

Artigo Especial / Special Article

A importância do gene p53 na carcinogênese humana

Agnes C. Fett-Conte²
Andréa B. C. F. Salles²

Existem várias razões que justificam o título de "guardião do genoma" do gene P53. Seu envolvimento, direto ou indireto, tem sido observado na etiopatogenia de praticamente todas as neoplasias humanas, incluindo as leucemias e linfomas. Conhecer seus mecanismos de ação é fundamental para compreender os aspectos moleculares da carcinogênese. O presente trabalho apresenta uma revisão sobre as características deste gene e sua importância no diagnóstico, prognóstico e terapêutica, o que faz dele um alvo em potencial das estratégias de terapia gênica.

Rev. bras. hematol. hemoter., 2002, 24(2):85-89

Palavras-chave: P53 gene, neoplasias; diagnóstico

As neoplasias, tanto benignas quanto malignas, são doenças genéticas cujas mutações que lhes dão origem podem ser hereditariamente transmitidas pela linhagem germinativa ou adquiridas nos tecidos somáticos (1). Resultam de uma mudança pleiotrópica do estado celular à partir do acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas, que desorganizam os eventos celulares normais (2, 3).

As malignidades hematológicas, por sua vez, são doenças particularmente heterogêneas e complexas, tanto sob o aspecto morfológico, como biológico. O clone leucêmico pode surgir em fases diferentes do desenvolvimento de linhagens celulares diversas, resultando em patologias de comportamento variável, quanto à evolução clínica e resposta terapêutica (4).

Mas, quando o assunto é câncer, hematopoético ou sólido, é inevitável o exercício intelectual exigido para compreensão de tantos mecanismos biológicos envolvidos no processo tumoral e dos diversos métodos e técnicas capazes

de detectar as alterações envolvidas na doença. Além disso, a multidisciplinaridade e os avanços moleculares têm possibilitado o estudo cada vez mais detalhado da organização e funcionamento do genoma humano. Neste contexto, o artigo "Avaliação dos métodos de detecção das alterações do gene e proteína p53 nas neoplasias linfóides", publicado neste número, oferece uma contribuição para este entendimento e salienta a importância da investigação de mutações no gene *p53*, especialmente nas malignidades linfóides.

Realmente, o gene *p53*, considerado como o "guardião do genoma", dentre todos aqueles reconhecidamente envolvidos nos processos de carcinogênese, é o de maior importância. Conhecer seus mecanismos de ação representa uma etapa fundamental para todo aquele que deseja compreender os aspectos da biologia molecular relacionados ao câncer (5).

Mapeado em 17p13.1, este gene codifica uma proteína que foi descrita pela primeira vez em 1979, em células transformadas pelo vírus SV40,

1 - Professora Adjunta do Departamento de Biologia Molecular, responsável pelo Serviço de Genética do Hospital de Base da FAMERP/FUNFARME, São José do Rio Preto, SP

2 - Serviço de Genética do Hospital de Base da FAMERP/FUNFARME, responsável pela unidade de Biologia Molecular do Hemocentro de S. José do Rio Preto, SP

Correspondência para:

Serviço de Genética. Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416. CEP 15090-000. São José do Rio Preto. SP

E-mail: genetica@famerp.br

nas quais ela se associava com o antígeno T (6). A p53 também é alvo de outros vírus, como o E1B, HPV16 e HPV18 (7, 8).

O gene é ativado em resposta a sinais de dano celular. Seu fator de transcrição interage com pelo menos outros seis genes. Por exemplo, liga-se ao promotor do gene *p21*, cujo produto protéico é um inibidor de quinase dependente de ciclina que bloqueia a inativação de pRb por CDK4. Esta atividade promove a parada do ciclo celular na fase G1, portanto, antes de ocorrer a duplicação do DNA (fase S), permitindo o reparo do DNA danificado. Uma alternativa de atuação da p53 a danos não reparados, caso a via com a proteína pRb não esteja intacta, é a indução da apoptose (morte celular programada). Além disso, *p53* também promove um *check point* de S para G2, que depende da integridade do domínio C-terminal do gene. Portanto, quando *p53* sofre mutações, as células com danos no DNA, que por um processo de seleção natural favorável podem desencadear a transformação maligna, escapam do reparo destes danos e de sua destruição, podendo iniciar um clone maligno (9-12).

Embora seja considerado um gene supressor de tumor, porque a maioria das mutações leva à perda de função, o *p53* quando sofre alguns tipos de mutações pode exercer um efeito negativo dominante, ou seja, o produto do único alelo mutado interage e inativa o alelo normal, induzindo o câncer e atuando, portanto, como um oncogene (13).

É interessante que algumas substâncias sabidamente carcinogênicas podem induzir mutações específicas em *p53*. Por exemplo, a ingestão dietética de aflatoxina, que pode resultar em câncer de fígado, está associada a uma mutação no codon 249, caracterizada pela troca da base nitrogenada G para uma base T, que promove a substituição de uma arginina por uma serina no produto protéico. Também a exposição ao benzopireno, potente mutagênico e carcinogênico encontrado no cigarro, produz mutações em três codons do gene que estão relacionadas ao aparecimento do câncer de pulmão (14).

A resistência a múltiplas drogas pode ser induzida por vários estresses ambientais, incluindo quimioterápicos e raio X, e conta com a

participação de genes que codificam para fatores de crescimento. Além destes, mutações em *p53* também podem aumentar a quimio resistência, de acordo com a hipótese de que ele serve como marcador da resposta ao tratamento, o que já foi confirmado, inclusive, em câncer de pulmão e de cabeça e pescoço (15, 16). Segundo Mori et al. (17), inclusive, o gene do fator 5 regulador do interferon (*IRF-5*) é um dos alvos diretos do *p53* e pode mediar a resposta imune dependente deste gene. Também, condições de hipo-nutrição são sabidamente reconhecidas por promover tal resistência em tumores sólidos. Contudo, estas condições não alteram a expressão do *p53* (18). Por outro lado, Liu et al (19) concluíram que a resposta inicial à quimioterapia em crianças com leucemias é variável e envolve tanto as vias que dependem da p53, quanto as que não dependem dela. Em um estudo recente, Laytragoon-Lewin et al. (20) não encontraram correlação entre a indução da apoptose e expressão da p53 em LLC-B (leucemia linfocítica crônica de células B) e sugeriram que a apoptose em células leucêmicas pode ocorrer em G0/G1, antes da progressão do ciclo celular.

A relação entre mutações no *p53* e clínica adversa já está bem estabelecida, o que reflete a importância de sua proteína na regulação e crescimento das células tumorais. Por exemplo, em LMC (leucemia mielóide crônica), embora o início da doença dependa da junção *BCR/ABL*, a progressão envolve alterações em *p53* (21). Em pacientes com LMC, alterações em *p53* são encontradas em cerca de 30% dos casos, especialmente em crise blástica e os estudos moleculares têm indicado que em cerca de 25% dos casos em progressão, há inativação do *p53* provocada por rearranjos ou mutações em ponto (22). Inclusive, o gene *p51/p63*, um novo membro da família do *p53*, mapeado em 3q27-9, quando mutado, pode atuar similarmente ao *p53* e ser potencialmente responsável pela progressão da LMC (23).

O *p53* e o *p14ARF*, um outro potente supressor, estão funcionalmente ligados e relacionados à patogênese da LMA (leucemia mielóide aguda) (24). Também em leucemia prolinfocítica B, uma doença rara e com prognóstico pobre, os pacientes com mutações

no *p53* têm uma evolução muito pior (25). Em LLC-B, anormalidades em 17p têm sido consideradas com um dos fatores prognósticos independentes mais importantes para identificar subgrupos de pacientes com progressão rápida e sobrevida curta. Além disto, deleções em 17p têm sido associadas com resistência à terapia com análogos da purina (26, 27).

Embora teoricamente seja possível que disfunções da proteína possam ocorrer por mecanismos não relacionados a alterações no gene, isto só foi demonstrado por Pettit et al., em 2001 (28). Os autores observaram disfunção da *p53* em LLC-B, com *p53* normal e que tal alteração está associada com mutações no gene *ATM*, responsável por uma quinase implicada na ativação da proteína *p53*.

Apesar das mutações em *p53* serem observadas principalmente em células somáticas, as que ocorrem em células germinativas são responsáveis pela Síndrome de Li-Fraumeni. Trata-se de uma síndrome rara de câncer hereditário, com padrão de herança autossômico dominante, que se caracteriza pela predisposição a tumor cerebral, sarcomas, leucemias e carcinoma adrenocortical em crianças e adultos jovens (29). O *p53* mutado pode ser observado em cerca de 75% das famílias, cujos portadores apresentam aumento dos níveis da proteína *p53* em tecidos normais e neoplásicos (30).

Recentemente, Wu et al (31) sugeriram uma possível associação entre etnia e polimorfismos constitucionais do *p53*, que poderiam conferir um risco aumentado para câncer de pulmão, por poderem afetar a função da proteína *p53*.

Como pode ser facilmente observado, um número imenso de publicações é encontrado de maneira crescente na literatura sobre o papel do gene *p53* no funcionamento celular normal e neoplásico, praticamente envolvendo todos os tipos de células. Sua alteração em inúmeros tipos de câncer já foi relatada, desde em tumores adrenocorticais, leucemias, linfomas, tumores da mama, carcinomas de pulmão, gastrointestinais, ósseos, até tumores de pele (30, 32-36). Recentemente, um trabalho desenvolvido por Saifudeen et al. (37), mostrou que *p53* está envolvido na diferenciação bioquímica e

morfológica do epitélio renal e que alterações na diferenciação terminal deste epitélio, mediada por esse gene, pode resultar na patogênese da disfunção e disgenesia renais. No rim, a falha da diferenciação epitelial terminal pode causar displasia, cystogênese e câncer. Interessante, também, é que alguns estudos laboratoriais já mostraram que a inserção de *p53* em células tumorais resulta na diminuição da tumorigênese (14).

Portanto, a importância médica deste gene é inegável, primeiro porque a detecção de mutações pode ser indicadora do diagnóstico e do prognóstico, segundo porque é um alvo perfeito para prevenção, o que estimula as abordagens de terapia gênica.

The importance of the *p53* gene in human carcinogenesis

Agnes C. Fett-Conte, Andréa B. C. F. Salles

Abstract

There are several reasons which justify the name of 'guardian of the genome' given to the P53 gene. Its involvement either directly or indirectly has been observed in the pathology of practically all human neoplasias, including leukemia and lymphomas. Knowledge of its mechanisms of action is fundamental to understand molecular aspects of carcinogenesis. This work presents a revision of the characteristics of this gene and its importance in the diagnosis, prognosis and treatment and why this makes it a potential target for gene therapy strategies.

Rev. bras. hematol. hemoter., 2002, 24(2):85-89

Keywords: *P53 gene, neoplasias, diagnosis*

Referências Bibliográficas

1. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. *Medicina Interna*, 13 ed. México: Nueva Editorial Interamericana, 1995 (1): 391-409.
2. Jones PA, Laird PW. *Cancer epigenetics comes of age. Nature Genet*, 1999. 21, 163-167.
3. Kawamura M. DNA circulante em paciente com câncer. *Germinis - Boletim Informativo*

- Conselho Federal de Biologia. 1999. 2, 8.
4. Lusis MKP. *Classificação FAB das leucemias mielóides agudas*. **Rev.Bras. Hematol.Hemoter**, 2000. 22, 175-178.
 5. Yamaguchi K, Sugano K, Fukayama, et al. *Polymerase chain reaction-based approaches for detection of allelic loss in the p53 tumor suppressor gene in colon neoplasms*. **Am J Gastroenterol**, 1997. 92, 307-312.
 6. Lane DP, Crawford LV. *T-antigen is bound to host protein in SV40-transformed cells*. **Nature**, 1979. 278: 261-263.
 7. Sarnow P, Ho YS, Williams JM, et al. *Adenovirus El B-58KD tumor antigen and SV40 large tumor antigen are physically associated with the same 54 KD cellular protein in transformed cells*. **Cell**, 1982. 28: 387-394.
 8. Strachan T, Read AP. *Genética Molecular Humana*. 2 ed. Porto Alegre: **Artmed Editora**, 2002. 576p.
 9. Weinert T. *DNA damage and checkpoint pathways: molecular anatomy and interactions with repair*. **Cell**, 1998. 94: 555-558.
 10. Gao CY, Zelenka PS. *Cyclins, cyclins-dependent kinases and differentiation*. **BioEssays**, 1997 19: 307-315.
 11. Orr-Weaver TL, Weinberg RA. *A checkpoint on the road to cancer*. **Nature**, 1998. 392: 223-224.
 12. Nakamura S, Gomyo Y, Roth JA. *C-terminus of p53 is required for G(2) arrest*. **Oncogene**. 2002. 27:2102-2107.
 13. Levine AJ. *p53, the cellular gatekeeper for growth and division*. **Cell**, 88: 323-331.
 14. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, et al. *Genética Médica*. 2 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara-Koogan**, 2000. 297p.
 15. Bandoh N, Hayashi T, Kishibi K., et al. *Prognostic value of p53 mutations, bax, and spontaneous apoptosis in maxillary sinus squamous cell carcinoma*. **Cancer**, 2002. 94:1968-1980.
 16. Vogt U, Zaczek A, Klink F, et al. *p53 Gene status in relation to ex vivo chemosensitivity of non-small cell lung cancer*. **Cancer Res Clin Oncol**, 2002. 128:141-147.
 17. Mori T, Anazawa Y, Iizumi M. *Identification of the interferon regulatory factor 5 gene (IRF-5) as a direct target for p53*. **Oncogene**, 2002. 25:2914-2918.
 18. Saeki K, Okuma e, Yuo A. *Recurrent growth factor startivation promotes drug resistance in human leukaemic cells*. **Br J Cancer**, 2002: 21: 292-300.
 19. Liu T, Raetz E, Moos PJ, et al. *Diversity of the apoptotic response to chemotherapy in childhood leukemia*. **Leukemia**, 2002. 16:223-232.
 20. Laytragoon-Lewin N, Rossmann ED, Castro J, et al. *Significance of phosphotyrosine proteins, Bcl-2 and p53 for apoptosis in resting B-chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells*. **Int J Cancer**, 2002. 20: 344-348.
 21. Mitani K. *Disease-related gene and tumor progression*. **Nippon Rinsho**, 2001. 59:2316-2321.
 22. Goloni CBV. *Estudo das alterações cariotípicas, do rearranjo gênico BCR/ABL e do cromossomo 20 em leucemias*. São José do Rio Preto, 2000. 150p. Dissertação de mestrado – Genética, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, **IBILCE-UNESP**.
 23. Yamaguchi H, Inokuchi K, Sakuma Y, et al. *Mutation of the p51/p63 gene is associated with blastic crisis in chronic myelogenous leukemia*. **Leukemia**, 2001. 15: 1729-1734.
 24. Tschan MP, Vonlanthen S, Cajot JF, et al. *Different p161NK4a and p14ARF expression patterns in acute myeloid leukaemia and normal blood leukocytes*. **Leuk Lymphoma**, 2001. 42: 1077-1087.
 25. Hercher C, Robain M, Davi F, et al. *A multicentric study of 41 cases of B-prolymphocytic leukemia: two evolutive forms*. **Leuk Lymphoma**, 2001. 42:981-987.
 26. Gump J, McGavran, Wei Q, et al. *Analysis of TP53 mutations in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia*. **J Pediatr Hematol Oncol**, 2001. 23: 416-419.
 27. Stilgenbauer S, Lichter P, Dohner H. *Genetic Features of B-cell chronic lymphocytic leukemia*. **Rev Clin Exp Hematol**, 2000. 4: 48-72.
 28. Pettitt AR, Sherrington PD, Stewart G, et al. *p53 dysfunction in B-cell Chronic Lymphocytic*

- leukemia: inactivation of ATM as an alternative to TP53 mutation. Blood*, 2001. 98: 814-822.
29. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, et al. *A cancer family syndrome in 24 kindreds. Cancer Res*, 1988. 48: 5358-5362.
 30. Hodgson SV, Maher ER. *Human cancer genetics*. 2 ed. United Kingdom: **Cambridge University Press**, 1999. 336p.
 31. Wu X, Zhao H, Amos CI, et al. *p53 Genotypes and haplotypes associated with lung cancer susceptibility and ethnicity. J Natl Cancer Inst*, 2002 94: 681-690.
 32. Wands J, Blum HE. *Primary hepatocellular carcinoma. N Engl J Med*, 1991. 325:729-731.
 33. Wagner J, Portwine C, Rabin K, et al. *High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. Nat Cancer Inst*, 1994. 86: 1707-1710.
 34. Varley JM, McGowan G, Thorncroft, et al. *An extended Li-Fraumeni Kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. F Med Genet*, 1995. 32: 942-945.
 35. Devereux TR, Taylor JA, Barret JC. *Molecular mechanisms of lung cancer. Chest*, 1996. 109:14s-19s.
 36. de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, et al. *Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. J Med Genet*, 2002. 39:225-242.
 37. Saifudeen ZX, Dipp S, El-Dahr SS. *A role for p53 in terminal epithelial cell differentiation. J Clin Invest*, 2002. 109:1021-1030.

Recebido – 14/06/2002

Aceito – 15/06/2002