

TUMOR SUPRESOR GEN p53 SEBAGAI TARGET PENGOBATAN “CANCER”

Jekson Martiar Siahaan✉, Tengku Muhammad Fauzi

Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan, Indonesia

Email: jekson.siahaan.sked@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.46880/methoda.Vol11No1.pp10-13>

ABSTRACT

The p53 protein functions as a biological molecule that breaks the cycle of damage to DNA damage, even the important function of this molecule is to check whether the organ cells are complete or damaged. However, p53 can undergo mutations that will instead be oncogene. One way to deal with this is gene therapy, namely PRIMA-1 (p53 Reactivation and Induction of Massive Apoptosis). Until now, further studies are still needed on the effectiveness of this therapy

Keyword: p53, Oncogene, PRIMA-1 (p53 Reactivation and Induction of Massive Apoptosis)

PENDAHULUAN

Tumor Supresor gen p53 merupakan molekul biologi yang penting dalam tubuh manusia sebagai penjaga integritas genom, dan memastikan homeostasis sel berjalan dengan baik (Foulkes, 2007; Teoh & Chng, 2014). Lane pada tahun 1992 menyebutnya sebagai penjaga genom karena mencegah mutasi sel sedangkan Levine pada tahun 1997 menjulukinya sebagai penjaga gerbang sel (Zilfou dan Lowe, 2009; Stojnev *et al.*, 2010). Protein p53 (p53) berperan sebagai tumor supresor disandi oleh gen p53 (p53) terletak pada lengan pendek kromosom 17p13.1 dan tersusun dari 393 asam amino (Wei *et al.*, 2012; Stojnev *et al.*, 2010).

Fungsi biologis protein p53 sebagai faktor transkripsi multitarget gen, regulasi siklus sel, penuaan sel, apoptosis, sintesis DNA, perbaikan kerusakan DNA yang diakibatkan bahan genotoksik, angiogenesis dan stress oksidatif (Foulkes, 2007; Vinyals *et al.*, 1999). Protein ini berperan penting dalam mencegah tumor dengan menghentikan siklus sel atau memprogram

kematian sel sebagai respon kerusakan DNA (Silva *et al.*, 2013)

Kerusakan DNA diatasi p53 dengan mengistirahatkan siklus sel dan apoptosis namun apabila terjadi mutasi p53 maka bukan tidak mungkin si “penjaga genom” menjadi onkogen. Mutasi ini sering ditemukan pada kanker, diakibatkan oleh kerusakan DNA sehingga fungsi anti-proliferasi sel seperti apoptosis dan penuaan sel tidak terjadi (Stojnev *et al.*, 2010). Protein p53 meskipun bukan antigen spesifik kanker namun peran sebagai kontrol pertumbuhan sel, apoptosis dan seringnya mengalami mutasi dapat dijadikan target terapi pada penderita kanker (Stokłosa dan Gołab, 2005)

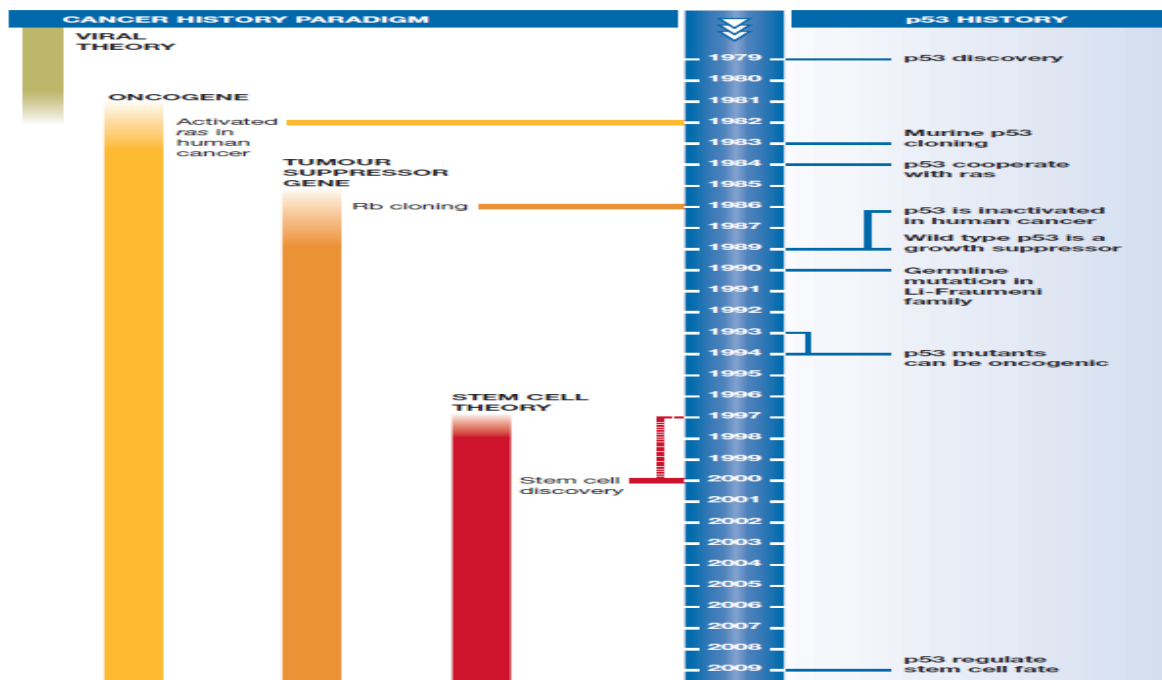
PEMBAHASAN

Sejarah Penemuan p53

Penelitian awal protein p53 dimulai pada tahun 1979 dalam bentuk protein selular ~ 53-kDa yang terikat antigen T besar pada virus DNA SV40 (Harris, 1996). Awalnya para peneliti belum memikirkan p53 sebagai

penyebab kanker, pada tahun 1977 para peneliti masih beranggapan bahwa kanker disebabkan oleh virus namun pada 1980, Michel Kress menemukan bahwa virus bukanlah penyandi sel kanker namun sel pejamu itu sendiri, hal ini senada dengan

penelitian - penelitian p53 oleh Kress *et al.*, 1979; Lane & Crawford, 1979; Linzer & Levine, 1979 (Soussi, 2010). Sejarah penelitian p53 dapat dijelaskan pada gambar 1.



Sumber: (Soussi, 2010)

Gambar 1. Sejarah Penelitian p53

Struktur p53

Protein p53 (p53) merupakan *tetrameric nuclear phosphoprotein*, terletak pada lengan pendek kromosom 17p13.1, berperan penting pada patogenesis kanker (Silva *et al.*, 2013; Teoh & Chng, 2014). p53 pada manusia terdiri dari 393 asam amino dan memiliki 3 domain utama:

- I. *N-Terminal transcription-activation domain (TAD)*, yang berfungsi mengaktifasi faktor-faktor transkripsi, yaitu pada residu 1–42 dan untuk berinteraksi dengan berbagai macam protein.
- II. *CTD (C-terminal domain)*, berfungsi untuk tetramerisasi.
- III. *Core domain (p53C)*, terletak pada residu 94-312 yang menyusun sequence-specific DBD (DNA-binding region)

(Silva *et al.*, 2013).

Fungsi p53

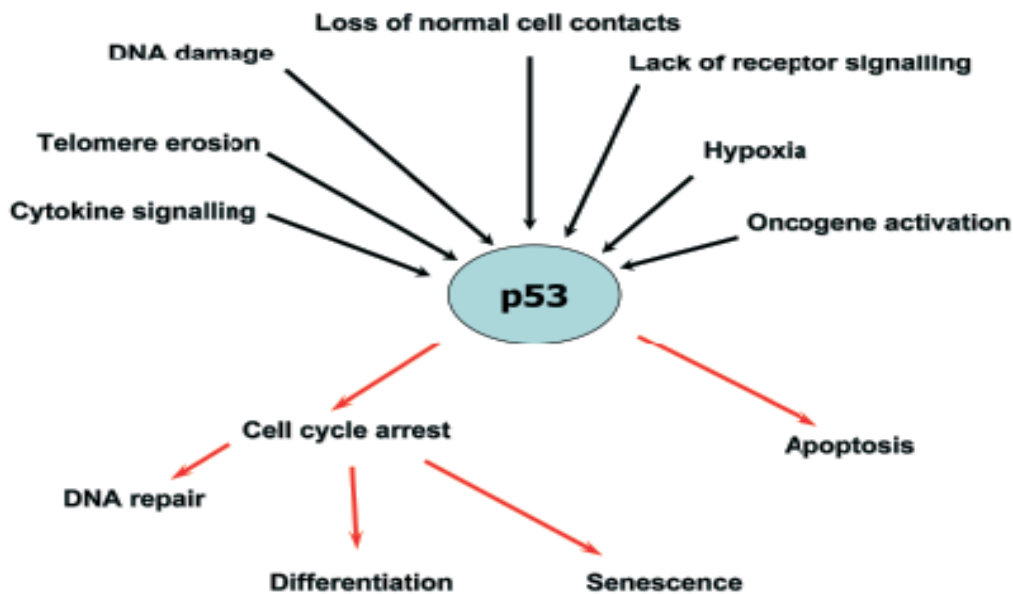
Protein p53 akan teraktivasi apabila ada kerusakan DNA, single stranded DNA, stres oksidatif, shock osmotik, depleksi ribonukleat dan berbagai bentuk distress sel. Fungsi p53 sebagai tumor supresor gen melalui multiple mekanisme yakni:

- I. Mengaktifkan reparasi DNA setelah kerusakan DNA.
- II. Menghentikan siklus sel melalui mekanisme cek Siklus G1/S saat reparasi DNA.
- III. Menginisiasi kematian sel terprogram, pada saat terjadi kerusakan DNA (Stojnev *et al.*, 2010).

Peran p53 dalam cek poin siklus sel yakni mengontrol pembelahan sel apakah

komponen sel sudah lengkap untuk dilanjutkan ke fase berikutnya (Zilfou dan Lowe, 2009). Ketika sel mengalami distress maka p53 akan teraktivasi untuk mencegah

proliferasi yang tidak terkendali, peran sentral p53 dapat dijelaskan pada gambar 2 berikut ini:



Sumber: (Stokłosa & Gołąb, 2005)

Gambar 2. Fungsi p53

Mutasi p53

Mutasi p53 berperan penting dalam perkembangan kanker p53 yang nonaktif menyebabkan hampir 50% kanker pada manusia (Silva *et al.*, 2013). Mutasi gen p53 ditemukan pada lesi prakanker terutama bila terpapar bahan karsinogen. Mutasi p53

bukanlah hal yang penting dalam menginisiasi karsinogenesis namun mutasi protein tersebut meniadakan sinyal apoptosis dan mengistirahatkan siklus sel (Stojnev *et al.*, 2010). Berikut tabel 1 menjelaskan mutasi p53 pada kanker manusia

Protein	Cancer type	Number of cases
	Breast cancer	
p53	(i) p53 β was detected in 36% breast tumors and associated with the expression of estrogen receptor (ER). (ii) p53 γ was detected in 37% breast tumors and associated with mutations in the p53 gene. (iii) Patients with mutant p53 and p53 γ isoform had a low cancer recurrence and an overall survival as good as that of patients with wild type p53.	127 breast tumors
	(i) p53, p53 β , and p53 γ mRNA, but not transcripts for Δ 133p53 α , Δ 133p53 β mRNA, and Δ 133p53 γ , were detected in normal breast tissues. (ii) p53 β mRNA was detected in 10/30 tumors; Δ 133p53 α mRNA was detected in 24/30 tumors; p53 γ , Δ 133p53 β , and Δ 133p53 γ were undetected in tumors. (iii) Some tumors can express mutant p53 but wild type Δ 133p53.	30 breast tumors and 8 normal breast samples

Sumber: (Wei *et al.*, 2012)

Tabel 1. Mutasi p53 Pada Kanker Manusia

Strategi Terapeutik

Mutasi p53 memicu terjadinya kanker sehingga para ahli mulai memikirkan strategi terapeutik yang tepat yakni melalui gene terapi, salah satunya adalah PRIMA-1 (*p53 Reactivation and Induction of Massive Apoptosis*). PRIMA-1 merupakan molekul kecil yang memicu apoptosis masive sel kanker, namun PRIMA-1 masih menjadi suatu pertanyaan mengapa sel kanker tanpa p53 dapat mengalami apoptosis, sehingga masih diperlukan adanya studi rinci agar dapat mengaplikasikan PRIMA-1 dalam pengobatan (Stokłosa dan Gołąb , 2005; Teoh & Chng 2014).

PENUTUP

P53 merupakan tumor supresor gen yang berperan sebagai penjaga genom, namun disfungsi dapat terjadi bila sel mengalami distress bahkan dapat menjadi mutasi dan berakibat terjadinya kanker. Pentingnya pengetahuan tentang p53 memungkinkan untuk mengali lebih luas potensi sebagai gene terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Foulkes, W. D. (2007). p53 — Master and Commander. *New England Journal of Medicine*, 357(25), 2539–2541.
<https://doi.org/10.1056/NEJMp070742>
- Harris, C. C. (1996). p53 Tumor suppressor gene: from the basic research laboratory to the clinic—an abridged historical perspective. *Carcinogenesis*, 17(6), 1187–1198.
<https://doi.org/10.1093/carcin/17.6.1187>
- Silva, J. L., Rangel, L. P., Costa, D. C. F., Cordeiro, Y., & De Moura Gallo, C. V. (2013). Expanding the prion concept to cancer biology: dominant-negative effect of aggregates of mutant p53 tumour suppressor. *Bioscience Reports*, 33(4), 593–603.
<https://doi.org/10.1042/BSR20130065>
- Soussi, T. (2010). The history of p53. *EMBO Reports*, 11(11), 822–826.
<https://doi.org/10.1038/embor.2010.159>
- Stojnev, S., Golubović, M., & Babović, P. (2010). TP53 gene mutations—from guardian of the genome to oncogene. *Acta Medica Medianae*, 48(4):59-6.
- Stokłosa, T., & Gołąb, J. (2005). Prospects for p53-based cancer therapy. *Acta Biochimica Polonica*, 52(2), 321–328.
- Teoh, P. J., & Chng, W. J. (2014). p53 Abnormalities and Potential Therapeutic Targeting in Multiple Myeloma. *BioMed Research International*, 2014, 1–9.
<https://doi.org/10.1155/2014/717919>
- Vinyals, A., Peinado, M. A., Gonzalez-Garrigues, M., Monzo, M., Bonfil, R. D., & Fabra, A. (1999). Failure of wild-type p53 gene therapy in human cancer cells expressing a mutant p53 protein. *Gene Therapy*, 6(1), 22–33.
- Wei, J., Zaika, E., & Zaika, A. (2012). P53 family: Role of protein isoforms in human cancer. *Journal of Nucleic Acids*, 2012(January).
<https://doi.org/10.1155/2012/687359>
- Zilfou, J. T., & Lowe, S. W. (2009). Tumor suppressive functions of p53. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(5), 1–12.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a01883>