

O PAPEL CRUCIAL DA PROTEÍNA P53 NA REGULAÇÃO DO CICLO CELULAR E SUPRESSÃO TUMORAL

Luís Felipe Gomes de Paula¹
Moisés Stoffel de Andrade¹
Fabiano Antônio Silva Barbosa²

fabianoodontologia@gmail.com

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da saúde

RESUMO

A proteína p53 é amplamente reconhecida por seu papel crucial na manutenção da integridade genômica e na prevenção do câncer, atuando como um supressor tumoral essencial. Esta revisão de literatura visa analisar a atuação do grupo de proteínas p53 no ciclo celular, destacando seus mecanismos de ação, como a parada do ciclo celular em resposta a danos no DNA e a indução de apoptose ou reparação genética. A ativação do p53 leva à transcrição de genes que regulam a reparação do DNA, a apoptose e a senescência celular, garantindo que células danificadas não se proliferem. Estudos revisados indicam que mutações ou inativação da p53 estão presentes em muitos tipos de câncer, resultando na falha dos mecanismos de controle celular e promovendo a tumorigênese. A regulação transcricional pela p53 de genes pró-apoptóticos, como Bax e PUMA, e a repressão de genes anti-apoptóticos, como Bcl-2, são essenciais para sua função na apoptose. Além disso, modificações pós transcricionais, como fosforilação e acetilação, aumentam a estabilidade e a atividade da p53 em resposta a estresses genotóxicos. A compreensão detalhada das funções da p53 tem implicações clínicas significativas, sugerindo que a restauração ou potencialização da função do p53 pode ser uma estratégia eficaz no tratamento do câncer. Esta revisão sintetiza as principais descobertas sobre a proteína p53, destacando sua importância na biologia celular e as perspectivas futuras para pesquisas e terapias oncológicas.

PALAVRAS-CHAVE: proteína p53; supressor tumoral; ciclo celular; apoptose.

INTRODUÇÃO

A proteína p53, conhecida como o "guardião do genoma", em conformidade com Giono e Manfredi (2006); Shaw (1996), desempenha um papel crucial na manutenção da integridade genética das células. Sua importância na biologia

¹ Acadêmicos do 1º período do curso de Odontologia do Centro Universitário Vértice- Univértix.

² Cirurgião Dentista (Centro Universitário Vértice-Univértix) - Pós Graduado em Docência do Ensino Superior (Centro Universitário Vértice-Univértix).

celular e na prevenção do câncer tem sido amplamente reconhecida e estudada. Este artigo tem como objetivo revisar a atuação do grupo de proteínas p53 no ciclo celular, destacando seus mecanismos de ação e sua relevância na supressão tumoral.

No contexto da oncologia, sob a luz de Takata *et al.* (2013); Hirsch *et al.* (2016), a mutação ou inativação da p53 é um evento comum em muitos tipos de câncer. Metade dos cânceres está relacionada a mutações com perda de função na p53, resultando na falha dos mecanismos de controle do ciclo celular e na evasão da apoptose, contribuindo para a tumorigênese. A inativação mutacional, segundo Oliveira e Lane (1995); Ribeiro e Prives (2006), é considerada um dos mecanismos moleculares mais comuns por trás da disfunção do p53. Portanto, entender os múltiplos papéis da p53 no ciclo celular e na apoptose é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o câncer.

Segundo Hirsch *et al.* (2016), as proteínas p53 são fatores de transcrição que regulam a expressão de diversos genes envolvidos na resposta ao dano ao DNA, na parada do ciclo celular e na apoptose. Quando uma célula sofre algum tipo de estresse genotóxico, como radiação ou produtos químicos, em referência a Giono e Manfredi (2006); Shaw (1996), a p53 é ativada e pode induzir a parada do ciclo celular nas fases G1, S e G2/M. Este mecanismo é fundamental para permitir a reparação do DNA danificado antes que a célula prossiga para a divisão celular, prevenindo assim a propagação de mutações que poderiam levar à formação de tumores.

Além de sua função na parada do ciclo celular, em convergência ao exposto por Engeland (2022); Spurgers *et al.* (2006), a p53 também desempenha um papel significativo na indução de apoptose. Quando o dano ao DNA é irreparável, a p53 pode desencadear a morte celular programada, eliminando células potencialmente cancerígenas. Este processo envolve a regulação transcricional de genes pró apoptóticos, como Bax e PUMA, e a repressão de genes anti-apoptóticos. A capacidade do p53 de induzir apoptose em células tumorais é um resultado desejado no tratamento do câncer, isso está em conformidade com Hirsch *et al.* (2016); Chen *et al.* (2016).

Este artigo revisa os principais achados da literatura sobre a atuação das proteínas p53, abordando suas funções na regulação do ciclo celular, na resposta

a danos no DNA e na indução de apoptose. Além disso, discutiremos as implicações clínicas dessas funções e as perspectivas futuras para a pesquisa e tratamento do câncer.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

P53

A descrição de Al-Dhubi *et al.* (2023), nos permite compreender melhor sobre a p53, a qual é uma proteína expressa pelo gene *TP53* no braço curto do cromossomo 17, situada após sua tradução no núcleo celular de todas as células do corpo humano. Sua principal função é regular o ciclo celular e manter a integridade genômica. A p53 exerce seu papel fundamental através do controle rigoroso dos processos genéticos associados ao ciclo celular, impedindo a divisão celular excessiva e promovendo a apoptose em células danificadas. Esse controle é essencial para a prevenção de patologias associadas ao crescimento celular desordenado, como o câncer. A presença e a atividade eficiente da p53 são, portanto, vitais para a homeostase celular e para a proteção do organismo contra malignidades e a mutação do gene *TP53* é altamente vinculado às neoplasias malignas humanas.

Ciclo Celular

De acordo Balsalobre *et al.* (2021), o ciclo celular é composto por várias fases interdependentes que garantem a divisão celular adequada e a manutenção da integridade genômica. Na fase G1, a célula cresce, realiza suas funções normais e aumenta de tamanho sem que ocorra a duplicação do DNA. Em seguida, na fase S, ocorre a replicação do DNA, resultando na formação de duas cópias idênticas de cada cromossomo. A fase G2 é caracterizada pela continuação do crescimento celular e pela preparação para a mitose, com um aumento no número de organelas e outras estruturas celulares. Durante essa fase, a célula verifica a replicação correta do DNA, realizando reparos se necessário. A fase M compreende a mitose, onde a célula divide seu conteúdo genético igualmente entre duas células-filhas. Este processo é subdividido em prófase, metáfase, anáfase, telófase e citocinese. O ciclo celular é rigorosamente regulado por pontos de verificação (checkpoints) localizados entre as fases G1/S, G2/M e M, que garantem que a célula esteja pronta para progredir para a próxima fase, assegurando a integridade do material genético e a correta divisão

celular. Adicionalmente, algumas células, como neurônios e células musculares esqueléticas, entram em um estado de quiescência conhecido como fase G₀, no qual não se preparam para a divisão celular, permanecendo metabolicamente ativas, mas fora do ciclo de divisão. Essas verificações são essenciais para evitar a proliferação descontrolada de células com danos no DNA, contribuindo para a estabilidade do organismo.

Função do p53 como Supressor Tumoral

Em concordância com Giono e Manfredi (2006), a proteína p53 é amplamente reconhecida como um supressor tumoral essencial, desempenhando um papel crucial na prevenção da formação de tumores ao regular o ciclo celular e manter a estabilidade genética. O p53 atua em múltiplos pontos de verificação do ciclo celular, de acordo com Shaw (1996); Wang *et al.* (2016), induzindo a parada do ciclo celular em resposta a danos no DNA, o que permite a reparação do DNA antes da progressão para a fase seguinte do ciclo celular. Essa função é fundamental para prevenir a propagação de mutações genéticas que poderiam resultar em neoplasias malignas.

Como na afirmação feita por Shaw (1996), a ativação do p53 leva à transcrição de uma série de genes alvo que estão envolvidos em processos como a apoptose, senescência e reparação de DNA. Por exemplo, o p53 induz a expressão de p21, um inibidor de ciclinas, que bloqueia a atividade dos complexos ciclina-Cdk necessários para a progressão do ciclo celular. Dito por Engeland (2022), esta ação garante que as células com danos no DNA não prossigam para a divisão celular, reduzindo assim o risco de acumulação de mutações.

Em convergência com Spurgers *et al.* (2006), além de seu papel na parada do ciclo celular, o p53 também é crucial na indução de apoptose, um processo de morte celular programada que elimina células com danos irreparáveis no DNA. A capacidade do p53 de induzir apoptose depende de sua função como um fator de transcrição que regula a expressão de genes pró apoptóticos, como Bax, PUMA e Noxa. Em sintonia com Engeland (2022), esses genes promovem a permeabilização da membrana mitocondrial, levando à liberação de citocromo C e à ativação das caspases, que são enzimas executoras da apoptose.

Referenciado por Shaw (1996), o p53 também reprime a transcrição de genes anti-apoptóticos, como Bcl-2 e survivina, facilitando ainda mais a indução de apoptose em células danificadas. Destacado por Oliveira e Lane (1995), esta função é particularmente importante em células com alto grau de displasia/anaplasia, onde a capacidade de induzir apoptose pode limitar o crescimento tumoral e aumentar a sensibilidade a terapias anti-câncer.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão de literatura, que em convergência com Souza, Oliveira e Alves (2021) é uma metodologia amplamente utilizada para sintetizar e analisar o conhecimento existente sobre um determinado tema. Neste caso, a revisão foi escolhida para investigar a atuação do grupo de proteínas p53 no ciclo celular. Foram incluídos estudos publicados em periódicos revisados por pares, que abordassem a função das proteínas p53 na regulação do ciclo celular, resposta a danos no DNA e indução de apoptose.

Publicações em inglês e português, realizadas em células humanas ou modelos animais foram consideradas. Artigos não revisados por pares, publicações sem dados originais ou revisões secundárias, e estudos que não enfatizaram diretamente a atuação da p53 foram excluídos. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, utilizando os seguintes descritores: "p53 protein", "cell cycle regulation", "DNA damage response", "apoptosis", e "tumor suppressor", combinadas com operadores booleanos "AND" para refinar as buscas e garantir a relevância dos estudos selecionados.

Os artigos foram inicialmente selecionados com base nos títulos e resumos, e os textos completos dos estudos potencialmente relevantes foram obtidos e avaliados. A análise qualitativa e síntese dos resultados buscou identificar padrões e discrepâncias nos achados reportados, estruturando-se em torno dos temas principais: regulação do ciclo celular, resposta a danos no DNA e indução de apoptose pelo p53. Cada estudo foi avaliado quanto à metodologia, validade dos resultados e contribuições para o entendimento da função do p53.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos revisados destacam a função essencial do p53 como supressor tumoral, atuando em múltiplos pontos de verificação do ciclo celular para prevenir a proliferação de células com danos no DNA. Giono e Manfredi (2006); Shaw (1996) ressaltam que a ativação do p53 em resposta ao estresse genotóxico resulta na parada do ciclo celular nas fases G1, S e G2/M. Este mecanismo é crucial para permitir a reparação do DNA danificado antes da divisão celular, prevenindo assim a formação de tumores.

A pesquisa de Engeland (2022), complementa esta visão, evidenciando que o p53 regula a transcrição de p21, um inibidor de ciclinas que bloqueia a atividade dos complexos ciclina-Cdk, essenciais para a progressão do ciclo celular. Desta forma, a função supressora de tumores da p53 é multifacetada, englobando tanto a parada do ciclo celular quanto a indução de senescência em células danificadas.

A regulação transcricional do p53 é um ponto central para a sua capacidade de induzir apoptose em células com danos irreparáveis no DNA. Spurgers *et al.* (2006); Engeland (2022), demonstram que o p53 induz a expressão de genes pró-apoptóticos, como Bax, PUMA e Noxa, promovendo a permeabilização da membrana mitocondrial e a subsequente ativação das caspases, que executam a morte celular programada.

Além disso Oliveira e Lane (1995), observam que o p53 também reprime a expressão de genes anti-apoptóticos, como Bcl-2 e survivina, resultando a apoptose de células potencialmente cancerígenas. Este duplo papel da p53 na regulação da apoptose sublinha a sua importância na manutenção da homeostase celular e na prevenção do câncer.

A resposta da p53 a danos no DNA é amplamente reconhecida como uma das suas funções mais críticas. Ribeiro e Prives (2006), elucidam que, em presença de estresse genotóxico, a p53 é estabilizada e ativada por modificações pós translacionais, como fosforilação e acetilação. Essas modificações aumentam a capacidade do p53 de se ligar ao DNA e transcrever genes envolvidos na reparação de DNA e na parada do ciclo celular.

Giono e Manfredi (2006), destacam que o p53 pode induzir a parada do ciclo celular em múltiplas fases, proporcionando tempo para que os sistemas de reparo de DNA corrijam os danos. Se o dano for irreparável, o p53 direciona a célula

para a apoptose, prevenindo a propagação de mutações que poderiam levar ao desenvolvimento de tumores.

A compreensão detalhada das funções do p53 tem importantes implicações clínicas, especialmente no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o câncer. Estudos futuros devem focar em como restaurar a função do p53 em tumores onde ele está mutado ou inativado. A pesquisa de Spurgers *et al.* (2006), sugere que terapias baseadas na reativação do p53 poderiam ser eficazes em induzir a apoptose em células cancerígenas.

Além disso, a descoberta de novos moduladores da atividade do p53 pode abrir caminhos para terapias combinadas que potencializam a resposta ao tratamento e reduzem a resistência ao câncer. Ribeiro e Prives (2006), apontam que a manipulação da via de sinalização do p53, junto com outros alvos moleculares, pode ser uma abordagem promissora para melhorar os resultados do tratamento oncológico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proteína p53 desempenha um papel crucial na manutenção da integridade genômica e na prevenção do câncer, atuando como um importante supressor tumoral. Através da regulação do ciclo celular, resposta a danos no DNA e indução de apoptose, o p53 assegura que células com danos irreparáveis no DNA sejam eliminadas, prevenindo assim a formação de tumores.

Os estudos revisados evidenciam que o p53 exerce suas funções através da regulação transcricional de uma ampla gama de genes envolvidos na parada do ciclo celular e na apoptose. Esta capacidade multifacetada torna o p53 um alvo central em estratégias terapêuticas para o tratamento do câncer, especialmente em tumores onde o p53 está mutado ou inativado.

A compreensão detalhada dos mecanismos de ação do p53 abre caminhos promissores para o desenvolvimento de novas terapias que possam restaurar ou potencializar sua função em células cancerígenas. A pesquisa contínua nessa área é essencial para avançar na luta contra o câncer, oferecendo novas esperanças para tratamentos mais eficazes e personalizados.

REFERÊNCIAS

AL-DHUBI, H. E.; XU, L.; LIU, Z. et al. The Role of Epigenetic Modifications in the Regulation of the Cell Cycle. *npj Precision Oncology*, Londres, v. 7, n. 1, p. 30, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01347-1?fromPaywallRec=false>. Acesso em: 20 jul. 2024.

BALSALOBRE, Andrea; DEL POZO, Jaime A.; GÓMEZ-LAVÍN, César; ELDAKLAH, Kamal; LUIS-LEON, Juan M.; SEBASTIÁN, Víctor; ANDRÉS, Alberto. Cold Atmospheric Plasma as a Tool to Control Cell Behavior in Gingival Mucosa for Medical Applications. *Cells*, [s.l.], v. 10, n. 12, p. 3327, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/12/3327>. Acesso em: 20 jul. 2024.

CHEN, Jiandong. A parada do ciclo celular e as funções apoptóticas da p53 na iniciação e progressão tumoral. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, Cold Spring Harbor, v. 6, n. 3, p. a026104, 2016. Disponível em: www.perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/6/3/a026104.short. Acesso em: 05 jul. 2024.

ENGLAND, Kurt. Regulação do ciclo celular: sinalização p53-p21-RB. *Cell Death & Differentiation*, Londres, v. 29, n. 5, p. 946-960, 2022. Disponível em: www.nature.com/articles/s41418-022-00988-z. Acesso em: 27 jun. 2024.

GIONO, Luciana E.; MANFREDI, Tiago J. O supressor tumoral p53 participa de múltiplos pontos de verificação do ciclo celular. *Revista de Fisiologia Celular*, Hoboken, v. 209, n. 1, p. 13-20, 2006. Disponível em: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.20689. Acesso em: 27 jun. 2024.

HIRSCH, Hannah A. et al. A parada do ciclo celular e as funções apoptóticas do p53 na iniciação e progressão do tumor. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, Cold Spring Harbor, v. 6, n. 2, 15 jan. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772082/>. Acesso em: 17 jul. 2024.

OLIVEIRA, Lynne S.; LANE, David P. Supressores tumorais, quinases e grampos: como a p53 regula o ciclo celular em resposta a danos no DNA. *Bioessays*, Weinheim, v. 17, n. 6, p. 501-508, 1995. Disponível em: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bies.950170606. Acesso em: 10 jul. 2024.

RIBEIRO, O.; PRIVES, C. Regulação transcricional por p53: uma proteína, muitas possibilidades. *Cell Death & Differentiation*, Londres, v. 13, n. 6, p. 951-961, 2006. Disponível em: www.nature.com/articles/4401916. Acesso em: 17 jul. 2024.

SHAW, Filipe H. O papel da p53 na regulação do ciclo celular. **Pathology-Research and Practice**, Stuttgart, v. 192, n. 7, p. 669-675, 1996. Disponível em: www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0344033896800884. Acesso em: 27 jun. 2024.

SPURGERS, Kevin B. et al. Identificação de genes reguladores do ciclo celular como principais alvos da repressão transcricional mediada por p53. **Journal of Biological Chemistry**, Rockville, v. 281, n. 35, p. 25134-25142, 2006. Disponível em: [www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)35225-1/fulltext](http://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)35225-1/fulltext). Acesso em: 05 jul. 2024.

TAKATA, James H. *et al.* Persistent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization Predicts Mortality in Diabetic Foot Infections. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 8, n. 7, e69059, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3756401/>. Acesso em: 11 jul. 2024.

WANG, Shulin; EL-DEIRY, Wafik S. p73 ou p53 regula diretamente a transcrição p53 humana para manter os pontos de verificação do ciclo celular. **Cancer Research**, Rockville, v. 66, n. 14, p. 6982-6989, 2006. Disponível em: www.aacrjournals.org/cancerres/article/66/14/6982/525787/p73-or-p53-Directly-Regulates-Human-p53. Acesso em: 05 jul. 2024.