

Abstrakt

Ubikvitinace představuje důležitý regulační mechanismus ovlivnění funkce proteinů. Aberantní funkce Ub-ligáz je spojena s rozvojem různých patologických stavů. Úplná komplexnost ubikvitinační sítě v homeostáze tkání a karcinogenezi však stále není objasněna, což snižuje potenciál Ub-ligáz stát se terapeutickými cíli. Ve svém doktorském projektu jsem se zaměřila na odhalení role E3 ubikvitinových ligáz, zejména CUL4A, ve změnách regulačních drah, které vedou k poruchám homeostázy trávicího traktu a nádorové expanzi.

Pomocí nové techniky sémantického biklastrování jsme provedli profilování exprese E3 ubikvitin ligáz a navrhli dosud nepopsané funkce Ub-ligáz specifických pro trávicí trakt na základě jejich tkáňově specifické exprese a ontologických vztahů. Testování identifikované kompenzační sítě na myším modelu ukázalo, že geny ze stejné ontologické skupiny současně mění svůj expresní vzorec po indukovaném poškození epitelu, což odhaluje jejich pomocnou roli při regeneraci tkáně.

Dále jsem se zaměřila na funkci CUL4A jakožto kotvy v rámci komplexu Cullin4-RING E3 ubikvitin ligázy (CRL4). Popsali jsme, že CUL4A je exprimován populacemi sekrečních buněk v tenkém a tlustém střevě. Deficit CUL4A narušuje rovnováhu mezi jednotlivými buněčnými typy podél transverzální struktury střevního epitelu a vede k morfologickým změnám klků. Kromě toho se CUL4A podílí na koordinaci intracelulárního přenosu transkripčního faktoru SMAD3 prostřednictvím negativní regulace HUWE1. Tato interakce vede ke změnám v dynamice a progresi střevního adenokarcinomu s tendencí šířit se z tenkého až do tlustého střeva v kombinaci s hyperaktivací dráhy WNT.

Pro hlubší analýzu mechanismů, které jsou základem invazivity nádorů, jsme zkoumali substrát CRL3 E3 ligázy, transkripční faktor ATF2. Odhalili jsme, že metastatický potenciál kolorektálního karcinomu je řízen rovnováhou v expresi ATF2/TROP2. ATF2 zde funguje jako nádorový supresor prostřednictvím negativní regulace nádorového driveru TROP2.

Závěrem lze shrnout, že můj výzkum popisuje klíčovou roli ubikvitinace v kooperativní interakci mezi signálními drahami ve střevní homeostáze. Naše výsledky přinášejí vhled do molekulárního mechanismu gastrointestinálních onemocnění a naznačují, že cílení na E3 ubikvitinové ligázy by mohlo být potenciální terapeutickou strategií pro léčbu rakoviny a dalších patologií.