

O GENE SUPRESSOR DE TUMOR p53 E SEU PAPEL NA ETIOPATOGENIA DE NEOPLASIAS

THE TUMOR SUPPRESSOR GENE p53 AND ITS ROLE IN THE ETIOPATHOGENESIS OF NEOPLASMS

EL GEN SUPRESOR DE TUMORES p53 Y SU PAPEL EN LA ETIOPATOGÉNESIS DE LAS NEOPLASIAS

 <https://doi.org/10.56238/arev7n10-286>

Data de submissão: 30/09/2025

Data de publicação: 30/10/2025

Maria Luiza Ferreira da Costa

Bacharelanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Goiás

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8474781741357970>

Ananda Maria Ferreira da Costa

Mestra em Gestão de Cuidados da Saúde

Instituição: MUST University

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1477383442390614>

Ana Carolina da Costa Ferreira

Residente de Cirurgia Vascular

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6532722035722059>

RESUMO

O gene p53 é considerado o “guardião do genoma”, uma proteína, localizada na posição 1.3 do braço curto do cromossomo 17, que tem como principal função manter a estabilidade do genoma em condições normais e a sua integridade. Por possuir como função a preservação da integridade do genoma, o gene p53 atribui um papel significativo na carcinogênese e sua relação tem sido estabelecida devido ao alto índice de mutações encontradas em tumores malignos de diferentes tecidos. A sua atuação em uma quantidade expressiva de neoplasias humanas, de forma direta ou indireta, tem sido observada na etiopatogenia. Quando estabilizada, a p53 é convertida em uma proteína funcional devido as suas modificações transducionais em resposta ao estresse celular derivado do dano ao DNA, o que decorre ao início da realização de algumas funções devido ao dano genético, tais como: particularmente nos genes que regulam o ciclo celular, a estabilidade do DNA e a morte programada da célula (apoptose).

Palavras-chave: Genes p53. Neoplasias. Patologia.

ABSTRACT

The p53 gene is considered the "guardian of the genome", a protein located in the position 1.3 of the short arm of chromosome 17, whose main function maintaining genome stability under normal conditions and also its integrity. The p53 by having the function of preserving genome integrity, assigns a significant role in carcinogenesis, their relationship has been established due to the high rate of mutations found in malignant tumors from different tissues. Its performance in almost all human

tumors, directly or indirectly, has been observed in the pathogenesis. When stabilized, p53 is converted into a functional protein due to its translational modifications in response to cellular stress derived from DNA damage, which follows the start of the realization of some functions due to genetic damage, such as particularly in genes that regulate the cell cycle, DNA stability and programmed cell death (apoptosis).

Keywords: p53 Gene. Neoplasms. Pathology.

RESUMEN

El gen p53 se considera el "guardián del genoma", una proteína ubicada en la posición 1.3 del brazo corto del cromosoma 17. Su función principal es mantener la estabilidad e integridad del genoma en condiciones normales. Debido a su función de preservar la integridad del genoma, el gen p53 desempeña un papel significativo en la carcinogénesis, y su relación se ha establecido debido a la alta tasa de mutaciones encontradas en tumores malignos de diversos tejidos. Su papel en un número significativo de neoplasias humanas, directa o indirectamente, se ha observado en la etiopatogenia. Al estabilizarse, el p53 se convierte en una proteína funcional debido a sus modificaciones transduccionales en respuesta al estrés celular resultante del daño del DNA. Esto conduce al inicio de ciertas funciones debidas al daño genético, como las de los genes que regulan el ciclo celular, la estabilidad del DNA y la muerte celular programada (apoptosis).

Palabras clave: Genes p53. Neoplasias. Patología.

1 INTRODUÇÃO

A Revolução Industrial, século XVIII, foi um grande avanço que desencadeou a mudança no cotidiano da sociedade. O que incentivou os homens do campo migrarem para as cidades em busca de uma melhor qualidade de vida. Essa transição desencadeou a mudança da qualidade de vida, na economia familiar, a perda da autonomia de produzir o seu próprio alimento, o início do consumo de produtos industrializados, legumes com agrotóxicos. E era desconhecido por eles que essa mudança seria acompanhada de um aumento da sua exposição a um elevado arranjo de agentes químicos, físicos e biológicos com potencial mutagênico e carcinogênico, o que implica na crescente incidência de câncer no Brasil e no mundo.¹

No Brasil, hoje, uma das principais causas de mortalidade e morbidade são as neoplasias malignas. Representando a segunda causa isolada de mortalidade. As neoplasias, tanto benignas quanto malignas, são doenças da expressão descontrolada de genes, por isso se chama doença genética.²

A p53 por possuir como função a preservação da integridade do genoma, atribui um papel significativo na carcinogênese, sua relação tem sido estabelecida devido ao alto índice de mutações encontradas em tumores malignos de diferentes tecidos. Portanto, é considerado o “guardião do genoma”, uma proteína, localizada na posição 1.3 do braço curto do cromossomo 17, que tem como principal função manter a estabilidade do genoma em condições normais e, também, a sua integridade.^{3,4,5,6}

Quando estabilizada, a p53 é convertida em uma proteína funcional – capaz de unir aos elementos de resposta de seus genes para regular a transcrição – devido as suas modificações transducionais em resposta ao estresse celular derivado do dano ao DNA, o que decorre ao início da realização de algumas funções devido ao dano genético, tais como: particularmente nos genes que regulam o ciclo celular, a estabilidade do DNA e a morte programada da célula (apoptose).⁵ O gene supressor tumoral, p53, é um fator importante de transcrição, desempenha um papel central nos mecanismos de regulação do ciclo celular e inativação e é considerado um evento importante na carcinogênese.^{7,8,9}

Dessarte, este artigo se justifica ao buscar difundir cada vez mais o conhecimento sobre o “guardião do genoma” e sobre as suas implicações genéticas, clínicas e até mesmo sociais.

2 METODOLOGIA

Este é um estudo descritivo com abordagem qualitativa, realizado através de levantamento bibliográfico relacionado ao tema “Gene supressor de tumor p53” publicado no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2016 em quatro bases de dados, *NCBI*, *Medline*, *Lilacs* e *Scielo*. Na *NCBI* foram

utilizados como descritores “tumor supressor p53”, enquanto na *Medline*, *Lilacs* e *Scielo* “gene supressor de tumor p53”, “gene p53”, “proteína p53”. Como critérios de inclusão, foram escolhidos artigos que apresentavam as palavras-chave bem como envolviam o gene p53 como tema central. Como critérios de exclusão, foram excluídos artigos fora dos anos de análise.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 O GENE E A PROTEÍNA P53

O gene p53 é considerado o “guardião do genoma”, localizado na posição 1.3 do braço curto do cromossomo 17, abrange 20kb de DNA com 11 exons, cuja transcrição resulta em 3.0 kb de mRNA. Na tradução, este mRNA produz uma proteína 53kDa, daí o nome de p53.^{10,11}

A p53 é responsável por regular um extenso sistema que controla a integridade do genoma frente a danos celulares, como depleção de metabólitos, hipóxia, choque térmico, alterações cromossômicas, oncoproteínas virais e ativação de oncogenes celulares.^{12,13,14}

Há ativação do gene mediante dano celular, sendo que seu fator de transcrição interrelaciona no mínimo com outros seis genes. Um exemplo é a ligação ao promotor do gene p21, cujo produto é um inibidor de quinase dependente de ciclina que age no bloqueio da inativação de pRb por CDK4. Esta ação leva à parada do ciclo celular na fase G1, não ocorrendo a duplicação do DNA, fase S, consentindo, assim, com a restauração do DNA prejudicado.¹⁵

Uma via alternativa de ação do p53 a danos não reparados é a indução da apoptose, que é a morte celular programada. Assim, quando p53 tem mutação, as células com DNA prejudicado fogem da restauração destes danos ou de seu extermínio e, assim, dão origem a um clone maligno.^{15,16}

3.2 A ATIVAÇÃO DA P53

A proteína p53 inativa se localiza no citoplasma em baixa concentração e tem uma vida média de cerca de vinte a trinta minutos, sendo relativamente curta. Sob essas condições, a proteína p53 necessita receber sinais ou sofrer modificações e convertê-la em proteína funcional. Os sinais ou eventos que levam à ativação da p53 estão ligados, principalmente, a situações de estresse celular, como o dano no DNA por radiações ionizante ou ultravioleta; a redução do teor de nucleotídeos, como ocorre no uso de muitas drogas quimioterápicas; a hipóxia; a ativação de oncogenes; ou as modificações em moléculas na célula.¹⁷

Estes estímulos provocam um aumento rápido nos níveis da p53 na célula, pelo aumento da estabilidade da proteína bem como por sua ativação bioquímica, permitindo a atuação da proteína como um fator de transcrição, para ligar o DNA a regiões determinadas por sequências de bases

específicas localizadas em regiões promotoras, e regular a expressão de seus genes. A duração e a cinética do aumento nos níveis de proteína se diferem de acordo com o fator de ativação da p53 e dos genes que tenham sido transcripcionalmente regulados pela proteína.^{17,18}

3.3 PERDA DA FUNÇÃO DA PROTEÍNA P53

A proteína p53 pode perder sua função decorrente de diversas situações, dentre elas: alterações genéticas; interação de proteínas virais com a p53 e interação de proteínas que regulam o ciclo celular com a p53.^{18, 19}

3.3.1 Alterações genéticas

Pode ocorrer uma mutação pontual, também chamada *missense*; uma deleção gênica, nomeada *non sense*, de um ou mais alelos do gene p53; e inserção, na sequência de DNA, de nucleotídeos.^{19, 20}

A *missense* consiste na troca de um nucleotídeo, sendo esta a forma mais comum de mutação do gene p53 encontrado nas neoplasias. A mutação do tipo *non sense*, por sua vez, pode levar a transcrição de uma proteína truncada e também não funcional.¹⁹

Missense ou *non sense*, uma mutação no gene p53 altera significativamente a proteína p53, levando a uma incompetência de promover a parada do ciclo celular ou levar a apoptose. As formas mutadas da proteína apresentam ainda a capacidade de interagir com a proteína selvagem, impedindo a supressão tumoral, sendo este fenômeno conhecido como "efeito dominante negativo", visto que a mutação de um dos alelos do gene p53 produz o que parece ser um efeito dominante sobre o alelo normal restante.¹⁹

3.3.2 Interação de proteínas virais com a p53

A interação da proteína p53 com proteínas virais está possivelmente ligada ao desencadeamento de neoplasias. Dois modelos comuns desse processo são a inativação ou a estabilização, que ocorrem por exemplo quando EBNA5 do vírus Epstein Barr (EBV) interatuam com a proteína p53, e a degradação da p53, que ocorre comumente durante a interação do antígeno E6 do vírus HPV com a proteína.²¹

3.3.3 Interação de proteínas que regulam o ciclo celular com a p53

Um exemplo dessa interação é o contato da proteína p53 com a MDM2, que leva à superexpressão da proteína MDM2 em células RKO. Além disso, também ocorre prejuízo da transativação e do checkpoint em G1 mediado por p53.²²

3.4 P53 E NEOPLASIAS

O câncer, patologia de causa multifatorial, resulta de alterações genéticas, fatores ambientais e estilo de vida. Existem proto-oncogenes, que são genes encarregados da regulação positiva da proliferação celular, e genes supressores de tumor, que tem a função de inibir a multiplicação celular. Ao se desenvolver uma neoplasia, há o acionamento dos proto-oncogenes e, ao mesmo tempo, a inativação dos genes supressores de tumor. Quando ocorre mutação, há divisões celulares irrestritas, no caso de oncogenes, e, no caso de gene supressor de tumor, há a produção de proteínas defeituosas.^{19,18,23}

A principal alteração encontrada nas neoplasias humanas é a mutação do gene supressor de tumor p53, que ocorre em mais de 50% dos tumores. O gene p53 não é ativo em células com DNA danificado. Havendo agravos no DNA, o gene interrompe o ciclo celular até que os danos sejam reparados. Quando existe mutação na p53, o ciclo celular progride de forma desenfreada e o DNA danificado é reproduzido, promovendo uma proliferação não controlada de células cancerosas. Quando o DNA da célula mãe é danificado, o das células filhas também são e seu ciclo é, da mesma forma, desenfreado.^{13,19}

3.4.1 P53 em câncer de pulmão

O carcinomas pulmonares possuem 50 a 70% dos casos mutações em um alelo p53, frequentemente associado com perda do alelo selvagem. A maioria das mutações correspondem a transversões G:C a T:A/A:T, que acontecem de modo predominante em 7 códons. Os estudos realizados até o momento demonstram que alterações do p53 em câncer de pulmão estão associados a um pior prognóstico, além de serem relativamente mais resistentes à quimioterapia e à radiação.²⁴

3.4.2 P53 em câncer de mama

O câncer de mama possui uma variação nas taxas de mutação em p53, em 50% nos casos são inflamatórios e em 20% a 30% nos casos são definidos como não inflamatórios.²⁵

3.4.3 P53 em câncer de ovário

O supressor de tumor p53 está ligado ao câncer de ovário por ser modificado por O-GlcNAc. A maioria dos tumores sólidos tem mutação de p53, levando à sua perda de função. As neoplasias ovarianas apresentam alta frequência de mutação de p53.²⁶

4 PERSPECTIVAS

Apesar de ser o gene supressor de tumor mais pesquisado, o p53 ainda apresenta muitas questões desconhecidas. Sabe-se que pacientes que apresentam a mutação tem um prognóstico negativo. No entanto, com vários estudos sendo desenvolvidos, há uma esperança de sucesso nos resultados, propiciando maior conhecimento a respeito do assunto e favorecendo inúmeros pacientes.¹⁹

5 CONCLUSÃO

Este artigo ilustra a mudança do comportamento humano ao longo da história e a sua relação com alterações genéticas, como é o caso do gene p53, responsável pela preservação da integridade do genoma, o que acarreta em consequências drásticas para a vida do ser humano, afinal, a principal alteração encontrada nas neoplasias humanas é a mutação do gene supressor de tumor p53, que ocorre em mais de 50% dos tumores.

REFERÊNCIAS

1. KOIFMAN, Sergio; KOIFMAN, Rosalina Jorge. Incidência e Mortalidade por Câncer. Questões da saúde reprodutiva, p. 227, 1999.
2. GUERRA, Maximiliano Ribeiro et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 20, p. 102-115, 2017. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050009>
3. Andréa B. C. F. Salles, Agnes C. Fett-Conte, A importância do gene p53 na carcinogênese. Rev bras hematol hemoter., 2002, 24(2):85-89. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842002000200004>
4. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. Nature Genet, 1999. 21, 163-167. <https://doi.org/10.1038/5947>
5. Kawamura M. DNA circulante em paciente com câncer. Germinis - Boletim Informativo
6. Lane DP, Crawford LV. T-antigen is bound to host protein in SV40-transformed cells. Nature, 1979. 278: 261-263. <https://doi.org/10.1038/278261a0>
7. Strachan T, Read AP. Genética Molecular Humana. 2 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2002. 576p.
8. Weinert T. DNA damage and checkpoint pathways: molecular anatomy and interactions with repair. Cell, 1998. 94: 555- 558. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81597-4
9. 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.
10. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, et al. Genética Médica. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000. 297p.
11. 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.10388>
12. 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.
13. GEORGE, Philomena. p53 How crucial is its role in cancer. Int J Curr Pharm Res, v. 3, n. 2, p. 19-25, 2011.
14. MAXIMOV, G.; MAXIMOV, K. The role of p53 tumor-suppressor protein in apoptosis and cancerogenesis. Biotechnology & Biotechnological Equipment, Sófia, v. 22, n. p. 664-668, 2008. <https://doi.org/10.1080/13102818.2008.10817532>

15. FETT-CONTE, Agnes C.; SALLES, A. B. C. F. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. *Rev Bras Hematol Hemoter*, v. 24, n. 2, p. 85-89, 2002. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842002000200004>
16. GARCIA, Patrick Vianna et al. Increased toll-like receptors and p53 levels regulate apoptosis and angiogenesis in non-muscle invasive bladder cancer: mechanism of action of P-MAPA biological response modifier. *BMC cancer*, v. 16, n. 1, p. 1, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2474-z>
17. BALLESTEROS CASTAÑEDA, Doris et al. Proteína p53: sinais e o papel no processo de carcinogênese. *Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac*, v. 7, n. 2, 2008.
18. RIVLIN, Noa et al. Mutations in the p53 tumor suppressor gene important milestones at the various steps of tumorigenesis. *Genes & cancer*, v. 2, n. 4, p. 466-474, 2011. <https://doi.org/10.1177/1947601911408889>
19. JÚNIOR, Geraldo Barroso Cavalcanti; KLUMB, Claudete Esteves; MAIA, Raquel C. p53 e as hemopatias malignas. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 3, p. 419-427, 2002. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2002v48n3.2218>
20. Soussi, T., and K. G. Wiman. "TP53: an oncogene in disguise." *Cell Death & Differentiation* 22.8 (2015): 1239-1249. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.53>
21. MARTINEZ-ZAPIEN, Denise et al. Structure of the E6/E6AP/p53 complex required for HPV-mediated degradation of p53. *Nature*, v. 529, n. 7587, p. 541-545, 2016. <https://doi.org/10.1038/nature16481>
22. BURSAC, Sladana et al. Activation of the tumor suppressor p53 upon impairment of ribosome biogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1842, n. 6, p. 817-830, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2013.08.014>
23. GIGLIO, Auro Del et al. Mutação do gene p53 induzindo predisposição genética ao câncer: relato de um caso da síndrome de Li-Fraumeni. *Rev. bras. clín. ter*, v. 28, n. 6, p. 256-259, 2002.
24. CATANI, João Paulo Portela. Terapia gênica do câncer associando reparo da via p53 à imunoestimulação por IFN β . 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. <https://doi.org/10.11606/T.5.2014.tde-26112014-100519>
25. TAVARES DOS SANTOS, Giovana et al. Fatores clínicos e anatomo-patológicos que influenciam a sobrevida de pacientes com câncer de mama e derrame pleural neoplásico. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 38, n. 4, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000400011>
26. DE QUEIROZ, Rafaela Muniz et al. Changes in O-GlcNAc homeostasis activate the p53 pathway in ovarian cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, p. jbc. M116. 734533, 2016. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.734533>