

2 Fragestellung

Die zentrale Frage der vorliegenden Arbeit ist, ob aus der Kenntnis einer Läsion auf die Empfindlichkeit der Zelllinie gegenüber einer Substanz geschlossen werden kann. Im einzelnen werden folgende Hypothesen, die hier als Fragen formuliert sind, untersucht.

1. Untersuchung des Einflusses des p21^{CIP1}-Proteins auf die Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika

Schützt die erhöhte Expression von p21^{CIP1} die muzinösen Zelllinien im Vergleich zu den nicht-muzinösen Zelllinien, die wenig p21^{CIP1} exprimieren, vor der zytotoxischen Wirkung chemotherapeutischer Agenzien?

2. Untersuchung des Einflusses von p53-Mutation auf die Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika

Erhöht eine p53-Mutation die Resistenz von Zellen gegenüber Chemotherapeutika?

3. Untersuchung des Einflusses eines Defektes im *mismatch repair* (MMR) System auf die Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika

Vermindert ein defektes MMR-System die Sensitivität der Zellen gegenüber Chemotherapeutika?

4. Untersuchung des Mechanismus der Zytotoxizität von 5-FU in Abhängigkeit vom p53- und MMR-Status

Gibt es einen Unterschied in der Apoptose oder in der Seneszenz zwischen den p53^{wt}- und den p53^{mut}-Zelllinien beziehungsweise zwischen den MMR⁺- und den MMR⁻-Zelllinien nach Behandlung mit 5-FU?

5. Untersuchung des Einflusses der Läsionen in p53 und im MMR-System auf die modulatorische Wirkung von UCN-01

Wie beeinflussen die Läsionen in p53 und im MMR-System die modulatorische Wirkung von UCN-01 in Kombination mit 5-FU und CPT-11?