

## Η λειτουργία της πρωτεΐνης P53 και η σχέση της με τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

Α. Γεωργιάδης,<sup>1</sup>  
Γ. Βαρθολομάτος,<sup>2</sup>  
Α. Δρόσος<sup>1</sup>

Η P53 είναι μια πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη, που κωδικοποιείται από το ογκοκατασταλτικό γονίδιο *p53* και λειτουργεί ως ρυθμιστικός παράγοντας στην ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Το γονίδιο *p53* χαρακτηρίζεται από διάφορους ερευνητές ως «μοριακός φύλακας του γονιδιώματος». Συμμετέχει ενεργά τόσο στη διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA, όσο και στην απόπτωση των κυττάρων με αλλοιωμένο DNA. Η μελέτη του γονιδίου *p53* και της πρωτεΐνης P53 έχει συγκεντρώσει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, με σκοπό να διερευνηθεί η σχέση της πρωτεΐνης P53 με την ογκογένεση στον άνθρωπο και η χρησιμότητα του γονιδίου *p53* ως καρκινικού δείκτη σε διάφορους τύπους νεοπλασμάτων. Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει τη δομή της πρωτεΐνης P53, τον τρόπο λειτουργίας της, τη διαδικασία ενεργοποίησης του γονιδίου *p53* από διάφορους παράγοντες, όπως είναι η υπεριώδης ακτινοβολία και η υποξία. Επίσης, διαπραγματεύεται την τροποποίηση της φυσιολογικής λειτουργίας του γονιδίου *p53* από διάφορους ιούς και τα σημεία ελέγχου στον κυτταρικό κύκλο. Τέλος, παραθέτει τα δεδομένα που έχουν αναφερθεί από διάφορους ερευνητές στη διεθνή βιβλιογραφία τα τελευταία χρόνια, για τη σχέση του γονιδίου *p53* με διάφορα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα. Παρουσιάζονται δεδομένα που αφορούν τη σχέση του γονιδίου *p53* με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την οστεοαρθρίτιδα, το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και το σύνδρομο Sjögren. Σκοπός είναι η ανάδειξη μιας πιθανής σχέσης των μεταλλάξεων του γονιδίου *p53* με την παθογένεια ορισμένων αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων.

<sup>1</sup>Ρευματολογικό Τμήμα, Τομέας  
Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
<sup>2</sup>Αιματολογικό Εργαστήριο, Μονάδα  
Μοριακής Βιολογίας, Περιφερειακό  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Ιωαννίνων

Protein P53 and its relationship  
with autoimmune rheumatic diseases

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα  
Πρωτεΐνη P53

Υποβλήθηκε 17.7.1998  
Εγκρίθηκε 12.1.1999

### 1. ΔΟΜΗ

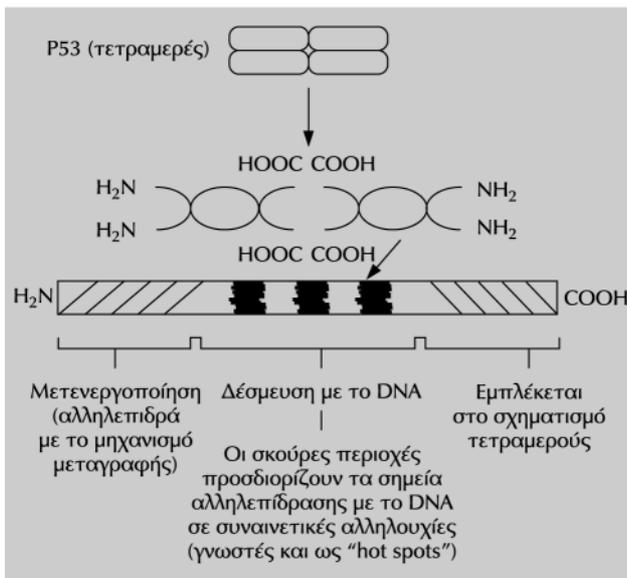
Η πρωτεΐνη P53 είναι μια πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη, αποτελούμενη από 2 διμερή που ενώνονται με ιοντικούς δεσμούς, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός τετραμερούς με δίδερη συμμετρία. Το αντίστοιχο γονίδιο βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17p13 και αποτελείται από 11 εξόνια και 10 ιντρόνια, που κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 53 kDa και μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (περίπου 20 min).<sup>1</sup>

Κάθε υπομονάδα (μονομερές) της πρωτεΐνης αποτελείται από 3 λειτουργικές περιοχές: (α) μια ενεργοποιημένη αμινομάδα, που συμμετέχει στο μηχανισμό μεταγραφής του RNA (αμινοτελικό άκρο), (β) την περιοχή που αλληλεπιδρά με το DNA και (γ) το καρβοξυλικό άκρο,

που είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό των τετραμερών (εικ. 1).

### 2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Ο ρυθμιστικός ρόλος της πρωτεΐνης P53 οφείλεται στο ότι έχει δράση μεταγραφικού παράγοντα, ο οποίος καθορίζει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, γεγονός στο οποίο οφείλεται η ογκοκατασταλτική της δράση.<sup>1</sup> Στα φυσιολογικά κύτταρα, τυχόν βλάβη του DNA του κυττάρου προκαλεί ενεργοποίηση και αύξηση της αποτελεσματικότητας του γονιδίου *p53*. Η σχέση μεταξύ βλάβης του DNA και αποτελεσματικότητας της πρωτεΐνης P53, ως μεταγραφικού παράγοντα, είναι ανάλογη. Σε συνθήκες φυσιολογικής λειτουργίας του κυττάρου η πρωτεΐνη P53 δεν είναι απαραίτητη.<sup>2</sup> Η παρουσία μονής

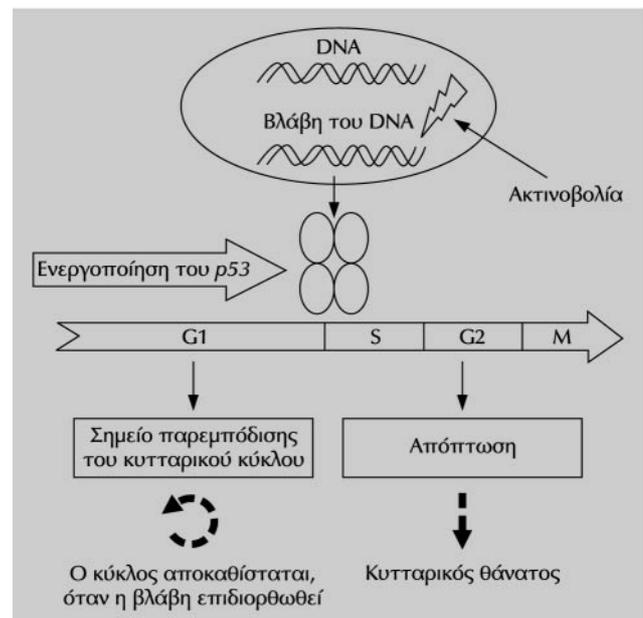


**Εικόνα 1.** Η δομή και οι περιοχές δέσμευσης της πρωτεΐνης P53.

έλικας DNA φαίνεται ότι διεγείρει την ικανότητα της πρωτεΐνης P53 να δεσμεύεται σε συγκεκριμένες περιοχές-στόχους του DNA, όπου και ασκεί το ρυθμιστικό της ρόλο. Το καρβοξυτελικό άκρο είναι υπεύθυνο για τη δέσμευσή της στους στόχους αυτούς.<sup>3</sup>

Με την παρουσία βλάβης στο DNA, το γονίδιο *p53* ενεργοποιείται και ρυθμίζει τη μετάβαση του κυττάρου από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Προκαλεί, δηλαδή, παροδική αναστολή του κυτταρικού κύκλου, δίνοντας το χρόνο στο κύτταρο είτε να επιδιορθώσει τη βλάβη του DNA με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσής του, είτε να οδηγηθεί σε απόπτωση<sup>4</sup> (εικ. 2). Αν το γονίδιο *p53* είναι μεταλλαγμένο, αποτυγχάνει να σταματήσει την ανάπτυξη των κυττάρων. Δηλαδή, υπάρχει αδυναμία ενεργοποίησης της ογκοκατασταλτικής δράσης της πρωτεΐνης P53. Η αποτυχία πρόκλησης απόπτωσης είναι πιθανό να οδηγήσει σε ογκογένεση.<sup>5</sup>

Στους όγκους, η επαγωγή του γονιδίου *p53* μπορεί να οδηγήσει το κύτταρο σε απόπτωση, ίσως γιατί το φυσιολογικό *p53* γρήγορα ενεργοποιεί το γονίδιο *bax*, τα προϊόντα του οποίου καταστέλλουν την έναρξη της απόπτωσης. Η πρωτεΐνη Bax σχηματίζει ετερομερή με την πρωτεΐνη Bcl-2 και η αναλογία Bcl-2/Bax καθορίζει την επιβίωση ή το θάνατο των κυττάρων με απόπτωση<sup>6</sup> (εικ. 3). Επιπρόσθετα, η πρωτεΐνη P53 ενεργοποιεί το γονίδιο *thrombospondin-1*, το οποίο παράγει μια ανασταλτική για την αγγειογένεση πρωτεΐνη. Συνεπώς, η έκφραση του γονιδίου *p53* προλαβαίνει την αγγείωση



**Εικόνα 2.** Ενεργοποίηση του γονιδίου *p53* και προσπάθεια για επιδιόρθωση ή κυτταρικό θάνατο.

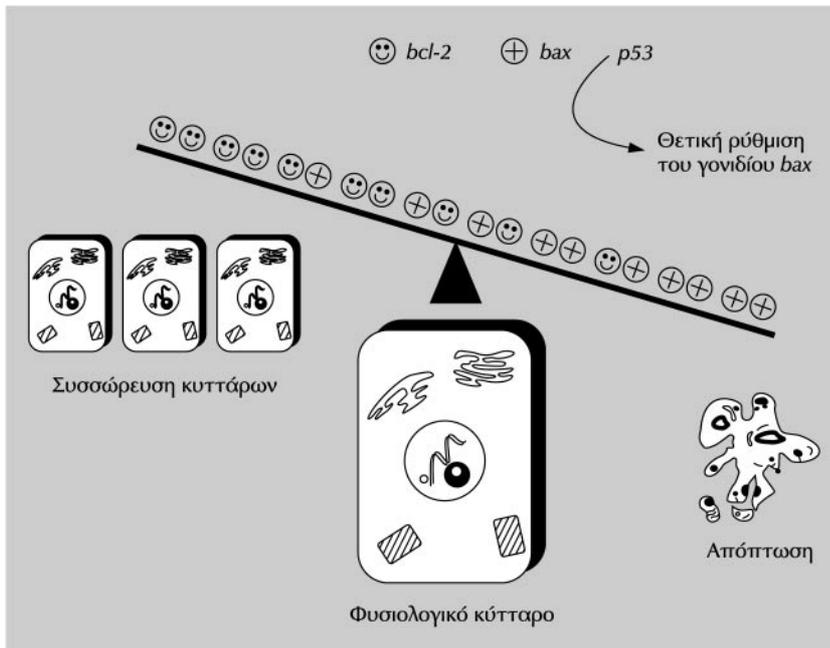
των νεοσχηματισμένων καρκινικών ιστών. Η αποτυχία του μεταλλαγμένου γονιδίου *p53* να ενεργοποιήσει το γονίδιο *thrombospondin-1* μπορεί, επομένως, μερικώς να εξηγήσει γιατί η απώλεια της πρωτεΐνης P53 έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία όγκων.<sup>7</sup>

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων των καρκινικών κυττάρων η πρωτεΐνη P53 δεν είναι λειτουργική και αυτό είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων ή ελλειμμάτων στο γονίδιο *p53*. Έτσι, οι χημειοθεραπευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται με σκοπό να πυροδοτήσουν την ενεργοποίηση του γονιδίου *p53* είναι αναποτελεσματικές.<sup>8,9</sup>

### 3. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *p53*

Η ενεργοποίηση του γονιδίου *p53* εμφανίζεται μετά από έκθεση του κυττάρου σε ιονίζουσα και υπερϊώδη ακτινοβολία, τοξικές ουσίες, υποξία, έλλειψη απαραίτητων θρεπτικών συστατικών κ.ά., καταστάσεις οι οποίες δημιουργούν βλάβες στο DNA του κυττάρου. Σε μερικές περιπτώσεις προκαλείται καταστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και προσπάθεια για επιδιόρθωση της βλάβης (αναστρέψιμη κατάσταση), ενώ σε άλλες απόπτωση του κυττάρου (κυτταρικός θάνατος)<sup>9</sup> (εικ. 2).

Στην πρωτεΐνη P53 υπάρχουν 3 περιοχές στο κέντρο κάθε υπομονάδας (μονομερούς), που είναι σημαντικές για τη σύνδεσή της σε συγκεκριμένη αλληλουχία του



**Εικόνα 3.** Ρύθμιση του κυτταρικού θανάτου από τα γονίδια *bcl-2*, *bax* και *p53*.

DNA. Οι περιοχές “hot spots” είναι μεταλλαγμένες περιοχές του γονιδίου *p53*, που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της πρωτεΐνης P53 στα καρκινικά κύτταρα. Έτσι, τα συνεχώς αυξανόμενα επίπεδα της πρωτεΐνης P53 συσσωρεύονται και την καθιστούν καρκινικό αντιγόνο, με αποτέλεσμα το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι αυτής<sup>10</sup> (εικ. 1). Το ενεργοποιημένο γονίδιο *p53* δεσμεύεται στο DNA και, με τη σειρά του, κωδικοποιεί σειρά πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των P21, GADD45 και MDM2.<sup>11</sup>

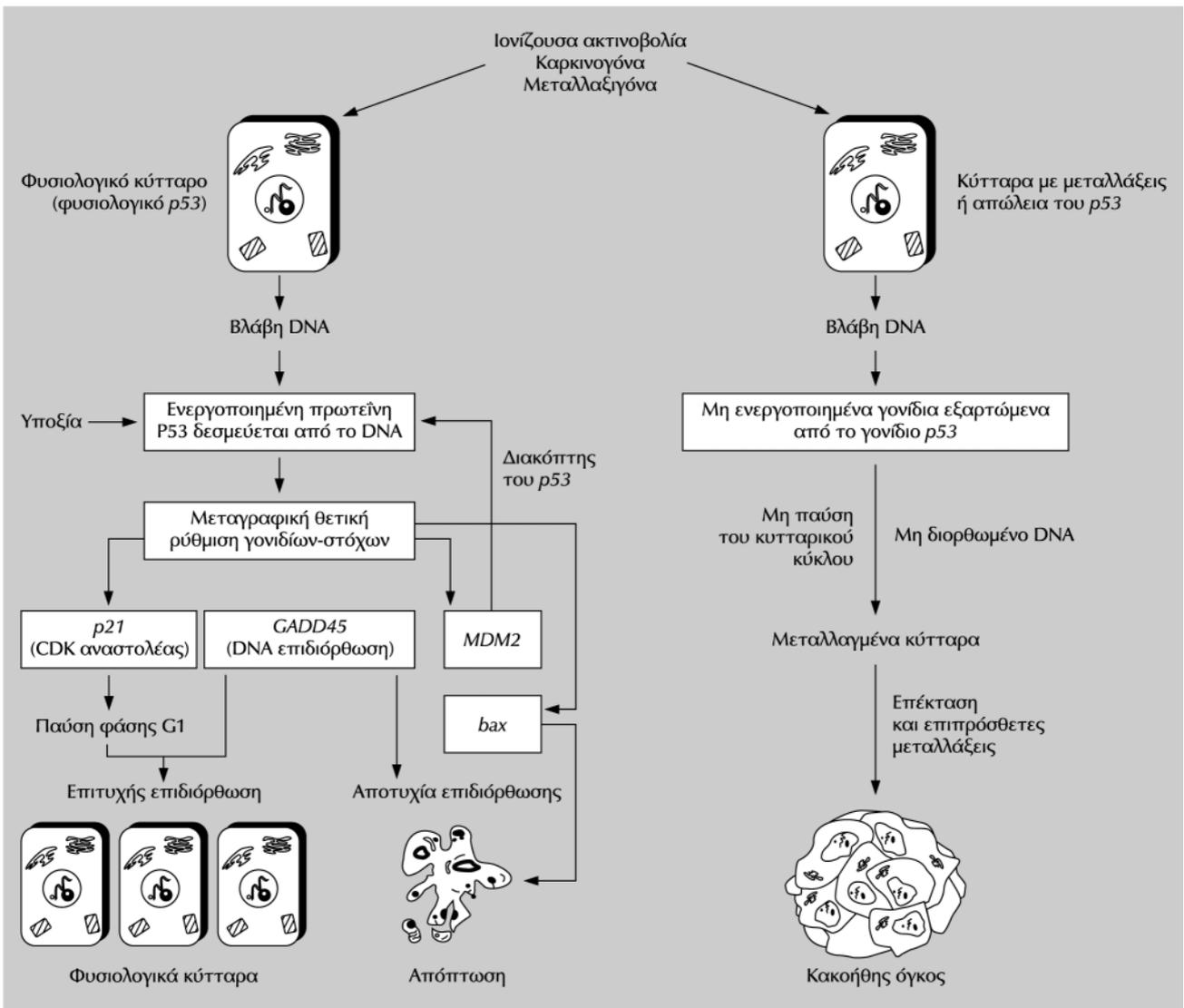
Η πρωτεΐνη P21 καταστέλλει ειδικά τα *cdk4/adk6 cyclin D* σύμπλοκα, τα οποία είναι κυκλινο-κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες, που συμμετέχουν στην ομαλή λειτουργία του κυτταρικού κύκλου και προσδιορίζουν το βαθμό φωσφορύλιωσης. Τα σύμπλοκα αυτά είναι υπεύθυνα για τη μετάβαση από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Δηλαδή, η πρωτεΐνη P21 λειτουργεί με δύο τρόπους: αναστέλλει την είσοδο στη φάση S του κυτταρικού κύκλου και αποτρέπει το διπλασιασμό του DNA, χωρίς όμως να το διορθώνει<sup>11</sup> (εικ. 4). Η δεύτερη πρωτεΐνη, που επίσης αναστέλλει το διπλασιασμό του DNA, είναι η GADD45, που δεσμεύεται στην PCNA, η οποία είναι μια κυκλίνη-πυρηνική πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τις πρωτεάσες και χωρίζεται σε επιδιορθωτικά τμήματα. Με αυτόν τον τρόπο, η GADD45 προάγει την επιδιορθωση του DNA και αναστέλλει τη δράση του PCNA στην αντιγραφή του DNA. Σε αντίθεση με την P21 πρωτεΐνη, η GADD45 δεν επηρεάζει τις κυκλινο-κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (εικ. 4).

Ακόμη, η αύξηση της πρωτεΐνης P53 έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της MDM2. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες ενώνονται μεταξύ τους και προκαλούν την απενεργοποίηση της λειτουργίας του γονιδίου *p53* (η MDM2 λειτουργεί ως διακόπτης)<sup>3</sup> (εικ. 4).

#### 4. ΣΗΜΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΟΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΥΚΛΟ

Το πρώτο σημείο ελέγχου αφορά στη μετάβαση από τη φάση G1 στη φάση S, όπου ελέγχεται η αντιγραφή του DNA, ώστε να παρεμποδίζεται η αντιγραφή μεταλλαγμένου DNA.<sup>4</sup> Το δεύτερο σημείο ελέγχου είναι λίγο πριν από τη φάση M, κατά τη διαίρεση του κυττάρου, δηλαδή από την G2 στην M, ώστε να υπάρχει αρκετός χρόνος διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων (εικ. 5). Η ρύθμιση της λειτουργίας του γονιδίου *p53* στα φυσιολογικά κύτταρα μπορεί να ολοκληρωθεί ως ένα σημείο με τη φωσφορύλιωση (με το μηχανισμό φωσφορύλιωσης-αποφωσφορύλιωσης ελέγχεται ο κυτταρικός κύκλος).<sup>12</sup> Όταν πολλαπλές ομάδες φωσφόρου ενώνονται με την πρωτεΐνη P53 στο τέλος της φάσης G1, η πρωτεΐνη P53 δεν μπορεί να ενεργήσει κατασταλτικά μέχρι την απομάκρυνσή τους κατά το πέρασμα στη φάση M και την επανείσοδο του κυττάρου στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου<sup>12</sup> (εικ. 5).

Η απενεργοποίηση του γονιδίου *p53* καθιστά το κύτταρο ευάλωτο στους καρκινικούς παράγοντες, με αποτέλεσμα τα κύτταρα να συνεχίζουν τον πολλαπλασιασμό τους με αλλοιωμένα χρωμοσώματα και να ευνοείται η ανάπτυξη καρκίνου<sup>13</sup> (εικ. 4). Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη P53 δεν μπορεί να ενεργοποιήσει τη



**Εικόνα 4.** Η ενεργοποίηση των γονιδίων *p21*, *GADD45* και *MDM2* και ο ρόλος του γονιδίου *p53* στη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος.

μεταγραφή του DNA, επειδή τα ετερομερή που κωδικοποιούνται από το μεταλλαγμένο και μη μεταλλαγμένο αλληλόμορφο δεν έχουν τη δυνατότητα πρόσδεσης στο DNA και, συνεπώς, αδυνατούν να ρυθμίσουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.<sup>14</sup>

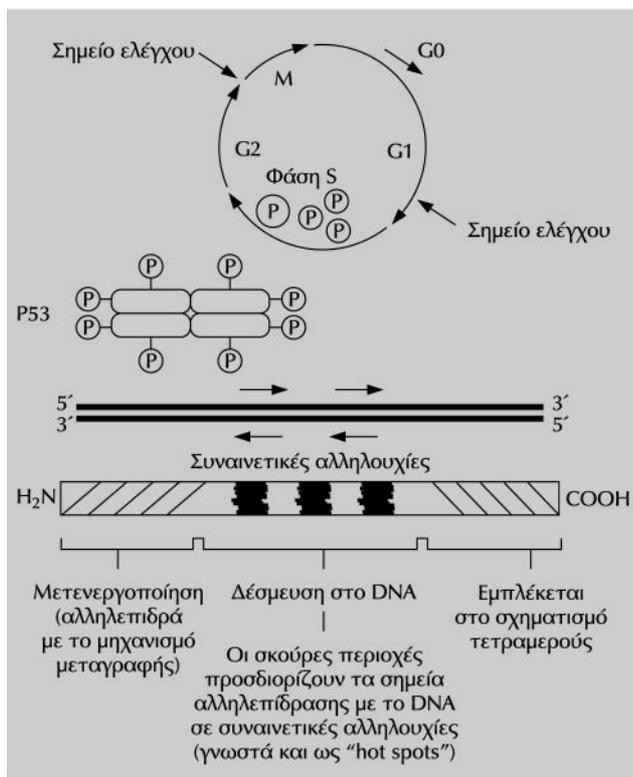
Είναι γνωστό ότι διάφορα ογκογόνα προϊόντα από DNA ογκογόνους ιούς, όπως human papillomaviruses, αδενοϊοί, SV 40 (simian virus 40), προκαλούν απενεργοποίηση του γονιδίου *p53*. Συγκεκριμένα, το large T antigen του SV 40 συνδέεται με την πρωτεΐνη P53, προκαλεί απενεργοποίησή της και, με αυτόν τον τρόπο, οδηγεί το κύτταρο σε ογκογένεση.<sup>1</sup>

#### 4.1. P53 και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης P53 στα κύτταρα του αρθρικού υμένα και

σε καλλιέργειες κυττάρων αρθρικού υμένα που μοιάζουν με ινοβλάστες, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA).<sup>15,16</sup> Επίσης, βρέθηκαν σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *p53* στον αρθρικό υμένα και αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης P53 στον ορό ασθενών με RA.<sup>17</sup> Η ανίχνευση γίνεται με ELISA ή με τη μέθοδο ανοσοκατακρήμνισης.<sup>25</sup> Πρόσφατα, προτάθηκε μια ορολογική μελέτη για τη διάγνωση μεταβολών στο γονίδιο *p53*.<sup>18,19</sup>

Οι μεταλλάξεις του *p53* είναι κυρίως σημειακές μεταλλάξεις αντικατάστασης, μετάθεσης (transition mutations), που είναι χαρακτηριστικές οξειδωτικής απαμίνωσης λόγω νιτρικού οξειδίου και ριζών οξυγόνου.<sup>20,21</sup> Οι μεταλλάξεις που ταυτοποιήθηκαν στον αρθρικό υμένα ασθενών με RA είναι παρόμοιες με αυτές που βρίσκονται σε μια ποικιλία νεοπλασμάτων στον



**Εικόνα 5.** Σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου και φωσφορυλίωση-αποφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης P53.

άνθρωπο. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδηγούν στην υπόθεση ότι στα κύτταρα του αρθρικού υμένα ασθενών με RA επισυμβαίνει βλάβη του DNA, που καταλήγει σε σωματικές μεταλλάξεις ρυθμιστικών γονιδίων, όπως το *p53*.

Η απώλεια λειτουργίας του γονιδίου *p53* θα μπορούσε να αλλάξει τη φύση των κυττάρων του αρθρικού υμένα και να τα μετατρέψει σε επιθητικά κύτταρα του ρευματοειδούς «πάνου». Φαίνεται, λοιπόν, ότι το γονίδιο *p53* είναι βασικός ρυθμιστής του πολλαπλασιασμού, της απόπτωσης και της διεισδυτικότητας των κυττάρων που συμμετέχουν στη χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα και οι διαταραχές της λειτουργίας του γονιδίου *p53* συνεισφέρουν στην αρθρική καταστροφή.<sup>22</sup>

#### 4.2. P53 και οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα (OA) είναι εκφυλιστική νόσος του αρθρικού χόνδρου, στην οποία η φλεγμονή του αρθρικού υμένα οδηγεί σε προϊούσα απώλεια του αρθρικού χόνδρου και σε αντιδραστικές αλλοιώσεις στα όρια των αρθρώσεων και του υποχόνδριου οστού.

Σε συγκριτικές μελέτες που έγιναν μεταξύ RA και OA, βρέθηκε μικρή ποσότητα της πρωτεΐνης P53 στον

αρθρικό υμένα ασθενών με OA. Η χαμηλή έκφραση της πρωτεΐνης P53 στα διηθητικά λευκοκύτταρα ασθενών με OA, συγκριτικά με ασθενείς με RA, είναι ένδειξη ότι η υπερέκφραση της πρωτεΐνης P53 είναι πιο ειδική στη RA.<sup>23</sup>

Μεταλλάξεις του γονιδίου *p53* βρέθηκαν στον αρθρικό υμένα και στα κύτταρα του αρθρικού χόνδρου που μοιάζουν με ινοβλάστες σε ασθενείς με καταστροφική RA, αλλά όχι στον αρθρικό υμένα ασθενών με OA.<sup>17,24</sup>

#### 4.3. P53 και σύνδρομο Sjögren

Το σύνδρομο Sjögren (SS) είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης και αυτοάνοση νόσος. Χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρικές διηθήσεις των εξωκρινών αδένων, που έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκκριση των δακρυϊκών και σιαλογόνων αδένων (σύνδρομο ξηρότητας, sicca complex), δηλαδή την ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα και την ξηροστομία.<sup>25</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη διερευνήθηκε η σχέση της πρωτεΐνης P53 με το SS στον ορό 77 ασθενών χωρίς λέμφωμα και σε 14 ασθενείς με λέμφωμα.<sup>26</sup> Στους πρώτους δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης P53, ενώ δύο από τους ασθενείς με λέμφωμα ήταν οροθετικοί. Η ανεύρεση στον ορό ασθενών με SS και λέμφωμα αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης P53 επισημαίνει πιθανώς το γεγονός ότι η παρουσία αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης P53 στους ασθενείς με SS ίσως να αποτελεί προειδοποιητικό σημείο για την ανάπτυξη λεμφώματος.

Σε μια άλλη μελέτη εξετάστηκε η πιθανότητα συμμετοχής των γονιδίων *p53* και *p21* στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Μελετήθηκε η έκφραση των πρωτεϊνών P21 και P53 με ανοσοϊστοχημική μέθοδο και με Western blot, σε υλικό βιοψίας χείλους από 7 ασθενείς με SS και 5 ασθενείς ομάδας ελέγχου, καθώς και η βιοψία χείλους των ίδιων ασθενών με SS και 4 ασθενών με SS και *in situ* μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL). Τα αποτελέσματα έδειξαν υπερέκφραση των πρωτεϊνών P53 και P21 στη βιοψία χείλους των ασθενών με SS σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, ενώ το γονίδιο *p53* ήταν φυσικού τύπου. Επίσης, περαιτέρω ανάλυση του γονιδίου *p53* ασθενών με SS και NHL έδειξε 2 νέες μεταλλάξεις στο εξόνιο 5 του γονιδίου *p53*. Αυτές οι μεταλλάξεις ενοχοποιούνται για την αδυναμία ρύθμισης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *p53* και ίσως να αποτελούν έναν πιθανό μηχανισμό για την ανάπτυξη λεμφώματος στο SS.<sup>27</sup>

#### 4.4. P53 και συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος

Ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μια αυτοάνοση συστηματική νόσος, που χαρακτηρίζεται από

ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων.<sup>28</sup> Ένα κύριο γνώρισμα του ΣΕΛ είναι η χαρακτηριστική απάντηση των αυτοαντισωμάτων κατά επιλεγμένων ενδοκυττάρων αντιγόνων. Αυτά τα αυτοαντιγόνα εμπλέκονται σε βασικές λειτουργίες των κυττάρων, όπως είναι η σύνθεση του RNA.<sup>29</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη, σε 15 από 50 δείγματα ορού ασθενών με ΣΕΛ βρέθηκαν αντισώματα κατά της πρωτεΐνης P53.<sup>30</sup> Μελετήθηκε επίσης αν η εμφάνιση των αντισωμάτων αυτών στο ΣΕΛ συνοδεύεται από μεταλλάξεις του γονιδίου *p53* (εξόνια 5–10), καθώς και η συχνότητά τους στην Τ-κυτταρική σειρά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, παρά την αυξημένη συχνότητα αυτοαντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης P53, δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις του γονιδίου *p53* στα κύτταρα της Τ-κυτταρικής σειράς, χωρίς να αποκλείονται μεταλλάξεις εκτός της περιοχής των εξονίων 5–10. Είναι όμως πιθανό να υπάρχουν μεταλλάξεις σε άλλους τύπους κυττάρων, όπως τα κερατινοκύτταρα.<sup>31</sup> Επίσης, η αυξημένη έκφραση των “heat-shock” πρωτεϊνών και οι αλλαγές στη δομή του γονιδίου *p53* σε ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα ασθενών με ΣΕΛ είναι δυνατό να οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής των αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης P53, παρά την απουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο *p53*.

## 5. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η πρωτεΐνη P53 συμβάλλει στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον κυτταρικό θάνατο. Ενεργοποιείται από

διάφορους παράγοντες (π.χ. υπερϊώδης ακτινοβολία, υποξία) και απαντά είτε με διακοπή του κυτταρικού κύκλου είτε με απόπτωση, εφόσον υπάρχει ανεπανόρθωτη βλάβη στο DNA του κυττάρου.

Απενεργοποίηση του γονιδίου *p53* λόγω μετάλλαξης, ελλείμματος ή από άλλους παράγοντες, οδηγεί στη δημιουργία όγκων. Απώλεια της λειτουργίας του *p53* οδηγεί σε αποτυχία της απόπτωσης και με αυτόν τον τρόπο το γονίδιο είναι δυνατό να εμπλέκεται σε ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα κύτταρα-στόχος στα αυτοάνοσα νοσήματα καταστρέφονται, ενώ σε άλλες, όπως στον αρθρικό υμένα της ΡΑ, πολλαπλασιάζονται.

Σε ασθενείς με καρκίνο, η ανίχνευση στον ορό αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης P53 είναι μια καλή μέθοδος προσδιορισμού της κατάστασης του γονιδίου *p53* στον όγκο. Έχει αποδειχθεί ότι οι μεταβολές του γονιδίου *p53* στον όγκο οδηγούν τις περισσότερες φορές σε υπερέκφραση της μη λειτουργικής πρωτεΐνης P53 και στην εμφάνιση, σε μεγάλο βαθμό, στον ορό των ασθενών, αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης P53.

Σε περιπτώσεις ασθενών με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, η ανίχνευση στον ορό αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης P53 μπορεί να αποτελέσει χρήσιμη μέθοδο ανίχνευσης μεταλλάξεων του γονιδίου *p53* σε κύτταρα που συμμετέχουν στην αυτοάνοση διαδικασία.

## ABSTRACT

### Protein P53 and its relationship with autoimmune rheumatic diseases

A. GEORGIADIS,<sup>1</sup> G. VARTHOLOMATOS,<sup>2</sup> A. DROSOS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina

<sup>2</sup>Hematology Laboratory-Unit of Molecular Biology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2000, 17(3):293–299

P53 protein is a nuclear phosphoprotein which is encoded by the *p53* tumor suppressor gene. It acts as transcriptional activator on the growth of cells and cell proliferation. The *p53* gene is characterized by several researchers as the “molecule guardian of the genome”. It takes active part in the DNA repairing process and cell apoptosis with the altered DNA. Investigation of P53 protein and the *p53* gene have been the focus of scientific study during the last few years, aiming to explore the relationship of P53 protein with carcinogenesis in humans and the *p53* gene usefulness as a cancer marker for several types of cancer. This review presents the structure of the P53 protein, the way it functions and the activation process of the *p53* gene by several factors such as ultraviolet irradiation and hypoxia and refers to the way in which its normal function is influenced by certain viruses and the checkpoints in the cell cycle. Data from recent international literature concerning the relationship of the *p53* gene with certain autoimmune rheumatic diseases is reviewed including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, and Sjögren’s syndrome, illustrating the possible association of *p53* gene mutations with the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases.

**Key words:** Autoimmune rheumatic diseases, Protein P53

## Βιβλιογραφία

- HAINAUT P. The tumor suppressor protein P53: a receptor to genotoxic stress that controls cell growth and survival. *Curr Opin Oncol* 1995, 7:76–82
- TISHLER RB, CALDERWOOD SK, COLEMAN N, PRICE BD. Increases in sequence-specific DNA binding by p53 following treatment with chemotherapeutic and DNA damaging agents. *Cancer Res* 1993, 53:2212–2216
- WU X, BAYLE JH, OLSON D, LEVINE AJ. The p53-mdm-2 autoregulatory feedback loop. *Gens Dev* 1993, 7:1126–1132
- GOTTLIEB TM, OREN M. p53 growth control and neoplasia. *Biochim Biophys Acta* 1996, 1287:77–102
- DONEHOWER LA, HARVEY M, SLAGLE B, McARTHUR MJ, MONTGOMERY CA Jr, BUTEL JS ET AL. Mice deficient for p53 are developmentally normal, but susceptible to spontaneous tumors. *Nature* 1992, 356:215–221
- BASU A, HALDAR S. The relationship between Bcl2, Bax and p53: consequences for cell cycle progression and cell death. *Mol Hum Reprod* 1998, 4:1099–1109
- FONTANINI G, BOLDRINI L, CALCINAI A, CHINE S, LUCCHI M, MUSSI A ET AL. Thrombospondins I and II messenger RNA expression in lung carcinoma: relationship with p53 alterations, angiogenic growth factors, and vascular density. *Clin Cancer Res* 1999, 5:155–161
- HARRIS AL. Mutant p53—the commonest genetic abnormality in human cancer? *J Pathol* 1990, 162:5–6
- HOLLSTAIN M, SIDRANSKY D, VOGELSTEIN B, HARRIS CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991, 253:49–53
- SOUSI T. The humoral response to the tumor-suppressor gene product p53 in human cancer: implications for diagnosis and therapy. *Immunol Today* 1996, 17:354–356
- THORNBORROW EC, MANDFREDI JJ. One mechanism for cell type-specific regulation of the bax promoter by the tumor suppressor p53 is dictated by the p53 response element. *J Biol Chem* 1999, 274:33747–33756
- DONEHOWER LA, BRADLEY A. The tumor suppressor p53. *Biochim Biophys Acta* 1996, 1155:181–205
- DITTMER D, PATI S, ZAMBETTI G, CHU S, TERESKY AK, MOORE M ET AL. Gain of function mutation in p53. *Nat Genet* 1993, 4:42–46
- SMITH ML, FORNACE AJ. Genomic instability and the role of p53 mutations in cancer cells. *Curr Opin Oncol* 1995, 7:69–75
- FIRESTEIN GS, NGUYEN K, AUPPERLE KR, YEO M, BOYLE DL, ZVAIFLER NJ. Apoptosis in rheumatoid arthritis. P53 overexpression in rheumatoid arthritis synovium. *Am J Pathol* 1996, 149:2143–2151
- SUGIYAMA M, TSUKAZAKI T, YONEKURA A, MATSUZAKI S, YAMASHITA S, IWASAKI K. Localization of apoptosis and expression of apoptosis related proteins in the synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996, 55:442–449
- FIRESTEIN GS, ECHEVERRI F, YEO M, ZVAIGLER NJ, GREEN DR. Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:10895–10900
- ANGELOPOULOU K, DIAMANDIS EP, SUTHERLAND DJA, KALLEN JA, BUNTING PS. Prevalence of serum antibodies against the p53 tumor suppressor gene protein in various cancers. *Int J Cancer* 1994, 58:480–487
- LUBIN R, SCHLICHTHOLZ B, TEILLAUD JL, GARAY E, BUSSEL A, WILD CP. p53 antibodies in patients with various types of cancer: assay, identification and characterization. *Clin Cancer Res* 1995, 1:1463–1469
- WINK DA, KASPRZAK KS, MARAGOS CM, ELESURU RK, MISRA M, DUNAMS TM ET AL. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science* 1991, 254:1001–1003
- NGUYEN T, BRUNSON D, CRESPI CL, PENMAN BW, WISHNOK JS, TANNENBAUM SR. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:3030–3024
- AUPPERLE KR, BOYLE DL, HENDRIX M, SEFTOR EA, ZVAIFLER NJ, BARBOSA M ET AL. Regulation of synoviocyte proliferation, apoptosis, and invasion by the p53 tumor suppressor gene. *Am J Pathol* 1998, 152:1091–1098
- TAK PP, SMEETS TJM, BOYLE DL, KRAAN MC, YAN SHI, ZHUANG S ET AL. p53 overexpression in synovial tissue from patients with early and longstanding rheumatoid arthritis compared with patients with reactive arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999, 42:948–953
- REME T, TRAVAGLIO A, GUEYDON E, ADLA L, JORGENSEN C, SANY J. Mutations of the p53 tumor suppressor gene in erosive rheumatoid synovial tissue. *Clin Exp Immunol* 1998, 111:353–358
- TALAL N. Sjögren's syndrome. In: Rose N, Mackay I (eds) *The Autoimmune Diseases*. New York, Academic Press, 1985:145–159
- MARIETTE X, SIBILIA J, DELAFORGE C, BENGOUFA D, BROUET JC, SOUSI T. Anti-p53 antibodies are rarely detected in serum of patients with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1999, 26:1672–1675
- TAPINOS NI, POLIHRONIS M, MOUTSOPOULOS HM. Novel p53 mutations. *Arthritis Rheum* 1999, 42:1466–1472
- MOUNTZ JD, WU J, CHENG J, ZHOU T. Autoimmune disease: a problem of defective apoptosis. *Arthritis Rheum* 1994, 37:1415–1420
- TAN EM. Autoimmunity and apoptosis. *J Exp Med* 1994, 174:1083–1086
- KOVACS B, PATEL A, HERSHEY JN, DENNIS JD, KIRSCHFINK M. Antibodies against p53 in sera from patients with systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1997, 40:980–985
- PABLOS JL, SANTIAGO B, GALINDO M, CARREIRA PE, BALLESTIN C, REINO JJK. Keratinocyte apoptosis and p53 expression in cutaneous lupus and dermatomyositis. *J Pathol* 1999, 188:63–68

Corresponding author:

A.A. Drosos, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece