

# ESTUDIO DE MUTACIONES DEL GEN TP53 EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

SILVIA MONTILLA, ADRIÁN DA SILVA, DANIEL CUEVA, GILBERTO GÓMEZ, ANABEL ARENDS

INSTITUTO ANATÓMICO "DR. JOSÉ IZQUIERDO" LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN DE HEMOGLOBINAS  
ANORMALES UCV. CARACAS, VENEZUELA

## INTRODUCCIÓN

### DEFINICIÓN

**E**l mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna de células plasmáticas con etiopatogénesis incierta que invade la médula ósea, produciendo una gran destrucción esquelética, insuficiencia medular y complicaciones ocasionadas por la gran cantidad de paraproteína (inmunoglobulina monoclonal o proteína M) sintetizada por las células malignas. Esta discrasia de células plasmáticas puede ser de origen medular o extra medular y se ve acompañada de diversos trastornos funcionales.

La sobrevida es de 2 a 3 años, sin embargo, es variable de un paciente a otro, por lo que es de gran utilidad contar con factores pronósticos que permitan predecir la evolución de los pacientes y realizar la mejor elección terapéutica.

### EPIDEMIOLOGÍA

El MM representa el 1 % de todos los cánceres y aproximadamente el 10 % de todas las malignidades hematológicas. La incidencia del MM aumenta con la edad, dos veces más alta en negros americanos que en caucásicos y significativamente más elevada en hombres que en mujeres. Debido a que estas diferencias no se correlacionan con factores ambientales, se piensa que en personas de raza negra existe una mayor susceptibilidad a eventos tempranos en el proceso carcinogénico que conduce a MM.

Existe una gran incidencia de MM en personas que estuvieron expuestas a radiaciones de cabezas nucleares durante la segunda guerra mundial, en granjeros, madereros y personas expuestas a productos derivados del petróleo <sup>(1)</sup>.

A nivel mundial, la mortalidad por MM corresponde a un 0,8 % del total de los cánceres, diagnosticándose aproximadamente 86 000 casos nuevos por año <sup>(2)</sup>. La edad promedio en el momento del diagnóstico oscila entre los 60 y 65 años, y apenas un 2 % antes de los 40 años.

En Venezuela aún se desconoce la incidencia del MM y del resto de las gammapatías monoclonales, posiblemente debido a fallas en su diagnóstico, especialmente en las etapas tempranas de la

---

Recibido: 22/06/2008 Revisado: 23/09/2008

Aceptado para publicación: 03/11/2008

---

Correspondencia: Universidad Central de Venezuela

Facultad de Medicina Escuela de Medicina "Dr.

Luis Razetti". Instituto Anatómico "José Izquierdo"

Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas

Anormales Telf: 0412 723 54 01/ 0412 614 28 61

E-mail: maye506@hotmail.com, ajluso@hotmail.com

---

enfermedad y en la caracterización de los distintos tipos de presentación. Sin embargo, en el Banco Municipal de Sangre, Angelina Rodríguez en un estudio de los últimos 4 años encontró que es la enfermedad neoplásica hematológica de mayor frecuencia después del linfoma no Hodgkin (datos no publicados).

El síntoma encontrado con mayor frecuencia en pacientes con MM es dolor en la médula espinal a nivel lumbar. En muchos pacientes se observa debilidad, fatiga y astenia como resultado de la malignidad subyacente y frecuentemente debido a la anemia concomitante, la cual se encuentra presente en aproximadamente 70 % de los casos <sup>(3)</sup>. Una proporción significativa de pacientes presentan una frecuencia elevada de infecciones, principalmente con bacterias encapsuladas debido a la síntesis suprimida de inmunoglobulinas (Ig) y a la inmunodeficiencia celular. La insuficiencia renal conduce a la manifestación del MM en aproximadamente 5 % de los pacientes, pero es más común en las etapas más avanzadas. Similarmente, la hipercalcemia es encontrada con muy baja frecuencia como un indicador que conduce al diagnóstico de MM, sin embargo, es más frecuente (15 %) en los pacientes con enfermedad progresiva avanzada. En el momento del diagnóstico, las anomalías esqueléticas por radiografía convencional se presentan en 60 % a 80 % de los pacientes.

Por otra parte es importante señalar que, el 25 % de los pacientes con MM no presenta cuadro clínico y son identificados casualmente por resultados de laboratorio encontrados durante pruebas de rutina o durante la evaluación de otros problemas de salud.

La causa del MM no se conoce a ciencia cierta, sin embargo, se le ha asociado con exposición a radiaciones <sup>(2,4)</sup>, productos químicos (como el benceno y fármacos), procesos inflamatorios crónicos y enfermedades hepatobiliares, dado que de estos surgen estímulos antigénicos prolongados <sup>(4)</sup>.

Durante el proceso de desarrollo del MM

ocurren diferentes eventos genéticos que son responsables de la progresión a formas clínicamente más avanzadas y agresivas de esta malignidad. En relación con esta afirmación, se ha reportado que diferentes oncogénos y genes supresores de tumores tales como *ras*, *FGFR3*, *c-maf*, *MUM1*, *ciclina D1*, *TP53* y *pRb* están implicados en la patogénesis del MM.

Utilizando la hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH), se ha demostrado que las anomalías cromosómicas son eventos casi universales en las neoplasias de células plasmáticas, incluyendo al MM <sup>(5-10)</sup>.

Los cambios cromosómicos estructurales más significativos son rearrreglos del gen de la cadena pesada de Ig (*IgH*), ubicado en 14q32, junto con otros genes, con una incidencia de 75 % en MM. Cuatro de estos rearrreglos parecen ser primarios y corresponden al gen de la ciclina D1 (*CCND1*), en la translocación t(11;14)(q13;q32), al gen que codifica para el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (*FGFR3*) y al gen para el dominio SET del MM (*MMSET*), los cuales están involucrados simultáneamente en t(4;14)(p16;q32); a una menor extensión, rearrreglos en los oncogénos del fibrosarcoma musculoaponeurótico (*MAF*) en la t(14;16)(q32;q23) y el de mielocitomatosis viral (*MYC*) en t(8;14)(q24;q32). La monosomía del cromosoma 13 y deleciones del brazo largo, específicamente involucrando a la banda cromosomal 13q14, ocurren también frecuentemente en MM.

El MM está caracterizado por un espectro de entidades clínicas, incluyendo formas indolentes tanto localizadas como diseminadas y formas agresivas <sup>(11)</sup>. Estas formas clínicas frecuentemente ocurren de manera secuencial durante el curso clínico del MM (desde fase indolente a crónica y aguda/leucémica), sugiriendo que el desarrollo de esta enfermedad ocurre a través de múltiples pasos.

En líneas generales, la progresión tumoral a MM es variable, sin embargo, en más del 3 % de los pacientes mayores de 50 años esta enfermedad

está precedida por un tumor benigno denominado gammapatía monoclonal de significancia no determinada (MGUS). Las células de MGUS secretan una Ig monoclonal y progresan a MM expresando la misma Ig a una tasa de 1 % por año, sin embargo, aproximadamente tres cuartos de estos individuos permanecen sin conversión por más de 20 años y se estima que su frecuencia es de 80 a 100 veces mayor que la del MM.

Es importante distinguir entre dos clases de MGUS; la MGUS IgM con un fenotipo linfoplasmocítico que raramente progresa a MM y los tumores de MGUS no-IgM (alguno de los cuales sólo sintetizan cadenas ligeras de Ig), la mayoría de los cuales tienen fenotipos plasmocíticos y pueden progresar a tumores de MM. En estudios recientes se ha observado una relación entre el isotipo de Ig, el nivel de paraproteína, la proporción de cadenas ligeras libres y el riesgo de progresión de MGUS a MM. Por ejemplo, un paciente con una Ig monoclonal diferente a IgG, cuya concentración en suero es mayor a 1,5 g/dL y una relación de cadena ligera libre en suero anormal, podría ser clasificado como de alto riesgo (58 %) para desarrollar un MM en 20 años, comparado con un 5 % de riesgo que existe en el caso que ninguno de estos factores este presente <sup>(1)</sup>.

La MGUS puede estar seguida del estadio conocido como mieloma *Smouldering* (SMM) o mieloma asintomático, el cual tiene una plasmocitosis entre 10 % y 30 % y carece del resto de las complicaciones del MM, dado que se halla limitado a una modesta expansión monoclonal que no interfiere con las funciones fisiológicas del cuerpo. Las diferencias biológicas entre MGUS y SMM no están bien definidas.

El MM se define clínicamente como la expresión sindrómica de una neoplasia de células plasmáticas. La mayoría de los pacientes tienen evidencias de infiltración ósea casi siempre mayor al 10 % y comúnmente mayor o igual al 30 %. Este tumor intramedular entra en una fase quiescente de duración variable conocida

como fase *plateau*, a partir de la cual puede extenderse a otros órganos como la piel, la sangre y el líquido pleural, en este punto la enfermedad es conocida como MM extra medular. Esta progresión del MM intramedular está asociada con características secundarias como lesiones óseas líticas, anemia, inmunodeficiencia y daño renal. El MM extra medular es una forma más agresiva de la enfermedad y cuando involucra la sangre es llamada leucemia de células plasmáticas secundaria o primaria, dependiendo del reconocimiento o no de un MM intramedular precedente.

El diagnóstico del MM está basado en la presencia de una proteína monoclonal en orina y/o suero, manifestaciones óseas e infiltraciones de células plasmáticas en la médula ósea.

La Ig monoclonal, sintetizada por las células plasmáticas tumorales nos permite definir varios tipos de MM, dependiendo del isotipo de la cadena pesada de Ig y de la cadena ligera. La mayoría de los MM se caracterizan por la excreción de una Ig monoclonal completa, siendo las más frecuentes la IgG (60 % de los pacientes) y la IgA (aproximadamente 25 %), seguidas por las otras clases de Ig como IgD, IgM o IgE, que son encontradas en menos del 2 % de los casos. Sin embargo, en el 15 % de los casos con MM las células plasmáticas malignas sólo excretan cadenas ligeras de Ig (proteína *Bence Jones*). En estos casos el componente M puede ser clasificado según el subtipo de cadena ligera ( $\kappa$  o  $\lambda$ ), encontrándose que dos tercios de los pacientes presenta un MM de tipo  $\kappa$ , mientras que el tercio restante de los casos tiene MM tipo  $\lambda$ , proporción que corresponde a la normalmente encontrada en células plasmáticas. En contraste, se ha reportado que el 1 % de los pacientes con MM no excreta ninguna cadena de Ig, lo que se denomina MM no secretor.

La evaluación estándar en el laboratorio de un paciente con sospecha de una discrasia de células plasmáticas incluye:

Contaje completo de rojos con diferencial.

Perfil químico de sangre incluyendo calcio, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y albumina.

Aspirado de médula ósea (MO) y biopsia para histología e inmunohistoquímica de rutina, citogenética en metafase, hibridación fluorescente *in situ* para marcadores de discrasias de células plasmáticas (traslocaciones de los genes que codifican para la cadena pesada de la Ig; anomalías de los cromosomas 1, 13 y 17) y citometría de flujo para marcadores de células B.

Revisión esquelética completa (para pacientes con síntomas localizados, MRI puede ser realizada. PET/CT no son recomendadas en este momento).

Electroforesis de suero y orina con inmunofijación para identificar la proteína M y cuantificación de esta proteína (orina 24 h).

Cuantificación de  $\beta$ -2 microglobulina en suero.

Cadenas ligeras libres en suero con relación  $\kappa/\lambda$  (con esto se pueden identificar paraproteínas monoclonales en más del 98 % de los pacientes).

Los pacientes diagnosticados con MM no secretor no tienen proteína M detectable (no está presente en el suero ni la orina) por electroforesis de proteínas. En estos pacientes, el ensayo de cadenas ligeras libres en suero; el cual mide el nivel de cadenas ligeras  $\kappa/\lambda$  libres (no unidas) en el suero, puede ayudar a confirmar el diagnóstico de MM. Además, este ensayo puede identificar paraproteínas monoclonales en más del 70 % de los pacientes quienes aparentemente presentan una enfermedad no secretora. El ensayo de cadena ligera libre es la prueba de opción para el MM oligosecretor (pico M en suero  $<1$  g/dL, pico M en orina  $<200$  mg/24 h) y para discrasias de células plasmáticas o amiloidosis sistémica primaria, relacionadas.

Los pacientes con MM deben ser distinguidos de aquellos con MGUS, amiloidosis u

otros desórdenes linfoproliferativos con paraproteinemia. Pautas recientes indican la necesidad de diferenciar MM sintomático del asintomático debido a que los pacientes sintomáticos con uno o más de los criterios CRAB (hipercalcemia, falla renal, anemia, lesiones óseas) necesitan un tratamiento activo, mientras que los asintomáticos solamente requieren ser evaluados periódicamente.

La clasificación tradicional es realizada de acuerdo al sistema de Durie-Salmon y los pacientes son asignados en los estados I a III y subclasificados como aquellos sin (subtipo A) y con (subtipo B) daño renal (creatinina  $>2$  mg/dL). Un nuevo sistema; el Sistema de Clasificación Internacional (ISS) ha reemplazado al de Durie-Salmon en la práctica clínica. Existen sólo dos variables evaluadas cuando se determina el estado del paciente de acuerdo a el ISS: albúmina y  $\beta$ -2 microglobulina ( $\beta_2$ M) en suero. Utilizando estas dos variables, el clínico puede correlacionar el estado del paciente con la sobrevida media.

El gen supresor de tumores *TP53*, localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) codifica para una fosfoproteína nuclear llamada p53, capaz de bloquear a la célula en la transición G1/S, deteniendo la proliferación de células con ADN dañado y promoviendo la apoptosis. La inactivación de p53, producida principalmente por mutaciones, confiere a la célula propiedades que conducen a la oncogénesis y progresión tumoral. Alteraciones de este gen están involucradas en varios tipos de cánceres humanos, particularmente carcinomas de colon, mama, pulmón e hígado <sup>(13,14)</sup> y en la mayoría de estos tumores, la inactividad de *TP53* es el resultado de mutaciones puntuales que ocurren principalmente dentro de la secuencia que constituye los exones 5, 6, 7, 8 y 9 <sup>(14)</sup>.

La inactivación de p53 tanto por delección como por mutación es un evento poco frecuente en el MM y está restringida a estados tardíos de la enfermedad <sup>(15,16)</sup>. Las delecciones de 17p13 son detectables en 10 % de los pacientes y están

asociadas con una sobrevida más corta <sup>(15,17)</sup>.

El papel de las mutaciones en el gen *TP53* dentro de la patogénesis del MM y su uso potencial como un indicador pronóstico permanece incierto.

En este estudio se determinó la prevalencia de mutaciones del gen *TP53* mediante el examen de ADN genómico extraído a partir de muestras de médula ósea (MO) obtenidas de pacientes con MM, en diferentes estadios de la enfermedad.

## MÉTODOS

Se tomaron muestras de sangre periférica y MO de una población de 31 pacientes con características consistentes de MM y un paciente con SMM, con edades comprendidas entre 44 a 82 años, que asisten a consulta en el Servicio de Hematología "Dr. Tulio Arends" del HUC. Del total de los pacientes, 16(52 %) representaban al sexo masculino y 15(48 %) al sexo femenino.

### OBTENCIÓN DE LEUCOCITOS

Las muestras de sangre periférica y aspirados de MO, colectadas en tubos con etileno diamina tetra-acetato (EDTA) como anticoagulante, fueron procesadas para la obtención de leucocitos utilizando el método de centrifugación en gradiente de densidad con *Ficoll-Hypaque*<sup>®</sup>.

### OBTENCIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO

Los glóbulos blancos se resuspendieron en buffer de lisis pH 8. Luego se digirió el lisado celular durante toda la noche a 37° C con 0,2 mL de SDS 10 % y 10 mL de una solución de *proteínasa K*. Se añadió una solución salina saturada (NaCl 6M) y se agitó vigorosamente por 15 seg. Luego se centrifugó a 2 500 rpm durante 15 minutos y se tomó el sobrenadante (el cual contenía el ADN). El material genético fue transferido a un nuevo tubo y se añadieron 2 volúmenes de etanol absoluto (100 %) frío.

Se agitó el tubo por inmersión hasta que el ADN precipitó. Luego se centrifugó durante 15 minutos a 3 000 rpm y se descartó el sobrenadante. Posteriormente, se secó el ADN con el tubo en posición invertida y se rehidrató con agua ultra pura libre de nucleasas.

### PCR-SSCP

Mediante la técnica de PCR, se amplificaron los exones 5, 6, 7, 8 y 9 del gen *TP53*. La PCR se realizó empleando 3 µL de ADN genómico, 10 pmol de cada cebador, 0,4 mmol/L de dNTPs, buffer 5 x (10 mmol/L Tris-HCl (pH 8,3), 50 mmol/L KCl, 100 µg/mL gelatina), 3 mmol/L MgCl<sub>2</sub> y 1,25 U de GoTaq Flexi ADN polimerasa para un volumen final de 50 µL. Se cumplieron treinta ciclos de desnaturalización (15 seg a 94° C), alineación (1 min a 65° C para los exones 5, 6, 7 y 9; 58° C para el exón 8) y extensión (1 min a 72° C) en un termociclador (*Perkin-Elmer 2400*)<sup>®</sup>. Para confirmar la reacción de amplificación, el producto de PCR fue corrido electroforéticamente a 150 voltios durante 35 min en un gel de agarosa al 2 %, teñido con bromuro de etidio y visualizado en un transiluminador de luz UV. Las muestras se desnaturalizaron por calor a 95° C en baño de María por 5 min e inmediatamente fueron enfriadas en hielo durante 3 min. En un gel de poliacrilamida al 8 % v/v con glicerol al 5 % se cargaron 10 µL de cada muestra problema y una muestra control previamente desnaturalizadas a 95° C por 5 min. La corrida electroforética fue realizada en *Buffer TBE 1X* a 30 W por un tiempo de 2 horas y media a temperatura ambiente. Una vez finalizada la corrida los geles fueron teñidos con nitrato de plata y fotografiados.

### SECUENCIACIÓN AUTOMATIZADA

Esta técnica fue aplicada para identificar los cambios nucleotídicos detectados mediante un patrón electroforético anormal observado en el análisis por SSCP. Todas las muestras que presentaron un patrón de malignización

diferente con respecto a la muestra control fueron purificados y enviados al Centro de Secuenciación de Ácidos Nucleicos (CeSAAn) del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) para ser secuenciadas mediante el método de Sanger y col.<sup>(18)</sup>.

## RESULTADOS

Se estudió un grupo de 31 pacientes con diagnóstico de MM y un paciente con SMM, siendo la edad promedio 63 años. De los 31 pacientes, un total de 3 de ellos se encontraban en remisión parcial y los 27 restantes presentaban una enfermedad activa. Del grupo estudiado 15(48 %) pacientes presentaron un patrón de migración sugestivo de mutación mediante el análisis de SSCP para el gen *TP53*. La distribución de los patrones de migración sugestivos de

mutaciones a lo largo de los 5 exones estudiados mediante SSCP fue la siguiente: 10 para el exón 5 (48 %), 6 para el exón 6 (29 %), 1 para los exones 7 y 9 (5 %) y por último 3 para el exón 8 (14 %) (Cuadro 1).

Los 15 pacientes con patrón de migración electroforética anormal para el gen *TP53*, detectados por SSCP, fueron secuenciados automáticamente y se confirmó la presencia de la alteración solamente en 5 de los casos. Se identificaron 3 mutaciones de tipo delecional (-TT, -T y -A) y una mutación silente producto de la transición T/C.

En 1 de los 5 casos con mutación se encontró la deleción -T, mientras que en los 4 casos restantes se identificó la deleción -TT, ambas localizadas en el codón 212 a nivel del exón 6. Dentro de estos 4 casos, uno presentó la deleción -A en el codón 139, dentro del exón 5 y otro portaba la

**Cuadro 1.** Pacientes con patrones de migración electroforética anormales determinados por el análisis de SSCP

| Cod.                 | Enfermedad | Estado   | Ex 5 | ex 6 | ex 7 | ex 8 | ex 9 |
|----------------------|------------|----------|------|------|------|------|------|
| 003                  | MM         | Remisión | -    | -    | -    | *    | -    |
| 013                  | MM         | Activo   | *    | *    | -    | *    | -    |
| 022                  | MM         | Activo   | -    | *    | -    | -    | -    |
| 031                  | MM         | Activo   | -    | *    | -    | -    | -    |
| 043                  | MM         | Activo   | *    | *    | -    | -    | -    |
| 055                  | MM         | Activo   | *    | *    | -    | -    | -    |
| 082                  | MM         | Activo   | *    | -    | -    | -    | -    |
| 112                  | MM         | Activo   | *    | -    | -    | -    | -    |
| 128                  | MM         | Activo   | *    | -    | -    | -    | -    |
| 129                  | MM         | Activo   | *    | -    | -    | -    | -    |
| 167                  | MM         | Activo   | *    | -    | *    | -    | -    |
| 174                  | MM         | Activo   | *    | -    | -    | -    | -    |
| 177                  | MM         | Activo   | -    | *    | -    | *    | -    |
| 178                  | MM         | Activo   | *    | -    | -    | -    | -    |
| 179                  | MM         | Activo   | -    | -    | -    | -    | *    |
| Número de mutaciones |            |          | 10   | 6    | 1    | 3    | 1    |
| Porcentaje (%)       |            |          | 48   | 29   | 5    | 14   | 5    |

(\*) Patrón electroforético anormal. (-) Patrón electroforético normal

**Cuadro 2.** Mutaciones identificadas por secuenciación en el gen TP53 de los pacientes con mieloma múltiple

| Código del paciente | Exón | Cambio | Codón | Tipo de mutación | Lugar de la proteína que ocupa                                                       |
|---------------------|------|--------|-------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 013                 | 6    | (-TT)  | 212   | -                | Entre L2 y L3. Entre los dominios evolutivamente conservados III y IV                |
| 013                 | 5    | (-A)   | 139   | -                | Región II evolutivamente conservada del dominio "Core"                               |
| 022                 | 6    | (-TT)  | 212   | -                | Entre L2 y L3. Entre los dominios evolutivamente conservados III y IV                |
| 031                 | 6    | (-TT)  | 212   | -                | Entre L2 y L3. Entre los dominios evolutivamente conservados III y IV                |
| 043                 | 6    | (-T)   | 212   | -                | Entre L2 y L3. Entre los dominios evolutivamente conservados III y IV                |
| 055                 | 6    | (-TT)  | 212   | -                | Entre L2 y L3. Entre los dominios evolutivamente conservados III y IV                |
| 055                 | 5    | (T/C)  | 185   | *                | Dominio de unión a Zinc (L2). Entre los dominios evolutivamente conservados III y IV |

(-) Cambio de marco de lectura

(\*) Mutación silente

transición T/C en el codón 185, ubicado en el exón 5, además de la delección -TT. Todas las mutaciones encontradas se hallaban en la región del gen que codifica para el dominio de unión al ADN de la proteína p53 (Cuadro 2).

## DISCUSIÓN

Mutaciones en el gen *TP53* fueron encontradas en 5 de 31 pacientes (16 %) con diagnóstico de MM. En concordancia con otros trabajos, estas mutaciones fueron encontradas con una baja incidencia y relacionadas con las formas más agresivas y avanzadas del MM.

La delección -A en el codón 139 del gen *TP53* afecta una región altamente conservada de la proteína, que probablemente es esencial para su actividad biológica e interacciones con otras proteínas celulares y virales <sup>(19)</sup>.

La transición T/C en el codón 185 afecta uno de los dominios de unión al zinc (L2) en la proteína p53, específicamente en uno de los dinucleótidos CpG. Estas transiciones en dinucleótidos CpG son un hallazgo notable en cánceres humanos y ocurren en un tercio de los tumores, principalmente carcinoma de colon, mientras que transversiones en estos mismos dinucleótidos son encontradas predominantemente en carcinoma de hígado y pulmón <sup>(14)</sup>. Los dinucleótidos CpG representan blancos de mutaciones que surgen espontáneamente en células mamíferas debido a la presencia de residuos 5-metilcitosina.

Las delecciones -T, -TT y -A, al igual que la transición T/C, detectadas en este trabajo, se localizaron en la región del gen *TP53* que codifica para la región central de la proteína p53, la cual es responsable de su unión al ADN. Por esta razón es posible decir que estas alteraciones

genéticas interfieren con la función de la proteína p53 como factor de transcripción al impedir su unión a sitios específicos dentro de la secuencia de ADN.

A pesar de la importancia del papel que juegan las mutaciones del gen *TP53* dentro de la progresión neoplásica del MM, la asociación de estas con las formas agudas y leucémicas de la enfermedad limita, y tienen gran importancia como un marcador de pronóstico clínico en

esta enfermedad. Sin embargo, es interesante mencionar que entre los pacientes en fase aguda o leucémica, aquellos que portan mutaciones de *TP53* tienen una sobrevida más corta que los pacientes negativos para estas mutaciones, lo que sugiere que la detección de mutaciones en *TP53* puede ayudar a clasificar en subgrupos a los pacientes que se encuentran en las etapas más avanzadas del MM <sup>(20)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Longo D, Anderson K. Trastornos de las células plasmáticas. En: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, editores. Harrison; Principios de Medicina Interna. 16ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006.p.735-742.
2. Katzel J, Hari P, Vesole D. Multiple Myeloma: Charging toward a bright future. A Cancer Journal for Clinicians. Disponible en: URL: <http://www.caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/57/5/301>.
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1 027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78:21-33.
4. Pardo P, Besses C. Mieloma Múltiple. En: Sans-Sabrafen, Besses C, Castillo R, Florensa L, Pardo P, Vives J, editores. Hematología Clínica. 3ª edición. Barcelona; España: Doyma Libros, S.A.; 1994.p.457-473.
5. Zandecki M, Lai J, Facon T. Multiple myeloma: Almost all patients are cytogenetically abnormal. Br J Haematol. 1996;94:217-227.
6. Tabernero D, San Miguel J, Garcia-Sanz M, Najera L, Garcia-Isidoro M, Perez-Simon J, et al. Incidence of chromosome numerical changes in multiple myeloma: Fluorescence *in situ* hybridization analysis using 15 chromosome-specific probes. Am J Pathol. 1996;149:153-161.
7. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp M, Harousseau J, et al. 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.
8. Drach J, Schuster J, Nowotny H, Angerler J, Rosenthal F, Fiegl M, et al. Multiple myeloma: High incidence of chromosomal aneuploidy as detected by interphase fluorescence *in situ* hybridization. Cancer Res. 1996;55:3854-3859.
9. Fonseca R, Ahmann G, Juneau A, Jalal S, Dewald G, Larson D, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma and related plasma cell disorders: A comparison of conventional cytogenetic analysis to fluorescent *in-situ* hybridization with simultaneous cytoplasm immunoglobulin staining (Meeting Abstract). Blood. 1997;90:349.
10. Fonseca R, Ahmann G, Rajkumar S, Hoyer J, Lust J, Kyle R, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2002;100:1417-1424.
11. Barlogie B, Epstein J, Selvanayagam P, Alexanian R. Plasmacell myeloma: New biological insights and advances in therapy. Gematol Transfuziol. 1992;37(7-8):33-39.
12. Szymański M, Barciszewski J. The genetic code-40 years on. Acta Biochimica Polonica. Disponible en: URL: [http://www.actabp.pl/pdf/1\\_2007/51.pdf](http://www.actabp.pl/pdf/1_2007/51.pdf)
13. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Presinger AC, Jessup JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinoma. Science. 1989;246:49.



14. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Hams CC. p53 mutations in human cancer. *Science*. 1991;253:49.
15. De Santis M, Zojer N, Fiegl M, Roka S, Schuster J, Heinz R, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood*. 1998;92:802-809.
16. Schultheis B, Kramer A, Willer A, Hegenbart U, Goldschmidt H, Hehlmann R. Analysis of p73 and p53 gene deletions in multiple myeloma. *Leukemia*. 1999;13:2099-2103.
17. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken M, Kyle RA, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003;101:4569-4575.
18. Sanger F, Nicklen S, Coulson A. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci*. 1977;74:5463-5467.
19. Soussi T, de Fromentel C, May P. Structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution. *Oncogene*. 1990;5:945.
20. Neri A, Baldini L, Trecca L, Cro L, Polli E, Maiolo AT. p53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood*. 1993;81:128-135.