS, udokumentowano związek tych chorób z zakażeniami zarówno bakteryjnymi, jak i wirusowymi, a ponadto wykazano ich korelację z chorobami autoimmunizacyjnymi. Wśród infekcji związanych z późniejszym występowaniem MGUS znalazły się: zapalenie płuc, posocznica, zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca, zapalenie zatok oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Przedmiotem dyskusji pozostaje, czy zakażenia prowadzą do powstania MGUS i MM, czy też są one następstwem pierwotnego zaburzenia odporności.

Powyższe omówienie wskazuje na istotny związek zachodzący pomiędzy czynnikami środowiskowymi – w tym przypadku infekcjami – a zaburzeniami molekularnymi, prowadzącymi w konsekwencji do rozwoju MGUS, a następnie MM lub innych dyskrazji plazmocytowych. Niezależnie od faktu,

czy zakażenia indukują powstawanie tych chorób, czy też są ich konsekwencją, należy dążyć do możliwie skutecznej eliminacji groźnych powikłań infekcyjnych w tej grupie chorych. Jednym ze sposobów postępowania jest prowadzenie szczepień ochronnych u osób z niedoborami odporności, do których zalicza się również pacjentów z chorobami mielo- i limfoproliferacyjnymi. Według zaleceń CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) centrów ds. kontroli chorób i ich prewencji, osoby takie powinny być objęte programem szczepień ochronnych m. in. przeciwko bakteriom otoczkowym – pneumokokom i *Haemophilus influenzae* typu B (HiB). Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami Komitetu Doradczego ds. szczepień ochronnych (*The Advisory Committee on Immunization Practices; ACIP*) pacjenci ci, jeżeli nie byli wcześniej poddawani immunizacji przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, powinni otrzymać w pierwszej kolejności szczepionkę skoniugowaną 13-walentną (*pneumococcal 13-valent conjugate vaccine; PCV-13*), a następnie, w co najmniej 8-tygodniowym odstępie czasu, pojedynczą dawkę szczepionki polisacharydowej 23-walentnej (*pneumococcal polysaccharide vaccine; PPSV-23*). W celu utrzymania należytej odporności, dawki przypominające szczepionki powinny być okresowo powtarzane, średnio co 5 lat. W przypadku, gdy chory z omawianej wyżej grupy ryzyka otrzymał uprzednio PPSV-23, podczas kolejnego szczepienia wykonanego w okresie nie krótszym niż 8 tygodni należy zastosować szczepionkę skoniugowaną. Chorzy w wieku co najmniej 65 lat i starsi powinni otrzymać PPSV-23 niezależnie od wcześniejszej historii szczepień przeciwko pneumokokom [28]. Szczepienie przeciwko HiB zaleca się w momencie ustalenia rozpoznania. W przypadku, gdy chory leczony jest metodą przeszczepiania komórek macierzystych krwi obwodowej, 6–12 miesięcy po zakończonej procedurze winien otrzymać pełny cykl szczepień – 3 dawki HiB w odstępach miesięcznych. Pacjenci, u których mimo początkowej odpowiedzi na szczepienie nastąpiło obniżenie stężenia swoistych przeciwciał, prowadzące do rozwoju infekcji, powinni zostać doszczepieni [29].

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma: new insight into pathophysiology and epidemiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;295-302. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation/295-20101>.
- [2] Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Cancer Res* 2009;15:340-345.
- [3] Rajkumar SV, Kyle R, Buadi F. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc* 2010;85:945-948.
- [4] Kuehl S, Bergsagel F. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J Clin Invest* 2012;122:3456-3463.
- [5] Altieri A, Chen B, Bermejo J, Castro F, Hemminki K. Familial risk and temporal incidence trends of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006;42:1661-1670.
- [6] Broderick P, Chubb D, Johnson D, et al. Common variation at 3p22.1 and 7p15.3 influences multiple myeloma risk. *Nat Genet* 2012;44:58-61.
- [7] Greenberg A, Lee A, Serie D, et al. Single-nucleotide polymorphism rs1052501 associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Leukemia* 2014;27:515-516.
- [8] Gonzalez D, van der Burg M, Garcia-Sanz R, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood* 2007;110:3112-3121.
- [9] Hakim O, Resch W, Yamane A, et al. DNA damage defines sites of recurrent chromosomal translocations in B lymphocytes. *Nature* 2012;484:69-74.
- [10] Chesi M, Bergsagel P, Brents B, et al. Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines. *Blood* 1996;88:674-681.
- [11] Shaughnessy J, Gabrea A, Qi Y, et al. Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 2001;98:217-223.
- [12] Bergsagel P, Kuehl W, Zhan F, et al. dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 2005;106:296-303.
- [13] Chiecchio L, Dagrada G, Ibrahim A, et al. Timing of acquisition of deletion 13 in plasma cell dyscrasias is dependent on genetic context. *Haematologica* 2009;94:1708-1713.
- [14] Sahota S, Leo R, Hamblin T, Stevenson F. Ig VH gene mutational patterns indicate different tumor cell status in human myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 1996;87:746-755.
- [15] Chapman M, Lawrence M, Keats J, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature* 2011;471:467-472.
- [16] Lopez-Corral L, Sarasquete M, Bea S, et al. SNP-based mapping arrays reveal high genomic complexity in monoclonal gammopathies, from MGUS to myeloma status. *Leukemia* 2012;26:2521-2529.
- [17] Pichiorri F, Suh S, Ladetto M, et al. MicroRNAs regulate critical genes associated with multiple myeloma pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:12885-12890.
- [18] Kristinsson S, Tang M, Pfeiffer R, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood* 2010;116:2651-2655.
- [19] Dhodapkar M, Geller M, Chang D, et al. A reversible defect in natural killer T cell function characterizes the progression of premalignant to malignant multiple myeloma. *J Exp Med* 2003;197:1667-1676.
- [20] Mahtouk K, Moreaux J, Hose D, et al. Growth factors in multiple myeloma: a comprehensive analysis of their expression in tumor cells and bone marrow environment using Affymetrix microarrays. *BMC Cancer* 2010;10:198. doi: 1471-2407-10-198.
- [21] Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology AM Soc Hematol Educ Program* 2005;340-345.
- [22] Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smolderin multiple myeloma. *Blood Rev* 2007;21:255-265.
- [23] Kristinsson SY, Bjorkholm M, Andersson TML, Eloranta S, Dickman P. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica* 2009;94:1714-1720.
- [24] Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica* 2012;97:854-858.
- [25] Karlsson J, Andreasson B, Kondori N, et al. Comparative study of immune status to infectious agents in elderly patients with multiple myeloma. Waldenstrom's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Vaccine Immunol* 2011;6:969-977.
- [26] Landgren O, Rapkin JS, Mellekjaer L, et al. Respiratory tract infections in the pathway to multiple myeloma: a population-based study in Scandinavia. *Haematologica* 2006;91:1697-1700.
- [27] Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, Blimark C, Mellqvist UH. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood* 2011;24:6284-6291.
- [28] <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo/vac-PCV13-adults.htm#recommendations>
- [29] <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html>