

Mutações do gene *p53* em linfomas de Burkitt: Muito além do gene *c-myc*

P53 gene mutations in Burkitt's lymphoma: Far beyond c-myc gene

Fábio Rodrigues Kerbauy

O linfoma de Burkitt causa fascínio na comunidade médica desde sua descrição por Denis Burkitt em 1958.¹ Embora nesta época sua patogênese fosse desconhecida, pôde-se descrever um tipo de linfoma que guardava não só características clínicas e histológicas distintas como caracterizar seu comportamento endêmico. Posteriormente, na década de 1960, estudos comprovaram a íntima relação do LB com o vírus Epstein-Barr.

Atualmente, sabe-se que o LB pode ocorrer não só endemicamente, mas também na sua forma esporádica, ou associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).² Sabe-se também que no LB a ativação de um proto-oncogene específico, o *c-myc*, é uma das principais causas do desequilíbrio de expressão de proteínas anti e pró-apoptóticas, causando proliferação desordenada destas células, caracterizada por alto índice proliferativo.³

Entretanto, estudos mais recentes demonstram que além do *c-myc*, outras alterações genéticas estão relacionadas à patogênese do LB. Dentre estas alterações, mutações no gene *p53* são as mais frequentes, ocorrendo em cerca de 30% dos LB4.

O gene *p53* é um gene supressor de tumor que codifica uma fosfoproteína nuclear denominada *p53 wild-type* (P53 WT), que é componente de uma das vias responsáveis pelo controle da apoptose e do ciclo celular. Quando ocorre algum dano à estrutura do DNA, observa-se um acúmulo da proteína *p53 WT* na célula que irá, em última estância, efetuar reparo ao DNA lesado. Caso estas alterações sejam muito importantes e não possam ser reparadas, a proteína *p53 WT* irá enviar sinais para outras proteínas pró-apoptóticas que irão induzir à morte celular. Sabe-se que quase todos os agentes quimioterápicos destroem as células tumorais, tanto *in vitro* como *in vivo*, através da apoptose. Desta forma, a presença de mutações no gene *p53* vem sendo apontada como um dos principais fatores relacionados à refratariedade e recidiva dos linfomas não-Hodgkin, incluindo o LB.⁵⁻⁶

Nesta edição da Revista da SBHH, Eliane Pereira Simões Magluta e Claudete Esteves Klumb estudaram os efeitos de diferentes agentes quimioterápicos sobre linhagens celulares de LB que apresentam mutações do gene *p53* específicas. Em resultados preliminares demonstraram a importância do tipo de mutação do gene *p53* encontrada em resposta aos diferentes quimioterápicos. Sendo assim, mutações específicas produziram proteínas *p53* com conformações distintas e, conseqüentemente, com diferentes funções, levando a uma resposta diferente à indução de apoptose. Desta forma, de

acordo com o tipo de mutação no gene *p53* encontrado, vários níveis de apoptose e resistência puderam ser correlacionados.

Estudos nesse caminho vêm sendo conduzidos na esperança de podermos, através de um painel gênico de uma célula tumoral, escolher a melhor combinação de agentes quimioterápicos para cada paciente.⁷⁻⁸ Talvez esta realidade esteja ainda distante. Entretanto, estudos como este, além de mostrarem que esse sonho é possível, colocam o Brasil neste cenário como ativo colaborador.

Referências Bibliográficas

1. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. Br J Surg. 1958;46:218.
2. Harris N, Jaffe E, Diebold J *et al.* World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of Lymphoid Tissues: Report of Clinical Advisory Committee Meeting-Arlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999; 17:3835-49.
3. Magrath I. The pathogenesis of Burkitt's lymphoma. Adv Cancer Res. 1990;55:133-270.
4. Lindstrom MS, Wiman KG. Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. Semin Cancer Biol. 2002;12:381-7.
5. Isobe M, Emanuel BS, Givol D *et al.* Localization of gene for human *p53* tumor antigen to band 17p13. Nature. 1996;320:84-5.
6. Hannun YA. Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy. Blood. 1997;89:1845-53.
7. Wilda M, Bruch J, Harder L *et al.* Inactivation of the ARF-MDM2-*p53* pathway in sporadic Burkitt's lymphoma in children. Leukemia. 2004;18:584-8.
8. Cinti C, Claudio PP, Howard CM *et al.* Genetic alterations disrupting the nuclear localization of the retinoblastoma-related gene RB2/p130 in human tumor cell lines and primary tumors. Cancer Res. 2000;60:383-9.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor

Recebido: 29/01/2008

Aceito: 29/01/2008

Professor da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp.

Correspondência: Fábio Rodrigues Kerbauy

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Medicina,

Disciplina de Hematologia

R. Botucatu, 740 – Vila Clementino

04023-900 – São Paulo-SP – Brasil

Tel.: (11) 55764240

E-mail: fkerbauy@gmail.com