

TP53/P53 Sebagai Regulator Sentral Stabilitas Genom: Struktur, Fungsi, Regulasi, Mutasi, dan Implikasi Klinis

Suharni^{1*}, Rendri Bayu Hansah², Letvi Mona³, Yanti Fitri Yasa⁴,
Rosmaini⁵, Roland Helmizar²

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

² Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

³ Bagian Dermatovenereologi dan Estetika Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

⁴ Bagian THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

⁵ Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah

Email : suharni@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Protein p53 yang dikodekan oleh TP53 merupakan regulator sentral stabilitas genom dan keputusan nasib sel. Melalui struktur modularnya, p53 mengintegrasikan sinyal kerusakan DNA, stres onkogenik, hipoksia, stres replikasi, dan gangguan metabolik untuk mengatur penghentian siklus sel, perbaikan DNA, senesens, atau apoptosis. Review naratif ini mengintegrasikan bukti mengenai struktur dan domain fungsional p53, regulasi yang melibatkan MDM2/MDMX, mekanisme molekuler cell-cycle arrest, DNA repair, apoptosis dan senesens, kelas mutasi TP53, mekanisme onkogenesis, serta manifestasi klinis. Mutasi TP53, terutama pada DNA-binding domain, dapat menyebabkan kehilangan fungsi supresor tumor, efek dominant-negative, atau gain-of-function pada konteks tertentu. Kegagalan kontrol checkpoint dan keputusan nasib sel oleh p53 meningkatkan genomic instability, evolusi klonal, progresi tumor, dan resistensi terapi. Varian germline patogenik TP53 menyebabkan predisposisi kanker herediter, termasuk sindrom Li-Fraumeni, yang ditandai onset kanker usia muda dan kanker primer multipel. Pemahaman hubungan struktur–fungsi–mutasi TP53 penting untuk interpretasi varian, stratifikasi risiko kanker, pengembangan biomarker, dan strategi terapi yang memulihkan atau mengeksploitasi jalur p53.

Kata kunci: TP53; p53; tumor suppressor; DNA damage response; cell-cycle arrest; DNA repair; apoptosis; senesens; kanker; sindrom Li-Fraumeni.

Abstract

The tumor suppressor p53, encoded by TP53, is a central regulator of genomic integrity and cellular fate. Through its modular structure, p53 integrates signals from DNA damage, oncogenic stress, hypoxia, replication stress, and metabolic disturbance to coordinate cell-cycle arrest, DNA repair, senescence, or apoptosis. This narrative review integrates evidence on p53 structure and functional domains, MDM2/MDMX-centered regulation, the molecular mechanisms underlying cell-cycle arrest, DNA repair, apoptosis and senescence, major TP53 mutation classes, oncogenic mechanisms, and clinical manifestations. TP53 mutations, particularly in the DNA-binding domain, may cause loss of tumor-suppressive activity, dominant-negative effects, or context-dependent gain-of-function phenotypes. Failure of p53-mediated checkpoint and cell-fate control promotes genomic instability, clonal evolution, tumor progression, and treatment resistance. Germline pathogenic TP53 variants cause heritable TP53-related cancer predisposition, including Li-Fraumeni syndrome, which is characterized by early-onset and multiple primary malignancies. Understanding the structural and functional continuum of TP53 is important for variant interpretation, cancer risk assessment, biomarker development, and therapeutic strategies aimed at restoring or exploiting p53 pathway function.

Keywords: TP53; p53; tumor suppressor; DNA damage response; cell-cycle arrest; DNA repair; apoptosis; senescence; cancer; Li-Fraumeni syndrome.

I. PENDAHULUAN

Review ini bertujuan membahas secara sistematis dan mendalam struktur serta domain fungsional p53, mekanisme regulasinya, peran dalam cell-cycle arrest, DNA repair, apoptosis, dan senesens, karakteristik dan konsekuensi fungsional mutasi TP53, kontribusinya terhadap onkogenesis, serta manifestasi klinis termasuk Li-Fraumeni syndrome. Sintesis ini diharapkan memberikan kerangka konseptual yang menghubungkan perubahan struktur molekuler dengan gangguan fungsi sel dan fenotipe kanker serta menjadi dasar pemahaman biomarker dan terapi berbasis jalur p53. Atas dasar hubungan tersebut, diperlukan kajian yang menghubungkan struktur–fungsi–regulasi–mutasi–onkogenesis–fenotipe klinis secara berurutan. Pendekatan ini penting karena perubahan TP53 merupakan contoh bagaimana gangguan satu regulator sentral dapat menjembatani skala molekuler, seluler, jaringan, hingga klinis.

Pemahaman jalur p53 juga memiliki implikasi terapeutik. Pada tumor TP53 wild-type yang ditekan MDM2/MDMX, penghambatan regulator negatif dapat memulihkan aktivitas p53. Pada mutant p53, pendekatan meliputi pemulihan konformasi, stabilisasi bentuk mirip wild-type, degradasi mutant p53, penggantian fungsi genetik, dan synthetic lethality. Perkembangan ini menunjukkan bahwa terapi semakin diarahkan pada functional state dan karakteristik varian.^{19,25,26}

Hubungan genotipe–fenotipe bersifat kompleks. Efek suatu varian dipengaruhi tipe perubahan asam amino, domain, stabilitas protein, kemampuan DNA binding, status alel lain, dan interaksi jalur regulator. Pada pembawa varian germline, penetransi juga dipengaruhi latar belakang genetik dan faktor lingkungan. Karena itu, interpretasi varian harus menggabungkan data

molekuler, bukti fungsional, data populasi, riwayat keluarga, dan fenotipe klinis.^{22–24}

Dimensi klinis gangguan TP53 dapat dibedakan menjadi mutasi somatik pada kanker sporadik dan mutasi germline pada sindrom predisposisi kanker hereditas. Pada kanker sporadik, makna status TP53 bergantung pada jenis tumor dan konteks molekuler. Varian germline patogenik menyebabkan heritable TP53-related cancer syndrome, terutama Li-Fraumeni syndrome, yang ditandai risiko kanker multipel dan onset relatif muda. Spektrum klasik mencakup kanker payudara, sarkoma jaringan lunak, osteosarkoma, tumor sistem saraf pusat,^{22,23} dan adrenocortical carcinoma.

Konsekuensi mutasi tersebut diterjemahkan menjadi onkogenesis. Hilangnya p53 memungkinkan sel dengan DNA rusak melewati checkpoint dan tetap memasuki fase S. Jika repair tidak memadai, kondisi tersebut meningkatkan mutasi tambahan, perubahan jumlah salinan, aneuploidi, dan genomic instability. Kegagalan apoptosis dan senesens juga memungkinkan klon abnormal bertahan dan mengalami seleksi. Pada mutant p53 tertentu, perubahan interaksi dengan regulator seluler dapat mendukung proliferasi, migrasi, invasi, perubahan metabolisme, dan resistensi terapi.^{17–21}

Hubungan tersebut menjadi semakin penting ketika mempertimbangkan mutasi TP53. Sebagian besar mutasi patogenik pada kanker berada pada atau sekitar DBD, dengan hotspot seperti R175H, G245S, R248Q/W, R249S, R273H/C, dan R282W. Mutasi struktural dapat menurunkan stabilitas konformasi, sedangkan DNA-contact mutations dapat mengganggu interaksi langsung dengan DNA. Secara fungsional, mutasi dapat menghasilkan loss-of-function, dominant-negative effect, atau pada subset tertentu gain-of-function.^{6,17–20} Karena itu, efek mutasi perlu

diinterpretasikan berdasarkan lokasi residu, struktur, stabilitas, oligomerisasi, dan konteks seluler.

Keempat keluaran—cell-cycle arrest, DNA repair, apoptosis, dan senesens—saling berhubungan. Kerusakan yang dapat dipulihkan cenderung menghasilkan arrest dan repair; kerusakan persisten dapat menghasilkan senesens; sedangkan kerusakan berat dapat mengaktifkan apoptosis. Kehilangan p53 dapat merusak beberapa lapisan pertahanan sekaligus: checkpoint menjadi tidak efektif, repair tidak terkoordinasi, senesens berkurang, dan apoptosis dapat dihindari. Akumulasi kegagalan tersebut menciptakan kondisi yang mendukung genom instability dan evolusi klonal kanker.^{4,10,15}

p53 juga mengendalikan senesens, yaitu penghentian proliferasi yang relatif menetap. Senesens dapat dipicu oleh kerusakan DNA persisten, stres replikasi, pemendekan telomer, dan aktivasi onkogen. Sumbu p53–p21 berinteraksi dengan p16–RB untuk mempertahankan arrest. Mekanisme ini memungkinkan sel yang tidak aman untuk berproliferasi dihentikan tanpa harus segera mengalami apoptosis.^{15,16} Namun, sel senesen dapat menghasilkan perubahan sekretory phenotype yang memengaruhi lingkungan mikro jaringan sehingga efek senesens bersifat kontekstual.

Pada kerusakan berat atau irreversibel, p53 mengaktifkan apoptosis melalui gen proapoptotik seperti PUMA, NOXA, dan BAX. Perubahan keseimbangan keluarga BCL-2 mendorong permeabilisasi membran mitokondria, pelepasan cytochrome c, pembentukan apoptosome, dan aktivasi caspase. p53 juga memiliki aktivitas non-transkripsional di mitokondria. Hilangnya fungsi ini memungkinkan sel dengan kerusakan genom berat tetap hidup dan mengalami ekspansi klonal.^{4,10,14}

Arrest tersebut selanjutnya menyediakan waktu bagi DNA repair. p53 berkontribusi terhadap koordinasi berbagai jalur perbaikan, termasuk respons terhadap lesi DNA dan double-strand break. Bila kerusakan masih dapat dipulihkan, sel mempertahankan arrest sampai perbaikan memadai. Sebaliknya, bila kerusakan menetap atau tidak dapat diperbaiki, p53 menggeser keputusan menuju senesens atau apoptosis.^{10–13} Karena itu, DNA repair merupakan bagian dari rangkaian keputusan p53, bukan proses yang berdiri sendiri.

Respons awal yang penting adalah penghentian siklus sel. Aktivasi p53 meningkatkan CDKN1A/p21. p21 menghambat cyclin-dependent kinase sehingga fosforilasi RB berkurang dan E2F tetap tertekan. Transisi G1/S kemudian terhambat sehingga sel memperoleh waktu untuk memperbaiki DNA sebelum melanjutkan proliferasi.^{4,10,11} Dengan demikian, sumbu p53–p21–CDK–RB/E2F menghubungkan respons terhadap kerusakan DNA dengan pencegahan propagasi genom abnormal ke sel anak.

Kerusakan DNA merupakan salah satu pemicu utama aktivasi p53. Aktivasi ATM/ATR dan CHK1/CHK2 meningkatkan stabilitas p53 serta mengubah aktivitasnya. Setelah aktif, p53 tidak menghasilkan satu respons tunggal, tetapi berfungsi sebagai regulator cell-fate decision yang dapat mengarahkan sel menuju cell-cycle arrest, DNA repair, senesens, atau apoptosis. Pilihan respons dipengaruhi oleh jenis, intensitas, dan durasi stres, tingkat kerusakan genom, serta konteks seluler.^{4,7,10} Kerangka ini menjadi dasar untuk memahami p53 sebagai sistem pertahanan berlapis terhadap transformasi maligna.

Dalam keadaan fisiologis, aktivitas p53 dipertahankan pada tingkat rendah melalui kontrol ketat. MDM2 merupakan regulator negatif utama yang menghambat aktivitas transkripsional dan mendorong ubiquitinasi

serta degradasi p53, sedangkan MDMX/MDM4 memperkuat penghambatan tersebut. p53 juga menginduksi MDM2 sehingga terbentuk negative feedback loop. Ketika stres terjadi, fosforilasi dan modifikasi pascatranslasi pada p53 dan regulatornya mengubah keseimbangan tersebut sehingga p53 menjadi stabil dan aktif.⁷⁻⁹ Dengan demikian, fungsi p53 ditentukan bukan hanya oleh jumlah protein, tetapi juga oleh modifikasi, lokalisasi, interaksi protein, dan konteks stres.

Peran tersebut tidak dapat dipisahkan dari organisasi struktural p53. Domain N-terminal mengandung transactivation domain dan proline-rich domain; bagian tengah merupakan DNA-binding domain (DBD) yang mengenali elemen respons p53 pada DNA dan menjadi wilayah hotspot mutasi; sedangkan bagian C-terminal mengandung sinyal lokalisasi nukleus, domain oligomerisasi/tetramerisasi, dan wilayah regulator. Organisasi modular ini memungkinkan perubahan pada struktur tertentu diterjemahkan menjadi perubahan aktivitas biologis. Karena itu, pemahaman struktur dan domain merupakan dasar untuk menjelaskan mengapa lokasi dan tipe mutasi TP53 dapat menghasilkan konsekuensi fungsional berbeda.^{2,4,6}

Pemeliharaan integritas genom berlangsung melalui jaringan DNA damage response (DDR) yang mengoordinasikan sensor kerusakan DNA, transduksi sinyal, checkpoint, perbaikan DNA, dan keputusan nasib sel. Dalam jaringan tersebut, protein p53 yang dikodekan oleh tumor protein 53 (TP53) merupakan regulator sentral. Gen TP53 terletak pada kromosom 17p13.1 dan menghasilkan protein p53 sepanjang 393 asam amino yang memiliki beberapa domain

fungsional. Sebagai faktor transkripsi, p53 mengintegrasikan sinyal kerusakan DNA, stres replikasi, aktivasi onkogen, hipoksia, stres oksidatif, dan gangguan metabolik menjadi respons seluler yang sesuai.¹⁻⁵ Posisi ini menjelaskan mengapa TP53 merupakan salah satu gen tumor suppressor yang paling sering mengalami perubahan pada kanker manusia.

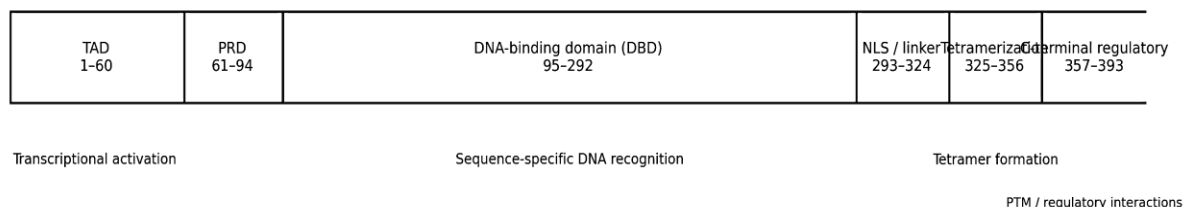
Kanker merupakan kelompok penyakit yang ditandai oleh akumulasi perubahan genetik dan epigenetik yang mengganggu keseimbangan proliferasi, diferensiasi, kematian sel, dan homeostasis jaringan. Transformasi maligna berlangsung bertahap melalui aktivasi jalur proliferasi, hilangnya mekanisme penghambat pertumbuhan, resistensi terhadap kematian sel, perubahan metabolisme, invasi, dan metastasis. Di antara proses tersebut, pemeliharaan integritas genom memiliki kedudukan fundamental karena kerusakan DNA yang tidak terdeteksi atau tidak diperbaiki dapat menjadi sumber perubahan genetik baru yang dipertahankan selama evolusi klonal. Oleh karena itu, kemampuan sel mendeteksi kerusakan genom, menghentikan proliferasi, memperbaiki kerusakan, atau mengeliminasi sel yang tidak dapat dipulihkan merupakan mekanisme utama pertahanan antikanker.

II. METODE

Review ini disusun sebagai narrative literature review dengan penekanan pada integrasi bukti molekuler dan klinis. Literatur ditelusuri secara terarah, dengan kata kunci kombinasi. Literatur primer dan review yang membahas mekanisme molekuler, struktur protein, mutasi, dan implikasi klinis diprioritaskan.

III. STRUKTUR DAN DOMAIN PROTEIN P53

Human p53 protein (393 amino acids)



GAMBAR 1. ORGANISASI MODULAR PROTEIN P53 MANUSIA (393 ASAM AMINO). TAD, TRANSACTIVATION DOMAIN; PRD, PROLINE-RICH DOMAIN; DBD, DNA-BINDING DOMAIN; NLS, NUCLEAR LOCALIZATION SIGNAL; PTM, POST-TRANSLATIONAL MODIFICATION.

Protein p53 merupakan faktor transkripsi yang bekerja terutama sebagai homotetramer. Organisasi modularnya memungkinkan satu molekul mengintegrasikan pengenalan DNA, perekrutan mesin transkripsi, interaksi protein, lokalisasi nuklear, dan regulasi pascatranslasi. Domain utama terdiri atas N-terminal transactivation domain (TAD; kira-kira residu 1–61), proline-rich domain (PRD; 62–94), DNA-binding domain (DBD; sekitar 95–292), nuclear localization signals, oligomerization/tetramerization domain (sekitar 323–356), dan C-terminal regulatory domain (357–393).^{13,18}

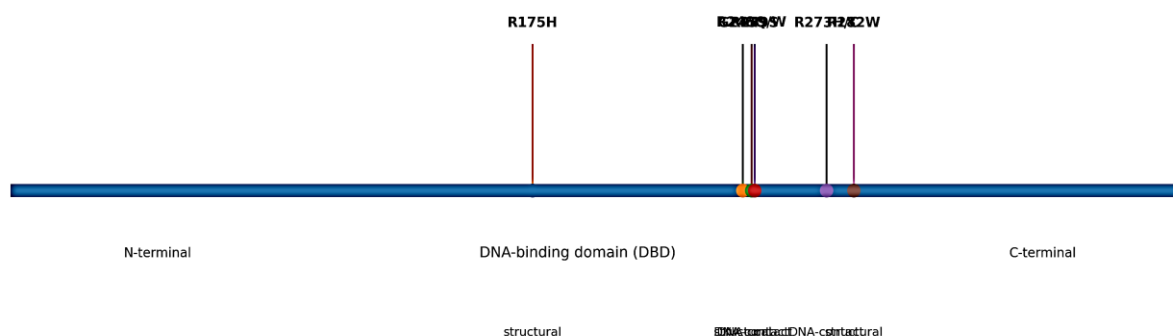
TAD merupakan wilayah intrinsically disordered yang penting untuk interaksi dengan koaktivator transkripsi dan regulator seperti MDM2. PRD berkontribusi terhadap interaksi protein dan beberapa respons proliferasi serta apoptosis. DBD merupakan

inti pengenalan DNA dan menjadi lokasi mayoritas mutasi missense kanker. Domain oligomerisasi memungkinkan p53 membentuk tetramer yang diperlukan untuk aktivitas transkripsional optimal, sedangkan C-terminal regulatory domain berperan dalam modulasi pengikatan DNA, interaksi protein, dan modifikasi pascatranslasi.^{18,19}

Struktur DBD sangat penting dalam memahami mutasi p53. Residu hotspot seperti R175, G245, R248, R249, R273, dan R282 berada di atau dekat permukaan yang menentukan stabilitas struktur dan kontak p53–DNA. Mutasi tertentu terutama mengganggu kontak langsung dengan DNA, sedangkan mutasi lain mendestabilisasi keseluruhan lipatan DBD. Perbedaan tersebut memiliki konsekuensi terhadap kemampuan reaktivasi protein mutan.^{13,14}

IV. MUTASI TP53 DAN KONSEKUENSI FUNGSIONAL PROTEIN P53

Representative TP53 hotspot mutations



GAMBAR 2. LOKASI BEBERAPA HOTSPOT TP53 YANG SERING DIBAHAS PADA KANKER. R175H, G245S, DAN R282W TERUTAMA MEMENGARUHI STABILITAS KONFORMASI; R248 DAN R273 MERUPAKAN CONTOH DNA-CONTACT MUTATIONS.

Perubahan TP53 pada kanker terutama berupa mutasi non-synonymous yang menghasilkan protein full-length mutant p53. Berbeda dari tumor suppressor yang kehilangan ekspresi melalui truncation atau deletion, banyak mutant p53 tetap terakumulasi sehingga dapat memiliki aktivitas biologis baru. Mutasi tersebut dapat menyebabkan loss-of-function, dominant-negative effect, dan pada sebagian konteks gain-of-function.^{5,13,14}

Hotspot mutation yang paling banyak dipelajari meliputi R175H, G245S, R248Q/W, R249S, R273H/C, dan R282W. R248 dan R273 merupakan contoh contact mutants yang mengganggu interaksi dengan DNA, sedangkan R175H merupakan structural mutant yang mengganggu stabilitas DBD. R249S juga penting pada beberapa kanker yang berkaitan dengan paparan aflatoksin. Hotspot terbentuk melalui kombinasi kerentanan intrinsik sekuens DNA, paparan mutagen tertentu, dan seleksi biologis terhadap varian yang memberikan keuntungan proliferasi.^{14,20}

Loss-of-function terjadi ketika protein tidak lagi mengaktifasi gen target p53 secara efektif. Akibatnya, induksi p21, PUMA, NOXA, BAX, dan gen respons stres lainnya berkurang. Sel dengan DNA rusak dapat melewati checkpoint dan tetap berproliferasi. Pada mutant tertentu, protein tetap mampu membentuk tetramer dengan p53 wild-type dan mengganggu fungsi kompleks tersebut, menghasilkan dominant-negative effect.^{5,13}

Gain-of-function merupakan konsep yang lebih kompleks. Beberapa mutant p53 berinteraksi dengan faktor transkripsi lain, regulator kromatin, dan protein pensinyalan sehingga mengubah ekspresi gen yang mendukung proliferasi, migrasi, invasi, metastasis, metabolisme, dan resistensi stres. Besarnya kontribusi GOF sangat bergantung

pada jenis mutasi, jaringan, dan latar belakang genetik, sehingga tidak semua mutasi missense dapat diasumsikan mempunyai efek GOF yang sama.^{13,14}

Mutasi TP53 juga dapat berupa nonsense, frameshift, splice-site, dan perubahan pada daerah regulator. Mutasi truncating dapat menghasilkan protein pendek atau menghilangkan domain fungsional, sedangkan perubahan splice dapat mengubah transkrip dan struktur protein. Oleh karena itu, interpretasi varian harus mempertimbangkan jenis perubahan, lokasi domain, efek terhadap struktur, data fungsional, dan konteks klinis.

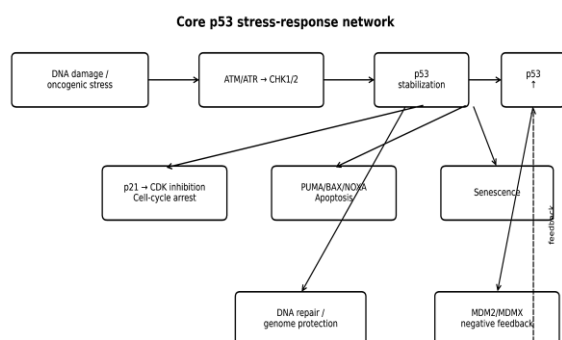
Mutasi somatik muncul selama kehidupan dan terbatas pada jaringan tertentu, sedangkan mutasi germline terdapat pada seluruh atau sebagian besar sel tubuh dan berhubungan dengan predisposisi kanker herediter. Pada hTP53rc/Li-Fraumeni syndrome, varian germline tertentu mempunyai penetransi tinggi dan berhubungan dengan kanker multipel serta onset usia muda. Interpretasi varian germline perlu mengintegrasikan data klinis, riwayat keluarga, epidemiologi, prediksi bioinformatika, dan bukti fungsional.^{15,16}

TABEL 1. DOMAIN PROTEIN P53 DAN KONSEKUENSI FUNGSIONAL

Domain	Posisi perkiraan	Fungsi utama	Konsekuensi perubahan
TAD	1–61	Aktivasi transkripsi; interaksi koaktivator/MDM2	Gangguan aktivasi gen target
PRD	62–94	Interaksi protein; modulasi respons stres	Perubahan interaksi dan respons apoptosis
DBD	95–292	Pengenalan DNA spesifik	Kehilangan DNA-binding; hotspot mutation
NLS	sekitar 300–320	Transport dan akumulasi nuklear	Gangguan lokalisasi

OD	323–356	Tetramerisasi	nuklear Gangguan pembentukan tetramer; DN pada konteks tertentu
C-terminal	357–393	Regulasi DNA/protein dan PTM	Perubahan aktivitas dan regulasi p53

V. REGULASI AKTIVITAS p53



GAMBAR 3. SKEMA REGULASI UTAMA p53. STRES SELULER MENGAKTIFKAN ATM/ATR–CHK, MENSTABILKAN p53, DAN MENGARAHKAN RESPONS MENUJU ARREST, DNA REPAIR, SENESENS, ATAU APOPTOSIS; MDM2/MDMX MEMBENTUK UMPAN BALIK NEGATIF.

Dalam kondisi basal, MDM2 merupakan regulator negatif utama p53. MDM2 berikatan dengan TAD p53, menghambat aktivitas transkripsional dan mendorong ubiquitinasi serta degradasi proteasomal. p53 sendiri menginduksi ekspresi MDM2, membentuk negative feedback loop yang menjaga kadar p53 tetap rendah pada sel normal.⁷

MDMX/MDM4 merupakan partner penting MDM2 dan p53. MDMX terutama menekan aktivitas transkripsi p53, sedangkan interaksi MDM2–MDMX dapat memperkuat kontrol terhadap stabilitas dan fungsi p53. Overekspresi MDM2 atau MDMX pada tumor dapat menginaktivasi p53 wild-type tanpa mutasi langsung pada TP53.^{8,21}

Kerusakan DNA mengaktifkan ATM dan ATR, yang selanjutnya melibatkan CHK2 dan CHK1. Jaringan kinase tersebut serta modifikasi pada MDM2/MDMX dan p53

menurunkan degradasi p53 dan meningkatkan aktivitas transkripsionalnya. Fosforilasi, asetilasi, ubiquitinasi, SUMOylation, dan methylation membentuk lapisan regulasi yang menentukan stabilitas, lokalisasi, interaksi, dan pilihan gen target.^{7,8,22}

VI. PERAN p53 DALAM CELL-CYCLE ARREST

Penghentian siklus sel merupakan respons awal yang memungkinkan sel menahan proliferasi ketika DNA rusak. Setelah p53 aktif, CDKN1A/p21 meningkat. p21 menghambat cyclin-CDK2 dan cyclin-CDK4/6, menurunkan fosforilasi RB, dan mempertahankan RB dalam keadaan yang menekan E2F. Akibatnya, transkripsi gen fase S menurun dan transisi G1/S terhambat.^{4,6}

Respons p53–p21 bersifat dinamis. Bila kerusakan dapat diperbaiki, penghentian dapat bersifat sementara dan sel kembali ke siklus. Bila kerusakan menetap, p53 dapat mempertahankan p21 atau mengaktifkan program lain yang mengarah pada senesens. Dengan demikian, durasi dan pola aktivasi p53 sama pentingnya dengan besar total protein p53 dalam menentukan keluaran biologis.^{6,12}

Selain G1/S, p53 berhubungan dengan checkpoint G2/M melalui pengaturan p21, 14-3-3σ, dan regulator mitosis lainnya. Kegagalan checkpoint memungkinkan sel memasuki mitosis dengan DNA yang belum diperbaiki, meningkatkan risiko segregasi kromosom abnormal dan ketidakstabilan genom.

VII. PERAN p53 DALAM DNA REPAIR

p53 merupakan bagian dari jaringan DNA damage response dan tidak hanya berfungsi sebagai penghenti siklus. Pada nucleotide excision repair, p53 dapat meningkatkan ekspresi DDB2 dan XPC yang berperan

dalam pengenalan kerusakan DNA. Pada base excision repair, p53 juga berhubungan dengan protein repair melalui mekanisme transkripsional dan interaksi protein–protein.^{9,10}

Pada double-strand break, pilihan homologous recombination versus non-homologous end joining dipengaruhi oleh konteks fase sel, komponen DDR, dan status p53. p53 dapat membatasi proliferasi sel yang mengalami kerusakan dan memengaruhi ekspresi beberapa faktor repair. Dengan demikian, p53 menghubungkan pengenalan kerusakan, checkpoint, repair, dan eliminasi sel yang tidak dapat dipulihkan.

Secara konseptual, fungsi p53 dapat dirangkum sebagai: DNA damage → ATM/ATR–CHK → stabilisasi p53 → p21-mediated arrest → DNA repair → recovery. Jika kerusakan menetap, jalur tersebut beralih ke senescence atau apoptosis. Kegagalan p53 memutus koordinasi ini sehingga DNA yang rusak dapat diwariskan ke sel anak.

VIII. INTEGRASI MEKANISME P53 DALAM CELL-CYCLE ARREST, DNA REPAIR, APOPTOSIS, DAN CELLULAR SENESENCE

Secara fungsional, p53 dapat dipandang sebagai sistem triase genomik: kerusakan yang dapat dipulihkan diarahkan menuju arrest dan repair; kerusakan persisten dapat diarahkan menuju senescens; sedangkan kerusakan berat atau irreversibel dapat diarahkan menuju apoptosis. Mutasi TP53 dapat mengganggu beberapa cabang tersebut sekaligus. Sel akhirnya dapat terus membelah meskipun repair belum memadai, gagal memasuki senescens, dan tidak merespons sinyal apoptosis secara efektif. Kombinasi ini merupakan dasar molekuler penting bagi genomic instability, evolusi klonal, progresi tumor, dan pada konteks tertentu resistensi terhadap terapi.

Sebaliknya, kerusakan berat atau irreversibel dapat menggeser respons menuju apoptosis. p53 menginduksi BAX, PUMA, dan NOXA, yang mengubah keseimbangan keluarga BCL-2 dan memicu mitochondrial outer membrane permeabilization. Pelepasan cytochrome c mengaktifkan APAF1 dan caspase-9, kemudian caspase efektor, sehingga sel dieliminasi secara terprogram. p53 juga dapat berinteraksi secara langsung dengan regulator apoptosis di mitokondria. Oleh karena itu, hilangnya p53 dapat memungkinkan sel dengan genom abnormal menghindari eliminasi.

Apabila kerusakan menetap, p53 dapat mempertahankan arrest dan mengaktifkan program senescens. Sumbu p53–p21 bekerja bersama p16INK4a–RB untuk menekan aktivitas E2F dan mempertahankan proliferative arrest. Senescens mencegah ekspansi klonal sel yang membawa kerusakan atau oncogenic stress, tetapi sel senesen tetap hidup dan dapat menghasilkan senescence-associated secretory phenotype (SASP). Karena SASP dapat memengaruhi sel di sekitarnya, dampak biologis senescens bersifat kontekstual dan bergantung pada durasi serta lingkungan jaringan.

Pada DNA repair, p53 bekerja terutama sebagai pengoordinasi antara deteksi kerusakan, penghentian siklus, dan pemilihan respons. Regulasi GADD45A dan interaksi dengan komponen DDR mendukung pemeliharaan integritas genom. p53 dapat memengaruhi respons terhadap lesi DNA dan double-strand breaks serta berhubungan dengan mekanisme homologous recombination. Yang penting, p53 tidak hanya memfasilitasi repair; p53 juga menentukan kapan repair tidak lagi memadai sehingga survival harus dihentikan. Karena itu, fungsi p53 dalam DNA repair lebih tepat dipandang sebagai fungsi koordinatif daripada sebagai satu enzim repair tunggal.

Pada cell-cycle arrest, target yang paling penting adalah CDKN1A/p21. Peningkatan p21 menghambat CDK2 serta CDK4/6, mempertahankan RB dalam keadaan hipofosforilasi, dan menekan E2F. Akibatnya, transisi G1/S terhambat dan replikasi DNA dapat ditunda. p53 juga berkontribusi pada checkpoint G2/M melalui regulasi p21 dan mediator checkpoint lainnya. Arrest ini memberikan jendela waktu agar kerusakan DNA tidak direplikasi sebelum diperbaiki. Bila kerusakan berhasil diselesaikan, aktivitas p53 dapat kembali ditekan dan sel memasuki kembali siklus proliferasi.

Keempat respons utama p53—cell-cycle arrest, DNA repair, apoptosis, dan cellular senescence—merupakan satu rangkaian keputusan biologis yang saling berhubungan. Ketika kerusakan DNA terdeteksi, aktivasi ATM/ATR dan kinase checkpoint meningkatkan stabilitas p53 melalui perubahan fosforilasi dan interaksi dengan MDM2/MDMX. p53 yang aktif kemudian mengubah transkripsi gen target dan mengatur keseimbangan antara survival, repair, dan elimination. Dengan demikian, keluaran akhir tidak ditentukan oleh keberadaan p53 semata, tetapi oleh amplitudo dan durasi aktivasi p53, jenis kerusakan, status proliferasi, kemampuan repair, dan konteks regulator sel.

IX. PERAN p53 DALAM APOPTOSIS

Apoptosis merupakan mekanisme eliminasi utama ketika kerusakan sel terlalu berat. p53 menginduksi PUMA dan NOXA serta meningkatkan BAX dan protein proapoptotik lain. BH3-only proteins tersebut menetralkan protein antiapoptotik BCL-2, BCL-XL, dan MCL-1, memungkinkan BAX/BAK membentuk pori pada membran luar mitokondria.^{4,6}

Permeabilisasi membran luar mitokondria menyebabkan pelepasan cytochrome c, pembentukan apoptosome bersama APAF1,

dan aktivasi caspase-9 yang diikuti caspase efektor. Jalur ini menghasilkan eliminasi sel secara terprogram. p53 juga dapat berkontribusi secara transcription-independent melalui interaksi langsung dengan anggota keluarga BCL-2 di mitokondria.⁶

Keputusan antara arrest dan apoptosis tidak ditentukan oleh satu faktor. Intensitas kerusakan, durasi aktivasi p53, tipe sel, status mitokondria, ekspresi BCL-2 family, serta sinyal survival menentukan respons akhir. Hal ini menjelaskan mengapa dua tumor dengan status TP53 yang sama dapat menunjukkan sensitivitas terapi yang berbeda.

X. PERAN p53 DALAM CELLULAR SENESCENCE

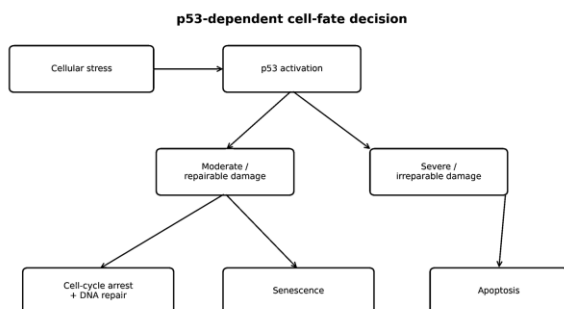
Senescens merupakan penghentian proliferasi yang relatif menetap dan menjadi mekanisme pertahanan terhadap stres replikasi, kerusakan DNA persisten, pemendekan telomer, dan aktivasi onkogen. Jalur p53–p21 dapat menghambat proliferasi secara berkelanjutan, sementara p16–RB memperkuat keadaan arrest.^{11,12}

Pada oncogene-induced senescence, aktivasi onkogen dapat menghasilkan stres replikasi dan DNA damage yang mengaktifkan DDR serta p53. Jika sel gagal mengatasi stres tersebut, program senescens mencegah ekspansi klonal. Kehilangan fungsi TP53 atau inaktivasi jalur p53 dapat memungkinkan sel melewati senescens dan memperoleh kemampuan proliferasi lebih lanjut.

Sel senesen dapat menghasilkan SASP yang mencakup sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan protease. SASP dapat membantu pembersihan sel senesen oleh sistem imun, tetapi bila persisten dapat memengaruhi inflamasi dan mikroenvironment tumor. Karena itu, senescens memiliki fungsi tumor-suppressive

pada fase awal tetapi dapat memiliki konsekuensi patologis pada kondisi kronik.

XI. p53 SEBAGAI REGULATOR CELL-FATE DECISION



GAMBAR 4. KEPUTUSAN NASIB SEL YANG DIMEDIASI p53 BERDASARKAN INTENSITAS DAN DURASI STRES SERTA KEMAMPUAN MEMPERBAIKI KERUSAKAN.

Empat fungsi utama p53—cell-cycle arrest, DNA repair, apoptosis, dan senesens—membentuk suatu jaringan keputusan. Respons dapat digambarkan sebagai berikut:

DNA damage / oncogenic stress → ATM/ATR–CHK → stabilisasi p53 → aktivasi transkripsi →

1. p21 → cell-cycle arrest → DNA repair → recovery;
2. p21/p16–RB → sustained arrest → cellular senescence;
3. PUMA/NOXA/BAX → mitochondrial outer membrane permeabilization → caspase cascade → apoptosis.

Konsep tersebut menekankan bahwa p53 bukan sakelar biner. Pola temporal aktivasi, intensitas stres, konteks jaringan, modifikasi pascatranslasi, dan jaringan regulator menentukan keluaran. Pemahaman ini penting untuk menilai mengapa pemulihan p53 pada terapi kanker tidak selalu menghasilkan apoptosis; dalam sebagian konteks, p53 dapat menginduksi arrest atau senesens.

XII. MANIFESTASI KLINIS GANGGUAN TP53

Mutasi somatik TP53 ditemukan pada berbagai keganasan dan sering berhubungan dengan tumor yang lebih agresif atau resistensi terhadap terapi, walaupun dampaknya bergantung pada jenis tumor dan varian. Hilangnya fungsi p53 memungkinkan sel yang mengalami kerusakan genom bertahan, sehingga meningkatkan heterogenitas tumor dan menyediakan substrat bagi seleksi klonal.

Pada hTP53rc/Li-Fraumeni syndrome, varian germline patogenik TP53 menyebabkan predisposisi terhadap beberapa kanker primer. Spektrum klasik meliputi breast cancer usia muda, sarcoma jaringan lunak, osteosarcoma, central nervous system tumors, dan adrenocortical carcinoma. Pedoman klinis menekankan pentingnya konseling genetik dan surveillance intensif; whole-body MRI merupakan salah satu komponen penting surveillance pada pembawa varian tertentu.^{15,16}

Pemeriksaan TP53 dapat dilakukan melalui sequencing tumor untuk perubahan somatik atau melalui pemeriksaan germline bila terdapat indikasi klinis dan riwayat keluarga. Interpretasi harus membedakan varian patogenik, kemungkinan patogenik, benign, dan varian dengan signifikansi tidak pasti. Imunohistokimia p53 dapat menjadi surrogate marker pada beberapa tumor, tetapi tidak menggantikan pemeriksaan molekuler karena pola overexpression atau null dapat dipengaruhi oleh jenis mutasi dan konteks biologis.

XIII. IMPLIKASI TERAPEUTIK

Tumor dengan TP53 wild-type tetapi p53 tertekan oleh MDM2/MDMX menjadi kandidat untuk pendekatan yang mengaktifkan kembali p53 dengan menghambat interaksi p53–MDM2. Strategi ini bertujuan meningkatkan p53 endogen

tanpa mengganti gen. Efektivitasnya dapat dibatasi oleh MDMX, mekanisme kompensasi, atau kerusakan jalur downstream.^{17,21}

Pada mutant p53, strategi yang dikembangkan meliputi pemulihan konformasi wild-type, stabilisasi struktur DBD, degradasi selektif mutant p53, penghambatan interaksi mutant p53 dengan partner onkogenik, dan pendekatan gene replacement. Konsep reaktivasi mutant p53 menjadi semakin kompleks karena tiap kelas mutasi mempunyai karakteristik struktural berbeda.^{13,17,23}

Strategi synthetic lethality juga menarik karena sel kanker dengan TP53 loss dapat menjadi sangat bergantung pada checkpoint atau jalur DNA repair lain. Secara klinis, pemilihan terapi sebaiknya mempertimbangkan bukan hanya keberadaan mutasi TP53, tetapi juga allelic state, fungsi jalur DDR, MDM2/MDMX, apoptosis machinery, dan konteks molekuler tumor.^{13,17}

TABEL 2. HUBUNGAN STATUS TP53 DENGAN RESPONS SELULER

Status/ Stimulus	Jalur dominan	Respons	Konsekuensi
Kerusakan ringan	p53-p21	Arrest sementara	Repair dan recovery
Kerusakan menetap	p53-p21 / p16-RB	Senesens	Blok proliferasi persisten
Kerusakan berat	PUMA/NOXA/BAX	Apoptosis	Eliminasi sel
TP53 loss-of-function	↓ p21/ PUMA/NOXA	Checkpoint gagal	Survival sel rusak
TP53 dominant-negative	Tetramer p53 terganggu	Transkripsi p53 menurun	Proliferasi dan evolusi tumor
Mutant p53 GOF	Interaksi onkogenik	Proliferasi/invasi/resistensi	Fenotipe tumor agresif

XIV. MEKANISME MOLEKULER P53 DALAM PENENTUAN NASIB SEL (CELL-FATE DECISION)

Kerusakan DNA mengaktifkan ATM/ATR–CHK signaling, mengurangi dominasi MDM2/MDMX, dan menstabilkan p53. Aktivasi p53 kemudian bercabang menjadi: (1) CDKN1A/p21–CDK–RB/E2F untuk cell-cycle arrest; (2) koordinasi DNA damage response dan repair; (3) PUMA/NOXA/BAX–BCL-2–MOMP–caspase untuk apoptosis; dan (4) p21 serta p16–RB untuk cellular senescence. Intensitas dan durasi sinyal p53 menentukan apakah sel mengalami recovery, senesens, atau apoptosis. Mutasi TP53 dapat mengganggu lebih dari satu cabang dan meningkatkan genomic instability.

XV. PEMBAHASAN INTEGRATIF

Bukti molekuler menunjukkan bahwa p53 harus dipandang sebagai jaringan regulator yang menghubungkan stabilitas genom dengan keputusan nasib sel. Struktur modular protein memungkinkan integrasi sinyal melalui domain yang berbeda, sedangkan tetramerisasi menyediakan platform untuk pengikatan DNA dan aktivasi transkripsi. Mutasi pada DBD atau OD dapat memutus hubungan tersebut pada tingkat struktur, sedangkan gangguan MDM2/MDMX memutus regulasi pada tingkat protein.

Dalam karsinogenesis, hilangnya p53 memberikan keuntungan selektif karena sel dengan DNA rusak tidak lagi dipaksa berhenti atau mati. Namun, tumor dengan mutant p53 tidak semuanya biologis identik. Mutasi contact, structural, truncating, dan perubahan non-coding dapat menghasilkan functional state berbeda. Oleh karena itu, klasifikasi TP53 yang hanya menggunakan label “mutant” dapat menyederhanakan heterogenitas biologis yang relevan secara klinis.^{13,14}

Hubungan antara p53 dan terapi kanker juga menunjukkan pentingnya memahami cell-fate decision. Aktivasi p53 setelah terapi genotoksik dapat menghasilkan apoptosis pada satu tumor tetapi senesens atau arrest pada tumor lain. Selain itu, senesens yang tidak dibersihkan dapat menghasilkan SASP dan memengaruhi mikroenvironment. Karena itu, keberhasilan terapi berbasis p53 tidak hanya bergantung pada kemampuan mengaktifkan p53, tetapi juga pada kemampuan sel tumor mengeksekusi respons downstream yang diinginkan.

Secara translasi, pemeriksaan TP53 berpotensi membantu stratifikasi pasien, terutama jika data sequencing digabungkan dengan status protein, histopatologi, dan profil jalur DDR. Pada predisposisi germline, informasi TP53 memiliki konsekuensi berbeda karena menyangkut surveillance dan pilihan terapi. Pedoman hTP53rc menekankan bahwa penentuan status germline idealnya dilakukan sebelum terapi tertentu yang dapat meningkatkan risiko kanker primer kedua pada pembawa varian patogenik.¹⁵

XVI. PERSPEKTIF RISET

Arah penelitian p53 berkembang menuju pemetaan functional state, bukan sekadar klasifikasi wild-type versus mutant. Mutation class, allelic dosage, isoform, stabilitas protein, agregasi, modifikasi pascatranslasi, dan konteks jaringan dapat menentukan keluaran biologis yang berbeda. Pendekatan multi-omics dan single-cell berpotensi memperjelas hubungan antara varian TP53 dan evolusi klonal tumor. Di sisi terapi, pemulihan fungsi p53, degradasi selektif mutant p53, penghambatan interaksi onkogenik, dan synthetic lethality merupakan area yang terus berkembang.

XVII. KETERBATASAN REVIEW

Review ini memiliki keterbatasan karena menggunakan pendekatan narrative review

dan bukan systematic review dengan meta-analisis. Heterogenitas jenis kanker, klasifikasi varian TP53, model eksperimental, serta endpoint klinis membatasi generalisasi hubungan antara mutasi tertentu dan prognosis. Selain itu, bukti mengenai gain-of-function mutant p53 masih sangat bergantung pada konteks seluler dan model penelitian. Oleh karena itu, interpretasi klinis status TP53 perlu mengintegrasikan data molekuler, histopatologi, karakteristik pasien, dan konteks terapi.

XVIII. KESIMPULAN

TP53/p53 merupakan regulator sentral stabilitas genom yang mengintegrasikan berbagai sinyal stres menjadi keputusan nasib sel. Struktur modular p53—terutama DNA-binding domain dan oligomerization domain—menentukan kemampuan protein untuk mengikat DNA, membentuk tetramer, dan mengaktifkan program transkripsi. Mutasi TP53, terutama missense hotspot pada DNA-binding domain, dapat menyebabkan loss-of-function, dominant-negative effect, dan pada varian tertentu gain-of-function. Regulasi p53 oleh MDM2/MDMX dan jaringan ATM/ATR–CHK memastikan bahwa aktivasi p53 berlangsung secara kontekstual. Secara fungsional, p53 mengoordinasikan cell-cycle arrest melalui p21, DNA repair, apoptosis melalui PUMA/NOXA/BAX, dan cellular senescence melalui p53–p21 serta p16–RB. Kegagalan jaringan tersebut berkontribusi terhadap ketidakstabilan genom dan karsinogenesis, sedangkan mutasi germline TP53 menyebabkan predisposisi kanker hereditas seperti Li-Fraumeni syndrome. Pemahaman mengenai functional state p53, bukan hanya status wild-type atau mutant, penting bagi interpretasi biomarker, prognosis, surveillance, dan pengembangan terapi yang menargetkan p53 atau kerentanan downstream-nya.

XIX. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah atas dukungan akademik dalam penyusunan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell*. 2009;137(3):413–431. doi:10.1016/j.cell.2009.04.037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19410540/>
- [2]. Levine AJ. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:471–480. doi:10.1038/s41568-020-0262-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546827/>
- [3]. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31–46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022204/>
- [4]. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-suppressor functions of the TP53 pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(5):a026062. doi:10.1101/cshperspect.a026062. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122688/>
- [5]. Muller PAJ, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*. 2014;25(3):304–317. doi:10.1016/j.ccr.2014.01.021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24651012/>
- [6]. Kruiswijk F, Labuschagne CF, Vousden KH. p53 in survival, death and metabolic health: a life beyond cancer. *Trends Cell Biol*. 2015;25(9):500–509. doi:10.1016/j.tcb.2015.04.005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26031765/>
- [7]. Haupt S, Carvajal LA, Dudenhöffer-Pfeifer M, et al. The p53 network. *J Cell Sci*. 2019;132(22):jcs233254. doi:10.1242/jcs.233254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753964/>
- [8]. Lin W, Yan Y, Huang Q, Zheng D. MDMX in cancer: a partner of p53 and a p53-independent effector. *Onco Targets Ther*. 2024;18:61–78. doi:10.2147/BTT.S436629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38318098/>
- [9]. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, et al. Sunburn and p53 in the skin. *Nature*. 1994;372:773–776. doi:10.1038/372773a0.
- [10]. Dudenhöffer C, Rohaly G, Will K, et al. p53 is required for DNA repair and is involved in nucleotide excision repair. *Cell Death Differ*. 2006;13:117–125.
- [11]. Rufini A, Tucci P, Celardo I, Melino G. Senescence and aging: the critical roles of p53. *Oncogene*. 2013;32:5129–5143. doi:10.1038/onc.2012.640. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23416979/>
- [12]. Mi D, Carron-Halliday J, Dutta A. The p53 pathway in cellular senescence. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9:a026112. doi:10.1101/cshperspect.a026112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881444/>
- [13]. Pascale M, et al. TP53 mutations in cancer: Molecular features and therapeutic opportunities. *Int J Mol Med*. 2024. doi:10.3892/ijmm.2024.5448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39450536/>
- [14]. Butera A, Amelio I. Deciphering the significance of p53 mutant proteins. *Trends Cell Biol*. 2025;35(3):258–268. doi:10.1016/j.tcb.2024.06.003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38960851/>
- [15]. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:1379–1386. doi:10.1038/s41431-020-0638-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457520/>
- [16]. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al. Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23:e38–e45. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0408.
- [17]. Chen X, Wang S, Li J, et al. Targeting p53 in cancer: functional states, therapeutic strategies, and clinical progress. 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42352396/>
- [18]. Joerger AC, Fersht AR. Structural biology of the tumor suppressor p53. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:557–582. doi:10.1146/annurev.biochem.77.060106.161430.
- [19]. Teufel DP, Bycroft M, Fersht AR. Structural evolution of p53 functional domains. *J Mol Biol*. 2009;393(4):834–844.
- [20]. Soussi T, Wiman KG. TP53: an oncogene in disguise. *Cell Death Differ*. 2015;22:1239–1249. doi:10.1038/cdd.2015.33.
- [21]. Higbee PS, Dayhoff GW, Anbanandam A, et al. Structural adaptation of secondary p53 binding sites on MDM2 and MDMX. *J Mol Biol*. 2024;436(13):168626. doi:10.1016/j.jmb.2024.168626. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38810774/>
- [22]. Meek DW, Anderson CW. Posttranslational modification of p53: cooperative integrators of function. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1:a000950. doi:10.1101/cshperspect.a000950.
- [23]. Toledo F. Mutant p53 as a therapeutic target: the report of its death was an exaggeration. *Int J Mol Sci*. 2025;26(13):6446.

- doi:10.3390/ijms26136446.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40650221/>
- [24]. Temaj G, Chichiarelli S, Telkoparan-Akillilar P, et al. P53: a key player in diverse cellular processes including nuclear stress and ribosome biogenesis, highlighting potential therapeutic compounds. *Biochem Pharmacol.* 2024;226:116332. doi:10.1016/j.bcp.2024.116332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38830426/>
- [25]. Slight SH, Hyder SM. Breast cancer therapy by small-molecule reactivation of mutant p53. *Curr Oncol.* 2025;32(12):684. doi:10.3390/curroncol32120684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41440212/>
- [26]. Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. Oncogenic and tumour suppressor functions of the p53 pathway. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:472–480. doi:10.1038/nrc.2016.58.
- [27]. Vousden KH, Lane DP. p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:275–283. doi:10.1038/nrm2147.
- [28]. Hafner A, Bulyk ML, Jambhekar A, Lahav G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20:199–210. doi:10.1038/s41580-019-0110-x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664684/>
- [29]. Biegging KT, Mello SS, Attardi LD. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer.* 2014;14:359–370. doi:10.1038/nrc3711.
- [30]. Vousden KH, Prives C. P53 and cell fate: the question of “how?”. *Cell.* 2009;137:4