



**RNDr. Bořivoj Vojtěšek, DrSc.**

**Masarykův onkologický ústav**

**2. úsek molekulární a experimentální patologie**

**Email: Vojtěšek@mou.cz**

#### **Oceněný projekt:**

**„Úloha E3-ligáz a inhibitorů heat shock proteinů při studiu molekulárních a buněčných konsekvencí regulace proteinu p53“**

#### **Hlavní výsledky projektu:**

Byl objasněn mechanismus interakcí stresových proteinů a kochaperonů, význam E3 ligáz v degradaci proteinu p53 a úloha jeho izoforem v nádorové buňce.

#### **Shrnutí hlavních výsledků projektu:**

Vznik nádorů je mnohastupňový proces zahrnující poruchy v klíčových genech a biochemických dráhách podílejících se především na regulaci buněčného růstu, dělení, ale i smrti. Významnou úlohu v těchto procesech hraje protein p53, jehož základní funkcí je udržování integrity genetické informace a potlačování vzniku rakovinotvorných buněk. Není proto náhodou, že gen kódující protein p53 je mutovaný u převážné většiny typů lidských nádorů. V souladu s nejnovějšími poznatky o nádorovém supresoru p53, stresových proteinech (jsou důležité pro stabilizaci a udržování správného prostorového uspořádání proteinů) a ubiquitin ligázách (uplatňují se při odbourávání proteinů) jsme v rámci řešení grantového projektu studovali otázky, které by přispěly k pochopení mechanismů zodpovědných za funkce těchto faktorů v normální a nádorové buňce.

Na základě získaných výsledků se nám podařilo popsat důležité interakce mezi stresovými proteiny a proteinem p53, které vedou buď k aktivaci p53 nebo naopak k jeho odbourávání. V naší práci jsme rovněž popsali nové modifikace stresových proteinů charakteristické pro nádorovou buňku. Takto modifikované stresové proteiny se podílejí na stabilizaci mutovaných a onkogenních proteinů, čímž mohou napomáhat nádorové přeměně buňky. Neméně významné jsou i výsledky naší studie zaměřené na objasnění funkce nových variant proteinu p53. Tato studie ukazuje význam proteinu p53 a jeho variant pro chemoterapii rakoviny kůže a vzniku rezistence na tuto léčbu. V našem projektu jsme také sledovali účinek látek blokujících signální dráhy vedoucí k aktivaci studovaného proteinu p53. Výsledky této studie ukazují, že modifikace aktivity proteinu p53 těmito látkami vede k účinnějšímu navození buněčné smrti nádorové buňky.

Závěrem lze říci, že komplexní řešení projektu přineslo celou řadu významných výsledků uplatnitelných při hledání nových terapeutických přístupů v onkologii, jenž by se mohly v budoucnu promítnout i do klinické praxe.