

## Vorwort

Survivin ist in nahezu allen malignen Tumorerkrankungen überexprimiert und mit einer erhöhten Resistenz gegenüber Chemotherapie und Bestrahlungstherapie assoziiert. Eine Überexpression von Survivin wird mit einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung und einer geringeren Überlebensrate in Verbindung gebracht. Durch seine Rolle als Zellzyklus-Regulator und Apoptose-Inhibitor ist Survivin an zwei entscheidenden Prozessen der Onkogenese beteiligt. Zur Ausübung beider Funktionen bedarf es der Interaktion seines intrinsischen nukleären Exportsignals (NES) mit dem Kernexportrezeptor Crm1. Darüber hinaus liegt Survivin in Lösung als Dimer vor, wobei es sich bei der Homodimerisierung von Survivin und der Interaktion des Survivin-Monomers mit Crm1 um konkurrierende Prozesse zu handeln scheint. Jedoch ist bisher nicht genau verstanden, wie ein Wechsel zwischen der monomeren und der dimeren Form des Proteins reguliert ist und welche Bedeutung die Dimerisierung von Survivin für seine Funktionen in der Zelle hat. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Regulation der Dimerisierung von Survivin genauer untersucht. Hierzu wurden zum einen die Auswirkungen einer bereits beschriebenen Acetylierung an Lysin 129 anhand verschiedener Acetylierungs-Mutanten analysiert. Es wurde gezeigt, dass diese Acetylierung an Position 129 keinen Einfluss auf das Dimerisierungs-Verhalten des Proteins zu haben scheint. Des Weiteren wurde der Einfluss von Mutationen im NES von Survivin, welches mit der Dimerisierungs-Stelle des Proteins überlappt, anhand der NES-Mutanten L96AL98A und F93PL96AL98A untersucht. Durch die Analyse der Mutanten konnte gezeigt werden, dass die Mutationen im NES von Survivin neben der Interaktion mit Crm1 auch die Homodimerisierung des rekombinanten Proteins inhibieren. Zudem wurde in dieser Arbeit der Survivin-Antagonist S12, dessen Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, im Hinblick auf seinen Einfluss auf die Dimerisierung von Survivin untersucht. Es wurde gezeigt, dass dieser Hemmstoff keinen Einfluss auf die Dimerisierung des Proteins zu haben scheint. Zusätzlich wurde die Methode des *Sensitized Emission FRET*-Assays etabliert, um die Untersuchung einer Survivin-Dimerisierung *in vivo* zu ermöglichen.

Analyse des tumorrelevanten Proteins Survivin  
Molekulare Charakterisierung der Dimerisierung  
Vallet, C.

2015, XXIII, 100 S. 35 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-658-08540-7