



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Mus som modelldjur för mutationer i p53

*David Melin*

---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012:36

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012

---



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Mus som modelldjur för mutationer i p53

Mouse as a model for p53 mutations

*David Melin*

**Handledare:**

Eva Hellmén, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2012

**Omslagsbild:** -

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 36  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** p53, transgena möss, tumör-suppressor, tumöruppkomst, musmodeller

**Key words:** p53, transgenic mice, tumor suppressor, cancerogenesis, mouse model



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING.....	1
SUMMARY.....	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER.....	3
LITTERATURÖVERSIKT.....	3
Allmänt om p53.....	3
Inledande forskning.....	4
Mus som modelldjur för människa.....	5
DISKUSSION.....	7
LITTERATURLISTA.....	8

## **SAMMANFATTNING**

p53 är en transkriptionsfaktor som gör att celler går i apoptos eller undviker cellproliferation vid DNA-skada. Genen inhiberar bl.a. CDK-komplexet och får på så sätt cellcykeln att avstanna i G1-fasen. p53 kodar också för Bax vilket inducerar apoptos i ett flertal celltyper; samt GADD45 som är involverat i DNA-reparation. I normala fall finns p53-proteinet i låga koncentrationer i cellen på grund av dess korta halveringstid (ca 20 min). Genen aktiveras vid DNA-skada (genom  $\gamma$ -strålning eller ultraviolett strålning), närvaro av DNA-reparationsintermediärer samt vid hypoxi. Vid aktivering stabiliseras p53-proteinet vilket gör att halveringstiden förlängs.

Inledande forskning gjordes i början av 90-talet och studien gick ut på att ta fram en djurmodell för att identifiera p53-genens roll vid utvecklingen av tumörer. Den huvudsakliga slutsatsen man kom fram till var att homozygota möss för p53-genen löper stor risk att utveckla tumörer. En liknande studie gjordes 1994 där man ville konfirmera föregående fynd samt göra ytterligare observationer. I denna studie drog man också slutsatsen att homozygota möss för p53-genen löper stor risk att utveckla tumörer. Man kom i denna studie också fram till att heterozygota möss för p53-genen har en ökad benägenhet att utveckla tumörer.

2004 använde forskare musmodeller med punktmutationer i p53-genen för att skapa en modell av Li-Fraumeni-Syndromet (LFS) hos människa. Tumörspektrumet hos mössen liknade det tumörspektrum som ses hos människor med LFS. Man kom också fram till att punktmutationer i p53-genen kan leda till en s.k. "gain-of-function".

Mutationer i p53-genen tillsammans med andra gener kan ge en synergisk effekt. Man har visat att möss med mutationer i både p53- och RAS-genen hade ökad benägenhet att utveckla tumörer i jämförelse med när en mutation fanns i någon av generna. Man har också visat hur en mutation av p53-genen först får effekt efter en mutation av PTEN, som är en annan tumörsuppressorgen. Forskning tyder på att mutationer i p53-genen sker sent i cancerogenesen, vilket i sin tur tyder på att även andra gener och faktorer spelar in vid tumörbildning.

## **SUMMARY**

p53 is a transcription factor which regulates apoptosis and cell proliferation. The gene inhibits the CDK-complex and takes the cell cycle to a halt in the G1 phase. The p53-gene also encodes transcription of Bax, which induces apoptosis in numerous cell types. Normally, the p53-protein is found in low concentrations in the cell due to its short half time (approximately 20 minutes). The gene activates by DNA damage (gamma rays or UV lights), the presence of DNA repair intermediates or by hypoxia. When activated, the p53 protein stabilizes which makes the half time longer.

The first research of the p53 gene was made 1992 and the goal of the study was to find an animal model to identify the role of p53 in tumor genesis. The main conclusion drawn by in the study was that mice homozygous for the p53-gene have a high risk of developing tumors. A similar study was made 1994 to confirm these results and to make new observations. The conclusion in this study was that mice homozygous for the p53-gene have a high risk of developing tumors. Another conclusion in this study was that mice heterozygous for the p53-gene also have higher risk of developing tumors.

In 2004 scientists used mouse models with endogenous point mutations in the p53-gene to create a model of Li-Fraumeni-Syndrome (LFS). The tumor spectra from the mice resembled the tumor spectra that can be seen on humans with LFS. Another conclusion drawn from the study was that point mutations in the p53-gene can lead to a “gain-of-function”.

Mutations in the p53-gene together with mutations in other genes can result in a synergetic effect. Mice with mutations in both the p53-gene and the RAS-gene have a higher prevalence of tumors, in comparison to when just one of the genes has a mutation. Also, mutations of the p53-gene matters only after a mutation of PTEN, which is another tumor suppressor gene. Studies show that mutations in the p53-gene occur late in cancer genesis, which indicates that other genes and factors play important roles in tumor formation too.

## INLEDNING

I ca 50 år har patologer och forskare utforskat sjukdomars egenskaper genom att använda djurslaget mus som modelldjur. Den första lyckade genöverföringen för att skapa en transgen mus (mus med förändrat genom, som i sin tur överför förändringen vertikalt) skedde i början av 1980 talet. Sedan dess har hundratals genetiskt förändrade musmodeller av biomedicinsk betydelse skapats (Roths et al., 1999). Dessa modeller har gett och fortsätter att ge många möjligheter inom cancerforskningen; och modellerna har hjälpt forskare att förstå många olika pato-genetiska mekanismer inom området (Reco et al., 2001). Det finns enorma mängder genetisk information om djurslaget mus, och många olika genetiskt modifierade linjer av möss; varför djurslaget ofta används inom forskning (Roths et al., 1999).

Benämningen knockout-mus kännetecknar möss där man på gennivå plockat bort eller inaktiverat en egenskap. (Medical Dictionary, 2012). Ett exempel på detta är hämningen av p53-genen. Detta beskrevs för första gången 1992 av Donehower (Roths et al., 1999) och man började i samband med detta förstå att p53-genen spelar en avgörande roll i cancerogenesen. Sedan dess har intensiv forskning gjorts inom ämnet och man har kommit fram till att på humansidan har hälften av alla maligna tumörer en mutation i p53-genen (Levine, 1997).

Min frågeställning för det här arbetet är dels vad p53-genen har för funktion, och dels huruvida studier av genen med mus som modelldjur kan extrapoleras till människa. Jag är också intresserad av huruvida p53-genen kan interagera med andra gener och vilken betydelse detta har för en eventuell tumöruppkomst, samt hur *olika typer* av mutationer hos genen kan ge *olika svar* i tumöruppkomsten.

## MATERIAL OCH METODER

Väldigt mycket forskning har gjorts inom detta område vilket har resulterats i en uppsjö av artiklar på nätet. De vetenskapliga artiklarna har jag främst hittat genom sökning i databaserna *Web of Knowledge* och *Pubmed*. Sökord jag använt mig av i olika kombinationer är *p53*, *transgenic mouse*, *p53 mouse model*, *p53 tumor suppressor*. Många gånger begränsade jag min sökning till "veterinary science". Jag valde artiklar dels efter tidskrift och dels om de blivit citerade av andra forskare inom området.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Allmänt om p53

p53 är en transkriptionsfaktor som gör att celler går i apoptos eller undviker cellproliferation vid DNA-skada. p53-genen fungerar därmed som en tumörsuppressör. Mutationer i p53-genen hittas vid ca 50 % av cancerfallen på humansidan (Wahl, 2006) och man har observerat missense-mutationer i genen vid mer än 50 olika typer av cancer hos människa (Olive et al., 2004).

p53-genen kodar för ett protein som aktiverar transkriptioner av sex eller sju kända gener, vars uppgifter är att utöva p53-beroende funktioner i cellen. Exempel på proteiner som aktiveras av p53-genen är p21, WAF1 och Cip1, vars funktioner är att inhibera CDK-komplexet och på så sätt få cellcykeln att avstanna i G1-fasen. p53 kodar också för Bax vilket



inducerar apoptos i ett flertal celltyper; samt GADD45 som är involverat i DNA-reparation. (Levine, 1997).

I normala fall finns p53-proteinet i låga koncentrationer i cellen på grund av dess korta halveringstid (ca 20 min). Genen måste därför under dessa omständigheter få en signal för att aktiveras. Denna aktivering kan ske vid DNA-skada (genom  $\gamma$ -strålning eller ultraviolett strålning), vid närvaro av DNA-reparationsintermediärer samt vid hypoxi. Vid aktivering stabiliseras p53-proteinet vilket gör att halveringstiden förlängs, vilket i sin tur svarar för den högre koncentrationen av p53-proteinet i cellen. Koncentrationen av p53-proteinet är proportionellt mot graden av DNA-skada (Levine, 1997).

Vid funktionsstörning av p53-genen (t.ex. via missense-mutationer) kan viktiga kontrollsteg av cellcykeln försvinna. Detta kan resultera i proliferation av muterade celler vilket kan vara ett steg i utvecklingen av cancer. (Wahl, 2006).

### **Inledande forskning**

Den första p53-knockout-musen (= mus där man tagit bort p53-genens funktion) beskrevs 1992 av Donehower et al (Roths et al., 1999). Studien gick ut på att ta fram en djurmodell för att identifiera p53-genens roll vid utvecklingen av tumörer. Forskarna använde sig av homolog rekombination i embryonala stamceller från mus för att få fram en noll-allel av p53-genen, d.v.s. en mutant kopia av genen som saknar genens normala funktion (Donehower et al., 1992).

Möss som var homozygota för den muterade allelen (möss med två utslagna alleler, benämning  $p53^{-/-}$ ) var benägna att spontant utveckla tumörer – framför allt lymfom och sarkom – innan de nått 6 månaders ålder. Denna utveckling kunde ses hos 74 % av djuren och genomsnittstiden för att upptäcka tumörer var 20 veckor. Histologiskt kunde forskarna se att tumörerna bestod av många olika celltyper. Heterozygota möss (möss med en vildtyp-allel och en muterad allel, benämning  $p53^{+/-}$ ) utvecklade enbart i sällsynta fall tumörer (2 av 96) innan de nått 9 månaders ålder. Möss med dubbel uppsättning av vildtyp-allelen (benämning  $p53^{+/+}$ ) utvecklade inga tumörer innan 9 månaders ålder (Donehower et al., 1992).

Den huvudsakliga slutsatsen Donehower och kollegor drog var att homozygota möss för p53-genen löper stor risk att utveckla tumörer. En annan på den tiden viktig slutsats forskarna drog var att p53-genen inte var nödvändig för embryonal utveckling, något man tidigare trott då man noterat att genen är aktiv i cellcykeln. Författarnas slutord var att p53-knockout-möss kommer bli en användbar modell för att studera p53-genens roll i utvecklingen av tumörer. (Donehower et al., 1992).

En liknande studie (1994) gjordes där man ville konfirmera Donehowers fynd samt göra ytterligare observationer. I denna studie drog man också slutsatsen att homozygota möss för p53-genen löper stor risk att utveckla (maligna) tumörer, samtidigt som man bekräftade att genen inte är nödvändig för embryonal utveckling. Alla homozygota möss (49/49) hade dött vid nio månaders ålder och man hittade tumörer hos alla utom åtta djur (hos dessa kunde av olika anledningar obduktion inte utföras) (Jacks et al., 1994).

Jacks kom - till skillnad från Donehower – fram till att heterozygota möss för p53-genen *också* är predisponerade för utveckling av cancer, men att utvecklingen tar längre tid. Man förklarade detta genom att det krävs en mutation i den resterande vildtyp-allelen någon gång under tumörutvecklingen. Mycket riktigt visade tre fjärdedelar av tumörerna hos de heterozygota mössen på en mutation av vildtyp-allelen. Man kom också fram till att tumörspektrumet för heterozygota möss skiljer sig från tumörspektrumet hos homozygota. Detta förklarades med att den återstående vildtyp-allelen hos heterozygota möss kan ha olika benägenhet att mutera i olika vävnader och celltyper. Den vanligaste tumörtyper hos heterozygota möss var osteosarkom och den vanligaste för homozygota var lymfosarkom. Tumörspektrumet hos heterozygota möss liknade det tumörspektrum som ses hos människor med det så kallade Li-Fraumeni-syndromet, men var dock ej identiskt (Jacks et al., 1994).

### **Mus som modelldjur för människa**

Musmodeller har bidragit till förståelse för p53-genens roll och funktion (Attardi et Jacks., 1999) och är användbara redskap för att få insikt och förståelse för hur exponeringar av olika agens kan bidra till tumöruppkomst (Recio et Everitt., 2001). Flera musmodeller har utvecklats för att efterlikna humana sjukdomar. Studier på dessa modeller har gett forskare mer kunskap om dessa sjukdomar (Hoogervorst et al., 2005). Modellerna har också gett forskare möjligheter att undersöka många olika geners funktioner (Wolfer et al., 2002).

Mutationer i p53-genen hittas ofta vid human cancer (Wahl, 2006). Ett exempel där p53-genen förlorat sin funktion är Li-Fraumeni-Syndromet (LFS). LFS på människa är ett ovanligt autosomt dominant tillstånd, karaktäriserat av stora risker att drabbas av cancer från tidig barndom och framåt. Den enda genetiska mutation man känner till vid detta syndrom är en mutation i en av allelerna i p53-genen. Det krävs därmed bara en mutation i den andra allelen för att personen ska bli extremt benägen att utveckla cancer. Människor med denna mutation har 90 % risk att utveckla maligna tumörer, och 20% av patienterna utvecklar cancer innan 20 års ålder. De vanligaste tumörerna är bröstcancer, sarkom, leukemi, och hjärntumörer (Lammens et al., 2010).

Olive et al undersökte 2004 olika typer av missense-mutationer i p53-genen med musmodeller som genetiskt skulle likna människor med LFS. Tidigare forskning visade på att homozygota möss för p53 var benägna att utveckla tumörer. Till skillnad från LFS-patienter utvecklade dock dessa möss oftast sarkom och lymfom; d.v.s. tumörspektrumet liknande inte det tumörspektrum som ses vid LFS. För att skapa LFS-modelldjur tog man fram två muslinjer med endogena punktmutationer i p53 (Olive et al., 2004).

Punktmutationerna gjordes i kodon 172 och kodon 270. Dessa kodon motsvarar kodon 175 och kodon 273 på människa och mutationer i dessa specifika kodon är vanliga vid LFS. Man ansåg sig därmed ha skapat en musmodell som på gennivå liknar en människa med LFS. I studien utgick man från två principiellt olika modeller om hur missense-mutationer av p53-genen kan ske, och den kliniska betydelsen av dessa. Kortfattat går den första modellen ut på att en mutation av p53-genen resulterar i en försämrad (eller helt utslagen) förmåga att utföra dess funktion i cellen. Denna var den mest accepterade modellen. Den andra modellen går ut på att p53-mutationer aktivt kan *främja* bildning av tumörer, s.k. gain-of-function. Tidigare

studier som gjorts tydde på att vissa mutationer av p53 *aktivt* kan bidra till tumöruppkomst. Man ville i denna studie bekräfta dessa fynd (Olive et al., 2004).

För att utvärdera huruvida de punktmuterade mössen faktiskt fungerade som en bra modell för LFS-patienter jämförde man 41 möss med punktmutation i kodon 172 (där den andra allelen var av vildtyp; benämning p53<sup>172/+</sup>) 37 möss med punktmutation i kodon 270 (där den andra allelen var av vildtyp; benämning p53<sup>270/+</sup>), och 37 heterozygota möss för p53 genen (en allel av vildtyp och den andra utslaget; benämning p53<sup>+/-</sup>). Medelöverlevnadstiden skiljde sig inte mellan linjerna men däremot skiljde sig tumörspektrumet mellan de tre grupperna. p53<sup>270/+</sup>-mössen visade en ökad incidens av karcinom och B-cells-lymfom jämfört med p53<sup>172/+</sup>-mössen och p53<sup>+/-</sup>-mössen. p53<sup>172/+</sup>-mössen drabbades oftast av sarkom; främst osteosarkom. Ungefär dubbelt så många p53<sup>172/+</sup>-möss fick osteosarkom i jämförelse med p53<sup>270/+</sup>-mössen och p53<sup>+/-</sup>-mössen. Sammantaget ansåg man sig ha hittat en bättre modell för LFS i de två linjerna med endogena punktmutationer, i jämförelse med de heterozygota mössen. De punktmuterade mössen stämde fenotypiskt bättre överens både i tumörförekomst samt tumörspektrum (Olive et al., 2004).

Vid LFS förloras ofta den återstående vilttyp-allelen. Det var därför av intresse att undersöka om vildtyp-allelerna hos p53<sup>270/+</sup>-mössen och p53<sup>172/+</sup>-mössen var intakta eller inte. Genom PCR-analys kunde man konstatera att 4 av 10 p53<sup>270/+</sup>-möss och 6 av 10 p53<sup>172/+</sup>-möss hade förlorat sin vildtyp-allel, och muslinjerna validerades därmed ytterligare till att vara modeller för LFS (Olive et al., 2004).

För att få svar på frågan huruvida en mutation i p53-genen kan ge upphov till en s.k. ”gain-of-function” gjordes ytterligare studier. Man jämförde 41 p53<sup>-/-</sup>-möss, 40 p53<sup>270/-</sup>-möss och 45 p53<sup>172/-</sup>-möss. Alla mössen behövde eutanasi (dödshjälp) och medelöverlevnadstiden var liknande mellan grupperna; ca 4.5 månader. Precis som Donehower et al observerade 1992 fick p53<sup>-/-</sup>-mössen främst lymfom och sarkom, men sällan karcinom. I kontrast till detta utvecklade 18 % av p53<sup>270/-</sup>-mössen karcinom och 16 % av p53<sup>172/-</sup>-mössen. Bland dessa två grupper kunde karcinom hittas i lungor, tunntarm, tjocktarm, juver, hud, lever och bukspottkörteln. Tumörförekomsten var generellt högre hos möss med punktmutationer. Slutsatserna forskarna drog med dessa studier var att punktmutationer faktiskt kan leda till ”gain-of-function”, d.v.s. att punktmutationer i p53-genen *aktivt* kan ge upphov till tumörer (Olive et al., 2004).

Wang et al tog 2006 fram en musmodell för lungcancer genom att korsade möss med mutationer i både p53-genen och Ras-genen. Man ville ta reda på hur kombinationer av dessa mutationer kunde ge upphov till tumörer. Ras är en onkogen och mutationer i denna gen kan leda till tumöruppkomst. Punktmutationer i RAS-genen har upptäckts hos 30-50 % av människor med adenokarcinom i lungorna. Tidigare studier visade på att möss med en punktmutation i kodon 135 i en av allelerna i p53-genen var benägna att utveckla lungtumörer. Därför korsade man möss med denna mutation (där den andra allelen var av vildtyp, benämning p53<sup>135/+</sup>) med möss med en utslagen Ras-allel och en vildtyp-Ras-allel (benämning Ras<sup>+/-</sup>). Man korsade också p53<sup>+/+</sup> med Ras<sup>-/+</sup> samt p53<sup>135/+</sup> med Ras<sup>+/+</sup>. Möss med mutation i både p53 och Ras visade på en niofaldig ökning i tumöruppkomst, i jämförelse med när bara en mutation fanns

(antingen i Ras eller p53). Enligt forskarna tyder detta på en additiv effekt vid mutation i de båda generna.

Även Duan et al undersökte p53-genens roll vid utveckling av lungtumörer. Enligt dessa forskare finner man att hos människa sker majoriteten av mutationerna av p53-genen vid tumörer i lungorna på kodon 273. Med detta i åtanke ville man använda sig av en musmodell med en mutation i p53-genen som liknar mutationen man finner hos människa. Man tog därför fram en musmodell med mutation i kodon 273. Obduktioner utfördes kontinuerligt på grupper av möss mellan åldrarna 4-24 månader. Man fann att mössen med mutation i kodon 273 hade betydligt högre prevalens av lungtumörer mellan åldrarna 13-21 månader i jämförelse med de icke genmanipulerade mössen (Duan et al., 2009).

Nawijn et al skriver 2008 om musmodeller för human prostatacancer. Forskare har undersökt individuella gener hos människa och om defekter i dessa gener eventuellt kan bidra till utvecklingen av prostatacancer – den näst vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos män i västvärlden. En av generna som beskrivs i artikeln är p53. Tidigare studier har visat att möss med mutation i p53-genen inte är benägna att utveckla prostatacancer. I studier där man slagit ut både p53 och PTEN har dock resultatet sett annorlunda ut. PTEN är en tumörsuppressorgen som reglerar apoptos och cellproliferation. Mutationer genom deletioner i denna gen hittas ofta hos män med prostatacancer. Författarna beskriver att mutationer i p53 får effekt först efter förlusten av PTEN, och att en synergisk effekt av mutationer i båda generna ofta ger upphov till en aggressiv tumörväxt hos möss med prostatacancer. Dessa musmodeller efterliknar den humana progressionen av prostatacancer och har potentialen att tydligt beskriva patogenesen vid prostatacancer. Med modellernas hjälp kan man också utvärdera effektiviteten för olika behandlingssätt mot sjukdomen. Författaren menar att modellerna möjliggör en kartläggning av kritiska kontrollpunkter vid den tidiga utvecklingen av prostatacancer. Dock finns det nackdelar med dessa musmodeller, där den främsta är att prostatan hos mus och människor skiljer sig åt anatomiskt (Nawijn et al., 2008).

## **DISKUSSION**

Möss är och fortsätter att vara ett exemplariskt modelldjur för studier av humana sjukdomar, däribland cancer. Utifrån de artiklar jag studerat är det väldigt tydligt att p53-genen har en mycket viktig roll i cancerogenesen. Som Donehower et al (1992) och Jacks et al (1994) skriver verkar tumöruppkomsten till stor del bero på om en eller båda allelerna är utslagna. Det är tydligt att möss med två utslagna alleler har betydligt aggressivare tumörtillväxt i jämförelse med när bara en allel är utslagen (förutsatt att den resterande vildtyp-allelen inte muterat), eller när båda allelerna är av vildtyp.

Dessa forskare - som i början av 90-talet var pionjärer inom ämnet - tog dock inte upp frågan huruvida tumöruppkomst också har med andra gener att göra. Enligt Jacks et al (1994) var den vanligaste tumören hos heterozygota möss för p53-genen osteosarkom (OS). Dock är OS en väldigt komplex sjukdom med många olika teorier om hur uppkomst sker, och man vet än idag inte hur stor roll p53-genen faktiskt spelar (Gorlick et Khanna 2010). Wang et al (2006) och Nawijn et al (2008) beskriver hur mutationer i p53 tillsammans med andra gener kan ge en synergisk effekt med aggressivare tumörtillväxt. Det verkar vara tydligt att p53-genen inte

ensam ansvarar för hämningen av tumörer, och man kan därmed inte utesluta p53-genen som den enda orsaken vid cancer. Dock är det ingen tvekan om att den spelar en viktig roll då man trots allt sett mutationer i genen på ca 50 % av cancerfallen på humansidan.

Andra intressanta forskningsresultat är att olika typer av mutationer i p53-genen ger olika svar i både tumöruppkomst och tumörspektrum. Forskningen har kommit så pass långt att det är möjligt att göra punktmutationer i olika geners kodon, och sedan studera de fenotypiska resultaten. Duan et al (2009) visade att möss med en punktmutation i kodon 273 hade hög prevalens av lungtumörer. Den kanske mest aktuella sjukdomen på humansidan som hör till ämnet är som tidigare nämnts LFS. Olive et al (2004) tog fram musmodeller med punktmutationer för att efterlikna syndromet. Tumörspektrumet skiljde sig från homozygota och heterozygota möss. Dessutom kom man fram till att vissa mutationer i genen kan främja tillväxt av tumörer. Denna studie är ytterligare ett exempel på hur olika punktmutationer i p53 ger olika svar i tumörförekomst.

Troligtvis kommer p53-genen fortsätta att studeras i hopp om kunskapen om utvecklingen av cancer kommer att öka. Det är dock viktigt att inte lägga allt för stor vikt vid just denna gen då mutationer hos många andra gener också verkar vara betydelsefulla för utvecklingen av cancer. Farid (2001) skriver att mutationer i p53-genen ofta sker *sent* i cancerogenesen. Genen verkar därmed inte initiera tumöruppkomst, utan fungerar snarare som en reglerare av de slutliga kontrollpunkterna. Detta bevisar ytterligare komplexiteten vid uppkomsten av cancer och att cancerogenesen beror på flera faktorer/gener.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Attardia, L.D., Jacks, T. The role of p53 in tumour suppression: lessons from mouse Models. *Cell. Mol. Life Sci.* 55 (1999) 48–63.
- Donehower, L.A., Harvey, M., Slagle B.L., McArthur, M.J., Montgomery, C.A., Butel, J.S., Bradley A. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature*. 1992 Mar 19;356(6366):215-21.
- Duan, W., Gao, L., Wu, X., Hade, E., Gao, J., Ding, H., Barsky, S.H., Otterson, G.A., Villalona-Calero, M.A. Expression of a Mutant p53 Results in an Age-Related Demographic Shift in Spontaneous Lung Tumor Formation in Transgenic Mice. *Plos One*, published May 15, 2009.
- Farid, N.R., P53 mutations in thyroid carcinoma: Tidings from an old foe. *JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION* Volume: 24 Issue: 7 Pages: 536-545 Published: JUL-AUG 2001.
- Gorlick, R. & Khanna, C. (2010). Osteosarcoma. *J Bone Miner Res*, 25, 683-91
- Hoogervorst, E., Steeg, H., Vries, A., Nucleotide excision repair - and p53-deficient mouse models in cancer research. *Mutation Research* 574 (2005) 3–21.
- Jacks, T., Remington, L., Williams, B.O., Schmitt, E.M., Halachmit, S., Bronson, R.T., and Weinberg, R.A. Tumor spectrum analysis in p53-mutant mice. *Current Biology* 1994, 4:1-7.

- Kern, S.E., Kinzler, K.W., Bruskin, A., Jarosz, D., Friedman, P., Prives, C., Vogelstein, B. Identification of p53 as a Sequence-Specific DNA-Binding Protein. *Science, New Series, Vol. 252*, No. 5013 (Jun. 21, 1991),
- Lammens C., Aaronson, N.K., Wagner, A., Sijmons, R.H., Ausems, M., Vriends, A., Ruijs, M., Os, T., Spruijt, L., Gómez García, E.B. Kluijt, I., Nagtegaal, T., Verhoef, S., Bleiker. E Genetic Testing in Li-Fraumeni Syndrome: Uptake and Psychosocial Consequences. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY VOL 28 NO 18 JUNE 20 2010*.
- Levine, A.J. p53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division. *Cell*, Vol. 88, 323–331, February 7, 1997.
- Medical Dictionary*, <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Knock-out+mice>
- Nawijn, M.C., Bergman, A.M., van der Poel, H.G. Genetically Engineered Mouse Models of Prostate Cancer. *European Urology Supplements 7* (2008 ) 566–575.
- Olive, K.P., Tuveson, D.A., Ruhe, Z.C., Yin, B., Willis, N.A., Bronson, R.T., Crowley, D., Jacks, T. Mutant p53 Gain of Function in Two Mouse Models of Li-Fraumeni Syndrome. *Cell*, Vol. 119, 847–860, December 17, 2004.
- Recio, L., Everitt, J. Use of Genetically Modified Mouse Models for Evaluation of Carcinogenic Risk: Considerations for the Laboratory Animal Scientist. *Comparative Medicine Vol 51*, No 5 October 2001 Pages 399-405.
- Roths, J.B., Foxworth, W.B., McArthur, M.J., Montgomery, C.A., Kier, A.B. Spontaneous and Engineered Mutant Mice as Models for Experimental and Comparative Pathology: History, Comparison, and Developmental Technology. *Laboratory Animal Science vol 49*, no 1, february 1999.
- Wahl, G.M. Mouse bites dogma: how mouse models are changing our views of how P53 is regulated in vivo. *Cell Death and Differentiation* (2006) 13, 973–983.
- Wang, Y., Zhang, Z., Lubet, R.A., You M., (2006). A mouse model for tumor progression of lung cancer in ras and p53 transgenic mice. *Oncogene* (2006) 25, 1277–1280.
- Weinberg, W.C., Azzoli, C.G., Kadiwar, N. p53 Gene Dosage Modifies Growth and Malignant Progression of Keratinocytes Expressing the v- rasHa Oncogene. *Cancer Res* 1994;54:5584-5592.
- Wolfer, D.P., Crusio, W.E., Lipp, H.P., Knockout mice: simple solutions to the problems of genetic background and flanking genes. *TRENDS in Neurosciences Vol.25 No.7 July 2002*.