ژن p53 و جهش‌های آن در سرطان‌های انسانی

اعظم کیوانلو، معصومه شریف زاده (دانشجوی کارشناسی مامایی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار)
دکتر محمدرحیم گل محمدی (عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار)

مقدمه

در بیشتر موارد ژن p53 در سرطان های انسانی دچار جهش می‌شود. ویژگی بارز مربوط به این جهش‌ها این است که با پراکندگی زیاد بر روی بیش از ۲۰۰ کدون مختلف روی می دهد.

در بسیاری از سرطان‌ها الگوهای جهش در جایگاه های ویژه‌ای رخ می دهند. در سرطان های مرتبط با استنشاق تنباکو (ریه-سر-گردن) تعداد زیادی جهش در الگو های ویژه ی ازاعضا مشاهده می شود که این جهش ها به طور آزمایشی ناشی از ماده تنباکو که سرطان زاست، بودند.

در شمار زیادی از سرطان های دیگر مثل سرطان سلول های سنگفرشی مری یا سرطان بدخیم کبدی، الگوهای جهش تنوع مکانی را در نواحی دارای شیوع بالا و پایین نشان می دهند، که این مسئله نقشی برای نواحی ویژه‌ی فاکتورهای خطر پیشنهاد می کند. سرطان سلول های کبد[1] (HCC) در نواحی با شیوع بالا، همچنین نشان دهنده شیوع بالایی از جهش ویژه ای در TP_{53} SER-L49 ، به عنوان یکی از نمونه های برجسته اثر جهش است.

همه‌ی این برآوردهای موجود، برای ایجاد کلید راهنما بر روی مکانیسم های جهش زای درگیر در سرطان‌های انسانی، مفید هستند. علاوه براین، برآوردهای موجود، نشان می‌دهد که اصلاح DNA

DNAهای پلاسما می تواند با موفقیت برای کشف تغییرات TP_{53} بکار گرفته شود که ما را برای آشکارسازی هر چه زودتر و دقیق‌تر سرطانهای انسانی امیدوارکند.

اغلب در همه ی سرطان ها ژن TP_{53}، بارها با از دست دادن الل‌ها و با تغییرات نقطه‌ای تحت تأثیر قرار گرفته است. ژن TP_{53} بر روی بازوی کروموزم 17P13واقع شده است که پروتئین مرکزی DNA را که دارای ویژگی متوقف کننده تومورهاست، رمز می کند. جهش ها بطور استثنایی در موقعیت و ماهیت خود و اثر بر تمام ۲۰۰ کدون پراکنده ی مهم در سراسر بخش مرکزی پروتئین اثر می کنند، متفاوت می باشند.

اطلاعات پایه ای مربوط به همه ی تغییرات، در مراکز جهانی تحقیقات بر روی سرطان ها ذکر شده است. آنالیز الگوهای تغییر یافته‌ی ژن p_{53} که حداقل از ۲ نظر مفید هستند که نشان می‌دهند اولاً، موقعیت جهش ها به بهتر فهمیدن نقش قلمرو های متفاوت پروتیین p53 و نقش آنها به عنوان واسطه‌هایی برای جلوگیری از ایجاد تومور که در سرطان ها غیر فعال می شوند، کمک می کنند. ثانیاً، این آنالیزها نشان می‌دهند الگوهای جهش ممکن است بر طبق ماهیت واسطه‌های مشکوک جهت عمل به عنوان عوامل جهش زا متفاوت باشند که به TP53 اجازه استفاده از جهش ها به عنوان یک نشانگر زنده، برای ایفای نقش جهش زایی در سرطان های انسانی عمل می کنند.

در این پژوهش کوتاه و مختصر، ما توضیحات را خلاصه می کنیم و مفهوم استخراج اطلاعات جهش

TP53، به خصوص در مطالعات مولکولی و بیولوژیکی بحث خواهیم کرد.
ما همچنین در رابطه با مناسب بودن برداشت بخشی از DNAی پلاسما به عنوان منبعی از مواد برای کشف جهش ها در سرطان و در بیماران در مراحل اولیه ی سرطان بحث خواهیم کرد.

لغات کلید : Tp_{53}– جهش – سرطان

نقش های پروتئین P53

مهمترین علت جهش ژن P53 در سرطان ها ناشی از عوامل ژنP53 که اتفاق می‌افتد. شرایطی که بوجود می آیند موجب فعال شدن ژن P53 می شوند که شامل واسطه‌هایی است که آسیب DNA را القا می کنند، مانند(UV، گاما یا اشعه X، سرطان‌زاهای بزرگ،واسطه‌های آلکیلی، میکوتوکسین ها، جلوگیری کننده‌های توئیزومرازیز و به همین میزان شرایطی بدون آسیب به DNA، مانند هیپوکسی، کاهش ریبونوکلئوتیدها یا شکسته شدن اتصالات سلولی می‌باشد. گروه دیگری از پیام‌های فیزیولوژیکی که موجب تحریک ژن P53 می شود از پیام‌های پیشبرد رشد نتیجه می شوند. این تنوع پیام های p53 در طول چندین محل منجر به سرعت تغییرپذیری یا سطح فعال ژن p53 که وابسته به عوامل استرس های طبیعی، شدت و حساسیت سلول های گونه مورد نظراست، می شوند و ممکن است میزان القای ژن p53 همانند عملکرد فاکتورهای متفاوت تنوع زیادی داشته باشد و بنابراین شکل واحدی از عملکرد p53 وجود ندارد.
ژن p53 ترکیبی است که در همه گونه های سلولی بیان شده و می شود اما به میزان سرعت تنزل آن به وسیله پروتئوزوم، انباشته نمی‌شود. در پاسخ به تحریک، ژن p53 در جایگاه های متعدد فسفوریله می شود و از تنزل و کاهش رهایی می یابد و به عنوان نتیجه‌ای از تجزیه عامل تنظیم کننده آن یعنی Mdm2است به عنوان ابی‌کویتین لیگاز برای راه اندازی روند تنزل عمل می کند.

دو فاکتور مهم می‌تواند جدایی p53 از mdm2 را القا کند، که اولین فاکتور فسفوریله شدن p53 و mdm2 روی چندین کلید باقی مانده، توسط استرس یا تخریب DNA و فعال سازی کینازها است، دومین فاکتور تجزیه mdm2 بوسیله پروتئین p14(arf) است. این پروتئین بوسیله مکان های ژنی یکسانی به عنوان رمزگذاری برای ژن جلوگیری کننده از تومور در پاسخ به فاکتورهای رشد، رونویسی می شود. بنابراین حداقل در دو مورد می تواند تثبیت ژن p53 اتفاق بیفتد. در پاسخ به فشارهای آسیب DNA و کنترل رشد طبیعی سلول بعد از تحریک فاکتورهای رشد، گریز از تنزل همراه با تغییراتی در ترکیب پروتئین P53، که تغییر جهت آن در داخل یک فاکتور رونویسی فعال می باشد، است. سپس پروتئین با یک توالی خاصی از DNA از منطقه تنظیمی ژن های هدف باند می شود و بعد از آن، بیان آنها را تنظیم می کند(مثبت یا منفی). ژن های هدف شامل تنظیم کننده های چرخه‌ی سلولی، مرگ فیزیولوژیک، بازسازی DNA و تمایز می‌باشد. اثر فعالیت P53 بستگی به زمان تنظیم توالی تعداد زیادی از سلول های هدف دارد. در مجموع، این ژن های هدف، سلول را وادار به ترک انعکاس های DNA می کند. یا بوسیله ی القا مرگ سلولی و یا به وسیله‌ی روش های کوتاه و یا توقف همیشگی در چرخه سلولی این کار را انجام می دهند. P53 می تواند به یک ترمز اضطراری تشبیه شود که اگر شرایط برای اصلاح رونوشت DNA مناسب نباشد، تکثیر سلولی را متوقف می کند. در شرایط عادی P53 در بین S وG1 به صورت کوتاه مدت فعال می‌شود و در کنترل سرعت و زمان ورود به فاز S سهیم می شود. در هر حال در سلول هایی که با خطرات ژنیوتاکسی مواجه می شوند، برای

پیشگیری از تکثیر سلول هایی که در DNAی جدید و اکتسابی خود ضایعه هایی دارند، به انباشته شدن P53 تا سطوح بسیار بالایی نیازمند است. کاهش عملکردP53 بدین گونه، سلول ها را آماده جمع‌آوری سریع تغییرات ژنتیکی گوناگون می کند.

اساس این عملکرد برای پیشرفت سرطان با این حقیقت که موش های که فاقد عملکرد P53 هستند، تقریباً به طور طبیعی تولید مثل و رشد می کنند، اما در سنین پایین به دلیل ابتلا به چندین سرطان می-میرند، فراهم می شود.

تعداد زیادی از شرایطی که منجر به فعال شدن P53 می‌شوند (مواجه شدن با سرطان‌زاها، هیپوکسی، کاهش ریبونوکلئوتیدها یا شکستن اتصالات سلولی) در طی مراحل اولیه شکل گیری تومور ها، دیده شده‌اند. بنابراین از بین رفتن عملکرد P53 ممکن است برای سلول ها بحرانی باشد، که یک نقطه‌ی ممنوعیت در پیشرفت سرطان، کنار گذاشته می شود که این مسئله می‌تواند علت جهش های زیاد ژن P53 در سرطان های پیشرفته را توضیح دهد.

TP53متعلق به خانواده ای‌از پروتئین‌ها با عملکرد مشترک در کنترل رشد، گشترش و تمایز است. دو همولوگ P53 (P63 &TP13) چندین پیوند جایگزین درگیر در تمایز و گسترش را کد می کنند. هر کدام از آن ها به طور مکرر مورد هدف، برای جهش در بسیاری از سرطان های انسانی قرار می گیرند. شواهد خوبی مبنی بر نقش مرکزیP63 در تنظیم تمایز اپی‌تلیوم وجود دارد و موش‌های فاقد این پروتئین یک فنوتیپ دراماتیکی در غیاب گسترش پوست و چندین ناهنجاری در جمجمه و لب را نشان می دهند. اخیراً نتایج نشان می دهد که P63 اغلب بیش از حد بیان می شود و گاهی در سرطان های سر و گردن و ریه گسترش پیدا می‌کند، بنابراین، این ژن ها ممکن است نقش های ویژه ای، اما بسیار متفاوت با TP53 را در سرطان ها ایفا کنند.

در پنج نقطه ی مهم، حدود ۳۰٪ جهش های شناخته شده حضور دارند. این کدون‌ها عبارتند از: (R175,G295,R248 ,R249 ,R273 ,R282)

قابلیت مشهود جهش پذیری در این جایگاه ها وابسته به ۲ فاکتور می باشد. اول اینکه این کدون ها جایگاه GPG را احاطه می‌کنند که سیتوزین ها اغلب متیله شده هستند و آمین زدایی خود به خودی انتقال جهش از C به T را القا می کند.

این گونه جهش ها در همه سرطان ها تکرار می-شوند. دوم اینکه، این قسمت های باقیمانده نقش مهمی را در سطح برخورد بین پروتئین وDNA هدف ایفا می کند. بنابراین، جابجایی این باقیمانده ها در یک پروتئین کاهش نزدیکی به DNA را نتیجه می دهد که با توجه به این، توانایی توقف تکثیر سلولی را از دست می دهد.

جهش های نقطه ای می توانند بوسیله اثر متقابل بین جهش زاها، که در جایگاه های ویژه‌ای اتفاق می‌افتد، و انتخاب، که به سلول هایی که دارای انتخاب ناکارآمد توسط TP53 هستند، اجازه‌ی تکثیر در جهت پیشرفت تومور را می دهند، توضیح داده شوند.

تعداد زیادی از جهش ها وجود دارند که می-توانند DNA را از راه های ویژه ای تخریب کنند و آثار خود را در ژنوم سلول های سرطانی به جا بگذارند. اما تعدادی از جهش‌ها در سرطان‌ها احتمالاً به طور خود به خودی و بر اثر مکانیسم های درون-زایی به وجود می‌آیند. معمول‌ترین این مکانیسم‌ها خطاهای پلی‌مراز در طول رونویسی DNA یا مرمت و امین‌زدایی سیتوزین های متیله شده در موتیف GPG به فرم تیمین می باشد. دیگری افزایش به وسیله اکسید است و این گونه جهش ها

در تومور هایی که با یک زمینه ی التهاب اتفاق می-افتند معمول هستند، مانند سرطان کولورکتال و معده.

در عمل، ارزیابی جهش های به وجود آمده به طور خود به خود و یا به علت مواد جهش‌زای خارجی، مشکل است. علاوه بر این مدارک زیادی از هم‌پوشانی بین الگوی جهش در یک نوع سرطان و دیگر سرطان ها وجود دارد. در شکل ۱ ما فاکتورهایی که بر شکل الگوهای جهش تاثیر می-گذارند، مثل توالی جداسازی که اجازه‌ی بروز و پایداری جهش های خاصی را می‌دهد، شرح داده‌ایم.

ابتدا توانایی متابولیک سلول های بیان شده و بافت ها، به وسیله ی قطعه ای از DNA آسیب دیده ی تحریک شده با ابتلا S به جهش را تعیین می‌کند. ثانیا سیستم اصلاحی DNA بیشتر تغییرات را اصلاح می کند و قسمتهای اصلاح نشده در ژنوم ثابت می شوند. ثالثاً انتخاب بیولوژیکی، سلول هایی را که برتری بیشتری در نتیجه ی یک جهش کسب کرده اند، کمک می کند.

اثرات و مواد سرطان زای محیطی

تا کنون شناسایی دقیق اثرات به جا مانده توسط مواد جهش زا در TP53 در تعدادی از سرطان‌ها امکان-پذیر بوده است، به طوری که آزمایشات و شواهد تجربی مولکولی ایفای نقش مهم بعضی مواد خاص سرطان زا را به خوبی نشان داده است.

بیشتر مثال های قابل توجه، شامل سرطان های کبد ناشی از سابقه عفونت شدید ویروس هپاتیت و مسمومیت غذایی الفا توکسین، سرطانهای پوست (غیر از ملانوما) حاصل از پرتو اشعه های خورشیدی و سرطانهای ریه مرتبط با دود دخانیات هستند.

شاهدی قوی برای اثر مواد جهش زا بر سرطانهای پوست غیر ملانوما (NMSC)که مربوط به پرتو تابش خورشید هستند، پیدا شد.

طیف TP53 در NMSC تناوب زیاد جابجایی C با T (در ۵۶٪ کل جهش ها) شامل جابجایی جفت CC با TT (۶٪)را نشان داد که در تومورهای دیگر پیدا نشد. در افراد دارای سندرم ارثی پیگمانتاسیون اگزودرم، یک بیماری چند صفتی همراه حساسیت شدید به پرتو UV، جابجایی CC با TT حدود نیمی از مشاهدات جهش ها را با وجود تفاوتهای مهم مرتبط با گروه تکمیلی بیماران، نشان داد. بنابراین جابجایی CC باTTرا می توان به عنوان یک دلیل خوب برای تولید DNA آسیب دیده در اثر پرتو UV در نظر گرفت.

در معتادان مبتلا به سرطان ریه، الگوی ایجاد جهشTP_{53} با سرطان های حاصل از وجود کمترین مقدار ماده‌ی سرطان زا در بعضی از گروه‌های دخانیات، همراه است. علاوه بر این سرطان ریه با سرطان های غیر مرتبط با مصرف دخانیات، به دلیل بروز بیشتر جابجایی GباT متفاوت است(۳۰٪ در سرطان ریه،در مقایسه با میانگین ۹٪ در سرطان های غیر مرتبط با دخانیات مثل سرطان های مغز و پستان وکولورکتال).

این جابجایی ها به طور خاص در رشته‌ی غیر رونویسی TP_{53} ی DNAمستقر شده اند و اغلب در کدون های مرکزی ۲۴۸،۲۴۵،۱۵۸،۱۵۷و۲۷۳ اتفاق می‌افتد. اگر چه اطلاعات در مورد غیر سیگاری ها هنوز محدود است، اما شناخته شده که این جابجایی‌ها در سرطان های ریه‌ی غیر سیگاری ها تکرار شونده نیست.

دود دخانیات شامل عوامل زیادی است که می-توانند به طور بالقوه جابجایی G با T را سبب شوند، مثل عوامل استرس زا در اکسیداتیو، تیروزآمین ها، آمین های آروماتیک و آروماتیک های چند حلقه‌ای هیدروکربن‌ها. به هر حال اساس چیزی که در جابجایی Gبا T در سرطان های ریه ی غیر سیگاری ها اتفاق می افتد، شبیه مکان هایی است که

بنزوپرین به طور خاصی ترکیب اضافی DNA را در آزمایشگاه شکل می دهد. این چنین به نظر می-رسد که حضور یک سیتوزین متیله در کنار یک گوانین فاکتور مهمی برای تشکیل ترکیبی بهتر، است. این نتایج یک جهش ژنی حاصل از بعضی ترکیبات عمده ی دخانیات را در سرطان های ریه ی سیگاری ها به خوبی نشان می دهد.

سرطان سلول های کبدی یکی از مثال های قابل توجه از اثر به جا مانده ی جهش توسط مواد سرطان زا در ژنوم انسان را نشان می‌دهد. در بعضی از نقاط جهان مثل قسمت هایی از صحرای آفریقا و جنوب غربی آسیا، شیوع بروز آلفا توکسین B همراه با عفونت شدید ویروس هپاتیت B، به دلیل بروز بسیار زیاد این نوع تومور در هر دو گروه مردان و زنان است.

TP_{53} در حدود ۳۰٪ از هپاتوسلولار کارسینوماها در مناطق با شیوع کم مثل غرب اروپا و آمریکا تغییر می‌یابد و این جهش ها در نقاط غیر خاص در محل اتصال ژن به DNA پراکنده هستند.

به هر حال شیوع زیاد در این مناطق بر اثر بروز آلفا توکسین B_1 و عفونت HBV، TP_{53} در بیش از ۵۰٪ موارد تغییر کرده است. با مقدار بیشتر جهش-های اشتباه جداگانه در کدون ۲۴۹، جابجایی AGG با AGT باعث جانشینی اسید آمینه آرژنین با سرین شده است. این جهش نشان می دهد که ۲۶٪ از کل جهش های TP_{53} توصیف شده، در هپاتو سلولار کارسینوما اتفاق می افتد.

این اتفاق نسبتاً در دیگر سرطان ها، غیر معمول است. انواع بدون تومور بیش از ۲٪ از جهش های SER-249 را دارند. SER-249 بیش ترین جهش غالب در مناطق با شیوع زیاد HCC مثل موزامبولیک، سنگال، شهر کیودانگ در چین و گامبیا (اطلاعات منتشرنشده ها) است.

در مقابل شیوع SER-249 در بعضی مناطق چین، هم چنین درکشور های آفریقا و آسیا(مثل تایلند) جایی که میانگین سطوح بیان آلفا توکسین پایین تر هستند،کمتر است و این واقعا در HCCهای اروپایی و آمریکایی وجود ندارد، جایی که مشروبات الکلی، نه آلفا توکسین، عامل مهم در تولید سرطان های کبد است.

در این پژوهش دلیل خوبی وجود دارد که متابولیت های آلفا توکسین می‌توانند این جهش را در آزمایشگاه و هم چنین در سلول های پرورشی محیط کشت سلول هابه وجود آورند. به هر حال این تنها جهشی نیست که آلفا توکسین می تواند در TP_{53} روی DNAتولید کند، به این دلیل که تقریبا وجود تنها این تومور در مناطق با شیوع بالا هنوز روشن نیست. ممکن است SER-24 ویژگی و خاصیت خاصی داشته باشد که باعث افزایش توانایی مواد سرطان زای کبد شود. در واقع این مطلب قابل توجه است که این جهش در تومورهایی غیر از هپاتو سلولار کارسینوما کمیاب است.

پلاسما به عنوان یک منبع جایگزین DNA

مشکل اساسی در شناسایی جهش TP53 این است که اطمینان یابیم، DNAی آنالیز شده بیانگر سرطان یا ضایعه‌ی قبل سرطان است. این شرایط اغلب با جراحی نمونه به دست می‌اید که پاتولوژیست می-تواند مناطق دارای تومور را انتخاب کند. ولی این کار همیشه با بیوپسی قابل شناسایی نیست، به خصوص در مراحل اولیه‌ی ضایعات. بنابراین دستیابی بر منابع دیگر ماده (DNA)می‌تواند مفید باشد، برای مثال تراشیدن سلول های تومور که می-تواند با روشی کم صدمه‌تر نسبت به بیوپسی و جراحی بدست آید.

مطالعات اخیر نشان می دهد که DNAی پلاسما می تواند این چنین فرصتی را ارائه دهد. DNAی سیار، به صورت آزادانه در پلاسمای همه

نمونه‌ها وجود داشته باشد. پلاسمای نمونه های سالم حاوی مقدار کمی از این گونه DNAها است، اما این مقدار ۱۰ تا ۱۰۰ برابر در بسیاری از بیماری‌ها شامل سرطان افزایش می یابند.

شواهدی وجود دارد که DNAی آزاد پلاسما اغلب شامل DNAی تغییر یافته از ضایعات تومورها است. مطالعات انجام شده بر هفتاد بیمار، نشان داد که در بیماران سرطانی، این DNA شماری از خصوصیات فیزیکی را نشان می دهد، حاکی از این است که آن ها در واقع از سلول های توموری ایجاد شده اند.

چگونگی رسیدن DNAی سلولی به جریان خون هنوز مورد بحث است. انتشار ان ممکن است در نتیجه ی وقوع یک نکروز یا جریان اپوپتوز در تومور باشد.

همچنین شواهدی وجود دارد که این فرضیه را تأیید می کند، که ترشح قطعات DNA توسط سلول های طبیعی و سلول های سرطانی، یا انتشار سلول-های سالم در جریان خون به طوری که مرگ شان قطعات DNAی آنها را آزاد می کند.

درمطالعات سال های اخیر، با استفاده از روش مبتنی بر PCR، سودمندی DNAی پلاسما را برای کشف تومور خاص تغییر یافته در ژن ها مثل K-R وTp53، بعلاوه ی متیله کردن CDKN2A، ناپایداری‌های Microsatellite و فقدان الل‌ها در مکان‌های خاص را نشان داده است.

یک مطالعه بر روی HCC از غرب اقریقا آزمایش ما را راهنمایی کرد، ما فهمیدیم که جهش SRE-249 در ژن TP53 در DNAی پلاسمای ۳۸٪ از بیماران HCC قابل شناسایی است و تطبیق عجیبی بین یافته ها در DNAی پلاسما و DNAی تومور وجود داشت.

این نتایج نشان می دهد که DNAی پلاسما ممکن است منبع خوبی از ماده برای آنالیز جهش TP53 در جهت شناسایی زودتر سرطان ها باشد.

با این وجود مطالعات اخیر، بر روی بیماران دیگر با عفونت شدید HBV و سرطان های کبد پر خطر در مناطق کیودانگ چین،SRE-249 جهش یافته DNA جاری شده در جریان خون وقوع یک ضایعه‌ی قابل شناسایی را نشان نداد.

در بیماران افریقایی با بیماری الکلی کبد،- SRE 249، DNA در ۱۵ تا ۲۰٪ از موارد پیدا شده است. مطالعات بیشتری برای بررسی میزان صحت پیشگویی این یافته ها مورد نیاز است.

استفاده های بالقوه ی دیگر از DNAی پلاسما این است که سطوح DNAی بازیافتی، تفاوت‌های میان فردی را در بیماران سرطانی نشان می دهد. بنابر این غلظت DNA ممکن است همانند یک فاکتور پیشگویی یا حتی مثل یک نشانه‌ی بالقوه گسترش بیماری در بیماران سرطانی باشد.

نتایج و دورنماها

با توسعه ی این روش آشکار سازی جدید و حساس جهش با بازدهی بالا، آنالیز جهش‌های TP53، ممکن است کمکی اساسی برای شناسایی فاکتورهای خطر سرطان خاص در انسان باشد. به خصوص اینکه در حقیقت الگو های جهش بین مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت است. برای مثال در HCC و این مکان را می دهد که از تنوع سرطان های انسانی برای مقایسه‌ی خطرات سرطان در قسمت‌های مختلف جهان استفاده شود.

در شرایط بالینی دسترسی به روش‌های بهتر برای آنالیز جهش، به ارزیابی اهمیت تغییر TP53 را برای تشخیص و پیشگویی بیماران سرطان کمک خواهد کرد. به ویژه اگر شناسایی زود هنگام جهش بتواند به آسانی بر روی ماده‌ی جایگزین انجام

شود.در این رابطه، مطالعات بیشتر بر روی منبع و اهمیت DNAی پلاسما قطعا مورد نیاز است.
در حال حاضر شماری از انواع جهش های TP53 در نشریات جهانی توصیف شده‌اند و هر سال ۲ تا ۳ هزار افزایش را دارند. این احتمال وجود دارد که این روند در سال‌های آینده تأیید کننده‌ی وضعیت TP53 به عنوان قسمت اصلی مساله در بیولوژی مولکولی سرطان انسان ادامه یابد.

منابع:

1. Anker P, Mulcahy H, Chen XQ, Stroun M. (1999) Detection of circulating tumour DNA in the
blood (plasma/serum) of cancer patients. Cancer Metastasis Rev.; **18**: 65–73.

2. Daya-Grosjean L, Dumaz N, Sarasin A. (1995) The specificity of p53 mutation spectra in sunlight induced human cancers. J Photochem Photobiol B.; **28**: 115–24.

3. Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, McArthur MJ, Montgomery CAJ, Butel JS, Bradley A.(1992) Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. Nature.; **356**: 215–21.

4. Giglia G, Dumaz N, Drougard C, Avril MF, Daya-Grosjean L, Sarasin A. (1998) p53 mutations in skin and internal tumors of xeroderma pigmentosum patients belonging to the complementation group C. Cancer Res.; **58**: 4402–9.

5. Guimaraes DP, Hainaut P. (2002) TP53: a key gene in human cancer. Biochimie.; **84**: 83–93. Vol. 50 TP53 and mutations in human cancer 237 Hainaut P, Hollstein M. (2000) p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. Adv Cancer Res.; **77**: 82–137.

6. Kirk GD, Camus-Randon AM, Mendy M, Goedert JJ, Merle P, Trepo C, Brechot C, Hainaut P, ontesano R. (2000) Ser-249 p53 mutations in plasma DNA of patients with hepatocellular carcinoma from The Gambia. J Natl Cancer Inst.; **92**: 148–53.

7. Levrero M, De Laurenzi V, Costanzo A, Gong J, Melino G, Wang JY. (1999) Structure, function and regulation of p63 and p73. Cell Death Differ.; **6**: 1146–53.