

Resumo de Tese / Thesis

Prevalência em nosso meio da translocação (12;21)(p13;q22) em leucemia linfoblástica aguda na infância, identificada através de hibridização *in situ* fluorescente com sondas de DNA para o rearranjo TEL/AML1

Prevalence in Brazil of the (12;21)(p13;q22) translocation in childhood acute lymphoblastic leukemia identified by in situ hybridization with fluorescent DNA probes for the TEL/AML1 rearrangement

Paulo R. G. Zen¹

Orientador: Giorgio A. Paskulin²

Resumo

A t(12;21)(p13;q22) é uma anormalidade cromossômica crítica que acomete cerca de 20% das leucemias linfoblásticas agudas de células B (LLA-B) da infância. Determinamos a prevalência, em nosso meio, da t(12;21) em uma amostra de pacientes com LLA-B menores de 16 anos ao diagnóstico, através de hibridização *in situ* fluorescente com sonda de DNA específica para o rearranjo TEL/AML1. Esta abordagem permitiu um diagnóstico citogenético e clínico mais acurado deste subgrupo de pacientes com LLA-B, que, potencialmente, se beneficiará de tratamentos quimioterápicos mais adequados. Selecionamos 58 amostras de medula óssea de pacientes recém-diagnosticados com idade entre 6 meses e 16 anos, imunofenótipo de LLA-B (CD10 e/ou CD19 positivos). Foi realizado estudo cromossômico, após cultivo de medula óssea, e análise por banda G. As mesmas amostras foram estudadas por FISH, para pesquisa de sinal fusionado, através de sondas, uma delas identificando o gene TEL e a outra o gene AML1, marcadas com dois diferentes fluorocromos. A leitura foi efetuada em microscópio de fluorescência e as imagens capturadas utilizando filtros e programas adequados. Das 58 amostras, 11 foram positivas para a fusão TEL/AML1 (19%). Seis destas amostras positivas apresentaram cariótipo normal. A alteração cariotípica mais frequente foi hiperdiploidia (47 a 50 cromossomos) em 25% dos casos. Deleção do alelo TEL normal foi observada em 27,3% dos casos. Em dois casos, o cariótipo foi normal, e o FISH demonstrou deleção de um TEL. Quatro casos apresentaram dois sinais de fusão dos genes TEL e AML1, indicando provável duplicação do cromossomo derivado 21. A idade média entre os casos positivos foi 4,5 anos e

a contagem média em sangue periférico de leucócitos por mL foi 62,700, e oito destes pacientes eram do sexo feminino. A frequência da fusão dos genes TEL e AML1 observada em nossa amostra foi semelhante àquela relatada na literatura.

Palavras-chave: Leucemia; fusão gênica.

Abstract

The cryptic chromosomal abnormality, t(12;21)(p13;q22), is identified in about 20% of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). The prevalence of the t(12;21) in one region in Brazil was determined in a sample of under 16-year-old ALL patients by means of *in situ* hybridization using a fluorescent DNA probe specific for the TEL/AML1 rearrangement. This approach gave a more accurate cytogenetic and clinical diagnosis of the subgroup of B-ALL patients, who, potentially, will benefit from more appropriate chemotherapy treatment. We selected 58 bone marrow cytogenetic samples of newly diagnosed patients aged between 6 months and 16 years old and with a B-ALL immunophenotype (CD10 and/or CD19 positive). A chromosomal study was conducted after bone marrow culture and analysis by G-band. The same samples were evaluated by FISH to study the fused signals using two probes, one for the TEL and the other for the AML1 gene marked with two different fluorochromes. Analysis was performed under a fluorescent microscope and the images were captured using adequate filters and programs. From the 58 samples, 11 were positive for the TEL/AML1 fusion (19%). Six positive samples presented with a normal karyotype. The most frequent cytogenetic alteration, in 25% of the cases, was hyperdiploidy (47-50 chromosomes). Deletion of the TEL wild-type allele was observed in 27.3% of the cases. In two

¹Professor Adjunto, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-RS.

²Professor Associado, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-RS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Genética e Biologia Molecular.

Correspondência: Paulo Ricardo Gazzola Zen
Rua Sarmiento Leite, 245, sala 404 – Centro
90050-170 – Porto Alegre - RS
E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br

patients the karyotype was normal but a deletion of a TEL allele was demonstrated by FISH. Four cases presented two TEL and AML1 fusion signals indicative of duplication of the derivative chromosome 21. The mean age of the positive cases was 4.5 years, the mean peripheral leukocyte score was $62,700 \times 10^6/L$, and eight of the patients were girls. The frequency of the fusion of the TEL and AML1 genes in our sample was similar to that reported in the literature.

Key words: Leukemia; gene fusion.

Suporte Financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasília, Brasil); Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS-00/1713.0, Porto Alegre, Brasil)

Avaliação: A RBHH publica os resumos e abstracts de teses da área apresentados em entidades que tenham programas de pós-graduação reconhecidos pelo MEC/Capes e considera a obtenção do título suficiente para sua publicação na forma como se propõe a seção.

Recebido: 17/12/2008

Aceito: 17/12/2008