

Universidad del Sureste.

Campus Tuxtla Gutiérrez.

Iris Rubí Vázquez Ramírez.

Lic. En medicina humana.

Tercer semestre.

Actividad: resumen.

Materia: Genética humana.

Dr. José Miguel Culebro Ricaldi.

Viernes 01 de octubre del 2021.

LA PROTEÍNA P53 Y EL CÁNCER DE MAMA.

La proteína p53 es una fosfoproteína nuclear, descubierta por Lane et al en 1979 por estudios en células transformadas por infección con SV40, en las cuales se precipitaba el antígeno T grande formando un complejo con una proteína celular de 53-kDa. Posteriormente esta fosfoproteína p53 se encontró asociada con la proteína E1b del adenovirus tipo 5² y con la proteína E6 de los papilomavirus tipo 16 y 18 que también están ligados a la proteína p53; sugiriendo que estos virus ADN tenían como objetivo común en la célula la proteína p53.

Con anticuerpos contra la proteína p53 se observó que esta se acumula en el núcleo de varias líneas celulares transformadas: sarcoma murino inducido químicamente, leucemia inducida por virus, o fibroblastos transformados; pero esta proteína no se encuentra en diferentes tipos de células normales embrionarias y del adulto. Su acumulación específica en el núcleo de muchas células tumorales o transformadas sugería que podía desempeñar un papel importante en la transformación celular.

La p53 no es detectable en células normales por su corta vida media de 20 min, mientras la p53 mutada tiene una vida media de aproximadamente 24 h. La localización celular de la proteína p53 varía durante el ciclo celular: durante la fase G1 se encuentra en el citoplasma, luego entra en el núcleo en la transición G1/S allí permanece hasta el final de la fase G2/M. Como norma, en células transformadas o tumorales, la proteína p53 es estrictamente nuclear, pero se han observado algunas excepciones.

Varias observaciones sugieren que la proteína p53 es imprescindible para la progresión del ciclo celular normal. El bloqueo de los ciclos celulares tiene lugar entre G1 y la fase S, exactamente al final de G1 cerca del punto de restricción. La p53 no inhibe el paso G0 a G1, pero si el paso de G1 a la fase S. Kastan et al (1991) demostraron que la pérdida de la actividad supresora tumoral de la p53 se asocia con una incapacidad para detener la transición desde G1 a S en el ciclo celular en las células que han acumulado daño del ADN. Kern et al (1991) y Scharer e Iggo (1992) han demostrado que la p53 normal, pero no la mutante, se liga al ADN y actúa como un activador transcripcional. Milner y Metcalf (1991) han resaltado que la p53 mutada parece actuar de un modo negativo dominante, formando complejos con la p53 normal que bloquea su función normal.

Maltzman et al (1984) demostraron que la irradiación UV de células normales del ratón induce estabilización de la p53 in vivo y Kastan et al (1991) confirmaron estos resultados con el uso de radiaciones gamma que también producen el mismo efecto y que la acumulación de p53 produce un bloqueo transitorio del ciclo celular en la fase G1, justo antes de iniciar la duplicación del ADN

La p53 ayuda a preservar la integridad genética de la célula, la p53 actuaría como una especie de "semáforo" que induciría una detención de la división celular para dar tiempo a la célula para reparar el daño del ADN. Por esta cualidad, la p53 fue denominada por Lane (1992) guardián del genoma humano. Si la célula no es capaz de reparar el daño del ADN se supone que la p53 induciría la muerte celular por apoptosis. Las células tumorales que contienen p53 mutada no son capaces de mantener su integridad genética, porque no reciben la señal de detención de la división celular, dando por resultado una célula cuyo genoma es menos estable y que acumulará varias mutaciones dando lugar a clones con mayor malignidad.

Se descubrió un gen que es específicamente inducido por la p53 natural: el gen WAF 1, el cual codifica la proteína p21. La sobreexpresión de la proteína p21 en varios tipos celulares induce detención del crecimiento en la fase G1 que es dependiente de la p53 natural. Esta proteína p21 también ha sido identificada por diferentes grupos como siendo capaz de asociarse específicamente con la cinasa ciclín-dependiente (cdk2) e inhibir la actividad cinasa de los complejos cdk2-ciclina. La inducción de lesiones del ADN en células con p53 natural causa sobreexpresión de WAF1 > ARN > proteína; pero esto no se observa en presencia de p53 mutada.

La p53 tiene un papel controvertido en el desarrollo embrionario precoz y durante la diferenciación. La p53 disminuye en la fase del desarrollo máximo, durante la parte media de la gestación que es la fase de máximo progreso en la diferenciación. Los estudios de Donehoffer et al (1992) con ratones transgénicos observaron un desarrollo embrionario normal en ratones p53/p53.

La proteína p53 puede ser dividida en tres regiones: a) aminoterminal que contiene un gran número de residuos básicos y hay un gran número de prolinas; b) carboxiterminal que es muy

hidrofílico y contiene muchos residuos cargados, y c) la región central de la proteína que contiene varias regiones muy hidrofóbicas y pocos aminoácidos cargados.

La proteína p53 está inactivada en muchos cánceres humanos. El análisis genético del cáncer colorrectal revela una tasa muy alta de pérdida heterocigótica del brazo corto del cromosoma 17, que contiene el gen de la proteína p53. El análisis con la PCR y la secuenciación del alelo restante de p53 muestra que éste contiene a menudo una "point mutation" (Baker et al, 1989).

Se considera que hay tres clases de mutaciones de p53: a) mutaciones nulas que inactivan totalmente la p53; pero no interfieren en la transformación; b) mutaciones dominantes negativas con una p53 totalmente inactiva que todavía es capaz de interferir con la p53 natural, y c) mutaciones dominantes positivas donde la función normal de la p53 está alterada y la p53 mutante adquiere una actividad oncogénica que está directamente implicada en la transformación maligna.