

*Resumo de Tese / Thesis***Identificação das deleções e mutações do gene p53 em pacientes com mieloma múltiplo*****Identification of the deletions and mutations of the p53 gene in multiple myeloma patients***

Manoela M. Ortega

**Orientadores:**

Carmen S. P. Lima

Fernando F. Costa

**Resumo**

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença neoplásica caracterizada pelo acúmulo de plasmócitos na medula óssea (MO) com conseqüente osteólise, comprometimento da hematopoese e da síntese das imunoglobulinas normais e com a produção de imunoglobulina monoclonal ou de seus fragmentos. A sobrevida observada para pacientes com a doença varia de alguns meses a dez anos ou mais, o que impõe a busca de fatores prognósticos para a identificação de grupos que devam receber tratamento mais agressivo para o controle da doença.

As anormalidades do cariótipo foram descritas, em geral, como fatores com valor prognóstico desfavorável. Por outro lado, não se encontram suficientemente estabelecidos os valores prognósticos das anormalidades numéricas do cromossomo 17 e das deleções e mutações do gene p53 em pacientes com MM. Frente ao exposto, estes constituíram os objetivos deste estudo.

Para cumprir tais objetivos, foram avaliados 60 pacientes com MM no período de março de 1999 a dezembro de 2000. A avaliação das anormalidades numéricas do cromossomo 17 foi realizada por meio da análise citogenética convencional e do método de hibridização *in situ* com fluorescência (FISH), enquanto que a

avaliação das deleções do gene foi realizada por meio do método FISH. As mutações do gene p53 foram investigadas por meio da reação em cadeia da polimerase, do polimorfismo de conformação em hélice simples e de seqüenciamento. Não foram identificadas mutações do gene p53 em qualquer dos pacientes incluídos no estudo. Em contraste, as deleções do gene, predominantemente monoalélicas, foram identificadas em 15,7% deles.

Observamos ainda, que os pacientes com a deleção do gene p53 apresentaram menor probabilidade de sobrevida do que aqueles sem a deleção do gene ( $P= 0,0006$ ). A mediana dos tempos de sobrevida global de pacientes do primeiro grupo foi menor do que a observada em pacientes do segundo grupo (7,5 e 17,0 meses, respectivamente;  $P= 0,05$ ). Frente a estes resultados, pudemos concluir que a deleção do gene p53 constituiu um fator preditivo de menor sobrevida, em nossos casos.

**Abstract**

*Multiple myeloma (MM) is a neoplastic disease characterized by the accumulation of plasma cells in the bone marrow (BM) with consequent osteolysis, compromising hematopoiesis and the synthesis of normal immunoglobins and the production of monoclonal immunoglobulin or its*

fragments. The survival observed for patients with the disease varies from a few months to ten years or more, which emphasizes the importance of the search for prognostic factors to identify groups which require more aggressive treatment in the control of the disease. Abnormalities of the karyotype have been described, in general, as factors with an adverse prognostic value. On the other hand, the prognostic values of the numerical abnormalities of chromosome 17, and of the deletions and mutations of the p53 gene have not been sufficiently established as prognostic values in patients with MM. Thus, these were the objectives of this study.

To achieve these objectives, 60 patients with MM were evaluated in the period of March 1999 to December 2000. The evaluation of the numerical abnormalities of chromosome 17 was performed by cytogenetic analysis and by fluorescence in situ hybridization (FISH), whilst the evaluation of p53

deletions was performed by FISH. The evaluation of the p53 gene mutations was carried out using polymerase chain reaction, single strand conformation polymorphism and sequencing. No mutations in the p53 gene were detected in any of the patients enrolled in the study. In contrast, deletions of the gene, predominantly mono-allelic, were identified in 15.7% of the participants.

Furthermore, we observed that patients with p53 deletions demonstrated a lower probability of survival than those without gene deletions ( $P=0.0006$ ). The median survival time of the patients of the first group was lower than that observed in the second group of patients (7.5 and 17.0 months, respectively;  $P=0.05$ ). From these results, we may conclude that deletion of the p53 gene constitutes a predictive factor of shorter survival, in our cases.

Recebido – 24/02/2002

Aceito – 15/05/2002