

Literature Review

The Role of the p53 Gene in the Molecular Pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma

¹Firyal Nabilla, ²Indra Hadikrishna, ³Harmas Yazid Yusuf¹Undergraduate Program, Faculty of Dentistry, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia²Department of Oral Surgery and Maxillofacial, Faculty of Dentistry, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Received date: September 23, 2024

Accepted date: July 27, 2025

Published date: August 5, 2025

KEYWORDS

Oral squamous cell carcinoma, oral carcinogenesis, p53 mutation



DOI : 10.46862/interdental.v21i2.9906

ABSTRACT

Introduction: Oral squamous cell carcinoma is the most common malignant tumor in oral and originates from the epithelial tissue. Carcinoma formation is a genetic process that triggers changes in cell morphology and behavior. Abnormalities in cell cycle control, regulated by p53 among these factors. This study was conducted to examine the role of p53 and p53-related proteins in the formation of oral squamous cell carcinoma.

Review: p53 is a component of the genome associated with the development of cancer in humans. Several studies have suggested that p53 is an important antitumor weapon. In the cell cycle, p53 is recognized if there is a cell mutation or the presence of an oncogene, and delays the cell cycle to prevent cells from becoming cancerous. The level of p53 will increase and react by arresting the cell cycle, directing cells to repair or undergo apoptosis. If p53 does not function, the cell cycle carrying damaged genetic material continues and is unable to undergo apoptosis. As a result, cells continue to proliferate with genetic abnormalities that can lead to malignancy.

Conclusion: Loss of p53 function can cause random mutations, chromosomal changes, and aneuploidy, which drive the growth of cancer cells to a malignant state. Analysis of changes at the molecular level can be a major diagnostic tool to guide treatment and identify changes associated with oral squamous cell carcinoma.

Corresponding Author:

Firyal Nabilla

Undergraduate Program, Faculty of Dentistry

Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Email: firyal15001@mail.unpad.ac.id

How to cite this article: Nabilla F, Hadikrishna I, Yusuf HY. The Role of p53 Gene In Molecular Pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma. Interdental Jurnal Kedokteran Gigi 21(1), 319-25. DOI: 10.46862/interdental.v21i2.9906

Copyright: ©2025 **Firyal Nabilla** This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

Peran Gen p53 Pada Patogenesis Molekuler Karsinoma Sel Skuamosa Rongga Mulut

ABSTRAK

Pendahuluan: Karsinoma sel skuamosa rongga mulut adalah tumor ganas pada rongga mulut yang paling sering ditemui dan berasal dari jaringan epitelium. Proses terbentuknya karsinoma merupakan proses genetik yang memicu perubahan morfologi dan tingkah laku sel. Abnormalitas pada kontrol siklus sel yang diatur oleh gen p53 menjadi salah satu faktor terbentuk dan berkembangnya lesi ini. Studi literatur dilakukan untuk mempelajari peran gen p53 dan protein terkait p53 terhadap pembentukan karsinoma sel skuamosa rongga mulut.

Tinjauan: p53 merupakan komponen genom yang berkaitan dengan perkembangan kanker pada manusia. Beberapa studi menyebutkan bahwa p53 adalah senjata anti-tumor yang penting. Pada siklus sel, p53 akan mengenali jika terdapat mutasi sel atau keberadaan onkogen dan menunda siklus sel untuk menghambat sel menjadi kanker. Level p53 akan meningkat dan bereaksi dengan menunda siklus sel, mengarahkan sel untuk perbaikan atau apoptosis. Gen p53 yang tidak berfungsi dengan semestinya menyebabkan siklus sel yang membawa materi genetik yang rusak akan terus berlanjut dan tidak mampu untuk melakukan apoptosis. Sel terus berproliferasi dengan mengandung abnormalitas genetik yang dapat menyebabkan pembentukan dari keganasan.

Simpulan: Hilangnya fungsi p53 dapat menyebabkan mutasi acak, perubahan kromosom, dan aneuploid yang memicu pertumbuhan sel-sel kanker menuju status ganas. Analisis perubahan di tingkat molekuler dapat menjadi alat diagnosis utama dan panduan perawatan serta mengidentifikasi perubahan-perubahan yang berhubungan dengan karsinoma sel skuamosa rongga mulut.

KATA KUNCI: Karsinogenesis rongga mulut, Karsinoma sel squamosa rongga mulut, mutasi p53

PENDAHULUAN

Karsinoma sel skuamosa didefinisikan sebagai neoplasma ganas yang berasal dari epitel skuamosa.¹ Karsinoma sel skuamosa merupakan tahap akhir dari serangkaian perubahan pada epitel skuamosa stratifik, berawal dari displasia epitel dan berkembang sampai sel epitel displastik menembus membran basalis dan menyerang ke dalam jaringan ikat.² Karsinoma sel skuamosa sejauh ini merupakan neoplasma ganas yang paling umum terjadi di rongga mulut, mewakili sekitar 90% dari semua kanker mulut. Karsinoma sel skuamosa rongga mulut paling umum terjadi di bibir bawah, batas lateral lidah, dan dasar mulut.^{3,4} Insiden karsinoma sel skuamosa meningkat seiring bertambahnya usia; penderita paling banyak terdapat pada rentang umur 40-59 tahun dan lebih banyak terjadi pada laki-laki daripada perempuan.⁵ Kasus karsinoma sel skuamosa rongga mulut dilaporkan banyak ditemukan terkait atau didahului dengan lesi prekanker, khususnya leukoplakia.⁶ Kanker rongga mulut disebabkan oleh multifaktorial. Lebih dari satu faktor dibutuhkan untuk membentuk terjadinya keganasan.⁷ Faktor penyebab kanker ini diantaranya adalah konsumsi tembakau, alkohol, menyirih, defisiensi nutrisi, paparan

radiasi sinar matahari dan infeksi seperti sifilis atau HPV-16.⁸ Keluhan yang dirasakan biasanya adalah lesi dalam rongga mulut yang tidak sembuh-sembuh dan sukar membuka mulut. Manifestasi klinisnya berupa bercak putih, ulserasi, erosi, indurasi tumor, lesi leukoplakia atau eritroplakia.⁹ Prognosis penyakit ini dikaitkan dengan usia, jenis kelamin, lokasi tumor, stase, faktor resiko dan pengobatan.¹⁰ Karsinoma yang dideteksi pada stadium awal akan memberi presentasi harapan hidup pasien hingga mencapai sebesar 80%. Karsinoma yang dideteksi pada stadium lanjut akan menurunkan harapan hidup menjadi 50%.¹¹ Kasus karsinoma sel skuamosa rongga mulut sering ditemukan dalam stadium lanjut.

Karsinogenesis merupakan proses genetik yang memicu perubahan morfologi dan tingkah laku seluler.¹² Literatur menyebutkan bahwa faktor genetik berperan sebagai faktor resiko, prediktor, dan prognostik pada karsinoma sel skuamosa rongga mulut. Penemuan tersebut penting untuk diteliti lebih lanjut sebab deteksi awal kanker mulut biasanya hanya berdasarkan pemeriksaan klinis. Analisis perubahan di tingkat molekuler dapat menjadi alat diagnosis utama dan pemandu untuk melakukan perawatan karena perubahan morfologis terjadi

setelah adanya perubahan genetik.¹³ Kanker dan lesi prakanker mulut berkembang sebagai akibat dari siklus sel yang tidak terkontrol yang disebabkan oleh banyaknya mutasi yang terjadi pada beberapa gen yang meregulasi pembelahan sel.¹⁴ Deteksi mutasi dapat dilakukan dengan menempatkan jalur p53 sebagai kajian dasar pemahaman mekanisme patogenesis terutama inaktivasi GST p53 sebagai pusat jalur pengendalian proliferasi siklus sel dan kaitannya terhadap pembentukan keganasan termasuk karsinoma sel skuamosa rongga mulut. Memahami ketidakstabilan genomik akan menciptakan strategi preventif atau terapeutik dalam mencegah atau mengurangi ketidakstabilan tersebut, sehingga analisis molekuler penting untuk mengidentifikasi perubahan-perubahan yang berhubungan dengan sifat karsinoma sel skuamosa rongga mulut.¹⁵ Ulasan ini tidak akan membahas secara spesifik mengenai perjalanan penyakit dari aspek gen lain terhadap karsinoma sel skuamosa rongga mulut.

TINJAUAN

Gen p53 merupakan komponen genom yang berkaitan dengan perkembangan kanker pada manusia. Nama gen p53 ini sesuai dengan produk yang dikodennya, yaitu polipeptida yang memiliki berat molekul 53,000 dalton. Pada tahun 1990, p53 dikenal sebagai gen supresor tumor. Tidak adanya p53 dapat menyebabkan gangguan keturunan seperti sindrom Li-Fraumeni, penderita sindrom ini terjangkit kanker tertentu, seperti kanker payudara, otak dan leukimia.¹⁶ Protein p53 berperan sebagai penjaga integritas genom yang melindungi dan mencegah sel-sel bertransformasi menjadi ganas. Pada siklus sel, p53 merupakan salah satu jalur penting untuk mengenali sesuatu telah menyimpang misalnya DNA telah dirusak atau sel sedang distimulasi oleh onkogen dan segera menunda siklus sel untuk menghambat sel menjadi kanker. p53 merupakan suatu protein DNA yang berperan pada regulasi ekspresi gen yang terlibat dalam penghentian siklus sel dan apoptosis. Jika p53 mengenali sesuatu pada sel telah menyimpang maka ia memberitahu sel untuk menunda siklusnya agar sel dapat memperbaiki kerusakan yang ada, atau memberitahu sel untuk apoptosis sehingga

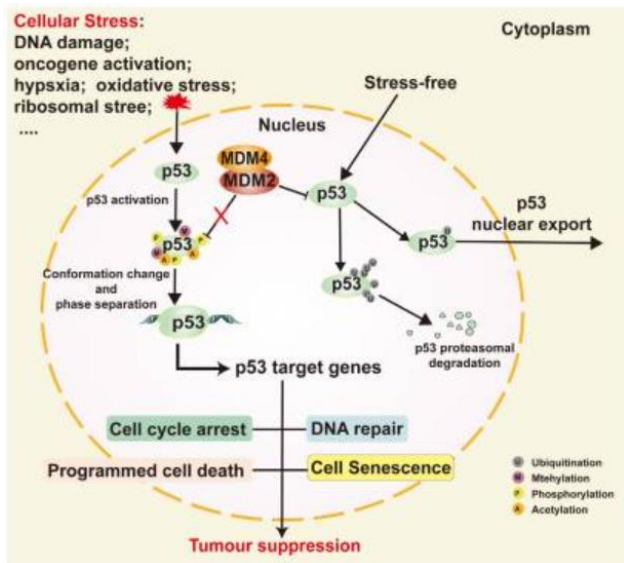
pertumbuhan sel yang tidak beraturan seperti kanker dapat dihindari. Pada beberapa penelitian diketahui bahwa p53 adalah senjata anti-tumor yang penting. Hal ini berdasarkan fakta bahwa 50% dari semua kanker pada manusia mengandung sel-sel dengan mutasi poin atau hilangnya kedua alel dari gen p53.¹⁷

Peran p53 sebagai penjaga integritas genom

Terjaganya integritas genom suatu organisme sepanjang hidupnya sangat penting untuk kelanjutan generasi penerus suatu organisme yang stabil. Gen yang terlibat dalam menjaga stabilitas genom akan mengenali respons seluler yang dapat merusak integritas genom dan mengarahkan siklus sel menuju ke perbaikan atau mengeliminasi sel yang rusak.¹⁶ p53 merupakan gen yang menjaga stabilitas genom secara aktif dengan meregulasi duplikasi sentrosomnya. Regulasi p53 diatur melalui level proteinnya. p53 dikontrol melalui modifikasi pasca translasi, terutama dalam menjaga kestabilan dan fungsinya. Dalam kondisi normal (tanpa stres), p53 diekspresikan secara konstitutif namun dipertahankan pada tingkat rendah melalui degradasi proteasomal. Proses ini dikendalikan oleh ubiquitinasi yang dimediasi oleh MDM2 dan MDM4, dua regulator negatif utama p53.. MDM2 mengikat p53 dan memberi tanda ubiquitin melalui aktivitas ligase-nya. Jika aktivitas MDM2 tinggi, p53 mengalami polyubiquitinasi dan dihancurkan, sedangkan jika rendah, hanya terjadi monoubiquitinasi yang membuat p53 keluar dari inti sel. Sementara itu, MDM4 tidak memiliki aktivitas ligase, namun membentuk kompleks dengan MDM2 untuk membantu mengatur kestabilan p53 dengan mencegah MDM2 menghancurkan dirinya sendiri. Kolaborasi MDM2 dan MDM4 ini penting untuk menjaga kadar p53 tetap seimbang dalam sel.¹⁷

Modifikasi pasca translasi lain seperti fosforilasi, asetilasi, dan metilasi juga berperan penting dalam mengatur fungsi p53. Fosforilasi dan defosforilasi bertindak sebagai proses utama yang mengatur aktivitas dan stabilitas p53. Saat terjadi stres seluler, sebagian besar situs fosforilasi pada p53 akan mengalami fosforilasi, yang mengaktifkan jalur p53. Proses ini meningkatkan stabilitas p53 dengan menurunkan afinitasnya terhadap MDM2 dan MDM4, sehingga kadar p53 meningkat di dalam sel.

Setelah stres mereda, p53 akan mengalami defosforilasi, yang mengembalikan fungsinya ke kondisi normal (homeostasis).¹⁷

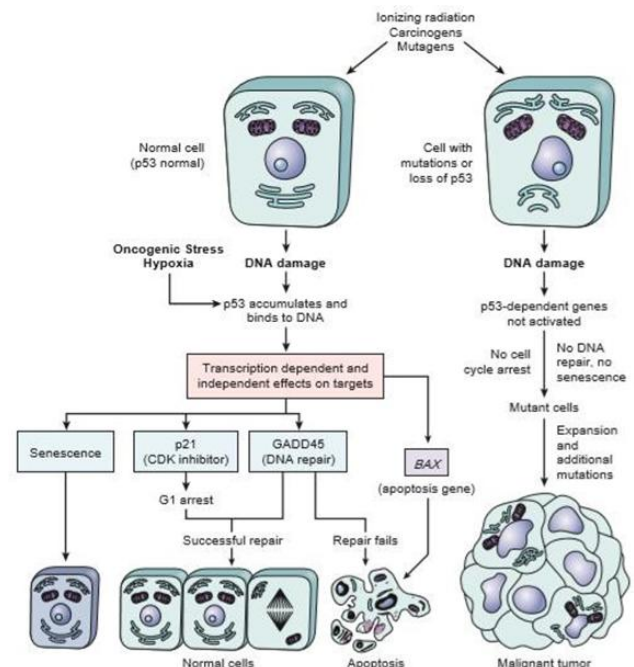


Gambar 1. p53 diaktivasi oleh onkogen atau gen rusak DNA yang menghambat aktivasi Mdm2. Jika terjadi kerusakan DNA, p53 akan menginduksi penundaan siklus sel atau apoptosis.

Peran p53 dalam mencegah mutasi sel akibat kerusakan DNA

Perubahan integritas genom karena kerusakan DNA terekspresi dari perubahan yang terjadi pada sel-sel, jaringan-jaringan dan seluruh organisme.¹⁷ Agen perusak DNA dapat bersumber dari faktor endogen, seperti radikal bebas dan peroksida yang dihasilkan selama proses metabolisme normal atau inflamasi. Sedangkan sumber perusak yang lain berasal dari faktor eksogen seperti beragam agen kimia dan fisika pada lingkungan yaitu nikotin, alkohol, sinar UV dan radiasi, atau efek samping dari pengobatan kanker seperti kemoterapi.¹⁸ Agen perusak DNA ini merupakan sinyal ekstraseluler (ligan) yang akan mengaktifkan p53. Pada siklus sel, p53 yang teraktifasi ini adalah salah satu checkpoint penting yang akan mengetahui jika sesuatu dalam sel telah menyimpang. Jalur ini penting untuk menunda siklus sel dari G1 ke S dan dari G2 ke M. Siklus sel yang tertunda ini memberikan kesempatan bagi sel untuk mencegah replikasi dari DNA yang rusak atau memisahkan kromosom yang rusak sehingga kehidupan sel yang normal tetap terjaga dan membatasi laju dari kesalahan genetis yang dapat diturunkan. Jika replikasi terjadi, maka akan

diproduksi sel-sel mutasi yang dapat menjadi kanker. Jadi p53 mengenali kapan sel telah mengalami kerusakan DNA dan menunda siklus sel sehingga sel tersebut dapat memperbaiki kerusakannya, atau pada kasus-kasus tertentu, memberitahu sel untuk apoptosis (gambar 2).^{16,19}



Gambar 2. Peran p53 sebagai jalur kritis pada kerusakan DNA. Pembelahan sel biasanya tidak memerlukan p53. Namun jika DNA suatu sel rusak akibat mutagen, maka level p53 meningkat & beraksi dengan menunda laju sel meninggalkan G1 atau mengarahkan sel menuju apoptosis. Jika gen p53 tidak berfungsi, sel tidak mampu menunda siklus sel atau melakukan apoptosis setelah kerusakan DNA. Hasilnya, sel mati dari kegagalan mitosis atau terus berproliferasi dengan mengandung abnormalitas genetik yang dapat menyebabkan pembentukan dari pertumbuhan ganas.

p53 menginduksi penundaan siklus sel

Checkpoint siklus sel merupakan mekanisme penting untuk memastikan replikasi DNA dan pembagian kromosom berjalan dengan benar. Ketika terjadi kerusakan DNA atau hambatan replikasi, checkpoint akan menghambat sementara siklus sel hingga perbaikan selesai. Jika tidak terkendali, pembelahan sel tetap berlangsung meskipun DNA rusak, yang dapat menyebabkan instabilitas genom dan tumorigenesis. Sebagai respons terhadap stres seluler, p53 menginduksi ekspresi beberapa protein penting, seperti p21, GADD45A, dan 14-3-3σ, untuk menghentikan siklus sel dan memberi waktu bagi perbaikan DNA. p21 adalah inhibitor CDK dari keluarga KIP/CIP yang diaktifkan oleh

p53. p21 menghentikan siklus sel pada fase G1/S dengan menghambat kompleks CDK2/Cyclin E dan CDK4/6/Cyclin D, serta menghambat sintesis DNA melalui ikatan dengan PCNA. Penurunan p21 sering dikaitkan dengan pertumbuhan tumor yang tidak terkendali, prognosis buruk, dan metastasis limfatik, seperti pada NSCLC dan karsinoma sel skuamosa laring. GADD45A, juga ditranskripsikan oleh p53, menghentikan siklus sel pada fase G2/M melalui penghambatan kompleks CDC2/Cyclin B, serta berperan dalam perbaikan DNA dan demetilasi selama NER. Penurunan GADD45A ditemukan pada berbagai tumor, dan dikaitkan dengan heterogenitas sel tumor yang lebih tinggi serta prognosis yang lebih buruk, seperti pada OSCC. 14-3-3 σ (stratifin), diinduksi oleh p53, menghentikan siklus sel pada fase G2/M dengan mencegah translokasi kompleks CDC2/Cyclin B1 ke dalam nukleus. Selain menghambat siklus sel, 14-3-3 σ juga melindungi p53 dari degradasi oleh MDM2 dan COP1, serta meningkatkan oligomerisasi dan aktivitas transkripsi p53.²⁰

p53 menginduksi terjadinya apoptosis.

Apoptosis merupakan mekanisme kematian sel terprogram yang dapat dipicu oleh berbagai sinyal intraseluler dan ekstraseluler, seperti infeksi virus, faktor pertumbuhan, ligan Fas dan TNF- α serta kerusakan DNA setelah iradiasi maupun obat kemoterapi. Dalam kondisi tertentu, proses kematian sel yang diatur secara ketat oleh program genetik internal disebut sebagai *Programmed Cell Death* (PCD), sebuah konsep yang pertama kali diperkenalkan oleh Lockshin pada tahun 1964. Saat ini, beberapa fungsi penting dari PCD telah dikonfirmasi, antara lain: membentuk struktur dan mendorong morfogenesis, mengeliminasi struktur yang tidak diperlukan, mengatur jumlah sel, serta menghapus sel-sel yang tidak diinginkan atau berpotensi membahayakan. Jalur pensinyalan PCD juga menunjukkan adanya interaksi silang (*cross-talk*), dengan protein regulator utama seperti p53, mTOR, dan NF- κ B yang memainkan peran penting dalam berbagai bentuk PCD. Dalam konteks DNA Damage Response (DDR), apoptosis berfungsi sebagai garis pertahanan terakhir untuk mengeliminasi sel abnormal dan melindungi stabilitas genom. p53 telah

terbukti memainkan peran sentral dalam mekanisme apoptosis. p53 mendorong perubahan permeabilitas membran mitokondria dengan cara meningkatkan ekspresi gen pro-apoptotik seperti BAX, NOXA, dan PUMA, serta menurunkan ekspresi gen anti-apoptotik seperti BCL-2 yang kemudian memicu proses apoptosis. p53 juga menginduksi ekspresi Fas dan meningkatkan aktivitas jalur pensinyalan Fas, sehingga meningkatkan sensitivitas sel terhadap apoptosis yang dimediasi oleh Fas. Anggota keluarga p53 menunjukkan kesamaan fungsi yang signifikan dengan p53 dalam mekanisme apoptosis ini; misalnya, BAX, PUMA, dan BCL-2 merupakan target gen yang umum.¹⁷

p53 memiliki kemampuan ganda, yaitu mendorong kelangsungan hidup sel melalui perbaikan kerusakan DNA, sekaligus menginduksi apoptosis, yang pada pandangan awal tampak kontradiktif. Penentuan nasib sel didasarkan pada hasil akhir yang terjadi setelah aktivasi p53 yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti jenis, durasi, dan intensitas sinyal stres, serta konteks spesifik, termasuk jenis sel yang terlibat. Dalam konteks DDR, keputusan antara kelangsungan hidup dan kematian sel tergantung pada tingkat keparahan kerusakan atau lama paparan stres; stres yang sementara cenderung memicu respons bertahan hidup (melalui perbaikan DNA), sedangkan stres yang berat dan tidak dapat diperbaiki akan menyebabkan sel mengalami apoptosis atau *senescence*, sebagai mekanisme eliminasi terhadap sel abnormal.¹⁷

Profil mutan p53 pada kanker rongga mulut

Mutasi gen TP53 ditemukan pada hingga 50% tumor manusia, bahkan mencapai 80% pada jenis kanker tertentu, menjadikannya gen yang paling sering bermutasi. Mayoritas mutasi adalah missense, terutama pada domain pengikat DNA (DBD) p53. Enam mutasi hotspot yaitu R175H, R248Q, R273H, R248W, R273C, dan R282W mewakili sekitar 30% dari seluruh mutasi p53. Mutasi *missense* diklasifikasikan menjadi dua tipe: mutasi DNA-binding, yang mengganggu kemampuan p53 mengikat DNA target dan mutasi struktural, yang menyebabkan ketidakstabilan termal dan misfolding protein. Beberapa mutasi, seperti R248Q, memiliki karakteristik gabungan dari kedua tipe tersebut. *Mutant* p53 (mtp53) kehilangan

kemampuan dalam merespons stres seluler, khususnya kerusakan DNA, sehingga gagal menjalankan *checkpoint* siklus sel, memperbaiki DNA secara akurat, dan menginduksi apoptosis. Akibatnya, terjadi akumulasi mutasi dan peningkatan risiko karsinogenesis. Secara teori, meskipun idealnya dua alel harus bermutasi untuk kehilangan fungsi, p53 bekerja sebagai tetramer, sehingga mutasi pada satu alel pun dapat mengganggu fungsi p53 normal melalui mekanisme *dominant negative* atau *loss of function* (LOF).¹⁷

Mutasi pada p53 tidak hanya menyebabkan hilangnya fungsi supresor tumor, tetapi beberapa mutasi juga dapat menghasilkan fungsi baru yang bersifat onkogenik, dikenal sebagai *gain of function* (GOF). mtp53 GOF berkontribusi terhadap lingkungan mikro tumor yang mendukung pertumbuhan kanker, menekan sistem imun, serta meningkatkan resistensi terhadap terapi. Aktivitas onkogenik mtp53 GOF dimediasi melalui beberapa mekanisme utama:¹⁷ (1) Interaksi dengan faktor transkripsi lain untuk mengatur ekspresi gen, (2) Ikatan DNA spesifik melalui domain terminal C (CTD), (3) Pengaruh terhadap remodelling kromatin, (4) Akuisisi kemampuan mengikat DNA secara abnormal.

Metabolit dari mikrobiota usus diketahui dapat memicu konversi mtp53 menjadi bentuk onkogenik, menunjukkan adanya pengaruh lingkungan dalam aktivitas mtp53. mtp53 juga tidak mampu menginduksi ekspresi MDM2/MDM4, serta dilindungi dari degradasi oleh protein *chaperone* seperti HSP90, menyebabkan akumulasi mtp53 di dalam sel kanker dan memperburuk efeknya. Mengingat peran penting p53 dalam kanker pada manusia, pengembangan terapi yang menargetkan p53 berpotensi memberikan manfaat besar bagi sebagian besar pasien kanker. Namun, upaya ini masih menghadapi tantangan karena struktur permukaan p53 yang halus (tidak memiliki kantong pengikatan obat) serta keragaman mutasi p53 yang sangat luas.¹⁷

p53 tetap menjadi target terapi yang menjanjikan karena perannya yang unik dalam pengendalian pertumbuhan sel. Strategi terapi berbasis p53 secara umum dibagi menjadi dua pendekatan utama: 1) mengembalikan fungsi supresor tumor p53, seperti: memulihkan fungsi mtp53, menghambat regulator negatif p53 (seperti

MDM2), meningkatkan ekspresi p53 melalui pendekatan genetik. 2) Pendekatan turunan dari p53, seperti: imunoterapi berbasis peptida p53, dan degradasi mtp53 secara langsung. Berbagai obat berbasis p53 telah dikembangkan, dan beberapa telah memasuki tahap uji klinis. Temuan ini memberikan harapan baru bagi terapi kanker berbasis p53.¹⁷

SIMPULAN

Resiko terjadinya kanker mulut dapat dikurangi dengan mengetahui etiologi dan perkembangan kanker mulut yang dapat dideteksi melalui tingkat molekuler. Pengamatan terhadap sel yang bertransformasi akibat mutasi gen secara klinis dapat diaplikasikan sebagai indeks yang berguna untuk deteksi awal, pencegahan dan prediksi dari munculnya kanker. Peran p53 sebagai penjaga integritas genom yang dapat mencegah terjadinya mutasi sel menjadi kanker, dapat mengalami mutasi atau inaktivasi yang kemudian mengarah pada perkembangan karsinoma sel skuamosa rongga mulut. Hilangnya fungsi p53 dapat menyebabkan mutasi acak, perubahan kromosom, dan aneuploid yang memicu pertumbuhan sel-sel kanker menuju status ganas. Strategi terapi berbasis p53 telah menjadi terobosan klinis yang memberi harapan baru bagi terapi kanker berbasis p53.

DAFTAR PUSTAKA

1. Krishna A, Singh S, Kumar V, Pal US. Molecular concept in human oral cancer. *Natl J Maxillofac Surg* 2015; 6(1): 9-15. Doi: 10.4103/0975-5950.168235
2. Liu, T. Squamous Cell Carcinoma of the Conjunctiva. In: Schmidt-Erfurth, U., Kohnen, T. (eds) *Encyclopedia of Ophthalmology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018.
3. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(9): 11884-94.
4. Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral cavity cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2019; 31(1): 13-29. Doi: 10.1016/j.coms.2018.08.002
5. Sapp JP EL, WG. *Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology*. Chapter 6: Epithelial Disorders. 2nd edition. Maryland Heights MO: Mosby Year Book Inc; 2004.p.184-193.

6. Watters C, Brar S, Pepper T. Cancer of the oral mucosa. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
7. Tan Y, Wang Z, Xu M, Li B, Huang Z, Qin S, Nice EC, Tang J, Huang C. Oral squamous cell carcinomas: State of the field and emerging directions. *Int. J Oral Sci* 2023; 15(1): 44. Doi: 10.1038/s41368-023-00249-w
8. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2016; 12(2): 458-463. Doi: 10.4103/0973-1482.186696.
9. Jayasinghe RD, Siriwardena BSMS. Clinical aspects of oral cancer and potentially malignant disorders with special relevance to South Asia. *Ann Maxillofac Surg* 2024;14(2): 128-136. Doi: 10.4103/ams.ams_184_24.
10. Ferreira AK, Carvalho SH, Granville-Garcia AF, Sarmiento DJ, Agripino GG, Abreu MH, Melo MC, Caldas AD Jr, Godoy GP. Survival and prognostic factors in patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2021; 26(3): e387-e392. Doi: 10.4317/medoral.24242.
11. Silva LC, Faustino ISP, Ramos JC, Colafemina ACE, Di Pauli-Paglioni M, Leite AA, Santos-Silva AR, Lopes MA, Vargas PA. The importance of early treatment of oral squamous cell carcinoma: Case report. *Oral Oncol* 2023; 144: 106333. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2023.106442.
12. Constantin M, Chifiriuc MC, Bleotu C, Vrancianu CO, Cristian RE, Bertesteanu SV, Grigore R, Bertesteanu G. Molecular pathways and targeted therapies in head and neck cancers pathogenesis. *Frontiers in Oncology* 2024; 14: 1373821. Doi: 10.3389/fonc.2024.1373821.
13. Ravindran S, Ranganathan S, R K, J N, AS, Kannan SK, Prasad KD, Marri J, K R. The role of molecular biomarkers in the diagnosis, prognosis, and treatment stratification of oral squamous cell carcinoma: A comprehensive review. *J Liq Biopsy* 2025;7(1): 100285. Doi: 10.1016/j.jlb.2025.100285
14. Nair P, Deshmukh PD, Trivedi AM, Thomas JS. Oral cancer and genomics. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization* 13(2): 6-92. Doi: 10.4103/jicdro.jicdro_23_21
15. Cabral LGdS, Martins IM, Paulo EPdA, Pomini KT, Poyet JL, Maria DA. Molecular mechanisms in the carcinogenesis of oral squamous cell carcinoma: A literature review. *Biomolecules* 2025; 15(5): 621. Doi: 10.3390/biom15050621
16. Karp G. *Cell and Molecular biology*. 2st ed. New York : John Wiley & son Inc; 1999.p.609-616, 710-3.
17. Zhang H, Xu J, Long Y, Maimaitijiang A, Su Z, Li W, Li J. Unraveling the guardian: p53's multifaceted role in the dna damage response and tumor treatment strategies. *Int J Mol Sci* 2024; 25(23): 12928. Doi: 10.3390/ijms252312928
18. Katerji M, Duerksen-Hughes PJ. DNA damage in cancer development: special implications in viral oncogenesis. *Am J Cancer Res* 2021; 11(8): 3956-3979. PMID: 34522461;
19. Liu K, Zheng M, Lu R. et al. The role of CDC25C in cell cycle regulation and clinical cancer therapy: a systematic review. *Cancer Cell Int* 2020; 20(1): 213. Doi: 10.1186/s12935-020-01304-w
20. Shen J, Wang Q, Mao Y, Gao W, Duan S. Targeting the p53 signaling pathway in cancers: Molecular mechanisms and clinical studies. *MedComm* (2020). 2023 May 28;4(3):e288. Doi: 10.1002/mco2.288