

Studien har tagits fram med stöd från Jordbruksverket/Djurskyddsmyndigheten.

Detektion av fosforyleringsmönster i Mdm2/p53 som en känslig *in vitro*-metod för genotoxicitet

Ulla Stenius, Karolinska institutet

Testningsverksamheten som syftar till att ge underlag för cancerriskbedömning är omfattande och stora mängder försöksdjur används i testerna. Ökad klassificering av kemikalier efter verkningssätt kan dessutom förutses leda till ökad användning av försöksdjur. Dessa tester kan begränsas om DNA-skadande/mutagena/carcinogena substanser sorteras bort tidigare i processen och därmed aldrig behövas testas i djurtester.

Existerande *in vitro*-tester för genotoxicitet korrelerar dåligt till mutagenicitet /carcinogenicitet och deras relevans för människa har ifrågasätts. Om informativa test fanns skulle ett stort antal ämnen kunna uteslutas från testning på försöksdjur. Det är därför mycket viktigt att nya och bättre *in vitro*-tester utvecklas. Detta projekt går ut på att utveckla en känslig *in vitro*-testsystem för att upptäcka DNA-skadande/mutagena/carcinogena ämnen. Den grundläggande hypotesen är att förändringar i tumörsuppressorproteinet p53 och dess antagonist Mdm2 kan användas som markörer för ämnen som skadar DNA. Med cellinjer som försöksmodell har vi studerat hur mycket låga koncentrationer av DNA-skadande ämnen påverkar p53/Mdm2. Vi undersöker bland annat möjligheten av att specifika förändringar (fosforyleringar) i p53/Mdm2 speglar olika typer av DNA-skador som med varierande sannolikhet ger mutationer