

ARTICULO DE REVISION**GEN SUPRESOR DE TUMORES: p53**

"3er LUGAR EN LA FERIA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UMSA"

Univ. Wilson Tapia Veintemillas * Univ. María Del Rosario Silva Vera **

* Estudiante de 3er Año de la Carrera de Medicina, Facultad de Medicina UMSA

** Estudiante de 2do Año de la Carrera de Medicina, Facultad de Medicina UMSA

RESUMEN

Introducción: Los genes supresores de tumor, mediante la síntesis de proteínas oncosupresoras, impiden la transformación celular inducida por oncogenes y mantienen la "Homeostasis Celular". Estos actúan en varios procesos celulares claves: regulación de la transcripción, reparación del DNA y comunicación intercelular. **Gen supresor de tumores p53:** Es denominado guardián del genoma, ya que su pérdida provoca un descenso en la tasa de reparación del DNA incrementando la inestabilidad genómica. Este gen se ubica en el brazo corto del cromosoma 17 compuesto por 11 exones; su proteína codificadora tiene un peso molecular de 53 kDa, está formada por 393 aminoácidos que se distribuyen en tres dominios funcionales que le permiten su unión al DNA, su regulación y tetramerización para su adecuado funcionamiento. Su activación está regulada por diversos mecanismos, como: estrés celular; hipoxia; cambios en moléculas redox en la célula; daño al DNA por irradiación ionizante o ultravioleta al reducir el contenido de nucleótidos inhibiendo rutas metabólicas de síntesis. El gen p53 se encuentra mutado en más del 50% de todos los tipos de cánceres humanos y en estos casos se encuentra una sobre-expresión inmunohistoquímica, por lo que se lo asocia a un mal pronóstico. **Terapia génica:** Ensayos clínicos en pacientes humanos están probando tres nuevos tipos de estrategias terapéuticas: Utilizar virus que transporten el gen p53. Virus inteligentes que sólo ataquen células tumorales. Fármacos que penetren las células tumorales reactivando el proceso del p53, induciendo a la apoptosis sin dañar las células normales.

Palabras Clave: P53, carcinogénesis, onco-supresión, mutación, apoptosis, inmunohistoquímica

ABSTRACT

Introduction: The tumours suppressive genes, through oncosuppressors proteins synthesis to block the cellular transformation induced by oncogenes and maintain the Cellular Homeostasis. These act in several processes: Regulation of the transcription, repair of the DNA and intercellular interactions. **Tumor Suppressive gene p53:** Denominated as a Guardian of the genome, since it lost, produce a rate low in the repair of the DNA. increasing the genomic instability. This gene is located in the short arm of the chromosome 17 compound by 11 exones; their protein codifier has a molecular weight of 53 kDa, it is formed by 393 amino acids that are distributed in three functional domains that allow its union to the DNA, its regulation and tetramerization for its appropriate operation. The p53 activation is regulated by diverse mechanisms, as: cellular stress; hypoxia; changes in molecules redox in the cell; I damage the DNA for irradiation ionizing or ultraviolet when reducing the nucleotides content inhibiting metabolic routes of synthesis. The gene p53 is mutated in more than 50% of all the types of human cancers and in these cases is an on-expression inmunohistoquímica, for what associates it to a bad presage. **Genic therapy:** Clinical rehearsals in human patients are proving three new types of therapeutic strategies: To use

virus that transport the gene p53. - Intelligent virus that only attack tumoural cells. - Drugs that the tumoural cells penetrate reactivating the process of the p53, inducing to the apoptosis without damaging the normal cells.

WORDS KEY: P53, carcinogénesis, onco-suppression, mutation, apoptosis, inmunohistoquímica

INTRODUCCIÓN

Todos los cánceres demuestran alteraciones en uno o más de sus genes supresores de tumores y oncogenes; en las células normales, las proteínas codificadas por estos dos grupos trabajan juntas para regular la división celular, pero en las células cancerosas los controles ya no funcionan apropiadamente.

Los genes supresores de tumor tienen a su cargo evitar la transformación tumoral a través de la síntesis de proteínas onco-supresoras que en estado salvaje o funcional impiden la transformación celular inducida por oncogenes y mantienen una correcta tasa de crecimiento celular evitando inadecuados procesos de división celular (1)(2), lo que permite mantener una correcta "homeostasis celular".

Los supresores de tumor actúan en varios procesos celulares claves, incluyendo la regulación de la transcripción, la reparación del DNA, y la comunicación entre las células. La pérdida de la función de estos genes llevan al comportamiento celular anómalo (3) (4).

Hoy se conocen hasta 30 genes onco-supresores de los que más de la mitad se los ha encontrado mutados o delecionados en cánceres humanos, lo que nos hace sospechar que cuando estos genes dejan de funcionar correctamente son responsables de la formación de tumores (1). El primer gen descrito y el más importante es el gen p53. Otros miembros supresores de tumores son el retinoblastoma (Rb) (retinoblastomas y sarcomas), Brca1 y Brca2, (cáncer de mama y útero), p16^{INK4a} (melanomas), APC (Adenomatous Polyposis Coli, poliposis adenomatosa familiar o cáncer de colon), etc. (1)(5).

A más de 25 años de su descubrimiento, la p53 sigue siendo objeto de atención por investigadores básicos y clínicos cuyo estudio es uno de los ejes centrales del estudio molecular en oncología.

EL GEN SUPRESOR DE TUMORES p53 : EL GUARDIAN DEL GENOMA

La proteína p53 fue el segundo supresor tumoral en ser descubierto (después del Rb) en el año de 1979, pero fue su gen el primero en ser descrito dentro esta familia (3)(4), ésta proteína podía unirse a una proteína transformante (el antígeno T mayor) del Virus simio 40 (SV40), se encontraba más prevalente en las células transformadas (inmortalizadas y potencialmente tumorigénicas) por este virus en las células normales. La proteína y su gen correspondiente fueron llamados p53, en referencia a la masa de la proteína (53 kilodaltons) (3) (5). Fue considerado por una década como un *oncogen*, por que en un principio se lo halló mutado o inactivo. Estudios posteriores aclararon este percance, y es desde 1989 que ya se sabe que su función es la supresión de células tumorales (2) (3) (6). La proteína p53 en estado latente y no funcional se encuentra en bajas concentraciones en células no expuestas a agresiones. Cuando se produce una agresión o daño celular, el gen p53 se activa, aumenta los niveles y la vida media de la proteína p53, generando una respuesta que conduce a la parada del ciclo celular para reparar el daño producido en el DNA o la entrada a la apoptosis (1)(5).

La p53 disminuye las posibilidades de que se generen clones celulares anormales que lleven a defectos genéticos como mutaciones, deleciones e inversiones (1). Se cree que la proteína p53 está implicada en el proceso de reparación del DNA dañado cuando se produce escisión de un nucleótido, actuando como un modulador. La pérdida de la p53 provoca un descenso en la tasa de reparación del DNA en la recombinación homóloga incrementando la inestabilidad genómica.

Cuando se activa la p53, se puede detectar la proteína salvaje o funcional usando técnicas basadas en anticuerpos anti-p53, por lo que su detección no siempre se asocia a la presencia de mutaciones. La proteína salvaje p53 tiene una

corta vida media por lo que es muy difícil de detectar; en cambio la proteína mutante p53, que es la que está presente en tumores humanos tiene una mayor estabilidad lo que induce a su acumulación y por ende es fácil de detectar por métodos de inmunohistoquímica (1) (2)(3).

ESTRUCTURA DEL GEN P53 (Figura 1)

El gen p53 está ubicado en el brazo corto del cromosoma 17, está compuesto por 11 exones dentro de los cuales el exón 1 contiene una secuencia no codificante, el exón 2 tiene 2 sitios putativos de inicio de transcripción, y el exón 11 contiene el codón de terminación y una gran secuencia no codificante (1)(2)(3).

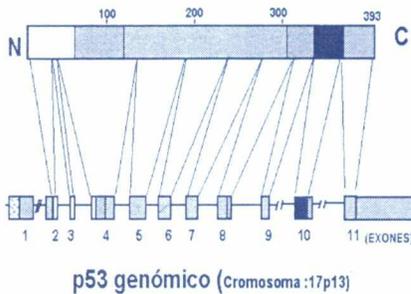


Fig. 1 "Estructura, regulación y funciones del gen supresor de tumores p53" Fuente: V Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica Coganat - 2002.

ESTRUCTURA DE LA PROTEÍNA p53 (Figura 2)

La proteína p53 tiene un peso molecular de 53 KDa (2), razón que explica su etimología. Está formada por 393 residuos de aminoácidos que se distribuyen en 3 dominios funcionales que son:

El dominio amino-terminal (N-) o regulador (residuos 1-70); implicado en la activación transcripcional; tiene una sub-región rica en prolina y además 5 copias de secuencia PXXP (residuos 20-97)

El dominio central (residuos 100-300), que es la zona de unión específica al DNA.

El dominio carboxilo-terminal (C-) o de tetramerización (residuos 300-393) que se divide en:

Región flexible (residuos 300-325)

Zona de tetramerización (residuos 325-356)

Extremo básicos (residuos 363- 393) (1) (3).

Existen 5 regiones en la proteína que están altamente conservadas en otras especies; la región I se ubica en el dominio Regulador y las regiones II, III, IV y V se ubican en el dominio de unión al DNA.

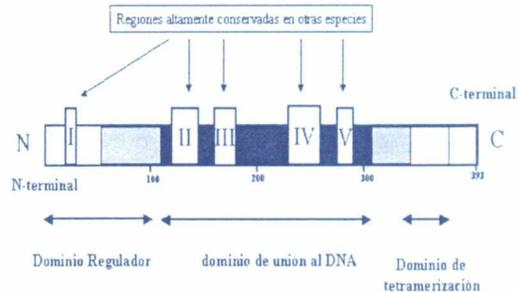


Fig. 2 Dominios Funcionales de la Proteína p53. Fuente: V Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica Coganat - 2002.

Es necesario que la proteína p53 se encuentre en forma de un tetrámero para su unión con el DNA. La formación de esta estructura cuaternaria depende de la correcta activación del gen p53 y de las modificaciones post-traduccionales de la zona de tetramerización del dominio carboxilo-terminal (1).

MUTACIÓN DEL GEN p53 (Figura 3)

El gen p53 se encuentra mutado en más del 50% de todos los tipos de cánceres humanos (3). La mutación se produce con mayor frecuencia (Figura 4) (88% de los casos) entre los exones 4-9 correspondientes a la región de unión al DNA de la proteína donde existen puntos calientes de mutación, que pueden causar la pérdida de su función onco-supresora con ganancia de función oncogénica, y que modifican los genes que son controlados por p53 como factor de transcripción (1), factores que explican la alta frecuencia de mutaciones de p53 en cánceres humanos, existiendo una amplia variación dependiendo del tumor. Las alteraciones en el gen p53 provocan varios efectos diferentes en la actividad del mismo, dependiendo del lugar de la alteración (3): Las mutaciones pueden ocurrir en regiones regulatorias; estas porciones del gen controlan qué tan a menudo, y cuándo el gen es transcrito (región del promotor). Una mutación en la región del promotor puede resultar en la disminución o la ausencia de p53 en la célula.

Las mutaciones ocurren en la región del gen que codifica la proteína, puede impactar la expresión

del gen (o la actividad de su proteína) en varias maneras:

Una disminución en la actividad de p53 como un factor de transcripción. La expresión de los genes p53 objetivos que serían afectados incluyen p21 (una proteína involucrada en la regulación del ciclo celular), Bax (una proteína involucrada en la inducción de apoptosis), y la trombospodina-1 (un inhibidor de la angiogénesis).

Un cambio celular que provoca la degradación de p53. Si las proteínas p53 en la célula están siendo degradadas a una velocidad más alta que lo normal éstas no podrán realizar sus funciones como supresores de tumor.

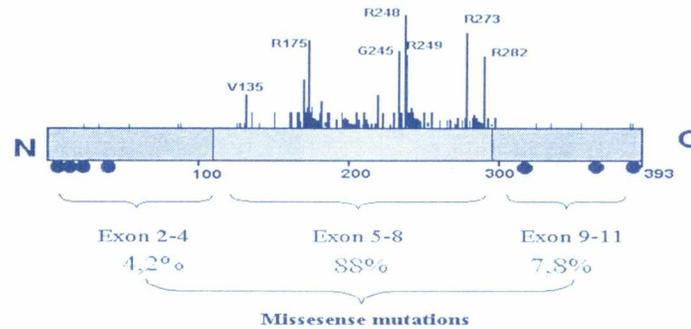


Fig. 3: Mutación en p53. Fuente Silva A, Gutiérrez del Arroyo, Arias C, Lázaro I. "Estructura, regulación y funciones del gen supresor de tumores p53"

La frecuencia de mutaciones del p53 se explica en el siguiente gráfico.

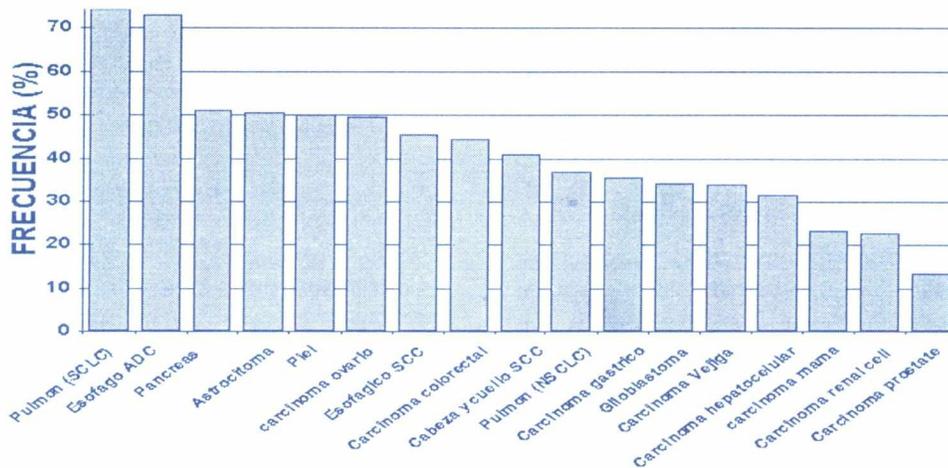


Fig.4 Frecuencia de Mutación del Gen p53 Fuente: V Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica Coganat - 2002.Silva A, Gutiérrez del Arroyo, Arias C, Lázaro I. "Estructura, regulación y funciones del gen supresor de tumores p53"

MUTACIÓN DE LA PROTEÍNA p53

Aunque la función de la proteína p53 depende de su tetramerización, la región donde se concentran la mayoría de las mutaciones presentes en tumores humanos es en la zona de unión al DNA ubicada en el dominio central, situada entre los aminoácidos 94 y 289, que contiene 4 de los 5 dominios más conservados evolutivamente y es la zona más importante de la proteína ya que es el dominio de unión específica al DNA (1).

ACTIVACIÓN DE p53 (Figura 5)

La proteína p53 inactiva al tener una vida media corta, de apenas 20 minutos, necesita recibir señales o sufrir modificaciones que la activen convirtiéndola en proteína funcional. (6)

La actividad de p53 está regulada por mecanismos múltiples; las señales o sucesos que conducen a la activación de p53 están principalmente asociados a situaciones de estrés celular tal como ocurre cuando dañamos el DNA por irradiaciones ionizantes o por ultravioleta, al reducir el contenido de nucleótidos inhibiendo rutas metabólicas de síntesis (lo que ocurre con muchas drogas quimioterapéuticas), por hipoxia, por activación de oncogenes que disparan altos índices mitóticos, o por cambios en moléculas redox en la célula. (2)(3)

Estos estímulos provocan un rápido incremento en los niveles de proteína p53 en la célula, tanto por el aumento en la estabilidad de la proteína como por su activación bioquímica a través de fosforilaciones y acetilaciones, todo lo cual permite a la proteína actuar como un factor de transcripción, unirse al DNA a regiones determinadas por secuencias de bases específicas localizadas en regiones promotoras y regular sus genes.

La duración y la cinética del aumento de los niveles altos de proteína difieren según cual haya sido el factor productor de la activación de p53 (1). La señales y las rutas de activación de p53 son complejas y todavía en fase de estudio



Fig. 5 Activación de p53 Fuente: V Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica Coganat - 2002.

La inducción de la proteína p53 en respuesta a daños en el DNA está regulada post-traduccionalmente con la estabilización de p53 como parte fundamental del proceso. La detección de roturas en el DNA es una de las primeras señales que lleva a la inducción de p53. Este hecho se corroboró con estudios usando microinyección nuclear de DNA. Los resultados sugerían que daños de cadena simple superiores a 30 nucleótidos y una sola rotura de doble cadena eran suficientes para inducir parada del ciclo celular dependiente de p53 (1). Tras el daño se produce un rápido incremento en los niveles de p53 en la célula; este aumento se debe principalmente a cambios en la vida media de la proteína y al aumento en la traducción de su mRNA. El aumento en los niveles de p53 suele ser proporcional al daño producido en el DNA, siendo, por ejemplo, diferente para distintas dosis de irradiación. De esta manera también varía la respuesta celular: bajos niveles de p53 debidos a poco daño en el DNA inducen la parada del ciclo celular, altos niveles de p53 debidos a un gran daño en el DNA hacen que la célula entre en apoptosis (5) (6).

La célula tiene sistemas que actúan como sensores para reconocer el daño que se produce en el DNA, roturas de cadena, o escisiones provocadas, por ejemplo, por dímeros de timidina durante la irradiación con UV. Entre estos sensores se encuentra la proteína ATM (mutada en la ataxia telangiectasia) cuya función normal está implicada en los procesos de señalización tras daños en el DNA hasta los moduladores del incremento de p53 y la consiguiente parada de ciclo celular, aunque manda también señales a otras proteínas efectoras distintas de p53 (1)(6).

La proteína p53 también es capaz de unirse por sí misma a extremos de DNA, sitios de reparación de DNA o loops internos de delección. Es posible que tanto p53 como la proteína que detecta el daño en el DNA estén localizadas en el lugar de reparación del daño del DNA, donde pueden darse señales cruzadas de fosforilación u otras señales de activación, que produzcan una respuesta final en la célula, como sería la parada del ciclo celular (1).

Las situaciones de hipoxia pueden elevar los niveles de p53 (1); representan otro sistema por el cual la p53 previene la formación de tumores. Muchos tumores comienzan a replicarse hasta llegar a un tamaño crítico donde, al faltarles el aporte de nutrientes de los vasos sanguíneos, necesitan de factores angiogénicos para sobrevivir. La hipoxia que se da en el lugar del tumor en ese momento puede activar su p53 que eliminaría esas células. Se ha descrito que la tromboespondina, un factor anti-angiogénico, tiene un gen regulado por p53; este factor también reduciría la vascularización del tumor.

Finalmente el descenso de los niveles de ribonucleótidos a un punto crítico es capaz también de activar p53. La necesidad de mantener unos niveles adecuados para la replicación del DNA y la progresión del ciclo celular parece estar controlado por p53, aunque las proteínas implicadas en el proceso aún se desconocen (2)(5).

Con una contribución escasa de la activada transcripcional tras el estímulo, el aumento de los niveles de la proteína p53 se debe principalmente a una mayor estabilidad de la proteína inducida por regulación post-transcripcional mediante fosforilación, defosforilación, acetilación y sumolización. Estas modificaciones post-transcripcionales no solo aumentan la vida media de la proteína p53 sino que regulan su actividad biológica (5) (6).

FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA p53

La proteína p53 es un factor que regula la transcripción de genes que contienen elementos de respuesta a p53 en sus regiones y que son responsables de las funciones asociadas a p53. Estos genes regulados transcripcionalmente por p53 se agrupan dependiendo de las funciones

que realizan. Encontramos que p53 regula genes implicados en:

**La inhibición del ciclo celular, *En la reparación del daño en el DNA, *En la inhibición de la angiogénesis (formación de novo de vasos), *en la inducción de la apoptosis..*

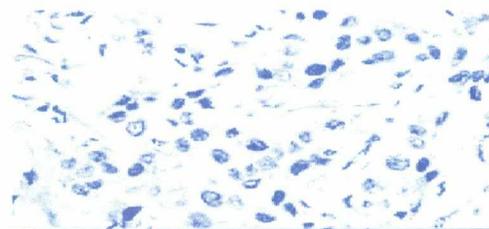
Además, p53 regula la transcripción de MDM2, que a su vez regula los niveles de p53, generando un sistema de autorregulación (1) (2).

SOBRE-EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE LA PROTEÍNA p53 (MUTANTE) COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO DE CANCER

La inmunohistoquímica es un método muy específico y muy sensible, cuyo principio se basa en la detección de sustancias por medio de anticuerpos policlonales (2).

Se han llevado a cabo numerosos estudios para identificar factores pronósticos en los diferentes tipos de cáncer. El gen supresor tumoral p53 juega un papel importante en un gran número de neoplasias humanas y además es un factor controvertido en cuanto a su posible influencia pronóstica, pudiéndose detectar sus alteraciones de forma indirecta mediante inmunohistoquímica, ya que la proteína mutada(2,4,6,8,9) es más estable y de mayor vida media, lo que la hace detectable inmunohistoquímicamente (2).

Con la biopsia previa que se hace en cada caso se podría llevar a cabo la determinación de la p53 por técnicas de biología molecular o por inmunohistoquímica, para utilizar los datos de la p53 como marcador pronóstico en pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia con el objetivo de preservar los órganos y poder relacionarla con la supervivencia(8)(10).



Fotografía 1 Células con sobre-expresión inmunohistoquímica de la proteína p53. Fuente *Acta Cancerológica* Guerrero Al, Castilla TF. "Sobre - expresión de la proteína p53 en la Displasia Cervical"

p53 EN TIPOS DE CÁNCER ESPECÍFICOS

Cáncer del tubo digestivo

El gen p53 está consistentemente alterado en el cáncer gástrico, observándose positividad inmunohistoquímica en el 51% de los casos, en países de bajo riesgo de cáncer gástrico la frecuencia de mutaciones es de un 20 a 30% (11). Los pacientes en los que exista sobreexpresión elevada de p53 y donde el VEGF estaba también de modo elevado tiene mayores recidivas y por tanto menor supervivencia que los que no expresaban ese perfil.

La inmunoeexpresión se reconoce entre 32% y 55% en cáncer de la ampolla de Vater, el p53 ha resultado ser un factor de mal pronóstico en el cáncer no asociado a adenoma. (11)(12)

La expresión inmunohistoquímica del p53 en cáncer de la vesícula biliar varía entre un gran espectro de 35% y 62%, observando mayor positividad en tumores avanzados, que en incipientes; y aumento progresivo de la expresión desde lesiones displásicas, carcinoma in situ y carcinoma invasor (10). La frecuencia en la alteración del gen p53 en casos incipientes y avanzados apoya su importancia en la carcinogénesis vesicular. (4)

En cáncer de colorrectal el estudio inmunohistoquímico muestra inmunoeexpresión del p53 del 55% al 70%, con índice de mutación alrededor del 60%, hará posiblemente mejor sobrevida en los pacientes sin mutación del gen (4).

Cáncer de mama

La positividad de p53 se comporta como un factor de mal pronóstico independiente en el cáncer mamario, hallándose una frecuencia de alteraciones del 23 al 48%. La influencia de la expresión inmunohistoquímica de p53, es controvertida, se asocia su positividad a un mal pronóstico habiéndose encontrado estudios de una menor supervivencia en casos con mutación del gen p53 (2).

Tumor vesical

No todos los tumores vesicales son iguales, aunque muchos presenten mutaciones del mismo gen, el tipo de mutación puede ser distinta e implicar al comportamiento de los tumores.

Los tumores vesicales se clasifican en superficiales y profundos, siendo los superficiales menos agresivos y con un 25% de probabilidades de evolucionar en profundos.(9)

El tumor vesical tipo T1G3 es un tipo de tumor benigno que afecta a la lámina propia y no así al músculo, junto a la sobreexpresión del p53 tiene un 61% de probabilidades de progresar, para esto es necesario estudiar también otros factores pronósticos, como: Número, Tamaño, Localización, % de células G3, Marcadores genéticos (Ki-67, p53, p21 y Bcl-2). (7)

El marcador genético Ki-67 representa un riesgo de recidivar y el p53 el riesgo de sufrir una nueva recurrencia.(10)

La expresión del p53 desaconseja la conservación de la vejiga y el paciente que no expresa el p53 podría conservar el órgano afectado.(12, 13)

Neoplasia cervical

La detección inmunohistoquímica de la sobreexpresión de la proteína p53 en este grupo de displasias sugiere su relación con los eventos tempranos en el proceso de carcinogénesis del cuello uterino y podría indicarnos la naturaleza maligna de la lesión en un estadio temprano.(3)(6)

Cáncer de laringe

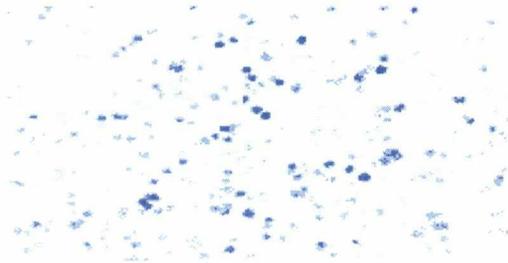
En el carcinoma epidermoide de laringe se observó la presencia de las proteínas p53 y ciclina D1 mediante inmunohistoquímica.

Los resultados mostraron que los pacientes cuyos tumores expresaban p53 presentaban una supervivencia menor, entonces: "La detección de la p53 indica mal pronóstico en cáncer de laringe".(5)(14)(15)

Tumores tiroideos

La expresión de p53 entre los adenomas y carcinomas de tiroides son estadísticamente significativas.

Lo que sugiere que las alteraciones de este gen están implicadas en la progresión tumoral del cáncer de tiroides. (16)(17)



Fotografía 2 Carcinoma folicular con expresión nuclear de la proteína p53 (x200). Fuente: Laguna P. "La expresión de la proteína p53 se relaciona con el pronóstico de tumores de endotelio superior"

Cáncer de pulmón

Los pacientes con cáncer pulmonar que son portadores de una mutación de p53 se enfrentan a un riesgo duplicado de morir a causa de la enfermedad en un plazo de 4 años que aquellos pacientes que no portan la mutación. Los pacientes que fuman y beben alcohol con frecuencia son los que más probabilidades tienen de presentar la mutación del gen p53. (17)

Glioma infantil

En los gliomas de alto grado las mutaciones del gen p53 o el grado de expresión de la proteína p53 se asocian con la supervivencia libre de enfermedad en niños con estos tumores; los niños que sobre-expresan p53, tienen peor pronóstico. (7)(23)

TRATAMIENTO GÉNICO A FUTURO PARA LA CORRECCIÓN DE ERRORES EN EL GEN p53

Ensayos clínicos con pacientes humanos relativos al p53 están probando tres nuevos tipos de estrategias terapéuticas: 1) Utilizar virus que transporten el gen del p53. 2) Virus inteligentes que sólo ataquen a las células tumorales. 3) Desarrollar nuevos fármacos que penetren en las células tumorales reactivando el proceso del p53 e induciendo a la apoptosis sin dañar las células normales.(21)(24)(25)

Se han servido de pequeñas moléculas para acumular la transcripción del p53 activo, estas moléculas logran reactivar el p53 en el carcinoma de cérvix; esta reactivación se ha asociado con una respuesta biológica más amplia al tratamiento, lo que supone una inducción a la apoptosis de las células tumorales(26)(27) (28); esta estrategia podría ser útil en ciertos cánceres humanos, para conseguir mayor sensibilidad a

los tratamientos con agentes quimioterápicos.(29)(30)(31)

También se ha descrito una estrategia alternativa para reducir la expresión del p53 mutado con ribosomas y conseguir que retome su actividad en varios tumores humanos.(30)

El abordaje con p53 en cáncer de colon y recto se basa en una construcción de p53 a partir de un adenovirus, causante del resfriado común, y de citomegalovirus. (32)(33). Al ADN que sirve de vehículo al gen, se le elimina la parte infectada y por tanto su capacidad de replicar. La terapia génica tiene una difusión sobre el organismo más local, ya que se actúa directamente sobre el tumor y no sobre el torrente sanguíneo. (5)(34)(36)

El tratamiento génico en oncología ha empezado a ser una realidad, que además está consiguiendo buenos resultados sobre el cáncer de ovarios, pulmón y de gliomas recurrentes parecen mostrar no sólo los beneficios de la p53 mediado por adenovirus, sino también una buena tolerancia. (23)(37)

Algunos de los esfuerzos recientes en los estudios clínicos han sido diseñados para examinar la viabilidad de los tratamientos clínicos que pueden reparar el gen o reemplazarlo cuando se dañe. (1)(2)(34)(37).

DISCUSIÓN

El excitante mundo de la biología molecular amplía sus conocimientos cada día más y más; y uno de los acápites importantes dentro de esta ciencia es el estudio de la biología molecular del cáncer. Aunque en este trabajo no hablamos de este tema en general, si logramos tocar uno de los puntos más importantes dentro de lo que llamamos la carcinogénesis y la onco-supresión, que es el tratar acerca del gen p53. (2)(3)

El gen supresor tumoral p53 juega un papel importante en un gran número de neoplasias humanas, pudiéndose detectar sus alteraciones de forma indirecta mediante inmunohistoquímica, ya que la proteína «mutada» es más estable y de mayor vida media, lo que la hace detectable inmunohistoquímicamente. La expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 es un

factor controvertido en cuanto a su posible influencia pronóstica (6) (7) (26).

El gen supresor p53 es un regulador negativo esencial en el control de la proliferación celular, actuando a través de la proteína p53, la cual se activa en respuesta a radiaciones u otros agentes que alteran el ADN, bloqueándose la replicación del ADN al parar el ciclo celular en G1 y haciendo así posible la reparación del mismo. En caso de que ésta no fuera posible, la proteína p53 induce apoptosis. Cuando el gen p53 está inactivado permite a las células continuar replicándose sin la corrección de las mutaciones del ADN, dando lugar a una inestabilidad

genética y a un alto riesgo de acumulación de alteraciones genéticas múltiples, lo que conduce a la aparición de tumores (37). Este mecanismo de acción del gen p53 ha llevado a considerarlo como «el guardián del genoma» (36). La inactivación de la proteína p53 es debida a delección o mutación del gen. Las mutaciones, además de ocasionar la pérdida de función del gen, producen una proteína anómala más estable que la hace detectable mediante técnicas de inmunohistoquímica (8) (16), lo que ha llevado a asociar la detección inmunohistoquímica de la proteína con la mutación del gen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SILVA A, GUTIÉRREZ DEL ARROYO A, ARIAS C, LÁZARO I. Estructura, regulación y funciones del gen supresor de tumores p53. V Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Coganat - 2002 [citado: 12 de junio del 2004]; Disponible en: URL: <http://conganat.uninet.edu/conferencias/C016/>
2. DE ROBERTIS, E.. *Biología Celular y Molecular de De Robertis*, 4 ed, editorial El Ateneo, Buenos Aires - Argentina, 2003, (p. 66-68, 366-371, 386-389, 341-343).
3. Orloff, Griffin. Waldrop, Hague, Mendelsohn, McDougal. *Cancerquest*. 2004.
4. POVEDA M. El gen p53 podría llegar a explicar la totalidad de los cánceres.
5. COX, TIMOTHY. *Biología Molecular en Medicina: Biología Molecular del Cancer; Cánceres Hereditarios*. 1ª ed, Editorial Medica Panamericana, Madrid - España (original: Londres - Inglaterra), 1998, p 158-182; 183-202.
6. SPINELLI OM. HPV, p53 y Apoptosis: una interacción peligrosa. XII Congreso Latinoamericano. I Congreso Boliviano y X Reunion Iberoamericana: Citología 2000, realizada en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, 4 al 8 de Junio de 2000.
7. GUERRERO AI, CASTILLA TF. Sobre- expresión de la proteína p53 en la Displasia Cervical. Acta Cancerológica.
8. T.G.P., Barcelona. Los factores p53 y VEGF predicen recidivas en tumores gástricos.
9. PÉREZ RJ, PALOMO GM, BAENA CJ, CÓRDOBA DJ, ALONSO RE, ESCOLAR PA. Valor pronóstico de la expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 en el cáncer de mama. Revista española de Patología Vol. 35, N° 3, 2002.
10. ROA EI, MELO A, ROA SJ, ARAYA OJ, VILLASECA HM, DE ARETXABAIA UJ. MUTACIÓN del gen p53 en el Cáncer de la Vesícula Biliar. Revista Médica de Chile, Vol. 128, N°3, Santiago Mar 2000.
11. PÉREZ R. La expresión de la proteína p53 parece ser un marcador de quimiosensibilización.
12. Roa SJ, Roa EI, Araya OJ, Villaseca HM, Melo AA, Burgos SL. Gen supresor de Tumores p53 en Neoplasias Digestivas. Revista Médica de Chile, Vol. 128, N°11, Santiago Nov 2000.
13. CAPITÁN S, PAMPLONA. La agresividad del tumor vesical está determinada por el gen p53.
14. DM. Nueva York. El p53 y el Ki-67 predicen el riesgo de recidiva en cáncer de vejiga.
15. NAVARRE T, VALENCIA. El tumor vesical T1G3 y p53 tiene mal pronóstico.
16. LAGO M, La Coruña. La expresión de la proteína p53 se asocia a un mal pronóstico en cáncer de laringe.
17. LAGUNA P, MURCIA. La expresión de la proteína p53 se relaciona con el pronóstico de TUMORES DE ENDOTELIO SUPERIOR.

18. ALMUDEVAR E, PURAS A, DE MIGUEL C, URBIOLA E, LÓPEZ A, MENÉNDEZ E, GARCÍA DE JALÓN J, ROMEO I. Aplicación de las oncoproteínas p21RAS, p53, Bcl-2 y factor de proliferación celular Ki-67 (MIB-1) en el diagnóstico y pronóstico de tumores tiroideos.
19. MORÉN P, Barcelona. Los inhibidores de la cinasa oral activan la acción del p53.
20. Jano On-line. Una mutación del gen p53 ayuda a pronosticar las probabilidades de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón.
21. BERNAL JA, PINTOR TJ. Implicación de la Securina Humana en la Generación de Tumores. Revista BioPress.net, N° 8, Diciembre 2003.
22. Múgica J, Bilbao. La expresión de la proteína p53 se asocia a un mal pronóstico en cáncer de laringe.
23. DM, Nueva York. La presencia de p53 en glioma infantil se asocia a mal pronóstico.
24. EFE, Nueva York. La enzima PIN 1 regula el sistema oncosupresor de p53 y p73.
25. DM, Nueva York. Una forma de selenio activa la proteína tumorsupresorap53.
26. DM, Nueva York. La nutlina evita la interacción que causa la supresión del gen p53.
27. DM, Nueva York. El compuesto Prima-1 restaura la función del gen p53.
28. DM, Nueva York. Hallado el gen mediador de la apoptosis por p53.
29. DM, Nueva York. La PAC1 es necesaria para que el p53 decida la apoptosis o supervivencia celular.
30. DM, Nueva York. La pifithrina bloquea la acción del p53 durante el empleo de la terapia oncológica.
31. DM, Nueva York. El p73 desempeña un papel anti - apoptótico para el p53. Preceedings of the National Academy of Sciencies (Nature - cell). Identificado un nuevo gen tumor supresor relacionado con el p53.Ç
32. DM, Nueva York. La hiperactividad del p53 evita el cáncer y acelera el envejecimiento.
33. DM, Nueva York. Describen la activación del p53 en respuesta al daño de ADN.
34. DM, Londres. Diseñan una vía para estudiar 'in vivo' los mecanismos del p53.
35. DM, Nueva York. Localizan una enzima que activa al gen tumor supresor p53.
36. DM, Nueva York. Una nueva proteína independiente de la p53 es clave en el proceso de división celular.