



Ano XVIII – Volume 2 – Número 37 – novembro de 2021

IMPORTÂNCIA E PARTICIPAÇÃO DO GENE TP53 NA CARCINOGENÊSE

OLIVEIRA, Diogo Campos de¹; KOBAYASHI, Priscila Emiko²

RESUMO

O gene TP53 tem função vital para a célula, sendo responsável por detectar danos e reparar o DNA quando necessário, durante o processo de divisão celular. Quando ocorre mutação do gene p53 e consequentemente sua perda de função ou atuação de forma incorreta e ineficaz, células danificadas e anormais tem origem, o que resulta muitas vezes em neoplasias.

Palavras-chave: Gene, Célula, DNA, Divisão Celular.

ABSTRACT

The p53 gene has a vital function for the cell, being responsible for detecting damage and repairing the DNA when necessary, during the process of cell division. When there is a mutation of the p53 gene and consequently its loss of function or acting incorrectly and ineffectively, damaged and abnormal cells originate, which often results in neoplasms.

Keywords: Gene, Cell, DNA, Cell Division.

INTRODUÇÃO

O gene TP53, também chamado de guardião do genoma, é o gene mais importante quando falamos em oncogênese, pois é responsável por monitorar o ciclo de divisão celular, e é ativado em resposta a sinais de dano a célula ou ao DNA (DE ROBERTIS & HIB, 2006).

Em vertebrados, o gene TP53 também desempenha papel na regulação da reprodução, como no caso de camundongos fêmeas, que está envolvido na fase de implantação do

¹ Discente do Curso de Medicina Veterinária da FAEF

² Docente do Curso de Medicina Veterinária da FAEF

IMPORTÂNCIA E PARTICIPAÇÃO DO GENE TP53 NA CARCINOGENESE

embrião, onde atua na regulação transcricional do Fator Inibidor da Leucemia (LIF) (BISCOTTI et al., 2019).

A origem da família do gene TP53 é anterior à vida multicelular, uma vez que membros dessa família foram encontrados em eucariontes unicelulares. A família do gene p53 evoluiu ao longo de mais de 800 milhões de anos, através de animais multicelulares, e são apenas pouco mais de 40 anos da descoberta e estudo sobre o gene (LEVINE, 2020).

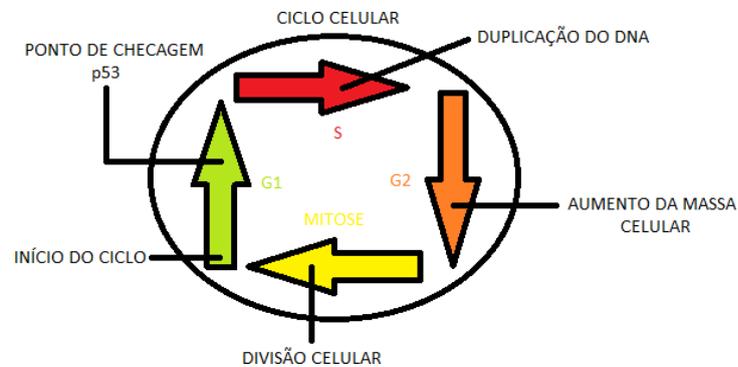
O gene foi descrito pela primeira vez em 1979, pelos pesquisadores Arnold Levine, David Lane e William Old, em um estudo realizado com células de camundongos, onde foram transformadas pelo vírus SV40, a partir disso recebeu diversos estudos (JÚNIOR, KLUMB, MAIA; 2002).

Conhecer as características e os mecanismos de ação do gene TP53 é fundamental para qualquer um que queira compreender os aspectos da biologia celular e molecular do câncer (FETT-CONTE & SALLES, 2002).

O presente trabalho tem como objetivo reunir informações importantes sobre a genética, fisiologia e bioquímica do gene TP53, além de sua relação e importância como oncogênese.

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO GENE

Proto-oncogenes são genes responsáveis pela regulação do crescimento, proliferação e diferenciação celular, genes estes que quando mutados se tornam oncogenes, desencadeando o processo oncogênico. Genes supressores de tumor são responsáveis por monitorar o ciclo celular (Figura 1), retardando a divisão celular quando necessário, de modo que se possam reparar erros do DNA, ou ainda indicar quando células devem morrer, através de apoptose, a morte celular programada, assim evitando o desencadeamento da oncogênese. O gene TP53 se caracteriza como um gene supressor de tumor, tendo total relação com proto-oncogenes, através de comunicação realizada por proteínas (KAUR et al., 2018).

IMPORTÂNCIA E PARTICIPAÇÃO DO GENE TP53 NA CARCINOGENÊSE**Figura 1:** Ciclo celular e monitoramento da proteína p53.

Fonte: Modificado de DE ROBERTIS & HIB, 2006

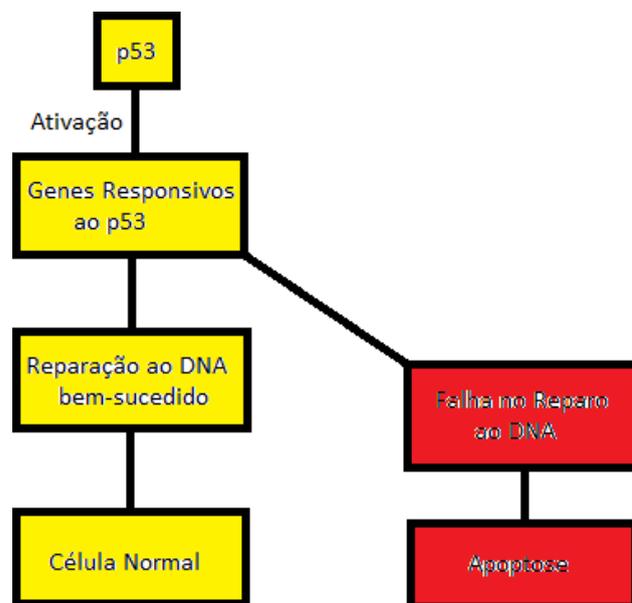
O gene TP53 em humanos se encontra no braço curto do cromossomo 17, região p13.1, e transcreve uma fosfoproteína de 53 kilodaltons composta por 375 aminoácidos, proteína esta denominada de proteína 53, apresenta peso molecular de 20 Kb e é constituído por 11 exons. Em cães o gene TP53 se localiza no cromossomo cinco. O gene apresenta homologia estrutural entre espécies, como no caso da rã, galinha e camundongo (BAUGH et al., 2018).

A forma ativa da proteína p53 apresenta uma estrutura molecular tetramérica, onde as quatro unidades que a formam são idênticas e unidas, constituindo a forma funcionalmente ativa da molécula. Quando em uma célula ocorre a presença de um alelo do gene TP53 normal e outro mutado, a função da proteína transcrita se torna comprometida, pois a maioria dos trêmeros irá apresentar ao menos uma de suas unidades alteradas, como a troca de um aminoácido. A forma ativa da proteína p53 tem vida muito curta, em média 6 minutos, já a forma mutada não, acumulando-se no núcleo das células alteradas (VALENTE, QUEIROZ, SOUSA; 2018).

IMPORTÂNCIA E PARTICIPAÇÃO DO GENE TP53 NA CARCINOGENÊSE

A proteína p53 monitora a integridade do genoma e impede a proliferação de células que tenham o DNA mutado. Quando ocorrem lesões no DNA por agentes físicos, como no caso de radiação ultravioleta ou produtos químicos mutagênicos, ocorre a ativação do gene TP53 e a transcrição da proteína p53. O acúmulo da proteína no núcleo celular inibe o ciclo mitótico do início da fase G1, além de ativar a transcrição de genes que promovem o reparo do DNA, assim impedindo a propagação do erro genético para as células filhas. Porém quando não ocorre o reparo genético de forma efetiva, a proteína p53 desencadeia o mecanismo de morte celular programada, a apoptose (Figura 2). No início do ciclo mitótico ocorre uma interação transcricional entre o gene TP53 e o gene TP21, onde um ativa o outro, ocorrendo assim a síntese da proteína p21, que tem como função inibir a ação de quinases dependentes de ciclina (CDKs), ocorrendo a paralização da célula na fase G1 do ciclo celular até que ocorra o reparo completo do DNA. A proteína p53 ativa o gene Growth Arrest DNA Damage Inducible (GADD-45), que promove a correção do DNA. Quando o DNA já está reparado, ocorre a degradação da proteína p53 pela ação da proteína MDM-2, que é transcrita do gene mouse double minute 2 (MDM-2) (SAMMONS et al., 2020).

Figura 2: Funcionamento do gene TP53.



Fonte: Modificado de JÚNIOR, KLUMB, MAIA; 2002

ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO DO GENE

Alterações na função da proteína p53 podem ser decorrentes de alterações genéticas, interação com proteínas virais e interação com outras proteínas regulatórias do ciclo celular, como a proteína MDM-2, que é codificada a partir do gene MDM-2, e que atua como regulador negativo da p53 (FUJITA, 2019).

As alterações genéticas podem ocorrer como mutação pontual, deleção gênica de um ou dois alelos do gene TP53 e inserção de nucleotídeos na sequência de DNA. Mutação pontual é quando ocorre à troca de um nucleotídeo, e em humanos é o tipo de mutação do gene TP53 mais comum encontrados em neoplasias. Em humanos, as mutações ocorrem principalmente entre os códons 120 e 290, que estão situados entre os exons 5 e 9, e resulta com grande frequência na transcrição de uma proteína afuncional. A mutação do tipo deleção gênica, pode levar a transcrição de uma proteína incompleta e afuncional. Dentre os métodos para detectar tais alterações, pode realizar-se a análise do polimorfismo de conformação de fita simples (JÚNIOR, KLUMB, MAIA; 2002).

A mutação do gene TP53 altera de forma considerável e importante a proteína p53, resultando na falha em parar o ciclo celular ou iniciar a apoptose. As formas mutadas da proteína ainda tem a capacidade de interagir com a proteína selvagem, assim, impedindo a supressão tumoral, interação essa chamada de regulação negativa, como já descrita anteriormente. A mutação de um dos alelos do gene TP53 produz efeito dominante sobre o alelo normal restante (PFISTER & PRIVES, 2018).

O adenovírus SV-40, a proteína E1B do adenovírus, a proteína TAX do vírus linfotrópico de células T humano do tipo 1 (HTLV-1) e EBNA5 do vírus Epstein Barr (EBV) quando relacionam-se com a proteína p53 desencadeiam sua inativação ou estabilização. A interação do antígeno E6 do vírus HPV degrada a proteína p53. Tais mecanismos provavelmente estão relacionados à patogênese dessas neoplasias (JÚNIOR, KLUMB, MAIA; 2002).

INIBIDORES NEGATIVOS E DROGAS RELACIONADAS AO GENE

Inibidores negativos são capazes de tornar a proteína p53 afuncional, portanto estudar tais mecanismos é muito importante para inativá-los e reestabelecer o funcionamento do monitoramento do ciclo celular, assim evitando processos oncogênicos (SONG et al., 2020).

O gene MDM2 é capaz de inativar a proteína p53, sendo a maior parte da regulação negativa de p53 executada pela proteína advinda desse gene, a proteína MDM2. Alterações genéticas em células tumorais como a superexpressão MDM2 resultam em alterações do estado funcional da p53. Através de três mecanismos a MDM2 leva a inibição da transcrição da p53. No primeiro mecanismo ocorre a ligação da MDM2 a p53 em seu domínio de transativação ocorrendo o bloqueio da capacidade de transcrição da proteína p53. No segundo mecanismo ocorre a exportação da p53 do núcleo para o citoplasma, onde é degradada pelo proteossoma. No terceiro mecanismo a MDM2 funciona como uma ligase de ubiquitina promovendo a degradação da p53 (WANG et al., 2017).

O PIRH2 é uma proteína transcrita a partir de seu gene que possui total ligação regulatória com o gene TP53, sendo considerado oncogênico, pois promove a perda da função da proteína p53 através de degradação proteossômica, o que resulta em processos neoplásicos. O PIRH2 é muito semelhante ao MDM2, tanto pela forma de interação física e proteólise mediada por ubiquitina formando um ciclo de feedback que controla os níveis celulares de expressão da proteína p53 (GUPTA et al., 2019).

Outro regulador negativo importante do gene TP53 é o COP1, que funciona como a proteína 1 da fotomorfogênese constitutiva da ubiquitina ligase E3 devido à ubiquitina ligase RING atuando dentro de um complexo Cullin-RING ligase (CRL) que aumenta a poliubiquitinação de c-Jun e p53. Alguns estudos demonstraram que o COP1 é superexpresso em várias amostras de tumor de mama e de ovário. Além de sua atividade E3, estudos mostraram que a COP1 é capaz de inibir a transcrição da proteína ativadora 1 (AP-1). Tem sido experimentalmente demonstrado que a deficiência de COP1 estimula a proliferação celular de uma maneira dependente de c-Jun e que os camundongos hipomórficos Cop1 são propensos a tumores. Existem diversos outros

IMPORTÂNCIA E PARTICIPAÇÃO DO GENE TP53 NA CARCINOGENESE

genes e proteínas inibidoras negativas que se relacionam com o gene e a proteína p53 (SONG et al., 2020).

O nutulin-3 é uma droga antagonista de MDM2, é um composto de pequenas moléculas que inibe a interação entre MDM2 e p53, assim permitindo com que não ocorra o efeito inibidor negativo ao gene TP53, evitando a proliferação de células anormais (GUPTA et al., 2019).

MI-219 é uma droga altamente seletiva que inibe a interação entre MDM2 e p53, sendo demonstrada que induz a morte celular e ativa a via p53. MI-219 e seus análogos podem atuar como uma promissora e nova estratégia contra o câncer (DENG et al., 2020).

MI-319 é uma pequena molécula sintética que inibe a interação entre MDM2 e p53. O MI-319 se liga a proteína MDM2 com uma ligeira afinidade maior do que a do MI-219 e Nutlin-3. O MI-319 pode se ligar à proteína MDM2 com uma alta afinidade que é 500 vezes mais potente do que um peptídeo p53 natural. Estudos demonstraram que o MI-319 em combinação com a droga quimioterápica cisplatina, suprimiu sinergicamente o crescimento do ciclo celular e induziu a apoptose no câncer pancreático. Assim, a reativação de p53 por inibidores potentes e específicos de MDM2, como MI-319, pode ser uma estratégia terapêutica promissora. Existem outras moléculas estudadas que são utilizadas para reestabelecer a homeostase celular através da ativação da p53 (MOHAMMAD et al., 2009).

CONCLUSÃO

O gene TP53 é de grande importância, pois sua mutação está relacionada a diversos tipos de câncer tanto dentro da medicina veterinária como humana, desde hemopatias malignas a carcinomas e sarcomas. Estudar tal gene se faz necessário, pois compreender seus mecanismos fisiológicos permite compreender a biologia molecular do câncer, assim, permitindo que de alguma forma possa reestabelecer seu funcionamento.

REFERÊNCIAS

- BAUGH, Evan H. et al. Why are there hotspot mutations in the TP53 gene in human cancers? **Cell Death and Differentiation**, n. 17, p. 1-7, 2018.
- BISCOTTI, Maria A. et al. The p53 gene family in vertebrates: Evolutionary considerations. **Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution Homepage**, n. 332, p. 171-178, 2019
- DENG, Lu et al. The role of ubiquitination in tumorigenesis and targeted drug discovery. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, n. 5, p. 1-28, 2020.
- DE ROBERTIS, Eduardo; HIB, José. **Bases da Biologia Celular e Molecular**. 4ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006
- FETT-CONTE, Agnes; SALLES, Andréa B. C. F. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, n. 24, p. 85-89, 2002.
- FUJITA, Kaori. p53 Isoforms in Cellular Senescence- and Ageing Associated Biological and Physiological Functions. **International Journal of Molecular Science**, n. 20, p. 1- 19, 2019.
- GUPTA, Amit et al. Reactivation of p53 gene by MDM2 inhibitors: A novel therapy for cancer treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, n. 109, p. 484-492, 2019.
- JÚNIOR, Geraldo B. C; KLUMB, Claudete E; MAIA, Raquel. p53 e as hemopatias malignas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, n. 48, p. 419-427, 2002.
- KAUR, Raman P. et al. Role of p53 Gene in Breast Cancer: Focus on Mutation Spectrum and Therapeutic Strategies. **Current Pharmaceutical Design**, n. 24, p. 3566-3575, 2018.
- LEVINE, Arnold J. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. **Nature Reviews Cancer**, n. 20, p. 471-480, 2020.
- MOHAMMAD, Ramzi M. et al. An MDM2 antagonist (MI-319) restores p53 functions and increases the life span of orally treated follicular lymphoma bearing animals. **Molecular Cancer**, n. 8, p. 1-14, 2009).
- PFISTER, Neil T; PRIVES, Carol. Transcriptional Regulation by Wild-Type and Cancer-Related Mutant Forms of p53. **Breast Cancer (Dove Med Press)**, n. 10, p. 101-112, 2018.
- SAMMONS, Morgan A. et al. Tumor suppressor p53: from engaging DNA to target gene regulation. **Nucleic Acids Research**, n. 48, p. 8848-8869, 2020.
- SONG, Yizuo et al. Role of the COP1 protein in cancer development and therapy.

IMPORTÂNCIA E PARTICIPAÇÃO DO GENE TP53 NA CARCINOGENESE

Seminars in Cancer Biology, n. 67, p. 43-52, 2020.

VALENTE, Joana F; QUEIROZ, João A; SOUSA, Fani. Focus of Gene Therapy: Past, Present and Future. **Current Drug Targets**, n. 19, p. 1801-1817, 2018.

WANG, Shaomeng et al. Targeting the MDM2 –p53 Protein –Protein Interaction for New Cancer Therapy: Progress and Challenges. **Cold Spring Harbor Perspectives Medicine**, n. 7, p. 1-9, 2017.

A Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Ensino Superior e Formação Integral – FAEF e da Editora FAEF, mantidas pela Sociedade Cultural e Educacional de Garça. Rod. Cmt. João Ribeiro de Barros km 420, via de acesso a Garça km 1, CEP 17400-000 / Tel. (14) 3407-8000. www.faeef.br – www.faeef.revista.inf.br – medicina@faef.br