



**Universidad de Valladolid**  
**Grado en Enfermería**  
**Facultad de Enfermería de Valladolid**

**UVa**

Curso 2022-2023

**Trabajo de Fin de Grado**

P53 como biomarcador en patología  
neurodegenerativa, ¿nuevas  
aproximaciones terapéuticas?

**Laura Álvarez Pérez**

**Tutor: Ricardo Usategui Martín**

## RESUMEN

En las sociedades desarrolladas las enfermedades neurodegenerativas son una de las principales causas de muerte y de incapacidad en personas de edad avanzada. Estas pueden ser causadas por múltiples factores, que provocan la neurodegeneración. Algunos procesos involucrados en ellas son la apoptosis o senescencia en los que está implicado el gen *TP53*.

El objetivo de este trabajo es conocer la manera en la que el gen *TP53* podría estar involucrado en la neurodegeneración y en las enfermedades neurodegenerativas. Para llevarlo a cabo se efectuó una revisión bibliográfica de la literatura publicada, utilizando bases de datos como PubMed, SciELO, Cuiden, Google Academics, Cochrane Library y Dialnet. Se siguieron una serie de criterios de inclusión que fueron: una antigüedad de 20 años y que estuviesen escritos en español o inglés.

Se han seleccionado un total de 25 artículos para llevar a cabo el trabajo. En ellos, se muestra que la proteína p53 es un regulador clave del ciclo celular, además de estar involucrada en procesos de apoptosis y senescencia. En el contexto de las enfermedades neurodegenerativas se ha detectado la participación de la proteína al estar relacionada con la muerte celular y la progresión de enfermedades como Alzheimer, Parkinson y enfermedad de Huntington. Otros estudios sugieren también que la proteína p53 podría suponer un objetivo terapéutico en estas enfermedades.

En conclusión, conocer el papel que juega el gen *TP53* en la neurodegeneración y en la evolución de dichas patologías, nos puede ayudar a utilizarlo como un biomarcador en el pronóstico de dichas enfermedades y para el diseño de nuevas dianas terapéuticas.

**Palabras clave:** *TP53*, neurodegeneración, ruta terapéutica, Alzheimer, Parkinson y Huntington

## ABSTRACT

In developed societies, neurodegenerative diseases are one of the main causes of death and disability in the older people. These can be caused by multiple causes, which lead to neurodegeneration. Some processes involved in them are apoptosis or senescence in which the *TP53* gene is involved.

The aim of this work is to know the way in which the *TP53* gene acts in neurodegeneration and neurodegenerative diseases. A literature review of the published scientific literature was carried out, using databases such as PubMed, SciELO, Cuiden, Google Academics, Cochrane Library and Dialnet. A series of inclusion criteria were used, which were: 20 years old and written in Spanish or English.

A total of 25 articles were selected for the study. They show that the p53 protein is a key regulator of the cell cycle, as well as being involved in apoptosis and senescence processes. In the context of neurodegenerative diseases, the protein has been found to be involved in cell death and progression in diseases such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease. Other studies also suggest that the p53 protein could be a therapeutic target in these diseases.

In conclusion, knowing the role played by *TP53* gene in neurodegeneration and in the evolution of these pathologies can help us to use it as biomarker in the prognosis of these diseases and for the design of new therapeutic targets.

**Key words:** *TP53*, neurodegeneration, therapeutic route, Alzheimer, Parkinson and Huntington

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO.....</b>	<b>3</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>4</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>5</b>
<b>4.1. LA PROTEÍNA P53 .....</b>	<b>6</b>
<b>4.2. EL GEN TP53 EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS .....</b>	<b>7</b>
4.2.1. <i>Enfermedad de Alzheimer</i> .....	9
4.2.2. <i>Enfermedad de Parkinson</i> .....	10
4.2.3. <i>Enfermedad de Huntington</i> .....	11
<b>4.3. LAS VÍAS TERAPÉUTICAS .....</b>	<b>12</b>
<b>4.4. APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA .....</b>	<b>14</b>
<b>4.5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS .....</b>	<b>14</b>
<b>5. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>17</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo bibliográfico que indica los artículos seleccionados para la revisión.....	<b>5</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

## 1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

En un contexto sociodemográfico, centrándonos en sociedades avanzadas, se ha observado un aumento considerable en la esperanza de vida, debido a los avances científicos y técnicos, mejoras en la alimentación, medidas higiénicas, acceso a agua potable y control de enfermedades infecciosas, entre otros, han logrado este aumento en la esperanza de vida. Sin embargo, pese a que algunas de las causas de muerte más frecuentes de los últimos 100 años han comenzado a descender; otras causas han aumentado radicalmente. Habiéndose reducido las muertes por enfermedades de corazón, cáncer y diabetes; las muertes por enfermedades neurodegenerativas aumentan exponencialmente en nuestra sociedad <sup>(1,2)</sup>.

Las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Huntington (EH) son condiciones debilitantes que afectan a una cantidad significativa de la población mundial, siendo cada vez más reconocidas como una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo <sup>(2,3)</sup>. Estas enfermedades pueden tener diferente etiología y múltiples causas que las producen <sup>(2)</sup>.

Cuando las células detectan variaciones o daño en la integridad del material genético, detienen el ciclo celular e inician mecanismos que solucionen el problema o bien llevan a cabo la apoptosis y senescencia. La apoptosis, que es la muerte celular programada; o la senescencia, que abarca el envejecimiento de las células hasta que dejan de dividirse produciendo una detención permanente del ciclo celular <sup>(3)</sup>.

La apoptosis tiene funciones contradictorias puede ser beneficiosa para el ser humano ya que actuaría como supresora de tumor; pero al mismo tiempo, produce daño ya que es responsable en enfermedades asociadas al envejecimiento, algunas de estas son las enfermedades relacionadas con la neurodegeneración, o enfermedades neurodegenerativas como es la EA o la EP <sup>(3,4)</sup>.

Uno de los protagonistas en estos procesos, de apoptosis y senescencia, es la proteína p53, que normalmente esta inactivada en el 50% de los cánceres, pero, sin embargo, se detectan valores elevados en pacientes con diagnóstico de EA y otras enfermedades neurodegenerativas <sup>(3)</sup>.

Este trabajo busca definir el gen *TP53* como un posible biomarcador en la patología

neurodegenerativa. Los biomarcadores se definen como criterios biológicos que dotan o indican el estado de salud normal o patológico de una población; y son útiles para tratar de comprender algunos parámetros de diferentes enfermedades, así como el tratamiento, prevención, diagnóstico y progresión, respuestas a la terapia y tratamiento, entre otros. Se define “biomarcador” como una relación interactiva entre un sistema biológico y un agente de tipo químico, físico o biológico, siendo esta una respuesta funcional o fisiológica, que tiene lugar a nivel celular o molecular y, además, tiene que ver con la presencia y la probabilidad de desarrollo de la enfermedad <sup>(4)</sup>. Además, se explorarán las nuevas vías terapéuticas investigadas, que se fundamentan en los mecanismos de muerte neuronal, aunque aún los estudios en relación con estos son escasos, conflictivos y en muchos casos se limitan a la práctica experimental debido a limitaciones tecnológicas. Teniendo en cuenta, además, la complejidad y la duda sobre el momento exacto del proceso neurodegenerativo en el que debe aplicarse el tratamiento para que este sea neuroprotector, el desarrollo se ve limitado. Así, en la investigación sobre tratamientos enfocados a frenar o hacer frente a la neurodegeneración se han empleado compuestos sintetizados por el propio organismo<sup>(5)</sup>. Otras vías terapéuticas propuestas pero que aún se encuentran en fases de investigación, incluyen la terapia génica, la inmunoterapia, el uso de fármacos neuroprotectores y el trasplante de células madre. Se espera que la investigación en este campo aumente junto con los avances científicos y tecnológicos y se llegue a la identificación de nuevas vías terapéuticas que puedan ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas que viven con enfermedades neurodegenerativas, además de intervenir en el desarrollo de la enfermedad <sup>(6,7)</sup>.

Dada la prevalencia de estas enfermedades, el impacto epidemiológico que suponen y los gastos en salud pública, se hace necesaria la búsqueda de nuevas líneas de investigación en relación con su etiología y sus posibles vías terapéuticas.

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO

Tras conocer el papel de las enfermedades neurodegenerativas y el papel del gen *TP53* como biomarcador se propone la hipótesis de que el gen *TP53* podría jugar un papel crucial en el proceso de neurodegeneración, y por lo tanto podría ser una diana terapéutica. Por ello, se planteó el objetivo de hacer una revisión de ese papel de *TP53* como biomarcador en la neurodegeneración y conocer las diferentes vías terapéuticas para los procesos neurodegenerativos.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para conocer la intervención del gen *TP53* en las enfermedades neurodegenerativas se realizó una revisión de la literatura científica ya existente.

Se empleó una técnica de búsqueda de información en diferentes bases de datos para encontrar literatura actualizada y relevante. Las bases de datos que se utilizaron fueron: PubMed, SciELO, Cuiden, Google Academics, y Dialnet.

Antes de comenzar la búsqueda, se revisaron los tesauros en Medical Subject Headings (MeSH) y en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) para encontrar términos disponibles en las bases de datos. Las palabras clave utilizadas para llevar a cabo la búsqueda fueron gen *TP53*, neurodegeneración o neurodegeneration en inglés y ruta terapéutica, además en la búsqueda se introdujeron palabras referentes a enfermedades en concreto como Alzheimer, Parkinson y enfermedad de Huntington. Se combinaron estas palabras clave utilizando los operadores booleanos AND/Y, y OR/O para crear las distintas ecuaciones de la búsqueda.

Se siguieron una serie de criterios de inclusión y de exclusión para el cribado de la información obtenida. Los criterios de inclusión para la selección de artículos adecuados fueron que tuvieran una antigüedad máxima de 20 años (su fecha de publicación no fuese previa a 2003), estuviesen escritos en español o inglés y estuviesen relacionados con el gen *TP53* y su implicación en las enfermedades neurodegenerativas. No se llevaron a cabo restricciones respecto al diseño del estudio. Por otro lado, se llevaron a cabo criterios de exclusión, descartando aquellos que tuviesen una fecha de publicación previa a 2003, los escritos en un idioma que no fuese ni español ni inglés, también se descartaron aquellos que estaban incompletos o no se podía acceder a ellos de manera gratuita.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1 se presenta un esquema que muestra los artículos seleccionados después de aplicar los criterios de exclusión y llevar a cabo las distintas fases de la búsqueda descritas anteriormente. Finalmente se han incluido 25 artículos.

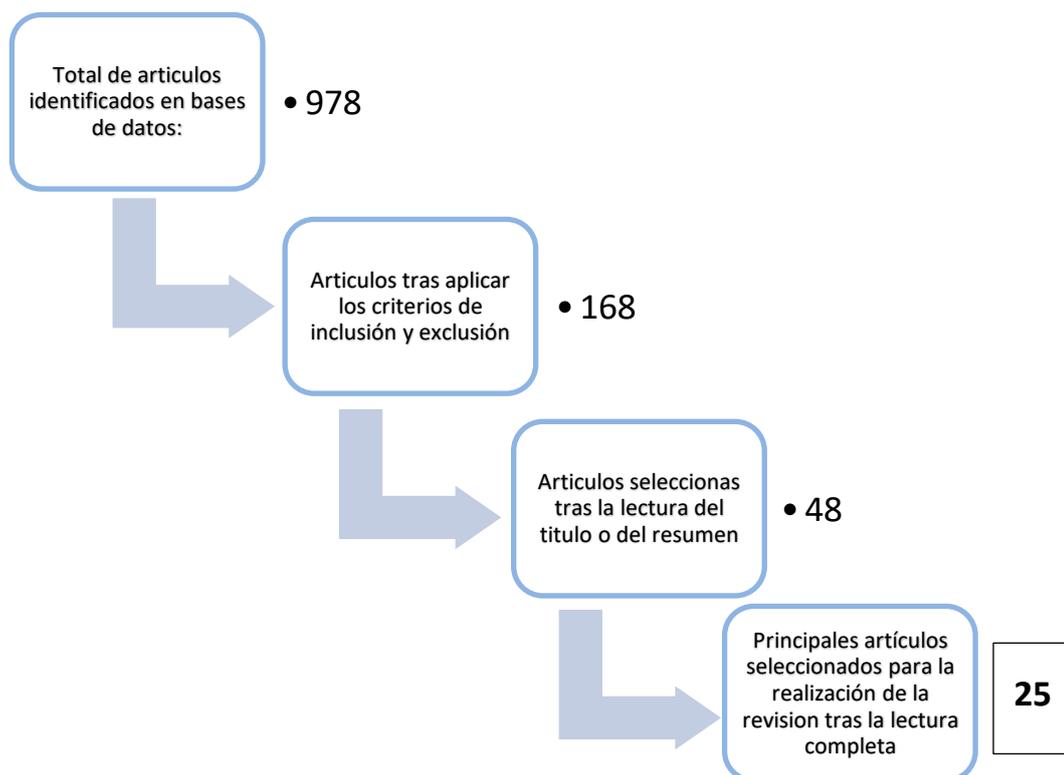


Figura 1. Diagrama de flujo bibliográfico que indica los artículos seleccionados para la revisión

#### 4.1. LA PROTEÍNA P53

La proteína p53 fue descubierta en 1979, y se llamó así debido a su masa molecular de 53 kilodaltons (kDa), se trata de una proteína que puede participar en la tumorigénesis, que consiste en el proceso mediante el cual las células normales se convierten en células cancerosas. Posteriormente, se descubrió que además actuaba como supresor tumoral, siendo denominado “el guardián del genoma” <sup>(9)</sup>.

Más tarde, se demostró que tiene actividad como un factor de transcripción que se encarga de regular múltiples genes implicados en vías celulares como la reparación del ADN, el control del ciclo celular, el metabolismo celular y la senescencia, activando cascadas de señales descendentes. La apoptosis o la respuesta al estrés son procesos fisiológicos del organismo, sin embargo, si tiene lugar una alteración se convierten en un factor determinante en enfermedades neurodegenerativas o cáncer. Es por ello, que la formación correcta de este gen, *TP53*, es crucial, ya que algún cambio en la conformación puede dar lugar a errores en su estructura, produciéndose un desdoblamiento de esta y alteraciones en el funcionamiento <sup>(10)</sup>.

Respecto a su estructura, p53 está formado por 5 dominios: el dominio central mediante el cual se une al ADN, este es el dominio funcional primario de p53 que se encarga de identificar y unirse a secuencias específicas de ADN en genes diana, llevando a cabo la transcripción de conjuntos de genes responsables de diferentes funciones biológicas; un dominio de trans – activación N-terminal, con una región rica en prolina, que está implicado en la activación transcripcional de p53; el dominio de tetramerización, que contribuye a la estabilidad de los complejos; y un dominio básico C – terminal, que estabilizará la formación de complejos p53-ADN estimulando a que se produzcan cambios en la forma del dominio central, también se trata del sitio específico en el que se llevan a cabo las modificaciones postraduccionales de p53, donde se incluyen la fosforilación, proceso mediante el cual se oxidan las moléculas; acetilación, reacción química que consiste en la adhesión de una molécula o grupo acetil a otras moléculas pudiendo alterar la manera de actuar de ciertas proteínas en el organismo; ubiquitinación, que consiste en la esencia de la señal que el sustrato de una reacción necesita para su regulación; metilación, otra reacción que tiene lugar en el cuerpo en la que un grupo metilo se une al ADN, proteínas u otras moléculas; sumoilación, y neddilación, que consisten en una modificación de

proteínas que se produce mediante la adición de otras proteínas; relacionándose estos cambios con la estabilidad y la actividad funcional del gen. Todos estos dominios están coaligados con la función reguladora transcripcional o postranscripcional del gen <sup>(11,12)</sup>.

Por lo tanto, la proteína p53 se puede definir como una diana clave en procesos neuroprotectores, es por ello por lo que su alteración, especialmente en el núcleo neuronal, evita que se active como factor transcripcional, frenándose la secuencia de los procesos que favorecen la apoptosis tras la isquemia neuronal. Son estos precursores los que definen la función reguladora en los mecanismos neuroprotectores <sup>(13)</sup>.

#### 4.2. EL GEN *TP53* EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas son responsables de un grave problema de salud pública a nivel mundial, se trata de un conglomerado de enfermedades con una alta prevalencia, estimándose en 46 millones de personas en el mundo actualmente que padecen algún trastorno de este tipo. Las principales características de estas patologías son un deterioro progresivo y generalmente irreversible de las células del sistema nervioso central, llegando a generar demencia, donde se produce un deterioro cognitivo, viéndose afectadas la memoria, función ejecutiva y habilidades personales, principalmente, limitándose así las actividades básicas de la vida diaria de estos pacientes <sup>(14)</sup>.

Una de las causas principales de las enfermedades neurodegenerativas es la disminución del número de células en poblaciones neuronales. Es la sobreactivación de receptores del neurotransmisor glutamato y pertenecientes a su familia lo que origina los procesos de muerte celular en neuronas y células gliales conociéndose esto como excitotoxicidad, desencadenándose las cascadas excitotóxicas en las dendritas postsinápticas, provocando su muerte o siendo difusoras de señales hacia el soma para provocar la muerte celular <sup>(15)</sup>, estos sucesos son relevantes en enfermedades neurodegenerativas ya que provocan una reducción de células colinérgicas en el hipocampo, amígdala y corteza en la EA, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y ganglios basales en la EP, en la EH serán las neuronas de los ganglios basales y del tálamo las afectadas <sup>(16)</sup>.

Los procesos apoptóticos, desencadenantes de enfermedades neurodegenerativas, son procesos activos, en los que se lleva a cabo una síntesis proteica sufriendo la célula una condensación nuclear y citoplasmática. Durante la apoptosis se revelan cambios morfológicos como condensación de la cromatina, desintegración nuclear y disminución de su tamaño, se compacta el citoplasma y los orgánulos (excepto mitocondrias y ribosomas), se producen alteraciones en el citoesqueleto y la membrana adquiere un aspecto elástico, sin llegar a romperse. Al final del proceso se fragmenta el ADN y se forman cuerpos apoptóticos (fragmentos nucleares recubiertos de membrana), que serán fagocitados sin provocar reacción inflamatoria. Actualmente, los mecanismos bioquímicos que participan en la apoptosis se encuentran en investigación, pero si se ha demostrado que ciertos oncogenes y genes supresores de tumores influyen en este mecanismo <sup>(17)</sup>.

Uno de los genes protagonistas en esta apoptosis es el mencionado gen *TP53*, desencadenando estos procesos por el estímulo excitotóxico. Hay estudios que han demostrado su participación en la excitotoxicidad, donde se ha visto anulada la expresión de p53, tanto en condiciones *in vivo* como *in vitro* <sup>(13)</sup>.

Por otro lado, a lo largo de los años se han definido numerosos reguladores de *TP53*, siendo uno de los más importantes y el principal regulador de la proteína p53 la E3 ubiquitina ligasa *MDM2*, cuando se encuentra en condiciones fisiológicas es la encargada de mantener los niveles óptimos de p53, mediante los procesos de ubiquitinación y degradación del proteosoma. Sin embargo, cuando la situación celular no es óptima y existen procesos como la isquemia celular se produce una estabilización y acumulación de p53, teniendo lugar la apoptosis celular. Es por ello, por lo que *MDM2* juega un papel importante en la regulación de los niveles de p53, llevando a cabo una función primordial en la neuroprotección, ya que tanto *TP53* como *MDM2* participan en un bucle de retroalimentación negativo, siendo *TP53* el gen que regula *MDM2*, observándose en condiciones de activación transcripcional un elevado incremento de este regulador negativo, *MDM2*, ocurriendo lo mismo a la inversa <sup>(13)</sup>.

Debido a esta responsabilidad del gen *TP53*, se puede decir que tiene un papel clave en la patogénesis de la neurodegeneración cerebral, siendo un factor clave en la etiología y desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas <sup>(18)</sup>.

#### 4.2.1. Enfermedad de Alzheimer

La EA es considerada una de las principales y más frecuentes causas de demencia. Es un proceso neurodegenerativo cuya etiología es aún incierta y unos síntomas y patogenia que no se conocen con exactitud, afecta principalmente a mayores de 65 años, provocando mayoritariamente pérdida progresiva de memoria <sup>(14)</sup>.

La patogénesis de la neurodegeneración en la EA aun es ambigua, y no se conoce con exactitud lo que provoca el inicio de la enfermedad, aunque se ha llegado a un consenso que determina, que se produce una afectación cerebral tanto funcional como estructural que da lugar a una pérdida neuronal. Este proceso se asocia con eventos en los que se ve implicado el péptido  $\beta$ -amiloide <sup>(10,14)</sup>.

En pacientes con EA mediante estudios se han definido en múltiples secciones del cerebro niveles elevados de p53 respecto a individuos sanos, siendo la acumulación de  $\beta$ -amiloide lo que provoca la inducción de la apoptosis dependiente de p53, ya que induce la muerte neuronal por la estabilización de la proteína X asociada a Bcl-2 que se codifica por el gen *BAX* (*Bax*) <sup>(10)</sup>.

Además, se ha observado una inmunorreactividad de p53 en neuronas afectadas de pacientes con esta enfermedad. Por otro lado, en cerebros de animales transgénicos se ha encontrado un patrón similar que sobre expresa  $\beta$ -amiloide1-42. En estos ratones, se ha detectado una relación entre niveles elevados de p53 con expresión citoplasmática de  $\beta$ -amiloide, y con características de procesos apoptóticos como rotura de cadenas del DNA. Otros estudios en neuronas humanas establecen que el  $\beta$ -amiloide 42 intracelular tiene la capacidad de inducir apoptosis neuronal mediante p53 y *Bax* <sup>(20)</sup>.

Sin embargo, hay estudios que no relacionan la EA con p53 en este contexto, sino que defienden que p53 podría tener un papel neuro protector ante la muerte neuronal que provoca la presencia de agregados de la proteína Tau. De esta forma, p53 sería capaz de prevenir la neurodegeneración regulando genes sinápticos, ya que la expresión de estos genes podría promover una recuperación en la función sináptica, siendo esto uno de los eventos prematuros en la enfermedad que posteriormente llevan a la pérdida de funciones cerebrales <sup>(20)</sup>.

#### 4.2.2. Enfermedad de Parkinson

La EP es otro trastorno neurodegenerativo, en el que se produce la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del mesencéfalo, además de un agotamiento del neurotransmisor de dopamina en el cuerpo estriado. Respecto a la etiología responsable de estos procesos sigue sin estar clara. No obstante, se conoce bibliografía sobre algunos fenómenos etiológicos como disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y la agregación anormal de proteínas. Siendo *TP53* un gen con papel regulador en la transactivación de genes diana los cuales participan en procesos biológicos, se ha relacionado la degeneración y muerte de neuronas dopaminérgicas responsabilidad de p53 con la evolución de enfermedad de Parkinson <sup>(12)</sup>.

Estudios clínicos han demostrado que tanto la actividad como los niveles de p53 se ven incrementados en los cerebros de pacientes con EP, provocando la muerte de las neuronas dopaminérgicas y activando los cambios mitocondriales <sup>(12)</sup>.

Respecto al estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial son también procesos implicados en la EP. Esto genera 6-Hidroxidopamina (6-OHDA), se trata de un metabolito tóxico proveniente de la oxidación de dopamina, manifestándose su presencia en la orina y en el cerebro de los pacientes con esta enfermedad. La toxicidad que produce este metabolito está regulada por diferentes procesos, por la captación selectiva mediante el transportador de catecolaminas produciéndose a continuación reacciones enzimáticas o procesos de autooxidación extracelular. Cuando la 6-OHDA se encuentra en condiciones fisiológicas, se produce una oxidación rápida y no enzimática generándose en este proceso productos de degradación o especies reactivas de oxígeno (EROS). Son estos productos los que son responsables del daño mitocondrial, produciendo edema en la mitocondria y liberando las proteínas que están implicadas en las rutas apoptóticas. Bax y p53, además, han sido identificados como las proteínas proapoptóticas responsables de los procesos que se encargan de la muerte neuronal producida en la enfermedad del Parkinson. La acción proapoptótica de Bax da lugar a la creación de canales en la membrana mitocondrial externa o regula canales ya existentes. Del mismo modo, la proteína p53 lleva a cabo procesos de forma equivalente en las proteínas de la familia Bcl-2. Es por esto, por lo que múltiples estudios realizados en ratones, revelan que son precisos tanto p53 como Bax para que se lleven a cabo los procesos apoptóticos de la vía

intrínseca. Asimismo, otros estudios realizados *post-mortem* también revelan que la presencia de Bax y su desplazamiento a la membrana mitocondrial, pueden ser responsables de la muerte de las neuronas dopaminérgicas que tiene lugar en la enfermedad del Parkinson <sup>(21)</sup>.

#### 4.2.3. *Enfermedad de Huntington*

La EH es un trastorno cuya importancia recae, además de en su prevalencia, en que es un prototipo de enfermedad por expansión inestable de tripletes de DNA existiendo a su alrededor múltiples líneas de investigación sobre el papel que juegan determinadas proteínas y fragmentos de proteínas en la función celular cerebral. Sus manifestaciones clínicas engloban una serie de trastornos motores, cognitivos y de conducta, teniendo en general unos cuadros clínicos muy variables <sup>(22)</sup>.

Esta enfermedad se produce debido a una mutación de un gen que se localiza en el cromosoma 4, se encarga de codificar una proteína, la proteína huntingtina (HTT), en la cual existe una secuencia repetida de tripletes CAG, formando una cadena de poliglutaminas de longitud variable, de entre 12 y 36 en la población sana, sin embargo, en los pacientes con esta enfermedad existe un aumento del número de tripletes CAG, y por lo tanto de glutaminas, mayor de 39, existiendo una correlación inversa entre el número de repeticiones y la severidad de los síntomas de la enfermedad, a mayor número de repeticiones antes se presentan los síntomas con mayor intensidad. Existen estudios que apoyan que la proteína huntingtina mutada tiene una función proapoptótica <sup>(22)</sup>.

Desde un punto de vista funcional, la HTT es una proteína necesaria en el desarrollo embrionario para la completa formación del sistema nervioso. Es por esto, por lo que una pérdida de función normal de esta proteína puede inducir toxicidad, presentándose una pérdida neuronal y atrofia cerebral ligera, sumándose un déficit motor, provocándose así los principales síntomas de la enfermedad <sup>(23)</sup>.

Se ha estudiado también el papel del gen *TP53* en la enfermedad de Huntington. La proteína p53 interactúa con la proteína huntingtina, siendo esta codificada por el gen de huntingtina. Además, se ha demostrado que la expresión anormal de p53 puede desencadenar procesos apoptóticos en el cerebro, que produce la degeneración

neuronal de la EH <sup>(24)</sup>.

### 4.3. LAS VÍAS TERAPÉUTICAS

Respecto a las vías terapéuticas frente a enfermedades neurodegenerativas, aún se conoce poca bibliografía.

El uso de la terapia génica para tratar enfermedades neurodegenerativas como la EP y la EH es un campo de estudio prometedor. El objetivo de la terapia génica es mejorar, prevenir o detener la enfermedad mediante la modificación de genes que están relacionados con la patología. Existen varios mecanismos mediante los cuales se puede realizar esta terapia: reemplazar un gen enfermo por uno sano, inactivar un gen causante de la enfermedad o introducir en el organismo un gen modificado <sup>(25,26)</sup>.

Una de las vías terapéuticas estudiadas es la terapia génica con “dedos de zinc”, la cual consiste en una ingeniería genética que trata de reducir los niveles de la proteína Tau, cuyos niveles aumentan exponencialmente en el cerebro de pacientes con EA. La estrategia de esta terapia implica una tecnología de regulación genética denominada factores de transcripción de proteínas de dedos de cinc (ZFP-TF), que estas son proteínas que sirven de enlace con el ADN celular y se aprovechan para guiar y alterar la expresión de ciertos genes específicos; concretamente se creó para omitir la expresión del gen responsable de codificar la proteína Tau <sup>(6,27)</sup>.

En el caso de estas enfermedades, habiendo fracasado o al no haber sido efectivo el tratamiento con fármacos convencionales, la terapia génica supone un camino prometedor para ser investigada, buscando la identificación de nuevos biomarcadores que puedan conducir a nuevos tratamientos para estas enfermedades <sup>(23)</sup>.

El campo de la inmunoterapia también se está investigando como una posible vía terapéutica para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Se han llevado a cabo estudios que demuestran que el uso de inmunoterapia anti-tau podría ser efectivo para el tratamiento de estas enfermedades como EA y EP, ya que estas se caracterizan por la formación de ovillos neurofibrilares en los que está implicado esta proteína tau <sup>(28)</sup>.

Los estudios en relación con la inmunoterapia revelan que uno de los anticuerpos bloquea el inicio de la progresión de la enfermedad en ratones, ya que previenen la

formación de los ovillos neurofibrilares. Además, se ha demostrado que frena el esparcimiento de las proteínas tau patológicas a otras áreas del cerebro. Sin embargo, se ha investigado que no todos los anticuerpos anti-tau tienen la misma eficacia, pero se ha demostrado el potencial de la inmunoterapia frente a enfermedades neurodegenerativas por lo que se justifica seguir con nuevas líneas de investigación (28, 29).

Otra posibilidad terapéutica se centra en mecanismos antiapoptóticos, tratando de inhibir estos mecanismos apoptóticos responsables de las enfermedades neurodegenerativas. En esta vía antiapoptótica se puede inducir la inhibición, de forma genética o farmacológica, del gen supresor *TP53*. Sin embargo, debido a las acciones antineoplásicas o supresoras de tumores de este gen, se hacen lógicos pensamientos que afirman la problemática de esta línea de terapia. Por ello, tiene importancia indicar que ambas acciones del gen (la función protectora frente a neurodegeneración y la carcinogénesis) están relacionados con el pH celular. Un aumento del pH se relaciona principalmente con la carcinogénesis, por el contrario, un pH ácido promueve la apoptosis celular. De esta forma se revela que un equilibrio ácido-base de la célula, ya sea en un proceso tumoral o degenerativo, es el mecanismo molecular esencial que describe la actividad del gen *TP53* (30).

En la EH y otras enfermedades neurodegenerativas, los niveles anormales de proteína huntingtina pueden ser un objetivo terapéutico potencial para tratar la enfermedad. Hay investigaciones en curso que buscan comprender como la proteína huntingtina se desestabiliza y contribuye a la patología del sistema nervioso central. Se espera que la identificación de vías terapéuticas que implican la modulación de los niveles de huntingtina a través de enfoques farmacológicos, como pequeñas moléculas, anticuerpos y oligonucleótidos, puedan mejorar los síntomas de pacientes afectados por enfermedades neurodegenerativas. La investigación en este campo es activa, y se espera que el desarrollo de terapias que se dirijan a la proteína huntingtina pueda mejorar la calidad de vida de estos pacientes (22, 31, 33).

#### 4.4. APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El conocimiento del rol del gen *TP53* en enfermedades y vías terapéuticas tiene varias aplicaciones en la práctica clínica. La detección de mutaciones del gen *TP53*, puede ser útil para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas y para la identificación de pacientes con un mayor riesgo.

Además, se está investigando el uso de terapia génica para aumentar o disminuir la expresión de la proteína p53 y así modificar su actividad frente a la enfermedad. Por otra parte, también se están investigando medicamentos que puedan ayudar a regular la actividad de p53 en el cerebro, lo cual podría proporcionar una vía terapéutica más en las enfermedades neurodegenerativas. Se espera que estos enfoques puedan proporcionar nuevas rutas terapéuticas y aplicaciones clínicas para el tratamiento de estas enfermedades en el futuro.

Todo ello, abre nuevas líneas de investigación sobre el gen *TP53* que incluyen la investigación sobre la regulación de la proteína p53 en relación con la proteína huntingtina en la EH, cómo las mutaciones en la proteína huntingtina pueden afectar la regulación de la proteína p53 en otras enfermedades neurodegenerativas, y cómo la regulación de la proteína p53 puede proteger contra la degeneración neuronal en enfermedades como EP y EA. La modulación de los niveles de p53 puede proporcionar una vía terapéutica para tratar enfermedades neurodegenerativas; la terapia génica puede utilizarse para transferir genes que codifican proteínas beneficiosas para el cerebro y cómo esto podría utilizarse en el tratamiento de la EH y otras enfermedades neurodegenerativas.

Estas son solo algunas de las nuevas líneas de investigación sobre el gen *TP53* en enfermedades neurodegenerativas. La investigación en este campo es activa, y se espera que estas áreas de investigación puedan proporcionar nuevas vías terapéuticas para tratar enfermedades neurodegenerativas en el futuro.

#### 4.5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Durante el desarrollo del proyecto y la búsqueda de información se encontraron unas limitaciones relevantes. La más destacada es, pese a que existe abundante bibliografía

sobre el gen *TP53*, la relación entre el gen *TP53* y las enfermedades neurodegenerativas todavía es algo desconocido y se encuentra en vías de investigación. Además, las vías terapéuticas en relación con estas enfermedades son algo novedoso e innovador, por lo tanto, todavía no se conoce la verdadera eficacia y alcance de estas terapias. Respecto a las fortalezas del trabajo, observamos que, aunque todavía se está estudiando las acciones de este gen, en los últimos años han aumentado exponencialmente los estudios con relación al tema de este trabajo.

## 5. CONCLUSIÓN

Es clave conocer el papel que juega el gen *TP53* en las diferentes enfermedades neurodegenerativas para poder actuar e intentar contrarrestar su evolución. En este sentido, se están abriendo nuevas vías terapéuticas basadas, por ejemplo, en el control de la expresión de la proteína p53.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Garcés M. Estudio de las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Universidad Complutense de Madrid; febrero de 2016. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/43893/1/Informe%20NeuroAlianza%20Completo%20v.51.pdf>
2. Vergara Dagobeth E. Enfermedades neurodegenerativas y cáncer: hipótesis de su relación inversa en el envejecimiento. Revisalud Unisucre [Internet]. 2014;2(1). [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24188/23394072.v2.n1.2014.126>
3. Sánchez Ochoa G, Cuello Almarales D, Almaguer Mederos LE. Acortamiento de telómeros en enfermedades neurodegenerativas: implicaciones terapéuticas. Revista Habanera de ciencias médicas [Internet]. Octubre de 2020; [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3144>
4. Arango SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. Revista facultad nacional de [Internet]. julio de 2011;30(1):76–82. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>
5. Beas Zarate C, Ureña-Guerrero ME, Rivera Cervantes MC. Excitotoxicidad y Cognición en Enfermedades Neurodegenerativas: Aspectos Básicos, Clínicos y Sociales [Internet]. Universidad de Guadalajara; 2010. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/47736657>
6. Pernaute RS. Terapia celular en enfermedades neurodegenerativas: perspectiva desde el modelo experimental de enfermedad de Parkinson. Neurología [Internet]. 2003;18(7):355–6. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://sid-inico.usal.es/docs/F8/ART13593/terapia\\_celular\\_enfermedades\\_neurodegenerativas\\_parkinson.pdf](https://sid-inico.usal.es/docs/F8/ART13593/terapia_celular_enfermedades_neurodegenerativas_parkinson.pdf)
7. Teixidó DB. Las vías terapéuticas para la enfermedad de Huntington [Internet]. Blog de Uniteco. Uniteco; 2022 [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.unitecoprofesional.es/blog/vias-terapeuticas-enfermedad-huntington/>
8. Sáenz de Pipaón RL. Programa de enfermedades neurodegenerativas. Anales SIS [Internet]. 2001;24(3):49–76. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6670261>
9. Szybinska A, Lesniakx, L. P53 Dysfunction in Neurodegenerative Diseases - The Cause or Effect of Pathological Changes? Aging and disease [Internet]. 2017;8(4):506–18. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2016.1120>
10. Wolfrum P, Fietz A, Schnichels S, Hurst J. The function of p53 and its role in Alzheimer's and Parkinson's disease compared to age-related macular degeneration. frontiers in ne [Internet]. 2022;16. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2022.1029473/full>

11. Zamudio-Arroyo JM, Peña-Rangel MT, Riesgo-Escovar JR. La ubiquitinación: un sistema de regulación dinámico de los organismos. TIP [Internet]. 2012;15(2):133–41. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-888X2012000200006&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2012000200006&lng=es).
12. Luo Q, Sun W, Wang Y-F, Li J, Li D-W. Association of p53 with neurodegeneration in Parkinson's disease. Parkinsons Dis [Internet]. 2022. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/6600944>
13. Pérez RV. El complejo MDM2-P53 es esencial en la tolerancia isquémica neuronal inducida por el preconditionamiento [Internet]. Universidad de Salamanca; 2019. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10366/140567>
14. E. Navarro Merino MA, Conde Sendin JA. Villanueva Osorio. Enfermedad de Alzheimer. Programa de formación médica continuada. Febrero de 2015;4306–15. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.01.002>
15. Del Pilar Rueda A, Enríquez LF. Una revisión de técnicas básicas de neuroimagen para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. Revista biosalud [Internet]. 2018;17(2):59–90. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17151/biosa.2018.17.2.5>
16. Gómez-Lázaro M, Fernández-Gómez FJ, Jordán J. The role of protein p53 in neurodegenerative processes throughout the 25 years of its history. Revista de neurología [Internet]. 2004;39(3):243–50. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/8424945>
17. Jordán J. Apoptosis: muerte celular programada. Offarm [Internet]. junio de 2003;22(6):100–6. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-apoptosis-muerte-celular-programada-13049112>
18. Ganén Prats I, Martínez Núñez E. Vínculos del antioncogen p53 con algunos procesos y enfermedades. Revisión bibliográfica. Revista información científica [Internet]. 2002;36(4). [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1638/3053>
19. Canedo Antelo M. Interacción entre quinasas y moléculas apoptóticas en la muerte oligodendroglial excitotóxica [Internet]. Universidad del País Vasco; 2016. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/19032/TESIS\\_CANEDO\\_ANTELO\\_MANUEL.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/19032/TESIS_CANEDO_ANTELO_MANUEL.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
20. Lapresa R. El polimorfismo humano ARG72PRO de Tp53 condiciona la susceptibilidad neuronal al  $\beta$ -amiloide [Internet]. Universidad de Salamanca; 2016. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/157586>
21. Gómez Lázaro M, Galindo M, Fernández Gómez FJ, Jordán J. Implicación farmacológica de la mitocondria en las rutas celulares y moleculares relacionadas con

- la enfermedad de Parkinson: premio Amirall 2004 [Internet]. 2005. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/41661909f>
22. García de Yebénes J, Hernández J, Cantarero S. Progresión de la enfermedad de Huntington. En: Enfermedades neurodegenerativas [Internet]. Farmaindustria; 2002. 85–99. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/segovia-neurodegenerativas-01.pdf>
  23. Hernández IH. Papel del factor de transcripción ATF5 en la enfermedad de Huntington [Internet]. Universidad autónoma de Madrid; 2018. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/686794/hernandez\\_hernandez\\_ivo.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/686794/hernandez_hernandez_ivo.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  24. Jordán J. Avances en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Offarm [Internet]. 2003;22(3):102–14. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-avances-el-tratamiento-enfermedades-neurodegenerativas-13044457>.
  25. Terapia génica: ¿El futuro tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas? [Internet]. Clínic Barcelona. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/terapia-genica-el-futuro-tratamiento-de-las-enfermedades-neurodegenerativas>
  26. Flickr S en. Novedades de la ciencia: La terapia génica para enfermedades neurodegenerativas raras resulta prometedora [Internet]. <https://espanol.nichd.nih.gov/>. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://espanol.nichd.nih.gov/noticias/prensa/041923-terapia-genica>
  27. La terapia génica con “dedos de cinc” puede ayudar a tratar la enfermedad de Alzheimer, según un estudio en animales [Internet]. Massachusetts General Hospital. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.massgeneral.org/es/noticias/neurologia/terapia-genica-con-dedos-de-cinc-puede-ayudar-a-tratar-el-alzheimer>
  28. ¿La inmunoterapia anti-tau podría servir para tratar enfermedades neurodegenerativas? [Internet]. Ucb-iberia.com. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ucb-iberia.com/Sala-de-Prensa/Magazine/la-inmunoterapia-anti-tau-podria-servir-para-tratar-enfermedades>
  29. Ginestal López RC. Inmunoterapia en enfermedades neurológicas, presente y futuro. Farmacia ho [Internet]. 2018;42(6):251–60. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7399/fh.11031>
  30. Harguindey S. Apoptosis y antiapoptosis en cáncer, Alzheimer y procesos neurodegenerativos: ¿una dialéctica de contrarios? Nuevo abanico de posibilidades terapéuticas y peligros potenciales. oncología [Internet]. 2004;27(10):27–37. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0378-48352004001000002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004001000002)

31. Rivera-Krstulovic C, Durán-Antioz C. La respuesta a proteínas mal plegadas como blanco terapéutico en la enfermedad de Alzheimer. Revista Médica de [Internet]. 2020;148(2):216–23. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872020000200216](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000200216)
32. Meza U, Romero Méndez C, Sánchez Armáas S, Rodríguez Menchaca AA. Participación de rafts en enfermedades neurológicas. Neurolo [Internet]. 2021; [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2021.01.008>
33. ZonaIT. Identificada una diana terapéutica para la enfermedad de Huntington [Internet]. Biotech-spain.com. [citado el 23 de mayo de 2023]. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://biotech-spain.com/en/articles/identificada-una-diana-terap-utica-para-la-enfermedad-de-huntington/>