

4 ZÁVĚR

Cílem předkládané práce bylo přispět k poznání mechanismů, které ovlivňují aktivitu signalizace Wnt v buněčném jádře. Hlavní výsledky lze shrnout do následujících bodů:

1. Zjistili jsme, že transkripční korepresor CtBP1 má schopnost blokovat signalizaci Wnt, a to prostřednictvím inhibice transkripce cílových genů této signalizace. Represivní působení proteinu CtBP je podmíněno aktivitou s ním asociovaných histon deacetyláz.
2. Identifikovali jsme nádorový supresor HIC1 jako nový inhibitor signální dráhy Wnt. HIC1 přímo interaguje s klíčovým proteinem signalizace Wnt transkripčním faktorem TCF-4 a tato interakce je základem pro inhibičního působení proteinu HIC1. HIC1 relokuje transkripční komplexy TCF-4/ β -katenin do specifických jaderných struktur a brání tak jejich vazbě na specifické cílové promotory, čímž dochází k zablokování transkripce. Pro efektivní relokaci komplexů TCF-4/ β -katenin je důležitá strukturní funkce proteinu CtBP.
3. Nukleární recetor NHR-25 je shopen v buňkách prekurzorů gonády hlístice *Caenorhabditis elegans* interagovat s β -kateniny WRM-1 a SYS-1. Interakce s těmito β -kateniny moduluje transkripci cílových genů signalizace Wnt. Vzájemná interference mezi aktivitou signální dráhy Wnt a proteinem NHR-25 je rozhodujícím dějem, který determinuje osud somatických buněčných prekurzorů gonády. Zatímco signalizace Wnt je klíčová pro určení distálního vývoje buněk, tak NHR-25 řídí osud buněk proximálních.
4. Signální dráha Wnt má potenciál blokovat u některých hematopoietických buněčných linií apoptózu indukovanou ligandem TRAIL, zástupcem ligandů příbuzných TNF. Inhibiční působení signalizace Wnt je založeno především na snížení exprese specifických proapoptických receptorů DR4 a DR5, aditivní efekt pro inhibici apoptózy má indukce kinázové kaskády MEK1/ERK1, která rovněž blokuje apoptózu indukovanou ligandem TRAIL.