

**Školitelský posudek na diplomovou práci „Role fibroblastového aktivačního proteinu v růstu a invazivitě gliomových buněk“ autorky Edity Fejfarové.**

Diplomová práce pojednává o expresi serinové proteasy fibroblastového aktivačního proteinu v gliomových buňkách a jejím vlivu na jejich růst a invazivitu. Přestože je souvislost této proteasy s nádorovými onemocněními velmi dobře známa, její přesná role v jejich patogenezi je nejasná. Možnou příčinou je i fakt, že tato proteasa zřejmě plní v různých nádorech různé funkce a navíc různými mechanismy. K sérii rozporuplných a někdy i kontrainuitivně vyznívajících literárních sdělení týkajících se FAP lze zařadit i výsledky uvedené v předkládané diplomové práci.

Autorka dokumentuje odlišnou míru přítomnosti FAP v primárních kulturách odvozených z gliomů a permanentních gliomových liniích. Za použití fluorogenních substrátů v nich prokazuje přítomnost enzymové aktivity typické, avšak ne zcela specifické pro tuto proteasu. Z jejích dat je zřejmý dominantní podíl jiných příbuzných proteas (především DPP-IV) na pozorované dipeptidylpeptidasové aktivitě. V další části autorka prokazuje, že vnesení FAP do gliomových buněk neovlivňuje jejich růst, ale prostřednictvím své enzymové aktivity poněkud překvapivě snižuje jejich migraci a invazivitu v *in vitro* esejích.

Během vypracování diplomové práce si autorka osvojila a využila biochemické přístupy a techniky tkáňových kultur, aktivně se podílela na projektech řešených v rámci laboratoře, je spoluautorkou 3 konferenčních sdělení.

Diplomová práce o rozsahu 45 stran samotného textu je vypracována v anglickém jazyce na poměrně slušné úrovni, výsledky jsou ilustrovány 17 obrázky, práce cituje 114 relevantních původních a přehledových článků. V diskuzi jsou výsledky dle mého názoru adekvátně rozebírány v kontextu s literárními daty.

Při čtení práce je bohužel místy patrné, že její sepsání by zasluhovalo více pozornosti a času, než si autorka vyhradila. Kromě překlepů (např. „permanentními“, „cíly“ v českém abstraktu, electrophoretic, destining solution, Aniti-Rat IgG ...) se v anglickém textu místy vyskytují pasáže, které by zasloužily jazykovou korekci (např. str 12 dole, popis u schematu 1), ne zcela jednotně jsou psané chemické vzorce. V textu jsou i některé faktické nepřesnosti, např. v pasáži o metabolické funkci IDH-1 (str. 13), přirozené substráty uvedené v tabulce v úvodu práce mohou obsahovat i jinou primární sekvenci než uvedenou NH<sub>2</sub>-Gly-Pro (např. v případě GLP1, 2). Poněkud nejednotně jsou řešeny zkratky, část je vysvětlena v textu, část je uvedena v seznamu zkratk, BSA a SFM (Obr. 15) není vysvětleno. Příloha (Appendix) bohužel obsahuje jiné plakátové sdělení, než je uvedeno, což bude opraveno vložením správné přílohy.

**I přes uvedené připomínky považuji práci za kvalitní a doporučuji ji k obhajobě.**

**Otázky k diskuzi při obhajobě:**

Jak si autorka vysvětluje přítomnost více „bandů“ v případě DPP-IV- podobné enzymové aktivity v obrázku 7 a na WB u obrázku 11?

Proteasy jsou obecně vnímány jako molekuly „napomáhající“ při rozvoji nádorových onemocnění. Mohla by autorka diskutovat některé příklady jejich protinádorového působení a jejich předpokládané mechanismy?

Jaké potenciální využití by mohly mít nízkomolekulární inhibitory FAP?