

## 7 Zusammenfassung

Der Tumorsuppressor p53 trägt maßgeblich zur Erhaltung der genomischen Integrität bei. Eine Mutation im p53 Gen ist in 60% aller humanen Karzinome nachweisbar. Die Akkumulation von p53 in der Zelle führt, je nach Ausmaß der Schädigung, zum Wachstumsarrest oder zur Apoptose. Des Weiteren verfügt p53 über die Fähigkeit zur Inhibition der homologen Rekombination und über eine 3'-5'-Exonukleaseaktivität. Im Gegensatz zu anderen Tumorsuppressorgenen findet man im wesentlichen Punktmutationen anstelle von Deletionen oder "non-sense" Mutationen im p53 Gen. Ferner konnten p53 Mutationen in über 250 Codons nachgewiesen werden. Mutationen von p53 führen zu Funktionsänderungen ("gain of function") oder zu dessen Inaktivierungen ("loss of function").

Der Ort der p53 Mutation ist von besonderer Bedeutung. So unterscheiden sich die einzelnen Mutationen maßgeblich durch ihre Auswirkung auf die entsprechende Zelle voneinander. Ferner lassen sich, zumindest teilweise, Aussagen über Ursache der Mutation und über die Therapie des entsprechenden Karzinoms treffen. Der Charakterisierung der p53 Mutationen kommt folglich eine besondere Bedeutung zu.

Ziel dieser Arbeit war es, ausgewählte p53 Mutationen im selben zellulären System miteinander zu vergleichen. Hierzu sollte die immortalisierte Mausembryofibroblastenzelllinie 10-1 verwendet werden. Überraschenderweise gelang weder eine Etablierung stabil wt noch Mutanten p53 überexprimierender Klone. Eine punktuelle, lediglich im Zellkern nachweisbare p53 Expression wurde erst nach Behandlung der Klone mit dem Chemotherapeutikum 5'-Azacytidin, welches die Methylierung von DNA hemmt, beobachtet.

Bei der Transfektion von Zelllinien, die pRb negativ sind oder ein inaktives pRb aufweisen, gelang die Etablierung stabil p53 exprimierender Zelllinien. Hierzu wurden von Hela, Saos und von FR3 Zellen p53 exprimierende Zelllinien etabliert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß bestimmte Zellen die p53 Expression gezielt unterdrücken können. Außerdem konnte gezeigt werden, daß in Zelllinien, in denen das Retinoblastomagenprodukt inaktiv oder nicht vorhanden ist, eine stabile p53 Expression möglich ist.

Diese Daten zeigen, daß eine hohe Expression von Mutanten p53 erst bei anderen genetischen Alterationen möglich ist. Ein Defekt des pRB scheint hierbei hilfreich zu sein. Diese Ergebnisse erbringen folglich weitere Belege, daß die Mutation des Tumorsuppressorgens p53 nicht der erste und alleinige Schritt der Tumorigenese sein kann.