

## 7 Zusammenfassung

Die Kenntnis des Einflusses genetischer Läsionen in Kolonkarzinomzellen auf die Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika ließe eine bessere Charakterisierung ihres Wirkmechanismus und folglich eine effektivere Behandlung der Patienten mit kolorektalen Tumoren zu. Deshalb wurden der Einfluss der Expression des p21<sup>CIP1</sup>-Proteins, einer Mutation im p53-Gen und eines Defektes im *mismatch repair* System untersucht. Der hier verwendete Kurzzeittest (MTT-Test) zeigte eine erhöhte Empfindlichkeit der Zellen mit einer hohen p21<sup>CIP1</sup>-Expression nach Behandlung mit 5-FU. Im angewandten Langzeittest (klonogener Test) konnte dieser Zusammenhang jedoch sowohl für 5-FU als auch für CPT-11 ausgeschlossen werden. Somit zeigt dieser Teil der Untersuchung die Notwendigkeit, verschiedene Methoden zur Bestimmung der Chemoresistenz von Tumorzellen anzuwenden. Der klonogene Test scheint für Voraussagen über langfristige Effekte am besten geeignet zu sein.

Für weitere Analysen wurde der klonogene Test eingesetzt. Eine p53-Mutation erhöhte in MMR<sup>+</sup>-Zelllinien die Resistenz gegenüber 5-FU und UCN-01 und hatte keinen Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber CPT-11. Ein Defekt im *mismatch repair* System verstärkte in p53<sup>wt</sup>-Zelllinien die Resistenz gegenüber 5-FU und UCN-01, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Sensitivität gegenüber CPT-11. Die unterschiedliche Reaktion der Zellen auf 5-FU in Abhängigkeit vom p53- und MMR-Status konnte nicht durch einen Unterschied in der Apoptose oder Seneszenz der Zellen erklärt werden. Somit waren einzelne genetische Veränderungen nicht ausreichend, um das Ansprechen von Tumoren auf eine Therapie zu begründen. Jedoch könnte die Untersuchung von Tumorzellen auf verschiedene genetische Eigenschaften eine genauere Klassifizierung des Tumors zulassen.

Weiterhin wurde der synergistische Effekt von UCN-01 mit anderen Zytostatika untersucht. Die Kombination mit UCN-01 erhöhte die Zytotoxizität von 5-FU und CPT-11 in p53<sup>mut</sup>-Zelllinien. In p53<sup>wt</sup>-Tumorzellen zeigte sich eine protektive Wirkung durch die Kombination mit UCN-01, während in etablierten Zelllinien aus normaler Mukosa ebenfalls ein verstärkender Effekt zu beobachten war. Für das Verständnis der genauen molekularen Mechanismen erscheinen vor allem im Hinblick auf die therapeutische Nutzung von UCN-01 in Kombination mit anderen Chemotherapeutika weitere Untersuchungen sinnvoll.