



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Mutaciones en *TP53*: Una breve revisión****Mutations in *TP53*: A short review**Alexis Murillo<sup>1a\*</sup>, Ela Contreras<sup>1a</sup>, Erick Figueroa<sup>1a</sup>, Margarita Velásquez<sup>1b</sup> y Jaime Descailleaux<sup>1c</sup><sup>1</sup> Laboratorio de Genética Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

a Biólogo genetista biotecnólogo(c); b Biólogo con mención en genética; c Químico farmacéutico, MSc en Ciencias Biológicas.

\*Correo electrónico: [agmurillo@gmail.com](mailto:agmurillo@gmail.com)

Recibido 7 enero 2016, Aceptado 1 febrero 2016.

DOI: <https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2380279.v3>

© 2016 Todos los derechos reservados

**Resumen**

El gen *TP53* cumple con funciones muy importantes a nivel molecular y celular. Se ha observado que ciertas mutaciones en este gen provocan acciones que pueden desencadenar enfermedades como el cáncer. Las variantes más recurrentes de este gen son consideradas polimorfismos. En esta revisión hacemos un breve análisis sobre el gen *TP53*, sus funciones y algunas de las mutaciones más asociadas a cáncer.

**Palabras clave:** polimorfismo, cáncer, gen *TP53*.**Abstract**

The *TP53* gene fulfills important functions at the molecular and cellular level. It has been observed that mutations in this gene cause some actions that can trigger diseases like cancer. The most frequent variants of this gene are considered polymorphisms. In this review a brief analysis of the *TP53* gene, its functions and some of the mutations associated with cancer were described.

**Key words:** polymorphisms, cancer, *TP53* gen.**Introducción**

El gen *TP53*, conocido como “guardián del genoma”, es un gen supresor tumoral que codifica la proteína p53; ésta tiene un papel importante en la regulación del ciclo celular, en la apoptosis y protección del genoma (1). Además, cumple un rol crítico en la angiogénesis y el desarrollo embrionario debido a que interactúa con un gran número de proteínas involucradas en el control del crecimiento, y en la regulación transcripcional e inflamatoria (1, 2). Debido a todo esto, se han observado mutaciones en el gen *TP53* que se relacionan con una gran variedad de diferentes tipos de cáncer, esto ocasiona que la proteína p53 o su vía molecular no funcionen con normalidad y que las células puedan evadir el sistema innato de supresión tumoral (3,4).

**Mecanismo de regulación**

La proteína p53 humana es un regulador transcripcional compuesto de 393 aminoácidos en cinco dominios. El dominio N-terminal activa genes inducidos por p53. El dominio central facilita la unión específica de p53 con el ADN. El dominio de tetramerización facilita la interacción de los monómeros de p53 para la formación de tetrámeros con capacidad reguladora de expresión génica (5). Los productos de genes blancos median resultados downstream tales como la detención del ciclo celular (*CDKN1A*, *MIR34A*, etc), senescencia (*CDKN1A*, *PAI1*, etc), apoptosis (*PUMA*, *BAX*, etc.), y procesos metabólicos (*TIGAR*, *SCO2*, *GLS2*, etc.) (6).

Se ha reportado también, que p53 inhibe el consumo de cisteína y sensibiliza a las células a ferroptosis, una forma de muerte celular no apoptótica al reprimir la expresión del gen *SLC7A11* (7). También, se ha propuesto que el destino celular en respuesta a las señales de estrés (detención del ciclo celular o apoptosis) se diferencia por un umbral del nivel de expresión de p53 y sus blancos, la duración de su expresión y el contexto celular (8).

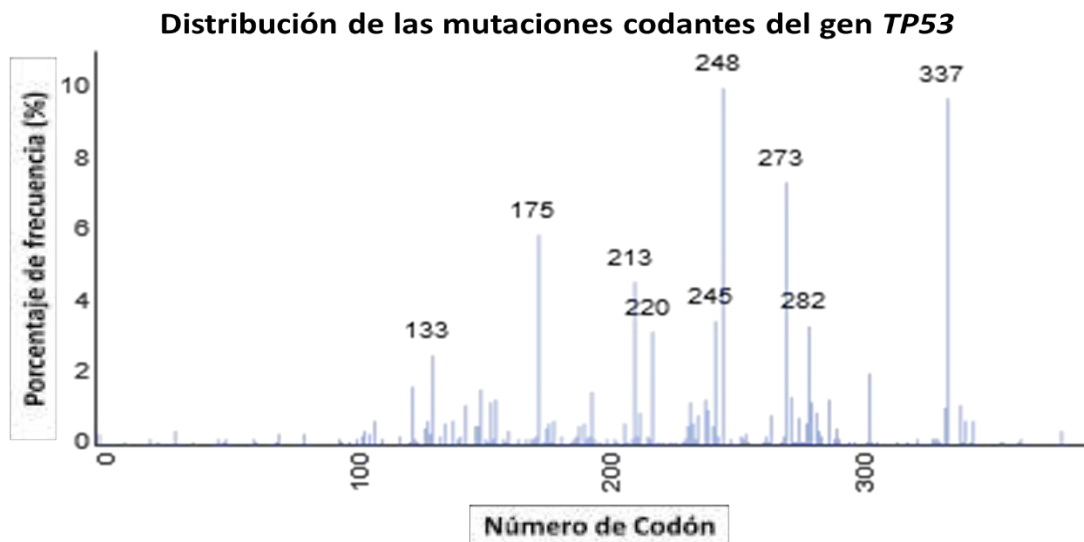
**Estadística**

Se han observado un total de 200 polimorfismos en el gen *TP53*, que conllevan consecuencias funcionales y clínicas (9). La mayoría de estos polimorfismos (Figura 1) se ubican en las partes intrónicas del gen *TP53*, sin embargo, las regiones exónicas son más estudiadas y existe un panorama más claro sobre los posibles efectos en el desarrollo de cáncer (10)

El polimorfismo del codón 72 es uno de los más comunes, en poblaciones humanas existen dos variantes: una que codifica prolina (CCC) y otra que codifica arginina (CGC); este residuo, aunque no está conservado, se encuentra ubicado en una región rica en prolina por lo que la variante arginina podría afectar la estructura de uno de los dominios de unión (10). En varios estudios realizados en algunas poblaciones, con una muestra bastante significativa, se ha observado que la variante arginina se encuentra hasta en más del 50% y además está relacionada con varios tipos de cáncer (12).

Adicionalmente, hay algunos polimorfismos presentes en la regiones intrónicas (no codantes) que también son muy recurrentes en la población; como las presentes en el intrón 6, asociada a cáncer de pulmón (13) y en el intrón 3, asociada a cáncer colorrectal y de mama (14).

**Figura 1.** Distribución de las mutaciones recurrentes en el gen *TP53* en la secuencia codificante. Extraído de la base de datos de *TP53* de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer – IARC (11).



**TP53 como marcador de predisposición a cáncer**

Un factor clave en el análisis de mutaciones es el tipo y ubicación de la variación, por ejemplo, se conoce que más del 70% de variantes descritas en *TP53* son mutaciones *missense*, lo que afecta la estabilidad termodinámica de la proteína en su interacción con el ADN (15). Se conoce también que la presencia de mutaciones en regiones intrónicas puede modificar los puntos de corte en el *splicing* posterior a la transcripción, generando proteínas defectuosas, que han sido indicadas como blancos adecuados para el diseño de herramientas de detección temprana de cáncer (16).

En relación al tipo celular, las mutaciones pueden presentarse a nivel de células somáticas o en líneas germinales. El Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) se caracteriza por ofrecer la mayor predisposición al desarrollo de distintos tipos de cáncer en individuos afectados por una mutación en línea germinal, sin embargo, existen otros loci que pueden conducir la formación de SLF sin involucrar a *TP53*, cuyas mutaciones constituyen el 70% de ocurrencia del síndrome (17).

## Referencias Bibliográficas

1. Pflaum J, Schlosser S, Muller M. p53 Family and Cellular Stress Responses in Cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:285.
2. Hong B, van den Heuvel AP, Prabhu VV, Zhang S, El-Deiry WS. Targeting tumor suppressor p53 for cancer therapy: strategies, challenges and opportunities. *Current drug targets*. 2014;15(1):80-9.
3. Amelio I, Melino G. The p53 family and the hypoxia-inducible factors (HIFs): determinants of cancer progression. *Trends in biochemical sciences*. 2015;40(8):425-34.
4. Eskander EF, Abd-Rabou AA, Yahya SM, El Sherbini A, Mohamed MS, Shaker OG. "P53 codon 72 single base substitution in viral hepatitis C and hepatocarcinoma incidences". *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*. 2014;29(1):3-7.
5. Mirzayans,R., Andrais, B., Scott, A., Murray, D. New Insights into p53 Signaling and Cancer Cell Response to DNA Damage: Implications for Cancer Therapy. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 12
6. Freed-Pastor, W., Prives, C. Mutant p53: one name, many proteins. 2012
7. Jiang, L, Kon, N., Wang, S. et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*. 2015; 520, 57–62
8. Kracikova, M., Akiri, G., George, A., Sachidanandam, R., Aaronson, S. A threshold mechanism mediates p53 cell fate decision between growth arrest and apoptosis. *Cell Death Differ*. 2013; 20, 576–588
9. Whibley C, Pharoah PD, Hollstein M. p53 polymorphisms: cancer implications. *Nature reviews Cancer*. 2009;9(2):95-107.
10. Muller PA, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer cell*. 2014;25(3):304-17.
11. P53.iarc.fr. IARC TP53 Search [Internet]. 2015 [citado el 27 Diciembre 2015]. Disponible en: <http://p53.iarc.fr/TP53GeneVariations.aspx>
12. Jing G, Lv K, Jiao X. The p53 codon 72 polymorphism and the risk of oral cancer in a Chinese Han population. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2012;16(9):1149-52.
13. Peller S, Kopilova Y, Slutzki S, Halevy A, Kvitko K, Rotter V. A novel polymorphism in intron 6 of the human p53 gene: a possible association with cancer predisposition and susceptibility. *DNA and cell biology*. 1995;14(12):983-90
14. Wu D, Zhang Z, Chu H, Xu M, Xue Y, Zhu H, et al. Intron 3 sixteen base pairs duplication polymorphism of p53 contributes to breast cancer susceptibility: evidence from meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(4):e61662
15. Muller P, Vousden K. p53 mutations in cancer. *Nature Cell Biology*. 2013;15(1):2-8.
16. Marcel V, Tran P, Sagne C, Martel-Planche G, Vaslin L, Teulade-Fichou M et al. G-quadruplex structures in TP53 intron 3: role in alternative splicing and in production of p53 mRNA isoforms. *Carcinogenesis*. 2010;32(3):271-278.
17. Mai P, Malkin D, Garber J, Schiffman J, Weitzel J, Strong L et al. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genetics*. 2012;205(10):479-487.