

OPONENTSKY POSUDEK

disertační práce "*Dipeptidylpeptidáza IV v ortotopických modelech gliomu*"

Autor: MUDr. Bc. Marek Hilšer

Disertační práce má obvyklé, obecně přijaté členění. V úvodní stati je popsána fyziologická funkce proteáz buněčného povrchu a jejich možná role v nádorovém procesu. Dále jsou podrobně uvedeny molekulární charakteristiky DPP-IV, příklady biologických účinků jejího katalytického a nekatalytického působení a výskyt DPP-IV v buňkách tkání normálních i nádorových. Popsáno je biologické působení DPP-IV v onkogenezi s podrobnějším zaměřením na roli DPP-IV v gliomagenezi. Poslední část úvodní stati je věnována *in vivo* modelům experimentálních gliomů a modelování gliomageneze *in vivo* pomocí RCAS/tv-a technologie využívající geneticky modifikované myši. Jako poslední je zmíněna neinvazivní fluorescenční zobrazovací metoda používaná pro neinvazivní sledování dynamiky růstu xenograftů. Dále jsou formulovány pracovní hypotézy a je uveden souhrn cílů práce. V následujícím soupisu použitých materiálů a metod jsou popsány buněčné linie odvozené z astrocytárních nádorů, jejich implantace do mozku myši, transgenní indukce gliomu *in vivo* a kvantifikace objemu tumorů *in vivo* a v tkáňových řezech. Dále je popsán postup imunofluorescenční detekce antigenů, detekce katalytické aktivity DPP-IV v tumorech, stanovení enzymové aktivity DPP-IV a exprese CD31, biochemického stanovení DPP-IV-podobné enzymové aktivity a stanovení celkového proteinu. K nejvýznamnějším výstupům uvedeným v bohatě obrazově dokumentované výsledkové části patří zjištění, že v ortotopickém xenograftovém modelu byly tumory s indukovanou expresí DPP-IV statisticky významně menší než kontrolní tumory, u nichž exprese DPP-IV indukována nebyla. Přitom menší růst tumorů je zřejmě způsoben nekatalytickým mechanismem DPP-IV. V gliálních nádorech indukovaných transgenní transformací *in vivo* bylo patrné významné zvýšení DPP-IV-like aktivity proti normální tkáni. Pozoruhodné je, že novotvořené kapiláry v nádorech vzniklých transgenní indukcí *in vivo* DPP-IV neexprimovaly, na rozdíl od kapilár nenádorové mozkové tkáně. Popsané výsledky nesporně přispívají k bližšímu poznání účasti DPP-IV v gliomagenezi a v ovlivnění růstových vlastností gliálních nádorů. Práce je doplněna přehledem použité literatury, který zahrnuje celkem 140 citací. Ve třech přílohách jsou připojeny kopie publikací, které jsou podkladem disertační práce. Jedná se o původní vědecké práce uveřejněné v mezinárodních recenzovaných časopisech s IF

mezi 1,212 až 4,152.

K předložené disertační práci nemám podstatnější připomínky. Téma práce je bezesporu aktuální a získané výsledky slouží k bližšímu poznání gliomogeneze i vlastností gliálních nádorů. Formální uspořádání práce odpovídá přijatým požadavkům. Práce je psána pečlivě s minimem tiskových chyb. Odborná úroveň práce je nesporně velmi dobrá.

Otázky:

V ortotopickém xenograftovém modelu byly tumory s indukovanou expresí DPP-IV statisticky významně menší než kontrolní tumory, to znamená, že tumory s expresí DPP-4 v tomto modelu rostou pomaleji. Přitom v uvedené práci Stremenové a spol. je popsáno zvýšení exprese i aktivity DPP-IV, především u nádorů vysokého stupně malignity (které rostou rychle). Je nějaké vysvětlení těchto do určité míry protichůdných pozorování?

Ve výsledkové části 4.4. je uvedena změna proliferační aktivity gliomových buněk (Ki-67 index) v závislosti na aktivitě DPP-4. Bylo by možné tuto změnu upřesnit a vysvětlit, jakým mechanismem DPP-4 ovlivňuje regulaci buněčného cyklu?

Závěr:

Předložená disertační práce splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální, všechna přijatá kritéria. Autor práce prokázal, že je schopen vědecké problémy formulovat a samostatně řešit a že má všechny předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Disertační práci hodnotím jednoznačně kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji, aby byl autorovi předložené práce po úspěšně provedené obhajobě udělen titul „Ph.D“ za jménem.

Praha, 20. 7. 2016

