

Atividade da P53 no desenvolvimento do câncer

Activity of the P53 in cancer development

Eliana de Araújo Cunha ^a; Selma Bourroul ^a; Simone Silva Cotrin ^b

a: Centro Universitário da Faculdades Metropolitanas Unidas; Avenida Santo Amaro, nº1239 - Vila Nova Conceição, São Paulo – SP, Brasil, CEP: 04505-002

b: Secretaria da Educação do Estado de São Paulo – EE Dr Álvaro de Souza Lima; Rua Memorial de Aires, nº 478 – Jardim São Savério, São Paulo – SP, Brasil, CEP: 04194-280

RESUMO

Este trabalho tem por finalidade descrever a atividade da proteína P53 em células tumorais, sua estrutura molecular, mutação e polimorfismo do gene que a codifica, vias de sinalização dependentes da P53, o controle da sua expressão, a influência de outros genes sobre a mesma, e seu papel no tratamento do câncer. Trata-se de uma revisão da literatura, para a mesma foram utilizados sites específicos, além de consultas às seguintes bases de dados: scielo (scientific electronic library online) e lilacs (literatura latino americana e do caribe em ciências da saúde). Pode-se concluir que o estudo da proteína P53 tem grande importância para prognóstico de câncer, por ser responsável pela integridade da célula durante o ciclo celular qualquer alteração sugere proliferação anormal indicando uma neoplasia benigna ou maligna.

Palavras – chave: supressor de tumor, câncer, proteína P53

SUMMARY

This study aims to describe the activity of P53 protein on tumor cells, its molecular structure, mutation and polymorphism of the gene that encodes, signaling pathways dependent of the P53, the control of its expression, the influence of other genes, and its role in cancer treatment. It is about a review of the literature, for the same and specific sites were used in addition to consultations with following databases: scielo (Scientific Electronic Library Online) and lilacs (literature Latin American and Caribbean health Sciences). It concluded that the study of P53 protein has great importance for the prognosis of cancer, being responsible for the integrity of the cell during the cell cycle any alteration suggests abnormal proliferation indicates benign or malignant neoplasm.

Keywords: tumor suppressor, cancer, protein P53

A proteína P53

Chamada de guardião do genoma, a P53 é expressa como uma proteína reguladora em quase todos os tecidos, mede efeitos antiproliferativos coordenados, incluindo a regulação do ciclo celular, o reparo do DNA, a apoptose, a diferenciação e a angiogênese. Regula estes processos através de seu papel como fator de transcrição sequência-específico, interage com sequências conservadas presentes na região promotora de seus genes alvo pela ligação direta a sequências não específicas no DNA. Em média 200 genes no genoma humano são regulados provavelmente pela P53.¹

Foi descrita pela primeira vez em 1979, formando um complexo com o antígeno t do vírus símio (sv-40) - oncogênico, sendo então apontada como uma oncoproteína, e, em 1989 como gene supressor de tumor. Apresenta um tempo de vida muito curto em condições fisiológicas normais, tornando assim difícil sua detecção devido à rápida degradação, mas havendo acúmulo da sua forma mutada no núcleo da célula, é possível ser detectada por técnicas de imuno-histoquímica, western blot, ou por citometria de fluxo.²

A predisposição ao câncer (síndrome de Li-Fraumeni) é hereditária e a linhagem germinativa da P53 tem sido relacionada à essa hereditariedade. À interrupção do ciclo celular e à programação da morte da célula (apoptose) esta associado ao aumento da quantidade dessa proteína. Na célula, onde o material genético está danificado, a P53 ativa a produção da proteína p21, que interage com o receptor de ciclina dependente de quinases 2 (cdk2), que estimula a divisão celular. A célula é impedida de avançar para o próximo estágio da divisão celular quando a p21 forma complexos com cdk2, estando mutada, a P53 deixa de ativar a produção de p21, tornando a divisão celular um processo descontrolado e levando a formação de tumores.³

Esta proteína estando diretamente relacionada ao bloqueio do ciclo celular, no caso de dano ao DNA, sinaliza o bloqueio no ponto de checagem na fase g1/s (gap-intervalo/synthesis-síntese) que corresponde a um mecanismo para impedir a formação de células anômalas - que dividem-se, para fazerem

cópias de si próprias, possui vários mecanismos para efetuar o reparo ou induzir a apoptose, e diferentes fatores induzem a P53 a gerar a resposta celular mais adequada. Foi a primeira proteína não histona - que permanece após as histonas serem removidas, regulada por acetilação e desacetilação, seus níveis de acetilação aumentam, em resposta ao estresse.⁴

A proteína P53 é mantida em baixos níveis na ausência de estresse celular, sem exercer efeito sobre o destino da célula, os tipos de estresse que promovem a ativação da mesma incluem as condições associadas com a iniciação e progressão do câncer. Existe a disponibilidade de sinais de sobrevivência celular, definido por eventos de sinalização intra e extracelulares que promove alterações genéticas que tenham impacto sobre a competência de outras proteínas associadas à apoptose, o controle do ciclo celular e o reparo de danos ao DNA, sendo capazes de afetar o estado funcional da P53, bem como o resultado da ativação biológica e suas múltiplas interações para controlar o crescimento das células neoplásicas, o equilíbrio intra e extracelular nos eventos de sinalização, define se a ativação de P53 poupará a célula ou levará à sua morte por apoptose.⁴

A P53 acumula no núcleo, quando as células sofrem agressão, onde pode regular os seus alvos de transcrição para induzir os eventos da apoptose e parada do ciclo celular, pode ter também alguma função de transcrição no citoplasma e raramente, por indução da apoptose, será encontrada na membrana.⁴

Estrutura da proteína

Sendo uma fosfoproteína nuclear de 53kDa, a P53 contém três importantes regiões: a região N-terminal constituída de um domínio de transativação e um domínio SH3 (“Src-homology 3-like”); um domínio central onde se liga ao DNA; e a região C-terminal, com um domínio regulatório e um domínio de tetramerização.⁵

A N-terminal, primeira região, é necessária para atividade de transativação e interação com vários fatores de transcrição, acetiltransferases e MDM2 ubiquitina ligase; a segunda (central) é o domínio responsável pela ligação às sequências consenso específicas do DNA (5-RRRC (A/T) (T/A)GYYY-#, onde R é uma purina e Y é uma pirimidina, é responsável pela atuação da proteína como fator de transcrição, controlando de forma positiva ou negativa a expressão de diversos genes-alvo. As proteínas codificadas por esses genes são responsáveis pelas principais funções atribuídas a proteína P53 tais como a indução da parada do ciclo celular, a indução da apoptose, e da diferenciação celular, a região C-terminal é a que contém os sinais de localização nuclear e de transporte.⁵

Vias de sinalização na célula dependente da P53

No ciclo celular, existem vias de sinalização que são dependentes da ação da P53. A sequência específica do fator de transcrição da P53 coordena a expressão de um grande número de genes alvo que participam em diferentes respostas celulares a condições de estresse. Através da ativação da p21, proteína reguladora da passagem da fase G1 para S no ciclo celular, P53 controla a fosforilação do complexo molecular ativo ciclina-Cdk (cyclin dependent kinase), interrompendo o ciclo celular. Pela conjugação da p21 à proteína PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), P53 promove o reparo ao DNA.⁴

O reparo do DNA ocorre também pelo estímulo direto à proteína codificada pelo gene XPC (Xeroderma pigmentosum-complementation group c), que está envolvido com o reparo por excisão de nucleotídeos. A apoptose também é induzida pela P53, ao regular a expressão de mediadores anti ou pró-apoptóticos, envolvidos em atividades celulares, como os membros da família de proteínas Bcl-2: NOXA (gene pro-apoptótico), PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis), BAX (bcl-2 associated x protein), proteína FASR (fas receptor) e a proteína IGF-BP3 (insulin-like growth factor binding

protein 3). Ao ser ativada pela via intrínseca, a apoptose regulada por P53, é dependente da ativação de Bcl-2, que controla a liberação da proteína citocromo C, a partir da membrana interna da mitocôndria, ocasionando a morte celular.⁴

Controle da expressão da P53

A concentração de P53 e suas atividades são reguladas e mantidas sob rígido controle, por se tratar de uma molécula com potencial para causar importantes alterações na célula, um dos processos para manter seus níveis baixos é através da sua degradação. Nesse caso o oncogene MDM2 (Mouse Double Minute 2) é importante, pois codifica uma proteína de mesmo nome e é um gene ativado por P53. A proteína MDM2 se associa ao domínio de transativação da P53, inibindo sua transcrição regulatória funcional, o que diminui a indução da apoptose e a parada do ciclo celular.²

A exportação da P53 do núcleo para o citoplasma da célula, onde é degradada por uma via de ubiquitinação, é feita pela MDM2. O transporte do complexo MDM2/P53 do núcleo para o citoplasma é mediado por proteínas exportinas que se ligam à MDM2 expondo o p53 a ubiquitinação e a complexos proteolíticos que, no final de suas ações, favorecem o controle negativo de P53. A MDM2 atua como uma E3-ubiquitina-ligase, a qual se liga nos domínios de transativação da proteína e transporta P53 para o citoplasma. Essa regulação negativa da proteína P53, exercida pela proteína MDM2, pode ser neutralizada pela ação do produto de um gene supressor de tumor denominado p14^{ARF} (ARF Alternative Reading Frame) que é capaz de se ligar à proteína MDM2 e impedir qualquer ligação a P53, também pode degradar a MDM2 causando a liberação de P53 do complexo no núcleo.²

Existem sinais de localização nuclear na proteína P53, chamados NLS (Nuclear Localisation Signals), os quais na maioria, se localizam na extremidade C-terminal, permitindo a sua entrada no núcleo, existe um sinal de exportação nuclear, denominado NES (Nuclear Export Signal), na extremidade

C-terminal, no domínio de tetramerização da proteína. Quando a P53 está em forma de tetrâmero, o NES fica inacessível às exportinas, mas se a P53 se encontrar no estágio de dímero ou monômero, as exportinas podem se ligar a NES e a P53 poderá ser lançada para o citoplasma independentemente de MDM2. O acúmulo de P53 selvagem, isto é, onde a degradação ocorre rapidamente depois da síntese, pode refletir uma resposta ao dano persistente do DNA pela atividade de carcinógenos, o que pode suportar as observações de que a super expressão de P53 é um indicador de transformação maligna.²

Mutações e polimorfismos

Alterações genéticas frequentemente acontecem, como as mutações e polimorfismos. As mutações acontecem quando ocorre substituição de bases, alterações na organização ou no tamanho das seqüências, incorporação do DNA extracromossômico e alterações anafásicas ou da citocinese. Essas alterações estão associadas à frequência de alelos heterozigotos presentes em menos de 2% da população.³

A exposição à carcinógenos ambientais ou agentes infecciosos favorecem as mutações. Estão presentes sobre o domínio central da região codificadora, entre os exons três e nove, alterando a ligação com as seqüências no DNA e promovendo alterações no potencial invasivo e migratório das células tumorais. A acetilação de P53 pode induzir a acetilação da lisina 120 (k120), dentro do domínio de ligação ao DNA em resposta ao estresse. Esta lisina é um sítio de repetição para a mutação da P53 no câncer, retendo a sua capacidade de interromper o crescimento celular.⁴

P53 mutante, como guardiã inteira da integridade do genoma promove sobrevivência das células cancerosas, exercendo efeitos anti-apoptóticos, essenciais para o desenvolvimento de um organismo, ocorre em 50% a 70% das neoplasias, está associada à pior sobrevida global livre de doença e tem sido implicada na resistência às terapias anticâncer, sua expressão indica um prognóstico preditivo. O aumento de P53 mutante em um nódulo inflamatório

não tumoral, como numa lesão pré neoplásica, pode ser considerado como um marcador de aumento da susceptibilidade ao câncer. Em células normais a concentração de P53 está abaixo dos valores detectáveis pela imuno-histoquímica, P53 mutante se acumula nas células, sendo eliminada lentamente e pode ser detectada pela imuno-histoquímica.⁴

Variações na seqüência de DNA que podem criar ou destruir sítios de reconhecimento de enzimas de restrição e parecem estar associados a apenas uma base são caracterizadas como polimorfismos genéticos. Em mais de 2% da população acontece de ter alelos heterozigotos para o polimorfismo genético, algumas dessas alterações ocorrerão em seqüências não codificadoras do gene, que na maioria dos casos não terão efeito em suas funções; outras ocorrerão em seqüências codificadoras, produzindo proteínas defeituosas, em alguns casos o polimorfismo genético pode aumentar a susceptibilidade ao câncer.³

O polimorfismo do gene supressor de tumor p53, no códon 72, além da mutação, tem sido investigado extensivamente para associação com vários cânceres em todo o mundo. O códon 72 codifica um aminoácido arginina (CGC; Arg72) e um prolina (CCC; Pro72), correspondendo a arginina/prolina (Arg/Pro). A substituição de uma base no códon resulta em alteração estrutural da proteína P53 acontecendo o polimorfismo. A presença de Arg/Arg confere maior risco de desenvolvimento de tumores, como em cânceres de bexiga, cérvix uterino, mama, pulmão.³

A imunorreatividade nuclear do p53 é considerada um indicador indireto de mutação do gene, suas mutações acarretam a anormalidade molecular mais comumente encontrada nos tumores sólidos do homem.⁶

Os exons 5 a 8 são os que sofrem maior número de mutações que provocam câncer. Mutações do gene p53 normalmente compatibilizam com o aparecimento de carcinoma in situ, como de cólon, trato digestório alto, mama e bexiga. A alteração do p53 coincide com a emergência de tumores biologicamente agressivos e a perda da diferenciação celular, como tumor

anaplásico de Wilms, tumor de tireóide, glioma maligno ou anaplásico, melanoma metastático e invasivo, e câncer de próstata.⁷

A mutação do gene da proteína P53 é ocorrente em mais de 50% dos casos de tumores humanos, pode ser mutado em eventos tardios, sua ausência é responsável por uma doença conhecida como Síndrome de Li-Fraumeni e as vítimas dessa doença são acometidas por vários tipos de câncer como mama, cérebro e leucemia. Ocorre mutação do p53 quando existe mutação em ambos dos seus alelos, característica dos genes supressores tumorais, sendo que uma célula que está carregando o DNA mutado falha e assim, não é eliminada.⁸

A P53 não funciona quando ocorre mutação do seu gene, desencadeando instabilidade genética, dando início a transformação maligna. Devido a maior estabilidade de degradação, fica fácil identificar a expressão da proteína P53 mutada em tecidos através de técnicas Imuno-histoquímicas. Quando o gene p53 é ativado a P53 ativa outros genes e outras proteínas e vice-versa, tanto na reparação do DNA e indução a apoptose quanto no processo de carcinogênese.⁸

Influência de outros genes sobre a P53

Dentro da mesma célula vários genes podem ser recrutados. A escolha dos genes específicos tem relação com a interação de uma variedade de outras proteínas, favorecendo a transativação de genes pró-apoptóticos. Qualquer alteração genética que tenha impacto sobre outras proteínas envolvidas com a apoptose, controle do ciclo celular ou reparo aos danos do DNA, são capazes de modular a resposta da P53 ao estresse. A proteína P53 tem sua função supressora de tumor regulada de forma negativa, inativada, pelo gene MDM2 (Murine double minute 2). As alterações genéticas das células tumorais, afetam a função da P53, como no caso da super expressão de MDM2.⁴

Mdm2 é um produto de um proto-oncogene expresso na maioria dos tumores humanos, a maior parte da regulação negativa da proteína P53 é realizada por MDM2 que leva à repressão da expressão da P53 por três mecanismos, no primeiro, se liga a P53 no seu domínio de transativação e bloqueia sua capacidade de ativar a transcrição, no segundo, promove a exportação nuclear de P53 para o citoplasma, e no terceiro, Mdm2 serve como uma ligase de Ubiquitina que promove a degradação da P53. Dos três mecanismos, fica exposta a ubiquitinação na extremidade carboxi-terminal da cadeia polipeptídica, exportando a P53 do núcleo para o citoplasma, onde a P53 será degradada pelo proteossoma, justificando a rara expressão citoplasmática de P53 pela imuno-histoquímica e caracterizando uma forma mais agressiva de tumor.⁴

Quando há mutação envolvendo o gene p53, em situações normais, a estrutura quaternária da proteína P53 é transformada, alterando as posições dos epítomos de mdm2, evitando o processo de degradação, mantendo um acúmulo da proteína P53 no núcleo da célula. A Mdm2 pode interferir na atividade transcricional de p53, devido sua ligação aos seus domínios de transativação n-terminal, desempenhando um papel central na destruição contínua da proteína, mesmo sob condições não estressantes, Mdm2 contém dois sítios no seu primeiro intron e a P53 pode se vincular a estes sítios, acionando a expressão de Mdm2, estabelecendo uma retroalimentação negativa para a proteína, estimulando a síntese de Mdm2 que, por sua vez, desliga sua atividade. A acetilação da P53 é suficiente para anular a repressão de Mdm2 durante a resposta ao estresse.⁴

No DNA, a acetilação e interação da P53 com Mdm2, ativam a proteína, independentemente do seu estado de fosforilação, desta forma, suas funções de transcrição podem ser restauradas pela inativação de Mdm2.⁴

Sobre o oncogene MCT-1 (múltiplas cópias em doença maligna de células t), é muito expresso nos linfomas humanos, promove a sobrevivência celular, proliferação e desvio no ponto de checagem. MCT-1 coloca em evidência a depressão do gene p53, alterando a estabilidade da função da P53

selvagem, a P53 não suporta os impactos tumorais de MCT-1, e prossegue a malignidade da célula.⁴

Existem seis sítios de ligação de P53 na região MCT-1. Nem a reativação da P53 pode comprometer o crescimento dos tumores induzidas pela MCT-1, pois o potencial oncogênico de MCT-1 ultrapassa a capacidade de supressão tumoral de P53. Segundo Pimenta VSC, conseguir um equilíbrio entre eles poderia determinar a prevenção do desenvolvimento tumoral e a disfunção de MCT-1 seria uma estratégia para a inibição da tumorigenicidade.⁴

Com relação ao gene Fox03, existe uma ligação entre o envelhecimento e o câncer e as intervenções que prolongam a vida podem diminuir a incidência de tumores, existem genes que estendem a vida, do grupo Fox0, fazem parte de uma rede molecular que suprime a tumorigênese.⁴

Pertencente a uma família de genes de fatores de transcrição o grupo Fox0 (Forkhead Box - Fox01, Fox03, Fox04 e Fox06) desempenha um papel essencial na ligação entre a longevidade e a supressão do tumor. Fox03 está envolvida com o controle, tanto do envelhecimento quanto do câncer, tem relação, também, com a parada do ciclo celular, o reparo ao DNA, hipóxia e apoptose. Existe interação, direta e indireta, entre Fox03 e P53 na supressão tumoral, compartilham funções em comum, mas estas duas moléculas podem ter papéis antagonista com relação ao tempo de vida no organismo, pois a regulação da expressão gênica por Fox03 e P53 pode ser específica para um determinado tipo de tecido, podendo funcionar melhor em algumas células em relação a outras.⁴

O câncer

O tumor é acarretado por um crescimento anormal de células, podendo ser maligno ou benigno, chamamos isso de neoplasia que tanto benigna quanto maligna, é doença genética onde a mutação pode ser hereditariamente transmitida pela linhagem germinativa ou adquirida nos tecidos somáticos. A neoplasia é resultante de cromossomos homólogos que não se pareiam,

acumulando alterações genéticas e epigenéticas, que desorganizam os eventos celulares normais.⁹ O tumor surge por meio de um processo onde ocorrem as mutações somáticas de genes celulares, seguidas de uma seleção clonal da progênie variante com propriedades de crescimento agressivo. A ativação da oncogenes e a inativação do gene supressores do tumor consistem nestas alterações e ambas são necessárias para um fenótipo neoplásico completo.²

Várias neoplasias humanas acontecem devido alterações genéticas, ocorrem na maioria das vezes em uma única célula somática, que então se divide e continua se desenvolvendo até formar um câncer. Poucas vezes, quando a neoplasia maligna ocorre como parte de uma síndrome de câncer hereditário, as alterações iniciais são herdadas por meio de linhagem germinativa e, portanto estão presentes em todas as células do organismo.³

A aquisição de alelos mutantes de genes supressores de tumor e aumento na proliferação celular, entre outros fatores, entende-se como processo de carcinogênese, o qual resulta em, funções celulares que, normalmente, estariam sob controle, passam a ser exercidas de maneira desordenada, causando expressão exagerada de algumas proteínas responsáveis pela proliferação celular, entre essas proteínas encontram-se a P53.¹⁰

A multidisciplinaridade e os avanços moleculares têm possibilitado o estudo cada vez mais detalhado da organização e funcionamento do genoma humano. O gene p53, dentre todos aqueles reconhecidamente envolvidos nos processos de carcinogênese, é o de maior importância. Segundo Conte e Salles, conhecer os seus mecanismos de ação representa uma etapa fundamental para todo aquele que deseja compreender os aspectos da biologia molecular relacionados ao câncer.⁹

Existem marcadores tumorais ou biológicos que são substâncias presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, produzidos primariamente por ele ou, secundariamente pelo paciente, em resposta à

presença do tumor. O ideal é que essas substâncias possam ser utilizadas para diferenciar tecidos normais de neoplásicos e que possam ser caracterizadas ou quantificadas por procedimentos relativamente práticos.⁶

Os principais tipos de marcadores tumorais genéticos são: c-erbB-2 ou HER2 (HER2/neu), c-erbB-3 e heregulina, mutações do protooncogene “ras” – p21, p53, c-myc, PRAD1/ciclinaD1 ou BCL-1, HST1, INT2, Bcl-2 (protooncogene), BRCA I e BRCA II.⁶

Diagnóstico, tratamento contra o câncer e a proteína P53

Pode-se identificar a proteína P53 pela Imuno-histoquímica que consiste na eliminação da parafina dos cortes, exposição antigênica em panela de pressão ou forno de microondas, seguindo por marcação com o Anticorpo Monoclonal (AcMo) e revelação, mas tem suas limitações e a ausência de marcação não significa ausência de alteração da proteína (falso negativo), e o acúmulo da proteína não é sinônimo de mutação, a ausência de expressão da proteína pode ocorrer em virtude de condições adversas de fixação do tecido diminuindo a sensibilidade da técnica. O anticorpo monoclonal mais utilizado na técnica de Imuno-histoquímica, é o Ac de camundongo anti-p53, clone DO7, na diluição 1:100, a variação da expressão de P53 varia com o anticorpo usado.⁸

Mutações do tipo nonsense, em virtude de deleções de porções do gene ou inserção de nucleotídeos, deixam a proteína não funcional, podendo impedir sua detecção. Mas, a proteína pode ser detectada em tecidos normais em situações de indução fisiológica frente a alterações acidentais do genoma. Uma forte positividade na maioria das células tumorais indica uma disfunção da proteína, podendo corresponder à mutação ou estabilização por outro mecanismo. Entre as técnicas existentes para investigação da inativação da p53, a IH é mais utilizada, mas, os resultados podem variar devido ao uso de diferentes anticorpos monoclonais, modos de incubação, variações nos métodos de recuperação antigênica, subjetividade dos escores (valores de pontuação) e ausência de um valor cut off (índice que determina o limite para

dizer se um exame é positivo ou negativo), uniforme para definir os casos positivos.¹²

A apoptose pode ser induzida por diversos agentes anticancerígenos, através de vias comuns, as mutações que desativam estas vias, promovem resistência a estes quimioterápicos. Esses agentes anticâncer ativam a P53 selvagem daí promove a apoptose, no entanto, os defeitos apoptóticos contribuem para a má evolução de pacientes portadores de tumores com P53 mutante, e a perda da função de P53 também pode determinar resistência ao tratamento.⁴

Mas a quimioterapia continua sendo o principal tratamento para doenças malignas sistêmicas, alguns tumores são insensíveis a agentes quimioterápicos e outros adquirem resistência aos mesmos. Segundo Pimenta VSC, em linhagens celulares e em modelos experimentais utilizando animais é possível estabelecer que a reconstituição da atividade de P53 pode levar à morte de células tumorais e a regressão de tumores já estabelecidos.⁴

A procura por terapias seletivas contra o câncer, proporcionando um direcionamento específico para as células neoplásicas, poupando o tecido não afetado, vem estimulando a idéia de desenvolver meios para reconstruir a função da P53 selvagem.⁴

Nos últimos anos numerosas pesquisas em Terapia gênica são desenvolvidas e representam esperança no tratamento contra o câncer. No campo da farmacologia molecular, progressos na compreensão dos mecanismos bioquímicos de ação da P53 permitirão identificar os alvos moleculares para síntese de novas drogas, também o desenvolvimento de drogas que possam resgatar a função da proteína mutante, como peptídeos que restaurem a conformação selvagem ou interajam com o domínio de ligação ao DNA, ativando formas mutantes, que ainda estão em estudos. Segundo Cavalcanti Júnior GB et al, A inativação da P53 parece ser um passo essencial em muitas neoplasias, e drogas que possam restaurar esta função terão potencial aplicação. A continuidade das pesquisas poderá levar ao sucesso de

algumas dessas estratégias resultando em benefício para milhares de pacientes.¹¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta breve revisão visa mostrar a importância das alterações do gene e da proteína P53 em neoplasias, a multidisciplinaridade e os avanços moleculares têm possibilitado o estudo cada vez mais detalhado da organização e funcionamento do genoma humano. O gene p53, dentre todos aqueles reconhecidamente envolvidos nos processos de carcinogênese, é o de maior importância. Com o entendimento das funções da P53 e sua regulação pode-se desenvolver novas terapias, como a terapia gênica utilizando a forma selvagem da P53 e o desenvolvimento de agentes farmacológicos que possam agir preferencialmente em células na forma alterada da proteína. O sucesso destas pesquisas está relacionado ao aumento do conhecimento das funções biológicas da P53, resultando num tratamento contra o câncer cada vez mais eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbosa RNF. Análise molecular dos éxons 8 a 11 do gene da p53 em amostra de câncer de colo do útero no rio grande do norte [dissertação]. Natal – RN: Departamento de Biologia Celular e Genética. Centro de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2007.
2. Arruda JT, Bordin BM, Miranda LCB, Maia DLM, Moura KKVO. Proteína p53 e o câncer: controvérsias e esperanças. *Estudos* 2008;35(1/2):123-141
3. Lima JM, Serafim PVP, Silva IDCG, Forones NM. Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (Códon 72) em câncer colorretal. *Arq Gastroenterol – FAPESP* 2006;43(1).
4. Pimenta VSC. P53 e o Câncer – Revisão da literatura [dissertação]. Goiânia: Escola de Veterinária e Zootecnia. Universidade Federal de Goiás, 2012.
5. *Olmedo DB. Caracterização da via dos interferons e a via da proteína p53 em linhagens de células tumorais expostas ao dano genotóxico [dissertação].* Rio de Janeiro: Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2005
6. Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de Mama: Marcadores Tumorais (Revisão de Literatura). *Rev. Bras. Cancerologia* 2001;47(4):377-88
7. Ribeiro Júnior U, Ribeiro AVS. P53 na prática clínica - Sim ou não?. *Arq Gastroenterol* 2006;43(1):6-7
8. Magnoni MS, Francisco O. Expressão da proteína P53 na reparação do DNA correlacionando oncogenes em humanos. *Dep. Ciências Biol. FIO/FEMM [citado2009]* Disponível em <http://fio.edu.br/cic/anais/2009_viii_cic/Artigos/04/04.01.pdf>
9. Conte ACF, Salles ABCF. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. *Rev. bras.hematol.hemoter* 2002;24(2):85-89.
10. Silva - Filho AL, Bruno BN, Silva LB, Traiman P, Silva JGC, Triginelli SA. Associação entre a expressão das proteínas p53 e Ki-67 e os achados clínico-patológicos em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(5):243-7
11. Cavalcanti Júnior GB, Klumb CE, Maia RC. P53 e as hemopatias malignas. *Rev Bras. Cancerologia* 2002;48(3):419-427.
12. Klumb CE, Cavalcanti Júnior GB. Avaliação dos métodos de detecção das alterações do gene e proteína P53 nas neoplasias linfóides. *Rev Bras. Hematol. Hemoter* 2002;24(2):111-125.

