

IV. Fragestellung

Die durch CPT-11 induzierte DNA-Schädigung löst in kolorektalen Karzinomzellen mit intaktem p53-Gen (p53^{wt}) einen lang anhaltenden Zellzyklusarrest und in p53^{mut}-Zellen einen transienten Arrest gefolgt von Apoptose aus [155, 156]. Der Mechanismus der p53-unabhängigen Apoptose ist nicht bekannt.

M. R. Bhonde, aus unserer Arbeitsgruppe, benutzte jeweils fünf p53^{wt} und p53^{mut} Kolonkarzinomzelllinien zur Identifizierung der Genexpressionsveränderungen, die mit der Induktion von Apoptose in p53^{mut}-Zellen durch SN-38 assoziiert sind [157]. Nach SN-38-Behandlung wurden mittels Oligonukleotid-Array 21 Gene gefunden, die am Mitosevorgang beteiligt sind. Diese Gene waren nach Behandlung mindestens zweifach stärker in p53^{mut}-Zellen als in p53^{wt}-Zellen exprimiert. Eines dieser Gene war die mitotische Kontrollpunktkinase hMps1 [157]. Das andere Gen war Cyclin D1, das im Oligonukleotid-Array in den p53^{wt}-Zellen stark exprimiert wurde. Die Untersuchung der Beteiligung dieser beiden Gene, hMps1-Kinase und Cyclin D1, an der mitotischen Katastrophe war Bestandteil der Fragestellung.

Die vorliegende Arbeit hatte die Beantwortung folgender Fragen zum Ziel:

1. Wie ist der morphologische Verlauf der mitotischen Katastrophe nach Behandlung der Zellen mit SN-38?
2. Wo liegen die Unterschiede zwischen der mitotischen Katastrophe und Apoptose?
3. Wie wird hMps1-Kinase bzw. Cyclin D1 nach Behandlung der Kolonkarzinomzellen mit SN-38 reguliert?
4. Wie ist der Einfluss von hMps1-Kinase bzw. Cyclin D1 auf den Verlauf der mitotischen Katastrophe?