

Aspectos moleculares de las mutaciones TP53 en las neoplasias mieloides

M.^a José Calasanz

CIMA LAB Diagnostics, Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

TP53, un gen supresor de tumores crucial, es el gen mutado con mayor frecuencia en los cánceres humanos. La vía p53 es esencial para la supresión de tumores y su activación mediante diversas señales de estrés conduce a la transcripción de genes cuyo papel puede determinar la reparación y el retorno a la homeostasis o la muerte celular. La inactivación de TP53 desempeña un papel central en la transformación neoplásica en los pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA). La consecuencia funcional predominante de las mutaciones de TP53 en las neoplasias mieloides es un efecto negativo dominante y una pérdida de función que promueve la expansión de la hematopoyesis del clon TP53 mutado si se aplica una presión de selección como la quimioterapia.

Las mutaciones del gen TP53 se encuentran en el 5-10% de los SMD y LMA primarios, y hasta en un 30-40% de los SMD y LMA relacionados con la terapia. Los pacientes con SMD/LMA con mutación TP53 representan una entidad patológica homogénea que conlleva invariablemente mal pronóstico y una resistencia intrínseca a la terapia.

Las opciones terapéuticas actuales de la quimioterapia o la terapia con inhibidores de MDM2 (proteína *Mouse Double Minute 2*) dan como resultado señales de estrés que inducen la expansión del clon mutado con escasa correlación con la supervivencia general (SG). El agente más investigado y dirigido a pacientes con SMD y LMA con mutación TP53 ha sido APR-246 (eprenetapopt), un reactivador de p53, en combinación con azacitidina, pero también en tripletes con

venetoclax, que no confirmaron una respuesta superior ni una mejor supervivencia. Otros agentes, como magrolimab (anticuerpo anti-CD47), no lograron demostrar una actividad mejorada en SMD y LMA con mutación TP53. Se están desarrollando agentes cuya actividad no depende de un sistema de apoptosis funcional, como los anticuerpos anti-CD123 o las terapias celulares. Las terapias estándar y en investigación no han logrado prolongar significativamente la supervivencia, por lo que los ensayos prospectivos deben incluir pacientes con SMD y LMA con mutaciones bialélicas de TP53 y/o $\geq 5\%$ de blastos. Las investigaciones futuras deberían además centrarse en comprender mejor los componentes de la vía p53 que darán lugar a mejores opciones terapéuticas. Actualmente, la detección de mutaciones en TP53 en los pacientes con SMD y LMA es importante para determinar el pronóstico y para optimizar las opciones terapéuticas disponibles.

Aspectos moleculares del gen TP53

El gen TP53 (17p13.1) es un gen supresor de tumores que codifica para la fosfoproteína p53 de 393 aminoácidos de longitud y cuatro dominios funcionales. Estos incluyen el dominio de activación de la transcripción amino (N)-terminal (TAD), el dominio de unión al ADN (DBD), el dominio de oligomerización (OD) y el dominio de tetramerización carboxi-terminal (TD).

TP53 es un regulador maestro de la estabilidad genómica (también llamado guardián del genoma) al equilibrar el crecimiento celular y la detención celular durante el estrés genómico^{1,2} (Fig. 1). La proteína p53

Correspondencia:

M.^a José Calasanz

E-mail: mjcal@unav.es

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000018

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):81-84

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

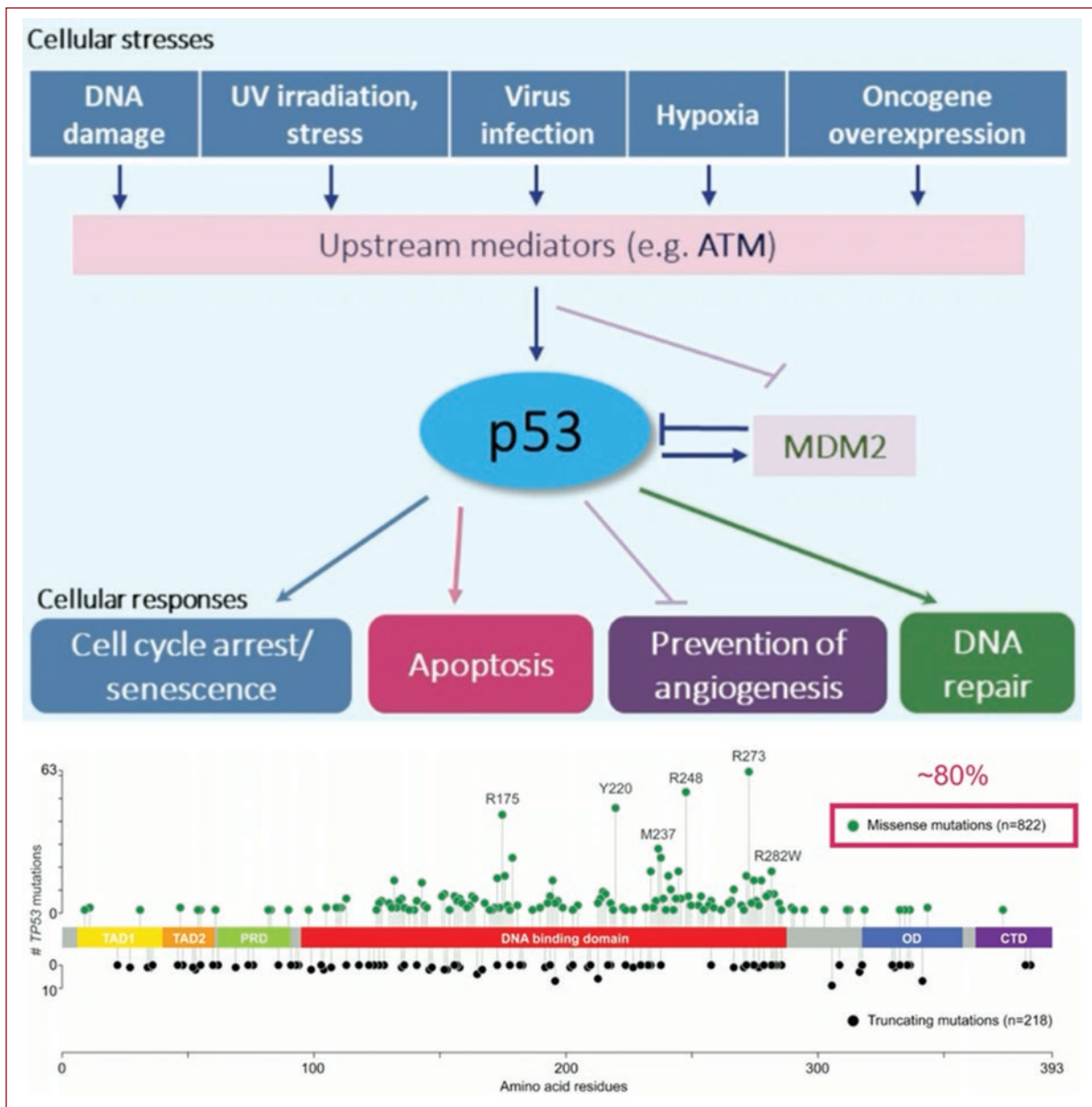


Figura 1. Función de *TP53*, espectro mutacional en neoplasias mieloides (adaptada de Daver NG et al. 2022³).

está presente en cantidades bajas en la célula y su corta vida media está estrechamente regulada por las ubiquitina-ligasas MDM2/MDMX y sufre modificaciones postraduccionales, que incluyen ubiquitinación, fosforilación y acetilación. En una condición celular sin estrés, p53 es ubiquitinada por la ubiquitina por MDM2, y se produce una degradación proteasomal. Si la célula sufre estrés, ya sea oncogénico, hipoxia o daño en el ADN, la ubiquitinación de p53 se suprime y p53 se estabiliza en el núcleo formando tetrámeros a través de los OD. Esta p53 tetramérica induce la transcripción

(a través del DBD) de más de 150 genes específicos involucrados en la detención del ciclo celular, la senescencia celular, el metabolismo celular y, en última instancia, la muerte celular o la apoptosis⁴.

La función de *TP53* puede verse afectada por múltiples alteraciones genéticas: en primer lugar, puede inactivarse mediante la eliminación de todo el cromosoma 17 o del brazo corto (17p). En segundo lugar, por mutaciones distribuidas en los dominios funcionales del gen *TP53* que determinan una pérdida de función (LOF) sobre la función normal de p53. A diferencia de

la mayoría de los otros genes supresores, hasta un 80% de las mutaciones inactivadoras de *TP53* observadas en SMD y LMA son mutaciones puntuales sin sentido (*missense*) localizadas en unos pocos *hotspots* prevalentes dentro del DBD, con solo 10 mutaciones de puntos críticos representando la mitad de todas las mutaciones encontradas en el gen *TP53* y seis puntos críticos mutacionales importantes reportados en neoplasias malignas mieloides (codones 175, 245, 248, 249, 273 y 282)^{5,6} (Fig. 1).

Las mutaciones sin sentido de *TP53* pueden producir la proteína p53 mutante de longitud completa, que es más estable en comparación con la proteína de tipo salvaje y, por lo tanto, está presente en niveles elevados dentro de las células leucémicas. Las consecuencias funcionales de estas mutaciones sin sentido suponen una explicación mecanicista para la selección clonal de mutaciones de *TP53*. En primer lugar, las mutaciones en el DBD impiden la unión adecuada de *TP53* a su objetivo transcripcional. Por lo tanto, las mutaciones sin sentido en *TP53* junto con mutaciones truncantes o pérdida cromosómica de *TP53* pueden tener un efecto LOF clásico sobre la función normal de p53. La selección *in vivo* de mutaciones de *TP53* en pacientes con LMA puede explicarse por un efecto negativo dominante (DNE) del alelo *TP53* mutado sobre el alelo *TP53* normal. La proteína p53 mutada forma tetrámeros con proteínas p53 no mutadas que inhiben su función normal que media la transcripción de genes. p53 mutante actúa como una proteína dominante negativa inducible que ayuda a explicar la expansión clonal de las mutaciones de *TP53* observadas bajo la presión de selección de la quimioterapia o la terapia con inhibidores de MDM2 en pacientes con LMA en la clínica. Las células progenitoras hematopoyéticas humanas (HSPC) con una mutación sin sentido tenían una desventaja competitiva sobre las HSPC con pérdida bialélica de los alelos *TP53*. Esto es consistente con que el DNE de las mutaciones sin sentido sea incompleto *in vivo*, lo que permite una actividad residual de p53 de tipo salvaje y proporciona una presión selectiva continua para inactivar al alelo de tipo salvaje restante en pacientes con mutaciones heterocigotas sin sentido o truncadas⁷. La aptitud competitiva relativa de diferentes genotipos de *TP53* (pérdida bialélica > mutación sin sentido o pérdida monoalélica) que depende de la cantidad de proteína p53 de tipo salvaje restante se ha demostrado clínicamente en un estudio con 3.324 pacientes con SMD. En este estudio, un tercio de los pacientes tenía mutaciones monoalélicas, mientras que dos tercios de los pacientes

presentan pérdida bialélica de *TP53* en forma de más de una mutación de *TP53* o una mutación más pérdida del cromosoma 17p o pérdida neutra de heterocigosidad en el número de copias de *TP53*. Los pacientes con mutaciones monoalélicas de *TP53* y los pacientes con pérdida bialélica de *TP53* mostraron una mayor tasa de cariotipo complejo concomitante como marcador de inestabilidad genómica, mayor riesgo de transformación a LMA y peor SG. Sin embargo, en un estudio posterior de pacientes con mutación de *TP53* con LMA y SMD con aumento de blastos, el estado alélico de *TP53* no afectó a la OS^{5,7-9}.

Hematopoyesis clonal y mutaciones de *TP53*

Las mutaciones *TP53* se encuentran en 4-5% de los pacientes con hematopoyesis clonal (CH) y aunque en la mayoría de los estudios se ha encontrado que están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar LMA y SMD, en un estudio reciente con 193.743 participantes del biobanco del Reino Unido (11.337 con CHIP y/o citopenia clonal de significado indeterminado), las mutaciones de *TP53* no se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar SMD/LMA. Por tanto, es probable que el riesgo de SMD/LMA sea heterogéneo en CH con mutaciones *TP53* y esté determinado por el tamaño y la complejidad del clon, el estado alélico y la presión de selección específica aplicada. Es importante destacar que el tipo de mutación no difiere entre las mutaciones de *TP53* encontradas en pacientes con CHIP y las observadas en pacientes con SMD/LMA, lo que sugiere que las mutaciones de *TP53* en el estado CH ya están presentes en el clon fundador que finalmente puede expandirse y desarrollarse en SMD/LMA. Las mutaciones *TP53* como evento genético único no son suficientes para iniciar la leucemia, se requieren mutaciones oncogénicas adicionales que impulsan la proliferación celular, o la presencia de una presión de selección para que los clones mutados *TP53* puedan expandirse y transformarse en SMD/LMA. Esta presión de selección se ha descrito clínicamente en forma de daño al ADN infligido por radiación o quimioterapia. La radioterapia y la quimioterapia con platino e inhibidores de la topoisomerasa II seleccionan preferentemente clones de CH que portan una mutación en genes de respuesta al daño del ADN, incluidos *TP53*, *PPM1D* y *CHEK2*. Es importante destacar que la quimioterapia y la radioterapia rara vez son la causa de estas mutaciones, sino que más bien proporcionan el cuello de botella que conduce a la expansión preferencial de mutaciones candidatas que ya estaban presentes en pequeña

frecuencia antes de la quimioterapia citotóxica y la radioterapia. De acuerdo con un modelo en el que las mutaciones *TP53* no son causadas sino seleccionadas por medio de quimioterapia o radioterapia previa, los resultados no parecen diferir entre LMA/SMD relacionados con la terapia y de *novo* con mutación de *TP53*¹⁰⁻¹².

Actualmente no existen recomendaciones prácticas sobre con qué frecuencia se debe monitorizar a los pacientes con CH con mutación *TP53* para detectar la expansión clonal de la mutación *TP53* y en qué circunstancias la mutación *TP53* en CH debe afectar las decisiones de tratamiento. Se necesita más investigación para desarrollar directrices que aborden estas cuestiones cruciales en la práctica clínica, evaluando la dinámica de la expansión clonal de las mutaciones *TP53*. Los objetivos deberían ser intervenir tempranamente en clones mutados con *TP53* antes de que se desarrolle la pérdida bialélica de la función de *TP53* para prevenir el desarrollo de SMD/LMA⁷.

Mutaciones *TP53* tratamiento

Para acelerar el desarrollo de una nueva terapia para pacientes con mutaciones *TP53* y neoplasias mieloides, es imperativo que los ensayos prospectivos se centren en las mutaciones *TP53* e incluyan pacientes con SMD y LMA con mutaciones bialélicas de *TP53* y/o $\geq 5\%$ de blastos de forma conjunta. Sin embargo varios estudios han demostrado malos resultados uniformes en pacientes con SMD con mutación *TP53* o LMA con $\geq 5\%$ de blastos, independientemente del estado alélico. En particular, la frecuencia de cariotipo complejo y/o mutación bialélica de *TP53* es significativamente mayor en pacientes con $\geq 5\%$ de blastos¹³.

Aunque actualmente hay numerosos ensayos clínicos con agentes con distintos mecanismos de acción, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TCMH) representa la única terapia con mayor potencial curativo para pacientes con SMD/LMA *TP53*, aunque con una supervivencia a largo plazo del 20%. En particular, la trayectoria clínica de los pacientes con SMD/LMA con mutación *TP53* está íntimamente relacionada con la frecuencia alélica de una variante (VAF) de la mutación *TP53*. Específicamente, la expansión en cualquier momento se correlaciona con recaída/malos resultados, mientras que la eliminación de *TP53* se correlaciona con la calidad de la respuesta (típicamente respuesta completa [RC]) y una mejora de la SG. La fuerte correlación con la secuenciación seriada de *TP53* también se ha demostrado en el contexto de estudios prospectivos, ensayos clínicos para pacientes

con SMD/LMA con mutación *TP53*¹⁴. En conjunto, lograr la RC, particularmente con la eliminación de la VAF *TP53*, debe ser el objetivo principal en los primeros estudios de eficacia. Además, la evaluación de la respuesta mediante la VAF *TP53* en la evaluación de la médula ósea antes del alo-TCMH puede ser de importancia crítica, dado que la eliminación en el momento del trasplante se ha asociado con una mejor SG en estudios clínicos retrospectivos y prospectivos^{7,14}.

En resumen

Los pacientes con SMD/LMA con mutación *TP53* representan una entidad patológica homogénea asociada a mal pronóstico y resistencia al tratamiento. Se están realizando enormes esfuerzos para evaluar nuevas terapias en este subgrupo molecular, aunque lamentablemente han fracasado ensayos fundamentales. Los posibles desafíos en este subgrupo incluyen la heterogeneidad clínica/biológica, y la falta de biomarcadores predictivos. La disminución o eliminación de la VAF de *TP53* se ha convertido en el biomarcador más relevante para evaluar la calidad de la respuesta al tratamiento, y esto puede ser más crítico en el contexto de pacientes que irán a trasplante.

Bibliografía

1. Levine AJ. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:471-80.
2. Levine AJ. Exploring the future of research in the Tp53 field. *Cell Death Differ*. 2022;29:893-4.
3. Daver NG, Maiti A, Kadia TM, Vyas P, Majeti R, Wei AH, Garcia-Manero G, Craddock C, Sallman DA, Kantarjian HM. TP53-mutated myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: biology, current therapy, and future directions. *Cancer Discov*. 2022;12(11):2516-2529.
4. Brooks CL, Gu W. Ubiquitination, phosphorylation and acetylation: the molecular basis for p53 regulation. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15:164-71.
5. Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, Kavelaars FG, Rijken M, Gradowska PL, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2022;139(15):2347-54.
6. Joerger AC, Fersht AR. The tumor suppressor p53: from structures to drug discovery. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2:a000919.
7. Santini V, Stahl M, Sallman DA. TP53 mutations in acute leukemias and myelodysplastic syndromes: insights and treatment updates. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2024;4(3):1-10.
8. Lane DP. How to lose tumor suppression. *Science*. 2019;365:539-40.
9. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med*. 2020;26(10):1549-56.
10. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126:9-16.
11. Abelson S, Collord G, Ng SWK, Weissbrod O, Mendelson Cohen N, N et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*. 2018;559:400-4.
12. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, Simon MS, Cheang G, Lee S, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med*. 2018;24:1015-23.
13. Stengel A, Haferlach T, Baer C, Hutter S, Meggendorfer M, Kern W, et al. Specific subtype distribution with impact on prognosis of TP53 single-hit and double-hit events in AML and MDS. *Blood Adv*. 2023;7:2952-6.
14. Hunter AM, Komrokji RS, Yun S, Al Ali N, Chan O, Song J, et al. Baseline and serial molecular profiling predicts outcomes with hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes. *Blood Adv*. 2021;5:1017-28.