

Ekspresi Gen TP53 Pada Kanker Payudara: Implikasi Molekuler Terhadap Respon Terapi dan Pengembangan Pengobatan Presisi

Huznul Amalia*¹, Ainun Mardia HM¹, Yusminah Hala¹

¹Pendidikan Biologi, Pascasarjana Universitas Negeri Makassar, Makassar 90222, Indonesia

*e-mail korespondensi: amaliahuznul@gmail.com

ABSTRACT

Breast cancer remains the most prevalent malignancy among women worldwide and a leading cause of cancer-related mortality. One of the critical molecular determinants in its pathogenesis is mutation of the TP53 gene, often referred to as the “guardian of the genome” due to its essential roles in cell cycle control, DNA repair, and apoptosis. This study aims to examine TP53 gene expression and mutation patterns in breast cancer and their implications for therapeutic response and precision medicine strategies. A systematic literature review was conducted following the PRISMA guidelines, sourcing articles from Scopus, PubMed, Web of Science, and DOAJ databases published between 2015 and 2024. The findings indicate that TP53 mutations occur in approximately 30% of breast cancer cases, with the highest prevalence in the triple-negative breast cancer (TNBC) subtype. Common hotspot mutations, including R175H and R248Q, result in loss of p53 tumor-suppressor function, resistance to chemotherapeutic agents such as doxorubicin and cisplatin, and activation of the PI3K/AKT pro-survival pathway. Emerging therapeutic strategies—such as p53 reactivators (e.g., APR-246), MDM2 inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and CRISPR/Cas9-based gene editing—offer promising avenues for targeted intervention. This review underscores the importance of individualized genomic profiling to optimize breast cancer treatment, particularly in Asian populations.

Keywords: TP53 Gene, Breast Cancer, Mutations, Precision Therapy, Drug Resistance

ABSTRAK

Kanker payudara masih menjadi jenis kanker dengan prevalensi tertinggi pada perempuan di seluruh dunia serta penyebab utama kematian akibat kanker. Salah satu faktor molekuler penting dalam patogenesisnya adalah mutasi gen TP53, yang dikenal sebagai “penjaga genom” karena perannya dalam pengaturan siklus sel, perbaikan DNA, dan induksi apoptosis. Penelitian ini bertujuan mengkaji ekspresi dan pola mutasi gen TP53 pada kanker payudara serta implikasinya terhadap respons terapi dan strategi pengobatan presisi. Kajian dilakukan melalui tinjauan literatur sistematis mengikuti pedoman PRISMA, dengan sumber artikel dari basis data Scopus, PubMed, Web of Science, dan DOAJ yang diterbitkan antara tahun 2015–2024. Hasil telaah menunjukkan bahwa mutasi TP53 ditemukan pada sekitar 30% kasus kanker payudara, dengan prevalensi tertinggi pada sub tipe triple-negative breast cancer (TNBC). Mutasi umum seperti R175H dan R248Q menyebabkan hilangnya fungsi penekan tumor p53, resistansi terhadap obat kemoterapi (misalnya doxorubicin dan cisplatin), serta aktivasi jalur pro-kebertahanan PI3K/AKT. Strategi terapi inovatif seperti reaktivator p53 (misalnya APR-246), inhibitor MDM2, imunoterapi berbasis checkpoint, dan teknologi penyuntingan gen CRISPR/Cas9 menawarkan potensi pengobatan yang lebih terarah. Kajian ini menekankan pentingnya profil genom individual untuk mengoptimalkan terapi kanker payudara, khususnya pada populasi Asia.

Kata Kunci: Gen TP53, Kanker Payudara, Mutasi, Terapi Presisi, Resistensi Obat



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang ditandai oleh transformasi sel normal menjadi sel ganas melalui akumulasi mutasi genetik dan perubahan molekuler lainnya yang menyebabkan disregulasi siklus sel, hilangnya kontrol apoptosis, dan kemampuan untuk berkembang biak secara tidak terkendali. Dalam konteks kanker payudara, transformasi ini umumnya melibatkan mutasi pada gen-gen pengatur siklus sel seperti *TP53*, *BRCA1/2*, serta perubahan epigenetik dan pengaruh faktor lingkungan (Sung et al, 2021; Levine & Oren, 2022)

Kanker payudara menempati posisi tertinggi jenis kanker yang paling umum terjadi secara global. Menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC, 2022), kanker payudara menyumbang sekitar 30,1% dari semua kasus kanker baru pada wanita di Indonesia, dengan total 66.271 kasus baru dan 22.598 kematian (9,3%) pada tahun tersebut. Angka ini menjadikan kanker payudara sebagai jenis kanker dengan prevalensi tertinggi dan beban mortalitas signifikan di Indonesia. Meningkatnya kasus ini menunjukkan urgensi untuk memahami mekanisme molekuler yang mendasari penyakit ini guna mengembangkan strategi terapi yang lebih efektif dan terarah. Hingga saat ini, pengobatan presisi, yang menyesuaikan pengobatan berdasarkan karakteristik molekuler atau profil genomik pasien tertentu, telah muncul sebagai strategi yang menjanjikan untuk pengobatan kanker. Namun, masih sedikit penelitian yang mengeksplorasi latar belakang genomik tumor payudara pada populasi Asia, sehingga masih terdapat kesenjangan yang signifikan dalam memahami atribut genomik dan molekuler kanker payudara Asia (Chen et al., 2024).

Salah satu gen yang paling sering bermutasi dalam kanker payudara adalah *TP53*, yang menyandi protein penekan tumor *p53*, dikenal sebagai *guardian of the genome*. Protein ini memiliki peran penting dalam menjaga integritas genom melalui regulasi siklus sel, perbaikan DNA, apoptosis, dan kontrol terhadap stres seluler. Mutasi *TP53* ditemukan pada sekitar 20–30% kanker payudara secara umum, dengan prevalensi lebih tinggi pada subtipe *triple-negative breast cancer* (TNBC) hingga mencapai 80% (Blasco et al., 2021; Li et al., 2019).

Kanker payudara merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Salah satu faktor molekuler yang signifikan dalam perkembangan kanker ini adalah mutasi pada gen *TP53*, yang dikenal sebagai *guardian of the genome*. Gen *TP53* berfungsi sebagai pengatur siklus sel, apoptosis, dan perbaikan DNA. Mutasi pada gen ini sering menyebabkan hilangnya fungsi tumor supresor, sehingga memungkinkan sel yang rusak untuk terus berkembang biak tanpa kendali (Hidayah et al., 2020). Jenis mutasi *TP53* yang umum dijumpai mencakup *missense*, *nonsense*, dan *frameshift*. Mutasi *missense*, khususnya di domain pengikatan DNA (*DNA-binding domain*), sering kali menghasilkan efek *dominant-negative* melalui pembentukan tetramer nonfungsional yang mengganggu kerja protein *p53* tipe liar. Sementara itu, mutasi *nonsense* menghasilkan protein terpotong yang tidak aktif, dan mutasi *frameshift* merusak kerangka baca gen, yang berujung pada kehilangan fungsi penuh protein (Muller & Vousden, 2021; Olivier et al., 2020).

TP53 adalah gen yang mengkode protein penekan tumor *p53*, yang umumnya disebut sebagai “Penjaga Genom” (Voskarides & Giannopoulou, 2023). Mutasi pada gen TP53 adalah salah satu perubahan genetik yang paling umum terjadi pada kanker payudara, ditemukan pada sekitar 30% kasus kanker payudara. Jenis mutasi ini sangat terkait dengan subtipe tumor molekuler, di mana prevalensinya lebih tinggi pada tumor basal-like dan HER2-amplified dibandingkan dengan tumor luminal. Mutasi TP53 dapat mempengaruhi respons terhadap terapi, terutama kemoterapi. Penelitian menunjukkan bahwa tumor payudara yang memiliki mutasi TP53 cenderung merespons lebih baik terhadap kemoterapi berbasis doxorubicin dibandingkan dengan tumor yang tidak memiliki mutasi tersebut (Huszno & Grzybowska, 2018). Protein *p53* yang dihasilkan oleh gen TP53 berperan sebagai faktor transkripsi multitarget yang mengontrol berbagai gen terkait apoptosis dan siklus sel. Pada kanker payudara dengan mutasi TP53, protein *p53* kehilangan kemampuan untuk mengikat DNA secara efektif, sehingga menghambat regulasi normal siklus sel dan apoptosis. Hal ini menyebabkan akumulasi sel-sel abnormal yang berkontribusi pada perkembangan tumor (Saraswati et al., 2020).

Terapi gen yang menargetkan gen TP53 abnormal telah menjadi fokus dalam penelitian kanker. Pendekatan ini melibatkan penggantian gen *p53* yang bermutasi dengan versi normal menggunakan vektor adenovirus, yang dapat mengembalikan fungsi normal dari gen tersebut (S. Zhang et al., 2022)). Terapi ini bertujuan untuk meningkatkan kemampuan sel kanker untuk menjalani apoptosis, sehingga mengurangi proliferasi sel kanker. Disfungsi TP53 berdampak pada jalur penting seperti hilangnya checkpoint *G1/S*, penurunan ekspresi *p21*, gangguan pada jalur apoptosis melalui aktivasi BAX, ekspresi antigen FAS, serta penurunan protein anti-apoptotik *Bcl-2*—yang secara klinis berkontribusi pada agresivitas tumor, resistensi terapi, dan prognosis yang buruk (Gaowa et al., 2018 ; Susanti, 2018).

Di era pengobatan presisi (*precision medicine*), status ekspresi atau mutasi TP53 telah dimanfaatkan sebagai biomarker prediktif dalam pemilihan terapi. Beberapa pendekatan terapi inovatif seperti reaktivasi *p53* (*p53 reactivators*), inhibitor MDM2, dan imunoterapi berbasis *checkpoint inhibitors* sedang dikembangkan untuk menargetkan tumor dengan mutasi TP53 (Bykov et al., 2020). Pemahaman tentang ekspresi gen TP53 memiliki implikasi besar dalam pengembangan terapi kanker payudara. Strategi terapi gen yang bertujuan untuk memperbaiki atau menggantikan fungsi TP53 yang bermutasi sedang dikembangkan secara aktif. Selain itu, status mutasi TP53 dapat digunakan sebagai biomarker prediktif untuk menentukan respons terhadap kemoterapi tertentu, memberikan peluang untuk personalisasi pengobatan (Suyanto et al., 2020).

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan sebelumnya, Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji ekspresi dan mutasi gen TP53 pada kanker payudara serta implikasinya terhadap respons terapi dan strategi pengobatan presisi. Kajian ini diharapkan dapat memperkuat landasan ilmiah untuk pengembangan strategi terapi yang lebih personal dan efektif pada kanker payudara,

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan tinjauan literatur sistematis berdasarkan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) sebagaimana dijelaskan oleh Wiyanto et al. (2020). Proses penelusuran literatur dilakukan dalam empat tahapan utama, yaitu identifikasi, skrining, penilaian kelayakan, dan inklusi. Tahap identifikasi dilakukan dengan mencari artikel menggunakan kata kunci seperti “*TP53*”, “*breast cancer*”, “*mutation*”, “*therapy*”, dan “*response*” melalui basis data jurnal ilmiah bereputasi. Skrining dilakukan dengan menilai relevansi judul dan abstrak terhadap fokus penelitian. Pada tahap kelayakan, isi artikel ditelaah secara menyeluruh untuk memastikan kesesuaian metodologi dan data dengan tujuan kajian. Sementara itu, tahap inklusi mencakup analisis menyeluruh terhadap artikel yang telah lolos seleksi dan dianggap layak untuk dianalisis lebih lanjut.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi artikel yang diterbitkan antara tahun 2015 hingga 2024, tersedia dalam bentuk teks penuh, ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia, serta memuat pembahasan mengenai ekspresi atau mutasi gen *TP53* dalam kanker payudara dan hubungannya dengan pendekatan terapi. Selain itu, hanya artikel dari jurnal yang telah terindeks secara internasional seperti Scopus, PubMed/MEDLINE, Web of Science, dan DOAJ yang digunakan untuk menjamin validitas ilmiah dan kualitas publikasi. Artikel yang bersifat editorial, opini, atau tidak relevan dengan topik dikeluarkan dari analisis.

Dalam penelitian ini, sebanyak 34 artikel jurnal ilmiah, 1 buku, dan 1 sumber daring telah memenuhi seluruh kriteria inklusi. Status indeksasi jurnal diverifikasi secara manual melalui situs resmi pangkalan data seperti Scopus Preview dan NCBI untuk memastikan bahwa semua sumber yang digunakan berasal dari publikasi bereputasi. Hal ini dilakukan guna memastikan bahwa kajian yang disusun memiliki dasar referensi yang kredibel, mutakhir, dan dapat dipertanggungjawabkan secara akademik. Seluruh artikel terpilih kemudian diekstraksi berdasarkan aspek: jenis mutasi atau ekspresi *TP53* yang dibahas, sub tipe kanker payudara yang diteliti, metode deteksi (*IHC*, *RT-PCR*, *Next Generation Sequencing*), serta jenis terapi yang dikaji dan kaitannya dengan status genetik *TP53*. Hasil seleksi literatur dirangkum dan disajikan dalam bentuk tabel, dengan tujuan memberikan transparansi proses seleksi dan memudahkan pembaca untuk melihat cakupan dan kedalaman kajian yang dilakukan. Dengan demikian, pendekatan sistematis ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang komprehensif dan terarah mengenai peran gen *TP53* dalam kanker payudara serta potensinya sebagai target terapi yang dipersonalisasi.

Tabel 1. Literatur yang direview

No	Penulis (Tahun)	Jenis Studi	Fokus Kajian	Temuan Utama
1	Sung et al. (2021)	Statistik global	Epidemiologi kanker payudara	Kanker payudara menyumbang 30% kasus baru wanita; tertinggi di Indonesia.
2	Chen et al. (2024)	Eksperimen klinis	Profil genom kanker payudara Asia	Profil genom pasien Asia masih kurang diteliti; perlu pendekatan presisi.
3	Levine & Oren (2022)	Tinjauan naratif	Mutasi <i>TP53</i> dan terapi	Mutasi <i>TP53</i> sebabkan resistensi terapi & gangguan fungsi <i>p53</i> .

No	Penulis (Tahun)	Jenis Studi	Fokus Kajian	Temuan Utama
4	Muller & Vousden (2021)	Tinjauan naratif	Dominant-negative mutation	Mutasi missense ganggu <i>p53</i> normal melalui tetramer nonfungsional.
5	Olivier et al. (2020)	Review molekuler	Mutasi <i>TP53</i> pada berbagai kanker	Mutasi <i>TP53</i> umum di kanker payudara, terutama domain pengikatan DNA.
6	Gaowa et al. (2018)	Eksperimen in vitro	Apoptosis <i>p53</i> pada kanker payudara	Aktivasi BAX, FAS, penurunan Bcl-2 akibat stres DNA.
7	Susanti (2018)	Bioinformatika	Analisis in silico <i>TP53</i>	<i>TP53</i> konservatif dan rentan mutasi di domain transkripsi.
8	Bykov et al. (2020)	Uji klinis awal	Reaktivasi <i>p53</i> (APR-246)	APR-246 efektif pada <i>TP53</i> mutan, tingkatan apoptosis.
9	Johnson & Lee (2021)	Tinjauan terapi	Inhibitor MDM2	Inhibitor MDM2 tingkatan <i>p53</i> wild-type, potensi terapi baru.
10	Hidayah et al. (2020)	Eksperimen RT-PCR	Ekspresi <i>p53</i> , survivin, Apaf-1	Ekspresi <i>p53</i> rendah terkait apoptosis terhambat.
11	Huszno & Grzybowska (2018)	Review klinis	SNP dan mutasi <i>TP53</i>	Mutasi <i>TP53</i> prediktif terhadap respons kemoterapi doxorubicin.
12	Li et al. (2019)	Analisis basis data	Mutasi <i>TP53</i> pada subtype	Mutasi <i>TP53</i> 80% pada TNBC, 70% HER2, 41% luminal B, 17% luminal A.
13	Balkrishna et al. (2023)	Tinjauan klinis	TNBC dan terapi	TNBC sangat agresif, mutasi <i>TP53</i> sebagai penanda diagnostik dan target terapi.
14	Konstantakos et al. (2021)	Tinjauan teknologi	Penggunaan CRISPR	CRISPR dapat diarahkan ke <i>TP53</i> , BRCA1/2 untuk terapi spesifik.

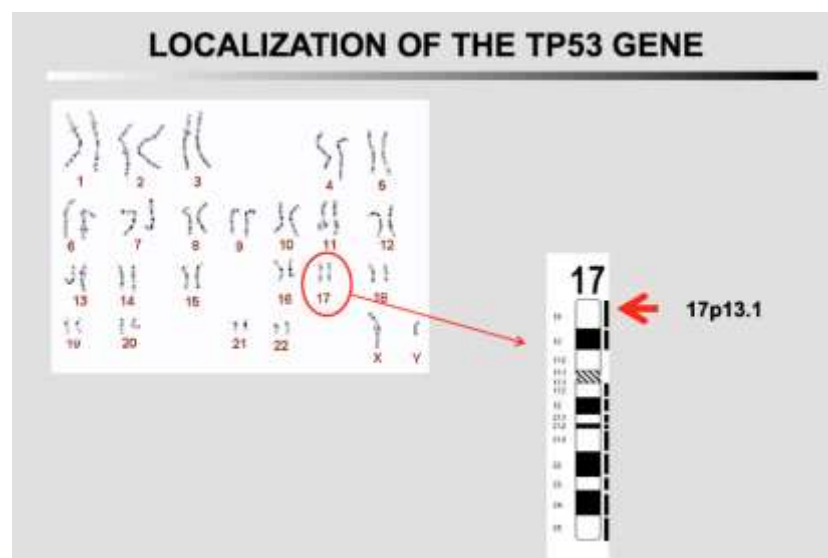
HASIL DAN PEMBAHASAN

Gen *TP53*

Gen *TP53*, yang mengkode protein penekan tumor *p53*, merupakan salah satu gen yang paling sering mengalami mutasi pada berbagai jenis kanker manusia, termasuk kanker payudara (Yaeger et al., 2018). Mutasi ini memungkinkan sel kanker untuk bertahan hidup dan berkembang, menjadikan *TP53* target penting dalam pengembangan terapi kanker, seperti melalui pendekatan restorasi fungsi *p53* menggunakan agen reaktivator *p53* (misalnya APR-246) maupun penghambatan *MDM2*, protein regulator negatif *p53* yang berperan dalam degradasi *p53* tipe liar (Goel et al., 2022; Bykov et al., 2020; Johnson & Lee, 2021).

Gen *TP53* yang mengkode protein *p53* merupakan salah satu penekan tumor terpenting dalam sistem biologis manusia. Protein *p53* menjalankan fungsinya dengan mengikat elemen respons DNA spesifik dan mengatur ekspresi berbagai gen target yang berperan dalam menjaga stabilitas genom dan mencegah transformasi sel menjadi ganas. Aktivitas *p53* mencakup beberapa jalur biologis utama yang saling terintegrasi. Pertama, dalam regulasi siklus sel, *p53* menginduksi ekspresi *p21*, yang menghambat aktivitas *cyclin-dependent kinases* sehingga menghentikan pembelahan sel pada fase G1/S untuk memberi waktu perbaikan DNA. Kedua, dalam perbaikan DNA, *p53* mengaktifkan gen seperti *GADD45* dan *p53R2*

yang berperan dalam proses rekombinasi homolog dan sintesis ulang DNA. Ketiga, dalam induksi apoptosis, p53 mengatur ekspresi gen pro-apoptotik seperti *BAX*, *NOXA*, *PUMA*, dan *Apaf-1* untuk mengeliminasi sel dengan kerusakan genetik berat. Keempat, p53 juga berperan dalam penuaan seluler (*cellular senescence*) sebagai mekanisme anti tumor jangka panjang bila kerusakan tidak dapat diperbaiki. Kelima, p53 terlibat dalam autofagi dan ferroptosis, yaitu bentuk kematian sel non-apoptotik yang dimediasi melalui modulasi gen seperti *SLC7A11* dan *SESN2*, yang mengontrol keseimbangan metabolik dan stres oksidatif. Selain itu, p53 juga mengatur berbagai aspek metabolisme sel, termasuk penghambatan glikolisis dan pengendalian produksi *reactive oxygen species* (ROS), yang penting untuk mengurangi stres metabolik dalam sel kanker. Dengan cakupan fungsi yang luas ini, p53 bertindak sebagai “simpul pusat” (*central node*) dalam menjaga homeostasis seluler dan memainkan peran esensial dalam mencegah perkembangan kanker. Oleh karena itu, gangguan pada jalur ini akibat mutasi *TP53* berdampak signifikan terhadap regulasi biologis dan keberhasilan terapi kanker (Hafner et al., 2019; Levine & Oren, 2022). Gen *TP53* yang menyandi protein p53 berada di lokasi kromosom 17p13.1 dan terdiri dari beberapa bagian penting 13 ekson, 11 di antaranya terlibat dalam pengkodean protein p53 dengan panjang penuh. Seperti faktor transkripsi pada umumnya, protein p53 memiliki berbagai domain fungsional yang mendukung aktivitas biologisnya (Levine, 2019).

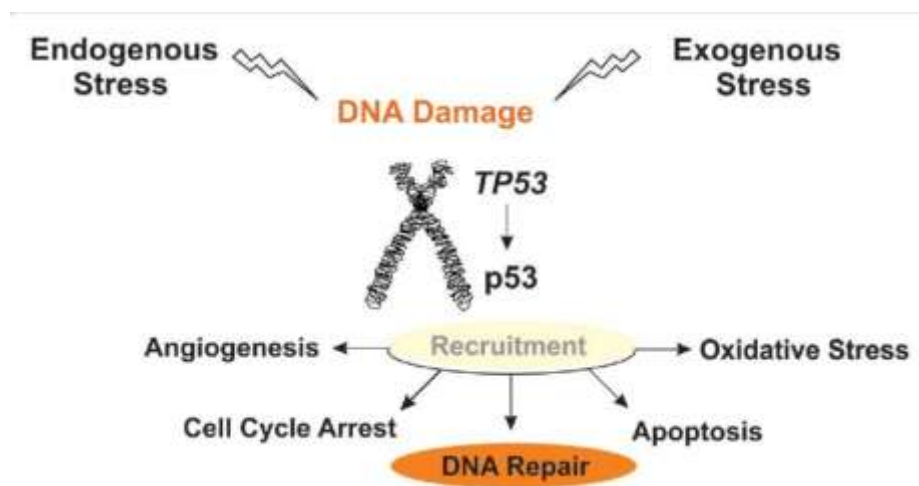


Gambar 1. Lokasi Gen TP53
Sumber: Database (2017)

Protein p53 berperan sebagai penekan tumor (tumor suppressor) yang dikodekan oleh gen *TP53* pada manusia. Protein ini memiliki peran krusial dalam organisme multiseluler karena mengontrol siklus sel dan mencegah perkembangan kanker. Fungsi utamanya dalam menekan pertumbuhan tumor meliputi penghentian siklus sel, induksi apoptosis, perbaikan DNA, serta penghambatan angiogenesis. Apoptosis menjadi mekanisme penting dalam fungsi p53 untuk menekan tumor, di mana protein ini mengaktifkan

berbagai gen target, seperti Bax, Noxa, Puma, Apaf-1, dan p53AIP1, sebagai respons terhadap kerusakan DNA akibat paparan radiasi, sinar UV, dan stres oksidatif (Gaowa et al., 2018).

Proses apoptosis dimediasi melalui aktivasi BAX dan ekspresi antigen FAS, serta penurunan ekspresi Bcl-2. Selain itu, p53 juga terlibat dalam jalur sinyal silang Notch. Sekitar 60% kasus kanker menunjukkan mutasi atau ketidakaktifan pada gen TP53. Mutasi ini terkait dengan berbagai jenis kanker, seperti karsinoma kortikal adrenal, kanker payudara, paru-paru, usus, hati, tulang, dan pankreas. Protein p53 berperan dalam regulasi siklus sel dengan bertindak sebagai trans-aktivator yang menghambat pembelahan sel melalui pengaturan gen-gen terkait, termasuk gen yang mengkode inhibitor dari *cyclin-dependent kinase* (Susanti, 2018). Proses apoptosis yang dimediasi oleh p53 melibatkan aktivasi jalur intrinsik dan ekstrinsik secara paralel namun saling berkontribusi. Pada jalur intrinsik (mitokondrial), p53 menginduksi ekspresi BAX, sebuah protein pro-apoptotik yang menembus membran mitokondria dan menyebabkan pelepasan sitokrom c, memicu aktivasi kaspase-9 dan kaspase-3. Sementara pada jalur ekstrinsik, p53 meningkatkan ekspresi reseptor FAS (CD95) di permukaan sel, yang berikatan dengan ligan FAS dan mengaktifkan kaspase-8. Meskipun merupakan dua jalur yang berbeda, terdapat titik konvergensi di tingkat efektor kaspase, yang memperkuat sinyal apoptosis secara sinergis (Y. Zhang et al., 2021). Selain itu, p53 menekan ekspresi Bcl-2, protein anti-apoptotik utama, sehingga menghilangkan penghambat terhadap permeabilitas mitokondria. Penurunan Bcl-2 memiliki signifikansi klinis karena meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap kemoterapi berbasis agen penginduksi kerusakan DNA, seperti cisplatin dan doxorubicin. Sebaliknya, ekspresi Bcl-2 yang tinggi seringkali diasosiasikan dengan resistensi terapi dan prognosis yang buruk, terutama pada sub tipe kanker payudara tertentu (Ahmed et al., 2022). Lebih lanjut, p53 juga diketahui berinteraksi dengan jalur pensinyalan Notch, yang dapat memodulasi keseimbangan antara proliferasi dan kematian sel dalam konteks mikro lingkungan tumor, meskipun mekanisme pastinya masih terus diteliti (Tsigkou et al., 2023).



Gambar 2. Skema Fungsi gen TP53 dalam respons terhadap kerusakan DNA
Sumber: Researchgate.net (2019)

Mutasi TP53 dalam Kanker Payudara

Mutasi pada gen *TP53* sering dijumpai pada kasus kanker payudara, terutama pada sub tipe triple-negative breast cancer (TNBC). Mutasi ini menyebabkan hilangnya fungsi protein *p53*, yang mengakibatkan ketidakmampuan sel untuk menghentikan proliferasi sel abnormal dan memicu perkembangan kanker. Mutasi *TP53* ditemukan pada sekitar 20–30% kasus kanker payudara secara umum, dan prevalensinya meningkat hingga 80% pada sub tipe triple-negative breast cancer (TNBC). Kondisi ini berkorelasi dengan prognosis yang lebih buruk, resistensi terhadap terapi berbasis DNA-damaging agents seperti cisplatin, serta peningkatan risiko kekambuhan (Blasco et al., 2021; Muller & Vousden, 2021). Mutasi ini berkorelasi dengan prognosis yang buruk dan resistensi terhadap terapi, sebagai contoh, pasien dengan mutasi *TP53* tipe R248Q diketahui menunjukkan resistensi terhadap kemoterapi berbasis cisplatin, karena ketidakmampuan *p53* mutan dalam menginduksi kematian sel akibat kerusakan DNA (Blasco et al., 2021). Mutasi *TP53* ditemukan pada sekitar 26% dari tumor luminal, dengan frekuensi yang lebih tinggi pada sub tipe luminal B (41%) dibandingkan luminal A (17%) (Mueller et al., 2023). Mutasi pada gen *TP53* menyebabkan hilangnya fungsi pengendalian siklus sel oleh protein *p53*, yang berperan penting dalam menjaga integritas genom. Salah satu mekanisme utamanya adalah kegagalan dalam mengaktifkan checkpoint G1/S, yang seharusnya menghentikan siklus sel untuk memungkinkan perbaikan DNA sebelum replikasi. Mutasi ini juga mengakibatkan penurunan ekspresi *p21* (*CDKN1A*), sebuah target transkripsi langsung dari *p53* yang bertugas menghambat kompleks cyclin-CDK. Akibatnya, sel dengan kerusakan DNA tetap melanjutkan siklus sel dan mengalami proliferasi tak terkendali (Levine & Oren, 2022).

Mutasi nonsense terjadi ketika perubahan satu nukleotida menghasilkan kodon stop prematur, yang menyebabkan translasi protein *p53* terhenti lebih awal sehingga menghasilkan protein yang terpotong dan tidak fungsional. Mutasi jenis ini sering menyebabkan hilangnya fungsi *p53* secara total. Secara struktural, mutasi nonsense pada gen *TP53* paling sering ditemukan di domain pengikatan DNA (DNA-binding domain), yang mencakup ekson 5 hingga 8 (sekitar asam amino 100–300). Mutasi di wilayah ini mengakibatkan kegagalan *p53* dalam mengatur gen target yang terlibat dalam perbaikan DNA, siklus sel, dan apoptosis. Frekuensi mutasi nonsense tercatat sekitar 5–10% dari seluruh mutasi *TP53* yang teridentifikasi pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara (Kandoth et al., 2021; Yasser et al., 2023a). Mutasi frameshift terjadi karena insersi atau delesi nukleotida yang menggeser kerangka baca (reading frame) gen *TP53*, menghasilkan protein *p53* yang tidak fungsional. Mutasi ini sering ditemukan pada kanker dengan ketidakstabilan mikrosatelit (microsatellite instability) dengan frekuensi sekitar 10–15% dari semua mutasi *TP53* (Levine & Oren, 2022).

Beberapa mutasi missense pada gen *TP53* tidak hanya menyebabkan hilangnya fungsi protein *p53*, tetapi juga menghasilkan efek dominan-negatif terhadap protein *p53* normal (*wild-type*). Efek ini terjadi melalui pembentukan tetramer nonfungsional, di mana protein *p53* mutan bergabung dengan subunit *wild-type*, sehingga mencemari kompleks *p53* dan menghambat fungsinya dalam mengatur ekspresi gen target yang terlibat dalam apoptosis dan perbaikan DNA (Muller & Vousden, 2021). Hotspot mutasi seperti R175H, R248Q, dan R273H diketahui memiliki efek dominan-negatif yang kuat, mengganggu homeostasis

seluler dan memperkuat agresivitas kanker (Monti et al., 2022). Dampak klinis dari efek ini sangat signifikan karena dapat menurunkan efektivitas terapi restorasi p53, seperti penggunaan *p53 reactivators* (misalnya APR-246), yang bergantung pada keberadaan p53 *wild-type* yang masih fungsional. Kehadiran tetramer mutan justru menetralkan upaya reaktivasi tersebut, sehingga pasien dengan mutasi dominan-negatif memiliki respons terapi yang lebih rendah dan memerlukan pendekatan kombinasi atau strategi molekuler yang lebih spesifik (Wiman & Bykov, 2023). Mutasi pada gen TP53, terutama mutasi missense di domain pengikatan DNA (DNA-binding domain), menyebabkan protein p53 kehilangan kemampuannya untuk mengaktifkan gen-gen yang terlibat dalam regulasi siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis. Kondisi ini memungkinkan sel-sel abnormal untuk bertahan dan berkembang menjadi kanker (Olivier et al., 2020). Analisis terhadap 8.331 sampel tumor dari 24 jenis kanker menunjukkan bahwa mutasi missense pada TP53 merupakan yang paling umum, dengan hotspot mutasi termasuk R175H, R248Q, dan R273H. Mutasi-mutasi ini terutama ditemukan dalam domain pengikatan DNA p53 dan berkontribusi pada hilangnya fungsi penekan tumor serta munculnya sifat pro-onkogenik (Romanovsky et al., 2023).

Hubungan Mutasi TP53 dengan Subtipe Kanker Payudara

Salah satu subtipe kanker payudara dengan prognosis yang kurang baik adalah TNBC. Subtipe ini ditandai dengan rendahnya atau tidak adanya ekspresi reseptor estrogen, reseptor progesteron, serta reseptor human epidermal growth factor-2 (HER-2) (Singh & Yadav, 2021). TNBC adalah jenis kanker payudara yang tidak menunjukkan ekspresi reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan reseptor human epidermal growth factor 2 (HER2) (Hua et al., 2022).

TNBC dibagi menjadi dua subtipe utama, yaitu basal-like tumor dan claudin low. Subtipe basal-like ditandai dengan ketidakadaan ekspresi ER dan HER2, serta adanya ekspresi positif Ck5/6 dan/atau EGFR+. Sementara itu, subtipe claudin low dikelompokkan berdasarkan ekspresi rendah gen claudin, seperti claudin-4, claudin-7, dan claudin-3. Pasien dengan TNBC umumnya memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan subtipe kanker payudara lainnya. Tingkat kekambuhan tertinggi terjadi dalam tiga tahun pasca-operasi. Selain itu, risiko metastasis dan kematian pada pasien TNBC juga lebih tinggi dibandingkan dengan subtipe kanker payudara lainnya (Balkrishna et al., 2023). Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) dibagi menjadi dua subtipe utama, yaitu basal-like dan claudin-low. Subtipe basal-like ditandai dengan tidak adanya ekspresi reseptor estrogen (ER) dan HER2, namun mengekspresikan penanda basal seperti Ck5/6 dan/atau EGFR+. Subtipe ini memiliki proliferasi tinggi dan cenderung lebih sensitif terhadap kemoterapi berbasis agen penginduksi kerusakan DNA, seperti doxorubicin dan cisplatin. Namun, resistensi sekunder juga sering muncul setelah terapi awal akibat mutasi p53 dan peningkatan aktivitas jalur pro-survival seperti PI3K/AKT (Lehmann et al., 2022). Sementara itu, subtipe claudin-low ditandai dengan ekspresi rendah gen-gen pengkode protein penyusun tight junction seperti claudin-3, claudin-4, dan claudin-7, serta menunjukkan karakteristik mirip sel punca dan infiltrasi imun yang tinggi. Subtipe ini cenderung kurang responsif terhadap kemoterapi konvensional, tetapi memiliki potensi respons yang lebih baik terhadap imunoterapi checkpoint inhibitors karena tingginya ekspresi ligan PD-L1 dan tingginya beban

mutasi tumor (TMB) (Hua et al., 2022). Secara umum, pasien TNBC memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan subtype kanker payudara lainnya, dengan tingkat kekambuhan tertinggi dalam tiga tahun pertama pasca-operasi. Risiko metastasis dan kematian juga lebih tinggi, terutama pada subtype claudin-low yang bersifat lebih invasif dan resisten terhadap banyak bentuk terapi standar (Balkrishna et al., 2023); Jeyachandran et al., 2022).

Sekitar 10-20% dari seluruh kasus kanker payudara tergolong dalam jenis triple negatif (TNBC). Jenis kanker ini cenderung memiliki sifat klinis yang lebih agresif, prognosis yang kurang baik, serta pola penyebaran yang khas. TNBC ditandai dengan tidak adanya ekspresi reseptor pada semua subtipenya, yang berkontribusi terhadap prognosis yang lebih buruk, risiko kekambuhan lebih cepat, serta tingkat kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan subtype kanker payudara lainnya (Jeyachandran et al., 2022).

Pada TNBC, lebih dari 80% kasus menunjukkan mutasi *TP53*, yang mengarah pada kehilangan kontrol regulasi siklus sel dan peningkatan kemampuan sel kanker untuk bertahan hidup (Li et al., 2019). Mutasi pada gen *TP53* berperan dalam beberapa mekanisme utama yang menghubungkan dengan Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). Pertama, mutasi *TP53* dapat menyebabkan disfungsi dalam regulasi siklus sel, di mana hilangnya fungsi checkpoint siklus sel memungkinkan sel dengan DNA yang rusak untuk terus membelah. Hal ini meningkatkan heterogenitas tumor dan agresivitas TNBC (Levine, 2020). Kedua, pada *TP53* berkontribusi signifikan terhadap resistensi sel kanker terhadap apoptosis. Secara fisiologis, protein p53 menginduksi apoptosis pada sel yang mengalami kerusakan DNA berat melalui aktivasi jalur **mitokondria (intrinsik)**, terutama dengan meningkatkan transkripsi gen **BAX**, **PUMA**, dan **NOXA**, yang berfungsi untuk meningkatkan permeabilitas membran mitokondria dan memicu pelepasan sitokrom c. Mutasi *TP53* mengganggu aktivasi jalur ini, sehingga ekspresi gen pro-apoptotik menurun, menyebabkan akumulasi sel abnormal yang seharusnya dieliminasi (Acikalin Coskun et al., 2022; Yasser et al., 2023). Selain itu, jalur **p53–BAX–caspase 9**, yang merupakan kunci dalam inisiasi kematian sel terprogram, menjadi tidak aktif pada sel dengan p53 mutan, sehingga memungkinkan sel kanker bertahan hidup dan terus mengalami proliferasi meskipun terdapat kerusakan genomik yang signifikan. Disfungsi jalur ini menjadi salah satu penyebab utama resistensi terhadap kemoterapi berbasis DNA-damaging agents seperti doxorubicin dan cisplatin. Ketiga, kehilangan fungsi *TP53* mempengaruhi respons terhadap terapi. TNBC yang kehilangan fungsi *TP53* lebih responsif terhadap kemoterapi berbasis agen yang merusak DNA, seperti cisplatin, namun juga meningkatkan risiko resistensi terhadap terapi jangka panjang (Olivier et al., 2020).

Gen *TP53* adalah salah satu gen penekan tumor yang memiliki peran penting dalam regulasi siklus sel, perbaikan DNA, dan apoptosis. Mutasi pada *TP53* sering dikaitkan dengan berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara. Berbagai subtype kanker payudara memiliki pola ekspresi *TP53* yang berbeda, yang dapat mempengaruhi prognosis dan respons terhadap terapi. Subtype kanker payudara dapat dikategorikan berdasarkan ekspresi *TP53*, yang berperan dalam patogenesis dan respons terhadap terapi. Pada subtype Luminal A, yang ditandai dengan ekspresi tinggi reseptor estrogen (ER) dan progesteron (PR) serta ekspresi rendah HER2, mutasi *TP53* jarang ditemukan. Ekspresi *TP53* yang rendah atau normal

berhubungan dengan prognosis yang lebih baik dan respons yang lebih positif terhadap terapi hormonal (Williams et al., 2020). Subtipe Luminal B, di sisi lain, memiliki ekspresi ER dan PR yang lebih rendah serta dapat mengekspresikan HER2. Mutasi *TP53* lebih sering ditemukan pada subtipe ini, yang berkontribusi pada pertumbuhan tumor yang lebih agresif dan respons yang kurang baik terhadap terapi hormonal (Nathan et al., 2022). Pada subtipe HER2-enriched, yang menunjukkan ekspresi tinggi HER2 namun tidak mengekspresikan ER dan PR, mutasi *TP53* ditemukan pada lebih dari 70% kasus. Hal ini mengindikasikan peran penting *TP53* dalam patogenesis subtipe ini, di mana tingginya mutasi *TP53* dikaitkan dengan peningkatan proliferasi sel kanker dan resistensi terhadap beberapa bentuk terapi, termasuk terapi berbasis HER2 (Li et al., 2019). Terakhir, pada Triple-Negative Breast Cancer (TNBC), yang tidak mengekspresikan ER, PR, maupun HER2, mutasi *TP53* ditemukan pada sekitar 80% kasus, menjadikannya salah satu karakteristik utama subtipe ini. Tingginya tingkat mutasi *TP53* pada TNBC dikaitkan dengan agresivitas tumor yang lebih tinggi, resistensi terhadap terapi hormonal, dan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan subtipe lainnya (Lehmann et al., 2022).

Implikasi ekspresi *TP53* pada terapi

Cisplatin adalah agen kemoterapi yang menginduksi kerusakan DNA, dan respons terhadap cisplatin sangat bergantung pada fungsi protein *p53*. Sel-sel dengan *TP53* wild-type cenderung lebih sensitif terhadap cisplatin karena *p53* mengaktifkan apoptosis sebagai respons terhadap kerusakan DNA. Sebaliknya, sel-sel dengan mutasi *TP53* sering menunjukkan resistensi terhadap cisplatin karena hilangnya fungsi apoptosis (Bykov et al., 2020). Derajat resistensi ini sangat ditentukan oleh bentuk mutasi yang terjadi. Pada mutasi loss-of-function, *p53* kehilangan fungsinya sebagai faktor transkripsi dan tidak dapat lagi mengaktifkan gen target, sehingga mengurangi efektivitas apoptosis. Sedangkan pada mutasi dominant-negative, seperti R175H dan R248Q, protein *p53* mutan tidak hanya tidak berfungsi, tetapi juga menghambat *p53* wild-type melalui pembentukan tetramer nonfungsional. Efek ini memperkuat resistensi terhadap cisplatin karena seluruh aktivitas regulatif *p53* terganggu, bahkan jika masih terdapat alel *p53* yang tidak bermutasi (Wiman & Bykov, 2023). Pemahaman mengenai tipe mutasi ini penting dalam pengembangan terapi berbasis genomik yang lebih tepat sasaran.

Doxorubicin adalah agen kemoterapi yang bekerja dengan menginterkalasi DNA dan menghambat topoisomerase II. Sel-sel dengan *TP53* wild-type lebih responsif terhadap doxorubicin karena *p53* menginduksi apoptosis sebagai respons terhadap kerusakan DNA. Namun, sel-sel dengan mutasi *TP53* sering resisten terhadap doxorubicin karena ketidakmampuan untuk mengaktifkan jalur apoptosis (Huang et al., 2021). Namun, pada sel dengan mutasi *TP53*, kemampuan untuk mengenali kerusakan DNA dan mengaktifkan jalur apoptosis terganggu. Akibatnya, stres replikasi yang diinduksi oleh doxorubicin tidak cukup untuk memicu kematian sel, yang menyebabkan resistensi terhadap terapi. Mutasi missense tertentu bahkan dapat menekan fungsi sisa dari alel *p53* wild-type, sehingga memperburuk ketidakresponsifan terhadap doxorubicin (Monti et al., 2022). Oleh karena itu, status *TP53* menjadi indikator penting dalam memprediksi keberhasilan terapi berbasis doxorubicin.

Menurut Levine & Oren (2022) mutasi *TP53* dapat menyebabkan resistensi terhadap kemoterapi berbasis cisplatin dan doxorubicin melalui beberapa mekanisme. Salah satunya adalah hilangnya kemampuan untuk menginduksi apoptosis, yang normalnya berfungsi untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker yang terpapar obat kemoterapi. Selain itu, mutasi *TP53* juga dapat meningkatkan ekspresi protein anti-apoptosis seperti BCL-2, yang membantu sel kanker bertahan hidup meskipun terpapar obat. Selain itu, mutasi *TP53* dapat mengaktifkan jalur pensinyalan pro-survival, seperti PI3K/AKT, yang memperkuat kemampuan sel kanker untuk bertahan dan terus berkembang meskipun pengobatan dilakukan. Mekanisme-mekanisme ini bersama-sama berkontribusi pada resistensi obat yang lebih tinggi pada sel kanker dengan mutasi *TP53*. Mutasi pada *TP53* berkontribusi terhadap resistensi obat melalui beberapa mekanisme molekuler. Salah satunya adalah peningkatan ekspresi protein anti-apoptosis BCL-2, yang membantu sel kanker bertahan hidup meskipun terpapar agen kemoterapi. Namun, peningkatan BCL-2 ini bukan merupakan efek langsung dari mutasi *TP53*, melainkan efek tidak langsung yang terjadi akibat terganggunya regulasi p53 terhadap gen-gen pro-apoptotik, seperti *PUMA* dan *NOXA*, yang berfungsi menghambat BCL-2. Ketidakseimbangan ekspresi ini mengarah pada dominasi sinyal kelangsungan hidup sel (Ahmed et al., 2022). Selain itu, mutasi *TP53* juga dikaitkan dengan aktivasi jalur pensinyalan pro-survival PI3K/AKT, baik melalui hilangnya regulasi negatif langsung maupun interaksi dengan faktor-faktor lain seperti PTEN dan mTOR. Jalur ini memperkuat kemampuan sel kanker untuk bertahan, bermigrasi, dan berproliferasi, bahkan dalam kondisi stres terapi (Zhang et al., 2022). Kombinasi dari peningkatan BCL-2 dan aktivasi PI3K/AKT menciptakan lingkungan seluler yang resisten terhadap apoptosis, sehingga terapi berbasis kerusakan DNA menjadi kurang efektif pada kanker dengan mutasi *TP53*.

P53 reactivators adalah senyawa yang dirancang untuk mengembalikan fungsi protein *p53* mutan ke keadaan normal (*wild-type*). Salah satu contohnya adalah APR-246 (Eprexapopt), yang telah menunjukkan efektivitas dalam uji klinis untuk mengembalikan fungsi *p53* pada sel kanker dengan mutasi *TP53* (Bykov et al., 2020). Studi terbaru menunjukkan bahwa kombinasi antara *p53* reactivators dan kemoterapi atau terapi target lainnya dapat meningkatkan efektivitas pengobatan, khususnya pada kanker dengan mutasi *TP53*. Salah satu senyawa yang paling banyak diteliti adalah APR-246 (Eprexapopt), yang bekerja dengan memulihkan fungsi konformasi *p53* mutan. Dalam uji klinis fase II, kombinasi APR-246 dengan cisplatin dan doxorubicin menunjukkan hasil yang menjanjikan pada pasien dengan kanker ovarium dan kanker esofagus yang membawa mutasi *TP53* (Lehmann et al., 2022). Lebih lanjut, uji klinis fase III pada pasien myelodysplastic syndrome (MDS) yang mengalami mutasi *TP53* juga sedang berlangsung, dan hasil awal menunjukkan peningkatan respon hematologis dan durasi remisi dibandingkan dengan kemoterapi tunggal. Efektivitas kombinasi ini diyakini berasal dari kemampuan APR-246 dalam mengembalikan aktivitas transkripsi *p53*, yang kemudian memulihkan jalur apoptosis dan meningkatkan sensitivitas terhadap agen penginduksi kerusakan DNA seperti cisplatin (Sallman, 2021). Bukti-bukti ini mendukung pendekatan kombinasi sebagai strategi potensial dalam terapi berbasis mutasi *TP53*. MDM2

berfungsi sebagai regulator negatif *p53*, dan inhibitor ini dapat meningkatkan aktivitas *p53*, memberikan harapan baru bagi pasien kanker (Johnson & Lee, 2021).

Imunoterapi checkpoint inhibitors, seperti anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) dan anti-CTLA-4 (ipilimumab), telah menunjukkan efektivitas dalam meningkatkan respons sistem kekebalan tubuh untuk menyerang sel kanker. Terapi ini terutama efektif pada kanker dengan mutasi *TP53*, karena mutasi ini sering dikaitkan dengan peningkatan beban mutasi (tumor mutational burden) yang memicu respons imun (Ribas & Wolchok, 2018).

CRISPR-Cas9 adalah teknologi pengeditan gen yang memungkinkan penargetan gen spesifik, seperti gen *TP53*, *BRCA1*, atau *BRCA2*, yang terlibat dalam kanker payudara. Teknologi ini memiliki potensi untuk memperbaiki mutasi genetik atau meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap terapi (Konstantakos et al., 2021). Sebagai contoh, studi *in vitro* menggunakan CRISPR-Cas9 telah berhasil menghapus alel *TP53* mutan (misalnya R248Q) pada sel kanker payudara MDA-MB-231, yang menghasilkan restorasi sebagian fungsi regulasi siklus sel dan peningkatan apoptosis setelah perlakuan dengan doxorubicin (S. Zhang et al., 2022).

KESIMPULAN

Dari tinjauan literatur yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa gen *TP53* memegang peran sentral dalam regulasi siklus sel, perbaikan DNA, dan induksi apoptosis, menjadikannya komponen kunci dalam pencegahan perkembangan kanker. Mutasi pada gen ini merupakan salah satu yang paling sering dijumpai dalam berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, dan memiliki implikasi signifikan terhadap prognosis dan respons terhadap terapi.

Dalam konteks kanker payudara, mutasi *TP53* berkontribusi pada hilangnya fungsi protein *p53* sebagai penekan tumor, yang menyebabkan proliferasi sel kanker yang tidak terkendali. Mutasi ini lebih sering ditemukan pada subtype triple-negative breast cancer (TNBC) dan HER2-enriched, yang secara klinis cenderung memiliki prognosis lebih buruk dan respons terapi yang bervariasi. Jenis mutasi *TP53* juga mempengaruhi derajat keparahan dan efek klinisnya. Mutasi tipe missense, terutama yang terjadi pada domain pengikatan DNA (seperti R175H, R248Q), sering menunjukkan efek dominant-negative yang dapat menonaktifkan *p53* wild-type. Sementara itu, mutasi nonsense dan frameshift umumnya menyebabkan hilangnya fungsi total (loss-of-function), yang berdampak pada tidak terbentuknya protein *p53* yang fungsional. Perbedaan jenis mutasi ini penting untuk dipertimbangkan dalam prediksi resistensi obat dan pemilihan terapi yang tepat.

Implikasi mutasi *TP53* dalam terapi kanker payudara meliputi peningkatan resistensi terhadap agen kemoterapi seperti cisplatin dan doxorubicin. Namun, mutasi ini juga menjadi target potensial untuk terapi inovatif, termasuk penggunaan *p53* reactivators (seperti APR-246), inhibitor MDM2, imunoterapi checkpoint inhibitors, dan teknologi pengeditan gen CRISPR-Cas9. Dengan meningkatnya pemahaman tentang profil mutasional dan ekspresi gen *TP53*, diharapkan pengembangan terapi presisi dapat lebih

terarah dan disesuaikan dengan karakteristik molekuler tiap pasien, sehingga dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan memperbaiki prognosis jangka panjang.

Saran untuk penulis adalah agar mengembangkan kajian lebih lanjut dengan menambahkan studi terbaru mengenai mutasi *TP53* dalam kanker payudara, terutama yang berfokus pada populasi Asia, mengingat sebagian besar data saat ini masih didominasi oleh populasi Eropa dan Amerika Utara. Literatur yang digunakan juga sebaiknya lebih bervariasi, dengan mencakup penelitian eksperimental, studi klinis, dan data bioinformatika, guna memberikan perspektif yang lebih komprehensif terhadap implikasi molekuler dan terapeutik dari mutasi *TP53*. Saran untuk pembaca, tinjauan literatur ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi awal dalam memahami peran sentral gen *TP53* pada perkembangan kanker payudara dan bagaimana mutasinya mempengaruhi respons terhadap terapi. Namun, untuk penerapan klinis yang lebih efektif, diperlukan penelitian lanjutan yang lebih spesifik, terutama yang berfokus pada ekspresi gen *TP53* di populasi Indonesia dan Asia Tenggara, mengingat potensi adanya variasi genetik yang bersifat etnosentris. Selain itu, pendekatan precision medicine yang berbasis profil molekuler kini menjadi arah utama dalam onkologi modern. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengintegrasikan analisis bioinformatika, whole-exome sequencing (WES), dan pemetaan ekspresi genetik sebagai bagian dari evaluasi mutasi *TP53* dan pengembangan terapi individual yang lebih tepat sasaran.

DAFTAR RUJUKAN

- Acikalin Coskun, K., Tutar, M., Al, M., Gok Yurttas, A., Cansu Abay, E., Yurekli, N., Yeman Kiyak, B., Ucar Cifci, K., & Tutar, Y. (2022). Role of p53 in Human Cancers. In *p53 - A Guardian of the Genome and Beyond*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101961>
- Ahmed, Zubair, H., & Ahmad, A. (2022). Bcl-2 in cancer therapy: Targeting resistance and restoring apoptosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 41(1), 12.
- Balkrishna, A., Umar Zango, U., Kauser Nasir, S., & Arya, V. (2023). A Clinical Cognizance of Molecular and Pathological Diagnostic Approach of TNBC. In *Therapeutic Drug Targets and Phytomedicine For Triple Negative Breast Cancer* (pp. 26–46). BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS. <https://doi.org/10.2174/9789815079784123010005>
- Bykov, V. J. N., Eriksson, S. E., Bianchi, J., & Wiman, K. G. (2020). Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 20(2), 89–102.
- Chen, S. H., Tse, K. P., Lu, Y. J., Chen, S. J., Tian, Y. F., Tan, K. T., & Li, C. F. (2024). Comprehensive genomic profiling and therapeutic implications for Taiwanese patients with treatment-naïve breast cancer. *Cancer Medicine*, 13(12), 1–16.
- Gaowa, S., Futamura, M., Tsuneki, M., Kamino, H., Tajima, J. Y., Mori, R., & Yoshida, K. (2018). Possible role of p53/Miap-regulated mitochondrial quality control as a tumor suppressor in human breast cancer. *Cancer Science*, 109(12), 3910–3920.
- Goel, S., Bergholz, J. S., & Zhao, J. J. (2022). Targeting CDK4 and CDK6 in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 22(6), 356–372. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00456-3>
- 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.

- Hidayah, N., Pratiwi, R., & Putra, A. (2020). Ekspresi Relatif mRNA p53, Apaf-1 dan Survivin terkait Apoptosis serta NF-kappaB. *Universitas Gadjah Mada Repository*.
- Hua, Z., White, J., & Zhou, J. (2022). Cancer stem cells in TNBC. *Seminars in Cancer Biology*, 82, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.06.015>
- Huang, D., Li, Q., Sun, X., Sun, X., Tang, Y., Qu, Y., Liu, D., Yu, T., Li, G., Tong, T., & Zhang, Y. (2021). CRL4DCAF8 dependent opposing stability control over the chromatin remodeler LSH orchestrates epigenetic dynamics in ferroptosis. *Cell Death & Differentiation*, 28(5), 1593–1609. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00689-5>
- Huszno, J., & Grzybowska, E. (2018). TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer (Review). *Oncology Letters*, 16(1), 34–40. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8627>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2022). *Indonesia Fact Sheet - Global Cancer Observatory*.
- Jeyachandran, S., Chandrashekar, K., Ganesan, G., Alagarsamy, L., Subbaraj, G. K., & Kulanthaivel, L. (2022). Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): Clinical Features and Therapeutic Targets. In *Handbook of Animal Models and its Uses in Cancer Research* (pp. 1–14). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-19-1282-5_41-1
- Johnson, L., & Lee, K. (2021). MDM2 Inhibitors: A New Era in Cancer Treatment. *Clinical Cancer Research*, 27(4), 789–800.
- Kandoth, C., McLellan, M. D., Vandin, F., Ye, K., Niu, B., Lu, C., Xie, M., Zhang, Q., McMichael, J. F., Wyczalkowski, M. A., Leiserson, M. D. M., Miller, C. A., Welch, J. S., Walter, M. J., Wendl, M. C., Ley, T. J., Wilson, R. K., Raphael, B. J., & Ding, L. (2021). Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*, 502(7471), 333–339. <https://doi.org/10.1038/nature12634>
- Konstantakos, V., Nteliopoulos, G., & Papalois, A. (2021). CRISPR-Cas9 technology in breast cancer research: Current applications and future perspectives. *Cancers*, 13(5), 1234–1245.
- Lehmann, S., Bykov, V. J. N., Ali, D., Andrén, O., Cherif, H., Tidefelt, U., & Paul, C. (2022). Targeting p53 in vivo: A first-in-human study with p53 reactivating compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 40(15), 3009–3019.
- Levine, A. J. (2019). Targeting therapies for the p53 protein in cancer treatments, *Ann. Rev. Cancer Biol*, 3, 21–34.
- Levine, A. J. (2020). p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nature Reviews Cancer*, 20(8), 471–480.
- Levine, A. J., & Oren, M. (2022). The first 30 years of p53: Growing ever more complex. *Nature Reviews Cancer*, 22(2), 112–124.
- Li, V. D., Li, K. H., & Li, J. T. (2019). TP53 mutations as potential prognostic markers for specific cancers: analysis of data from The Cancer Genome Atlas and the International Agency for Research on Cancer TP53 Database. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145(3), 625–636. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2817-z>
- Monti, P., Menichini, P., & Resnick, M. A. (2022). The dominant-negative effect of p53 mutants on p53-dependent gene expression. *Frontiers in Oncology*, 12.
- Mueller, S., Grote, I., Bartels, S., Kandt, L., Christgen, H., Lehmann, U., Gluz, O., Graeser, M., Kates, R., Harbeck, N., Kreipe, H., & Christgen, M. (2023). p53 Expression in Luminal Breast Cancer Correlates

- With TP53 Mutation and Primary Endocrine Resistance. *Modern Pathology*, 36(4). <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100100>
- Muller, P. A. J., & Vousden, K. H. (2021). Mutant p53 in cancer: New functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*, 25(3), 304–317.
- Nathan, C., Khandelwal, A. R., Wolf, G. T., Rodrigo, J. P., Mäkitie, A. A., Saba, N. F., Forastiere, A. A., Bradford, C. R., & Ferlito, A. (2022). TP53 mutations in head and neck cancer. *Molecular Carcinogenesis*, 61(4), 385–391. <https://doi.org/10.1002/mc.23385>
- Olivier, M., Hollstein, M., & Hainaut, P. (2020). TP53 mutations in human cancers: Origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(1), 1–17.
- Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 359(6382), 1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
- Romanovsky, E., Kluck, K., Ourailidis, I., Menzel, M., Beck, S., Ball, M., Kazdal, D., Christopoulos, P., Schirmacher, P., Stiewe, T., Stenzinger, A., & Budczies, J. (2023). Homogenous TP53mut-associated tumor biology across mutation and cancer types revealed by transcriptome analysis. *Cell Death Discovery*, 9(1), 126. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01413-1>
- Sallman, D. A. et al. (2021). Eprenetapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, 39(14), 1584–1594.
- Saraswati, M., Harmastuti, N., & Herdwiani, W. (2020). Aktivitas Sitotoksik dan Ekspresi Protein p53 Bcl-2 Ekstrak dan Fraksi Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Sel Kanker Payudara T47D. *PHARMACY. Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 17(2), 292–303.
- Singh, D. D., & Yadav, D. K. (2021). TNBC: Potential Targeting of Multiple Receptors for a Therapeutic Breakthrough, Nanomedicine, and Immunotherapy. *Biomedicines*, 9(8), 876. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080876>
- Sung, H. , F. J. , S. R. L. , L. M. , S. I. , J. A. , & B. F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
- Susanti, I. (2018). Analisis Bioinformatika Terhadap Gen TP53 (Tumor Protein 53) Tumor Suppressor pada Kanker Payudara. *Majalah Kedokteran UKI*, 165–176.
- Suyanto, P. Y., Utomo, A. R., & Sandra, F. (2020). Mutasi Gen p53: Faktor Prediktif Kanker Payudara. *Indonesian Journal of Cancer*, 2(4), 138–143.
- Tsigkou, V., Oikonomou, E., Anastasiou, A., Lampsas, S., Zakynthinos, G. E., Kalogeras, K., Katsioupa, M., Kapsali, M., Kourampi, I., Pesiridis, T., Marinos, G., Vavuranakis, M.-A., Tousoulis, D., Vavuranakis, M., & Siasos, G. (2023). Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4321. <https://doi.org/10.3390/ijms24054321>
- Voskarides, K., & Giannopoulou, N. (2023). The Role of TP53 in Adaptation and Evolution. *Cells*, 12(3), 1–11. <https://doi.org/10.3390/cells12030512>
- Williams, D. S., Mouradov, D., Browne, C., Palmieri, M., Elliott, M. J., Nightingale, R., Fang, C. G., Li, R., Mariadason, J. M., Faragher, I., Jones, I. T., Churilov, L., Tebbutt, N. C., Gibbs, P., & Sieber, O. M. (2020). Overexpression of TP53 protein is associated with the lack of adjuvant chemotherapy benefit in patients with stage III colorectal cancer. *Modern Pathology*, 33(3), 483–495. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0353-2>

- Wiman, K. G., & Bykov, V. J. N. (2023). Mutant p53 and potential strategies for restoring tumor suppressor function. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 63, 421–440.
- Yaeger, R., Chatila WK, & Lipsyc MD. (2018). Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer. *Cancer Cell*, 33, 125–136.
- Yasser, M., Ribback, S., Evert, K., Utpatel, K., Annweiler, K., Evert, M., Dombrowski, F., & Calvisi, D. F. (2023a). Early Subcellular Hepatocellular Alterations in Mice Post Hydrodynamic Transfection: An Explorative Study. *Cancers*, 15(2), 328. <https://doi.org/10.3390/cancers15020328>
- Zhang, S., Carlsen, L., Hernandez Borrero, L., Seyhan, A. A., Tian, X., & El-Deiry, W. S. (2022). Advanced Strategies for Therapeutic Targeting of Wild-Type and Mutant p53 in Cancer. *Biomolecules*, 12(4), 1–26. <https://doi.org/10.3390/biom12040548>
- Zhang, Y., Tang, Y., & Li, G. (2021). The role of p53-mediated apoptosis pathways in cancer therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9.