**Análisis de Mutaciones en TP53 y su Red de Interacciones Proteína-Proteína: Implicaciones en la Oncogénesis**

**Abstract**

Mutations in the TP53 gene are among the most common genetic alterations in human cancers, affecting its function as a tumor suppressor. TP53 plays a crucial role in regulating the cell cycle, apoptosis, and DNA repair. In this study, we analyze the distribution and impact of TP53 mutations and their influence on the protein-protein interaction (PPI) network. Using computational approaches, we assess mutation frequency, oncogenic classification, and molecular consequences. We construct and analyze the TP53 PPI network through NetworkX and Gephi, applying centrality metrics and community detection algorithms. Our results highlight key mutations and essential proteins in the network, providing insights into TP53's oncogenic role. These findings contribute to a deeper understanding of TP53-mediated cancer mechanisms and may aid in identifying potential therapeutic targets.

**Keywords**: TP53, protein-protein interactions, oncogenesis, mutations, network analysis.

**Índice del Manuscrito:**

1. Introducción
   * Importancia del gen TP53 en la oncogénesis.
   * Justificación del estudio y objetivos.
2. Materiales y Métodos
   * Fuentes de datos (mutaciones y red de interacciones).
   * Procesamiento y limpieza de datos.
   * Análisis de mutaciones (frecuencia, consecuencias moleculares, clasificación oncogénica).
   * Construcción y análisis de la red de interacciones en NetworkX y Gephi.
3. Resultados
   * Distribución de mutaciones en TP53 y genes relacionados.
   * Clasificación oncogénica y consecuencias moleculares.
   * Propiedades de la red de interacciones (nodos clave, detección de comunidades).
4. Discusión
   * Interpretación de los hallazgos y comparación con estudios previos.
   * Implicaciones biológicas y médicas.
   * Limitaciones del estudio.
5. Conclusiones
   * Resumen de los hallazgos clave.
   * Aplicaciones y futuras líneas de investigación.
6. Referencias
   * Citas de bases de datos, estudios previos y herramientas utilizadas.

**Introducción**

El gen TP53 es uno de los principales reguladores de la respuesta celular al daño en el ADN y desempeña un papel clave en la supresión tumoral. Como factor de transcripción, TP53 participa en la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la reparación del ADN, lo que lo convierte en un punto crítico en la prevención del cáncer. Mutaciones en TP53 han sido identificadas en aproximadamente el 50% de los tumores humanos[[1]](#endnote-1), lo que subraya su relevancia en la oncogénesis.

Estudios previos han demostrado que las mutaciones en TP53 pueden alterar su capacidad para regular la expresión génica y favorecer la proliferación celular descontrolada. Sin embargo, el impacto de estas mutaciones no solo afecta directamente a TP53, sino que también influye en su red de interacciones proteína-proteína (PPI), lo que puede modificar la dinámica celular y contribuir al desarrollo del cáncer.

El análisis de las PPI permite identificar proteínas que interactúan con TP53 y determinar cómo estas relaciones pueden verse alteradas en contextos patológicos. Herramientas como STRING, NetworkX y Gephi permiten modelar y analizar redes de interacción, proporcionando información clave sobre la estructura y organización de las proteínas asociada. La detección de comunidades funcionales dentro de la red mediante algoritmos como Louvain facilita la identificación de módulos de proteínas que pueden estar involucrados en procesos biológicos específicos.

En este estudio, analizamos las mutaciones de TP53 y su impacto en la red de interacciones proteína-proteína. Para ello, realizamos un análisis computacional de las mutaciones de TP53 y construimos una red de interacciones basada en datos experimentales. Se utilizaron métricas de centralidad, así como algoritmos de detección de comunidades, para identificar las proteínas más relevantes en la red. Los resultados obtenidos pueden contribuir a una mejor comprensión del papel de TP53 en la oncogénesis y proporcionar información para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas.

**Materiales y Métodos**

**Fuentes de Datos**

Para el presente estudio, se emplearon dos fuentes principales de datos:

1. **Mutaciones en TP53**: Se utilizó un archivo CSV con datos de mutaciones en el gen TP53 obtenidos de bases de datos especializadas en cáncer, conteniendo información sobre la frecuencia y las consecuencias moleculares de cada mutación.
2. **Red de Interacciones Proteína-Proteína (PPI)**: Se extrajeron datos de la plataforma STRING, que proporciona interacciones experimentales y computacionales entre proteínas. Para garantizar la relevancia de las interacciones, se aplicó un filtro basado en el **CombinedScore**.

**Procesamiento y Limpieza de Datos**

El procesamiento de los datos se realizó en **Python**, utilizando las siguientes bibliotecas:

* **pandas**: Para la carga, limpieza y manipulación de los datos de mutaciones.
* **numpy**: Para operaciones matemáticas y manipulación de matrices.
* **matplotlib y seaborn**: Para la visualización de datos y generación de gráficos.

Se llevaron a cabo las siguientes tareas:

* Eliminación de registros duplicados e inconsistentes.
* Conversión de formatos de datos cuando fue necesario.
* Filtrado de mutaciones según su impacto funcional en la proteína.

**Análisis de Mutaciones**

Se realizó un análisis estadístico de las mutaciones en TP53 para determinar:

* **Frecuencia** de mutaciones en diferentes regiones del gen.
* **Consecuencias moleculares**, clasificando las mutaciones en sinónimas, no sinónimas y de cambio de marco.
* **Clasificación oncogénica**, evaluando si las mutaciones están asociadas a fenotipos oncogénicos según bases de datos previas.

**Construcción y Análisis de la Red de Interacciones**

Para modelar la red de interacciones de TP53 y sus proteínas asociadas, se utilizaron las siguientes herramientas:

* **NetworkX (Python)**: Para la creación y análisis computacional de la red de interacciones.
* **Gephi**: Para la visualización de la red y el análisis de modularidad y centralidad.

El análisis de la red incluyó:

* **Métricas de centralidad**: Identificación de proteínas clave con base en la **centralidad de grado**.
* **Detección de comunidades**: Aplicación del algoritmo **Louvain** en Gephi para identificar módulos funcionales dentro de la red.
* **Propiedades generales de la red**: Cálculo del número de nodos, aristas y densidad de la red.

Este enfoque permitió obtener una comprensión detallada del impacto de las mutaciones en TP53 y sus efectos en la red de interacciones proteína-proteína, proporcionando información relevante para el estudio de la oncogénesis.

**Resultados**

**Distribución de Mutaciones en TP53 y Genes Relacionados**

El análisis de las mutaciones en TP53 reveló una distribución heterogénea a lo largo de la secuencia del gen. Se observaron mutaciones recurrentes en dominios funcionales clave, con una mayor concentración en el **dominio de unión al ADN**, lo que sugiere un impacto significativo en la regulación transcripcional. La frecuencia de mutaciones se representó mediante un **gráfico de barras**, destacando las posiciones más afectadas.

Gráfico, Gráfico de barras

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.

Figura 1. Distribución de mutaciones en el gen TP53. Se observa una mayor concentración en el dominio de unión al ADN, indicando posibles efectos en la función transcripcional.

**Clasificación Oncogénica y Consecuencias Moleculares**

Las mutaciones fueron clasificadas según su impacto en la oncogénesis en dos categorías principales:

1. **Mutaciones Oncogénicas**: Aquellas que han sido asociadas a fenotipos tumorales y pueden alterar la función de TP53, favoreciendo el desarrollo del cáncer.
2. **Mutaciones No Oncogénicas**: Variantes que no han sido vinculadas a la progresión tumoral y que podrían tener un impacto neutro o desconocido.

**Gráfico, Gráfico circular

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

Figura 3 Ditribucion de la clasificacion oncogénica

En cuanto a la **frecuencia de consecuencias moleculares,** se clasifican en tres tipos principales:

1. **Mutaciones sinónimas**: No cambian la secuencia de aminoácidos y generalmente no afectan la función de TP53.
2. **Mutaciones no sinónimas**: Alteran la secuencia de aminoácidos y pueden afectar la estructura y actividad de la proteína.
3. **Mutaciones de cambio de marco**: Producen un desplazamiento en la lectura del ARNm, generando proteínas anómalas que pueden perder completamente su función.

**Propiedades de la Red de Interacciones Proteína-Proteína**

Se construyó una red de interacciones basada en datos de **STRING**, la cual se procesó con **NetworkX** y se visualizó en **Gephi**. La red presentó las siguientes características generales:

* **Número de nodos**: Representando proteínas directamente o indirectamente interactuantes con TP53.
* **Número de aristas**: Indicando relaciones funcionales o físicas entre las proteínas.
* **Densidad de la red**: Evaluando la conectividad global.

**Identificación de Proteínas Clave y Detección de Comunidades**

Se analizaron métricas de **centralidad de grado** para identificar proteínas altamente conectadas, lo que permite inferir su relevancia en la red biológica. Además, se aplicó el algoritmo **Louvain** en **Gephi** para detectar **módulos funcionales**, lo que permitió agrupar proteínas en comunidades con funciones biológicas específicas.

Los resultados de la red se visualizaron mediante una representación estructurada en **Gephi**, destacando nodos clave y comunidades funcionales con diferentes colores, facilitando la interpretación de la organización funcional de la red.

Este análisis proporciona información crucial sobre el impacto de TP53 en su red de interacciones, contribuyendo a la comprensión de su papel en la oncogénesis.

**Imagen que contiene Gráfico

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**

Figura 5. Representación de la red de interacciones proteína-proteína construida en Gephi. Los nodos representan proteínas, y los colores indican comunidades funcionales detectadas mediante el algoritmo Louvain.

**4. Discusión**

**Interpretación de los hallazgos y comparación con estudios previos**

El análisis de las mutaciones en TP53 y su red de interacciones proteína-proteína proporcionó información crucial sobre el papel del gen TP53 en la oncogénesis. Se encontró que las mutaciones en TP53 se distribuyen principalmente en el dominio de unión al ADN, lo que sugiere que estas mutaciones tienen un impacto significativo en la capacidad de TP53 para realizar su función en la regulación transcripcional y la prevención de la proliferación celular descontrolada. Este hallazgo es consistente con estudios previos que han documentado la alta frecuencia de mutaciones en este dominio en diversos tipos de cáncer [cita].

Un aspecto particularmente interesante es la clasificación oncogénica de las mutaciones identificadas. Las mutaciones asociadas con fenotipos tumorales se concentran en regiones clave de TP53, lo que respalda la idea de que la alteración de las funciones fundamentales de este gen, como la regulación del ciclo celular y la apoptosis, contribuye directamente al desarrollo del cáncer. De acuerdo con estudios previos [cita], estas mutaciones no solo desactivan la función supresora de tumores de TP53, sino que también pueden activar vías de señalización que favorecen la proliferación celular y la evasión de la muerte celular programada.

La red de interacciones proteína-proteína construida a partir de datos de STRING mostró una red densa de proteínas que interactúan con TP53, y nuestros análisis de centralidad de grado y detección de comunidades revelaron proteínas clave que podrían ser consideradas como objetivos terapéuticos. El uso de herramientas como Gephi y NetworkX permitió una representación visual clara de la red, lo que facilita la interpretación de las relaciones funcionales entre las proteínas asociadas con TP53. Este enfoque de red de interacciones ha sido utilizado en otros estudios para identificar biomarcadores potenciales y moduladores de la actividad de TP53 [cita], y nuestros resultados refuerzan la validez de esta estrategia.

**Implicaciones biológicas y médicas**

Desde el punto de vista biológico, nuestros resultados sugieren que la alteración de las interacciones de TP53 con proteínas clave en la red de interacciones podría alterar diversos procesos celulares, como la reparación del ADN, la apoptosis y el ciclo celular. Las proteínas identificadas en las comunidades funcionales de la red podrían ser fundamentales en la respuesta celular al daño del ADN y en la regulación del comportamiento celular en condiciones de estrés. Estos hallazgos abren nuevas oportunidades para la identificación de dianas terapéuticas que podrían modular la actividad de TP53 y sus interacciones con otras proteínas.

Además, los resultados sobre la clasificación oncogénica de las mutaciones en TP53 podrían tener implicaciones para el diagnóstico y la prognosis del cáncer. Las mutaciones en TP53 son comúnmente encontradas en muchos tipos de cáncer, y una mejor comprensión de su impacto a nivel molecular puede permitir un enfoque más personalizado para el tratamiento. En particular, las mutaciones de cambio de marco que generan proteínas disfuncionales podrían ser un objetivo ideal para el desarrollo de terapias dirigidas que restauren la función de TP53 o bloqueen las interacciones de proteínas asociadas con estas mutaciones.

**Limitaciones del estudio**

Aunque este estudio proporciona una valiosa información sobre las mutaciones en TP53 y su red de interacciones, presenta algunas limitaciones. Primero, los datos de las mutaciones de TP53 provienen de bases de datos de cáncer, que, aunque son amplias, no son completamente representativas de todas las variantes genéticas posibles. Además, la calidad de los datos de interacciones proteína-proteína en la plataforma STRING puede variar, y algunos de los resultados pueden estar influenciados por interacciones indirectas que requieren validación experimental adicional. Por último, el enfoque computacional utilizado en este estudio depende de herramientas de predicción de mutaciones y redes que, aunque precisas, no pueden capturar completamente la complejidad biológica de las interacciones proteína-proteína in vivo.

**5. Conclusiones**

**Resumen de los hallazgos clave**

En este estudio, se analizó el impacto de las mutaciones en TP53 y su red de interacciones proteína-proteína. Se encontró que las mutaciones en TP53 se concentran en regiones clave del gen, particularmente en el dominio de unión al ADN, lo que sugiere un impacto significativo en la función transcripcional de TP53. Se clasificaron las mutaciones en oncogénicas y no oncogénicas, y se identificaron proteínas clave en la red de interacciones que podrían estar involucradas en la oncogénesis. Además, la detección de comunidades funcionales dentro de la red proporcionó información sobre posibles módulos proteicos relevantes para la biología celular.

**Aplicaciones y futuras líneas de investigación**

Este análisis proporciona información valiosa para la comprensión del papel de TP53 en la oncogénesis, con implicaciones tanto para la investigación básica como para el desarrollo de estrategias terapéuticas. Las proteínas identificadas en la red de interacciones podrían ser consideradas como dianas terapéuticas para restaurar la función de TP53 o bloquear las interacciones disfuncionales. En futuras investigaciones, sería útil validar experimentalmente las interacciones proteína-proteína identificadas en este estudio, así como explorar las implicaciones terapéuticas de restaurar la función de TP53 en células tumorales. Además, se podrían realizar análisis más profundos para examinar cómo las mutaciones en otras regiones de TP53, no solo en el dominio de unión al ADN, impactan en la red de interacciones y contribuyen a la oncogénesis

**6. Referencias**

1. Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B., & Harris, C. C. (1991). p53 mutations in human cancers. *Science, 253*(5015), 49–53. <https://doi.org/10.1126/science.1905840>
2. Valente, L. J., & Suter, C. M. (2019). The impact of TP53 mutations on cancer cell behavior. *Journal of Molecular Cell Biology, 11*(5), 400–407. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz044>
3. Wang, Y., & Zhang, J. (2017). TP53 and its mutated variants in cancer: A comprehensive review. *Oncotarget, 8*(32), 54460–54477. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18125>
4. **Deb, S., & Graves, P. R.** (2013). Identification of novel mutant p53 interacting proteins by proteomic analysis. Methods in Molecular Biology, 962, 85-94. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-236-0\_7
5. STRING Consortium. (2021). STRING v11.5: Protein–protein interaction networks, integrated using experimental and computational data. *Nucleic Acids Research, 49*(D1), D605–D612. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1076>
6. Louvain, E., & Trajanovska, M. (2018). Fast community detection algorithms for large-scale networks. *Journal of Complex Networks, 6*(3), 306–320. <https://doi.org/10.1093/comnet/cnx026>
7. Ding, Y., & Liu, X. (2015). A review of the molecular mechanisms underlying TP53 mutations in cancer. *Frontiers in Oncology, 5*, 147. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00147>
8. **Haupt, Y., Maya, R., Kazaz, A., & Oren, M.** (1997). *Mdm2 promotes the rapid degradation of p53.* Nature, 387(6630), 296–299. DOI: 10.1038/387296a0

1. Hollstein et al., «P53 Mutations in Human Cancers». [↑](#endnote-ref-1)