p53

Proteína supresora de tumores que ejerce su función uniéndose al ADN y regulando la expresión de distintos genes. La p53 es un factor de transcripción que regula la transcripción de un conjunto de genes que son clave en la generación de tumores. Ante determinadas situaciones oncogénicas y genotóxicas la p53 responde produciendo detención del ciclo celular o apoptosis. Mutaciones en p53 que bloquean su función hacen que los portadores desarrollen tumores con más facilidad.

Un 55% de los cánceres hasta hoy conocidos presentan mutaciones en ambos alelos de p53.

Las mutaciones aparecen, principalmente, en los exones 5- 8 del gen,recayendo un 93% de ellas en el dominio de unión al DNA.

Un 85,6% son mutaciones puntuales (transversiones -cambio de una base púrica por otra pirimidínica, y viceversa-, y transiciones -cambio de una base púrica por otra púrica, o de una pirimidínica por otra pirimidínica-), un 8,1%, deleciones e inserciones, un 5,5 %, mutaciones sin sentido (que dan lugar a proteínas truncadas), y un 0,8%, mutaciones silenciosas (que no afectan a la secuencia aminoacídica de la proteína) .

En adultos, se han encontrado alteraciones de p53 en un 15% de astrocitomas de bajo grado, y en un 38% de astrocitomas de alto grado. En niños, en cambio, la frecuencia de alteraciones de p53 es mucho más baja, estando la proteína alterada en un 1 o 2 % del total de astrocitomas. Esto puede corresponderse con un mejor pronóstico de este tipo de tumores en los niños.

El papel predictivo de las mutaciones de p53 en la progresión de gliomas es todavía poco claro.

En un estudio reciente se analizaron 144 biopsias de 67 pacientes con astrocitomas recidivantes, mediante SSCP y secuenciación directa. Se encontró que 46 de 67 pacientes (69%) tenían una mutación de p53 en, al menos, una biopsia. En 41 de éstos (89%), la mutación se presentaba en la primera biopsia, indicando que las mutaciones de p53 son eventos tempranos en la evolución de los astrocitomas difusos. En 3 tumores se encontraron mutaciones dobles de p53, y también aparecían en la primera biopsia. De 28 astrocitomas de bajo grado con una mutación de p53, 7 (25%) mostraron pérdida del alelo normal en la primera biopsia. El estado alélico continuó igual en el 95% de los casos, incluso si la recidiva tenía el mismo o mayor grado de malignidad. La progresión de astrocitomas de bajo grado a anaplásicos o glioblastomas se dio con similar frecuencia en las lesiones con (79%) o sin (63%) mutaciones de p53, indicando que esta alteración genética se asocia a recidiva tumoral, pero no es predictiva de progresión a un fenotipo más maligno. Sin embargo el intervalo de tiempo en que se desarrolla la progresión tumoral es más corto en los pacientes con astrocitomas de bajo grado que llevan una mutación de p53. Otro trabajo analizó 15 astrocitomas de bajo grado que progresaron a astrocitomas de mayor grado, examinando el estado del gen p53 en los tumores primarios y en las recidivas. También se estudiaron las relaciones entre el estado de p53, a nivel de mutación y expresión, y grado tumoral. Ocho de los 15 tumores (53%) tenían mutaciones de p53. Nueve de 14 (64%) mostraron inmunotinción positiva inicialmente, y 8 de éstos también fueron inmunopositivos en las recidivas. Los tumores de bajo grado que recurrían como astrocitomas anaplásicos se caracterizaban por presentar mutaciones de p53 y serinmunopositivos. Por el contrario, los tumores de bajo grado que recidivaban como glioblastomas, generalmente mantenían su p53 intacto y eran inmunonegativos. Esto indica que los astrocitomas de bajo grado destinados a evolucionar a grados más altos, lo hacen a través de dos vías clínicopatológicas: una, a astrocitomas anaplásicos y posteriormente a glioblastomas (p53 mutado), y otra, directamente a glioblastomas (p53 no mutado) p16 La proteína p16 es codificada por el gen MTS1, también llamado CDKN2A, localizado en el cromosoma 9p. Este gen participa en la génesis de gliomas, melanomas, leucemias y cáncer de

pulmón no microcítico 26. p16 actúa como un inhibidor de las kinasas dependientes de ciclinas del ciclo celular, en concreto de CDK4. La primera diana de los complejos ciclina D/cdk4, en G1, es la proteína Rb, proteína que sufre fosforilación progresiva en sus residuos de serina y treonina mientras las células desarrollan el ciclo celular. p16 regula negativamente al complejo ciclina D/cdk4, inhibiendo la fosforilación de Rb que este complejo lleva a cabo. La inhibición del ciclo celular mediante Rb se debe a que el Rb hipofosforilado (forma activa) se une al factor de transcripción E2F, inhibiendo la actividad de éste como factor de transcripción. El E2F activa los genes necesarios para la división celular. Por el contrario, Rb pasa a estado hiperfosforilado (forma inactiva) gracias a la acción del complejo ciclina D/cdk4, cuando éste no está sometido a inhibición por parte de p16. Es entonces cuando Rb se libera de E2F, y éste activa otros genes necesarios para la división celular. Por tanto, la pérdida de función de p16, a través de varios posibles mecanismos como son deleción homocigótica, mutación, o hipermetilación de su promotor, inhibe la función de Rb al fosforilarse éste, y por tanto, la célula se introduce en un programa de crecimiento celular descontrolado, promoviéndose la iniciación o progresión tumoral. La pérdida de función de p16 ha sido ampliamente descrita en gliomas. Entre un 30 y un 40% de los GBMs primarios presentan deleciones de p16, dato que no ocurre en los GBMs secundarios. El grado de malignidad también parece tener relación con la frecuencia de deleción de p16, ya que los astrocitomas de bajo grado no presentan deleciones.

From:
http://neurocirugiacontemporanea.com/ - **Neurocirugía Contemporánea ISSN 1988-2661**

Permanent link:
http://neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=p53

Last update: **2019/09/26 22:29**