



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Editorial

El ciclo celular y el gen p53. Aproximación a la oftalmología molecular

The cell cycle and gene p53. An approach to molecular ophthalmology

R. Gallego-Pinazo^{a,b,c,*}, M.D. Pinazo-Durán^c y M. Serrano^d

^a Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, España

^c Unidad de Investigación Oftalmológica Santiago Grisolia, Unidad Central de Investigación Biomédica, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

^d Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España

En España existen alrededor de 400.000 personas con algún tipo de enfermedad degenerativa neuroretiniana, todas causantes de baja visión. La retina y nervio óptico son tejidos nerviosos altamente especializados para la visión, cuyas características derivan de sus constituyentes estructurales. Es esencial identificar a nivel celular y molecular los procesos implicados en su morfología y función, tanto en condiciones de normalidad como en la enfermedad.

La Biología molecular se ha convertido en núcleo del conocimiento de los procesos nosológicos congénitos y adquiridos, abriendo nuevos horizontes para muchas enfermedades que, detectadas precozmente mediante técnicas de ADN recombinante y corregidas mediante técnicas de ingeniería genética, podrán ofrecer un futuro mejor a pacientes predestinados por su herencia. Las posibilidades son infinitas. Podemos obtener proteínas humanas como la insulina, el interferón o factores de crecimiento, utilizando técnicas de clonación. La manipulación fina de material genético en organismos superiores permite incluir en el genoma genes normales que reemplacen los defectuosos que impiden la correcta síntesis proteica, como en patologías por deficiencias de proteínas o enzimas implicadas en vías metabólicas.

Entre los procesos más relevantes para la supervivencia celular y atractivos por sus posibilidades en Biomedicina, destaca el ciclo celular¹, proceso ordenado y repetitivo en el tiempo, a través del que las células crecen y se dividen dando lugar a dos hijas, que se desarrolla en las siguientes etapas: G1 (del inglés *gap*: intervalo 1), S (etapa de síntesis: replicación del ADN), G2 (intervalo 2) y M (que agrupa la mitosis -reparto de material genético nuclear- y la citocinesis -división del citoplasma-). Las células que se encuentran en el ciclo celular se denominan proliferantes y las que están en fase G0, quiescentes. Como todas las células se originan de otra existente, el ciclo celular se inicia cuando aparece una nueva célula, descendiente de la que se divide, y concluye en el instante en que se divide y origina dos células hijas.

Entre la multitud de genes y proteínas implicados directa o indirectamente en el control del ciclo celular destaca el gen p53 (17p13), identificado por Lionel Crawford, David P. Lane, Arnold Levine y Lloyd Old en 1979. Inicialmente se etiquetó de oncogen (porque en el experimento se utilizó cDNA mutado tras purificar mRNA de una célula tumoral). Su verdadera entidad como gen supresor tumoral fue descubierta en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: robertogallego@comv.es (R. Gallego-Pinazo).

0365-6691/\$ – see front matter © 2010 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Española de Oftalmología.
doi:10.1016/j.oftal.2010.09.007

Baltimore (Maryland, EE. UU.) por Bert Volgestein, del hospital Johns Hopkins, y destaca como importante regulador del ciclo celular. Codifica la biosíntesis de una fosfoproteína (p53) formada por 393 aminoácidos, con peso molecular de 53 kD (de ahí su nombre), que se expresa en muchos tipos celulares como factor transcripcional inactivo, latente, que se activa solo cuando las células están sujetas a una o varias noxas. Hay dos grandes grupos de factores capaces de activar p53, por un lado la agresión al ADN y también diversos factores pro-oncogénicos². La activación de p53 dispara un programa transcripcional complejo que, dependiendo del tipo celular y del contexto, detiene la proliferación o induce la muerte por apoptosis. Así pues, en su forma natural p53 regula de forma *negativa* el crecimiento, controlando la entrada de la célula en la fase S, bloqueando la fase de transición G1-S del ciclo celular. La proteína p53 es fosforilada por una cdc-2 quinasa a lo largo del ciclo celular. Su localización subcelular varía también a lo largo del ciclo celular. En la fase G1, la proteína se localiza en citoplasma, emigrando al núcleo al principio de fase S. La función de p53 en su forma natural es controlar el ciclo celular regulando la transcripción o la replicación del DNA. Por ello se le denomina «el guardián del genoma».

Hay que tener en cuenta la complejidad de la Biología molecular, ya que tanto los genes como los productos que codifican están sujetos a diversas interacciones, de manera que el correcto funcionamiento de p53 no solo depende del gen que la codifica, sino también de que otros segmentos de ADN funcionen bien. El daño al ADN y el estrés oncogénico están universalmente asociados al cáncer, asumiendo que la activación de p53 ocurre en algún punto del desarrollo tumoral. Esta proteína es capaz de unirse a lugares específicos del ADN regulando la expresión de otros genes (como el p21), que controlan funciones celulares esenciales. Es la conexión entre p53 con procesos como la carcinogénesis química, vírica, la genética del cáncer, el ciclo celular, activación de apoptosis, angiogénesis, etc. La alteración y ausencia de funcionalidad de p53 es defecto usual en más del 50% de los cánceres, incluso los más frecuentes (mama, pulmón, colon y esófago). Es el más famoso de nuestros genes, la estrella, el «supergén», con tres funciones: si reconoce daños o mutaciones en el ADN activa proteínas reparadoras; detiene el ciclo celular para que la célula dañada no replique su ADN defectuoso, y, si detecta daño muy extenso o irreparable al ADN, programa el suicidio celular (apoptosis) evitando que proliferen las células dañadas.

Como vemos, en situaciones normales p53 nos protege, dentro de sus posibilidades, del cáncer a lo largo de nuestra vida. De aquí la importancia de cuidar este gen p53, para que repare correctamente los errores cada vez más frecuentes de nuestro genoma (tabaco, radiaciones ultravioleta, sustancias químicas, estrés endógeno, etc.). El problema surge cuando se vuelve defectuoso y su falta de control favorece la proliferación indiscriminada y el cáncer. En cualquier caso este gen p53 es tan importante que en buena parte determina la vida o muerte celular en tumores.

Más recientemente p53 se ha relacionado con el retraso del envejecimiento, debido a su capacidad de eliminar el daño genómico y las células dañadas irreversiblemente³ Sin embargo, si aumenta el nivel de p53 de manera excesiva puede

acontecer lo contrario, y en lugar de retrasar el envejecimiento, acelerarlo por inducción de apoptosis.

En el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO, Madrid), se han generado ratones transgénicos para el gen que expresa la proteína p53 (súper p53; sp53)⁴. Estos sp53 que poseen alelos p53-tg además de los dos alelos endógenos, muestran aumento de la respuesta al daño infligido al ADN^{2,4}. Sin duda, la presencia de una o dos copias extras del gen p53 confiere características especiales al ratón, constituyendo un modelo fundamental para estudiar el ciclo celular, y el cáncer.

Y con todas estas características, ¿por qué no podría ser el gen p53 también el guardián de la retina? Por ejemplo, es esencial conocer mecanismos moleculares en enfermedades retinianas relacionadas con apoptosis y/o angiogénesis, ya que implican a varios genes. Algunos estimulan la apoptosis, como p53 en su forma natural, myc, bax o bcl-xs, y otros como bcl-2, bcl-x1 o bcl-X λ , la suprimen. Sin embargo, aumentando la supervivencia celular (inhibiendo la apoptosis), bcl-2 puede aumentar la vulnerabilidad celular hacia factores secundarios para la malignidad, surgiendo mutaciones que afecten a oncogenes y genes supresores, proliferando células malignas. Podemos aplicarlo a las neoplasias oculares. En el globo ocular (y anejos) pueden presentarse gran variedad de tumores, identificando en muchos las alteraciones genéticas responsables, y observando en otros anomalías relacionadas con la patogenia tumoral. Revisando la patología oncológica ocular encontramos tumores procedentes de diversos fenotipos celulares, incluyendo carcinomas, sarcomas, linfomas/leucemias, melanomas y tumores nerviosos, relacionados genéticamente con deleciones, translocaciones, amplificaciones, mutaciones puntuales o rupturas cromosómicas dependientes de abl, abl/bcr, bcl2, c-myc, dcc, erb, h-ras, k-ras, p53 o de pml/rar. El objetivo primordial debe encaminarse hacia el diagnóstico molecular de los tumores oculares, alcanzando un pronóstico más preciso, individualizado, y permitiendo utilizar la terapia génica y molecular, así como la medicina regenerativa en su prevención y tratamiento.

El equilibrio es la clave de estos procesos, y todo ocurre bajo el control de una serie de genes y moléculas cuyo funcionamiento es esencial para la vida celular y la función de órganos y tejidos, es decir, volvemos al control del ciclo celular como punto clave en las enfermedades oculares, incluyendo su relación con el envejecimiento, ya que las patologías asociadas a la edad se han incrementado exponencialmente en las últimas décadas, destacando la DMAE y el GPAA.

Y utilizando el súper-ratón diseñado por los investigadores del CNIO, hemos analizado en la retina y el nervio óptico la expresión de moléculas relacionadas con supervivencia neuronal, apoptosis, angiogénesis, vasorregulación y estrés oxidativo. Los sp53 hiper-expresaban el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el óxido nítrico (ON) y las moléculas implicadas en la cascada apoptótica (PARP-1, caspasa 3), mostrando aumento muy significativo de la actividad antioxidante total⁵.

Por todo ello, la Medicina molecular representa el futuro ya no tan lejano. El mayor conocimiento de los mecanismos reguladores del ciclo celular, concretamente de las

funciones p53 en retina y nervio óptico permitirán valoraciones individuales en términos de diagnóstico y respuesta a los tratamientos actuales de las enfermedades oculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elledge SJ. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. *Science*. 1996;274:1664-72.
2. Villunger A, Michalak EM, Coultas L, Mullauer F, Bock G, Ausserlechner MJ, et al. p53- and druginduced apoptotic responses mediated by BH3-only proteins puma and noxa. *Science*. 2003;302:1036-8.
3. Matheu A, Maraver A, Klatt P, Flores I, García-Cao I, Borrás C, Flores JM, et al. Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway. *Nature*. 2007;448:375-9.
4. García-Cao I, García-Cao M, Martín-Caballero J, Criado LM, Klatt P, Flores JM, et al. "Super p53" mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally. *EMBO J*. 2002;21:6225-35.
5. Gallego-Pinazo R, Zanón-Moreno V, Sanz S, Andrés V, Serrano M, García-Cao, et al. Caracterización bioquímica del nervio óptico en el ratón que sobreexpresa el gen p53. Análisis de estrés oxidativo. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:105-12.