

Abstrakt

Signální dráha Wnt představuje důležitou evolučně konzervovanou signální kaskádu, která se nachází u všech mnohobuněčných organismů. Signální dráha Wnt hraje klíčovou roli nejen v mnoha procesech během embryogeneze, ale také v udržování tkáňové homeostázy a při regeneraci. Oproti tomu mutace v genech kódujících komponenty signální dráhy Wnt často vedou k její zvýšené aktivitě a jsou příčinou vzniku mnoha lidských onemocnění, zejména rakoviny.

Kanonická signální dráha Wnt je nezbytná pro buněčnou proliferaci a udržování pluripotentního stavu střevních kmenových buněk, a tím pro homeostatickou obnovu střevního epitelu. Aberantní (hyper)aktivace signální dráhy Wnt představuje počáteční krok ve vývoji střevních neoplázií. Pochopení příčin a identifikace následků hyperaktivace signální dráhy Wnt je zásadní pro rozluštění mechanismů vedoucích k maligní transformaci. Ačkoli je kanonická signální dráha Wnt předmětem vědeckých studií již několik desetiletí, všechny regulační mechanismy a důsledky její hyperaktivace nebyly dosud zcela objasněny. Během mého doktorského studia jsem se zaměřila na pochopení funkcí některých komponent a cílových genů této signální kaskády. V této práci jsou prezentovány výsledky mé prvoautorské a jedné spoluautorské publikace, které se zabývají dvěma geny přímo spojenými se signální dráhou Wnt.

V rámci mé prvoautorské publikace jsme studovali funkci transkripčního faktoru msh homeobox 1 (MSX1) v myši a lidské střevní tkáni a nádorech. Použili jsme myši model lidského onemocnění Familiální adenomatózní polypóza, tedy myši se zkrácenou alelou tumor supresorového genu adenomatous polyposis coli (*Apc*), které v dospělosti vyvinou četné střevní polypy (myši kmene *Apc*^{+/min}). Dále jsme použili myši, které obsahovaly podmíněné alely genů *Apc* a *Msx1*. Tyto myši byly kříženy s myšimi kmeny, které exprimovaly (regulovanou) Cre rekombinázu v celém střevním epitelu (*Villin-Cre* a *Villin-CreERT2*) nebo ve střevních kmenových buňkách (*Lgr5-EGFP-IRES-CreERT2*) - tedy s kmeny umožňujícími časově i prostorově regulovanou inaktivaci specifických genů. Zjistili jsme, že protein Msx1 je nezbytný při tvorbě takzvaných ektopických krypt, což jsou kapsovitě útvary tvořené proliferujícími buňkami, jež se po inaktivaci genu *Apc* aberantně vyskytují v jinak diferencovaném vilózním kompartmentu. Ektopické krypty byly popsány jako typický morfologický rys lidských adenomů se „zoubkovaným“ uspořádáním epitelu krypt („serrated“ adenoma), které představují agresivní typ střevních polypů. Kromě toho se domníváme, že inaktivace genu *Msx1* vedla k morfologické konverzi střevních nádorů z tubulárních na vilózní adenomy, což

je u lidí spojeno s pokročilejšími stádii kolorektálních karcinomů a horší prognózou přežití. Zjistili jsme také, že *MSX1* představuje robustní marker lidských kolorektálních karcinomů s nejvyšším výskytem v počátečních stádiích tumorigeneze. Ve druhé publikaci jsme popsali úlohu nádorového supresoru hypermethylated in cancer 1 (*Hic1*) v myší střevní tkáni. S využitím myší, které obsahují podmíněné alely genu *Hic1* a exprimují Cre rekombinázu v celém střevním epitelu, jsme popsali, že ztráta *Hic1* vede ke zvýšení počtu diferencovaných střevních epitelálních buněk a zvýšené hladině mRNA toll like receptor 2 (*Tlr2*). Protein Tlr2 následně aktivuje signální dráhu NF- κ B, která podporuje střevní tumorigenezi.

klíčová slova: signální dráha Wnt, MSX1, HIC1, rakovina tlustého střeva, ektopické krypty