

P53 TÜMÖR SÜPRESÖR GENİ

Kıvanç ÇEFLE*

Son 20 yılda moleküler düzeyde yapılan çok sayıda çalışma, tümör gelişiminin başlıca iki tür genin, yani proto-onkogenler ve tümör süpresör genlerinin mutasyona uğramasına bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Proto-onkogenler normal şartlarda hücre siklusunun devamında itici rol oynamakta, ancak çeşitli mekanizmalar ile ekspresyonlarının artmaları ve hücre içi kontrol mekanizmalarına refrakter hale gelmeleri sonucunda onkogenlere dönüşerek aşırı hücre bölünmesine yol açmaktadırlar. Bu mekanizmalara örnek olarak nokta mutasyonu ile genin konstitüsyonel aktivasyonu, translokasyon ya da gen amplifikasyonu neticesinde genin ekspresyonunun artması gösterilebilir. Tümör süpresör genleri ise dolaylı olarak ya da doğrudan hücre bölünmesini denetlerler; mutasyonlar neticesinde bu etkilerini yitirirlerse yine aşırı hücre proliferasyonu ortaya çıkabilir (1,2). Ancak bu durumun ortaya çıkabilmesi için bir tümör süpresör geninin *her iki allelinin de* etkilenmesi gerekir. Bu olay Knudson'un 1971 yılında herediter retinoblastoma'ya ilişkin istatistiksel gözlemlere dayanarak ortaya attığı "iki vuruş hipotezi" ile açıklanır; daha sonraki yıllarda moleküler çalışmaların da gösterdiği gibi onkogeneze sırasında bir tümör süpresör geninin önce bir, daha sonra da ikinci alleli nokta mutasyonu, gen delesyonu ya da *imprinting* gibi mekanizmalarla inaktive olmaktadır (3). Tümör süpresör genleri arasında en çok incelenmiş ve her geçen gün yeni bir işlevi olduğu anlaşılan bir gen, *p53* tümör süpresör genidir.

1979 yılında, simian virüs (SV40) ile transforme edilmiş hücrelerde yapılan araştırmalar sırasında viral bir antijenle birlikte çöken

bir protein keşfedilmiştir (4). Sonradan *p53* olarak adlandırılan bu proteinin, ilk çalışmalarda tıpkı onkogenlerin kodladığı onkoproteinler gibi hücre kültürlerinde hücreleri transforme edebilmesi önceleri onun da bir onkogen ürünü sanılmasına yol açmıştır. Daha sonraki çalışmalarda, proteinin yalnızca mutant şeklinin bu özelliği gösterdiği anlaşılmıştır. Kansere dokusunda *p53* mutasyonları ilk kez 1989 yılında kolon tümörlerinde saptanmıştır (5). Bu tümörlerde, hem *p53* geninin bulunduğu kromozom 17p13'deki allelik delesyon ve nokta mutasyonlarının Knudson'un iki vuruş modeli ile uyumlu olması, hem de proteinin normal şeklinin hücre kültürlerinde transformasyonu baskılaması *p53*'ün başlangıçta sanıldığı gibi aksine tümör süpresör aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Sonraki bir çok çalışmada *p53*'ün insan tümörlerinin en az yarısında (kolon, karaciğer, kemik, beyin, özefagus kanserleri) mutasyona uğradığı anlaşılmıştır. Hatta *p53* insan tümörlerinde en sık mutasyona uğrayan genidir (6,7,8).

Diğer yandan, bazı tümörlerde ısrarlı araştırmalara rağmen *p53* mutasyonu saptanamamaktadır. Örneğin malign melanomda *p53* mutasyonu yoktur ya da nadirdir. Son zamanlarda, bu tümörde *p53* ile aynı apoptotik mekanizmada rol alan Apaf-1 geninin mutasyona uğradığı anlaşılmıştır (9). Bu nedenle, *p53* geninin "intakt" görüldüğü tümörlerde bile, onunla aynı sinyal iletim yolunda yer alan başka moleküllerdeki defektlerin de *p53* işlevini ortadan kaldırması söz konusu olabilir.

p53 geninin etkileniş şeklinin her zaman Knudson'un "iki vuruş" modeli ile uyumlu

olmadığı, genin yalnızca tek bir kopyasının delesyona uğramasının da (diğerinin sağlam olmasına rağmen) tümör gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir. Bu durum, gen doza-jındaki azalmanın da tümör gelişimini kolaylaştırabileceği şeklinde yorumlanmaktadır (*haplo-insufficiency; haplo-yetersizlik kavramı*) (10,11). Diğer yandan, mutant p53'ün, diğer allel tarafından kodlanan sağlam p53 proteininin de işlevini engelleyebileceği bildirilmektedir (*dominant-negatif etki*) (12).

P53 genindeki mutasyonların dağılımı

Özellikle kolon tümörlerinde yapılan çalışmalar, p53 mutasyonlarının büyük çoğunluğunun *missense* nokta mutasyonları olduğunu ve proteinin DNA'ya bağlanma bölgesini etkilediğini göstermiştir. Bu durum, daha çok erken *stop* kodon oluşmasına yol açan çerçeve kayması tipinde mutasyonların görüldüğü retinoblastoma, APC (Adult Poliposis Coli) geni gibi diğer tümör süpresörlerinden farklılık göstermektedir (13). Belirli bazı mutajenlerin p53 geninde kendilerine özgü mutasyonlar oluşturdukları gözlenmiştir, örneğin karaciğer tümörlerinde kodon 249 mutasyonu saptanması aflatoksin temasını göstermektedir (14).

P53 genindeki *germline* mutasyonlar neticesinde ise meme, yumuşak doku sarkomları, beyin, lösemi ve osteosarkom gibi bir çok kanser türüne eğilim ile karakterize bir ailevi kanser sendromu olan Li-Fraumeni sendromu gelişmektedir (15). Bu sendromdaki p53 mutasyon spektrumu büyük ölçüde sporadik kanserlerdekine benzemektedir: proteinin DNA'ya bağlanma bölgesinde yoğunlaşan nokta mutasyonları söz konusudur ve 175, 245, 248 ve 282. kodonlar özellikle etkilenmektedir (8). p53 geninde mutasyon saptanmayan Li-Fraumeni sendromlu bazı ailelerde ise Chk2 geninde mutasyon bulunmuştur (16).

Bu güne kadar saptanmış olan p53 gen mutasyonlarını internetteki veri tabanlarında iz-

lemek mümkündür (<http://www.iarc.fr/p53>) Halen 16000 üzerinde somatik ve 200 üzerinde germline p53 mutasyonu olduğu bilinmektedir.

P53 geni polimorfizmleri

P53 geninin aminoasit dizilimini etkilemiyen başlıca polimorfizmleri, C21T (2. ekson), G36A (4.ekson) ve A213G (6. ekson) nokta mutasyonlarıdır (*sessiz mutasyonlar*) (17). Aminoasit dizilimini etkileyen önemli polimorfizmler ise C47T (prolin-serin; 4. ekson) ve G72C (arginin-prolin; 4. ekson) mutasyonlarıdır. Bunlardan özellikle G72C önemli olup başta serviks kanseri olmak üzere çeşitli kanser türleri ile ilişkisi üzerinde yoğun olarak durulmaktadır (18).

Yapı ve fonksiyon

P53 geni kromozom 17p13 bölgesinde olup 11 eksonu vardır. Kodladığı protein 393 aminoasitten oluşur ve 53 kDa ağırlığındadır. Hücre içinde bir tetramer formunda bulunmaktadır (8).

P53 proteini bir transkripsiyon faktörüdür; p21, MDM2, GADD45, siklin G, Bax gibi bir çok hedef genin transkripsiyonel aktivasyonunda ya da baskılanmasında rol almaktadır. Transkripsiyonel etkisini gösterebilmesi için spesifik DNA dizilerine bağlanmaktadır. İşte proteinin DNA'ya bağlanan bu bölgeleri genin 4-8. eksonları tarafından kodlanmaktadır. Tümörlerde görülen mutasyonlar da özellikle bu bölgede yoğunlaşmaktadır (19).

Normal şartlarda p53 hücre içinde inaktif halde, düşük yoğunlukta ve kısa yarı ömürlü olarak bulunmaktadır. Stabilizasyonunun düzenlenmesinde MDM2 adlı bir protein rol oynamaktadır: MDM2, p53'ün amino ucuna bağlanarak hem onun transkripsiyonel etkinliğini baskılamakta, hem de *proteasom* adlı komplekslere yönlendirerek burada degradasyonunu (proteoliz) sağlamaktadır (20). İl-

günç olarak, p53, MDM2 geninin de transkripsiyonunu aktive etmektedir (21).

Bir çok "stres" faktörleri p53'ün hücre içi yoğunluğunu artırarak ve üç boyutlu yapısını değiştirerek onu aktive etmektedir. Bu stres faktörleri başlıca iki grupta toplanmaktadır:

I. DNA hasarı:

İyonizan ışınların ve ultraviyolenin yol açtığı DNA hasarı bazı kinazları (Chk1 ve Chk2) uyarmakta ve bunlar da p53'ün amino ucunu fosforilleyerek onun MDM2 ile etkileşimini engellemektedir. DNA hasarının tanınmasında ataksi-telenjiektazi hastalığından sorumlu genin kodladığı ATM proteini de rol oynamaktadır. ATM'nin de p53'ü fosforilleyebilme özelliği vardır (22). Bu gözlemler, fosforilasyonun p53 aktivasyonunda önemli bir mekanizma olduğunu göstermektedir (20).

II. Genotoksisite göstermeyen etkiler:

a) *Hipoksi*. Bir tümörün büyümesi ile darlanması (anjioenez) aynı hızda olmadığından, çoğu kez tümörün orta bölgesinde iyi kanlanamayan hipoksik bir bölge ortaya çıkmaktadır. Hipoksinin uyardığı p53 aktivitesinin ise tümör hücrelerini apoptosise yönlendirdiği gösterilmiştir (19).

b) *Ribonükleotid depleasyonu*. DNA sentezi için ribonükleosit trifosfatlar gerekli olduğundan bunların azalması halinde, p53 aktive olmakta ve hücre siklusu durdurulmaktadır (23).

c) *Viral proteinler*: Adenovirus E1A ve papillomavirus E7 proteinlerinin p53 üzerinden apoptosise başlattığı gösterilmiştir (19). Ebstein-Barr virusu genomu tarafından kodlanan "ZEBRA" proteini de p53'ü aktive edebilmektedir. Bu etkinin onkogenik virusların replikasyonunu kontrol altında tuttuğu iddia edilmiştir (24).

d) *Onkogen aktivitede artış*: Artmış onkogenik aktivitenin uyardığı p14ARF adlı bir başka tümör süpresörü, MDM2'ye bağlanarak onu etkisizleştirmekte ve dolayısı ile p53'ü aktive etmektedir (25).

P53 ve hücre siklusu

DNA hasarının uyardığı p53, p21 (diğer adları: Waf1, Cip-1) adlı bir proteini aktive etmekte, bu da siklin-siklin bağımlı kinaz komplekslerine bağlanarak siklusu G1 evresinde durdurmaktadır (26). P53, DNA tamirini başlatan bir protein olan GADD45'in de transkripsiyonunu uyarmaktadır (27). Bütün bunlar, p53'ün bir yandan p21 aracılığı ile siklusu duraklatırken, diğer yandan da GADD45 aracılığı ile de DNA tamirini sağladığını göstermektedir. Daha önce de ifade edildiği gibi, P14^{ARF} geninin, herhangi bir mekanizma ile inaktivasyona uğraması, P14^{ARF}'nin MDM2 üzerindeki baskısının kalkması ve p53 yıkımının artması ile sonuçlanabilir. Bu da hücre siklusu üzerindeki kontrolün kaybı anlamına gelmektedir (28).

P53 ve apoptosis

Çok hücreli organizmalarda, gelişim, doku homeostazisinin korunması ve onkogenetik sürecin engellenmesi açısından apoptosis (programlı hücre ölümü) büyük önem taşır. Radyasyon, büyüme faktörlerinde azalma, onkogen aktivasyonu ve glukokortikoidler gibi bir çok iç/dış etki apoptosise uyabilir. Apoptotik süreçte "effektör" moleküller proteoliz özelliğine sahip *kaspaz* adlı proteinlerdir. Kaspaz aktivasyonu neticesinde hücre yoğunlaşır, membranda balonlaşmalar oluşur ve DNA fragmente olur. Sonunda hücre parçalanır ve çevredeki hücreler tarafından sindirilir (29). Kaspaz aktivasyonu başlıca iki yolla gerçekleşmektedir (30):

1. Hücre yüzeyindeki Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü ailesinin bir üyesi olan Fas (CD95) reseptörlerinin uyarılması: Fas li-

gandı ile uyarı, reseptörün oligomerizasyonuna neden olmakta ve bu da (FADD adlı molekül aracılığı ile) prokaspaz-8'in aktif kaspaz-8'e dönüşümünü sağlamaktadır. Aktif kaspaz-8 de, aktif kaspaz 6 oluşumu ile sonlanan kaspaz çağlayanını harekete geçirmektedir.

2. Mitokondrial membran aralığından sitokrom-c salınması: Sitokrom C, Apaf-1 adlı proteinle birleşerek prokaspaz-9'u aktif kaspaz-9'a çevirmekte, o da aktif kaspaz-6 oluşumu ile sonuçlanan kaspaz çağlayanını harekete geçirmektedir.

P53'ün yukarıda sözü edilen mekanizmaların ikisinde de yer aldığı düşünülmektedir: DNA hasarından sonra aktive olan p53, dış mitokondrial membrandaki Bax adlı proapoptotik proteininin transkripsiyonunu aktive etmektedir; Bax ise mitokondriden sitokrom-c salınmasına ve apoptotik sürecin başlamasına yol açmaktadır. Diğer yandan, p53, CD95 transkripsiyonunu da uyarabilmektedir (30).

Görüldüğü gibi, p53'ün aktive olması hücre üzerinde iki farklı etki gösterebilmektedir: 1) Hücre siklusunun duraklaması; 2) Apoptosis (31). DNA hasarı söz konusu olduğunda bu etkilerden hangisinin ortaya çıkacağı muhtemelen hasarın şiddetine bağlıdır, hasar hafif ise tamirine zaman tanımak için siklus duraklatılmakta; aşırı ise apoptosis tercih edilerek muhtemel bir onkogenetik süreç engellenmektedir.

P53 ve kanser tedavisi

Çeşitli araştırmacılar, p53'ün bir çok tümörde işlev dışı kalmasından yola çıkarak, bu işlevin geri kazanılmasına yönelik (birçoğu henüz deneysel olan) tedavi stratejileri planlamışlardır. Bunların birkaçı aşağıda özetlenmiştir:

1. Replikasyon yeteneği ortadan kaldırılmış adenoviruslar aracılığı ile p53 geninin tümör

hücrelerine verilmesi: İlerlemiş endobronşial küçük hücreli olmayan (*non-small cell*) akciğer kanserli hastalarda tümör içerisine bronkoskopik olarak p53 geni taşıyan adenovirusların verilmesiyle, hastaların önemli bir bölümünde olumlu yanıt alındığı görülmüştür (32).

2. P21 gibi hedef genlerin etkisinden yararlanmak: Daha önce değinildiği gibi p53'ün uyardığı p21, hücre siklusunu duraklatmaktadır. P21 etkisini taklit eden küçük moleküller üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (33).

3. Mutant p53 proteinine yönelik farmakolojik girişimler: Tümörlerde nokta mutasyonuna uğramış işlevsiz p53 anormal bir üç boyutlu yapı kazanmakta ve hücre içinde birikmektedir. P53'e bağlanabilme özelliği olan birçok peptid incelenmiş, bunlardan bazılarının p53'ün DNA'ya bağlanan bölgesini stabilize ederek ona işlevini geri kazandırdığı görülmüştür (34).

4. Sağlam dokuda p53'ün transkripsiyonel etkisinin engellenmesi: Radyasyon, p53'ü uyararak apoptosise yol açmaktadır. Bu da radyoterapi uygulanması sırasında çevre dokuda hasara yol açabilmektedir. Pifithrin- α adlı bir bileşiğin farelere radyasyonun öldürücü etkilerine karşı koruyuculuk kazandırdığı gösterilmiştir. Bu strateji ile klasik kanser tedavisinin yan etkilerinin engellenebileceği düşünülmüştür (35).

5. MDM2 proteinine yönelik girişimler: p53'ün hücre içi düzeyini kontrol altında tutan bir protein olan MDM2 ekspresyonunun, *anti-sense* oligonükleotidler ile azaltılması hedeflenmiştir. Bu yöntemin meme kanserinde *in vivo* etkisi olduğu gösterilmiştir (36).

6. Adenovirüslerin p53'ten yoksun tümör hücrelerinde aşırı çoğalarak sitolitik etki göstermesinden yararlanılması: Aslında burada p53 işlevine herhangi bir müdahale söz konusu değildir. Adenovirüslerin girdikleri hücrede çoğalabilmeleri için p53'ün işlev dır

şı kalması gerekmektedir. Tümör hücrelerinde p53 fonksiyonu ortadan kalktığına göre, bu virüsün tümör içine verilmesi ile (direkt injeksiyon ya da sistemik uygulama) sitoliz sonucunda tümörün küçültülebileceği ümit edilmiştir. Virüsün kendisi de E1B adlı p53'ü bağlayan ve onu nötralize eden bir protein kodlamaktadır. Virüsün genetik olarak modifiye edilmiş (yani E1B kodlamayan) ve dl 1520 (ya da ONYX-015) olarak adlandırılan türünün sağlam dokuda çoğalamayacağı, dolayısıyla tümör seçici olacağı düşünülmüştür. Gerçekten de baş-boyun tümörleri, pankreas ve over kanserlerinde yapılan Faz I-II çalışmalarında, sağlam doku korunurken tümörde kısmi bir nekroz gözlenmiştir. Ancak, tek ajan olarak kullanıldığında adenovirus tedavisinin klinik olarak etkisiz olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, kemoterapi ile kombine edildiğinde, tek başına kemoterapiye göre daha olumlu sonuç vermektedir ⁽³⁷⁾.

Özetle; p53 hücre içinde DNA tamiri, hücre siklusunun duraklatılması ve apoptosisin uyarılması gibi bir çok işlevi üstlenmiş çok yönlü bir proteindir. Bu işlevler esas olarak genomun korunması ve onkogeninin önlenmesi ile ilgili görünmektedir. İnsan tümörlerinde mutasyona en çok uğrayan gen olan p53'ün çeşitli yöntemlerle hücre içi fonksiyonunun "restore" edilmesine yönelik birçok deneysel, bazıları da klinik ortamda devam etmekte olan çalışmalar mevcuttur. Klinik düzeydeki araştırmaların ilk sonuçlarına göre; genel olarak bu uygulamaların hastalar üzerinde belirgin bir toksik etkisi olmadığı, ancak -henüz- dramatik iyileşmeler de sağlanmadığı görülmektedir ⁽³⁸⁾. Yine de bu tür tedavilerin gelecekte konvansiyonel kanser tedavisi ile birlikte (ya da onun yerine) uygulanması beklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Park M: Oncogenes, "The Genetic Basis of Human Cancer, editörler: Vogelstein B, Kinzler KW, McGraw Hill, New York(1998)", sayfa: 205.

2. Fearon ER: Tumor Suppressor Genes, "The Genetic Basis of Human Cancer, editörler: Vogelstein B, Kinzler KW, McGraw Hill, New York (1998)", sayfa 229.
3. Knudson AGJR: Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 68:820 (1971).
4. Linzer DI, Maltzman W, Levine AJ: The SV40 A gene is required for the production of a 54,000 MW cellular tumor antigen. Virology 98: 308 (1979)
5. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Jessup JM, vanTuinen P, Ledbetter DH, Barker DF, Nakamura Y: Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. Science 244:217 (1989)
6. Hainaut P: Tumor-specific mutations in p53: the-acid test. Nat Med 8:21 (2002).
7. On Line Mendelian Inheritance in Man (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>): TUMOR PROTEIN p53; TP53 (191170).
8. Malkin D: The Li-Fraumeni Syndrome, "The Genetic Basis of Human Cancer, editörler: Vogelstein B, Kinzler KW, McGraw Hill, New York(1998)", sayfa: 393.
9. Soengas MA, Capodice P, Polsky D, Mora J, Esteller M, Opitz-Araya X, McCombie R, Herman JG, Gerald WL, Lazebnik YA, Cordon-Cardo C, Lowe SC: Inactivation of the apoptosis effector *Apaf-1* in malignant melanoma. Nature 409:207 (2001).
10. Fodde R, Smits R: A matter of dosage. Science 298: 761 (2002).
11. Venkatachalam S, Tyner SD, Pickering CR, Boley S, Reccio L, French JE, Donehower LA: Is p53 haploinsufficient for tumor suppression? Implications for the p53+/- mouse model in carcinogen testing. Toxicol Pathol 29 Suppl:147 (2001).
12. Blagosklonny MV: p53 from complexity to simplicity: mutant p53 stabilization, gain of function, and dominant-negative effect. FASEB J 14:1901 (2000).
13. Harris CC, Hollstein M: Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. N Engl J Med 329:1318 (1993).
14. Ozturk M: p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. Lancet 338:1356 (1991).
15. Li FP, Fraumeni JF Jr: Soft tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: A familial cancer syndrome? Ann Intern Med 71:747 (1969).
16. Bell, DW, Varley JM, Szydlowski TE, Kang DH, Wahrer DCR, Shannon KE, Lubratovich M, Verselis SJ, Isselbacher KJ, Fraumeni JF, Birch JM, Li FP, Garber JE, Haber DA. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. Science 286: 2528 (1999).
17. IARC TP53 Database (<http://www.iarc.fr/p53>)
18. Andersson S, Rylander E, Strand A, Sallstrom J, Wilander E: The significance of p53 codon 72 polymorphism for the development of cervical adenocarcinomas. Br J Cancer 85:1153 (2001).
19. Levine AJ. P53: The cellular gatekeeper for growth and division. Cell 88:323 (1997).
20. Giaccia AJ, Kastan MB: The complexity of p53 modulation: emerging patterns from divergent signals. Gene Dev 12:2973 (1998).
21. Ryan KM, Phillips AC, Vousden KH: Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein. Curr Opin Cell Biol 13:332 (2001).

P53 Tümör Süpresör Geni

22. Canman CE, Lim DS, Cimprich KA, Taya Y, Tamai K, Sakaguchi K, Appella E, Kastan MB, Siliciano JD: Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53. *Science* 281:1677 (1998).
23. Linke SP, Clarkin KC, DiLeonardo A, Tsou A, Wahl GM: A reversible, p53-dependent G0/G1 cell-cycle arrest induced by ribonucleotide depletion in the absence of detectable DNA damage. *Genes Dev* 10: 934 (1996).
24. Dreyfus DH, Nagasawa M, Kelleher CA, Gelfand EW: Stable expression of Epstein-Barr virus BZLF-1-encoded ZEBRA protein activates p53-dependent transcription in human Jurkat T-lymphoblastoid cells. *Blood* 96:625 (2000).
25. Kamijo T, Weber JD, Zambetti G, Zindy F, Roussel MF, Sherr CJ: Functional and physical interactions of the ARF tumor suppressor with p53 AND Mdm2. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:8292 (1998).
26. El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu PE, Levy DB, Parsons, R, Trent JM, Lin D, Mercewr WE, Kinzler KW, Vogelstein B. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 75:817 (1993).
27. Chin PL, Momand J, Pfcifer GP: In vivo evidence for binding of p53 to consensus binding sites in the p21 and GADD45 genes in response to ionizing radiation. *Oncogene* 15:87 (1997).
28. Rocco JW, Sidransky D: p16(MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression. *Exp Cell Res* 264:42 (2001).
29. Rudin CM, Thompson CB: Apoptosis and cancer: "The Genetic Basis of Human Cancer, editörler: Vogelstein B, Kinzler KW, McGraw Hill, New York(1998)", sayfa: 193.
30. Zömig M, Hueber A-O, Baum W, Evan G: Apoptosis regulators and their role in tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 1551: F1-F37 (2001).
31. Woods DB, Vousden KH: Regulation of p53 function. *Exp Cell Res* 264:56 (2001).
32. Weill D, Mack M, Roth J, Swisher S, Proksch S, Merritt J, Nemunaitis J: Adenoviral-mediated p53 gene transfer to non-small cell lung cancer through endobronchial injection. *Chest* 118:966 (2000).
33. Land DP, Lain S: Therapeutic exploitation of the p53 pathway. *Trends Mol Med* 4(Suppl):38-S42 (2002).
34. Foster BA: Pharmacological rescue of mutant p53 conformation and function. *Science* 286: 2507 (1999).
35. Komarov PG, Komarova EA, Kondratov RV, Christov-Tselkov K, Coon JS, Chernov MV, Gudkov AV: A chemical inhibitor of p53 that protects mice from the side effects of cancer therapy. *Science* 285:1733 (1999).
36. Wang H, Nan L, Yu D, Agrawal S, Zhang R: Antisense anti-MDM2 oligonucleotides as a novel therapeutic approach to human breast cancer: in vitro and in vivo activities and mechanisms. *Clin Cancer Res* 7: 3613 (2001).
37. Heise C, Kirn DH: Replication-selective adenoviruses as oncolytic agents. *J Clin Invest* 105:847 (2000).
38. Hemminki A: From molecular changes to customised therapy. *Eur J Cancer* 38:333 (2001).