

Ο ρόλος του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 στον καρκίνο του ανθρώπου

Βασίλειος Κ. Ζουμπουλής

Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Εργαστήριο Μοριακής Ογκολογίας και
Βιοτεχνολογίας, Αθήνα
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

Περίληψη

Η καρκινογένεση χαρακτηρίζεται από μία σειρά γενετικές μεταλλάξεις τόσο στα επικρατούντα ογκογονίδια, όσο και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Το γονίδιο p53 είναι το πιο συχνά επηρεαζόμενο γονίδιο στον καρκίνο του ανθρώπου. Η μελέτη των βιολογικών ιδιοτήτων της φυσιολογικής και της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης p53, αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την κατανόηση της καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Η μοριακή βιολογία του γονιδίου p53, καθώς και οι ιδιότητες της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης του στην εξέλιξη ενός καρκινικού φαινοτύπου στον άνθρωπο, θα είναι το αντικείμενο αυτού του θέματος.

Το γονίδιο p53, αποτελεί ένα από τα συχνότερα επηρεαζόμενα γονίδια στην καρκινογένεση του ανθρώπου. Περισσότεροι από το 50% των καρκίνων των ενηλίκων, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του πνεύμονα, του μαστού, του παχέος εντέρου, του οισοφάγου, του δέρματος, του εγκεφάλου και του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου παρουσιάζουν μεταλλάξεις στο γονίδιο p53 (1, 2).

Το προϊόν του γονιδίου p53 αντιδρά με την μεγάλη πρωτεΐνη εξαλλαγής T του ογκογόνου ιού SV40, καθώς επίσης και με πρωτεΐνες εξαλλαγής άλλων DNA ογκογόνων ιών, την E1B του αδενοϊού και την E6 του HPV-16 και HPV-18. Η δημιουργία συμπλέγματος με το μεγάλο T αντιγόνο του SV40, σταθεροποιεί την p53 αυξάνοντας τον χρόνο ημιζωής της, από 6-20 min σε αρκετές ώρες. Η σταθερότητα αυτή είναι χαρακτηριστική της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης p53, στα κύτταρα των ογκών (2).

Το γονίδιο p53 εντοπίζεται στον μικροβραχίονα του χρωμοσώματος 17 και κωδικοποιεί για μία πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη, 375 αμινοξέων. Αρχικά υπήρχε η άποψη ότι, το φυσιολογικό p53 είναι ένα επικρατούν ογκογονίδιο, όπως το *ras* και το *myc*. Η άποψη αυτή όμως επαυσε να ισχύει, όταν

cDNA κλώνοι του γονιδίου p53 που απομώθηκαν από κυτταρικές σειρές προερχόμενες από όγκους, οδήγησαν σε καρκινική εξαλλαγή φυσιολογικά κύτταρα, όταν χρησιμοποιήθηκαν μαζί με το γονίδιο *ras* (3). Οι αλληλουχίες των cDNA του p53 από τις κυτταρικές σειρές όγκων έδειξαν ότι, οι όγκοι περιείχαν μεταλλάξεις εντός των διατηρημένων κατά την εξέλιξη περιοχών της πρωτεΐνης. Από την παρατήρηση ότι, ορισμένες λευχαιμικές σειρές κυττάρων ποντικού, έχουν υποστεί παρεμβολές και απάλειψεις στο γονίδιο p53 που είχαν σαν αποτέλεσμα την πλήρη απώλεια της έκφρασης της p53 προέκυψε η πιθανότητα ότι το φυσιολογικό p53 θα μπορούσε να είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Η άποψη αυτή επιβεβαιώθηκε από πειράματα συνεπιμόλυσης του ογκογονιδίου *ras* με το φυσιολογικό p53. Επίσης, η συνεργασία ογκογονιδίων μεταξύ του E1A του αδενοϊού ή του *c-myc* και του *ras* αποδείχθηκε ότι καταστέλλεται από το φυσιολογικό p53 (3).

Η ανενεργοποίηση του ενός αντιγραφού του ογκοκατασταλτικού γονιδίου, έχει ως αποτέλεσμα την σύνθεση του 50% της φυσιολογικής ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης και πιθανόν διαφορές, μη σαφώς καθοριζόμενες μεταβολές είναι δυνατόν να

παρατηρηθούν σε φυσιολογικά κυττάρια. Εάν ανενεργοποιηθούν και τα δύο αντιγραφα του ογκοκατασταλτικού γονιδίου, δεν δύναται να συντεθεί ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη. Στην περίπτωση του p53, ορισμένες από τις μεταλλάξεις δύναται να είναι αρνητικά επικρατείς. Το μεταλλαγμένο προϊόν του ενός αλληλόμορφου, παρεμποδίζει την λειτουργία του φυσιολογικού p53 δια του σχηματισμού συμπλέγματος μεταξύ μεταλλαγμένης και φυσιολογικής πρωτεΐνης (2).

Η ύπαρξη ορισμένων ογκών στον άνθρωπο, στους οποίους αμφότερα τα αλληλόμορφα του p53 έχουν απαλειφθεί ή που υπάρχει πλήρης απουσία της έκφρασης τους, υποδηλώνει ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις το p53 συμπεριφέρεται ως υπολειπόμενο ογκογονίδιο. Απαιτείται λεπτομερής ανάλυση για να καθορισθεί το ποσοστό των μεταλλάξεων, που θα έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της ογκοκατασταλτικής δράσης, η οποία με την σειρά της να ενισχύει την ικανότητά του να δρα ως επικρατούν ογκογονίδιο. Η συμπεριφορά διαφορετικών τύπων μεταλλάξεων, δύναται να επηρεασθεί από την παρουσία ενός φυσιολογικού γονιδίου p53.

Δομή και οργάνωση του γονιδίου p53

Το γονίδιο p53 του ανθρώπου εντοπίζεται στον μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 17, στην θέση 17p13.1. Η παρουσία του γονιδίου p53, περιορίζεται στα σπονδυλωτά. Η οργάνωση των γονιδίων p53 διαφορετικών ειδών εμφανίζει σημαντικές ομοιοτητες μεταξύ τους. Τα γονίδια περιέχουν 11 εξώνια. Σε όλες τις περιπτώσεις, το εξώνιο 1 του γονιδίου p53 δεν μεταφράζεται. Τα εξώνια 2,4,5,7 και 8, κωδικοποιούν για 5 ομάδες αμινοξικών αλληλουχιών οι οποίες διατηρούνται κατά την εξέλιξη τους.

Η έκφραση του γονιδίου p53 του ανθρώπου, ελεγχεται από δύο υποκινητές. Ο πρώτος που ονομάζεται P1, εντοπίζεται 100-250 ζευγη βάσεων πριν από το πρώτο εξώνιο που δεν μεταφράζεται και δεν φέρει κωμια από τις αλληλουχίες που υπάρχουν στους περισσότερους από τους υποκινητές

των ευκαρυωτικών κυττάρων όπως CAAT, TATA και αλληλουχίες πλούσιες σε G/C. Ένας δεύτερος υποκινητής, ο P2, εντοπίζεται μέσα στο πρώτο εσώνιο. Έχει αποδειχθεί ότι μια διαφορετική ρύθμιση των δύο υποκινητών, φαίνεται ότι είναι σημαντική για την έκφραση του mRNA του p53 κατά την διάρκεια της τελικής διαφοροποίησης. Στην προσπάθεια αναγνώρισης των κυριώτερων στοιχείων του γονιδίου p53 που παίζουν σημαντικό ρόλο στην μεταγραφική του ρύθμιση ευρέθηκε ότι, ο υποκινητής περιέχει μία θέση προσδεσης του πυρηνικού παραγοντα 1 (NF1) και μία δεύτερη θέση πρόσδεσης για ένα παραγοντα, ο οποίος επάγεται από τον ορο και σχετίζεται με τον μεταγραφικό παράγοντα AP-1. Πάντως, για την έκφραση των φυσιολογικών επιπέδων του mRNA του p53, δεν απαιτείται μονον η ακριβής ισορροπία μεταξύ των δύο υποκινητών του γονιδίου. Τα εσώνια του γονιδίου p53, είναι επίσης απαραίτητα για να υπάρχουν φυσιολογικά επίπεδα έκφρασης του γονιδίου p53. Προσφατα αποδείχθηκε ότι σε ένα τμήμα του εσωνίου 4 δεσμεύονται με μεγάλη εξειδίκευση πρωτεΐνες και ότι αυτή η δέσμευση φαίνεται ότι έχει λειτουργική σημασία.

Η έκφραση του γονιδίου p53, φαίνεται ότι ρυθμίζεται στο μεταγραφικό ή μεταμεταγραφικό επίπεδο. Σε μη μετασχηματισμένα κύτταρα στα οποία έχει ανασταλεί η ανάπτυξή τους, τα επίπεδα του mRNA του γονιδίου p53 είναι αρκετά χαμηλά ενώ η διεγερση τέτοιων κυττάρων με ορο, προκαλεί σημαντική αύξηση του mRNA του p53. Σε κύτταρα τα οποία πολλαπλασιάζονται συνεχώς, τα επίπεδα του mRNA του p53 δεν διαφέρουν σημαντικά κατά την διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, ενώ σε ορισμένα που υφίστανται διαφοροποίηση, τα επίπεδα του mRNA του p53 μειώνονται. Η μείωση αυτή των επιπέδων του mRNA του p53 δύναται τουλάχιστον εν μέρει, να οφείλεται σε μετα-μεταφραστική ρύθμιση.

Η πρωτεΐνη του γονιδίου p53

Το γονίδιο p53, κωδικοποιεί για μια πυρηνική πρωτεΐνη μοριακού βάρους 53 kD

Έχει ευρεθεί ότι, οι πρωτεΐνες p53 αρκετών σπονδυλωτών έχουν μεταξύ τους υψηλή ομολογία. Πέντε περιοχές αυτών των πρωτεϊνών είναι εκλεκτικά συντηρητικές με ομολογία από 90%-100%. Οι περιοχές αυτές εντοπίζονται μεταξύ των αμινοξέων 13-19, 111-136, 165-175, 230-252 και 264-280 και θα μπορούσαν να παίζουν σημαντικό ρόλο στην λειτουργία αυτής της πρωτεΐνης. Η πρωτεΐνη p53 έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά, α) μία υψηλά φορτισμένη όξινη περιοχή στο N-τελικό άκρο της, η οποία περιλαμβάνει τα πρώτα 75-80 αμινοξέα που σχηματίζουν α-έλικα. β) Μία υδρόφοβη περιοχή πλούσια σε προλίνες μεταξύ των αμινοξέων 75 και 150 και γ) μία υψηλά φορτισμένη βασική περιοχή στο καρβοξυτελικό άκρο της μεταξύ των αμινοξέων 319 έως 393 η οποία σχηματίζει α-έλικα (3). Μία σειρά μονοκλωνικών αντισωμάτων τα οποία έχουν παραχθεί από τον Dr Lane και τους συνεργάτες του χρησιμοποιούνται έναντι της πρωτεΐνης p53. Το αντισώμα PAb 242, αναγνωρίζει έναν επίτοπο μεταξύ των αμινοξέων 9 και 25, το PAb 246 τον επίτοπο 88-109, το PAb 202 και PAb 248, τον επίτοπο 157-192 και το PAb 241, τον επίτοπο 370-378. Η πρόσδεση του αντισώματος PAb 246 στον επίτοπο του εξαρτάται από την διαμόρφωση της πρωτεΐνης p53. Το αντισώμα αυτό αναγνωρίζει την φυσιολογική πρωτεΐνη ενώ δεν δύναται να προσδεθεί στις μεταλλαγμένες μορφές, που οδηγούν στον μετασχηματισμό των κυττάρων (3).

Έχει ευρεθεί ότι, σε φυσιολογικά ή μη μετασχηματισμένα κύτταρα η πρωτεΐνη p53 ευρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα εξαιτίας της πρωτεολυτικής ανακυκλώσεώς της. Τα περισσότερα μη μετασχηματισμένα κύτταρα σε καλλιέργεια, κωδικοποιούν για μια πρωτεΐνη p53 με χρόνο ημιζώης 20-30 λεπτά. Μέχρι σήμερα ολίγα είναι γνωστά για τον τρόπο, με τον οποίον ελεγχεται ο χρόνος ημιζώης αυτής της πρωτεΐνης. Μερικές υποθέσεις συμφωνούν στην ιδέα ότι, εμπλέκεται ένα ATP εξαρτημένο πρωτεολυτικό σύστημα. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι, μερικές μεταλλάξεις του γονιδίου p53 έχουν ως αποτέλεσμα την εκφραση μιας πρωτεΐνης με μεγαλύτερο χρόνο ημιζώης

και με διαφορετική διαμόρφωση. Είναι πιθανόν ότι, η N-τελική περιοχή είναι σημαντική για τον καθορισμό του χρόνου ημιζώης της πρωτεΐνης.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, παράγοντες οι οποίοι προκαλούν βλάβες στο DNA (DNA - damaging agents), οδηγούν σε συσσώρευση της φυσιολογικής πρωτεΐνης p53 στον πυρήνα. Η παραπάνω συσσώρευση έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της κυτταρικής αύξησης, παρέχοντας την δυνατότητα στα κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβες στο DNA να τις επιδιορθώσουν. Σε περιπτώσεις σοβαρών βλαβών στο DNA η συσσωρευμένη πρωτεΐνη p53 οδηγεί τα κύτταρα σε αποπτωση. Έχει ευρεθεί ότι, οι παράγοντες που προκαλούν βλάβες στο DNA, οδηγούν σε συγκέντρωση της πρωτεΐνης p53 σε φυσιολογικά και αθνατοποιημένα κύτταρα στον άνθρωπο. Η συσσώρευση οφείλεται στην αυξημένη σταθερότητα της πρωτεΐνης p53 και εξαρτάται από την συνεχιζόμενη μεταφραση (4).

Δομικές μελέτες έχουν δείξει ότι, η πρωτεΐνη p53 αποτελείται από διάκριτες λειτουργικές περιοχές που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμισή της. Έχει ευρεθεί ότι, η N-τελική περιοχή της λειτουργεί ως ενεργοποιητής της μεταγραφής και φωσφορυλιώνεται από ένζυμο, ανάλογο της κινάσης I της καζεΐνης και της εξαρτώμενης από το DNA πρωτεϊνικής κινάσης. Η κεντρική περιοχή του μορίου απαιτείται για την δεσμευση με το T αντιγόνο και είναι η περιοχή που μεταβάλλεται συχνότερα με σημειακές μεταλλάξεις. Στο C-τελικό της άκρο έχει ευρεθεί μια περιοχή η οποία χρησιμεύει για την δεσμευση της στο DNA. Επίσης τα 50 C-τελικά αμινοξέα, απαιτούνται για την δημιουργία τετραμερών, απαραίτητων για την λειτουργία της πρωτεΐνης (5).

Αλληλεπίδραση μεταξύ του προϊόντος του γονιδίου p53 και των προϊόντων των DNA ογκοίων

Ο τρόπος με τον οποίο ορισμένοι DNA ογκογονοί, όπως ο SV40, μερικοί αδενικοί ή παπilloμα ίοι, μεταλλάσσουν κύτταρα σε καλλιέργεια ή οδηγούν στον σχηματισμό ογκών σε ζώα, αποτελεί αντικείμενο

μελέτης τα τελευταία χρόνια. Από τις μελέτες αυτές έγινε γνωστό ότι, καθένας από τους ιούς αυτούς κωδικοποιεί για δύο ή τρεις πρωτεΐνες, απαραίτητες για τον μετασχηματισμό κυττάρων ή τον σχηματισμό όγκων. Πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι, η πρωτεΐνη E1a του αδενοϊού, η N-τελική περιοχή του μεγάλου T αντιγόνου του ιού SV40 και η πρωτεΐνη E7 του παπίλλωμα ιού προσδένεται η κάθε μία ξεχωριστά στην πρωτεΐνη του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος. Παρομοίως, το T αντιγόνο του SV40, η πρωτεΐνη του αδενοϊού τύπου 5-E1b και η πρωτεΐνη του παπίλλωμα ιού E6 προσδένεται στην πρωτεΐνη p53. Η πρωτεΐνη p53 δύναται να προσδεθεί στο μεγάλο T αντιγόνο του ιού SV40 και να καταστείλει την ικανότητά του να αντιγράφει το DNA του ιού SV40. Επίσης, η ίδια πρωτεΐνη συνδεομένη με το μεγάλο T αντιγόνο, καταστέλλει την πρόσδεση της DNA πολυμεράσης α στο T αντιγόνο, προτείνοντας έναν πιθανό μηχανισμό για την παραπάνω καταστολή. Είναι πιθανόν ότι, οι παραπάνω παρατηρήσεις εξηγούν τον τρόπο, με τον οποίο η πρωτεΐνη p53 μπορεί να ρυθμίζει αρνητικά την ανάπτυξη των κυττάρων (6, 7).

Ενώ οι πρωτεΐνες E6 των ιών HPV16 και 18 δεσμεύονται με την p53, οι πρωτεΐνες E6 των ιών HPV6 και 11, δεν έχουν αυτή την ικανότητα. Το γεγονός αυτό δεν είναι τυχαίο δεδομένου ότι οι ιοί HPV16 και 18, έχουν μεγαλύτερη ικανότητα μετασχηματισμού των κυττάρων, από τους ιούς HPV6 και 11. Έτσι οι βιολογικές ιδιότητες αυτών των ιών μπορούν να συσχετισθούν με τις ικανότητες αλληλεπίδρασης αυτών με έναν αρνητικό ρυθμιστή του κυτταρικού μετασχηματισμού, το γονίδιο p53 (8).

Η πρωτεΐνη p53, αλληλεπιδρά και με κυτταρικές πρωτεΐνες. Έχει αποδειχθεί ότι, οι μεταλλαγμένες πρωτεΐνες p53 προσδένονται με την πρωτεΐνη της θερμικής καταπληξίας. Η πρωτεΐνη hsc70, έχει ενδογενή δραση ATPάσης και μπορεί να παίζει ρολό στην δημιουργία πρωτεϊνικών συμπλοκών, είτε στην μεταφορά της πρωτεΐνης p53 στον πυρήνα. Πρόσφατα, απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε μια κυτταρική φωσφοπρω-

τεΐνη μοριακού βάρους 90 KD και βρέθηκε ότι αυτή σχηματίζει σύμπλεγμα, τόσο με την μεταλλαγμένη, όσο και με την φυσιολογική πρωτεΐνη p53. Η πρωτεΐνη αυτή βρέθηκε ότι είναι το προϊόν του γονιδίου mdm-2 (murine double minute 2 gene), κωδικοποιεί για έναν μεταγραφικό παράγοντα και η υπερέκφραση του επάγει ογκογενετικές διαδικασίες.

Δέσμευση της πρωτεΐνης p53 στο DNA

Έχει ευρεθεί ότι η C-τελική περιοχή της πρωτεΐνης p53 είναι υπεύθυνη για την δέσμευση της στο DNA υπό την μορφήν τετραμερούς. Η διερεύνηση της πρόσδεσης της πρωτεΐνης p53 στο DNA, έφερε στο φώς άγνωστες πτυχές της λειτουργίας της. Η ειδική πρόσδεση της πρωτεΐνης σε συγκεκριμένες περιοχές του DNA, καθώς επίσης και η ταυτοποίηση μιας περιοχής ενεργοποίησης στο αμινοτελικό της ακρο, έδειξαν ότι η πρωτεΐνη p53 είναι ικανή να ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων παρακείμενων στις περιοχές του DNA που δεσμεύεται. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι, η p53 ενεργοποιεί άμεσα την μεταγραφή γονιδίων και όχι μέσω καποιων άλλων παραγόντων (3).

Έλεγχος της ανάπτυξης του κυτταρού από την πρωτεΐνη p53

Το προϊόν του γονιδίου p53, δεσμεύεται στο DNA στις ειδικές περιοχές δεσμευσης υπό την μορφήν τετραμερούς και επάγει την έκφραση γονιδίων που ρυθμίζουν αρνητικά την κυτταρική ανάπτυξη και/ή την μετάσταση. Η έκφραση των γονιδίων αυτών δύναται να αλλοιωθεί με πολλους τροπους. Σε μερικούς όγκους, απώλεια του ενός η και των δύο αλληλομορφων του p53, ελλοτώνει την συγκέντρωση των τετραμερων p53 σε τέτοιο βαθμο, ωστε αυτα να μην επαρκούν για να επαγουν την εκφραση γονιδίων. Σε άλλους όγκους, μια μεταλλαξη χωρίς νόημα έχει ως αποτελεσμα την απώλεια της περιοχής ολιγομερισμου της πρωτεΐνης, με συνεπεια την μη δημιουργια τετραμερων. Αρκετα συχνα, το ενα απο τα αλληλομορφα του γονιδίου p53, εμφανιζει μια μεταλλαξη χωρις νοημα. Αυτο έχει ως αποτελεσμα την δημιουργια μικρου αριθμου τετραμερων, που αποτελουνται απο φυσιο-

λογικές πρωτεΐνες p53. Τα τετραμερή που συντίθενται από φυσιολογικές και από μεταλλαγμένες πρωτεΐνες p53, δεν λειτουργούν φυσιολογικά, λόγω του ότι η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη εμφανίζει αυξημένη σταθερότητα σε σχέση με την φυσιολογική (3).

Μία μετάλλαξη με λάθος νόημα στο ένα αλληλόμορφο του γονιδίου p53, συνοδεύεται συχνά με την απώλεια και του άλλου αλληλόμορφου, που έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια τετραμερών, αποτελούμενων από φυσιολογικές p53. Αυτό έχει δείχθει σε πολλούς τύπους όγκων, συμπεριλαμβανομένου του εντέρου, του εγκεφάλου, του πνεύμονα, του ήπατος και της ουροδόχου κύστης. Στον καρκίνο της μήτρας, η έκφραση της πρωτεΐνης E6 έχει ως αποτέλεσμα την λειτουργική απενεργοποίηση της p53, μέσω της πρόσδεσης και αποδιάταξης της. Σε σαρκώματα μαλακών μορίων, η επέκταση του γονιδίου mdm-2 και η πρόσδεση του στο προϊόν του p53 έχει επίσης ως αποτέλεσμα την απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης. Θα πρέπει να σημειωθεί το γεγονός ότι, στους προαναφερόμενους τύπους όγκων, όπου υπάρχει έκφραση των πρωτεϊνών E6 και mdm-2, η μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης p53 είναι σπάνια, ενώ τέτοιες μεταλλάξεις είναι σαφώς συχνότερες στον καρκίνο της μήτρας και των σαρκωμάτων, όπου δεν υπάρχει υπερέκφραση των πρωτεϊνών E6 και mdm-2. Αυτό συμφωνεί με την άποψη ότι κάποιος μηχανισμός απενεργοποίησης του γονιδίου p53 είναι επαρκής σε κάθε τύπο όγκου (3, 8).

Μεταλλαγές του γονιδίου p53 στον καρκίνο του ανθρώπου

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η ανάλυση της αμινοξικής αλληλουχίας του γονιδίου p53, έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν πεντε περιοχές της πρωτεΐνης με μεγάλο βαθμό συντηρητικότητας, οι τεσσέρις από τις οποίες ευρισκονται μεταξύ των εξωνίων 5 και 8. Έχουν παρατηρηθεί 280 μεταλλάξεις υποκατάστασης βάσεων του γονιδίου p53, σε ογκούς του ανθρώπου. Πιστεύεται ότι, μεταλλάξεις στο γονίδιο

p53 δύνανται να εμφανισθούν και σε σποραδικούς τύπους όγκων, αλλά και σε εκείνους που σχετίζονται με την κληρονομικότητα. Έχει αποδειχθεί όμως, ότι η πλειοψηφία των μεταλλάξεων (>98%), είναι σωματικές.

Η ομαδοποίηση των μεταλλάξεων του γονιδίου p53, έδειξε ότι ένας συγκεκριμένος αριθμός κωδικονίων (4%), συγκεντρώνει τις περισσότερες από τις 280 μεταλλάξεις υποκατάστασης βάσεων που προαναφέρθηκαν. Όταν η συχνότητα συγκεκριμένων μεταλλάξεων εξετάσθηκε σε σχέση με τον τύπο του καρκίνου ευρέθηκαν διαφορές εξαρτώμενες από τον τύπο του όγκου, τόσο στις θέσεις των περιοχών με τις περισσότερες μεταλλάξεις, όσο και στην συχνότητα των μεταπτώσεων (transitions) και μεταστροφών (transversions) (5).

Όγκοι του εντέρου και του μαστού. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι, ο καρκίνος του εντέρου και του μαστού έχουν πολλά κοινά στοιχεία (γεωγραφική κατανομή και πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες). Ωστόσο, τα πρότυπα μετάλλαξης του γονιδίου p53 σε αυτούς τους καρκίνους, είναι ανόμοια. Έχει ευρεθεί ότι, μεταπτώσεις G:C σε A:T αποτελούν την πλειοψηφία των μεταλλάξεων στον καρκίνο του εντέρου (79%) και οι περισσότερες από αυτές παρατηρούνται σε δινουκλεοτιδία CpG. Οι περισσότερες από τις μεταπτώσεις αυτές που απαντούν στον καρκίνο του εντέρου, υπάρχουν στις τρεις CpG περιοχές του γονιδίου με μεγάλη συχνότητα μεταλλάξεων που εντοπίζονται στα εξώνια 5-8. Στους σποραδικούς τύπους όγκου του μαστού, ευρέθηκαν μόνο τεσσέρις όγκοι με μεταπτώσεις σε CpG περιοχή του γονιδίου p53 (13%) (9).

Λεμφώματα και λευχαιμίες. Το πρότυπο μεταλλάξεων σε αυτούς τους τύπους καρκίνου ομοιάζει πολύ με εκείνο των όγκων του εντέρου. Μεταστροφές G σε T, έχει ευρεθεί ότι δεν είναι συνηθες φαινόμενο (9).

Καρκίνος του πνεύμονα και του οισοφάγου, δύο τυποι καρκίνου που σχετίζονται με το καπνισμα. Μεταλλάξεις G:C σε T:A είναι οι συχνότερες υποκαταστάσεις στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Μεταστροφές στο γονίδιο, p53 είναι εξαιρετικά συχνές στον καρκίνο του οισοφαγού. Αυτές παρατηρούνται με την ίδια συχνότητα σε G:C και A:T ζεύγη βάσεων, ενώ σε άλλους τύπους όγκων συμπεριλαμβανομένου και του όγκου του πνεύμονα αλλαγές σε A:T ζεύγη δεν είναι συχνές (9).

Ηπατοκυτταρικά καρκινώματα (HCCs) σε ανθρώπους διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών. Δεκαοκτώ μεταλλάξεις υποκαταστάσεων βάσεων, ευρέθηκαν σε HCC τριών διαφορετικών ομάδων και σε μία HCC κυτταρική σειρά. Οι οκτώ από αυτές τις μεταλλάξεις παρατηρήθηκαν σε μία σειρά δεκαέξι όγκων ατόμων από μία περιοχή υψηλής συχνότητας ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων στην Κίνα, όλες στην τρίτη θέση του κωδικονίου 249 και οι επτά από αυτές ήταν μεταστροφές G σε T. Επίσης, 4 από τα 10 HCC ατόμων από διαφορετικούς πληθυσμούς υψηλού κινδύνου σε καρκίνο του ήπατος (Νότια Αφρική), περιείχαν επίσης μεταστροφές G σε T, οι τρεις από τις οποίες ευρίσκοντο στο κωδικόνιο 249. Ωστόσο, σε 22 ηπατοκυτταρικά καρκινώματα ασθενών από την Ιαπωνία, αναφέρθηκαν έξι διαφορετικές μεταλλάξεις, καμία από τις οποίες δεν παρατηρήθηκε στο κωδικόνιο 249. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι, εκτός από τις μεταπτώσεις των δινουκλεοτιδίων CpG, οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53 στους περισσότερους τύπους όγκων του ανθρώπου, εντοπίζονται σε όλη σχεδόν την κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου (9).

involvement in cancer (review). J Pathol 157, 1-10, 1989.

2. Σπαντιδός ΔΑ.. Μοριακή και κυτταρική ογκολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1992.
3. Zambetti GP and Levine AJ. A comparison of the biological activities of wild-type and mutant p53. FASEB 7, 855-865, 1993.
4. Kastan MB, Onyekwere Graig RW. Participation of p53. Participation of p53 in the cellular response to DNA damage. Cancer Res. 51, 6304-6311, 1991.
5. Harris CC. p53: At the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assessment. Science 262. 1980-1981, 1993.
6. Ludlow JW. Interaction between SV40 large - tumor antigen and the growth suppressor proteins pRB and p53. FASEB 7, 866-871, 1993.
7. Moran E. Interaction of adenoviral proteins with pRB and p53. FASEB 7, 880-885, 1983.
8. Vousden K. Interactions of human papillomavirus transforming proteins with the products of tumor suppressor genes. FASEB 7, 872-879, 1993..
9. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. Science 253, 49-53, 1991.

Βιβλιογραφία

1. Spandidos DA and Anderson M. Oncogenes and onco-suppressor genes: their