

P53 tuvo mala fama recién descubierto; luego quienes le siguieron la pista corrigieron y sacaron a la luz a un gen fascinante. Algunos lo llaman el "guardián del genoma", otros "gen anticáncer" y hasta "súpergen." ¿Qué hay detrás de tantas formas de nombrar a P53?

La doctora Patricia Ostrosky, directora del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, aclara la identidad del famoso gen. "Es un gen muy especial. Se le conoce como el *guardián del genoma* porque una de sus funciones es detectar cuándo ocurre un daño en la célula."

Su papel de cuidador consiste en producir una proteína que lleva su nombre (P53), la cual frena la proliferación de células dañadas. "Una vez que detecta el daño, P53 activa los genes de reparación; y si estos fracasan, ordena el suicidio de la célula, es decir, estimula a los genes responsables de la autodestrucción celular (apoptosis). Este mecanismo protector es vital, ya que si las células dañadas se dividen, originan procesos malignos como el cáncer y la diabetes," afirma la especialista en genética humana.

En el 60% de los tumores malignos, P53 presenta mutaciones que limitan o anulan su actividad. De hecho, cuando los científicos Lionel Crawford, David P. Lane y colegas identificaron un P53 mutante en 1979, lo catalogaron como un gen promotor de tumores. Algunos virus y sustancias tóxicas pueden originar las mutaciones.

"El virus de papiloma humano —explica la doctora Ostrosky, especialista en genética humana— es capaz de provocar cáncer cervicouterino por varios mecanismos. Uno de ellos es que produce una proteína llamada E6, la cual bloquea el funcionamiento de P53 en las células del útero; entonces esas células empiezan a proliferar sin control."

El gen P53 mutante también está relacionado con el cáncer de pulmón. Probablemente, alguna de las más de 200 sustancias presentes en el tabaco daña su actividad.

POTENCIAL A PRUEBA

Un P53 sin mutaciones es una protección contra el cáncer, por lo que investigadores de diferentes laboratorios del mundo intentan reparar o sustituir al gen mutante.

"Lo que se ha hecho en casos de tumores cerebrales, es colocar un P53 normal en un virus para introducirlo en las células del paciente y detener la proliferación de células malignas. Es maravilloso, excepto que por alguna razón aún desconocida, el gen no llega a todas las células, y si alguna contiene al gen mutante es imposible contener la proliferación. Los esfuerzos científicos están dirigidos a lograr un control muy preciso."

Por su parte, las doctoras Ana María Salazar y Patricia Ostrosky, del Instituto de Investigaciones Biomédicas, encontraron que en células expuestas al arsénico, P53 se activa y produce más proteína, tal vez como una estrategia de defensa.

Además, las investigadoras registraron diferencias en la respuesta de P53 durante la exposición al tóxico. "Observamos células en las que el gen se activa rápidamente y bloquea el daño, y otras en las que tarda en responder, lo cual nos sugiere que unos individuos podrían ser más sensibles y otros más resistentes al efecto carcinogénico de la sustancia."

P53 tiene un potencial apenas conocido. Se menciona que este gen podría ser una fuente de eterna juventud, ya que también controla los procesos de muerte celular relacionados con el envejecimiento.

UNA TERAPIA BASADA EN EL CONTROL PRECISO DE LA FUNCIÓN DEL GEN P53, SERÍA UNA DE NUESTRAS MEJORES ARMAS

CONTRA EL CÁNCER

P53 NUESTRO GEN PROTECTOR

MAMÁ
CÁNCER DE MAMA



HIJAS
CÁNCER DE MAMA



NIETOS
SARCOMAS



BISNIETOS
TUMORES CEREBRALES



ENFERMEDAD FAMILIAR

Algunas personas son portadoras de un gen P53 con mutación germinal. Esto significa que la falla se transmite de una generación a otra, provocando enfermedades como el síndrome de Li-Fraumeni, que se caracteriza por el desarrollo de diferentes tipos de cáncer durante toda la vida.

"Vemos que en la primera generación, la abuela muere de cáncer de mama; en la segunda generación, compuesta por tres hijas y todas mueren de la misma enfermedad; en la tercera generación hay nietos con sarcomas; y en la cuarta generación podemos encontrar otros tumores, por lo general cerebrales. El síndrome de Li-Fraumeni es un cáncer familiar y es terrible", narra la investigadora Patricia Ostrosky.

La terapia génica, basada en la sustitución o reparación de P53, parece un tratamiento viable para la enfermedad.

Sin embargo, los científicos aún están lejos de alcanzar resultados óptimos. Por lo pronto, la mejor estrategia es el diagnóstico integral.

Talia Wegman, de la Universidad de Guadalajara, siguió el caso de un niño de 8 años con tumores y una historia familiar de cáncer en la rama materna. Esta investigación, plasmada en su tesis de maestría, consistió en realizar el diagnóstico molecular de P53, el cual reveló una mutación asociada con el Síndrome de Li-Fraumeni en el niño y buscó la mutación en otros miembros de la familia.

El resultado fue positivo en una hermana de la madre, con antecedentes de cáncer de mama, así como en otros parientes sin síntomas. En cambio, 6 individuos y 32 de sus descendientes resultaron libres de la enfermedad. El estudio familiar permitió la tranquilidad de los parientes sin la mutación, y al mismo tiempo, la vigilancia permanente de los afectados.

El diagnóstico molecular y el seguimiento médico son la base del asesoramiento genético dirigido y personalizado. Por desgracia, esta modalidad de atención aún es limitada en México, en gran parte, debido a la escasa inversión en ciencia. Darle impulso sería una opción de calidad y esperanza de vida para quienes padecen ésta y otras enfermedades genéticas.

Escribenos a cienciaunam@unam.mx o llámanos en el D.F. al 5622-7303