

Oponentský posudek habilitační práce

Multifunctional proteases dipeptidyl peptidase-IV and fibroblast activation protein as possible pathogenetic factors, biomarkers and therapeutic targets in cancer

autor: MUDr. Petr Bušek, Ph.D.

Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK a IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN

v oboru: **Lékařská chemie a biochemie**

Habilitační práce MUDr. Petra Buška, Ph.D. prezentovaná v anglickém jazyce o rozsahu 41 stran textu obsahujícího 2 obrazové přílohy, včetně 10 stran literárních odkazů (se 155 záznamy) a seznamu použitých zkratk doplněná přílohami (celkem 15 kopií publikací, které byly podkladem habilitační práce). Předložená práce má charakter komentovaného souboru vlastních publikací, které dokládají systematickou práci autora ve výše uvedené oblasti výzkumu.

Předmět habilitace

Habilitační spis je zaměřen na problematiku úlohy dvou serinových proteáz dipeptidyl peptidázy IV a fibroblasty aktivujícího proteinu (DPP-IV a FAP) v procesu vzniku a vývoje dvou maligních nádorů – karcinomu pankreatu a glioblastomu, tedy nádorů, jejichž léčba zatím nepřináší uspokojivé výsledky. Cílem práce je rovněž posouzení jejich významu jako biomarkerů a potenciálních cílů protinádorové terapie.

Obsah práce

V úvodní 7-stránkové části autor podrobně vysvětluje úlohu a funkci dipeptidyl peptidázy IV a fibroblasty aktivujícího proteinu. Stručně popisuje skupinu neklasických serinových proteáz a jejich možné patofyziologické funkce. Zabývá se rovněž substrátovou specificitou obou enzymů a možným dopadem jejich aktivace nebo inhibice na četné fyziologické a patologické procesy. Zvláštní pozornost přitom věnuje jejich významu pro vznik a šíření různých typů nádorů. Stručně také komentuje potenciální využití těchto molekul jako biomarkerů onemocnění a terapeutických cílů.

V následujícím textu o rozsahu 14 stran popisuje obsah 15 publikací, u kterých je hlavním autorem nebo spoluautorem a analyzuje dosažené výsledky, které diskutuje ve světle současných poznatků.

Použité metody

Jsou velmi podrobně popsány v doložených publikacích a dokazují excelentní metodickou orientaci a zkušenost autora.

Výsledky

Dosažené výsledky, lze shrnout do následujících hlavních bodů: Oba studované enzymy DPP-IV i FAP jsou v normálním pankreatu společně exprimovány v alfa buňkách Langergansových ostrůvků, avšak jejich exprese se zvyšuje v buňkách pankreatického duktálního adenokarcinomu včetně nádorového stromatu a okolí L. ostrůvků. Zvýšenou aktivitu obou enzymů je možné rovněž detegovat v plazmě pacientů s karcinomem pankreatu, u kterých dochází k projevům diabetes mellitus (DM) se současnou kachexií, oproti pacientům s DM 2. typu bez karcinomu. Z toho autor vyvozuje, že oba enzymy mohou v souvislosti s vlivem na glukózovou homeostázu přispívat k patogenezi duktálního adenokarcinomu pankreatu. Různá homologa DPP-IV se vyskytují v primárních kulturách derivovaných z „high grade“ gliomů a jejich enzymatická aktivita je asociována s nižší schopností buněk derivovat nové nádorové klony a s nižší proliferací a aktivitou. Exprese DPP-IV v buňkách gliomů indukuje blokádu buněčného cyklu na přechodu fáze G2/M a inhibuje buněčnou adhezi a migraci. Inhibiční efekt DPP-IV na proliferaci a rozvoj nádoru byl prokázán i u transplantátů gliomových buněk ve zvířecím modelu a je do značné míry nezávislý na jeho enzymatické aktivitě. Výsledky týkající se exprese FAP v gliomech ukazují na určitou variabilitu závislou na molekulárním subtypu nádoru. U mezenchymálního subtypu je exprese FAP spojena s expresí genů kódujících proteiny extracelulární matrix a některých proteáz. V glioblastomech má být exprese FAP zaznamenána zejména v buňkách, které nemají charakteristiky kmenových buněk, a není asociována s délkou přežití pacientů s tímto nádorem. Ve spolupráci s pracovištěm ÚOCHB AV ČR byly vyvinuty nízkomolekulární inhibitory FAP s potenciálem terapeutického použití.

Autor kriticky diskutuje dosažené výsledky z hlediska současné úrovně poznání a formuluje obecné závěry. Dokazuje tak nejen vynikající literární přehled, ale i schopnost analytického i syntetického myšlení.

Poznámky a dotazy oponenta

Hodnocený text dle mého mínění splňuje požadavky kladené na habilitační práci. Dokazuje, že MUDr. Petr Bušek, Ph.D. je renomovaným odborníkem v oblasti biochemie proteáz se širokým rozhledem a zkušenostmi.

Drobnou výtkou nesnižující vysoký standard habilitační práce může být, že autor nepoužil číslování literárních odkazů v seznamu citované literatury. Domnívám se, že orientaci čtenáře by to přispělo. Rovněž ojediněle se vyskytují zkratky (například zkratka PP na str. 20), které nejsou uvedeny v seznamu použitých zkratk.

Dotazy:

Langerhansovy ostrůvky pankreatu jsou specializovanou tkání s endokrinní aktivitou patřící k tzv. GEP systému (gastro-entero-pankreatický sekreční systém), zatímco vývody a

aciny pankreatu mají zcela jinou - exokrinní funkci. Nemůže být proto zavádějící, pokud srovnáváte expresi DPP-IV v normálních Langerhansových ostrůvcích a v nádorově transformovaném exokrinním parenchymu a vyvozujete z toho závěry o vlivu nádorové transformace na expresi?

V práci používáte termín stromální buňky glioblastomu (str. 29). Tento termín pro nádory tohoto typu není obvyklý. Které buněčné elementy tím míníte?


Jaké jsou další možné praktické aplikace dosažených výsledků? Je plánována v ČR klinická studie využívající v habilitační práci uvedených poznatků?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Petra Buška, Ph.D., přináší nové vědecké poznatky. Autorův pohled na studovanou problematiku je komplexní a fundovaný, je doložen výsledky experimentálního výzkumu a má potenciální medicínský význam. Celkově hodnotím habilitační práci vysoce pozitivně, jako velmi potřebný příspěvek k poznání úlohy proteáz v onkogenezi. Z práce vyplývá, že autor má hluboké znalosti a velké zkušenosti s uvedenou problematikou a projevuje mimořádnou metodickou erudici v náročné a specializované oblasti biochemie. Předložený spis splňuje dle mého názoru všechny požadavky na habilitační práci, a proto lze ve smyslu ustanovení příslušného zákona doporučit VR 1. LF UK jej přijmout v předložené formě a na jeho základě udělit titul

d o c e n t.
pro obor „Lékařská chemie a biochemie“

V Olomouci 13. listopadu 2018



Prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.
Ústav klinické a molekulární patologie a Ústav
molekulární a translační medicíny LF UP
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc