

Abstrakt (v češtině)

Kolorektální karcinom (CRC) je jedním z nejčastějších typů nádoru. Pacienti trpící zánětlivým onemocněním střev (IBD) mají zvýšené riziko vzniku kolorektálního karcinomu. IBD se projevuje rozsáhlým zánětem střev, který je spojován s narušením střevní epitelové bariéry (IEB). Funkční IEB je tvořena střevními epitelovými buňkami (IECs) a její integrita závisí především na buněčné soudržnosti, kterou zajišťují mezibuněčné spoje, jako jsou adhezní spoje (AJs) a desmosomy (Ds). IECs takto tvoří epitelové vrstvy, které jsou začleněny do strukturálního a funkčního kontinua spolu se spodní hustou extracelulární matrix (ECM), také nazývanou bazální membránou (BM), pomocí buněčných spojů propojujících buňky s ECM, nazývanými hemidesmosomy (HDs). Tvorba funkčních Ds a HDs závisí na spojení jejich membránových složek se sítí keratinových filament (KF). Upevnění KFs do buněčných spojů je umožněno plectinem, mnohostranným vazebným proteinem, který propojuje buněčné spoje s intermediálními filament (IFs) a s různými buněčnými strukturami, včetně jádra, čímž poskytuje buňkám a tkáním mechanickou stabilitu. Ačkoliv bylo dříve ukázáno, že mutace v plectinu negativně ovlivňují integritu kožní tkáně, jeho přesná funkce ve střevní homeostáze dosud nebyla zdokumentována. Použitím myšího modelu nesoucího konstitutivní ($Ple^{\Delta IEC}$) nebo indukovatelnou ($Ple^{\Delta IEC-ERT2}$) IEC-specifickou delecí plectinu, jsme popsali roli plectinu na architekturu cytoskeletu IECs a na homeostázu IEB. Navíc, naše data odhalila vyšší náchylnost $Ple^{\Delta IEC}$ myši pro vývoj kolitidy a s kolitidou-asociovaným CRC (CA-CRC). Také jsme zjistili, jak změněná buněčná architektura ovlivňuje kolorektální karcinogenezi a jak mechanické síly ohrožují integritu genomu, vedoucí k onkogennímu potenciálu u buněk s delecí plectinu.

Naše výsledky ukazují, že exprese plectinu negativně koreluje se závažností zánětu u pacientů s ulcerózní kolitidou (UC). $Ple^{\Delta IEC}$ myši spontánně vyvíjejí kolitidu, která se vyznačuje rozsáhlým oddělením IEC od BM, zvýšenou střevní propustností, nadměrnou proliferací a výskytem zánětlivých ložisek. Toto narušení integrity epitelové bariéry, spolu s chronickým zánětem, podporuje spontánní vývoj kolorektálního karcinomu u myši s delecí plectinu. Mechanisticky vede absence plectinu k dezorganizaci KF sítí, dysfunkčním HDs a mezibuněčným spojům. Pozoruhodně, podrobná analýza u pacientů s UC ukázala významné snížení exprese plectinu, KFs a komponent asociovaných s mezibuněčnými spoji. V souladu s těmito zjištěními, Caco-2/RPE

buňky s delecí plectinu (KO) vykazují sníženou mechanickou stabilitu a kapacitu adheze. Spontánní karcinogeneze u *Ple^{ΔIEC}* myši je spojena se zvýšenou náchylností k poškození DNA. V buněčných kulturách je delece plectinu spojena se zpožděnou adaptací na mechanický stres, což vede ke zvýšené deformovatelnosti jádra, poškození DNA a chromozomální nestabilitě, která dále zvyšuje náchylnost buněk k onkogenní transformaci. Plectinem řízená architektura tedy chrání genom před poškozením způsobeným mechanickým stresem.

Naše studie ukazuje, že cytoskeletální architektura zprostředkovaná plectinem je nezbytná pro udržení mechanické homeostázy střevního epitelu, a tím chrání střevní epitel proti poškození DNA a karcinogenezi.