

# **Remodelace extracelulární matrix v mikroprostředí gliomů o vysokém stupni malignity a mozkových metastáz**

**Mgr. Petr Výmola**

účastníka doktorského studijního programu Biomedicína na 1. LF UK v Praze

Obor: Biochemie a Patobiochemie

Školitel: prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc.

Oponent: prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Hněvotínská 3, 77515 Olomouc

---

## **Obecná charakteristika**

Dizertační práce o rozsahu 75 stran textu, včetně prohlášení o samostatném vypracování dizertace, bibliografického záznamu, poděkování, souhrnů v českém a anglickém jazyce, obsahu, seznamu použitých zkratk a citované literatury zahrnující 167 záznamů. Dále jsou přiřazeny seznam publikací autora vztahujících se k předmětu disertace a kopie vlastních publikací doplněné o vyjádření autora, jaký byl jeho podíl na publikaci. Do textu dizertace jsou vloženy 1 tabulka a 19 obrázků včetně grafů. Formální úprava a členění textu odpovídají požadavkům kladeným na tento typ práce. Jednotlivé kapitoly tvoří přehledné celky, které stručně a vyčerpávajícím způsobem informují o zvolené problematice. Literární odkazy jsou vhodně vybrány, obrazové přílohy jsou přiměřené.

Práce se zabývá aktuální onkologickou problematikou související se studiem složení extracelulární matrix mozku v mikroprostředí glioblastomů a mozkových metastáz. Je zaměřena na dva proteiny – kolagen I a fibronectin, které mohou výrazně ovlivňovat progresi těchto nádorů. V této souvislosti věnuje pozornost regulaci a zdrojům jejich exprese a popisuje několik prioritních nálezů týkajících se asociace exprese těchto proteinů s místy zvýšené exprese fibroblastového aktivačního proteinu FAP, ke které dochází v buňkách podobných pericytům. Mikroprostředí ovlivňované těmito buňkami podporovalo migrační a adhezivní aktivitu obou typů nádorových buněk a aktivovalo fokální adhezivní kinázu FAK. Práce rovněž v úvodní části podává ucelenou informaci o mozkových nádorech, včetně charakterizace glioblastomů a současných poznatků o složení a potenciální funkci jejich mikroprostředí. Popisuje některé molekulární a celulární komponenty mikroprostředí, podrobně se věnuje kolagenům a fibroblastovému aktivačnímu proteinu.

## **Cíle práce**

Hlavním cílem dizertační práce bylo zjistit, které buňky nádorového mikroprostředí v mozkových primárních a sekundárních nádorech produkují fibrilární proteiny. Podle

prezentované hypotézy by se na produkci a remodelaci extracelulární matrix měly podílet FAP+ mezenchymové stromální buňky. Autor chtěl popsat úlohu FAP+ mezenchymových stromálních buněk při produkci výše zmíněných proteinů extracelulární matrix a při změnách jejich organizace během vývoje mozkových tumorů. Hypotéza a cíle dizertace byly vytyčeny jasně a srozumitelně.

### **Použitá metodika**

Metodický přístup k řešení problematiky popsaný na 11 stranách textu byl adekvátní. Použité postupy zahrnovaly řadu laboratorních a biometrických metod souvisejících se způsobem získání tkáňových vzorků, jejich histologickým vyšetřením, derivací a kultivací specifických buněk a buněčných linií, imunofluorescenčním značením, obrazovou analýzou, konfokální mikroskopií, aplikací inhibitorů signalizace, analýzou proteinů pomocí klasických metod i hmotnostní spektrometrie a s dalšími speciálními postupy. Autor prokázal zvládnutí široké škály moderních metod.

### **Dosažené výsledky**

Autor ve své dizertaci přesvědčivě dokládá, že fibrilární extracelulární matrix produkované FAP+ buňkami podobnými pericytům zvyšuje migraci buněk gliomů. Dokazuje, že exprese kolagenu I a fibronektinu v glioblastomech koreluje s expresí fibroblastového aktivačního proteinu a je vázána na FAP+ buňky podobné pericytům *in vitro*. Tyto specifické buňky se účastní výstavby bazálních membrán v různých tkáních a jimi produkované proteiny extracelulární matrix indukují signalizaci fokální adhezni kinázy (FAK) a nemají vliv na proliferaci a chemorezistenci buněk gliomů. V sekundárních nádorech mozku produkovaly proteiny extracelulární matrix FAP+ fibroblasty a jejich exprese korelovala s expresí FAP.

### **Splnění cílů**

Předložená práce přesvědčivě dokumentuje, že fibrilární proteiny extracelulární matrix (ECM), kolagen I a fibronektin, produkují v mozkových primárních i sekundárních nádorech pericytům podobné FAP+ buňky a FAP+ fibroblasty a že vytvořená extracelulární matrix zvyšuje adhezivní a migrační schopnosti buněk glioblastomů a aktivuje signalizaci FAK.

Dosažené výsledky dokazují význam ECM pro vznik a progresi nádorů mozku a dokládají nezbytnost dalšího výzkumu k poodhalení možností regulace jejího složení a funkce, zejména v souvislosti s potenciálním vývojem účinné terapie.

Tím byly stanovené cíle splněny. Dizertační práce **Mgr. Petra Výmoly** je hodnotným příspěvkem, akcentujícím současné trendy onkologického výzkumu a přinášejícím nové podněty pro další výzkum.

### **Poznámky a otázky**

- 1) Liší se funkce pericytům podobných FAP+ buněk podle toho, zda jsou derivovány z mezenchymových kmenových buněk (MSCs), nebo buněk podobným gliomovým kmenovým buňkám (GSCs). Lze původ těchto buněk experimentálně, imunohistochemicky nebo geneticky jednoznačně doložit?
- 2) Jsou FAP+ buňky podobné pericytům a FAP+ fibroblasty popsané v mikroprostředí některých solidních nádorů histogeneticky příbuzné?
- 3) Jaký je potenciál klinického využití inhibitorů aktivity FAP pro snížení lokálního šíření a metastatické potence nádorů.

- 4) Orientaci v dizertační práci by prospělo, kdyby v různých částech textu nebyly používány různé názvy pro buňky pravděpodobně stejného histogenetického původu a stejné funkce, jako např. pericytům podobné FAP+ buňky (ve výsledcích práce) a FAP+ mezenchymové stromální buňky (v cílech práce).

### **Závěr**

**Mgr. Petr Výmola** předložil kvalitní dizertační práci, která svědčí o schopnosti samostatné vědecké práce a přiměřené kritičnosti. Autor dosáhl několika prioritních poznatků a prokázal svůj tvůrčí potenciál i hluboké teoretické a odborné znalosti. Dizertace odpovídá požadavkům, které stanovuje paragraf 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb., a proto navrhuji, aby po absolvování obhajoby mu byl udělen akademický titul doktor, ve zkratce Ph.D.

V Olomouci dne 26. prosince 2024

prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.