

Abstrakt

Dipeptidylpeptidáza-IV (DPP-IV) je multifunkční transmembránový glykoprotein odštěpující X-Pro dipeptid z N-konce peptidového řetězce. Tato evolučně konzervovaná sekvence chrání řadu biologicky aktivních peptidů před nespecifickým štěpením. DPP-IV patří do skupiny "Dipeptidylpeptidáze-IV Aktivitou a/nebo Strukturou Homologních" molekul (DASH), do které mimo ní patří například fibroblastový aktivační protein- α /sepráza (FAP) a několik dalších molekul. I když většina z těchto molekul jsou primárně enzymy, je známo, že alespoň některé své biologické funkce mohou vykonávat nezávisle na své vnitřní enzymové aktivitě. DASH molekuly, spolu s molekulami, s nimiž funkčně interagují, představují „DASH systém“, který se patrně významně uplatňuje v řadě patologických procesů, například tumorogeneze. O DPP-IV a jejím strukturálně nejbližším protějšku FAP se předpokládá, že jsou zapojeny do regulace mnoha biologických procesů, významných mimo jiné pro vznik a progresi maligních gliálních nádorů.

V této práci popisujeme expresi a kolokalizaci DPP-IV a FAP v nádorově transformovaných gliálních buňkách *in vitro* a v bioptickém materiálu astrocytárních tumorů. Kromě DPP-IV/FAP dvojité pozitivních buněk jsme v glioblastomu též našli kvantitativně významnou populaci FAP pozitivních mesenchymálních buněk přítomných ve vaskulárním kompartmentu. Dále popisujeme korelativní expresi DPP-IV a FAP v primárních buněčných kulturách odvozených z glioblastomu a asociaci dynamiky změn exprese obou molekul v permanentních astrocytárních buněčných liniích. Absence vztahu exprese endogenního FAP v buňkách exprimujících transgenní, a tudíž v nefyziologickém genomickém kontextu kódovanou DPP-IV, svědčí spíše pro koregulaci exprese obou molekul na transkripční než posttranskripční úrovni. Naše experimenty věnované studiu funkčního významu DPP-IV a FAP v nádorové progresi prokázaly, že exprese obou molekul negativně ovlivňuje adhezi transformovaných gliálních buněk ke komponentám extracelulární matrix, přičemž pro dosažení tohoto efektu je třeba jejich hydrolytická aktivita.

Poznání expresního vzorce DPP-IV a FAP a jejich funkční koordinace v nádorovém mikroprostředí může pomoci pochopit jejich biologickou roli v maligních gliomech.