

ABSTRAKT

Proteolytické enzymy přispívají ke vzniku, rozvoji a progresi řady onemocnění. Dipeptidylpeptidáza-IV (DPP-IV) a fibroblastový aktivační protein (FAP) jsou serinové proteázy s unikátní schopností odštěpovat dipeptidy obsahující – vysoce evolučně konzervovaný – prolin na předposlední pozici N-konce substrátů/biologicky aktivních peptidů. FAP vykazuje i gelatinolytickou aktivitu, kterou uplatňuje při procesech remodelace extracelulární matrix. Gliální mozkové nádory (gliomy) vznikají transformací rezidentních gliových buněk, mozkové metastázy vznikají z cirkulujících transformovaných buněk extrakraniálních nádorů. Naše předchozí práce popsaly zvýšenou expresi DPP-IV a FAP v tkáních vysokostupňových gliomů. Přítomnost DPP-IV a FAP v tkáních mozkových metastáz nebyla do této doby popsána.

Cílem této dizertační práce bylo popsat mnohočetné formy DPP-IV a FAP, přiblížit jejich buněčný původ a možnou regulovatelnost v mozkových nádorech. DPP-IV a její molekulové MW a pI formy byly exprimovány dominantně transformovanými gliálními buňkami, FAP a jeho MW a pI formy byly přítomny v transformovaných i stromálních buňkách v tkáních GBM a mozkových metastáz. Spektrum mnohočetných forem DPP-IV a FAP v tkáních GBM ani v transformovaných gliálních buňkách pravděpodobně nebylo důsledkem glykosylace.

V tkáních GBM a mozkových metastáz jsme našli do této doby nepopsanou molekulovou formu FAP s pI 7,0-8,5. Ve stromálních buňkách byly, na rozdíl od transformovaných gliálních buněk, nalezeny formy FAP s pI 7,0-8,0. Molekulové formy FAP s pI 7,0-8,5 mohou být v tkáních GBM indukované v gliomových buňkách i v nenádorových pericytech až v kontextu nádorového mikroprostředí. Exprese FAP, nikoliv ovšem DPP-IV, byla v gliomových i stromálních buňkách přítomných v tkáních GBM a mozkových metastáz indukovaná TGF- β 1.

Poznání regulace exprese mnohočetných forem DPP-IV a FAP a jejich biologických funkcí v nádorovém mikroprostředí může v budoucnu přispět k identifikaci dalších terapeuticky významných cílů v léčbě mozkových nádorů.

Klíčová slova: dipeptidylpeptidáza-IV (DPP-IV), fibroblastový aktivační protein (FAP), mozkové nádory, nádorové mikroprostředí, TGF- β 1