

2 LEITFADEN DIESER ARBEIT

Die Identifikation von Protein-Proteininteraktionen in Hefen, der Nachweis dieser Proteininteraktionen in Säugerzellen und die anschließende Charakterisierung im biologischen Kontext, war der Leitfaden dieser Arbeit. Nach Identifikation zahlreicher Protein-Proteininteraktionen fokussierte ich mich auf das PDZ-Protein Erbin und die beiden in der vorliegenden Arbeit identifizierten Erbin-PDZ Liganden beta-Catenin und Bcr, für die ebenfalls eine Interaktion nachgewiesen werden konnte.

Zentrales Thema dieser Arbeit wurde die Untersuchung des Einflusses von beta-Catenin-Interaktionspartnern auf die beta-Catenin/Tcf-abhängige Genexpression. Dieser transkriptionell aktive Komplex ist ein Knotenpunkt der Regulation zahlreicher Gene deren Fehlregulation häufig in die Tumorprogression führt. Die Charakterisierung von Inhibitoren der beta-Catenin/Tcf-abhängigen Genexpression spielen eine wichtige Rolle im Verständnis zahlreicher Tumorerkrankungen.

Mit dem Ziel, negative Regulatoren der beta-Catenin/Tcf-abhängigen Genexpression zu charakterisieren, wurde Bcr in den Mittelpunkt dieser Arbeit gestellt. Bcr wurde erstmals beschrieben als N-terminaler Fusionanteil von Bcr-Abl. Über 90% aller Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie exprimieren das Fusionsprotein Bcr-Abl. Bcr wurde im Tierexperiment überzeugend als negativer Regulator der pathogenen Effekte von Bcr-Abl beschrieben. Es existieren zahlreiche Ansätze zur Aufklärung von Mechanismen der negativen Regulation von Bcr-Abl durch Bcr.

Ein Ziel dieser Arbeit wurde die Charakterisierung von Bcr als negativen Regulator proliferativer Prozesse.