

Bases moleculares de p53

Arroyo-Sánchez Nora del Rosario, Casillas-Márquez Rosa Elena, Morales-Guillén Mónica Lizbeth.*

*Licenciatura Médico Cirujano y Partero; Departamento de Ciencias Médicas, Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara; Tonalá Jalisco México.**

*snora93107@gmail.com

Para citar este artículo:

Arroyo-Sánchez, Nora del Rosario et al. *Bases moleculares de p53*.
Revista Acta de Ciencia en Salud, 2016; 1(1): p. 25-32.

Resumen:

El guardián del genoma, p53 es un gen supresor tumoral, el cual por estrés celular, radiación ionizante, hipoxia, carcinógenos y/o estrés oxidativo se activa y transcribe proteínas implicadas en la detección del ciclo celular, reparación de daño, apoptosis, senescencia o autofagia celular según viabilidad, previene el estrés celular regulando ciertas vías metabólicas, diferenciación y migración celular. Además, inhibe los procesos de angiogénesis, metástasis, comunicación del microambiente tumoral. Sin embargo, representa una línea de investigación que mantiene la esperanza de comprender la fisiopatología del cáncer y proporcionar nuevos enfoques para la manipulación terapéutica de su vía de señalización.

Palabras clave: p53, estrés celular, reparación, apoptosis, senescencia, angiogénesis, cáncer, señalización, terapéutica.

Abstract:

The guardian of the genome, p53 is a tumor suppressor gene, through cellular stress, ionizing radiation, hypoxia, carcinogens and / or oxidative stress activates and transcribe proteins involved in cell cycle detection, repair damage, apoptosis, or senescence cell autophagy by viability, prevents cellular stress by regulating certain metabolic pathways, differentiation and cell migration. Also, inhibit the processes of angiogenesis, metastasis, communication of the tumor microenvironment. However, it represents a line of investigation that keeps hope understanding the pathophysiology of cancer and new approaches to provide manipulation therapeutic of its signaling pathway.

Keywords: p53, estrés celular, reparación, apoptosis, senescencia, angiogénesis, cáncer, señalización, terapéutica.

1. Introducción

El cáncer es una enfermedad que incluye defectos heredables en los mecanismos de control celular que conducen a la formación de tumores invasivos, que tienen varias alteraciones, ergo mutaciones e inestabilidad genética, capaces de liberar células que se diseminan a sitios distantes del cuerpo (metástasis). Los genes que intervienen en la carcinogénesis (proceso

por el cual una célula normal se convierte en una célula cancerosa) se dividen en dos grandes categorías: Genes Supresores de Tumores y Oncogenes.

El gen supresor de tumor referido con mayor frecuencia en el cáncer humano es el TP53 (alrededor de un 50 %), cuyo producto es p53 "Guardián

del Genoma” [1]. Un p53 defectuoso podría permitir que las células anormales proliferen dando por resultado cáncer. [2-3]

P53 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) [4]. La proteína p53 fue identificada en 1979 con la co-inmunoprecipitación de p53 con el antígeno T de SV40 en las células, (virus del simio 40). [5-9] Desde entonces se han realizado diversos estudios para conocer algunas de sus funciones, quiescencia (detención reversible del ciclo celular), reparación de DNA, senescencia (detención permanente del ciclo celular), apoptosis (muerte celular programada) e inhibición de la angiogénesis.

A pesar de la gran cantidad de información que se ha acumulado en este campo, la investigación basada en p53 no ha tenido una amplia repercusión en el tratamiento del cáncer y la terapia. [10]

El fortalecimiento y la integración de los actuales conocimientos nos podrán proporcionar una idea de la interrelación de los procesos biológicos y permitir una rápida correlación con los datos clínicos, acelerando el impacto en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

1. Funciones de p53

El nombre oficial del gen es tp53 y la proteína es p53; con el fin de simplificar, nos referiremos a ambos como “p53”. Su nombre hace referencia a la masa molecular aparente de 53 KDa en una electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato sódico. [11]

Resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación.

P53 pertenece a una familia de factores de transcripción a la cual pertenecen también p63 y p73. [12] Estas tres proteínas colaboran en una compleja red de interacciones que aún no se conoce en su totalidad. Sin embargo, p53 es ubicuo (se expresa en todos los tejidos), mientras que p63 y p73 presentan especificidad tisular.

En células normales, el nivel de la proteína p53 es bajo porque se encuentra asociada a Mdm2, lo cual induce su ubiquitinación y destrucción por el proteasoma. Los daños del ADN y otras señales de estrés pueden hacer que p53 no se una a Mdm2 e incrementar su concentración, permitiendo que realice su función de factor de transcripción. [13-15]

La proteína p53 tiene varias funciones importantes:

Quiescencia

Detención del ciclo celular en el punto de control G1/S o G2/M mediada por p53, cuando se reconoce el daño en el ADN, para evitar su replicación. Puede considerarse la respuesta principal cuando se produce daño en el ADN. La detención del ciclo celular en la transición G1/S se debe a la transcripción dependiente de p53 del inhibidor de CDKs denominado CDKN1A/p21. p21 inhibe los complejos CDK-ciclina y evita la fosforilación de pRb, de manera que el factor de transcripción E2F permanece inactivo, y se impide la progresión de la célula hacia la fase S (de síntesis del ADN). Esta “pausa” en la progresión del ciclo celular da tiempo a reparar los daños producidos en el ADN. En la transición de G2/M parece ser que el gen RPRM puede regular la actividad del complejo Cdc2- ciclina B1 interfiriendo con un mecanismo de control en G2/ M todavía desconocido que opera en el citoplasma. [16-18]

Reparación del ADN

Los mecanismos de reparación tienen la función de restaurar los daños que puedan alterar la información contenida en el ADN. Esta reparación puede ocurrir por dos mecanismos principales la escisión de bases y la escisión de nucleótidos depende de la cantidad de ADN dañado.

Reparación por escisión de bases (BER) [19-20]

El sistema de reparación encargado de eliminar pequeñas lesiones en el ADN generadas endógena o exógenamente.

En el primer paso las ADN glicosilasas remueven las bases dañadas o modificadas, en seguida actúa la endonucleasa apurinica /apirimidinica resultando la ausencia de una base con una desoxirribosafosfato (dRP) en el extremo 5' y un OH en la región 3', la ADN polimerasa b (pol-b) polimeriza las bases

faltantes mediante la síntesis de ADN removiendo así el grupo dRP, finalmente ocurre el sellado por la ligasa I o III. Otras proteínas involucradas en este mecanismo de reparación son XRCC1, PCNA, FEN1, POL d/e, PNK y PARP.

Se han notado una deficiencia en BER en células p53 mutantes en aproximaciones tanto in vitro como in vivo, aunque el mecanismo permanece incierto. p53 puede interactuar directamente con el complejo de BER. Pero también podría regular la transcripción de genes involucrados en BER, afirmación resultante luego de observar cómo los daños en las bases a causa de agentes alquilantes en células con p53 nulo y que exhiben baja BER. [20].

Reparación por Escisión de Nucleótidos (NER)

NER es una vía de reparación evolutivamente conservada con la habilidad de retirar un amplio rango de aberraciones al ADN causadas por el medio ambiente o como resultado de un proceso endógeno.

El proceso de NER se subdivide en dos vías genéticamente distintas: la reparación de lesiones sobre la totalidad del genoma llamado Reparación Genómica Global (global genomic repair GGR) y la eliminación rápida bloqueando la transcripción de lesiones presentes en las hélices de ADN transcrito conocida como reparación por acoplamiento transcripcional (TCR).

Las lesiones que se generan provocan distorsiones en la cadena de ADN, estas distorsiones se reconocen por un complejo, formado por XPC-HR23B, que estabiliza la cadena y recluta al Factor de Transcripción II H (TFIIH). Mediante la adición de ATP, TFIIH desenrolla el ADN con la ayuda de las helicasas XPD y XPB para formar una estructura en forma de burbuja de aproximadamente 20 pb. RPA, XPA y XPG son reclutadas para formar el complejo de preincisión. ERCC1-XPF hacen el corte 5' y XPG lo hace 3', mientras que RPA permanece unida a la cadena facilitando la síntesis de la polimerasa δ o ϵ , que está sostenida por RFC y PCNA, finalmente la ligasa 1 sella los huecos [21].

GADD45 α participa en la detección del ciclo celular y en la reparación del ADN dañado. La función de detención del ciclo celular en el punto de control

G2 / M se debe a que interacciona físicamente con CDC2 e inhibe CDC2 - ciclina B1 cinasa [22].

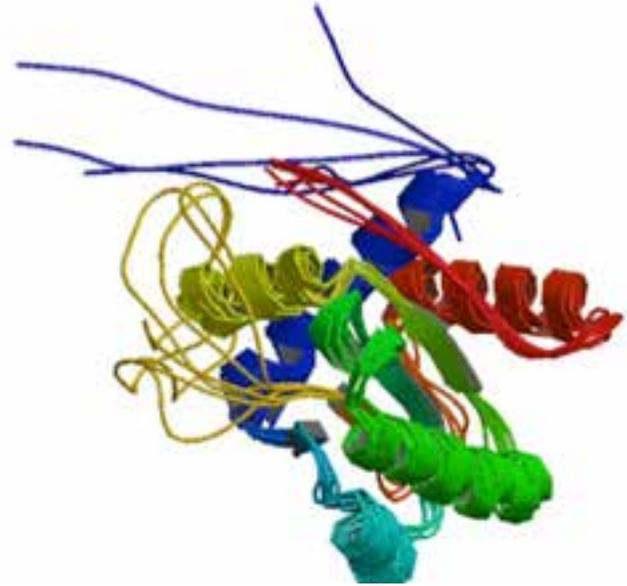


Figura 1 Estructura tridimensional de GADD45 α [tomada de Solution structure of human growth arrest and DNA damage 45alpha (Gadd45alpha) and its interactions with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Aurora A kinase, *J.Biol.Chem.* 285: 22196-22201,2010].

En cuanto a la reparación del ADN GADD45 α implica la interacción de con PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación) que cambia su localización nuclear de sitios de replicación de ADN a los sitios de daño después de la exposición a agentes nocivos de éste [23], provocando cambios en NER, reparación de mal apareamiento (MMR) y la reparación por escisión de bases [24]. Mientras que la interacción GADD45 con PCNA estimula el proceso [25], el silenciamiento de genes GADD45 aboga presencia de PCNA en los sitios de daño en el ADN y reduce la reparación de ADN [26]. En otro mecanismo, GADD45 es reclutado para mononucleosomes, que han sido alterados por la acetilación de histonas o la radiación UV, donde interactúa con histonas del núcleo que causa alteración en la accesibilidad del ADN y facilitar la actividad de relajación y la escisión de la topoisomerasa [27].

Senescencia

La senescencia celular es controlada por varios genes supresores de tumores, fundamentalmente por p53 y pRb [28].

Una causa de la activación de p53 parece ser un incremento en la expresión de p14ARF, un supresor de tumores codificado por el locus INK4a. p14ARF estimula la actividad p53 porque secuestra MDM2. De esta forma, p14ARF previene la regulación por retroalimentación negativa de p53 a través de MDM2, p14ARF se induce por E2F1, RAS oncogénico y daño al ADN. Se reprime por TBX2, [29] un factor de transcripción y un oncogen potencial. Los mecanismos de esta represión en respuesta a señales inductoras de senescencia no se conocen aun. Otra causa del incremento de la actividad p53 puede ser el supresor tumoral de la leucemia promielocítica (PML). Esta proteína se induce por senescencia replicativa y por RAS oncogénico por un mecanismo aun no conocido. PML interactúa con una acetiltransferasa (CBP/p300) que acetila a p53 y estimula su actividad.

En las células senescentes, la proteína pRb existe solo en su forma activa (hipofosforilada), inhibiendo el crecimiento celular. Esto se debe a la expresión de altos niveles de p21, p16 y en algunos casos, de p27. Estas proteínas inhiben las quinasas dependientes de ciclina (CDKs) que fosforilan e inactivan pRb durante la progresión del ciclo celular. No se conoce porqué p27 se incrementa en las células senescentes. p21 se eleva porque constituye un blanco directo de la transactivación de p53 aunque existen otros mecanismos independientes de p53 capaces de elevar su expresión. p16, el segundo supresor de tumores codificado por el locus INK4a, se incrementa, en parte, porque Ets1, un factor de transcripción que estimula la expresión de p16, se acumula en las células senescentes, mientras que Id1, regulador negativo de Ets1, disminuye sus niveles. El incremento en la actividad de Ets1, libera de la represión por BMI-1 a p16. BMI-1 es un oncogen de la familia Polycomb de proteínas remodeladoras de la cromatina. RAS oncogénico puede inducir senescencia celular activando la cascada de la proteína quinasa activadora de la mitogénesis, la cual estimula la actividad Ets [30].

Existen diversos estímulos que pueden inducir una respuesta senescente, verbigracia los telómeros disfuncionales y ROS (Reactive Oxygen Species) ya que provocan efectos mutagenicos en la via RAS, activando componentes de la respuesta mediada por p53 [31].

Existen células que permanecen en estado senescente a pesar de la inactivación de p53. Esto es así porque esas células han entrado en senescencia a través de la vía p16INK4a-pRb que es una vía irreversible para la célula aunque exista inactivación de p53, pRb o ambas [32].

Apoptosis

La apoptosis es una vía de muerte inducida mediante un programa de suicidio controlado genéticamente, esencial para la eliminación de células durante la embriogenia y para el mantenimiento de la homeostasis de un tejido, si el daño en el ADN es irreparable, para evitar la proliferación de las células que contienen ADN anormal. p53 presenta mayor afinidad por los promotores de los genes de reparación del ADN que por los promotores de los genes pro-apoptóticos activando primero la reparación del ADN, si ésta no es efectiva p53 continúa acumulándose, se activarían la expresión de genes pro-apoptóticos que actúan a través de dos grandes vías de apoptosis: intrínseca y extrínseca.

La vía intrínseca de apoptosis se activa con la interacción de la familia de proteínas Bcl-2 (B-cell lymphoma) que regula la liberación de CytoC (Citocromo - C) de las mitocondrias [33]. Esta familia que se ha clasificado en tres grupos basándose en similitudes estructurales y funcionales. Cada miembro posee al menos uno de los cuatro dominios de homología con Bcl-2 (Bcl-2 homology domains, BH) BH1-BH4.

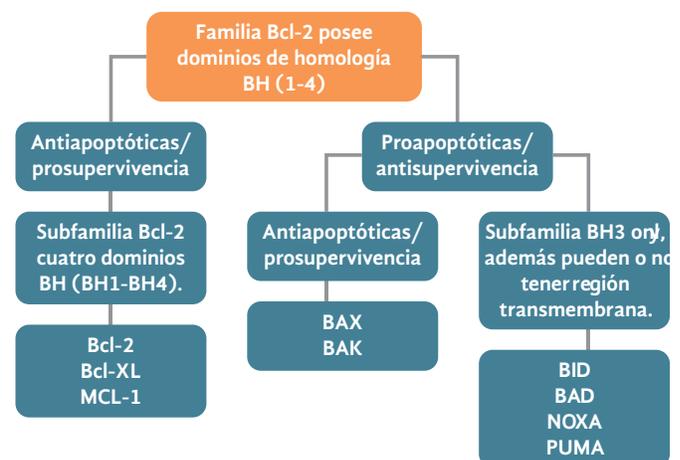


Figura 1.1 Esquema de la familia de proteínas Bcl-2 clasificada según su estructura y función; elaboración propia.

Ejecución de la vía intrínseca

Al no repararse la célula, p53 se sigue acumulando hasta que tiene afinidad por la expresión de genes pro-apoptóticos (BAX, Noxa, PUMA, BID, p53AIP1) la activación de BAX induce la formación de oligomero de ocho subunidades que se estabiliza con la unión de la proteínas BH3-only (BID, Noxa, PUMA), en la ranura canonica uniéndose a la membrana mitocondrial por el C-terminal de la hélice α de BAX ayudado por p53AIP1 que la despolariza, formando un poro de aproximadamente 40 Å [34]. por el cual se liberan CytoC y Smac/DIABLO (Second Mitochondrial Activator of Cell Death, Direct IAP Binding Protein of Low Pi) este último inhibe los inhibidores de apoptosis (IAP). El CytoC interactúa con APAF1 formando el apoptosoma que se liga a la caspasa iniciadora clave de la vía mitocondrial separándose de las caspasas 9 adyacentes de forma que pone en marcha un proceso de auto amplificación [35], que culmina con la fragmentación del citoesqueleto y el núcleo.

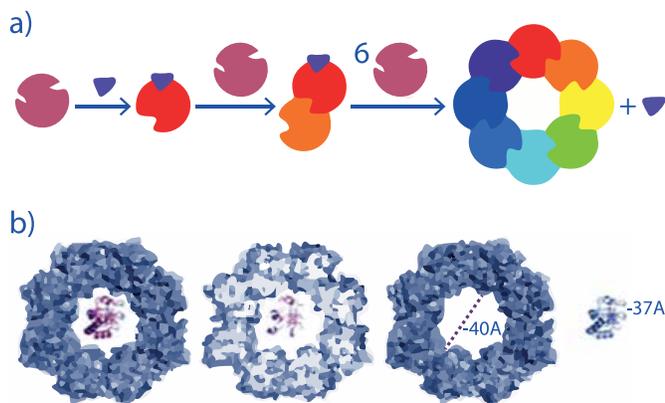


Figura 1.2 a) Muestra esquemáticamente como se une el octamero de bax y en la ranura canónica las pronienas solo BH3. b) Se observa el poro de transición mitocondrial sus dimensiones y el citocromo C.

Ejecución de la vía extrínseca

Esta vía se lleva a cabo por medio de tres receptores DR5 (Death Receptor- 5), el receptor de superficie celular Fas (CD95/Apo-1) y PERP (“p53 apoptosis effector related to PMP-22”) este último con un mecanismo incierto. Al ocurrir un daño en el ADN, p53 expresa DR5 que al unirse al receptor de TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand) promueve la unión de TRADD (TNFR-associated

death domain) y FADD (Fas-Associated protein with Death Domain) al DD (Death domain) que activa a la procaspasa 8 que ecinde a BID en el N-terminal y genera tBID el cual forma un heterodimero con las proteínas antiapoptóticas y neutraliza su actividad promoviendo así la actividad de BAX y BAK confluendo la vía intrínseca. Si el daño es por rayos gamma p53 inducirá la producción de FAS en el aparato de Golgi para que se exprese en la membrana este receptor se unirá con el FASL expresado en los linfocitos T y los NK que a su vez activa a FADD que se une con la caspasa 10 y 8, una vez activada la caspasa 8 sigue la vía anteriormente mencionada.

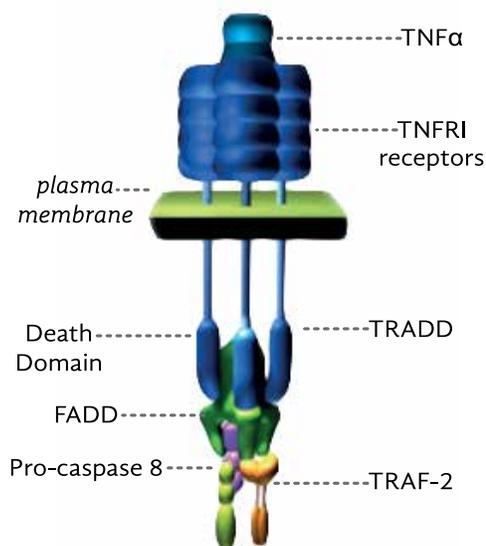


Figura 1.3 Señalización de la vía extrínseca de la apoptosis.

2. Anti-angiogenia

La formación de nuevos vasos en adultos se denomina angiogenia o neo vascularización, consiste en la ramificación y extensión de vasos previos adyacentes pero también se puede producir mediante el reclutamiento de células endoteliales progenitoras a partir de la medula ósea [36].

Diversos factores estimulan este mecanismo uno de ellos es la hipoxia por medio de la expresión del factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1) activando la vía de señalización para formar el nuevo vaso.

La vía que implica que el gen supresor de tumores TP53 puede regular la angiogénesis tumoral es aún

incierto, algunos estudios muestran que HIF-1 estimula la respuesta de p53 transcribiendo microRNA-107(miR-107) el cual reduce la señalización de la hipoxia mediante la supresión de expresión del factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1) [37].

En otras palabras la acumulación de p53 que inhibe la HIF-1 activada y con ello inhibe la angiogénesis.

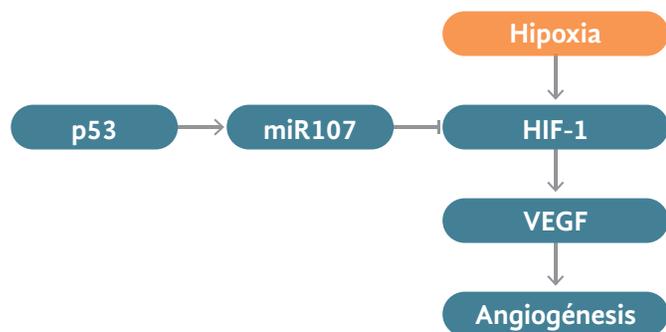


Figura 1.1 Señalización de la inhibición de angiogénesis; elaboración propia.

Conclusión

p53 desempeña un papel central en el desarrollo del cáncer y la respuesta al tratamiento aumentando así la evaluación de sus factores transcripcionales para estimar un pronóstico y brindar terapia individualizada. Sin embargo, los mecanismos moleculares que regulan su interacción son parcialmente entendidos y representan el foco de investigación actual. La identificación de compuestos que interfieren con la señalización oncogénica inducida podría impactar en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Referencias

[1] Lane, D.P. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 358, 15-16, 1992.

[2] Hinds, P., Finlay, C., and Levine, A.J. Mutation is required to activate the p53 gene for cooperation with theras oncogene and transformation. *J. Virol.* 63, 739-746, 1989.

[3] Baker, S.J., Fearon, E.R., Nigro, J.M., Hamilton, S.R., Preisinger, A.C., Jessup, J.M., vanTuinen, P., Ledbetter, D.H., Barker, D.F., Nakamura, Y., White, R., and Vogelstein, B. Chromosome 17 deletions and

p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 244: 217-22, 1989.

[4] Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM. Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13. *Nature* 320: 84-85, 1986.

[5] Kress. Simian virus 40transformed cells express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum. *Journal of Virology*, 2: 472-83, 1979.

[6] Melero, Stitt, Mangel, Carroll. Identification of new polypeptide species (48- 55 K) immunoprecipitable by antiserum to purified large T antigen and present in SV40-infected and -transformed cells. *Virology* 93, 1979.

[7] Lane and Crawford, T-antigen is bound to a host protein in SV40 transformed cells, London, 1979.

[8] Chang et al. Identification and partial characterization of new antigens from simian virus 40-transformed mouse cells, *Journal of Virology*, 1979.

[9] Linzer, Levine. Characterization of a 54 K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell*, 17:43-52, 1979.

[10] Nikolas Desilet, Tessa N. Campbell. p53-based Anti-cancer Therapies: an Empty Promise?. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 12: 143-146, 2009.

[11] Lamb P and Crawford L. Characterization of the human p53 gene. *Mol Cell Biol* 6: 1379-1385, 1986.

[12] Schmale H, Bamberger C. A novel protein with strong homology to the tumor suppressor p53. *Oncogene* 15: 1363-1367, 1997.

[13] Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 387: 296-299, 1997.

[14] Kubbutat MH, Jones SN, Vousden K H. Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature* ;387: 299-303, 1997.

- [15] Leng RP, Lin Y, Ma W, Wu H, Lemmers B, Chung S, Parant JM, Lozano G, Hakem R, Benchimol S. Pirh2, a p53-induced ubiquitin-protein ligase, promotes p53 degradation. *Cell*. 112: 779-791, 2003.
- [16] Harper JW, Adami GR, Wei N, Keyomarsi K, Elledge SJ. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclindependent kinases. *Cell* 75: 805-816, 1993.
- [17] El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, Lin D, Mercer WE, Kinzler KW, Vogelstein B. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 75: 817-825, 1993.
- [18] Xiong Y, Hannon GJ, Zhang H, Casso D, Kobayashi R, Beach D. p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. *Nature* 366: 701704, 1993.
- [19] Adimoolam, Ford. p53 and regulation of DNA damage recognition during nucleotide excision repair. 2003.
- [20] Liu Yuangang, Kulesz Molly. P53 protein at the hub of cellular DNA damage response pathways through sequence specific and non sequence specific DNA binding. *Carcinogenes Vol 22 No 6.*,2001.
- [21] Pablo Hernández-Franco, Mahara Valverde y Emilio Rojas. LOS METALES COMO INHIBIDORES DEL SISTEMA DE REPARACIÓN DEL ADN *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, México*, 12(2):75-82, 2009.
- [22] Wang,X.W., Zhan,Q., Coursen,J.D., Khan,M.A., Kontny,H.U., Yu,L., Hollander,M.C., Oonnor,P.M., Fornace,A.J. and Harris,C.C. GADD45 induction of a G2/M cell cycle checkpoint. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 96, 3706–3711, 1999.
- [23] Essers J, Theil AF, Baldeyron C, et al. Nuclear dynamics of PCNA in DNA replication and repair. *Molecular and cellular biology.*; 25(21):9350–9,2005.
- [24] Stoimenov I, Helleday T. PCNA on the crossroad of cancer. *Biochemical Society transactions*. 37(Pt 3):605–13. 2009 Jun.
- [25] Smith ML, Chen IT, Zhan Q, et al. Interaction of the p53-regulated protein Gadd45 with proliferating cell nuclear antigen. *Science.*; 266(5189):1376–80, 1994 Nov 25.
- [26] Smith ML, Ford JM, Hollander MC, et al. p53-mediated DNA repair responses to UV radiation: studies of mouse cells lacking p53, p21, and/or gadd45 genes. *Mol Cell Biol.* (10): 3705–14, 2000 May; 20.
- [27] Carrier F, Georgel PT, Pourquier P, et al. Gadd45, a p53-responsive stress protein, modifies DNA accessibility on damaged chromatin. *Mol Cell Biol.* 19(3):1673–85, 1999 Mar.
- [28] Itahana K, Dimri G, Campisi J. Regulation of cellular senescence by p53. *Eur J Biochem* 2001
- [29] Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*. 2005.
- [30] Nikiforov MA, Hagen K, Ossovskaya VS, Connor TM, Lowe SW, Deichman GI, Et Al. P53 Modulation Of Anchorage Independent Growth And Experimental Metastasis. *Oncogene* 1996.
- [31] Lee AC, Fenster BE, Ito H Et Al. Ras Proteins Induce Senescence By Altering The Intracellular Levels Of Reactive Oxygen Species. *J Biol Chem*. 1999.
- [32] Campisi J. Senescent Cells, Tumor Suppression, And Organismal Aging: Good Citizens, Bad Neighbors. *Cell*. 2005
- [33] Cory S, Adams JM. The Bcl2 Family: Regulators Of The Cellular Life-Or-Death Switch. *Nat Rev Cancer* 2: 647-656, 2002
- [34] Schellenberg B, Wang P, Keeble JA, Rodriguez-Enriquez R, Walker S, Owens TW Et Al. Bax Exists In A Dynamic Equilibrium Between The Cytosol And Mitochondria To Control Apoptotic Priming. *Mol Cell* , 49: 959–971, 2013.
- [35] Kumar, Abbas, Fasuto. *Patología Estructural Y Funcional*. Barcelona España. Ed. Elsevier. 8a Edición.2005 Pág. 29.

[36] Carmeliet P: Angiogenesis In Life, Disease And Medicine. Nature 438:932, 2005.

[37] Munekazu Yamakuchi,¹ Craig D. Lotterman,^{C,D} Clare Baob, Ralph H. Hrubane, Baktiar Karime, Joshua T. Mendell,^{c,2} David Husof,² And Charles J. Lowenstein,^{a,1} ; P53-Induced MicroRNA-107 Inhibits HIF-1 And Tumor Angiogenesis; PNAS; Vol. 107; 6334–6339, April 6, 2010.