

The Role of p53 as the Guardian of the Genome and the Consequences of its Mutation in Cancer Development: A Review

Made Santi Purwitasari¹, Palagan Senopati Sewoyo^{2*}, I Nyoman Mantik Astawa²

¹Program Magister, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia

²Departemen Patobiologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia

*Corresponding author: senopati.sewoyo@unud.ac.id

ABSTRACT

The TP53 gene encodes the p53 protein, often referred to as the 'guardian of the genome' due to its critical role in maintaining genomic stability and preventing tumorigenesis. Under normal conditions, p53 expression is tightly regulated by MDM2 and MDMX, which promote its degradation through ubiquitination. In response to endogenous or exogenous stress, this ubiquitination process is inhibited, leading to the stabilization of p53. Once stabilized, p53 forms a tetrameric complex in the nucleus and binds to DNA. It then activates the transcription of genes involved in cell cycle arrest, DNA repair, apoptosis, and senescence, aiming either to repair DNA damage or eliminate cells when the damage is irreparable. Nearly half of all cancer cases involve mutations in the TP53 gene. These mutations may include missense, nonsense, inframe, and splice-site mutations. Mutations in TP53 result in the production of mutant p53 (mutp53) proteins. These mutations can lead to a loss of tumor suppressor function or confer gain-of-function properties that promote tumor progression. Given its central role in cancer development, TP53 is considered a promising therapeutic target. Potential strategies include reactivating suppressed p53, restoring the function of mutp53, or inducing its degradation.

Keywords: tumor suppressor gene, cancer, p53, therapeutic strategy

PENDAHULUAN

Gen TP53 merupakan penyandi protein p53 yang memiliki fungsi untuk melindungi integritas DNA di dalam sel (Borrero dan El-Deiry, 2021; Igbindehi *et al.* 2023). Protein p53 terlibat di berbagai jalur persinyalan yang memainkan peranan penting dalam proses seluler seperti pembelahan sel, pemeliharaan stabilitas genom, apoptosis, autofagi, serta respons imun (Hafner *et al.* 2019). Dalam kondisi normal, sel yang mendapatkan stimulus stres akan mengaktifasi jalur persinyalan p53. Stimulus-stimulus stres dapat berupa aktivasi onkogen, kerusakan DNA, hipoksia, dan stres oksidatif akibat produksi *reactive oxygen species* (ROS) berlebih (Zhu *et al.* 2020). Hal ini akan menyebabkan aktivasi beberapa program transkripsional seperti penghentian siklus sel, perbaikan DNA, *senescence*, dan apoptosis sehingga mencegah pembentukan dari pertumbuhan tumor (Vousden dan Prives, 2009). Aktivasi program-program seperti penghentian siklus

sel bertujuan untuk mengembalikan integritas genetik ataupun untuk mengeliminasi sel-sel yang tidak dapat diperbaiki lagi melalui apoptosis atau *senescence* (Levine, 2020). Pencegahan akumulasi sel-sel yang mengalami mutasi penting untuk mencegah pembentukan tumor atau tumorigenesis. Karena peranannya di dalam mencegah tumorigenesis, p53 dijuluki sebagai penjaga genom (*guardian of genome*).

Gen TP53 merupakan gen yang paling sering mengalami mutasi pada kasus kanker dan dijumpai pada setengah kasus kanker pada manusia (Kandoth *et al.* 2013). Mirip dengan manusia, mutasi pada gen ini juga sering dijumpai pada hewan (Jasik *et al.* 2021; Koshino *et al.* 2016). Mutasi gen TP53 yang terjadi pada kanker dapat memengaruhi fungsi protein p53. Pertama, hilangnya kemampuan protein p53 dalam mengikat DNA. Mutasi membuat protein p53 tidak bisa lagi menempel pada bagian DNA. Ikatan ini sangat penting karena untuk mengatur gen-gen yang berperan dalam

menghentikan pembelahan sel atau memicu apoptosis saat terjadi kerusakan. Kedua, efek dominan-negatif. Dalam kondisi mutasi monoalel, protein p53 yang mengalami mutasi (mutp53) bisa mengganggu atau menghambat kerja p53 yang masih normal (*wild-type*). Karena p53 bekerja sebagai tetramer, keberadaan subunit yang cacat bisa merusak fungsi seluruh kompleks (Stiewe and Haran, 2018). Ketiga, perolehan fungsi baru (*gain-of-function*). Mutasi tidak hanya membuat p53 kehilangan fungsi aslinya, tapi membuatnya memiliki fungsi baru. Protein mutp53 dapat membentuk interaksi baru dengan protein lain atau DNA yang dapat mempromosikan pertumbuhan tumor (Muller dan Vousden, 2014). Kajian pustaka ini akan menjelaskan mengenai mekanisme aktivasi dan fungsi seluler protein p53, jenis-jenis mutasi yang terjadi pada gen TP53 dan klasifikasinya, implikasi mutasi TP53 dalam perkembangan kanker, serta strategi terapi kanker dengan menargetkan TP53.

MATERI DAN METODE

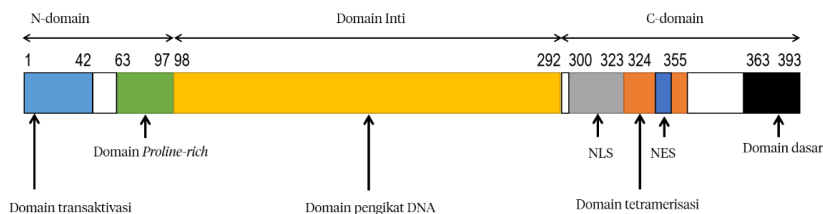
Ulasan ditulis menggunakan metode studi literatur. Data-data yang dikumpulkan berupa artikel ilmiah yang diperoleh melalui mesin pencari *Google Scholar* dan situs-situs seperti *ResearchGate*, *PubMed*, dan *ScienceDirect*. Pencarian artikel ilmiah berada di kisaran rentang tahun 1992 hingga 2025. Pencarian artikel ilmiah dilakukan menggunakan kata kunci yang berhubungan dengan topik utama ulasan yaitu “p53”

dengan kriteria artikel ilmiah yang berfokus membahas mekanisme aktivasi dan fungsi seluler, jenis-jenis mutasi, implikasi mutasi terhadap perkembangan kanker, serta strategi terapi kanker yang menargetkan gen TP53. Artikel ilmiah yang diperoleh kemudian dipilih sesuai kriteria tersebut dan digunakan untuk membuat artikel ulasan ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mekanisme Aktivasi dan Fungsi Seluler Protein P53

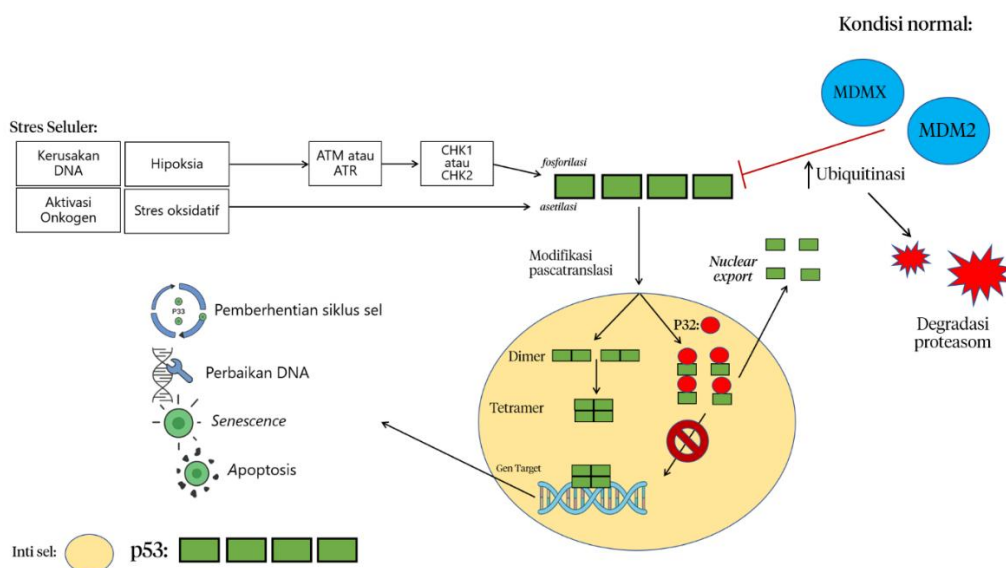
Gen TP53 terletak di kromosom 17 (17p13.1), terdiri dari 11 ekson, 10 intron, dan 393 asam amino yang berfungsi untuk menyandi protein p53. Protein p53 adalah faktor transkripsi yang memiliki beberapa domain antara lain: domain transaktivasi, domain *proline-rich*, domain pengikat DNA (*DNA-binding domain*), area lokalisasi inti sel, dan domain dasar (Tanaka *et al.* 2018). Protein p53 terdistribusi pada inti sel dan sitoplasma. Protein ini memiliki 393 asam amino, yang secara spesifik berikatan dengan DNA dan meregulasi berbagai jenis gen (Aguilar dan Wang, 2023). Pada kondisi normal, kadar protein p53 seluler sangat rendah dan diregulasi ketat oleh *mouse double minute 2 homolog* (MDM2) dan *mouse double minute X* (MDMX). Kedua protein tersebut dapat menandai protein p53 (*tagging*) yang dapat mempromosikan degradasi proteasom protein tersebut melalui proses ubiquitinasi (Bieging *et al.* 2014; Lakin dan Jackson, 1999).



Gambar 1. Struktur domain dari protein p53 (Diadaptasi dari Tanaka *et al.* 2018)

Ketika sel terpapar oleh stres baik endogen maupun eksogen, seperti aktivasi onkogen, kerusakan DNA, hipoksia, kekurangan nutrisi, paparan stres oksidatif, dan lain sebagainya, proses ubiquitinasi p53 akan dihambat. Dihambatnya proses ini akan memicu peningkatan kadar protein p53 intraseluler. Protein yang telah terakumulasi diaktivasi dan distabilisasi oleh modifikasi pascatranslasi, seperti fosforilasi atau asetilasi (Gu dan Zhu, 2012; Chen *et al.* 2020). Fosforilasi protein p53 dilakukan oleh *checkpoint kinase 1* atau 2 (CHK1 atau CHK2), yang diaktivasi oleh *ataxia telangiectasia mutated* (ATM) atau *ataxia telangiectasia and Rad3-related protein* (ATR) sebagai respons terhadap adanya kerusakan DNA untai tunggal ataupun untai ganda. Modifikasi pascatranslasi ini membuat protein p53 lepas dari ikatan MDM2 sehingga lebih stabil dan aktif

(Aguilar dan Wang, 2022). Protein p53 memiliki struktur yang tidak stabil atau tidak terlipat sempurna seperti protein-protein lainnya. Selain itu, protein ini secara alami mudah mengalami perubahan bentuk (Canadillas *et al.* 2006). *Heat shock protein* (HSP) membantu melipat monomer p53 sebelum proses tetramerisasi. Protein yang telah stabil membentuk tetramer di inti sel dan berikatan dengan DNA target, kemudian meregulasi transkripsi gen (Aubrey *et al.* 2018). Domain tetramerisasi dari p53 mengandung *nuclear export signal* (NES) yang kaya akan asam amino leusin, berfungsi mengarahkan p53 keluar dari inti sel menuju sitoplasma (Stommel *et al.* 1999). Saat kompleks tetramer terbentuk, NES diblok untuk memastikan tetramer yang telah aktif tetap berada di inti sel dan bekerja pada gen target (Sullivan *et al.* 2018).



Gambar 2. Jalur aktivasi p53 akibat stres seluler. Dalam kondisi stres, p53 diaktivasi dan distabilisasi melalui modifikasi pascatranslasi. Bentuk p53 yang stabil membentuk tetramer pada inti sel, berikatan pada DNA target, kemudian meregulasi transkripsi gen dan mengontrol berbagai proses biologis. Disisi lain, p32 berperan sebagai regulator negatif dari proses tetramerisasi p53.

Salah satu target utama p53 adalah gen $p21^{WAF1}$ (CDKN1A), yang merupakan target transkripsi pertama yang diidentifikasi (El-

Deiry *et al.* 1993). Gen $p21^{WAF1}$ adalah penghambat siklus sel yang bekerja dengan cara menghambat kerja dari enzim *cyclin*-

dependent kinase (CDK). Enzim CDK penting untuk melanjutkan tahapan pembelahan sel. Ketika p21^{WAF1} menghambat CDK, maka ini juga akan menghambat fosforilasi protein Rb oleh kompleks *cyclin* D1-CDK4, *cyclin* D2-CDK4, dan *cyclin* E-CDK2 (Narasimha *et al.* 2014). Protein Rb yang tidak terfosforilasi akan membentuk kompleks dengan faktor transkripsi E2F, sehingga menghambat aktivitas transkripsi E2F, dan akibatnya sel berhenti di fase G₁ (Engeland, 2022; White, 2016). Selain itu, p53 juga mengatur fase G₂/M dalam siklus sel. Protein p53 menekan CDK dan *cyclin* B, yang seharusnya dibutuhkan sel untuk masuk ke tahap mitosis (Fischer *et al.* 2016). Protein p53 menginduksi ekspresi 14-3-3 σ , sebuah protein yang membantu menghentikan siklus sel dan menekan kinase Cdc2, protein yang penting untuk fase G₂/M (Hermeking *et al.* 1997). Protein p53 juga mengaktifkan Gadd45, gen yang termasuk dalam keluarga *growth arrest*, yang dapat mengganggu kompleks *cyclin* B1/Cdc2, sehingga menghambat fase G₂ (Taylor *et al.* 2001).

Jika kerusakan DNA bersifat terlalu berat sehingga tidak dapat diperbaiki lagi, p53 akan memicu kematian sel terprogram atau apoptosis. Protein p53 dapat mengaktifkan transkripsi gen pro-apoptosis seperti Puma, Bax, dan Noxa (Oda *et al.* 2000; Nakano dan Vousden, 2001; Chen *et al.* 2013). Selain dengan cara tersebut, p53 juga memicu apoptosis melalui jalur non-transkripsi dengan berinteraksi langsung dengan protein anti-apoptosis seperti Bcl-2, Bcl-xL, dan Mcl-1, sehingga menghentikan perlindungan terhadap sel yang rusak (Aubrey *et al.* 2018; Wei *et al.* 2021). Protein p53 dapat mengaktifkan protein pro-apoptosis Bak secara langsung atau memisahkan kompleks Mcl-1/Bak yang menyebabkan aktivasi Bak dan memulai apoptosis (Leu *et al.* 2004). Disisi lain,

ekspresi miR-34a yang diinduksi oleh p53 dapat meningkatkan kepekaan sel terhadap apoptosis dengan cara menurunkan kadar Bcl-2 (Bommer *et al.* 2007; Tarasov *et al.* 2007). Dalam jalur apoptosis ekstrinsik, p53 meningkatkan ekspresi reseptor seperti Fas/Fas ligand dan gen KILLER/DR5, yang akan mengaktifkan caspase 8 dan menginisiasi proses apoptosis (Wu *et al.* 2000). Semua pengaturan ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam perbaikan DNA dan kematian sel terprogram oleh protein p53 memiliki tujuan untuk menjaga stabilitas genom.

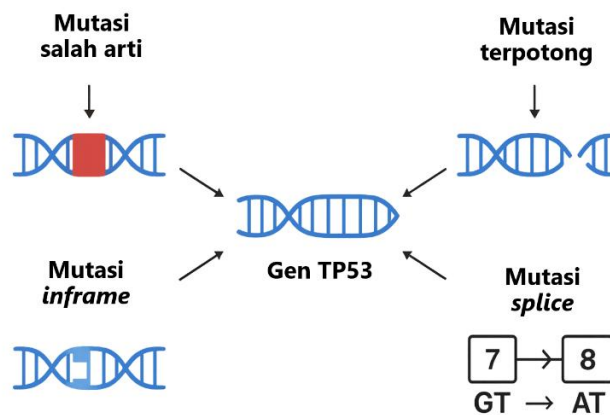
Studi Ghate *et al.* (2019) melaporkan bahwa p32 atau dikenal dengan gC1qR/C1QBP/HABP1 merupakan regulator negatif dari fungsi p53. Berdasarkan analisis imunofluorensi, pola pewarnaan p53 terlihat dominan di dalam nukleus ketika p53 diekspresikan tanpa p32. Sementara itu, ketika p53 dan p32 dikontransfeksi secara bersamaan, jumlah sel yang memiliki p53 di nukleus berkurang secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa p32 mendorong p53 keluar dari nukleus ke sitoplasma. Menariknya, pewarnaan p53 di sitoplasma tetap lemah, yang mengindikasikan p53 segera mengalami degradasi begitu keluar dari nukleus (Ghate *et al.* 2019).

Jenis-Jenis Mutasi pada Gen TP53

Beberapa jenis mutasi pada TP53 antara lain: mutasi salah arti, mutasi terpotong/*truncating*, mutasi *inframe*, dan mutasi *splice* (Gambar 3). Mutasi salah arti menyebabkan pergantian satu asam amino, yang dapat memberikan GOF pada protein p53 selama proses pembentukan kanker. Mutasi TP53 R175H dan R273H dapat mendorong invasi dan migrasi sel tumor (Muller dan Vousden, 2014; Muller *et al.* 2009). Mutasi *truncating* menghasilkan protein p53 terpotong, biasanya akibat mutasi tanpa arti atau mutasi *frameshift*.

Mutasi TP53 ekson 6 R196* dan R213* dapat meningkatkan proliferasi dan potensi metastasis sel kanker (Shirole *et al.* 2016). Mutasi *inframe* terjadi akibat penyisipan atau penghapusan nukleotida dalam jumlah kelipatan tiga, sehingga tidak menggeser kerangka baca (*reading frame*), tetapi tetap

mengubah struktur protein (Quinn *et al.* 2019). Mutasi *splice* terjadi akibat mutasi di situs penyambungan (*splice site*) yang dapat mengganggu pemrosesan mRNA dan menghasilkan bentuk protein yang abnormal (Lai *et al.* 1993).



Gambar 3. Jenis-jenis mutasi yang terjadi pada gen TP53

Sekitar 80% dari mutasi TP53 adalah mutasi salah arti (Chiang *et al.* 2021). Mutasi ini terletak di ekson 5-8, yaitu bagian gen yang menyandi domain pengikat DNA. Titik-titik mutasi yang paling sering ditemukan berada pada R175, R248, R249, R282, dan G245. Mutasi substitusi yang paling sering terjadi adalah transisi G menjadi A, diikuti oleh transisi C menjadi T. Mutasi salah arti biasanya dibagi menjadi dua kategori utama: mutasi kontak DNA dan mutasi konformasi. Mutasi kontak DNA terjadi pada asam amino yang langsung berinteraksi dengan DNA, seperti mutasi R273H dan R248Q. Akibatnya, p53 tidak bisa lagi mengikat DNA (Chasov *et al.* 2020). Mutasi konformasi terjadi pada asam amino yang penting untuk menjaga struktur tiga dimensi dari p53, seperti mutasi R175H, Y220C, dan R249S. Mutasi ini menyebabkan protein kehilangan struktur lipatnya (*unfolded*) (Chasov *et al.* 2020). Menariknya, tidak semua mutasi memiliki

dampak yang sama. Misalnya, mutasi tipe kontak memiliki afinitas lebih rendah terhadap p63 dan p73 dibandingkan mutasi konformasi (Gaidon *et al.* 2001; Strano *et al.* 2002).

Jika mutasi terjadi pada domain transaktivasi amino-terminal, hasilnya adalah bentuk terpotong dari p53 yang masih dapat mengaktifkan gen target apoptosis (Phang *et al.* 2015). Namun, sebagian besar mutasi terjadi pada domain pengikat DNA yang menyebabkan hilangnya fungsi normal p53. Selain itu, penggantian satu asam amino yang berbeda pada lokasi yang sama dapat menghasilkan efek biologis yang berbeda. Mutasi R175C dapat menyebabkan penghentian siklus sel dan apoptosis. Mutasi R175P hanya menghentikan siklus sel. Mutasi R175D dapat menyebabkan hilangnya kedua fungsi tersebut (Ryan *et al.* 1998). Mutasi pada gen TP53 juga dapat menyebabkan ketidakstabilan struktur protein p53 yang

membuka urutan adhesi tersembunyi di inti hidrofobik protein, sehingga mendorong terbentuknya agregat protein (Soragni *et al.* 2016). Protein mutp53 juga dapat

membentuk agregat bersama p63 dan p73, sehingga mencegah mereka masuk ke inti sel dan menjalankan fungsi regulasi transkripsi (Costa *et al.* 2016).

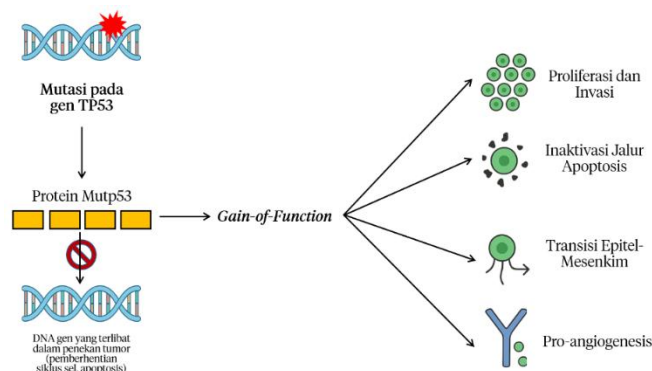
Tabel 1. Jenis-jenis mutasi pada gen TP53

Jenis mutasi	Mekanisme mutasi	Contoh mutasi	Konsekuensi biologis	Referensi
Mutasi salah arti	Substitusi nukleotida → perubahan asam amino	satu → satu R175H, R273H, R248Q, Y220C, R249S	Kehilangan fungsi ikatan DNA, perubahan konformasi, migrasi, proliferasi, metastasis	Chasov <i>et al.</i> (2020), Muller <i>et al.</i> (2014), Muller <i>et al.</i> (2009), Ryan dan Vousden (1998)
Mutasi terpotong	Mutasi menghasilkan kodon stop prematur → protein terpotong	R196*, R213*	Kehilangan domain fungsional p53, meningkatkan proliferasi dan potensi metastasis	Shirole <i>et al.</i> (2016)
Mutasi <i>inframe</i>	Inseri/delesi nukleotida dalam kelipatan tiga (tidak menggeser <i>reading frame</i>)	Delesi nukleotida ke-1255 (1255del) di dalam domain pengikat DNA	Dapat mempengaruhi struktur dan fungsi p53 tanpa <i>frame-shift</i>	Quinn <i>et al.</i> (2019)
Mutasi <i>splice</i>	Mutasi pada <i>splice site</i> → gangguan penyambungan mRNA	Perubahan GT → AT pada <i>splice donor site</i> antara ekson 7 dan 8	Menghasilkan isoform abnormal p53, mengganggu fungsi pengatur ekspresi gen	Lai <i>et al.</i> (1993)

Implikasi Mutasi Gen TP53

Mutasi pada domain ikatan DNA p53 menyebabkan hilangnya kemampuan untuk mengikat DNA dan mengatur ekspresi gen target yang berfungsi untuk menekan tumorigenesis. Menariknya, mutp53 tetap bisa mengikat situs DNA lainnya dari

berbagai gen lainnya yang tidak terkait dengan gen penekan tumor. Hal ini memungkinkan regulasi positif maupun negatif terhadap ekspresi gen-gen yang terkait dengan keganasan (Kim dan Deppert, 2007).



Gambar 4. Mutasi pada gen TP53 menyebabkan diproduksi protein mutan, mutp53 yang kehilangan fungsinya sebagai penekan tumor. Selain kehilangan fungsi, protein mutp53 juga mendapatkan fungsi baru (*gain-of-function*) yang bersifat tumor promotor.

Protein mutp53 memainkan peran penting dalam mendorong proliferasi dan kemampuan metastasis, khususnya melalui efeknya pada jalur endosomal yang menyebabkan resirkulasi reseptor dan integrin. Salah satu contohnya adalah overekspresi mutp53 yang meningkatkan translokasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan integrin $\alpha 5 \beta 1$ ke permukaan sel. Proses ini tergantung pada interaksi dengan *Rab-coupling protein* (RCP) (Muller *et al.* 2009). Aktivitas ini menyebabkan aktivasi berbagai jalur intraseluler yang terkait dengan regulasi jalur endosomal, termasuk PI3K/Akt dan MAPK yang selanjutnya memperkuat kemampuan proliferasi dan migrasi sel kanker. Selain itu, mutp53 juga dapat menekan ekspresi miR-27a, yaitu mRNA yang secara normal menghambat transkripsi EGFR. Hal ini diperlihatkan oleh mutasi R273H, yang mengikat dan menekan promotor miR-27a. Akibatnya, ekspresi EGFR meningkat, dan jalur persinyalan turunannya diaktifkan lebih lanjut. Efek ini diperkuat oleh temuan dari sampel tumor lambung yang menunjukkan ekspresi miR-27a yang lebih rendah dibandingkan jaringan normal (Liu *et al.* 2013).

Protein mutp53 juga berperan dalam regulasi jalur PI3K/Akt melalui interaksi

dengan *Disabled homolog 2-interacting protein* (DAB2IP), suatu protein *scaffold* yang biasanya mengikat dan menonaktifkan subunit p85-PI3K. Dalam kondisi normal, DAB2IP menghambat aktivasi Akt. Namun, mutp53 mencegah fungsi ini, sehingga memungkinkan aktivasi Akt1 secara berlebihan. Hal ini membuat faktor pertumbuhan seperti insulin mampu mendorong proliferasi pada kanker prostat dan payudara (Valentino *et al.* 2017). Mutp53 dapat menghambat apoptosis. Salah satu mekanismenya dengan menekan ekspresi BMF (*Bcl2-modifying factor*), yang berfungsi membebaskan protein pro-apoptosis BIM dari ikatan dengan Bcl-xl. Mutasi R273H dapat mencegah terjadinya apoptosis (Tan *et al.* 2015).

Pada kejadian transisi epitel-mesenkim (TEM), mutp53 juga terlibat dalam memfasilitasi perubahan fenotipe sel kanker menjadi lebih invasif. Pada model kanker endometrium, ditemukan bahwa mutp53 mengikat promotor miR-130b dan menekan ekspresinya. Tugas dari miRNA ini adalah menghambat ekspresi Zeb1, yaitu faktor transkripsi utama dari TEM. Penekanan ekspresi miR-130b oleh mutp53 menyebabkan peningkatan Zeb1 dan memperkuat proses invasi sel (Dong *et al.* 2013).

Protein mutp53 memiliki kemampuan berinteraksi secara fisik dengan anggota p53 lainnya, yakni p63 dan p73. Bentuk p53 yang normal atau *wild-type* tidak mampu berikatan dengan protein tersebut. Mutp53 dapat mengikat dan menghambat fungsi transkripsi p63/p73, dengan cara menutupi domain pengikat DNA mereka (Gaididon *et al.* 2001; Strano *et al.* 2001). Ikatan mutp53 dengan p63 mempengaruhi jalur persinyalan *transforming growth factor* (TGF)- β . Dalam kondisi normal, TGF- β menghambat pertumbuhan sel melalui aktivasi faktor transkripsi Smad2/3. Namun, karena keberadaan mutp53, TGF- β justru meningkatkan migrasi sel kanker. Hal ini terjadi karena mutp53 dan Smad membentuk kompleks tiga protein dengan p63 yang secara fungsional menonaktifkan p63. Proses ini bergantung pada fosforilasi N-terminal mutp53 oleh Ras onkogenik dan memungkinkan TGF- β beralih dari penekan tumor menjadi promotor metastasis (Adorno *et al.* 2009). Protein mutp53 juga berinteraksi dengan domain MH2 Smad3 yang mengganggu transduksi sinyal TGF- β (Ji *et al.* 2015).

Protein mutp53 terlibat dalam adaptasi seluler terhadap lingkungan hipoksia yang mendukung fenotipe kanker yang invasif. Dalam kondisi tersebut, protein ini berkolaborasi dengan HIF-1 α untuk meningkatkan ekspresi protein matriks ekstraseluler seperti kolagen VIIa1 dan laminin- γ 2 yang mempercepat invasi pada kanker paru-paru (Amelio *et al.* 2018). Protein mutp53 dikaitkan juga dengan peningkatan vaskularisasi tumor, ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan akumulasi ROS (Khromova *et al.* 2009). Protein mutp53 memengaruhi pemrosesan mRNA VEGF melalui kompleks ribonukleoprotein yang terdiri dari lncRNA MALAT1, SRSF1, dan ID4. Efek mutp53 terhadap apparatus Golgi mengubah sekretom sel kanker, mendorong pelepasan

faktor terlarut seperti VEGF ke lingkungan tumor (Capaci *et al.* 2021).

P53 Sebagai Target Terapi Kanker

Pendekatan terapi yang menargetkan p53 bergantung kepada status protein tersebut di dalam sel kanker, apakah masih berupa *wild-type* p53 atau yang telah mengalami mutasi menjadi mutp53. Jika p53 masih dalam bentuk normal, maka strategi pengobatan berfokus pada mencegah degradasinya, agar fungsinya sebagai penjaga genom tetap aktif. Upaya ini biasanya dilakukan dengan mengganggu interaksi antara p53 dan regulator negatifnya, khususnya MDM2, yang secara normal menempel pada p53 dan menandainya untuk dihancurkan melalui mekanisme ubiquitinasi (Vassilev *et al.* 2004). Dengan menghambat proses ini, p53 dapat bertahan lebih lama di dalam sel. Peningkatan kadar p53 telah terbukti cukup untuk memicu respons antitumor, seperti penghentian siklus sel ataupun aktivasi jalur apoptosis (Shangary *et al.* 2009).

Jika p53 telah mengalami mutasi, strategi terapi bisa diarahkan pada dua pendekatan: menekan aktivitas mutp53 yang bersifat onkogenik atau mengembalikan fungsinya yang semula sebagai penekan tumor. Seiring berkembangnya pemahaman terhadap berbagai bentuk struktural mutp53 dan jenis disfungsi yang ditimbulkannya, telah dikembangkan pendekatan molekuler yang menargetkan kekhususan mutasi tersebut guna mengembalikan sebagian atau bahkan seluruh aktivitas transkripsionalnya (Bykov *et al.* 2018). Dikarenakan mutasi p53 tipe GOF memberikan sifat-sifat keganasan baru pada sel kanker, termasuk peningkatan proliferasi dan kemampuan metastasis, maka strategi terapeutik secara spesifik menargetkan mutasi GOF untuk menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker (Schulz-Heddergott and Moll, 2018).

Reaktivasi fungsi p53 yang ditekan

Meskipun gen TP53 dalam kondisi utuh atau tidak mengalami mutasi masih dijumpai pada beberapa jenis kanker, namun fungsi protein p53 sebagai penekan tumor tetap saja terganggu, melalui berbagai mekanisme penghambatan. Salah satu penghambat utama p53 adalah MDM2, protein regulator negatif p53 (Bieging *et al.* 2014). Salah satu bentuk perubahan genetik yang paling sering terjadi pada MDM2 adalah amplifikasi genetik, dan hal ini pertama kali ditemukan apada kasus kanker jaringan lunak (Oliner *et al.* 1992). Menariknya, ditemukan bahwa amplifikasi atau overekspresi MDM2 bersifat saling eksklusif dengan mutasi p53. Hal ini bermakna bila MDM2 terlalu banyak biasanya p53 tidak mengalami mutasi (Leach *et al.* 1993). Studi oleh Oliner *et al.* (2016) menunjukkan bahwa MDM2 yang diekspresikan secara berlebihan sering ditemukan pada kanker dengan p53 masih utuh. Oleh karena itu, menghambat MDM2 menjadi strategi terapi yang menjanjikan untuk mengaktifkan fungsi p53 yang ditekan.

Sejak ditemukannya senyawa golongan cis-imidazolin seperti nutlins yang menghambat ikatan antara p53 dan MDM2, pengembangan inhibitor MDM2 menjadi fokus utama sebagai target terapi pada pasien dengan *wild-type* p53 (Marine *et al.* 2006). Salah satu senyawa yang banyak diteliti adalah Nutlin-3a, yang mampu menghambat pertumbuhan tumor dengan mengaktifkan kembali *wild-type* p53 (Moran dan Maki, 2010). Namun, nutlins tidak efektif terhadap kanker yang mengekspresikan MDMX, karena adanya perbedaan kecil pada struktur domain pengikat di ujung N-terminal MDMX, sehingga p53 tetap tidak aktif (Graves *et al.* 2012). Karena MDM2 dan MDMX memiliki mekanisme penghambatan p53 yang berbeda, maka penghambatan keduanya

secara bersamaan diperkirakan lebih efektif dibanding menargetkan salah satunya saja.

Membuat p53 mutan kembali fungsional

Karena p53 sering mengalami mutasi pada berbagai jenis kanker, maka terapi yang bertujuan mencegah degradasi p53 hanya efektif jika p53 di dalam sel kanker masih dalam bentuk *wild-type*. Kondisi ini tentu membatasi penerapan klinisnya, karena sebagian besar kanker justru mengandung mutp53. Oleh karena itu, menargetkan mutp53 secara langsung dianggap memiliki potensi aplikasi yang lebih luas dalam terapi kanker. Akan tetapi, ditinjau dari segi teknik, mengembalikan mutp53 agar kembali menjadi *wild-type* jauh lebih sulit dibandingkan sekadar mengganggu interaksi antara p53 dan MDM2 (Zhang *et al.* 1994).

Secara teori, terdapat beberapa pendekatan untuk mereaktivasi fungsi mutp53. Pertama, ada mutasi tertentu pada p53 yang menunjukkan aktivitas mirip *wild-type* dalam kondisi suhu tertentu (disebut *permissive temperature*), yang membuka kemungkinan manipulasi lingkungan sel untuk mengembalikan fungsi p53. Kedua, ada pendekatan melalui mutasi penekan di lokasi kedua (*second-site suppressor mutation*), yaitu mutasi tambahan yang dapat menyeimbangkan efek mutasi utama dan memulihkan aktivitas *wild-type* p53. Ketiga, pendekatan molekuler menggunakan peptida sintesis, seperti CDB3, yang berasal dari daerah pengikat p53 pada protein 53BP2. Peptida ini mampu berikatan dengan domain inti p53 dan memulihkan kemampuannya untuk berikatan dengan DNA, sehingga fungsi transkripsionalnya bisa diaktifkan kembali (Zhang *et al.* 1994; Nikolova *et al.* 2000; Friedler *et al.* 2002).

Penemuan CP-31398 sebagai reaktivator p53 pertama menjadi tonggak penting dalam pengembangan obat yang bertujuan untuk menghidupkan kembali

fungsi mutp53. Sejak saat itu, beberapa senyawa reaktivator mutp53 telah dikembangkan dan bahkan masuk ke dalam tahap uji klinis (Sallman *et al.* 2021). Reaktivator p53 diklasifikasikan menjadi beberapa kategori, baik berdasarkan kelas senyawa kimianya maupun mekanisme kerjanya yang saling tumpang tindih (Joerger *et al.* 2016). Aktivitas utama dari senyawa penyelamat p53 ini meliputi beberapa mekanisme penting. Pertama, stabilisasi struktur *wild-type* p53 yang bertujuan mempertahankan bentuk fungsionalnya agar tetap aktif dalam menjalankan perannya sebagai penjaga genom. Kedua, beberapa reaktivator berfungsi untuk melipat ulang (*refolding*) atau mencegah kesalahan pelipatan (*misfolding*) pada p53 yang telah mengalami mutasi, sehingga struktur protein yang rusak dapat dipulihkan mendekati bentuk normalnya. Ketiga, ada pula senyawa yang secara langsung mengembalikan kemampuan mutp53 untuk berikatan dengan DNA. Keempat, beberapa reaktivator bekerja dengan mendorong ekspresi protein p53 utuh dari mRNA yang mengalami mutasi tanpa arti (Taritsa dan Fossel, 2025).

Degradasi p53 mutan

Selain upaya untuk mengaktifasi kembali mutp53, strategi terapi lainnya adalah menargetkan secara selektif protein mutp53 untuk dihancurkan, karena hal ini juga terbukti dapat memberikan efek antitumor (Schulz-Heddergott dan Moll, 2018). Pendekatan ini didasarkan pada dua pengamatan penting. Pertama, pengurangan kadar mutp53 menggunakan teknologi siRNA atau shRNA dapat menekan progresi keganasan yang ditimbulkan oleh GOF dari mutp53. Kedua, secara alami mutp53 merupakan protein yang tidak stabil dan kestabilannya sangat bergantung pada sistem proteksi di dalam sel (Guo *et al.* 2008; Subramanian *et al.* 2015). Oleh karena itu,

strategi utamanya adalah membatasi ekspresi mutp53 dan mendorong degradasinya, sehingga efek dominan-negatif maupun GOF dari mutp53 dapat dieliminasi.

Salah satu kelompok senyawa yang digunakan dalam strategi ini adalah *histone deacetylase inhibitors* (HDACis), yaitu agen antitumor yang menghambat enzim *histone deacetylase* (HDAC) dan secara tidak langsung mengatur ekspresi gen (West, 2014). Senyawa HDACis mampu menurunkan ekspresi mutp53 secara transkripsi, artinya gen TP53 yang bermutasi tidak lagi ditranskripsi menjadi mRNA (Yan *et al.* 2013). Selain itu, HDACis juga mengganggu kompleks *chaperone* antara HDAC6, Hsp90, dan mutp53, yang normalnya berfungsi menjaga stabilitas mutp53. Gangguan ini menyebabkan ketidakstabilan dan degradasi mutp53 melalui jalur proteasomal (Li *et al.* 2011).

Sasaran lain yang potensial adalah protein Hsp90, yaitu *chaperone* utama yang menjaga mutp53 tetap terlipat dan terlindung dari degradasi. Dengan menggunakan inhibitor Hsp90, telah terbukti bahwa sel kanker yang mengalami defisiensi p53 akan mengalami apoptosis (Lin *et al.* 2008). Selain itu, beberapa senyawa alami juga telah ditemukan memiliki potensi dalam menghancurkan mutp53, seperti asam *gambogic* dari pengobatan tradisional Tiongkok, yang mempromosikan degradasi mutp53 melalui aktivasi enzim CHIP, yaitu ligase ubiquitin yang berasosiasi dengan *chaperone* (Wang *et al.* 2011). Terapi menggunakan virus onkolitik, salah satunya dengan virus *Newcastle Disease* (ND) dilaporkan memicu penurunan ekspresi mutp53 yang ditinjau secara imunohistokimia pada hewan model fibrosarkoma. Ekspresi mutp53 yang menurun berimplikasi terhadap penurunan biomarker-biomarker tumor lainnya seperti VEGF pada tikus model fibrosarkoma dan

karsinoma mammae (Adi *et al.* 2023; Sewoyo *et al.* 2025). Kemampuan virus ND dalam mendegradasi protein mutp53 diduga dilakukan melalui proses autofagi. Akan tetapi, perlu dicatat bahwa banyak dari agen-agen tersebut memiliki efek antitumor yang tidak spesifik, artinya mereka membunuh sel kanker tidak hanya melalui degradasi mutp53, tetapi juga melalui mekanisme lainnya.

KESIMPULAN

Gen TP53 merupakan penyandi protein p53, yang dijuluki sebagai penjaga genom karena kemampuannya dalam melindungi integritas DNA di dalam sel, sehingga mencegah proses tumorigenesis. Hampir setengah kasus kanker mengalami mutasi pada gen ini, yang berimplikasi hilangnya fungsi penekan tumor dan justru mendukung perkembangan keganasan melalui *gain-of-function*. Mutasi-mutasi pada gen TP53 dapat berupa mutasi salah arti, mutasi terpotong, mutasi *inframe*, dan mutasi *splice*. Karena gen yang mengalami mutasi ini justru bersifat onkogenik, dan mengingat frekuensi mutasi yang seringkali dijumpai pada hampir sebagian besar kasus kanker, menargetkannya sebagai target terapi merupakan salah satu strategi yang cukup menjanjikan. Beberapa strategi yang dapat dilakukan antara lain reaktivasi fungsi p53 yang ditekan, membuat mutp53 kembali fungsional, serta memicu degradasi protein mutan tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Adi, A. A. A. M., Putra, I. G. A. A., & Sewoyo, P. S. (2023). *Potensi Virus Newcastle Disease untuk viroterapi kanker*. Deepublish.
- Adorno, M., Cordenonsi, M., Montagner, M., Dupont, S., Wong, C., Hann, B., Solari, A., Bobisse, S., Rondina, M. B., Guzzardo, V., Parenti, A. R., Rosato, A., Biciato, S., Balmain, A., & Piccolo, S. (2009). A mutant-p53/Smad complex opposes p63 to empower TGF- β -induced metastasis. *Cell*, 137(1), 87–98.
- Aguilar, A., & Wang, S. (2023). Therapeutic strategies to activate p53. *Pharmaceuticals*, 16(1), 24.
- Amelio, I., Mancini, M., Petrova, V., Cairns, R. A., Vikhreva, P., Nicolai, S., Marini, A., Antonov, A. A., Le Quesne, J., Baena Acevedo, J. D., Dudek, K., Sozzi, G., Pastorino, U., Knight, R. A., Mak, T. W., & Melino, G. (2018). p53 mutants cooperate with HIF-1 in transcriptional regulation of extracellular matrix components to promote tumor progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(46), E10869–E10878.
- Aubrey, B. J., Kelly, G. L., Janic, A., Herold, M. J., & Strasser, A. (2018). How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death & Differentiation*, 25(1), 104–113.
- Bieging, K. T., Mello, S. S., & Attardi, L. D. (2014). Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nature Reviews Cancer*, 14(5), 359–370.
- Bommer, G. T., Gerin, I., Feng, Y., Kaczorowski, A. J., Kuick, R., Love, R. E., & Fearon, E. R. (2007). p53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes. *Current Biology*, 17(15), 1298–1307.
- Borrero, L. J. H., & El-Deiry, W. S. (2021). Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1876(1), 188556.
- Bykov, V. J., Eriksson, S. E., Bianchi, J., & Wiman, K. G. (2018). Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 18(2), 89–102.
- Canadillas, J. M., Tidow, H., Freund, S. M., Rutherford, T. J., Ang, H. C., & Fersht, A. R. (2006). Solution structure of p53 core domain: Structural basis for its instability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(7), 2109–2114.
- Capaci, V., Mantovani, F., & Del Sal, G. (2021). Amplifying tumor-stroma communication: An emerging oncogenic function of mutant p53. *Frontiers in Oncology*, 10, 614230.
- Chasov, V., Mirgayazova, R., Zmievskaya, E., Khadiullina, R., Valiullina, A., Stephenson Clarke, J., & Bulatov, E. (2020). Key players in the mutant p53 team: Small molecules, gene editing, immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, 10, 1460.
- Chen, L., Liu, S., & Tao, Y. (2020). Regulating tumor suppressor genes: Post-translational modifications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 90.
- Chen, Y., Zhang, X., Dantas Machado, A. C., Ding, Y., Chen, Z., Qin, P. Z., & Chen, L. (2013). Structure of p53 binding to the BAX response element reveals DNA unwinding and compression to accommodate base-pair insertion. *Nucleic Acids Research*, 41(17), 8368–8376.
- Chiang, Y. T., Chien, Y. C., Lin, Y. H., Wu, H. H., Lee, D. F., & Yu, Y. L. (2021). The function of the mutant p53-R175H in cancer. *Cancers*, 13(16), 4088.
- Costa, D. C., de Oliveira, G. A., Cino, E. A., Soares, I. N., Rangel, L. P., & Silva, J. L. (2016). Aggregation

- and prion-like properties of misfolded tumor suppressors: Is cancer a prion disease? *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(10), a023614.
- Dong, P., Karaayvaz, M., Jia, N., Kaneuchi, M., Hamada, J., Watari, H., Sudo, S., Ju, J., & Sakuragi, N. (2013). Mutant p53 gain-of-function induces epithelial-mesenchymal transition through modulation of the miR-130b-ZEB1 axis. *Oncogene*, 32(27), 3286–3295.
- El-Deiry, W. S., Tokino, T., Velculescu, V. E., Levy, D. B., Parsons, R., Trent, J. M., & Vogelstein, B. (1993). WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell*, 75(4), 817–825.
- Engeland, K. (2022). Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. *Cell Death & Differentiation*, 29(5), 946–960.
- Fischer, M., Quaas, M., Steiner, L., & Engeland, K. (2016). The p53-p21-DREAM-CDE/CHR pathway regulates G2/M cell cycle genes. *Nucleic Acids Research*, 44(1), 164–174.
- Friedler, A., Hansson, L. O., Veprintsev, D. B., Freund, S. M., Rippl, T. M., Nikolova, P. V., Proctor, M. R., Rüdiger, S., & Fersht, A. R. (2002). A peptide that binds and stabilizes p53 core domain: Chaperone strategy for rescue of oncogenic mutants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(2), 937–942.
- Gaiddon, C., Lokshin, M., Ahn, J., Zhang, T., & Prives, C. (2001). A subset of tumor-derived mutant forms of p53 down-regulate p63 and p73 through a direct interaction with the p53 core domain. *Molecular and Cellular Biology*, 21(5), 1874–1887.
- Ghate, N. B., Kim, J., Shin, Y., Situ, A., Ulmer, T. S., & An, W. (2019). p32 is a negative regulator of p53 tetramerization and transactivation. *Molecular Oncology*, 13(9), 1976–1992.
- Graves, B., Thompson, T., Xia, M., Janson, C., Lukacs, C., Deo, D., Di Lello, P., Fry, D., Garvie, C., Huang, K.-S., & Mitchell, J. B. (2012). Activation of the p53 pathway by small-molecule-induced MDM2 and MDMX dimerization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(29), 11788–11793.
- Gu, B., & Zhu, W. (2012). Surf the post-translational modification network of p53 regulation. *International Journal of Biological Sciences*, 8(5), 672–684.
- Guo, Z., Tsai, M.-H., Shiao, Y.-H., Chen, L.-H., Wei, M.-L., Lv, X., Gius, D., Little, J. B., Mitchell, J. B., & Chuang, E. Y. (2008). DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1 as a mediator of mutant p53-determined p16(INK4A) down-regulation. *Journal of Biomedical Science*, 15(2), 163–168.
- Hafner, A., Bulyk, M. L., Jambhekar, A., & Lahav, G. (2019). The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(4), 199–210.
- Hermeking, H., Lengauer, C., Polyak, K., He, T. C., Zhang, L., Thiagalingam, S., & Vogelstein, B. (1997). 14-3-3 σ is a p53-regulated inhibitor of G2/M progression. *Molecular Cell*, 1(1), 3–11.
- Igbinehi, E., Jeremiah, M., & David, I. (2024). The tumor suppressor gene p53: Insights into its function in cancer and potential therapeutic approaches. *Journal of Cancer Biology and Research*, 10(1), 1–4.
- Jasik, A., Kycko, A., Olech, M., Wyrostek, K., Śmiech, A., Łopuszyński, W., & Dolka, I. (2021). Mutations of p53 gene in canine sweat gland carcinomas probably associated with UV radiation. *Journal of Veterinary Research*, 65(4), 519–528.
- Ji, L., Xu, J., Liu, J., Amjad, A., Zhang, K., Liu, Q., Zhou, L., Xiao, J., & Li, X. (2015). Mutant p53 promotes tumor cell malignancy by both positive and negative regulation of the transforming growth factor β (TGF- β) pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 290(18), 11729–11740.
- Joerger, A. C., & Fersht, A. R. (2016). The p53 pathway: Origins, inactivation in cancer, and emerging therapeutic approaches. *Annual Review of Biochemistry*, 85, 375–404.
- Kandath, C., McLellan, M. D., Vandin, F., Ye, K., Niu, B., Lu, C., Leiserson, M. D. M., Phillips, J., Lawrence, M. S., & Raphael, B. J. (2013). Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*, 502(7471), 333–339.
- Khromova, N. V., Kopnin, P. B., Stepanova, E. V., Agapova, L. S., & Kopnin, B. P. (2009). p53 hot-spot mutants increase tumor vascularization via ROS-mediated activation of the HIF1/VEGF-A pathway. *Cancer Letters*, 276(2), 143–151.
- Koshino, A., Goto-Koshino, Y., Setoguchi, A., Ohno, K., & Tsujimoto, H. (2016). Mutation of p53 gene and its correlation with the clinical outcome in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 223–229.
- Lai, M. Y., Chang, H. C., Li, H. P., Ku, C. K., Chen, P. J., Sheu, J. C., Lee, C. S., Wu, Y. J., & Chen, D. S. (1993). Splicing mutations of the p53 gene in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Research*, 53(8), 1653–1656.
- Lakin, N., & Jackson, S. (1999). Regulation of p53 in response to DNA damage. *Oncogene*, 18(53), 7644–7655.
- Leach, F. S., Tokino, T., Meltzer, P., Burrell, M., Oliner, J. D., Smith, S., Hill, D. E., Sidransky, D., Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1993). p53 mutation and MDM2 amplification in human soft tissue sarcomas. *Cancer Research*, 53(10), 2231–2234.
- Leu, J. I. J., Dumont, P., Hafey, M., Murphy, M. E., & George, D. L. (2004). Mitochondrial p53 activates Bak and causes disruption of a Bak-Mcl1 complex. *Nature Cell Biology*, 6(5), 443–450.
- Levine, A. J. (2020). p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nature Reviews Cancer*, 20(8), 471–480.
- Li, D., Marchenko, N. D., & Moll, U. M. (2011). SAHA shows preferential cytotoxicity in mutant p53 cancer cells by destabilizing mutant p53 through inhibition of the HDAC6-Hsp90 chaperone axis. *Cell Death & Differentiation*, 18(12), 1904–1913.
- Lin, K., Rockcliffe, N., Johnson, G. G., Sherrington, P. D.,

- & Pettitt, A. R. (2008). Hsp90 inhibition has opposing effects on wild-type and mutant p53 and induces p21 expression and cytotoxicity irrespective of p53/ATM status in chronic lymphocytic leukaemia cells. *Oncogene*, 27(17), 2445–2455.
- Liu, D., Sun, Q., Liang, S., Xu, L., Luo, X., Zhao, X., Wang, X., & Yang, L. (2013). MicroRNA-27a inhibitors alone or in combination with perifosine suppress the growth of gastric cancer cells. *Molecular Medicine Reports*, 7(2), 642–648.
- Marine, J. C., Francoz, S., Maetens, M., Wahl, G., Toledo, F., & Lozano, G. (2006). Keeping p53 in check: Essential and synergistic functions of Mdm2 and Mdm4. *Cell Death & Differentiation*, 13(6), 927–934.
- Moran, D. M., & Maki, C. G. (2010). Nutlin-3a induces cytoskeletal rearrangement and inhibits the migration and invasion capacity of p53 wild-type cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(4), 895–905.
- Muller, P. A. J., & Vousden, K. H. (2014). Mutant p53 in cancer: New functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*, 25(3), 304–317.
- Muller, P. A. J., Caswell, P. T., Doyle, B., Iwanicki, M. P., Tan, E. H., Karim, S., Lukacs, C., Liao, Z., & Vousden, K. H. (2009). Mutant p53 drives invasion by promoting integrin recycling. *Cell*, 139(7), 1327–1341.
- Nakano, K., & Vousden, K. H. (2001). PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Molecular Cell*, 7(3), 683–694.
- Narasimha, A. M., Kaulich, M., Shapiro, G. S., Choi, Y. J., Sicinski, P., & Dowdy, S. F. (2014). Cyclin D activates the Rb tumor suppressor by mono-phosphorylation. *eLife*, 3, e02872.
- Nikolova, P. V., Wong, K. B., DeDecker, B., Henckel, J., & Fersht, A. R. (2000). Mechanism of rescue of common p53 cancer mutations by second-site suppressor mutations. *The EMBO Journal*, 19(3), 370–378.
- Oda, E., Ohki, R., Murasawa, H., Nemoto, J., Shibue, T., Yamashita, T., & Tanaka, N. (2000). Noxa, a Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science*, 288(5468), 1053–1058.
- Oliner, J.D., Kinzler, K.W., Meltzer, P.S., George, D.L. & Vogelstein, B. (1992). Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature*, 358, 80–83.
- Oliner, J.D., Saiki, A.Y. & Caenepeel, S. (2016). The role of MDM2 amplification and overexpression in tumorigenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6, a026336.
- Phang, B.H., Othman, R., Bougeard, G., Chia, R.H., Frebourg, T., Tang, C.L. & Sabapathy, K. (2015). Amino-terminal p53 mutations lead to expression of apoptosis proficient p47 and prognosticate better survival, but predispose to tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(46), E6349–E6358.
- Quinn, E.A., Maciaszek, J.L., Pinto, E.M., Phillips, A.H., Berdy, D., Khandwala, M. & Kesserwan, C. (2019). From uncertainty to pathogenicity: clinical and functional interrogation of a rare TP53 in-frame deletion. *Molecular Case Studies*, 5(4), a003921.
- Ryan, K.M. & Vousden, K.H. (1998). Characterization of structural p53 mutants which show selective defects in apoptosis but not cell cycle arrest. *Molecular and Cellular Biology*, 18, 3692–3698.
- Sallman, D.A., DeZern, A.E., Garcia-Manero, G., Steensma, D.P., Roboz, G.J., Sekeres, M.A., Cluzeau, T., Sweet, K.L., McLemore, A., McGraw, K.L. & List, A.F. (2021). Eprenetapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39, 1584–1594.
- Schulz-Heddergott, R. & Moll, U.M. (2018). Gain-of-function (GOF) mutant p53 as actionable therapeutic target. *Cancers*, 10, 188.
- Sewoyo, P.S., Astawa, I.N.M., Adi, A.A.A.M., Suardana, I.B.K., Winaya, I.B.O. & Berata, I.K. (2025). Newcastle disease virus Tabanan-1/ARP/2017 suppresses Ki67 and VEGF expression in rat mammary carcinoma models. *Veterinarski Arhiv* (Ahead of Print).
- Shangary, S. & Wang, S. (2009). Small-molecule inhibitors of the MDM2–p53 protein-protein interaction to reactivate p53 function: a novel approach for cancer therapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 49, 223–241.
- Shirole, N.H., Pal, D., Kastenhuber, E.R., Senturk, S., Boroda, J., Pisterzi, P. & Sordella, R. (2016). TP53 exon-6 truncating mutations produce separation-of-function isoforms with pro-tumorigenic functions. *eLife*, 5, e17929.
- Soragni, A., Janzen, D.M., Johnson, L.M., Lindgren, A.G., Nguyen, A.T.Q., Tiourin, E. & Eisenberg, D.S. (2016). A designed inhibitor of p53 aggregation rescues p53 tumor suppression in ovarian carcinomas. *Cancer Cell*, 29(1), 90–103.
- Stiewe, T. & Haran, T.E. (2018). How mutations shape p53 interactions with the genome to promote tumorigenesis and drug resistance. *Drug Resistance Updates*, 38, 27–43.
- Stommel, J.M., Marchenko, N.D., Jimenez, G.S., Moll, U.M., Hope, T.J. and Wahl, G.M. (1999). A leucine-rich nuclear export signal in the p53 tetramerization domain: regulation of subcellular localization and p53 activity by NES masking. *The EMBO Journal*, 18, 1660–1672.
- Strano, S., Fontemaggi, G., Costanzo, A., Rizzo, M.G., Monti, O., Baccarini, A., Sacchi, A., Blandino, G. & Dell'Orso, S. (2002). Physical interaction with human tumor-derived p53 mutants inhibits p63 activities. *Journal of Biological Chemistry*, 277, 18817–18826.
- Subramanian, M., Francis, P., Bilke, S., Li, X.L., Hara, T., Lu, X. & Lal, A. (2015). A mutant p53/let-7i-axis-regulated gene network drives cell migration,

- invasion and metastasis. *Oncogene*, 34(9), 1094–1104.
- Sullivan, K.D., Galbraith, M.D., Andrysik, Z. & Espinosa, J.M. (2018). Mechanisms of transcriptional regulation by p53. *Cell Death and Differentiation*, 25, 133–143.
- Tan, B.S., Tiong, K.H., Choo, H.L., Chung, F.F., Hii, L.W., Tan, S.H., Yap, I.K., Pani, S., Khor, N.T., Wong, S.F., Rosli, R., Cheong, S.K. & Leong, C.O. (2015). Mutant p53-R273H mediates cancer cell survival and anoikis resistance through AKT-dependent suppression of BCL2-modifying factor (BMF). *Cell Death and Disease*, 6(7), e1826.
- Tanaka, T., Watanabe, M. & Yamashita, K. (2018). Potential therapeutic targets of TP53 gene in the context of its classically canonical functions and its latest non-canonical functions in human cancer. *Oncotarget*, 9(22), 16234.
- Tarasov, V., Jung, P., Verdoodt, B., Lodygin, D., Epanchintsev, A., Menssen, A. & Hermeking, H. (2007). Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest. *Cell Cycle*, 6(13), 1586–1593.
- Taritsa, I.C. & Fossel, E.T. (2025). Side-stepping the guardian of the genome: current cancer therapeutics targeting mutant p53. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1529483.
- Taylor, W.R. & Stark, G.R. (2001). Regulation of the G2/M transition by p53. *Oncogene*, 20, 1803–1815.
- Valentino, E., Bellazzo, A., Di Minin, G., Sicari, D., Apollonio, M., Scognamiglio, G. & Collavin, L. (2017). Mutant p53 potentiates the oncogenic effects of insulin by inhibiting the tumor suppressor DAB2IP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(29), 7623–7628.
- Vassilev, L.T., Vu, B.T., Graves, B., Carvajal, D., Podlaski, F., Filipovic, Z., Kong, N., Kammlott, U., Lukacs, C., Klein, C. & Liu, E.A. (2004). In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science*, 303(5659), 844–848.
- Vousden, K.H. & Prives, C. (2009). Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell*, 137(3), 413–431.
- Wang, J., Zhao, Q., Qi, Q., Gu, H., Rong, J., Mu, R., Zou, M., Tao, L., You, Q. & Guo, Q. (2011). Gambogic acid-induced degradation of mutant p53 is mediated by proteasome and related to CHIP. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112, 509–519.
- Wei, H., Qu, L., Dai, S., Li, Y., Wang, H., Feng, Y. & Chen, Y. (2021). Structural insight into the molecular mechanism of p53-mediated mitochondrial apoptosis. *Nature Communications*, 12(1), 2280.
- West, A.C. & Johnstone, R.W. (2014). New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *Journal of Clinical Investigation*, 124, 30–39.
- White, E. (2016). Autophagy and p53. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6, a026120.
- Wu, G.S., Kim, K. & El-Deiry, W.S. (2000). KILLER/DR5, a novel DNA-damage inducible death receptor gene, links the p53-tumor suppressor to caspase activation and apoptotic death. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 465, 143–151.
- Yan, W., Liu, S., Xu, E., Zhang, J., Zhang, Y., Chen, X. & Chen, X. (2013). Histone deacetylase inhibitors suppress mutant p53 transcription via histone deacetylase 8. *Oncogene*, 32, 599–609.
- Zhang, W., Guo, X.Y., Hu, G.Y., Liu, W.B., Shay, J.W. & Deisseroth, A.B. (1994). A temperature-sensitive mutant of human p53. *The EMBO Journal*, 13, 2535–2544.
- Zhu, G., Pan, C., Bei, J.X., Li, B., Liang, C., Xu, Y. & Fu, X. (2020). Mutant p53 in cancer progression and targeted therapies. *Frontiers in Oncology*, 10, 595187.