



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Medizinische Fakultät Mannheim  
Dissertations-Kurzfassung**

**Optimierung eines genetisch induzierten Mausmodells des  
kolorektalen Karzinoms**

Autor: Catherine Herzig  
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. S. Schölch

Hintergrund: Nachgewiesenermaßen entwickeln sich auch die sporadischen Formen des CRC oftmals aus Kolonadenomen. Verschiedene Mutationen tragen dann zur Entartung bei. Hierzu zählen v.a. Veränderungen in den Tumorsuppressorgenen APC und TP53 sowie im Onkogen KRAS. Es wurde ein etabliertes Mausmodell weiter modifiziert. Grundlage für die Kontrolle der dann enthaltenen APC-, KRAS-, und TP53-Mutationen, ist das Floxen der entsprechenden DNA Abschnitte und Ausschneiden durch die Cre-Rekombinase. Im Anschluss wird die Mutation wirksam. Im bereits bestehenden Modell erfolgt die Tumorinduktion durch Zugabe der Cre-Rekombinase via Adenovirus. Fragestellung: Ziel dieser Arbeit ist es, die Tumorinduktion im bestehenden Mausmodell Adenovirus aufgrund der humanpathogenen Eigenschaften des Adenovirus auf die Tumorinduktion durch den selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen umzustellen. Methodik: Hierfür benötigt man ein Modell, welches sowohl die gefloxteten Gene beinhaltet, als auch eine örtliche Mutationskontrolle enthält. Die örtliche Kontrolle erfolgt über die Verwendung des darmspezifischen Promotors Villin. Da die bestwirksamste Tamoxifendosis unbekannt ist, haben wir Reportertiere verwendet. Bei diesen Tieren findet man im histologischen Präparat nach Rekombination blau gefärbte Darmabschnitte, sodass über quantitative Bestimmung Rückschlüsse auf die passende Dosis gezogen werden können. Die ermittelte Tamoxifendosis wird dann an den tumorbildenden Tieren angewandt. Alle Tiere werden dafür operiert und das Tumorinduktionsmedium (Virus/Tamoxifen) in ein ausgeklemmtes Kolonsegment appliziert. Ergebnisse: Nach Anwendung von 500  $\mu$ M Tamoxifen entwickelten die Tiere Kolontumoren. Jedoch konnten weder bei geringerer noch bei höherer Konzentration Dünndarntumoren ausgeschlossen werden. Zudem kam es auch ohne Tamoxifenzugabe zu sponater Tumorentwicklung bei älteren Tieren. Schlussfolgerungen: Es wurde gezeigt, dass die Tumorinduktion durch Tamoxifen nicht so zuverlässig ist, wie die Induktion mittels Adenovirus. Dies liegt zum einen daran, dass die Cre-Rekombinase im neuen Modell in den Versuchstieren präexistent ist und durch Eigenaktivität auch ohne Tamoxifenapplikation zur Tumorentstehung führt. Zum anderen kann durch den Promotor Villin keine ausreichende Kolonspezifität erreicht werden, da Villin sowohl im Kolon als auch im Dünndarm exprimiert wird, sodass auch dort Tumoren entstehen. Es kann daher derzeit keine Umstellung des Modells auf die Tumorinduktion durch Tamoxifen erfolgen.