

Souhrn

Signální dráha zahajovaná proteiny Wnt řídí mnoho buněčných procesů během embryogeneze a v dospělém organismu se podílí na homeostáze a regeneraci tkání. Navíc její nefyziologická aktivace bývá často spojována s vznikem rakoviny, zejména karcinomu tlustého střeva.

Cílem této práce bylo nalezení nových způsobů regulace signální dráhy Wnt, jež by vedly k hlubšímu pochopení její fyziologické i patologické aktivace. Výsledky, jež jsou pokladem této disertace, jsou shrnuty ve čtyřech publikacích.

První článek představuje protein TROY z rodiny receptorů faktoru nekrotizujících nádory. TROY je cílový gen signální dráhy Wnt, který jsme našli, když jsme hledali geny deregulované aberantní Wnt signalizací v buněčných liniích kolorektálního karcinomu. Zvýšenou expresi genu *Troy* jsme detekovali také v nádorech dvou myších modelů střevní rakoviny. Ve zdravé střevní tkáni je gen *Troy* exprimován pouze v rychle se dělících střevních kmenových buňkách, kde negativně reguluje signální dráhu Wnt.

Druhá studie se zaměřuje na post-translační modifikace myších proteinů Wnt1 a Wnt3a. Ligandy Wnt jsou modifikovány jednak cukernými komplexy a jednak dvěma zbytky mastných kyselin. Naše výsledky odhalili, že modifikace konzervovaného serinu zbytkem kyseliny palmitolejové je potřebná pro následnou modifikaci konzervovaného cysteinu zbytkem kyseliny palmitové. Tyto modifikace ligandů Wnt navíc ovlivňují se jejich schopností signalizovat, která souvisí s vlastností ligandů Wnt vázat se na extracelulární matrix.

Třetí publikace popisuje přípravu podmíněně deletované a reportérové alely s proteinem citrine pro gen *Hic1*. *Hic1* je nádorový supresor, který byl již dříve popsán v naší laboratoři jako negativní regulátor signální dráhy Wnt.

Čtvrtá práce popisuje interakci proteinu *Dazap2*, malého evolučně konzervovaného, všudypřítomně exprimovaného genu, s proteiny TCF rodiny. Zjistili jsme, že *Dazap2* moduluje vazbu proteinu TCF4 na DNA a tak zesiluje expresi cílových genů dráhy Wnt.