

Abstrakt

Astrocytární tumory vysokého stupně malignity jsou velice progresivní mozkové nádory. Glioblastoma multiforme je nejčastější a nej malignější typ s infiltrativním fenotypem nádorových buněk. Fibroblastový aktivační protein (FAP) je prolyl peptidáza převážně vázaná na membránu a vykazující exo- a endopeptidázovou hydrolytickou aktivitu. Je známo, že se FAP podílí na hojení ran, buněčné migraci a invazi a jeho xprese je spojována s patogenezí řady malignit. Exprese FAP mRNA je podle microarray dat z The Cancer Genome Atlas zvýšena ve 48% glioblastomů. Vliv FAP na patogenezi astrocytárních nádorů není objasněn.

Cíly této práce je analyzovat expresi FAP v primárních gliomových kulturách odvozených od gliomů vysokého stupně malignity a analýza vlivu FAP na růst, migraci a invazi gliomových buněk.

Naše výsledky z ELISA a wester blotu ukázaly heterogenní expresi napříč studovanými gliomovými primárními buněčnými kulturami a permanentními liniemi. Obě enzymové aktivity charakteristické pro FAP byly detekovány v primární gliomové kultuře P11 s vysokou expresí FAP. Pomocí imunofluorescenčního značení se ukázalo, že v těchto buňkách se FAP nacházel nejen na plasmatické membráně, kde je typicky lokalizován, ale také v cytoplazmě. Buňky z kultury P11 byly tumorigenní v imunodeficientních myších a udržely si expresi FAP *in vivo*. U třech primárních gliomových kultur byla vysoká exprese FAP spojena s pomalejší rychlostí růstu *in vitro*. Na transfekovaných buňkách exprimujících enzymaticky aktivní či enzymaticky neaktivní formu FAP podobný efekt nebyl pozorován. FAP je tedy spíše možným markerem pomalejšího růstu, než molekulou přímo ovlivňující rychlost růstu. Zajímavé je, že se snížila migrace gliomových buněk skrze membránu (transwell assay) i jejich invaze ze sféroidů do kolagenových gelů, a to u transfekovaných buněk exprimujících enzymaticky aktivní formu FAP. Jelikož jsme nepozorovali snížení migrace či invaze u gliomových buněk exprimujících enzymaticky neaktivní formu FAP, je tento vliv závislý na enzymové aktivitě. Ačkoli řada prací uvádí FAP jako proinvazivní molekulu, naše data ukazují, že transgenní FAP exprimovaný v buňkách přirozeně negativních pro tento protein není dostačující pro zvýšení invaze gliomových buněk.