

## **Abstrakt**

Jedním z hlavních projektů naší laboratoře je výzkum funkce proteinu Dispatched 3 (DISP3). Tento protein se řadí do rodiny proteinů obsahujících sterol sensing doménu (SSD). Gen, který ho kóduje, byl dříve popsán jako regulovaný thyroïdním hormonem a k jeho expresi dochází především v neurální tkáni. Naše nepublikovaná data ukazují jeho zvýšenou hladinu v meduloblastomech, velice častých nádorech mozečku u nezletilých. Na základě těchto zjištění jsme začali studovat roli DISP3 v lidských rakovinných buňkách.

Cílem této práce je sledovat vliv zvýšené nebo snížené exprese DISP3 na buněčnou proliferaci a diferenciaci jednak v lidských buněčných liniích, jednak v myšších neurálních progenitorech. Za tímto účelem jsme si vybrali buněčné linie DAOY a D341 pocházející z lidských meduloblastomů, které se výrazně liší mírou exprese DISP3, a linii myšších neurálních multipotentních progenitorů C 17.2, v nichž je DISP3 exprimován velmi slabě.

Ukázali jsme, že zvýšená exprese DISP3 v buněčných liniích DAOY a C 17.2 vede ke zvýšení buněčné proliferace. Dále jsme diferencovali buněčnou linii C 17.2 do neuronů a astrocytů a sledovali, že buňky se zvýšenou expresí DISP3 projevují menší ochotu podstoupit diferenciací proces, což jsme následně potvrdili pomocí specifických markerů.

Za použití CRISPR-Cas9 systému jsme snížili expresi DISP3 v buněčné linii D341 a následně ukázali, že tento pokles vede ke snížení buněčné proliferace. Na závěr jsme zanalyzovali profil buněčného cyklu v populacích buněk D341 se sníženou expresí DISP3.

**Klíčová slova:** Dispatched 3 (DISP3), rakovina, buněčná proliferace, buněčná diferenciaci