

TRABAJO FIN DE GRADO

**“INFLUENCIA DE MUTACIONES EN EL GEN *TP53*
EN EL PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE
PATOLOGÍA NEURODEGENERATIVA”**



Alumno: Javier Maldonado Ferrer

Tutor: Ricardo Usategui Martín

ÍNDICE

1. Introducción	3
1.1 Patología neurodegenerativa	3
1.2 Factores genéticos de las enfermedades neurodegenerativas	3
1.3 Gen <i>TP53</i>	4
2. Hipótesis y objetivo	5
3. Metodología.....	6
4. Resultados y discusión	6
4.1 Polimorfismos de <i>TP53</i> e ictus	8
4.2 Polimorfismos de <i>TP53</i> y Enfermedad de Alzheimer	12
4.3 Polimorfismos de <i>TP53</i> y Demencia Frontotemporal	14
4.4 Polimorfismos de <i>TP53</i> y Enfermedad de Huntignton	15
4.5 Polimorfismos de <i>TP53</i> y Esclerosis Lateral Amiotrófica	16
5. Conclusiones	17
6. Bibliografía	18

Resumen

En diferentes enfermedades como los ictus, Enfermedad de Alzheimer, Demencia Frontotemporal, Enfermedad de Huntington o Esclerosis Lateral Amiotrófica los procesos neurodegenerativos son responsables de su patogenia. En estos procesos se produce la muerte celular por apoptosis lo que lleva a una limitación importante para la vida.

La proteína p53 regula la transcripción de factores que participan en la apoptosis y se ha visto que sus niveles están elevados en las neuronas de estas patologías. Existen dos polimorfismos de la proteína una con arginina y otra con prolina en el codón 72. La variante que posee arginina tiene un poder mayor para inducir a la apoptosis por lo tanto puede afectar considerablemente al desarrollo de esas enfermedades.

Vemos como el polimorfismo con arginina está relacionado con una mayor repercusión funcional, mayor volumen de infarto y de cavidad residual que el otro polimorfismo y la neovascularización después del ictus es mayor en los pacientes con prolina. En cuando a la Enfermedad de Alzheimer se ha comprobado que la variante arginina se produce una mayor neurotoxicidad por el beta amiloide variante prolina. En la Enfermedad de Huntington se describe el fenotipo Arg/Arg como un factor de riesgo para la enfermedad. En pacientes con Demencia Frontotemporal se ha visto que el fenotipo con prolina se relaciona con una edad de aparición menor. En la esclerosis Lateral Amiotrófica los niveles de p53 están elevados pero no se ha encontrado relación con los polimorfismos.

1. Introducción

1.1. Patología neurodegenerativa

Se define como neurodegeneración al proceso por el cual las células del sistema nervioso degeneran y mueren progresivamente resultando en una pérdida de las funciones cognitivas y motoras, lo que conlleva a una limitación importante para llevar a cabo las actividades de la vida cotidiana. (1)

En diferentes patologías como la Enfermedad de Alzheimer (EA), la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), Enfermedad de Parkinson (EP), Enfermedad de Huntington (EH), Demencia Frontotemporal (DF) (2) y los accidentes isquémicos cerebrales (3) entre otras se produce una pérdida de poblaciones neuronales por neurodegeneración.

La clínica de estas enfermedades es crónica y progresiva y no se conoce tratamiento curativo en la actualidad para ninguna de ellas, los tratamientos únicamente son capaces de controlar su sintomatología y enlentecer su progresión pero el desenlace tristemente es conocido para todas ellas.

Aunque la clínica predominante en ellas es diferente, por ejemplo, la pérdida de memoria en EA, el temblor en EP o la disfunción motora en la ELA, el proceso subyacente es el mismo para todas ellas, la degeneración neuronal, sólo cambia el lugar del sistema nervioso central en la que se produce.

1.2. Factores genéticos de las enfermedades neurodegenerativas

La genética juega un papel importante en la neurodegeneración; ya que se ha comprobado, que ciertos genes están relacionados con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas; como la EA, EP y la EH.

Por ejemplo, se ha descubierto que ciertas mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (APP) y los genes presenilina 1 y 2 están relacionados con un mayor riesgo de desarrollar la EA (4). Del mismo modo, se sabe que ciertas mutaciones en los genes *SNCA* y *LRRK2* están relacionadas con la EP (5) y la EH se produce por repetición de codones CAG que acaban produciendo una proteína anormal que favorece el desarrollo de la enfermedad (6). Las diferentes mutaciones mediante la alteración del correcto funcionamiento proteico acaban produciendo la disfunción de la fisiología celular, produciendo su muerte y con ello aumentando la progresión de la enfermedad. Además, la expresión de ciertos genes está involucrada en la respuesta celular a la lesión neuronal, incluida la neuroinflamación (7) y la muerte

celular programada. La regulación anormal de estos genes puede contribuir a la neurodegeneración (8).

1.3. Gen *TP53*

El gen *TP53* también conocido como el “guardián del genoma” debido a que codifica para la proteína p53 que tiene un papel vital en la supervivencia celular ya que, ante estímulos dañinos para la célula es capaz de detener el ciclo celular para reparar los daños o conducir a la célula a la muerte celular programada y así evitar que los daños pasen a las siguientes generaciones celulares.

La proteína p53 funciona como regulador transcripcional, está compuesta por 393 aminoácidos en cinco dominios (figura 1). El dominio N-terminal activa genes inducidos por p53. El dominio central facilita la unión de p53 con el ADN y el dominio de tetramerización facilita la interacción de los monómeros de p53 para la formación de tetrámeros capaces de regular la expresión génica. Los productos de los genes inducidos tienen numerosas funciones tales como la detención del ciclo celular (CDKN1A, MIR34A, etc.), senescencia (CDKN1A, PAI1, etc), apoptosis (PUMA, BAX, etc.), y procesos metabólicos (TIGAR, SCO2, GLS2, etc.) (9).

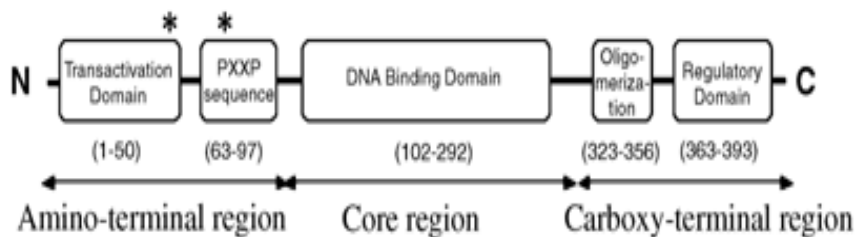


Figura 1 Dominios funcionales de la proteína p53. Las regiones donde se encuentran los polimorfismos en el codón 47 y 72 se marcan con un asterisco (5).

El gen *TP53* se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p 1.3), consta de 11 exones de los cuales el exón 1 es no codificante, el 2 contiene 2 puntos de inicio de transcripción y el 11 el de fin de transcripción (10). Se conocen una gran cantidad de mutaciones del gen estudiadas en los procesos de carcinogénesis ya que más del 50% de los cánceres presentan mutaciones somáticas del gen (11).

Los polimorfismos son diferentes de las mutaciones patógenas que provocan enfermedad, porque éstos producen un fenotipo no discernible de la normalidad. Sin embargo, éstos pueden afectar la función del gen y pueden predisponer a la enfermedad aun sin alteración de la estructura de la proteína codificada por dicho gen.

Gran cantidad de polimorfismos en el gen se han encontrado en las regiones no codificantes la mayoría de ellas son “single nucleotide polymorphism” (SNP) que afectan a una sola base. De todos los polimorfismos encontrados en el gen *TP53*, solo 6 se han encontrado en la región codificante y de éstos únicamente dos producen un cambio en algún aminoácido (11). Estos dos son Arg72Pro *TP53* y Pro47Ser *TP53* en el exón 4. Pro47Ser es un polimorfismo poco frecuente, el cambio de prolina (Pro) por serina (Ser) hace que sea un peor sustrato para la fosforilación y en consecuencia disminuye su capacidad para inducir a la apoptosis(11). El polimorfismo Arg72Pro *TP53*, en el que se intercambia una arginina (Arg) por Pro, es un polimorfismo muchos más frecuente (figura 2). Cuando el alelo Arg72 se encuentra en homocigosis produce un aumento de la apoptosis de 15 veces sobre el alelo Pro72 esta alta capacidad inductora de apoptosis del alelo Arg72 se debe en parte a su ubicación mitocondrial lo que hace posible que *TP53* tenga una interacción directa con la proteína BAK proapoptótica (12). Debido a esta alta capacidad inductora de apoptosis se cree que aumenta los procesos neurodegenerativos, es por ello que se han hecho más estudios para este polimorfismo y en esta revisión solo se hablará de él.

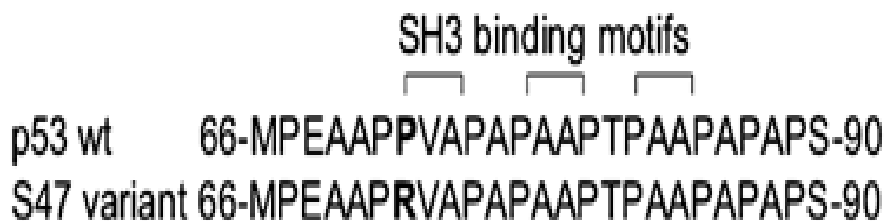


Figura 2 Secuencia de aminoácidos de la variante polimórfica Arg72Pro, los dominios señalados como “SH3 binding motifs” (PXXP) se cree que tienen relación con la capacidad de p53 de inducir mejor a la apoptosis (5).

2. Hipótesis y objetivo.

Las patologías neurodegenerativas están aumentando gradualmente debido al envejecimiento de la población y actualmente hay poco conocimiento sobre su diagnóstico precoz y prevención. Con este estudio se pretende arrojar información con

el objetivo de mejorar su diagnóstico precoz y así intentar frenar su progresión precozmente.

Nuestra hipótesis fue que puede existir una relación entre la fisiopatología y evolución de estas enfermedades y la presencia de polimorfismos en el gen *TP53*.

Por ello, el objetivo principal de este trabajo fue hacer una revisión de la información disponible que relacione las distintas patologías mediadas por neurodegeneración con los polimorfismos del gen *TP53*.

3. Metodología

Para llevar a cabo la presente revisión bibliográfica se han utilizado bases de datos como son Pubmed o Elsevier, libros sobre fisiopatología, revistas de divulgación científica o webs de sociedades científicas. La bibliografía revisada se ha basado en:

- El proceso de neurodegeneración.
- Gen *TP53* y su influencia en la neurodegeneración.
- Polimorfismos del gen *TP53*.
- Distintas enfermedades neurodegenerativas y la relación encontrada con el polimorfismo *TP53* Arg72Pro.

Las búsquedas se han realizado basándose en los siguientes términos “neurodegeneration” “*TP53* + neurodegeneration” “ *TP53* polymorphisms” “*TP53* Arg72Pro + Stroke” “*TP53* Arg72Pro + Alzheimer’s disease” “*TP53* Arg72Pro + amyotrophic lateral sclerosis” “*TP53* Arg72Pro + Huntington disease”.

Se han incluido artículos tanto escritos en castellano como en inglés y no se ha utilizado ningún tipo de restricción temporal.

4. Resultados y discusión.

El gen *TP53* es conocido por su papel como supresor tumoral, pero también se ha encontrado que está implicado en los procesos neurodegenerativos (10). Está ampliamente documentado que los niveles y la actividad de la proteína p53 están aumentados en las enfermedades neurodegenerativas (13). Algunas de las vías biológicas implicadas en la neurodegeneración que están relacionadas con p53 son:

Estrés oxidativo: En las células las EROS están sometidos a un control estricto por parte de sistemas antioxidantes (glutación, carotenoides, catalasa entre otros) que mantienen sus niveles citoplasmáticos fuera del nivel tóxico. Cuando aumentan los niveles de EROS en el citoplasma por encima de la capacidad antioxidante, se produce el llamado estrés oxidativo que acaba produciendo la destrucción de distintos componentes celulares. El daño que producen las EROS se ha visto relacionado con apoptosis neuronal en lesiones isquémicas y en el cerebro de pacientes con EA y EP entre otras (14).

La excitotoxicidad: consiste en la muerte neuronal producida por una hiperactivación de receptores para glutamato. Se produce un aumento de calcio intracelular, que a su vez produce estrés oxidativo por el aumento de EROS y aumento de proteínas proapoptóticas. Las cadenas excitotóxicas se han observado en procesos isquémicos y enfermedades crónicas como EA, EP, ELA o EH (15).

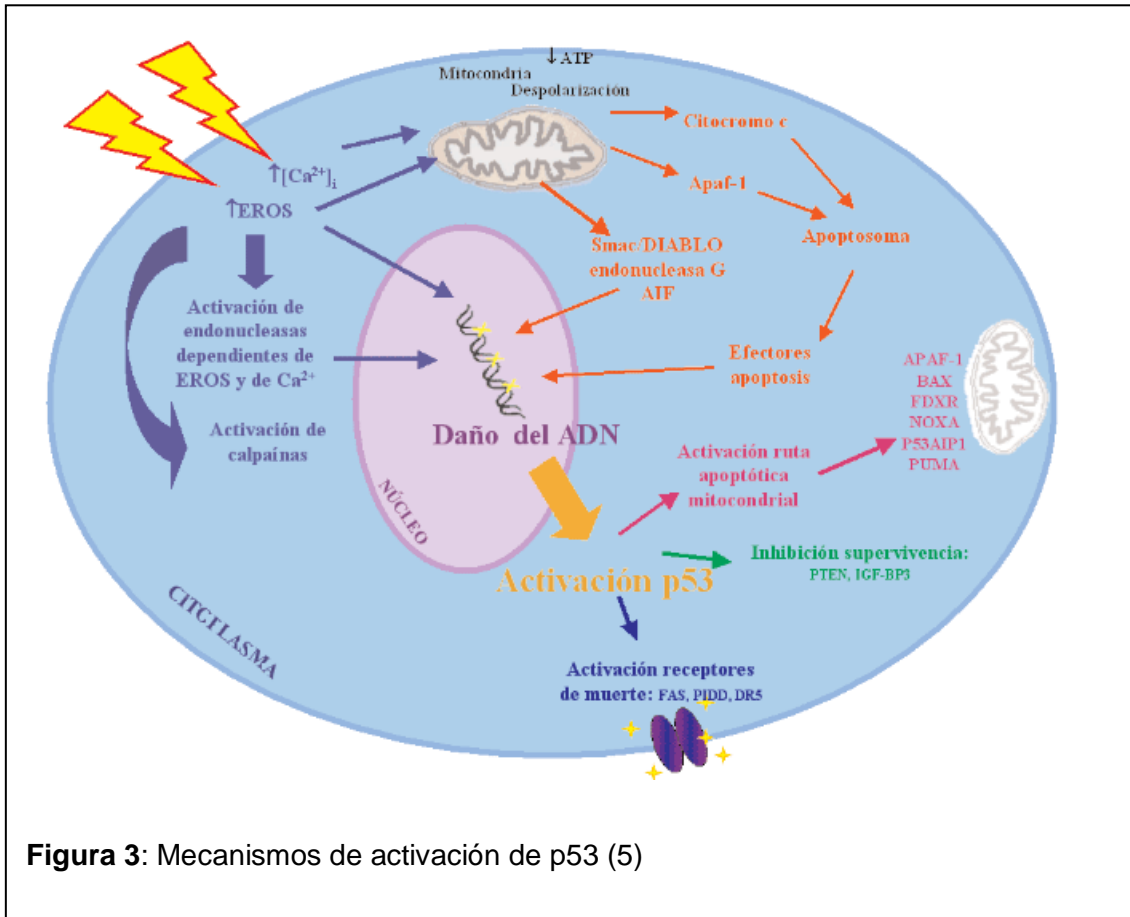
Neuroinflamación: p53 también está implicada en la respuesta inflamatoria en el cerebro. Se ha encontrado que la activación de p53 aumenta la expresión de moléculas inflamatorias y la infiltración de células inflamatorias en el cerebro (16). La inflamación crónica es una característica común de muchas enfermedades neurodegenerativas (1).

Fallo en la proteostasis: La proteóstasis es el proceso que consigue mantener la cantidad de proteínas intracelulares en la adecuada cantidad. Para ello existen diferentes mecanismos como el plegamiento de las proteínas, cambios post-traduccionales o su degradación. Si por algún mecanismo la proteostasis falla, se produce la acumulación de proteínas anormales que resulta tóxica para la célula llegando a producir su muerte. Se ha visto que p53 podría estar involucrado en la activación de la respuesta celular al estrés proteostático, que es una respuesta a la acumulación de proteínas mal plegadas conduciendo a la apoptosis (17).

Muerte celular programada: La activación de p53 desencadena la muerte celular programada, también conocida como apoptosis. La apoptosis es un proceso fisiológico en el desarrollo normal del cerebro, pero también puede contribuir a la neurodegeneración cuando se activa de forma inapropiada por ejemplo cuando aumenta la síntesis de p53. (13)

En resumen, p53 está implicado en varias vías biológicas que contribuyen a la neurodegeneración, incluyendo el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, la inflamación, la acumulación de proteínas anormales y la muerte celular programada entre otras. La

regulación adecuada de la actividad de p53 podría ser importante para prevenir o tratar enfermedades neurodegenerativas.



Sin embargo, la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas son causadas por la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. Además, muchas personas con mutaciones genéticas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas nunca desarrollan la enfermedad, lo que sugiere que otros factores, como el estilo de vida y los factores ambientales, también juegan un papel importante.

4.1. Polimorfismos de TP53 e ictus.

Los accidentes cerebrovasculares son la segunda causa de muerte a nivel mundial y la primera causa neurológica (18). Después de sufrir un accidente cerebrovascular las secuelas funcionales son impredecibles, el tamaño de la

penumbra isquémica (19) y el perihematoma (20) es importante debido a la presencia de neuronas apoptóticas en ellas. Estas son responsables de la propagación del daño cerebral después del ictus debido a su muerte retardada los días siguientes (21). En la recuperación funcional después del ictus es donde pueden entrar a jugar las variantes de p53 debido al diferente potencial para inducir a la apoptosis en las células de esas zonas.

Para comprobar si existe alguna relación entre el resultado funcional y los polimorfismos se hizo un estudio prospectivo por Gómez-Sánchez, José C et al. (22) con dos cohortes de pacientes del Hospital Universitario de Santiago de Compostela y del Hospital Germans Trias i Pujol que habían sufrido ictus isquémico o hemorragia intracraneal no traumática. En total 511 pacientes con ictus isquémico y 176 con HIC y se analizó la variante de *TP53* que portaban, si presentaban Arg o Pro en el codón 72.

La medida principal que se evaluó en estos pacientes fue el resultado funcional a los 3 meses medido según la escala Mrs, se consideraron otras variables secundarias como el volumen de infarto observado por neuroimagen y la END en ictus isquémico y para la hemorragia la cavidad residual.

Se observó que la repercusión funcional de los pacientes con genotipo Arg/Arg tenía una puntuación significativamente mayor que los pacientes con fenotipos Arg/Pro y Pro/Pro a los tres meses de haber sufrido el ictus isquémico y lo mismo ocurre en los pacientes con hemorragia intracraneal. Entre los dos genotipos con prolina no se encontraron alteraciones significativas lo que sugiere que el alelo Pro actúa de manera dominante (23).

Después de ajustar por edad, diabetes, glucosa en sangre, volumen de HIC, edema perihematoma, extensión ventricular y NIHSS al ingreso se demostró que Arg/Arg era un marcador independiente para el resultado funcional, lo que demuestra que esta variante polimórfica determina fuertemente el resultado funcional deficiente tras sufrir un ictus (22).

También se encontró que existe mayor relación de END y el volumen de infarto es mayor en los pacientes con Arg/Arg que sufrieron un ictus isquémico y en aquellos con ictus hemorrágico la cavidad residual era hasta 5 veces mayor en aquellos con esta variante (24).

Esta diferencia se debe a la capacidad aumentada de inducir a la apoptosis que tiene el polimorfismo con arginina en el codón 72 (12), este grupo investigó después el mecanismo por el cual este polimorfismo produce apoptosis y comprobaron que esto se debe a que Arg72 activa la vía apoptótica intrínseca (Figura 4). En estas células p53 se encuentra en las mitocondrias, allí se une directamente a Bcl-xL y lo inactiva de manera más potente que Pro72 p53, induciendo a la liberación de citocromo c que promueve la activación de la caspasa 9.

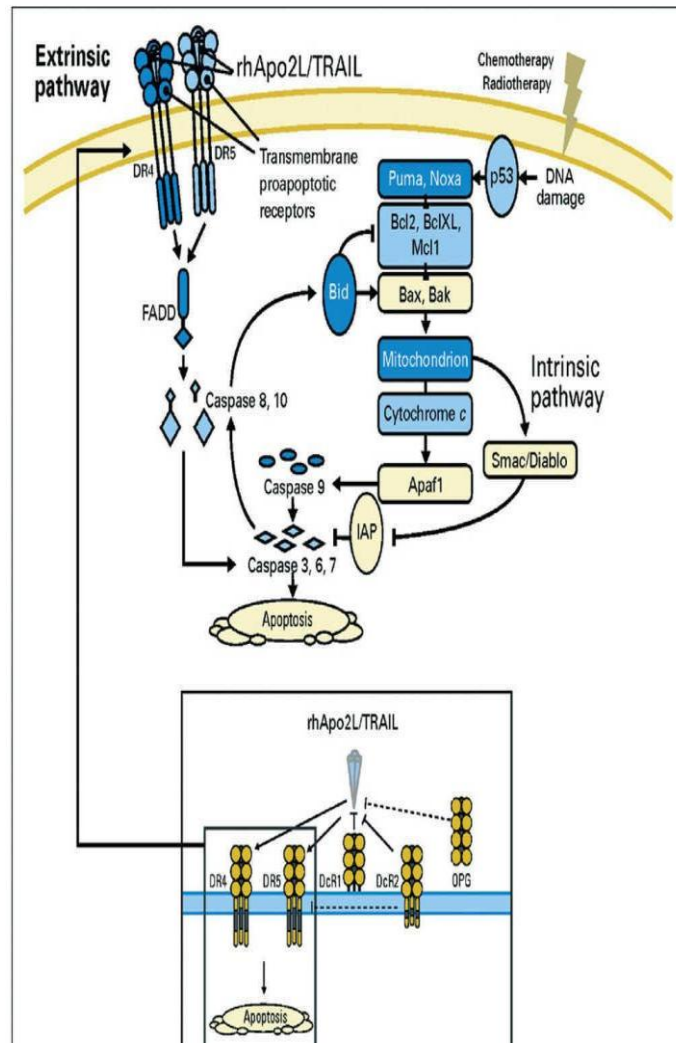


Figura 4: Vía extrínseca e intrínseca de la apoptosis. (25)

Después de sufrir un ictus, la mejoría funcional viene de la mano de la neovascularización posterior de ese área (26). La formación de nuevos vasos sanguíneos en el área infartada permite la restauración del flujo de oxígeno y nutrientes, esto permite la remodelación cerebral necesaria para recuperar la zona infartada. También la restauración del flujo contribuye a eliminar restos necróticos por la migración de macrófagos al área (27). Para la formación de nuevos vasos sanguíneos es necesaria la presencia de células endoteliales maduras y células CD34+ inmaduras, células endoteliales progenitoras. Estas células progenitoras migran de la médula ósea al lugar de la lesión y favorecen la formación de vasos de

forma directa o indirecta mediante factores de crecimiento proangiogénicos. En respuesta a la hipoxia cerebral se liberan factores como VEGF, Ang-1 o SDF-1 alfa que permite el reclutamiento de estas células en el lugar de la lesión, la diferenciación de células progenitoras y la activación de las células endoteliales maduras (28) (29) (30).

Se estudió por Rodríguez Cristina et al. (31) el resultado funcional en pacientes con ictus hemorrágico a largo plazo (6 meses) se observó que los pacientes con fenotipo Pro72 p53 con buen resultado funcional al alta lo mantuvieron y aquellos con mal resultado lo mejoraron. Sin embargo, los pacientes con alelo Arg con buen resultado se fueron deteriorando y aquellos con mal resultado empeoraron. También se midieron la cantidad de células CD34, que aunque fueron similares al ingreso, fueron aumentando significativamente ya el séptimo día post ictus en los pacientes Pro pero no en los Arg. En cuando a los niveles de VEGF, Ang-1 y SDF-1, fueron también mayores en los pacientes Pro a las 72 horas después.

Al igual que con la supervivencia neuronal (22) se ha demostrado que el polimorfismo con el residuo prolina fomenta la supervivencia de las células endoteliales maduras en la zona lesionada, en consecuencia esto permite la secreción durante más tiempo, en mayor cantidad de factores de crecimiento y una mayor neovascularización que en los pacientes con residuo arginina.

Además de haber visto como las variantes de p53 tienen un papel muy relevante en la susceptibilidad a la apoptosis después de un ictus, en la recuperación funcional y ver su papel en la neovascularización, la reparación cerebral y recuperación neurológica. También tiene una función esencial en la neuroprotección inducida por preacondicionamiento cerebral (PC) y la tolerancia isquémica. (32)

El preacondicionamiento cerebral es un fenómeno que se produce porque breves episodios de isquemia transitoria confieren protección ante una isquemia prolongada de mayor duración (33). Acercándolo a la clínica, pacientes que han sufrido ataques isquémicos transitorios (AIT) antes de un ictus ha tenido mejor resultado que aquellos que no han tenido AIT (34) (35). Existen estudios que han demostrado que el PC reduce la apoptosis, los déficits neurológicos y el volumen de infarto. (36)

Hay conocimiento de que el PC aumenta los niveles de MDM2, lo que condiciona que se desestabilice la proteína p53 y en consecuencia, se frenan los procesos apoptóticos siguientes (37). Ahora bien, no todos los polimorfismos de *TP53* interactuarían con MDM2 de la misma manera.

El grupo formado por Ramos-Araque, María E et al. (32) realizaron un estudio con cultivos neuronales que se expusieron a privación de oxígeno y glucosa en las que previamente se había reproducido el proceso de PC al exponerlas a una dosis de N-Metil-D-aspartato (NDMA) por debajo de los niveles tóxicos. Al introducir el NDMA, se produce un precondicionamiento cerebral similar al que se esperaría con una isquemia real, elevando de igual manera los niveles de MDM2. Esto ocurre de igual manera con los dos polimorfismos de Arg72Pro *TP53*. Sin embargo, comprobaron que MDM2 interacciona con las proteínas Pro72, impidiendo su estabilización y frenando el proceso de muerte celular programada pero no interacciona de igual manera con Arg72 p53 promoviendo su estabilización y permitiendo la muerte neuronal en este caso.

El similar al precondicionamiento cerebral mediante NDMA sería el símil al ataque isquémico transitorio en la clínica. El AIT proporciona neuroprotección durante el mes siguiente ante un ataque isquémico mayor (35) pero no es suficiente para asegurar el mejor pronóstico, Arg72Pro *TP53* sí que lo es. Sufrir un AIT confiere más protección en los pacientes Pro que en los pacientes Arg.

En conclusión, se podría considerar al polimorfismo Arg72Pro *TP53* con un biomarcador molecular protector para pronóstico funcional y la tolerancia isquémica en los pacientes que han sufrido un AIT.

4.2. Polimorfismos de *TP53* y Enfermedad de Alzheimer.

La EA es la forma más común de demencia en ancianos. Se trata de un trastorno neurodegenerativo con atrofia más acentuada en los lóbulos temporales y con la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Existen dos formas de EA, una familiar muy poco frecuente, de carácter autosómico dominante por mutaciones en el gen de la proteína precursora amiloide y de las presenilinas y una forma esporádica, mucho más frecuente donde entran en juego muchos más factores, tanto genéticos como ambientales. Actualmente solo se ha encontrado un gen como factor de riesgo para la EA, el alelo e4 del gen APOE (4). Este polimorfismo solo explica una parte del riesgo para EA por ello son necesarios estudios donde encontrar más factores genéticos importantes en a patogénesis de EA.

Es bien sabido que la apoptosis relacionada con p53 tiene importancia para el desarrollo de EA, existe una sobreexpresión de la misma en cerebros con EA (13) y el proceso de apoptosis que depende de ella es inducido por el Beta Amiloide y por las

presenilinas (38). Se han hecho varios estudios para comprobar si los polimorfismos de p53 tuvieran algún papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

El primero de los estudios se realizó en el año 2003 por Rosenmann et al. (39) en él se comparó un grupo de 109 pacientes judíos con EA esporádica con un grupo control de 111 pacientes judíos ancianos que se encontraban hospitalizados en centros médicos o quirúrgicos sin demencia. Ambos grupos de mismas edades. En estos se analizaron los polimorfismos Arg72Pro TP53 y también la presencia de APOE-e4, un factor de riesgo para el desarrollo de EA, el cual estaba elevado en pacientes enfermos. Tras analizar las muestras no se encontró ninguna asociación entre las variantes de p53 y EA. No se encontraron tampoco asociaciones entre las variantes y la edad de aparición de la enfermedad y la velocidad de progresión. Por último, se buscó la posible asociación entre p53 y el alelo APOE4 y se vio que era más frecuente encontrarlo en aquellos pacientes que no tenían el alelo 4, aunque la diferencia no fue significativa.

Sin embargo, en el año 2009 se hizo otro estudio por parte de Scacchi et al. (40) para arrojar algo más de información al respecto. En este caso se hizo con una muestra de 448 pacientes con EA esporádica de inicio tardío del norte de Italia y 231 sujetos sin enfermedad ni trastornos neurodegenerativos de la misma área. En el análisis se observó que ser portador del genotipo Pro/Pro p53 era un factor de riesgo con respecto a los fenotipos Pro/Arg y Arg/Arg p53. Se hizo una estratificación por el alelo APOE-e4 y en este caso se observó una asociación entre el alelo Pro y el alelo e4 dentro de los límites de significación.

Estos resultados se contradicen con el estudio realizado por Dumont et al. (12) en el que se comprobó que la variante Arg72 tenía mayor poder inductor de la apoptosis. Por ello se necesitan más estudios que pongan de manifiesto la asociación entre las variantes de p53 y la EA.

En el año 2011 se realiza otro estudio, en la Tesis Doctoral de Lapresa Ruiz de Gauna, del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (41) para estudiar los mecanismos moleculares por los que el beta amiloide genera neurotoxicidad. En el estudio se realizó un cultivo de neuronas corticales y se estimuló con el dominio activo de beta amiloide, se comprobó que BA induce la activación de la quinasa Cdk5 que a su vez estabiliza a p53 y en consecuencia la se produce la despolarización de mitocondrias y la muerte neuronal. De hecho, la ausencia de Cdk5 previene la apoptosis y el daño de la mitocondria en relación al BA por un mecanismo en el que se acumula p53 en la neurona. Al ver la implicación de ambos polimorfismos en esta

secuencia, se vio que el polimorfismo Arg es más susceptible a la neurotoxicidad por BA, esto parece ser, no por sus diferencias en el poder transcripcional (22) si no por la capacidad de la variante Arg de acumularse directamente en la mitocondria mientras que la variante Pro lo hace en el núcleo (12). En conclusión, la toxicidad por el beta amiloide se produce por la interrupción de la homeostasis mitocondrial por la interferencia con p53 estabilizada.

En el mismo trabajo se analizó la influencia de los diferentes alelos del gen APOE sobre el polimorfismo Arg72Pro *TP53*. Existen tres variantes del gen, APOE2, APOE3 y APOE4 (42), la única asociada con mayor riesgo de sufrir EA es APOE4 (43). En el estudio se comprobó que la variante APOE4 neutraliza las diferencias existentes entre las dos variantes de p53, sin embargo, esto no ocurre con las otras dos isoformas de APOE, por lo que gana mucha importancia el poder analizar estos polimorfismos de *TP53* en aquellos sujetos con negatividad para APOE4. Por tanto, deben tenerse en cuenta el polimorfismo Arg72Pro *TP53* como un posible biomarcador de riesgo para sufrir EA.

Aunque este estudio muestre la existencia de riesgo con los polimorfismos de *TP53* y EA, los otros dos trabajos anteriormente descritos muestran débil asociación entre ellos. Es necesaria la realización de nuevos trabajos que describan el efecto que pueden tener los polimorfismos y EA.

4.3. Polimorfismos de p53 y Demencia Frontotemporal.

La DF o enfermedad de Pick es un trastorno neurodegenerativo en el que se aprecia una gran atrofia neuronal en los lóbulos frontal y temporal del cerebro con cierta normalidad del resto del cerebro. Es una enfermedad con afectación más temprana respecto a otras afectando a pacientes de mediana edad. Clínicamente la forma más frecuente es una demencia lentamente progresiva con afectación conductual y de la personalidad, dificultades emocionales, desinhibición, impulsividad y conductas estereotipadas entre otras. Conforme la enfermedad avanza la apatía y la abulia se vuelven muy frecuentes. Junto a los síntomas conductuales es frecuente la existencia de fallos de la memoria reciente. En otras ocasiones puede afectarse primariamente el lenguaje, encuadrándose entonces dentro de las Afasias primarias progresivas. El tratamiento actualmente intenta paliar los síntomas frontales con antidepresivos ISRS o antipsicóticos (44).

Rosas et al. (45) estudió el efecto que pueden tener varios factores como sexo, antecedentes familiares y varios genotipos, entre ellos el polimorfismo Arg72Pro *TP53* con la edad de inicio y supervivencia en los pacientes con DF. Los sujetos eran caucásicos y no relacionados entre sí de varios países de Europa, un total de 440 sujetos con DF y se compararon con 509 sujetos no emparentados y sin enfermedad neurodegenerativa aparente.

En el análisis estadístico se apreció una asociación importante entre Arg732Pro *TP53* y la edad de inicio de los síntomas. Los portadores del alelo Pro parecen tener una edad de inicio más baja que aquellos con el Alelo Arg. Cuando se analizó la supervivencia se vio la misma asociación con los portadores Pro, mostrando una supervivencia más acortada. En cuanto a la frecuencia de enfermedad, se vio la misma frecuencia de Arg72Pro *TP53* entre los enfermos y el grupo control.

Estos resultados contradicen los obtenidos en relación con ictus y EA en los que hemos visto como el Alelo Arg es el que ofrece menos protección frente a la degeneración celular y potencia los fenómenos apoptóticos (22,31,37,41). Los autores del estudio proponen que p53 puede tener una función doble en la patogénesis de la enfermedad. Por un lado, un efecto protector, usando como ejemplo un estudio in vivo en el cual se observa como p53 protege de la degeneración sináptica en taupatías (46) y por otro lado, un efecto neurotóxico basándose en un estudio por el cual valores bajos de p53 se asocian a un mayor número de agregados proteicos clave en los procesos neurodegenerativos (47). Postulan que valores bajos de p53 disminuyen la neuroprotección y aumentan la neurotoxicidad en estas células.

Es preciso que se realicen estudios in vivo donde se compruebe los mecanismos por los que Arg72Pro *TP53* parece estar en relación con el inicio temprano y la supervivencia de pacientes con DF.

4.4. Polimorfismos TP53 y Enfermedad de Huntington

La EH es una enfermedad hereditaria del sistema nervioso producida por la expansión de tripletes CAG que codifica para la proteína huntigina (*htt*). La edad de inicio se encuentra entre los 4 y los 80 años, con los 40 años como edad de inicio de la misma. La clínica de esta enfermedad se basa en tres pilares fundamentales, el primero un trastorno del movimiento hiperkinético característico, la corea, que le da el sobrenombre de “Corea de Huntington”; el segundo deterioro cognitivo y el tercero la existencia de trastornos psiquiátricos o del comportamiento siendo frecuentes los

trastornos afectivos y existiendo un riesgo aumentado de suicidio respecto a la población actual (48). Por el momento no existe tratamiento que modifique la evolución de la enfermedad por ello conocer más factores genéticos que participen en ella sería una pieza clave.

El número de repeticiones de CAG tiene una relación inversa con la edad de comienzo, a más repeticiones, menor edad de inicio. Sin embargo, el número de repeticiones CAG no explica por sí sola la variación en la edad de inicio y se propone la presencia de otros factores para explicarla, como puede ser p53.

La proteína p53 interactúa con la región amino-terminal patógena de htt y forma agregados en la EH (47). Estos agregados conducen a un aumento de la apoptosis en las células de estos enfermos. El polimorfismo con Arg aumenta la muerte celular (12) y por ello podría encontrarse en relación con la edad de inicio de la enfermedad.

En 2004 Chattopadyay et al. (49) analizaron muestras de sangre de 77 pacientes indios con enfermedad de Huntington y se compararon con muestras de 211 sujetos sin enfermedad de la misma zona geográfica. En los análisis se observó que el polimorfismo Arg72Pro *TP53* está en relación con una edad de inicio más temprana de EH. Se muestra por primera vez como variaciones del gen *TP53* pueden mostrar relación con la aparición de la enfermedad. Además, se hizo un estudio de casos y controles donde se describe el fenotipo Arg/Arg como un factor de riesgo para la enfermedad. Yendo un paso en adelante, fue precisamente el genotipo Arg en homocigosis el que se encuentra en relación con la edad de inicio temprana en comparación con el genotipo Arg/Pro y Pro/Pro, este dato defiende la hipótesis de que el alelo pro actúe como dominante cuando está presente (23).

Un año más tarde, Arning, Larissa et al. (50) hizo un estudio de replicación para intentar reproducir esos resultados en una cohorte de 167 pacientes con enfermedad de Huntington en Alemania. En este caso los no se encontró asociación entre los polimorfismos de *TP53* y la edad de aparición de la enfermedad. También se realizó un estudio de casos y controles con los mismos resultados, sin diferencias con la población general. Por ser una cohorte mayor de pacientes muy bien caracterizados asumen que la asociación vista anteriormente se deba al azar o al sesgo introducido por la estratificación de la población, aunque no descartan que exista una asociación verdadera dentro de la población india.

4.5. Polimorfismos de TP53 y Esclerosis Lateral Amiotrófica.

La ELA es una enfermedad es una enfermedad degenerativa que afecta principalmente a neuronas motoras del asta anterior de la medula espinal, de neuronas de núcleos tronco encefálicos inferiores y de la corteza cerebral. Cursa con debilidad muscular progresiva tanto en extremidades como de pares craneales bajos (disartria, disfagia). La supervivencia media es de 6 meses a 3 años desde el inicio de los síntomas y el fallecimiento suele producirse por fallo respiratorio. Es una enfermedad devastadora con final tristemente conocido para todos los pacientes por falta de tratamientos efectivos. Aunque se trate de una enfermedad con multicausalidad probablemente se conocen la existencia de tres genes involucrados con ella, estos son *SOD1*, *TARDBP* y *FUS* (51).

Actualmente se ha descrito en la ELA que la degeneración de neuronas se produce por apoptosis y que esta puede deberse a una activación inadecuada del proceso de muerte celular. La expresión de *TP53* están incrementados en los pacientes con ELA, concretamente se ha observado un aumento de 2,7 veces en neuronas del asta anterior y de 2,1 en la corteza motora en muestras post-mortem (52). Hay diversos mecanismos nocivos en el ELA como puede el estrés oxidativo y los aductos de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina que también se han visto elevados en las muestras post-mortem. Estudios anteriores revelan que el aumento de la proteína se debe a una mayor estabilidad de la misma por fosforilación (53).

Se ha intentado comprobar si el diferente poder apoptótico ya descrito de los SNP de *TP53* (12) pueden tener alguna asociación con la ELA. Para ello Ergul, et al. (54) realizó un estudio en la población Turca con ELA, se obtuvieron muestras de 394 pacientes turcos con ELA y se comparó con 439 controles sanos.

En los resultados del análisis mostraron que Arg72Pro *TP53* no tiene ninguna asociación con ELA, como se aprecia en sus resultados con una frecuencia idéntica que la de la población turca. El aumento de la expresión se deba principalmente a la fosforilación descrita actualmente aunque sería interesante mostrar más estudios que relacionen este gen con la ELA.

5. Conclusiones

Aún siendo escasa la bibliografía existente parece existir una relación entre el ser portador de polimorfismos en el gen *TP53* y la evolución y pronóstico de ciertas patologías neurodegenerativas, como en el ictus. El gen *TP53* podría ser un

biomarcador de neurodegeneración permitiéndonos identificar a los pacientes con un mayor riesgo.

6. Bibliografía

1. Guerreiro S, Privat AL, Bressac L, Toulorge D. CD38 in Neurodegeneration and Neuroinflammation. *Cells* [Internet]. 18 de febrero de 2020 [citado 17 de abril de 2023];9(2):471. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072759/>
2. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. octubre de 2019;15(10):565-81.
3. Stuckey SM, Ong LK, Collins-Praino LE, Turner RJ. Neuroinflammation as a Key Driver of Secondary Neurodegeneration Following Stroke? *Int J Mol Sci* [Internet]. 3 de diciembre de 2021 [citado 14 de abril de 2023];22(23):13101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8658328/>
4. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*. 2019;57(2):87-105.
5. Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes (Basel)*. 7 de marzo de 2022;13(3):471.
6. Ajitkumar A, De Jesus O. Huntington Disease. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559166/>
7. Thakur S, Dhapola R, Sarma P, Medhi B, Reddy DH. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. *Inflammation*. febrero de 2023;46(1):1-17.
8. Szybińska A, Leśniak W. P53 Dysfunction in Neurodegenerative Diseases - The Cause or Effect of Pathological Changes? *Aging Dis*. julio de 2017;8(4):506-18.
9. Murillo A, Contreras E, Figueroa E, Velásquez M. Mutaciones en TP53: Una breve revisión Mutations in TP53: A short review. 2016;
10. Gomez Lazaro M, Fernández-Gómez F, Jordán J. The role of protein p53 in neurodegenerative processes throughout the 25 years of its history. *Revista de neurología*. 1 de agosto de 2004;39:243-50.
11. Pietsch EC, Humbey O, Murphy ME. Polymorphisms in the p53 pathway. *Oncogene*. 13 de marzo de 2006;25(11):1602-11.
12. Dumont P, Leu JIJ, Della Pietra AC, George DL, Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Genet*. marzo de 2003;33(3):357-65.
13. de la Monte SM, Sohn YK, Ganju N, Wands JR. P53- and CD95-associated apoptosis in neurodegenerative diseases. *Lab Invest*. abril de 1998;78(4):401-11.

14. Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Lett.* marzo de 2018;592(5):692-702.
15. Verma M, Lizama BN, Chu CT. Excitotoxicity, calcium and mitochondria: a triad in synaptic neurodegeneration. *Transl Neurodegener.* 25 de enero de 2022;11(1):3.
16. Aloï MS, Su W, Garden GA. The p53 Transcriptional Network Influences Microglia Behavior and Neuroinflammation. *Crit Rev Immunol.* 2015;35(5):401-15.
17. Kurtishi A, Rosen B, Patil KS, Alves GW, Møller SG. Cellular Proteostasis in Neurodegeneration. *Mol Neurobiol.* mayo de 2019;56(5):3676-89.
18. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 29 de enero de 2008;117(4):e25-146.
19. Sairanen T, Karjalainen-Lindsberg ML, Paetau A, Ijäs P, Lindsberg PJ. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke--a possible target of antiapoptotic treatments. *Brain.* enero de 2006;129(Pt 1):189-99.
20. Qureshi AI, Suri MFK, Ostrow PT, Kim SH, Ali Z, Shatla AA, et al. Apoptosis as a form of cell death in intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery.* mayo de 2003;52(5):1041-7; discussion 1047-1048.
21. Broughton BRS, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke.* mayo de 2009;40(5):e331-339.
22. Gomez-Sanchez JC, Delgado-Esteban M, Rodriguez-Hernandez I, Sobrino T, Ossa NP de la, Reverte S, et al. The human Tp53 Arg72Pro polymorphism explains different functional prognosis in stroke. *The Journal of Experimental Medicine [Internet].* 3 de marzo de 2011 [citado 17 de mayo de 2023];208(3):429. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058581/>
23. Bonafé M, Salvioli S, Barbi C, Trapassi C, Tocco F, Storci G, et al. The different apoptotic potential of the p53 codon 72 alleles increases with age and modulates in vivo ischaemia-induced cell death. *Cell Death Differ.* septiembre de 2004;11(9):962-73.
24. Pazo Cid RA, Álvarez Alejandro M, Cebollero de Miguel A, Agustín MJ, Martínez Lostao L, Anel Bernal A, et al. Apoptosis. *cáncer & Co. REGIO [Internet].* 1 de enero de 2012 [citado 17 de mayo de 2023];1(1):23-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-regio-revista-internacional-grupos-investigacion-339-articulo-apoptosis-cancer-co-X225364501243094X>
25. Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol.* marzo de 2008;9(3):231-41.
26. Ergul A, Alhusban A, Fagan SC. Angiogenesis: a harmonized target for recovery after stroke. *Stroke.* agosto de 2012;43(8):2270-4.
27. Quaegebeur A, Lange C, Carmeliet P. The neurovascular link in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neuron.* 11 de agosto de 2011;71(3):406-24.

28. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, Kalka C, Chen D, Iwaguro H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J.* 15 de julio de 1999;18(14):3964-72.
29. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Chopp M. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. *Circ Res.* 22 de febrero de 2002;90(3):284-8.
30. Taguchi A, Soma T, Tanaka H, Kanda T, Nishimura H, Yoshikawa H, et al. Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest.* agosto de 2004;114(3):330-8.
31. Rodríguez C, Sobrino T, Agulla J, Bobo-Jiménez V, Ramos-Araque ME, Duarte JJ, et al. Neovascularization and functional recovery after intracerebral hemorrhage is conditioned by the Tp53 Arg72Pro single-nucleotide polymorphism. *Cell Death Differ* [Internet]. enero de 2017 [citado 17 de mayo de 2023];24(1):144-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260494/>
32. Ramos-Araque ME, Rodriguez C, Vecino R, Cortijo Garcia E, de Lera Alfonso M, Sanchez Barba M, et al. The Neuronal Ischemic Tolerance Is Conditioned by the Tp53 Arg72Pro Polymorphism. *Transl Stroke Res* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 17 de mayo de 2023];10(2):204-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12975-018-0631-1>
33. Narayanan SV, Dave KR, Perez-Pinzon MA. Ischemic preconditioning and clinical scenarios. *Curr Opin Neurol.* febrero de 2013;26(1):1-7.
34. Wang WW, Chen DZ, Zhao M, Yang XF, Gong DR. Prior transient ischemic attacks may have a neuroprotective effect in patients with ischemic stroke. *Arch Med Sci.* agosto de 2017;13(5):1057-61.
35. Aboa-Eboulé C, Béjot Y, Osseby GV, Rouaud O, Binquet C, Marie C, et al. Influence of prior transient ischaemic attack on stroke prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* septiembre de 2011;82(9):993-1000.
36. Pera J, Zawadzka M, Kaminska B, Szczudlik A. Influence of chemical and ischemic preconditioning on cytokine expression after focal brain ischemia. *J Neurosci Res.* 1 de octubre de 2004;78(1):132-40.
37. Vecino R, Burguete MC, Jover-Mengual T, Agulla J, Bobo-Jiménez V, Salom JB, et al. The MDM2-p53 pathway is involved in preconditioning-induced neuronal tolerance to ischemia. *Sci Rep.* 25 de enero de 2018;8(1):1610.
38. Zhang Y, McLaughlin R, Goodyer C, LeBlanc A. Selective cytotoxicity of intracellular amyloid β peptide1–42 through p53 and Bax in cultured primary human neurons. *Journal of Cell Biology* [Internet]. 28 de enero de 2002 [citado 17 de mayo de 2023];156(3):519-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1083/jcb.200110119>
39. Rosenmann H, Meiner Z, Kahana E, Aladjem Z, Friedman G, Ben-Yehuda A, et al. An association study of the codon 72 polymorphism in the pro-apoptotic gene p53 and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* [Internet]. 3 de abril de 2003 [citado 17 de mayo de 2023];340(1):29-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394003000491>

40. Scacchi R, Gambina G, Moretto G, Corbo RM. Association study between P53 and P73 gene polymorphisms and the sporadic late-onset form of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* [Internet]. 1 de septiembre de 2009 [citado 17 de mayo de 2023];116(9):1179-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0276-z>
41. IBSAL_LapresaRuizdeGaunaR_PolimorfismoHumano.pdf [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/132968/IBSAL_LapresaRuizdeGaunaR_PolimorfismoHumano.pdf?sequence=1&isAllowed=y
42. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 de abril de 2006;103(15):5644-51.
43. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 de marzo de 1993;90(5):1977-81.
44. Bang J, Spina S, Miller BL. Non-Alzheimer's dementia 1. *Lancet* [Internet]. 24 de octubre de 2015 [citado 19 de mayo de 2023];386(10004):1672-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5970949/>
45. Rosas I, Martínez C, Coto E, Clarimón J, Lleó A, Illán-Gala I, et al. Genetic variation in APOE, GRN, and TP53 are phenotype modifiers in frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging*. marzo de 2021;99:99.e15-99.e22.
46. p53 prevents neurodegeneration by regulating synaptic genes | PNAS [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1419083111>
47. Ryan AB, Zeitlin SO, Scrabble H. Genetic interaction between expanded murine Hdh alleles and p53 reveal deleterious effects of p53 on Huntington's disease pathogenesis. *Neurobiology of Disease* [Internet]. 1 de noviembre de 2006 [citado 17 de mayo de 2023];24(2):419-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996106001926>
48. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*. 26 de marzo de 1993;72(6):971-83.
49. Chattopadhyay B, Baksi K, Mukhopadhyay S, Bhattacharyya NP. Modulation of age at onset of Huntington disease patients by variations in TP53 and human caspase activated DNase (hCAD) genes. *Neuroscience Letters* [Internet]. 10 de febrero de 2005 [citado 17 de mayo de 2023];374(2):81-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394004012704>
50. Arning L, Kraus PH, Saft C, Andrich J, Epplen JT. Age at onset of Huntington disease is not modulated by the R72P variation in TP53 and the R196K variation in the gene coding for the human caspase activated DNase (hCAD). *BMC Med Genet*. 3 de octubre de 2005;6:35.

51. Wijesekera LC, Nigel Leigh P. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 3 de febrero de 2009 [citado 17 de mayo de 2023];4(1):3. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-3>
52. Eve DJ, Dennis JS, Citron BA. Transcription factor p53 in degenerating spinal cords. *Brain Research* [Internet]. 30 de mayo de 2007 [citado 17 de mayo de 2023];1150:174-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000689930700488X>
53. Martin LJ, Liu Z, Pipino J, Chestnut B, Landek MA. Molecular Regulation of DNA Damage-Induced Apoptosis in Neurons of Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex* [Internet]. 1 de junio de 2009 [citado 22 de mayo de 2023];19(6):1273-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn167>
54. Ergul E, Ozel MD, Sazci A, Idrisoglu HA. TP53 Arg72Pro polymorphism in Turkish patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. noviembre de 2011;32(11):2107.e1-2.

INFLUENCIA DE MUTACIONES EN EL GEN *TP53* EN EL PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE PATOLOGÍA NEURODEGENERATIVAS

ALUMNO: JAVIER MALDONADO FERRER TUTOR: RICARDO USATEGUI MARTÍN



La proteína p53 regula la apoptosis, en el SNP Arg72Pro la variante con arginina tiene mayor capacidad para inducir la apoptosis, lo que podría afectar al desarrollo y evolución de enfermedades neurodegenerativas.

Hipótesis

Posible relación entre la fisiopatología y evolución de estas enfermedades y la presencia de polimorfismos en el gen *TP53*.

Objetivo

Revisión de estudios que relacionen distintas patologías mediadas por neurodegeneración con SNP del gen *TP53*.

METODOLGÍA

Búsquedas en Pubmed o Elsevier. libros de fisiopatología y revistas. Artículos en inglés y castellano sin limitación temporal.

RESULTADOS:

Arg72Pro e Ictus:

- Mejor recuperación funcional.
- Mayor tamaño infarto y cavidad residual.
- Variante Pro mejora neovascularización.
- Mejor pronostico en ictus post AIT en variante Pro.

Arg72Pro y EA

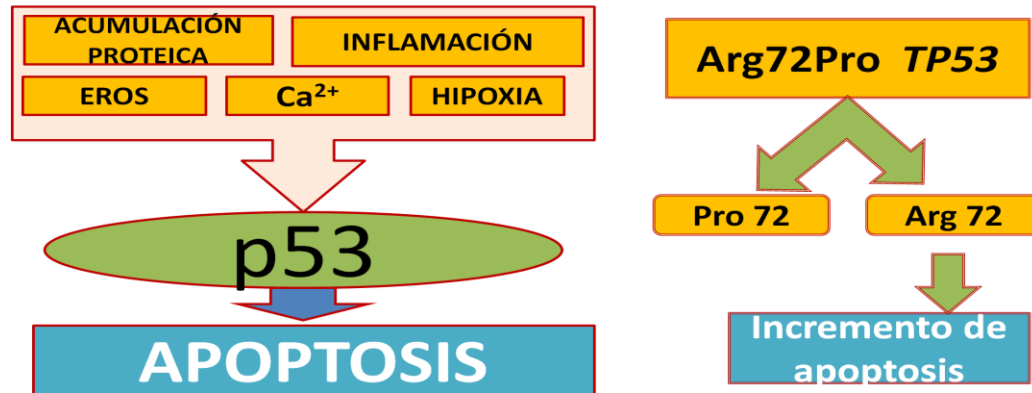
- Arg 72 produce mayor neurotoxicidad por Beta Amiloide que Pro 72.
- Asociación con alelos APOE2 y APOE3, no existe asociación con APOE4.

Arg72Pro y demencia Fronto Temporal:

- Menor edad de aparición variante Pro.

Arg72Pro y Enf. De Huntington:

- Edad de inicio menor en en Arg 72.
- Arg 72 es un factor de riesgo.



Conclusiones

Los polimorfismos del gen *TP53* se relacionan con el pronóstico y evolución de enfermedades neurodegenerativas, pudiendo ser de utilidad como biomarcadores de neurodegeneración para identificar pacientes con mayor riesgo.

Bibliografía: Gómez-Sánchez JC et al. The human Tp53 Arg72Pro polymorphism explains different functional prognosis in stroke. The Journal of Experimental Medicine.
Rodríguez C et al. Neovascularization and functional recovery after intracerebral hemorrhage is conditioned by the Tp53 Arg72Pro single-nucleotide polymorphism. IBSAL_LapresaRuizdeGaunaR_PolimorfismoHumano.pdf