

## Abstrakt

Ubikvitinační komplex CRL4 (Cullin Ring Ligase) vzbuzuje velkou pozornost z důvodu jeho účasti ve fyziologických a patologických procesech, zejména při vývinu rakoviny. Je popsáno, že Cullin4 a/b proteiny slouží jako onkoproteiny u různých malignit. Vzhledem ke své roli v regulaci rakoviny byly identifikovány léky cílené na CRL4, mezi které patří thalidomid a jeho deriváty inhibující jeden ze substrátových receptorů komplexu, protein Cereblon. Adaptorový protein v CRL4 komplexu – DDB1, který se účastní mimo jiné oprav DNA, má také svou roli v rakovinných onemocněních, ale mechanismus této funkce dosud nebyl zcela objasněn.

Předmětem této diplomové práce bylo studium dopadů vyřazení a potlačení funkce CRL4 komplexu v prostatické rakovinné linii LNCaP. Značně variabilní změny v proliferaci a migraci buněk byly pozorovány při ovlivnění funkce komplexu za použití látky thalidomid. Vytvoření buněčné linie LNCaP s podmíněně potlačenou funkcí DDB1 sloužilo ke studiu dynamiky nádorů v myším modelu. Výsledky ukazují, že potlačení funkce DDB1 má inhibující vliv na proliferaci nádorových buněk, ale zvyšuje jejich schopnost invazivity do přilehlých tkání. Úplné vyřazení genu *DDB1* v linii LNCaP vedlo k buněčné letalitě. Variabilní a kontextuálně dependentní vlastnosti genu *DDB1* v onkogenezi podněcují k dalšímu studiu.

## Klíčová slova

rakovina, metastáze, CRL4, prostata, ubikvitinace, knock-out, knock-down, LNCaP