

Abstrakt

Protein DISP3, známý také jako PTCHD2, patří do rodiny PTCHD proteinů, které ve své struktuře obsahují sterol-sensing doménu. Exprese genu *Disp3* je vysoká v neurálních tkáních a je regulována thyroidním hormonem. Gen *DISP3* je spojován se vznikem a progresí určitých typů nádorů a také s rozvojem některých neurálních patologií. Vysokou expresi genu *Disp3* je možné nalézt v neurálních kmenových buňkách.

Neurální kmenové buňky jsou definovány svojí schopností sebeobnovy a potenciálem diferencovat do základních typů neurálních buněk - neuronů, astrocytů a oligodendrocytů. Jak pro vznik a vývoj centrálního nervového systému, tak i pro jeho pozdější správné fungování je klíčová správná regulace rovnováhy mezi proliferací a diferenciací neurálních kmenových buněk a narušení této rovnováhy může vést ke vzniku různých patologií.

V této práci jsme se zaměřili především na popsání funkce proteinu DISP3 v neurálních buňkách a tkáních. Prokázali jsme, že v neurálních kmenových buňkách dochází v důsledku diferenciaci k významnému snížení exprese genu *Disp3*. Dále jsme zjistili, že u neurálních kmenových a progenitorových buněk podporuje zvýšená exprese genu *Disp3* jejich proliferaci. Naopak poškození exprese genu *Disp3* vedlo k potlačení „kmenovosti“ buněk a nárůstu spontánní neuronální diferenciaci. Diferenciaci buněk do astrocytů, neuronů a oligodendrocytů byla ovlivněna změnou v expresi genu *Disp3*. V populaci diferencovaných buněk s mutací v genu *Disp3* se nacházelo více silně diferencovaných astrocytů, zvyšoval se počet diferencovaných neuronů a buňky také lépe diferencovaly do oligodendrocytů. Zvýšená exprese genu *Disp3* diferenciaci buněk naopak potlačovala. Tyto naše výsledky naznačují, že DISP3 v neurálních buňkách ovlivňuje rovnováhu mezi proliferací a diferenciací.

Vysokou hladinu exprese genu *DISP3* jsme dále našli také v jednom typu primárních nádorů mozku, v meduloblastomech subtypu 4. Následné *in vitro* analýzy prokázaly, že i proliferace nádorových buněk může být ovlivněna změnou v expresi genu *DISP3*. Pro další experimenty jsme připravili linie transgenních myší se zvýšenou expresí genu *Disp3*. U těchto myší docházelo k nárůstu proliferace buněk v mozečku, ze kterého se předpokládá vznik meduloblastomů. Všechny naše výsledky tak podporují hypotézu, že DISP3 v důsledku svého vlivu na proliferaci a diferenciaci neurálních buněk může být zapojen i do onkogeneze mozkových nádorů.