

Abstrakt

Maligní gliomy se řadí mezi vysoce agresivní nádorová onemocnění. Průměrná doba přežití pacientů nepřesahuje 15 měsíců. Přes intenzivní výzkum se dosud nedaří nalézat terapeutické strategie, které by významným způsobem prodloužily život postižených tímto onemocněním.

Jednu z oblastí výzkumu možného terapeutického zacílení v onkologické léčbě představují proteázy buněčného povrchu. Do této skupiny proteinů patří i dipeptidylpeptidáza IV (DPP-IV). Změna exprese DPP-IV byla prokázána v různých typech nádorových onemocnění a také v maligních gliomech. Poznání role DPP-IV v biologických procesech tohoto maligního onemocnění může přispět k rozvoji nových terapeutických modalit.

Cílem této dizertační práce bylo zavést xenograftový ortotopický model gliomu a geneticky modifikovaný model gliomu (genetically engineered model, GEM). Dále jsme zkoumali vliv DPP-IV na růst experimentálního gliomu a zaměřili se na rozlišení podílu jejího katalytického a nekatalytického mechanismu v tomto procesu. V GEM modelu jsme sledovali enzymovou aktivitu a distribuci DPP-IV. Pro intraexperimentální sledování dynamiky růstu experimentálních gliomů jsme testovali vhodnost neinvazivní fluorescenční zobrazovací metody.

Výsledky práce ukázaly, že DPP-IV negativně ovlivňovala růst gliomu v xenograftovém ortotopickém modelu. Tento vliv se uplatňoval bez ohledu na její katalytickou funkci. V transgenním modelu gliomu jsme pozorovali zvýšenou DPP-IV-podobnou aktivitu oproti kontrolní tkáni, ale nárůst kanonické DPP-IV nebyl statisticky významný. V tumorech transgenního modelu jsme ukázali, že oproti zdravé mozkové tkáni došlo v nádorové tkáni ke změně distribuce DPP-IV. Zatímco ve zdravé tkáni byla DPP-IV exprimována na cévách a kapilárách, novotvořené dysplastické nádorové kapiláry ji neexprimovaly. V nádorové tkáni byla DPP-IV exprimována individuálními buňkami nacházejícími se především v okolí cév. Při validaci neinvazivní fluorescenční zobrazovací metody jsme zjistili, že není vhodná pro přesný odhad objemů experimentálních tumorů, ale může být využívána pro semikvantitativní detekci růstu tumorů.

Přestože je DPP-IV ve zvýšené míře exprimována ve vysoce maligních gliálních nádorech, naše práce v souladu s výsledky jiných autorů ukázala, že DPP-IV má pravděpodobně kompenzatorní antitumorigenní účinky. Experimenty s využitím xenograftového modelu ukázaly, že menší růst tumorů spojený se zvýšenou transgenní expresí DPP-IV transformovaných gliálních buněk nezávisí na enzymové aktivitě DPP-IV.

V GEM modelu byla DPP-IV spontánně exprimována převážně stromálními buňkami. Tato pozorování nasvědčují, že biologická role DPP-IV v jednotlivých kompartmentech nádoru může být různá.

Naše výsledky rozšiřují znalosti o roli DPP-IV v onkogenezi, jejíž pochopení je předpokladem jak dalšího využití, tak i případných rizik terapeutického cílení této molekuly.