SCIENTIFIC-RESEARCH JOURNAL OF

SHIFA MEDICAL SCIENCES

Semiannual Volume 1, Issue 2 | 2026 Pages 88- 93

The Role of the TP53 Gene in Apoptosis and Tumor Suppression

Aminullah Hamdard*[1], Hamid Mohammadi[2]

1-Department of Para clinics, Faculty of Curative Medicine, Shifa University, 2-Department of clinics, Faculty of Curative Medicine, Shifa University

* **Correspondence Address**: Aminullah Hamdard | **Email:** aminullahhamdard0099@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: 1405/04/22

Accepted: 1405/06/10

DOI: —

KEYWORDS

TP53 Gene, p53 Protein, Apoptosis, Tumor Suppression, DNA Damage, Mutation, Cancer.

ABSTRACT

Introduction: TP53 is an important tumor suppressor gene that plays a vital role in maintaining DNA stability, regulating cell growth, and preventing cancerous transformations in the human body. This review article examines the identification and description of the TP53 gene, the function of the p53 protein, mutation, DNA damage, apoptosis, the mechanism of apoptosis, cancer, and their interrelationship. The findings indicate that TP53 is a fundamental component of cellular regulation, and its dysfunction or disruption is considered one of the major causes of cancer development.

Method: The research methodology involved a systematic and organized search based on key terms in scientific databases such, as well as various reliable scientific articles. Through this approach, original research articles, review papers, and analytical studies were examined.

Result and conclosion: In many cancers, the activity of the TP53 gene is lost or altered, leading to uncontrolled and abnormal cellular proliferation. To better understand this issue, it is necessary to investigate the functional mechanisms of TP53 and its abnormalities. This study is important because it contributes to understanding the fundamental causes of cancer, assists in discovering new therapeutic approaches, and has practical value for students of biology and medicine. Knowledge about TP53 function not only improves the understanding of cancer biology but also provides an important foundation for the development of novel therapeutic strategies. Therefore, the study of the TP53 gene holds special significance in modern medicine and cancer research.

Correspondence Address:
Aminullah Hamdard, Department of Para clinics, Faculty of Curative Medicine, Shifa University

aminullahhamdad0099@gmail.com
+93 78 547 6917

مجله علمی- تحقیقی علوم طبی شفاء

د شفاء طبي علومو علمي -څېړنيز ژورنال

دو فصلنامه | دوره اول ، شماره دوم | سال ۱۴۰۵ هـ.ش | صفحات ۸۸- ۹۳

د TP53 جين رول په اپوپتوز او د تومور په مخنيوي کې

امين الله همدرد[۱]*، حامد محمدی[۲]

۱-پاراکلينيک ډيپارتمنت ،طب معالجوی پوهنځی ، شفاء پوهنتون ،کابل ، افغانستان ، ۲-کلينيک ډيپارټمنټ ، طب معالجوی پوهنځی ، شفاء پوهنتون ،کابل ، افغانستان.

* نويسنده مسئول : امين الله همدرد | ايميل : aminullahhamdard0099@gmail.com

اطلاعات مقاله

تاريخ دريافت : ۱٤۰۵/۰٤/۲۲

تاريخ پذيرش : ۱٤۰۵/۰٦/۱۰

DOI:

کلمات کليدی

- TP53جين
- p53پروټين
- اپوپتوز (د حجرې منظم شوی مرګ)
- د تومور مخنيوی
- د DNA زيان
- ميوتيشن (جنی بدلون) اوسرطان

چکيده

مقدمه: TP53 يو مهم تومور مخنيوی کوونکی (Tumor Suppressor) جين دی چې د DNA ثبات ساتلو ، د حجروي دوري تنظيم ، د DNA زيانونو ترميم او اپوپتوز (Programmed Cell Death) په کنټرول کې اساسي رول لري. دا جين p53 پروټين توليدوي چې د جينوم ساتونکی (Guardian of the Genome) په نوم پېژندل کېږي . p53 د DNA زيان، اکسيډېټيف فشار او نورو حجروي فشارونو په وړاندې د دفاعي غبرګونونو تنظيم کوي. د TP53 موټيشنونه د ګڼ شمېر سرطانونو له رامنځته کېدو او پرمختګ سره تړاو لري.

ميتود او روش‌ها: د دې مروري مقالې موخه د اپوپتوز او تومور مخنيوي په بهير کې د TP53/p53 د رول ارزونه ده. دا مقاله د Narrative Reviewپه بڼه ترسره شوې ده. اړوند معلومات د PubMed ، Google Scholarاو Web of Scienceډيټابېسونو څخه راټول شوي دي. د ۲۰۰۰–۲۰۲۵کلونو پورې خپرې شوې انګليسي ژبې مروري او اصلي څېړنيزې مقالې د موضوع د تړاو او علمي اعتبار پر بنسټ انتخاب شوې او غير اړوند سرچينې لرې شوېې دی.

نتيجه گيری: د ادبياتو ارزونه ښيي چې p53 د p21 ، BAXاو PUMA په څېر جينونو د فعالولو له لارې د حجروي دوري تنظيم، د DNA ترميم او اپوپتوز کنټرولوي.که د DNA زيان د ترميم وړ نه وي، p53 اپوپتوز لارې فعالوي ترڅو زيانمنې حجرې له منځه يوسي. مونډنې څرګندوي چې د TP53 موټيشنونه د حجروي ودې د کنټرول له لاسه ورکولو، جنيټيکي بې‌ثباتي او تومور جوړېدو سره تړاو لري. همدارنګه MDM2 او Human Papillomavirus (HPV)د p53 فعاليت کمزوری کولی شي.

پايلې ښيي چې TP53/p53 د جينوم د ساتنې، اپوپتوز د تنظيم او تومور مخنيوي لپاره يو مهم ماليکولي فکتور دی. د دې جين د فعاليت او موټيشنونو ښه پوهه د سرطان د تشخيص، مخنيوي او هدفمندې درملنې په پراختيا کې ارزښتناک رول لري.

مقدمه

سرطان د نړۍ له مهمو روغتیايي ستونزو څخه ګڼل کېږي او د مړینې له مخکښو لاملونو څخه دی. د سرطان د رامنځته کېدو او پرمختګ یو مهم ځانګړتیا د حجروي دورې (Cell Cycle) د تنظیم د میکانیزمونو ګډوډي ده. په نورمالو شرایطو کې د حجروي دورې پرمختګ د ځانګړو تنظیموونکو جینونو، پروټینونو او سیګنال لېږدونکو لارو له خوا په دقیق ډول کنټرولېږي ترڅو حجرو وده، تکثر او وېش په منظمه توګه ترسره شي. دغه تنظیمي میکانیزمونه د جینومي ثبات د ساتنې، د جنټیکي تېروتنو د مخنیوي او د نسجونو د نورمال فعالیت لپاره حیاتي ارزښت لري. کله چې دغه کنټرولي سیستمونه زیانمن شي، حجرې د غیرطبیعي ودې او دوامدار وېش وړتیا ترلاسه کوي چې په پایله کې د تومورونو د رامنځته کېدو او سرطان د پرمختګ لامل ګرځي. له همدې امله د حجروي دورې د تنظیموونکو فکتورونو مطالعه د سرطان د بیولوژۍ د پوهېدو لپاره بنسټیز اهمیت لري.(1)۔

د جینوم د بشپړتیا د ساتلو لپاره حجرې DNA (Deoxyribonucleic Acid) د زیان د ځواب (DNA Damage Response; DDR) له پېچلو او محافظتي لارو څخه ګټه اخلي. دغه لارې د DNA زیان پېژني، د حجروي دورې پرمختګ لنډمهال دروي او د DNA د ترمیم پروسې فعالوي. د حجروي دورې بېلابېل چیک پواینټونه د څارنې د میکانیزمونو په توګه عمل کوي ترڅو د جنټیکي تېروتنو د راټولېدو مخه ونیسي. که زیان په بریالیتوب سره ترمیم شي، حجره بېرته نورمال فعالیت ته ستنېږي، خو که زیان شدید او سخت وي نو حجره د اپوپټوز (Programmed Cell Death تنظیم شوی حجروی مړینه یا حجروي زړښت Cellular Senescence) لوري ته سوق کېږي. د دغو محافظتي میکانیزمونو ګډوډي د جینومي بې‌ثباتۍ، د میوټېشنونو د زیاتوالي او د سرطاني حجرو د بقا لپاره مناسب شرایط برابروي. له همدې امله د DNA د زیان د ځواب سیستم د سرطان د مخنیوي یو مهم دفاعي خنډ ګڼل کېږي. (۲).

د دغو محافظتي لارو په منځ کې TP53 (Tumor Protein 53) یو له مهمو تومور مخنیوي (Tumor Suppressor) جینونو څخه دی چې د کروموزوم 17p13.1 په سیمه کې موقعیت لري. دا جین د **p53** په نوم ۳۹۳ امینو اسید لرونکی فاسفوپروټین تولیدوي چې د DNA زیان، اکسیداتیف فشار، هایپوکسیا او نورو حجروي فشارونو په وړاندې د ځواب مرکزي تنظیموونکی ګڼل کېږي p53. د ګڼ شمېر هدف جینونو د بیان د تنظیم له لارې د حجروي دورې پرمختګ، د DNA ترمیم، اپوپټوز او میتابولیکو لارو په کنټرول کې برخه اخلي. د جینومي ثبات په ساتنه کې د دې مهم رول له امله p53 د Guardian of the Genome (د جینوم ساتونکی) په نوم مشهور شوی دی. د TP53 عادي فعالیت د جنټیکي زیانونو د راټولېدو مخه نیسي او د سرطاني بدلونونو پر وړاندې د حجرې د دفاعي میکانیزم یوه اساسي برخه جوړوي. (۳).

کله چې حجره د DNA له زیان سره مخ شي، p53 فعالېږي او د زیان د کچې او نوعیت له مخې مناسب ځواب تنظیموي. د p53 له مهمو دندو څخه یوه د p21 په څېر جینونو فعالول دي چې د حجروي دورې لنډمهالی بندښت رامنځته کوي او حجرې ته د DNA د ترمیم فرصت ورکوي. که چیرې زیان ترمیم شي، حجره بېرته نورمال دورې ته داخله کېږي. خو که زیان شدید او نه جبرانېدونکی وي، p53 د BAX (BCL-2 Associated X-protein)، PUMA (p53 Upregulated Modulator of Apoptosis) او نورو پرواپوپټوټیک فکتورونو د فعالولو له لارې د اپوپټوز لاره هڅوي. سربېره پر دې، p53 د حجروي زړښت (Senescence) په تنظیم کې هم مهم رول لري چې د زیانمنو حجرو د دوامدار تکثر مخه نیسي. له همدې امله p53 د حجرې د بقا او مړینې ترمنځ د تصمیم نیونې یو مهم تنظیموونکی ګڼل کېږي او د سرطان د مخنیوي لپاره حیاتي ارزښت لري.(4).

TP53 د انسان په سرطانونو کې تر ټولو ډېر بدلون موندونکی (Mutated) تومور مخنیوی کوونکی جین ګڼل کېږي. د دې جین بدلونونه په بېلابېلو ډولونو لکه missense mutations (مسنس بدلون؛ د امینواسید بدلون)، nonsense mutations (نانسنس بدلون؛ د پروټین د جوړېدو د درېدو بدلون)، frameshift mutations (د چوکاټ بدلون) او loss of heterozygosity (LOH) (د هیټروزایګوسیټي له منځه تګ) کې لیدل شوي دي. د راپورونو له مخې، missense mutations (د TP53 د ټولو بدلونونو شاوخوا ۷۰–۸۰ سلنه جوړوي او زیاتره د DNA-binding domain په سیمه کې رامنځته کېږي. دغه بدلونونه د p53 نورمال فعالیت کمزوری کوي او حجرې ته اجازه ورکوي چې د DNA د زیانونو له شتون سره سره وده او وېش ته دوام ورکړي. په ځینو مواردو کې بدلون موندلی p53 نه یوازې خپل محافظتي فعالیت له لاسه ورکوي، بلکې د Gain-of-Function (د نوې/زیاتې وظیفې ترلاسه کول) اغېزو له لارې د تومور د ودې، میټاستاز او درملیز مقاومت په زیاتوالي کې هم ونډه اخلي. د TP53 بدلونونه په ګڼو سرطانونو لکه د سینې سرطان، د کولمو سرطان، د سږو سرطان، د ځیګر سرطان او د سر او غاړې په سرطانونو کې په لوړه کچه راپور شوي دي. سره له دې چې د TP53 او p53 په اړه پراخې څېړنې ترسره شوې دي، لا هم د DNA د زیان د ځواب، د اپوپټوز د تنظیم، د TP53 د بېلابېلو میوټېشنونو د بیولوژیکي اغېزو او د سرطان په پرمختګ کې د هغوی د دقیق رول په اړه ځینې مهمې پوښتنې پاتې دي. د پخوانیو مطالعاتو ډېری برخه پر ځانګړو مالیکولي میکانیزمونو یا ځانګړو سرطانونو متمرکزه وه، خو د TP53 د جوړښت، فعالیت، د DNA د زیان ځواب، اپوپټوز او د میوټېشنونو د پایلو جامع ارزونه لا هم علمي ارزښت لري. له همدې امله د دې مروري مقالې موخه د TP53 جین د جوړښت او فعالیت ارزونه، د p53 پروټین د بیولوژیکي رول تشریح، د DNA د زیان د ځواب او اپوپټوز په بهیر کې د p53 د ونډې تحلیل، د TP53 د میوټېشنونو مهم ډولونه او اغېزې بیانول، او د سرطان په رامنځته کېدو او پرمختګ کې د دې جین اهمیت روښانه کول دي. دغه مقاله هڅه کوي چې د TP53 اړوند اوسني علمي معلومات په منظم او هر اړخیز ډول راټول

او تحلیل کړي او د راتلونکو څېړنو لپاره د بحث مناسب بنسټ برابر کړي. (٦).

مواد او میتودونه

دا څېړنه د (Narrative Review) روایتي مروري څېړنې له ډول څخه ده چې موخه یې د TP53 جین او p53 پروټین د جوړښت، بیولوژیکي دندو، د اپوپتوز او د سرطان په رامنځته کېدو او پرمختګ کې د هغوی د رول ارزونه ده. د لټون اصلي سرچینې PubMed، Web of Science، Science Direct او Google Scholar وې. د معلوماتو د راټولولو لپاره د لاندې کلیدي کلمو او د هغوی د ترکیبونو څخه استفاده وشوه.(TP53 Gene, (د p53 پروټین) p53 Protein, Tumor Suppressor Gene(د تومور مخنیوی کوونکی جین) د حجروي دورې تنظیم (Cell Cycle Regulation) ، د DNA(د زیان ځواب) DNA Damage Response ، Apoptosis (د حجرې برنامه شوې مرګ)، د TP53 Mutation (TP53جین بدلون)، Cancer Biology د (سرطان بیولوژي)، Tumor Progression د (تومور پرمختګ).

د سرچینو د شاملولو معیارونه عبارت وو له: (۱) په انګلیسي ژبه خپرې شوې مقالې؛ (۲) د TP53/p53 ، اپوپتوز او سرطان له موضوعاتو سره مستقیم تړاو؛ (۳) د معتبره او علمي ارزونې (Peer-reviewed) لرونکو ژورنالونو مقالې؛ او (۴) هغه څېړنیزې او مروري مقالې چې د موضوع په اړه کافي علمي معلومات وړاندې کوي. د حذف معیارونه عبارت وو له: (۱) تکراري مقالو؛ (۲) د موضوع سره غیرمستقیم تړاو لرونکو سرچینو؛ (۳) لنډو کنفرانسي خلاصو (Abstracts) او غیرعلمي ویبپاڼو؛ او (۴) هغو مقالو چې بشپړ متن یې د لاسرسي وړ نه و.

د لومړني لټون په پایله کې شاوخوا ۴۹ سرچینې وموندل شوې. له تکراري او غیر اړوندو مقالو د حذف وروسته ۳۵ مقالې د بشپړې ارزونې لپاره وټاکل شوې، چې په پای کې ۱۷علمي مقالې او معتبرې مروري سرچینې د دې مقالې په وروستي تحلیل کې شاملې شوې.

د سرچینو د کیفیت د ارزونې لپاره د ژورنال اعتبار، د مقالې علمي ارزښت، د استنادونو شمېر، د څېړنې میتودولوژي او د موضوع سره د تړاو کچه په پام کې ونیول شوه. ترلاسه شوې سرچینې د تکرار او علمي اعتبار له پلوه د نورو ډېټابېسونو له سرچینو سره پرتله او تایید شوې.

راټول شوي معلومات د Content Analysis(د محتوا تحلیل)میتود په کارولو سره تحلیل شول. د هرې سرچینې اړوند معلومات استخراج، طبقه‌بندي او د موضوعي محورونو پر بنسټ تنظیم شول. د تحلیل اصلي برخې د TP53 جین جوړښت، د p53 پروټین دندې، د حجرې د دورې تنظیم، د DNA د زیان ځواب(DNA Damage Response) ، د اپوپتوز میکانیزمونه، د TP53 جین جهشونه او د سرطان له بېلابېلو ډولونو سره د هغوی اړیکې وې. په پای کې د بېلابېلو مطالعاتو موندنې سره یوځای او په تحلیلي بڼه وړاندې شوې.

نتایج او بحث

د TP53 جین نورمال وظیفه

TP53یو مهم Tumor Suppressor Gene(د پروټین لنډوونکي بدلونونه)دی چې د p53 پروټین د جوړېدو لپاره جنیټیکي معلومات برابروي p53 د حجروي فشارونو، په ځانګړي ډول د DNA د زیان، اونکوژنیک فشار او نورو زیانمنو شرایطو په وړاندې د حجرې د غبرګون مهم تنظیموونکی دی. د p53 فعالېدل د هغو جینونو د تنظیم سبب کېږي چې د حجرې د دوران درول، د DNA ترمیم، زړښت (senescence) او apoptosis په څېر پروسې کنټرولوي. له همدې امله p53 د جینومي ثبات په ساتلو او د غیرنورمالو حجرو د ودې په مخنیوي کې مهم رول لري. کله چې DNA زیانمن شي، p53کولی شي د حجرې دوران موقتي ودروي، څو حجرې ته د DNA د ترمیم لپاره وخت برابر شي. که DNA په بریالیتوب سره ترمیم شي، حجره بېرته عادي فعالیت ته ستنېدای شي؛ خو که زیان شدید او نه‌جبرانېدونکی وي، p53د apoptosis یا نورو حجروي مړینې اړوندو میکانیزمونو په فعالولو کې مرسته کوي. په دې توګه، p53د زیانمنو جنیټیکي معلوماتو د راتلونکو حجرو ته د انتقال احتمال کموي. د p53 فعالیت د MDM2 په څېر تنظیموونکو پروټینونو له خوا هم کنټرولېږي. په نورمال حالت کې MDM2 د p53 کچه تنظیموي او د هغه په تخریب کې مرسته کوي، خو د حجروي فشار په وخت کې p53 ثبات مومي او فعالېږي. د p53–MDM2 تنظیمي سیستم ګډوډي د سرطان په رامنځته کېدو کې مهمه ونډه لرلای شي (۷).

د TP53 میوټېشنونه

TP53د انسان په سرطانونو کې تر ټولو ډېر میوټېشن لرونکو جینونو له ډلې څخه دی. د سرطانونو په شاوخوا نیمایي کې د TP53 جین میوټېشنونه لیدل کېږي، که څه هم د میوټېشن کچه د سرطان د ډول له مخې توپیر لري. ډېری سرطان‌اړوند TP53 میوټېشنونه د missense mutations له ډلې څخه دي، چې د p53 پروټین په amino-acid sequence کې بدلون رامنځته کوي. ډېری دا میوټېشنونه د DNA-binding domain په برخه کې، په ځانګړي ډول په exons 5–8کې، متمرکز دي. د TP53 میوټېشنونه یوازې missense mutations ته محدود نه دي؛ بلکې truncating mutations (د پروټین لنډوونکي بدلونونه)، insertions/deletions(داخلېدنې/حذفېدنې) او allelic loss (د الیل له منځه تګ) بېلابېل ډولونه هم لیدل کېږي. د دې میوټېشنونو اغېزه د میوټېشن د موقعیت او ډول پورې تړلې وي. ځینې میوټېشنونه د p53 د DNA سره د تړلو وړتیا کموي، ځینې د پروټین جوړښت ګډوډوي، او ځینې نور د p53 د tetramer جوړېدو یا د (انتخاب شوی جین) target genes د فعالولو وړتیا اغېزمنوي. ځینې ځانګړي TP53 میوټېشنونه د چاپېریالي carcinogens (د سرطان رامنځته کوونکي عوامل) سره د مخامخ کېدو له تاریخ سره هم تړاو لري. د بېلګې په توګه، د aflatoxin B1 ، د تنباکو د لوګي او UV radiation

له امله د DNA زيان کولی شي د ځانګړو mutation patterns (د بدلونونو بڼې) په رامنځته کېدو کې ونډه ولري. همدارنګه germline TP53 mutations(د TP53 جرملاين بدلونونه) د Li-Fraumeni syndrome(د لي-فراوميني سنډروم) سره تړاو لري، چې د سرطان د لوړ ارثي خطر يوه ناروغي ده. (۸).

د TP53 Gene مهم Functional Domains (فعاله برخې)

p53يو څو برخې لرونکی پروټين دی چې بېلابېلې functional domains لري او هره برخه ځانګړې وظيفه ترسره کوي. د p53 مهمې برخې عبارت دي له د انتقال-فعالولو برخه(transactivation domain)، د پرولين بډايه سيمه (proline-rich region)، د DNA سره د نښلېدو برخه (DNA-binding domain)، د ټيټرامر جوړونې برخه (tetramerization domain) او د-C پای تنظيمونکې سيمه (C-terminal regulatory region). (9).

DNA-binding domain (د DNA سره د نښلېدو برخه): DNA-binding domain د p53 له مهمو برخو څخه دی، ځکه p53 د همدې برخې له لارې د ځانګړو DNA sequences سره تعامل کوي او د target genes transcription (د انتخاب شوی جين دوه چنده کيدل) تنظيموي. د دې برخې ميوټېشنونه کولی شي د p53 د DNA-binding وړتيا کمه يا له منځه يوسي، چې په پايله کې د cell-cycle arrest ، DNA repair او apoptosis اړوند جينونه په سمه توګه نه فعالېږي

Tetramerization domain (د ټيټرامر جوړونې برخه): p53په فعال حالت کې عموماً د tetramer په بڼه فعاليت کوي Tetramerization د p53 د پروټينونو د يوځای کېدو پروسه ده چې د فعال transcription factor د جوړېدو لپاره مهمه ده. د دې برخې بدلونونه کولی شي د p53 د فعال کمپلکس جوړېدل ګډوډ کړي او د tumor-suppressive (د تومور مخنيوی کوونکی) فعاليت کم کړي.

N-terminal/transactivation region (د-N پای/انتقال، فعالولو سيمه): د p53 N-terminal برخه د transcriptional activation (د جين د نقل فعالول) لپاره مهمه ده او د مختلفو تنظيمونکو پروټينونو سره تعامل کوي. د دې برخې له لارې p53 د خپلو target genes فعاليت تنظيموي. له همدې امله د دې برخې اختلال هم د p53 د نورمال حجروي فعاليت پر وړاندې اغېز لرلای شي.(10 ,8).

د حجرو د له منځه وړلو لارې

حجرې د بېلابېلو ميکانيزمونو له لارې له منځه ځي، چې apoptosis او necrosis يې دوه مهم ډولونه دي. Necrosis عموماً د شديد حجروي زيان له امله رامنځته کېږي او د حجروي غشا د بشپړتيا له منځه تلو، د حجې پړسېدو او د حجروي محتوياتو د بهر وتلو سره مل وي، چې د التهاب سبب کېدای شي. برعکس، apoptosis يو منظم او programmed cell death دی چې د حجرې د کنټرول شوې له منځه وړلو سبب کېږي. په apoptosis کې chromatin condensation (د کروماتين تراکم)، DNA fragmentation(د DNA ټوټه کېدل)، د حجرې کوچنی کېدل او د apoptotic bodies جوړېدل رامنځته کېږي. دا apoptotic bodies وروسته د phagocytic حجرو له خوا له منځه وړل کېږي او عموماً د necrosis په پرتله د پام وړ التهاب نه رامنځته کوي. Apoptosis څو مهمې لارې لري. په extrinsic pathway کې death receptors د caspase-8 د فعالېدو سبب کېږي. په intrinsic pathway کې حجروي فشار، په ځانګړې ډول mitochondrial stress ، د mitochondria د apoptotic proteins د خوشې کېدو او د caspase-9 د فعالېدو سبب کېږي. د cytotoxic lymphocytes له خوا د granzyme B pathway هم د هدف حجرو د apoptosis په القا کې ونډه لري. دغه لارې په پای کې د executioner caspases، په ځانګړې ډول caspase-3 او caspase-7 ، د فعالېدو له لارې د apoptosis اصلي پړاو ته داخلېږي. Mitochondria په intrinsic apoptosis کې مهم رول لري. د mitochondrial outer membrane permeabilization(د ميتوکونډريا د بهرنۍ غشا نفوذپذير کېدل) وروسته د cytochrome او ځينې نور pro-apoptotic عوامل خوشې کېږي چې د apoptotic signaling په فعالېدو کې مرسته کوي. د دې پروسې تنظيم د BCL-2 family پروټينونو له خوا کېږي. (۶, ۱۱).

د TP53 جين رول په سرطان کې

د p53 له مهمو tumor-suppressive فعاليتونو څخه يو د cell-cycle arrest رامنځته کول دي. کله چې DNA زيانمن شي، p53 د CDKN1A/p21 په څېر target genes فعالولای شي p21 د cyclin-dependent kinases فعاليت محدودوي او د حجرې د دوران په درولو کې مرسته کوي. په دې توګه حجرې ته وخت برابرېږي چې DNA ترميم کړي. p53 د DNA repair له پروسو سره هم اړيکه لري .p53 د ځينو هغو جينونو transcription تنظيموي چې د DNA د زيان د پېژندلو، ترميم او د جينومي ثبات په ساتلو کې برخه لري. له همدې امله د p53 د فعاليت له منځه تلو سره حجرې کولی شي زيانمن DNA وساتي او دغه جنيټيکي بې‌ثباتي د سرطان د پرمختګ لپاره زمينه برابره کړي. که زيان ترميم نه شي، p53 کولی شي د apoptosis ، senescence او نورو cell-fate pathways په فعالولو کې برخه واخلي. له همدې امله د p53 فعاليت يوازې د cell-cycle arrest پورې محدود نه دی، بلکې د DNA د زيان د شدت او حجروي شرايطو له مخې د حجرې د برخليک په ټاکلو کې هم ونډه لري.(12).

p53د DNA د شديد يا نه‌جبرانېدونکي زيان په وړاندې د apoptosis د فعالولو له مهمو تنظيمونکو څخه دی. د p53 فعالېدل د BAX ، PUMA او NOXA په څېر pro-apoptotic genes د تنظيم سبب کېدای شي. دغه عوامل د mitochondrial apoptotic pathway په فعالېدو کې مرسته کوي او په پای کې د caspase cascade د فعالېدو او د حجرې د کنټرول شوې مړينې لامل کېږي. په دې توګه د p53 له نظره د DNA د زيان په وړاندې

د حجرې غبرګون په ساده ډول په دوه پړاوونو کې تشریح کېدای شي: که زیان د ترمیم وړ وي، cell-cycle arrest او DNA repair ته زمینه برابروي؛ او که زیان د ترمیم وړ نه وي، د apoptosis په څېر د حجرې د له منځه وړلو لارې فعالېدای شي. دا میکانیزم د زیانمنو حجرو د بقا او تکثیر د مخنیوي لپاره مهم دی(13,14).

ځینې ویروسونه هم p53 غیر فعالوي. د Human Papillomavirus Infection یا HPV ویروس د رحم د غاړې او ځینو د سر او غاړې سرطانونو مهم سبب ګڼل کېږي. دا ویروس د E6 په نوم پروټین جوړوي E6 protein د p53 تخریبوي او حجره د سرطان پر لور سوق کوي. MDM2 یو بل مهم پروټین دی چې د p53 فعالیت کمزوری کوي. کله چې MDM2 زیات تولید شي، p53 بې‌ثباته کېږي او خپل فعالیت له لاسه ورکوي. د MDM2 amplification (د MDM2 جین زیاتوالی) یا زیاتوالي حالت په Osteosarcoma (د هډوکو سرطان) او ځینو دماغي تومورونو کې لیدل کېږي. په ځینو Leukemia (د وینې سرطان) ګانو کې د ناروغۍ د تشخیص پر وخت TP53 تغیرات کم وي، خو د ناروغۍ د پرمختګ یا درملنې وروسته زیاتېږي دا حالت ښيي چې سرطان د وخت په تېرېدو سره لا زیات خطرناک او مقاوم کېږي. TP53 په عادي حالت کې Tumor Suppressor بلل کېږي Tumor suppressor. هغه جین ته ویل کېږي چې د سرطان د جوړېدو مخه نیسي. خو کله ناکله mutant p53 یوازې غیر فعال نه وي، بلکې نوې خطرناکې دندې هم ترلاسه کوي. دې حالت ته Gain-of-function mutation (د نوې/زیاتې وظیفې بدلون) ویل کېږي. په دې حالت کې خراب p53 د Oncogene په څېر عمل کوي Oncogene هغه جین دی چې د سرطان د ودې او پرمختګ سبب ګرځي. د همدې مهم رول له امله TP53 د سرطان د درملنې یو اساسي هدف ګڼل کېږي. ساینسپوهان هڅه کوي چې mutant p53 بېرته فعال کړي یا د هغه زیانمنې اغېزې مهار کړي ترڅو د سرطان پرمختګ کنټرول شي TP53 . یوازې په سرطان کې مهم نه دی، بلکې په ځینو غیر سرطاني ناروغیو کې هم رول لري. په Bone Marrow Failure Syndrome (د هډوکي مغز ناکامۍ سنډروم) کې کله چې p53 ډېر فعال پاتې شي، د هډوکي مغز حجرې زیان ویني او د وینې د حجرو تولید کمېږي(15).

د تومور او TP53 Gene ترمنځ اړیکه

Tumor هغه غیرنورمال حجروي وده ده چې د حجرو د تکثیر او مړینې د نورمال کنټرول د ګډوډېدو له امله رامنځته کېږي. تومورونه benign او malignant ډولونه لري؛ malignant tumors د شاوخوا نسجونو د یرغل او د بدن نورو برخو ته د خپرېدو وړتیا لري. TP53 د tumor suppression په سیستم کې مهم رول لري، ځکه p53 د DNA زیان، حجروي فشار او oncogenic signals (د سرطانزېږوونکو سیګنالونو) په وړاندې د حجرې د غبرګون تنظیم کوي. کله چې TP53 میوټېشن وکړي او د p53 tumor-suppressive فعالیت کم شي، حجرې کولی شي د DNA زیان سره سره تکثیر ته دوام ورکړي. دا حالت د جنیټیکي بې‌ثباتۍ د زیاتېدو او د tumor development لپاره د مناسب چاپېریال په رامنځته کېدو کې مرسته کوي(16).

په همدې دلیل، د TP53 د فعالیت له لاسه ورکول د سرطان د رامنځته کېدو او پرمختګ له مهمو molecular events څخه ګڼل کېږي. خو باید په علمي ډول یادونه وشي چې TP53 mutation په یوازې ځان د ټولو سرطانونو یوازینی علت نه دی؛ سرطان یو څو مرحله‌ییز او څو فکتوري بهیر دی چې په کې د ګڼو جینونو، حجروي pathways او چاپېریالي عواملو ګډ رول شامل دی. د TP53 میوټېشنونو فریکونسي د سرطان د ډول له مخې د پام وړ توپیر لري. په ځینو سرطانونو کې TP53 alterations ډېر عام دي، په داسې حال کې چې په نورو کې یې کچه ټیټه وي. د مثال په توګه، high-grade serous ovarian carcinoma (د تخمدان لوړدرجه سیرس کارسینوما) کې TP53 alterations (بدلونونه) ډېرعام دي، په داسې حال کې چې د ځینو نورو سرطانونو په ډولونو کې د TP53 میوټېشن کچه ټیټه وي. د TP53 mutation موجودیت د سرطان د molecular characteristics له ډلې څخه دی او په ځینو سرطانونو کې د ناروغۍ د ځانګړتیاوو، درملنې ته د غبرګون سره تړاو ښودل شوی، خو دا اړیکه د سرطان د ډول، mutation type، د ناروغۍ مرحلې او نورو molecular factors له مخې توپیر کوي. له همدې امله باید د TP53 mutation د هر سرطان لپاره په جلا ډول تفسیر شي(17).

د p53 د tumor-suppressive فعالیت له منځه تلل یوازې د TP53 mutation له لارې نه رامنځته کېږي. د p53 signaling pathway نور تنظیموونکي هم د سرطان په پرمختګ کې مهم دي. Human papillomavirus (HPV) د E6 پروټین له لارې د p53 د فعالیت په کمولو کې رول لري. د لوړ خطر HPV ډولونو E6 پروټین د p53 د تخریب پروسه هڅوي، چې په پایله کې د حجرې د tumor-suppressive response کمزوری کېږي. بل مهم تنظیموونکی MDM2 دی MDM2. د p53 له مهمو منفي تنظیموونکو څخه دی او د p53 د ubiquitination (یوبیکویټین نښلول) او proteasomal degradation (د پروتیزوم له لارې تجزیه) په تنظیم کې برخه لري. کله چې د MDM2 فعالیت یا expression غیرنورمال زیات شي، د p53 tumor-suppressive فعالیت کمېدای شي. له همدې امله، حتی په هغو سرطانونو کې چې TP53 جین مستقیم mutation نه لري، د p53 pathway اختلال د سرطان د ودې لپاره مهم کېدای شي.

د TP53 او سرطان درملنې اړیکه

د TP53/p53 pathway د سرطان د درملنې لپاره د څېړنې مهم هدف پاتې شوی دی. د څېړنو یوه برخه د mutant p53 د فعالیت د بدلولو یا د wild-type p53 فعالیت د بېرته راګرځولو پر لارو تمرکز کوي. بله برخه د MDM2/MDM4 په څېر تنظیموونکو د مهارولو او د p53 pathway د فعالولو لارې ارزوي. خو د دې برخې په اړه باید له قوي درملنیزو ادعاوو څخه ډډه وشي. د p53 پر بنسټ ګڼې درملنیزې لارې لا هم د preclinical studies یا clinical trials په پړاوونو کې دي، او د p53 pathway هدف

ګرځوونکي لارې لا د ټولو سرطانونو لپاره د معمول او ثابتي درملنې په توګه نه شي وړاندې کېدای. د ۲۰۲٦ يوې تازه Review مقالې هم څرګندوي چې د p53 په نښه کوونکې څو نوې درملنيزې لارې رامنځته شوې دي، خو د ډېرو لارو کلينيکي پرمختګ لا روان دی. (13)

محدوديتونه

دا څېړنه د کتابتوني او مروري ميتود پر بنسټ ترسره شوې ده، نو پايلې يې د خپرو شويو علمي مقالو او معتبرو سرچينو پر معلوماتو ولاړې دي. د لابراتواري او کلينيکي معلوماتو نشتوالی د څېړنې يو مهم محدوديت ګڼل کېږي. همدارنګه، د TP53 جين د ميوټېشنونو اغېزې په بېلابېلو سرطانونو او نفوسونو کې توپير لري، چې د ټولو پايلو عمومي کول محدودوي. د ځينو نويو څېړنو او درملنيزو تګلارو په اړه معلومات لا هم د پراختيا او ارزونې په پړاو کې دي.

وړانديزونه

سپارښتنه کېږي چې په راتلونکو څېړنو کې د TP53 جين د ميوټېشنونو په اړه لابراتواري او کلينيکي مطالعات ترسره شي ترڅو د دې جين د فعاليت او اختلال په اړه لا دقيق معلومات ترلاسه شي. همدارنګه، د بېلابېلو سرطانونو په تشخيص او درملنه کې د TP53 د رول په اړه پراخې څېړنې ضروري دي. د mutant p53 د بيا فعالولو او د هغې د زيانمنو اغېزو د مهارولو او تنظيمولو لپاره د نوو درملنيزو لارو پراختيا بايد وهڅول شي. سربېره پر دې د بيولوژۍ او طب محصلينو ته د TP53 جين او سرطان د بيولوژۍ په اړه د لا زياتو علمي پروګرامونو او روزنيزو فعاليتونو برابرول ګټور تماميدای شي.

اخلاقي ملاحظات

دا څېړنه د کتابتوني او مروري څېړنې له ډول څخه ده او په هغې کې له انسانانو، حيواناتو او يا بيولوژيکي نمونو څخه مستقيمه استفاده نه ده شوې. د څېړنې ټول معلومات د معتبرو علمي مقالو او نړيوالو علمي ډيټابيسونو څخه راټول شوي او د علمي امانتدارۍ د اصولو له مخې ورته سمه ارجاع ورکړل شوې ده. د معلوماتو د راټولولو، تحليل او وړاندې کولو پر مهال د صداقت، بې‌طرفۍ او علمي اصولو رعايت شوی او د هر ډول ادبي غلا(Plagiarism) ، جعل او تحريف څخه ډډه شوېې ده. همدارنګه، ليکوال د دې مقالې د چمتوکولو، د علمي سرچينو د راټولولو او د موضوع د ارزونې په برخه کې د ښاغلي **حامد محمدي** له علمي همکاريو او ارزښتناکو مشورو څخه مننه کوي. د نوموړي همکاري د دې څېړنې د علمي کيفيت په ښه والي کې اغېزمنه وه.

Reference

1. Atlas HC. Human cell atlas. Human cell atlas sequences first 250K developmental cells. 2018.
2. Matthews HK, Bertoli C, De Bruin RA. Cell cycle control in cancer. Nature reviews Molecular cell biology. 2022;23(1):74-88.
3. Yonish-Rouach E, Grunwald D, Wilder S, Kimchi A, May E, Lawrence J-J, et al. p53-mediated cell death: relationship to cell cycle control. Molecular and Cellular Biology. 1993;13(3):1415-23.
4. Thiele C, Spandl J. Cell biology of lipid droplets. Current opinion in cell biology. 2008;2.٨٥-٣٧٨:(٤)٠
5. Medema R, Macůrek L. Checkpoint control and cancer. Oncogene. 2012;31(21):2601-13.
6. Ghavami S, Hashemi M, Ande SR, Yeganeh B, Xiao W, Eshraghi M, et al. Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes. Journal of medical genetics. 2.٥١٠-٤٩٧:(٨)٤٦;٠٠٩
7. Jovanović A, Tošić N, Marjanović I, Komazec J, Zukić B, Nikitović M, et al. Germline variants in cancer predisposition genes in pediatric patients with central nervous system tumors. International Journal of Molecular Sciences. 2023;.١٧٣٨٧:(٢٤)٢٤
8. Shahzad M, Amin MK, Daver NG, Shah MV, Hiwase D, Arber DA, et al. What have we learned about TP53-mutated acute myeloid leukemia? Blood cancer journal. 2024;14(1):202.
9. Wang X, Sun Q. TP53 mutations, expression and interaction networks in human cancers. Oncotarget. 2016;8(1):624.
10. Vazquez A, Bond EE, Levine AJ, Bond GL. The genetics of the p53 pathway, apoptosis and cancer therapy. Nature reviews Drug discovery. 2008;7(12):979-87.
11. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2010;2(1):a001008.
12. Zawacka-Pankau JE. The role of p53 family in cancer. MDPI; 2022. p. 823.
13. Abubakar M, Rehman B. Roles of mutant TP53 gene in cancer development and progression. Proceedings of Anticancer Research. 2024;8(5):165-81.
14. Kamp WM, Wang P-y, Hwang PM. TP53 mutation, mitochondria and cancer. Current Opinion in Genetics & Development. 2016;38:16-22.
15. Seemann S, Maurici D, Olivier M, Fromentel CC, Hainaut P. The tumor suppressor gene TP53: implications for cancer management and therapy. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2004;41(5-6):551-83.
16. LaBella D, Adewole M, Alonso-Basanta M, Altes T, Anwar SM, Baid U, et al .The asnr-miccai brain tumor segmentation (brats) challenge 2023: Intracranial meningioma. arXiv preprint arXiv:230507642. 2023.
17. Baliakas P, Soussi T. The TP53 tumor suppressor gene: From molecular biology to clinical investigations. Journal of Internal Medicine. 2025;298(2):78-96.