

Zusammenfassung

Missense-Punktmutationen im Gen des Tumorsuppressors *p53* resultieren nicht nur in einem Verlust der Wildtyp-*p53*-(*wtp53*) Tumorsuppressor-Funktion (*loss of function*), sondern führen auch zu einem Zugewinn an dominant-onkogenen Eigenschaften (*gain of function*). Für das Mammakarzinom wurde gezeigt, dass die Expression bestimmter *mutp53*-Proteine mit einer schlechteren Prognose und in einer Resistenz gegenüber bestimmten Chemotherapeutika korreliert.

Das postulierte onkogene Potential von definierten *mutp53*-Proteinen soll im Rahmen der Progression von Mammakarzinomen in einem induzierbaren transgenen Mausmodell untersucht werden. Voraussetzung für diese Arbeit war die Herstellung von transgenen Mäusen mit Hilfe einer Pronukleus-Mikroinjektion, die *mutp53* unter der Kontrolle des *whey acidic protein (WAP)*-Promotors tragen. Dieser Promotor führt nach Induktion durch laktotrophe Hormone im letzten Drittel der Schwangerschaft und während der Laktation zu einer gewebespezifischen Transgen-Expression in Epithelzellen der Brustdrüse. Zur Herstellung der transgenen Tiere wurde ein murines *p53*-Minigen über PCR-Mutagenese an Positionen homolog zu bekannten Hot-Spot-Punktmutationen des Menschen mutiert (humanes *mutp53*^{R248W} ~ murinem *mutp53*^{R245W}, humanes *mutp53*^{R273H} ~ murinem *mutp53*^{R270H}). Das transgene *mutp53* kann über einen eingeführten HA-Tag des Hämagglutinins aus dem Influenzavirus von endogenem *wtp53* unterschieden werden.

Insgesamt wurden 23 (10x *WAP-mutp53*^{R245W}; 13x *WAP-mutp53*^{R270H}) *WAP-mutp53* Ursprungstiere transgener Linien generiert, von deren Nachkommen sechs *WAP-mutp53*^{R245W} und acht *WAP-mutp53*^{R270H} Linien *mutp53* spezifisch, z. T. in wenigen, z.T. in beinahe allen Mammaepithelzellen sowohl zytoplasmatisch als auch nukleär exprimieren. RT-PCR-Analysen und Immunmarkierungen zeigen, dass die *mutp53*-Expression während unterschiedlicher Reproduktionsphasen der Kontrolle des induzierbaren *WAP*-Promotors unterliegt.

Eine *WAP-mutp53*^{R245W} Linie (CB6-W1) zeigt bereits nach einer Induktion morphologische Veränderungen, wie hyperplastisches Drüsenepithel, mehrschichtiges und mikropapilläres Wachstum, sowie hormon-unabhängige persistierende *mutp53*-Expression in Mammaepithelzellen. Erste Beobachtungen an bi-transgenen Maus-Linien (*WAP-mutp53* x *WAP-T*) deuten daraufhin, dass Tumordifferenzierung und -Progredienz von T-Antigen induzierter Mammatumorigenese durch die Expression von *mutp53* gesteigert wird.

Hiermit steht ein Modellsystem zur Verfügung, um die molekulare Analyse der Tumorprogression von Mammakarzinomen und die Testung therapeutischer Verfahren weiter voranzutreiben.