

5 DISKUSSION

5.1 Identifikation von Protein-Proteininteraktionen in Hefen

Die Bindung von PDZ-Proteinen an ihre Liganden beeinflusst zahlreiche Prozesse wie Proliferation, Apoptose und Differenzierung. Im Vordergrund vieler Studien stehen Untersuchungen zur Regulation der Zelladhäsion in Abhängigkeit von PDZ-vermittelten Proteininteraktionen.

Zu Beginn dieser Arbeit wurden zahlreiche Hefe Zwei-Hybrid Versuche durchgeführt, um PDZ-abhängige Proteininteraktionen zu identifizieren und diese im biologischen Kontext zu charakterisieren. In Hefen konnten für den C-Terminus von ErbB2 das später als Erbin identifizierte PDZ-Protein und für den C-Terminus von EphrinB1-3 Jab1 identifiziert werden. Die Protein C-Termini von HTLV-1 Tax, APC, Bcr, Ryk, c-Rel konnten als Bindepartner der PDZ-Domäne von Erbin identifiziert werden (**Abb. 5.1**). Beta-Catenin wurde in Säugerzellen als Interaktionspartner von Erbin identifiziert.

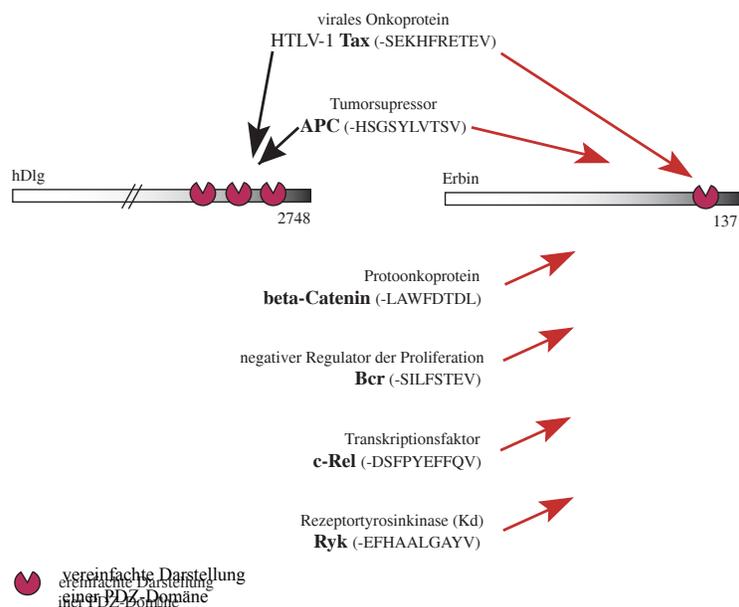


Abb. 5.1: Protein C-Termini bzw. Wildtyp-Proteine im Test als Bindungspartner der PDZ-Domäne von Erbin. In der vorliegenden Arbeit durchgeführte Bindungstests zwischen Protein C-Termini (Peptiden), Wildtyp-Proteinen und Erbin-PDZ. HDlg ist im Vergleich dargestellt als PDZ-abhängiger Bindungspartner von HTLV-1 Tax und APC. In Klammern stehen die C-terminal endständigen 8 bis 10 Aminosäuren, die getestet worden sind. Rote Pfeile: identifizierte PDZ-abhängige Peptidbindungen (Protein C-Termini) in Hefen bzw. nachgewiesene Proteininteraktionen in Säugerzellen. Die Zahlen stehen für die C-terminal endständige Aminosäure. hDlg: humanes disc large protein, Erbin: ErbB2 receptor-interacting protein, HTLV-1: human T cell leukemia virus 1, APC: adenomatosis polyposis coli, Bcr: breakpoint cluster region, Rel: human homologous to reticuloendotheliosis viral oncogen, Ryk: related to receptor tyrosine kinase, Kd: Kinasedefizient

5.1.1 Virales Onkoprotein HTLV-1 Tax: PDZ-abhängiger Interaktionspartner von Erbin

Das virale Protoonkogen Tax von HTLV-1 wird als Aktivator der Proliferation beschrieben, dies wird u.a. erklärt durch die Dissoziation des Tumorsuppressors APC vom PDZ-Protein hDlg (Matsumine et al., 1996; Suzuki et al. 1999). Der APC/hDlg-Komplex inhibiert den Zellzyklus von der G₀ oder G₁-Phase in die S-Phase. Tax ist wie APC ein Ligand der PDZ-Domäne von hDlg und kann APC verdrängen, wodurch in Tax exprimierenden Zellen dieser antiproliferative Mechanismus aufgehoben wird. In der vorliegenden Arbeit wurden der Tumorsuppressor APC wie auch der transkriptionelle Aktivator Tax als Liganden für die PDZ-Domäne von Erbin identifiziert. In ersten Vortests konnten Hinweise auf eine biologisch relevante Interaktion zwischen APC und HTLV-1 Tax (Daten nicht gezeigt) mit dem PDZ-Protein Erbin (ErbinCT) in Säugerzellen gezeigt werden.

Erbin könnte vergleichbar dem hDlg als Inhibitor der Proliferation agieren. Erbin wurde als negativer Regulator des Ras-Raf-MAPK-Erk-Signalweges charakterisiert (Huang et al., 2003) (**Abb. 5.1**). In der vorliegenden Arbeit wird Erbin Wildtyp als negativer Regulator der beta-Catenin/Tcf-abhängigen Genexpression beschrieben. Durch die Komplexbildung von beta-Catenin mit dem zytoplasmatisch lokalisierten Erbin könnte beta-Catenin im Zytoplasma zurückgehalten werden und die Menge an nukleären beta-Catenin reduziert werden, so daß die Tcf-abhängige Genexpression reprimiert wird (Kapitel 4.2.2). Somit kann beta-Catenin wie APC und HTLV-1 Tax mit seinem C-Terminus an die PDZ-Domäne von Erbin binden.

Tax könnte in Anlehnung an den beschriebenen hDlg/APC-Komplex zur Dissoziation der Liganden APC und beta-Catenin von der PDZ-Domäne von Erbin führen. Dies würde einen weiteren Weg zur Proliferationssteigerung durch das virale Onkoprotein Tax erklären.

5.1.2 Proteine mit der Jab1/MPN-Domäne: Interaktionspartner von Zielsequenzen von PDZ-Domänen?

Jab1 und c6.1A gehören zur Proteinfamilie, die eine Jab1/MPN-Domäne aufweisen. Die Jab1/MPN-Domänen weisen konservierte Histidin- und Aspartat-Regionen auf, die als JAMM (Jab1/MPN domain metalloenzyme)-Motiv bezeichnet wurden. Die Verteilung dieser konservierten Histidin- und Aspartat-Regionen ähnelt Zink-Bindungsdomänen von Enzymen. Mutationen innerhalb dieser konservierten Regionen führen zu proteolytischen Defekten und zu einer Akkumulation von polyubiquitinierten Substraten. Zink-Chelatoren inhibieren die Deubiquitinierung von Proteinen. Die Jab1/MPN-Domäne ist bisher als enzymatisch aktive Domäne

nicht aber als Proteininteraktionspartner beschrieben worden. Mit den C-terminal endständigen acht Aminosäuren von EphrinB1-3 konnte in Hefe Zwei-Hybrid Versuchen Jab1 als Interaktionspartner identifiziert werden. Mit den C-terminal endständigen 104 Aminosäuren vom GABA-Rezeptor konnte c6.1A identifiziert werden. Beide Proteine weisen keine PDZ-Domäne auf. Beide Proteine verfügen aber über eine Jab1/MPN-Domäne, die nach Resultaten der vorliegenden Arbeit als Bindedomäne von PDZ-Zielsequenzen in Betracht gezogen werden kann. Die B-Ephrine 1-3 präsentieren mit ihren C-terminal endständigen, identischen acht Aminosäuren eine typische Zielsequenz für PDZ-Domänen. Der extreme C-Terminus vom GABA(B)R1a/b-Rezeptor präsentiert keine Zielsequenz für PDZ-Domänen, weist dafür aber im C-terminalen Bereich ein -SRV- Motiv auf, welches als mögliches internes PDZ-Liganden-Motiv diskutiert wird.

Mit dem Ziel eventuell ähnliche Sequenzbereiche zwischen PDZ-Domänen und der Jab1/MPN-Domäne zu identifizieren wurden Sequenzvergleiche durchgeführt. Zwischen der Jab1/MPN-Domäne und den PDZ-Domänen von ZO-1, SAP97, Lin2 konnte eine kurze Sequenzhomologie nachgewiesen werden. Der sequenzähnliche Bereich der PDZ-Domänen betrifft einen Teil des Bindungsloops und des nachfolgenden beta-Faltblatts. Strukturell homolog dazu verhält sich der sequenzähnliche Bereich der Jab1/MPN-Domäne mit Loop und beta-Faltblatt.

Mit dem Nachweis der Bindung von Jab1/MPN-Domänen an PDZ-Zielsequenzen bzw. Protein C-Termini, in Anlehnung an die Interaktion zwischen PDZ-Proteinen und ihren Liganden, könnte ein neues Verständnis der Proteinvernetzung und der daraus resultierenden Proteinsignalkaskaden gewonnen werden.

5.2 Erbin und seine Erbin(PDZ)-Spleißvarianten: Antagonisten im Wnt-Signaltransduktionsweg?

Erbin konnte in der vorliegenden Arbeit als Interaktionspartner von beta-Catenin nachgewiesen werden. Beta-Catenin spielt eine zentrale Rolle in der Regulation der Tcf-abhängigen Genexpression. Erbin konnte als Inhibitor der beta-Catenin-induzierten Tcf-abhängigen Genexpression nachgewiesen werden. Das N-terminal deletierte Erbin-Proteinkonstrukt (ErbinCT, 1005-1371 AS), das mittels seiner C-terminalen PDZ-Domäne in der Lage ist mit beta-Catenin zu interagieren, wurde ebenfalls hinsichtlich seines Einflusses auf die Tcf-abhängige Genexpression getestet. Interessanterweise konnte das C-terminale Erbin-Proteinkonstrukt expressionsabhängig als Inhibitor wie auch als Aktivator beschrieben werden. Mit zunehmender Expression wurden ansteigende Luziferase Einheiten gemessen. Bei starker Expression konnte das ErbinCT-Proteinkonstrukt als Aktivator der Tcf-abhängigen Transkription charakterisiert werden. Dies ist ein Hinweis darauf, daß N-terminal deletierte Varianten von Erbin die beta-Catenin/Tcf-abhängige Genexpression aktivieren können.

Um Spleißvarianten von Erbin, die für ihre PDZ-Domäne kodieren, exakt in ihrem Einfluß auf die Tcf-abhängige Genexpression zu beschreiben, müßten in Tumorzelllinien exprimierte Spleißvarianten von Erbin nachgewiesen werden, deren mRNA identifiziert werden und die entsprechenden Proteine getestet werden.

Zwecks Abklärung der Lokalisation von Erbin und des N-terminal verkürzten Erbin-Proteinkonstruktes wurden Immunfluoreszenzuntersuchungen durchgeführt. Erbin Wildtyp wurde im Zytoplasma detektiert, wohingegen das C-terminale Erbin-Konstrukt vor allem im Zellkern nachgewiesen wurde. Die unterschiedliche Lokalisation beider Proteine kann auf den Verlust der LRR-Regionen zurückgeführt werden, die als Interaktionsdomäne für zytoplasmatische Proteine beschrieben ist, wie die LRR-abhängige indirekte Bindung von Erbin mit aktivem Ras (*Huang Y. Z., 2002*). Somit könnten Spleißvarianten von Erbin, die für ihre PDZ-Domäne kodieren, eine wichtige Rolle spielen als kernlokalisierte Interaktionspartner von beta-Catenin, die im Gegensatz zum Inhibitor Erbin Wildtyp die Tcf-abhängige Genexpression unterstützen.

Zu klären wäre, ob Erbinvarianten die Komplexbildung von beta-Catenin mit nukleären C-terminalen Inhibitoren wie CtBP behindern. Beispiele der Induktion der Tcf4-abhängigen Genexpression durch die Expression von C-terminal deletiertem Tcf4-Proteinen, z.B. in kolorektalen Tumoren, zeigt den Einfluß der Behinderung der Bindung von Inhibitoren an beta-Catenin.

Favre et al. (2001) publizierten erste Hinweise auf die Expression von Erbin-Spleißvarianten. In einem Vortest wurden in dieser Arbeit Direktlysate verschiedener Tumorzelllinien auf N-terminal verkürzte Erbin-Proteine getestet. Es wurden Tumorzelllinien ausgesucht, in denen eine induzierte Tcf-abhängige Genexpression bereits nachgewiesen oder deren beta-Catenin/Tcf-Signalweg noch nicht charakterisiert worden ist. Es konnten für die Zelllinien M279, IK-21-11-99, HCT116 im Westernblot mit einem anti-Erbin-PDZ Antikörper unterschiedliche Proteinbanden mit einem geringeren Molekulargewicht als Erbin Wildtyp detektiert werden. Für die Kolonkarzinom-Zelllinie HCT116 konnten mehrere Proteinbanden identifiziert werden. Für diese Zelllinie wurde die Expression der Δ S45 beta-Catenin-Mutante nachgewiesen, die zu einem induzierten Tcf-Signalweg führt. Beta-Catenin ist unter diesen Bedingungen häufig im Zellkern lokalisiert. Erbin-Spleißvarianten, die für die PDZ-Domäne kodieren, könnten als Interaktionspartner von beta-Catenin die Tcf-abhängige Transkription unterstützen.

Für die Melanoma-Zelllinien M279 und IK-21-11-99 konnten mit dem anti-Erbin-PDZ Antikörper Proteine mit einem Molekulargewicht von 73 und 25 kDa detektiert werden. Da diese Zelllinien hinsichtlich des Wnt-Signaltransduktionsweges noch nicht charakterisiert worden sind, wäre es interessant abzuklären, ob der Wnt-Signaltransduktionsweg induziert ist und beta-Catenin im Zellkern lokalisiert ist. Mit dem Nachweis der Kernlokalisation von beta-Catenin in diesen Zellen, wäre ein Zusammenhang mit einer Aktivierung der beta-Catenin/Tcf-abhängigen Genexpression möglich. Erbin-Spleißvarianten, die noch für die LRR-Region aber für keine PDZ-Domäne mehr kodieren, wären zwar noch zytoplasmatisch lokalisiert, aber nicht mehr in der Lage als Interaktionspartner von beta-Catenin die Tcf-abhängige Genexpression zu inhibieren.

5.3 Bcr: Regulator der Tcf-abhängigen Genexpression

5.3.1 Bcr: Interaktionspartner von beta-Catenin

Bcr konnte in der vorliegenden Arbeit als Interaktionspartner von beta-Catenin identifiziert werden. Unter beta-Catenin induzierten Bedingungen wurde Bcr im TOPflash/FOPflash-Luziferaseassays als Inhibitor der Tcf-abhängigen Genexpression identifiziert. Im Vergleich zu Erbin erwies sich Bcr als ein noch effizienterer Inhibitor der Tcf-abhängigen Genexpression.

Zwecks Abklärung des Mechanismus dieser Proteininteraktion wurde die Punktmutante beta-Catenin(K435A) als Interaktionspartner von Bcr getestet. Beta-Catenin(K435A) weist eine Punktmutation im "Armadillo Repeat" 8 auf, die zu einer veränderten Aminosäure in der Position 453 führt (Lysin zu Alanin). Diese Mutante ist dadurch nicht mehr (bzw. kaum noch) in der Lage, die Tcf/Lef-Transkriptionsfaktoren zu binden und führt somit zu keiner (bzw. zu einer sehr geringen) Tcf-abhängigen Aktivierung der Genexpression (*Kries et al., 2000*). In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, daß Bcr im Vergleich zu beta-Catenin Wildtyp nur sehr schwach mit beta-Catenin(K435A) interagieren kann. Dies bedeutet, daß Bcr eine ähnliche Bindedomäne auf beta-Catenin benötigt wie die Transkriptionsfaktoren Tcf4, Tcf1 und Lef1, die in Gegenwart von beta-Catenin Aktivatoren der Tcf-abhängigen Transkription sind. Der beta-Catenin/Tcf4-Komplex wurde in vielen Tumoren im Zellkern detektiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von transient überexprimierten Bcr auf den endogenen beta-Catenin/Tcf-Komplex untersucht. Bcr in seiner Funktion als Inhibitor der Tcf-abhängigen Genexpression modifiziert den beta-Catenin/Tcf4-Komplex und dissoziiert den beta-Catenin/Tcf1-Komplex.

Zwecks Abklärung der Binderegion von beta-Catenin auf Bcr wurden verschiedene Bcr-Proteinkonstrukte getestet. Der N-Terminus (1-203 AS) von Bcr konnte als Binderegion für beta-Catenin identifiziert werden. BcrNT wie BcrWT inhibieren durch Bindung an beta-Catenin die Tcf-abhängige Transkription. Für den N-Terminus von Bcr wurde im Vergleich zu BcrWT eine stärkere Interaktion zu beta-Catenin wie auch eine geringfügig aber beständig stärkere Effizienz in der Hemmung der Tcf-abhängigen Genexpression nachgewiesen. Bcr Δ NT zeigt keine signifikante Hemmung der Tcf-abhängigen Transkription. Der N-Terminus von Bcr wurde somit als Bindedomäne für beta-Catenin und als inhibitorische Domäne der Tcf-abhängigen Genexpression identifiziert und deshalb neu als MTG (modulator of Tcf-dependent gene expression)-Domäne bezeichnet.

Mit dem Ziel ähnliche Sequenzen zum N-Terminus von Bcr zu finden, wurden Sequenzvergleiche durchgeführt. Es konnte die zweite transkriptionelle Repressordomäne von N-CoR2 als ähnliche Domäne identifiziert werden. Für die Kernregion von 130 Aminosäuren konnte eine Sequenzidentität von 26,5% zwischen der MTG-Domäne und der zweiten transkriptionellen

Repressordomäne von N-CoR2 festgestellt werden. Der Mechanismus der transkriptionellen Repression durch N-CoR2 ist noch nicht geklärt. N-CoR2 wird in Verbindung zu Tumorerkrankungen gebracht wie verschiedene Leukämien und der "Huntington" Erkrankung (*Jepsen K. and Rosenfeld M. G., 2002*). Um *in vivo* den Einfluß von Bcr auf die beta-Catenin/Tcf-abhängige Genexpression zu untersuchen, wurden in HCT116-Zellen die Bcr-Proteine BcrWT, BcrNT und BcrΔNT exprimiert. HCT116-Zellen exprimieren die ΔS45 beta-Catenin-Mutante, was eine konstitutiv aktive Tcf-abhängige Genexpression zur Folge hat. Das Zielgen *c-myc* wird verstärkt transkribiert. In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, daß durch Expression von Bcr wie auch durch die isoliert exprimierte MTG-Domäne von Bcr die Menge an c-Myc in HCT116-Zellen stark reduziert wird. Wird die MTG-Domäne deletiert, wurde kein Effekt auf die Expression von c-Myc erzielt.

BcrNT wie auch BcrΔNT weisen beide die Aminosäure Tyrosin in der Position 177 auf. Eine Tyrosinphosphorylierung vom Tyr-177 hat durch die Bindung des Adapterproteins Grb Einfluß auf den Ras-Signalweg. Da beide Bcr-Proteine (BcrNT, BcrΔNT) diese Tyrosinphosphorylierungsmöglichkeit aufweisen, für beide Proteine aber unterschiedliche Effekte hinsichtlich der Myc-Expression nachgewiesen werden konnten, kann man davon ausgehen, daß diese Effekte unabhängig von einer Phosphorylierung des Aminosäurerestes Tyr-177 stattfinden.

Bcr wurde von Mahon et al. als Interaktionspartner von Myc beschrieben (*Mahon et al., 2003*). Die für diese Interaktion notwendige Binderegion betrifft den Proteinbereich zwischen der 871 und der 910 Aminosäure. Die in der vorliegenden Arbeit identifizierte N-terminale Repressordomäne reguliert unabhängig von einer Interaktion mit Myc die Expression von Myc. Die Expression des N-Terminus (1-203 AS) ist ausreichend für die negative Regulation der Transkription von c-Myc in HCT116-Zellen.

Um den Einfluß von endogenem Bcr auf die Expression von c-Myc, einem Zielgen des Wnt-Signaltransduktionsweges, zu untersuchen, wurde die Expression von Bcr in HEK293-Zellen durch kurze inhibitorische RNA reduziert. Es konnte eine deutliche Zunahme der Expression von c-Myc nachgewiesen werden. Dies bedeutet, daß die endogene Expression von Bcr über die Expression der Zielgene wie c-Myc entscheidet.

Bcr wurde als negativer Regulator der pathogenen Effekte von Bcr-Abl beschrieben. Die Chromosomentranslokation, die zum Fusionsprotein Bcr-Abl führt, hat eine geringe Expression von Bcr zur Folge. Hinsichtlich einer eventuellen Bcr-Abl induzierten beta-Catenin-abhängigen transkriptionellen Regulation wurde die Interaktion zwischen Bcr-Abl und beta-Catenin getestet. Bcr-Abl weist ebenfalls die hier definierte MTG-Domäne auf, die für die beta-Catenin/Bcr-abhängige inhibitorische Regulation der Tcf-abhängigen Transkription notwendig ist. In der vorliegenden Arbeit konnte keine Interaktion zwischen Bcr-Abl und beta-Catenin nachgewiesen werden. Dies bedeutet, daß Bcr-Abl keinen Einfluß auf die Tcf-abhängige Transkription durch Komplexbildung mit beta-Catenin haben kann.

Für Bcr-Abl exprimierende Zellen, wie auch für andere Tumorzelllinien, sind Bcr-Proteine beschrieben, die ein geringeres Molekulargewicht zum ubiquitär exprimierten Bcr^{160kDa} aufweisen. Diese Bcr-Proteine können nur mit einem Antikörper gegen den C-Terminus von Bcr detektiert werden. Eine Detektion mit einem Antikörper gegen den N-Terminus von Bcr (Peptid-Antikörper gegen die Aminosäuren 137-152) ist nicht möglich (Campbell, 1991). Campbell detektierten in K562-Zellen (Bcr-Abl positive Zellen) die beiden Varianten Bcr^{160kDa} und Bcr^{130kDa} (Campbell, 1990). Für Bcr^{130kDa} wurde eine stärkere Translation im Vergleich zum Bcr^{160kDa} nachgewiesen. Im Westernblot gelang es eine stärkere Expression vom Bcr^{130kDa} nachzuweisen (Dhut, 1988).

Nach Definition einer N-terminalen inhibitorischen Domäne von Bcr^{160kDa} bliebe abzuklären ob der N-Terminus von verkürzten Bcr-Proteinen die beta-Catenin/Tcf-abhängige Genexpression beeinflussen kann.

5.3.2 Bcr: multipler Inhibitor der Zielgene vom Wnt-Signaltransduktionsweg in Tcf1 exprimierenden Zellen?

Um den Einfluß von Bcr auf die Tcf-abhängige Transkription genau zu beschreiben, wurde eine Interaktion zwischen Bcr und Tcf4 (beta-Catenin-abhängiger Aktivator) und Tcf-1 (Repressor der Tcf4-abhängiger Genexpression) getestet. Es konnte die endogene Interaktion zwischen Bcr und Tcf1, nicht aber eine Bindung zwischen Tcf4 und Bcr nachgewiesen werden.

Tcf1 wurde von Roose et al. 1999 als Inhibitor der beta-Catenin/Tcf4-abhängigen Genexpression beschrieben.

Für alle Isoformen von Tcf1 sind Spleißvarianten beschrieben, die alle keine beta-Catenin-Bindungsdomäne mehr besitzen, aber noch ihre DNA-Bindungsdomäne. Für diese Spleißvarianten ist eine Repression der Tcf-abhängigen Transkription verständlich, da die DNA-Bindedomäne noch vorhanden ist, wohingegen die N-terminale Binderegion für beta-Catenin fehlt. Wildtyp Tcf1 verfügt über eine beta-Catenin-Bindedomäne und ist somit im Komplex mit beta-Catenin wie Tcf4 in der Lage, die Transkription der Zielgene des Wnt-Signaltransduktionsweges zu aktivieren.

Um den Einfluß von Bcr auf die beta-Catenin/Tcf1-Komplexbildung zu untersuchen, wurde Bcr in mehreren Versuchen mit zunehmender Menge exprimiert und es konnte festgestellt werden, daß Bcr in der Lage den beta-Catenin/Tcf1-Komplex zu dissoziieren durch Blockierung der Bindungsstelle für Tcf1 durch seine Bindung mit beta-Catenin.

Um den Einfluß von Bcr auf die beta-Catenin/Tcf1-abhängige Transkription durch seine Komplexbildung mit Tcf1 zu charakterisieren, werden momentan Experimente zur Feststellung der Bindungsdomäne von Bcr auf Tcf1 durchgeführt. Mit dem Nachweis der Bindung von Bcr an den N-Terminus von Tcf1, wäre erstmals eine plausible Erklärung der häufig nicht transkrip-

tionell aktiven Rolle von Wildtyp Tcf1 erbracht. Bcr wäre in der Lage, die beta-Catenin/Tcf1-Komplexbildung nicht nur durch Interaktion mit beta-Catenin zu dissoziieren, sondern durch Modifikation der N-terminalen Bindedomäne von beta-Catenin auf Tcf1.

Weiterhin wurden Versuche unter normalen und Wnt-induzierten Bedingungen durchgeführt, um die Tcf1/Bcr-Komplexbildung zu untersuchen. IGF induziert den Wnt-Signaltransduktionsweg, dissoziiert den beta-Catenin/E-Cadherin-Komplex durch Tyrosin-Phosphorylierung von beta-Catenin und stabilisiert beta-Catenin. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß eine IGF-Stimulierung zur Dissoziation des Tcf1/Bcr-Komplexes führt. Phosphorylierungen könnten somit diese Komplexbildung regulieren. Bcr könnte unter nicht Wnt-stimulierten Bedingungen durch Bindung mit Tcf1 die Interaktion zwischen Tcf1 und beta-Catenin modifizieren und so u.a. die vordergründig beschriebene beta-Catenin/Tcf4 abhängige Transkription erklären. Nach diesen ersten Hinweisen könnte Bcr als ein multipler Inhibitor bzw. Modulator der Zielgene des Wnt-Signaltransduktionsweges agieren, der neben der in dieser Arbeit beschriebenen Modifikation des transkriptionell aktiven beta-Catenin/Tcf-Komplexes auch in der Lage ist Wildtyp Tcf1 in seiner Rolle als Aktivator der beta-Catenin/Tcf1-abhängigen Genexpression zu beeinflussen. Erstmals wäre eine Erklärung gefunden für die Rolle von Tcf1 Wildtyp als Inhibitor der beta-Catenin/Tcf4-abhängigen Genexpression

Eine reduzierte Expression von Bcr wie sie in Bcr-Abl exprimierenden Zellen nachgewiesen wird, hätte nicht nur einen Anstieg des transkriptionell aktiven beta-Catenin/Tcf-Komplexes zur Folge, sondern könnte auch zu einer Aktivierung der Genexpression der Zielgene des Wnt-Signalweges durch den Einschränkung des Inhibitors Tcf1 Wildtyp führen.