

doc. MUDr. Petr Bušek, Ph.D.

Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Proteázy a mikroprostředí mozkových nádorů: biologie stromatu a možnosti molekulárního cílení

Progrese maligních mozkových nádorů je významně ovlivňována interakcemi nádorových buněk s buňkami nádorového mikroprostředí a extracelulární matrix. Na těchto vztazích se podílejí také proteázy, jejichž exprese a aktivita se v nádorové tkáni mění a z nichž některé mohou díky své selektivní expresi představovat molekulární cíle v diagnostice a terapii.

V našem výzkumu se dlouhodobě zabýváme fibroblastovým aktivačním proteinem (FAP), membránově vázanou serinovou proteázou výrazně exprimovanou v nádorovém mikroprostředí. V glioblastomu jsme prokázali zvýšenou expresi FAP v nádorových i stromálních buňkách, přičemž FAP-pozitivní stromální buňky se nacházely v okolí dysmorfických cév. Tato pozorování nás vedla od studia samotné proteázy k otázce biologické role stromálních buněk, které ji exprimují.

Naše následné studie ukázaly, že FAP-pozitivní perivaskulární buňky produkují mediátory ovlivňující angiogenezi a vytvářejí fibrilární extracelulární matrix, která usnadňuje migraci gliomových buněk. Recentně jsme s využitím jednobuněčné a prostorové transkriptomiky a funkčních experimentů ukázali, že prostřednictvím chemokinů a růstových faktorů podporují nábor monocytů a jejich diferenciaci do nádorově asociovaných makrofágů.

Další otázkou bylo, zda je FAP-pozitivní stroma přítomno také v mozkových metastázách a jakou zde má biologickou funkci. Naše studie ukázaly výrazně zvýšenou expresi FAP zejména ve stromálních buňkách a u části metastáz také v nádorových buňkách. Stromální buňky izolované z mozkových metastáz vykazovaly znaky nádorově asociovaných fibroblastů, vytvářely fibrilární extracelulární matrix, produkovaly cytokiny a chemokiny a podporovaly migraci a invazi nádorových buněk i migraci monocytů.

Vedle studia exprese FAP a biologické role FAP-pozitivního stromatu se zabýváme také translačním využitím proteáz. V experimentálních modelech glioblastomu jsme testovali fluorescenční sondy aktivovatelné cysteinovými katepsiny pro vizualizaci nádorové tkáně při fluorescenčně navigované chirurgii. U FAP využíváme odlišný princip založený na specifické vazbě nízkomolekulárních inhibitorů do aktivního centra; podílíme se na vývoji jejich multivalentních konjugátů a radioaktivně značených derivátů pro cílené zobrazování a potenciální terapeutické využití.

Celkově naše práce ukazují, že FAP-pozitivní stromální buňky představují funkčně významnou součást mikroprostředí glioblastomů a mozkových metastáz. Současně ukazují možnosti využití enzymatické aktivity proteáz a jejich cílení pomocí ligandů odvozených od nízkomolekulárních inhibitorů pro molekulární zobrazování a potenciálně také pro cílenou terapii.

Vybrané publikace vztahující se k tématu přednášky (* - korespondenční autor)

1. Houdová Megová M, Shard CL, Výmolová B, Ternerová N, Šváblová T, Buna T, Straka D, Vaníčková Z, Křepela E, Kupcová Skalníková H, Kolář M, Šáchová J, Kubovčíak J, Balážiová E, Výmola P, Hrabal P, Ebert LM, Patil A, Tomáš R, Netuka D, Gomez GA, **Bušek P***, Šedo A. *FAP+ pericyte-like cells promote monocyte differentiation into tumor-associated macrophages in glioblastoma*. *Exp Mol Med*. 2026. doi: 10.1038/s12276-026-01827-8. **IF 17,5; D1.**
2. Výmolová B, Pfeiferová L, Smetana TK, Výmola P, Ternerová N, Zubal' M, Kolář M, Šáchová J, Gyönyörová S, Balážiová E, Houdová Megová M, Červenka J, Kupcová Skalníková H, Španko M, Smetana K Jr, Lacina L, Netuka D, Tomáš R, **Bušek P***, Šedo A. *Brain metastasis-associated fibroblasts shape the tumour microenvironment to enhance cancer cell invasion*. *Brain Pathol*. 2026;e70129. doi: 10.1111/bpa.70129. **IF 5,0; D1.**
3. Konečná D, Výmola P, Ternerová N, Výmolová B, Garcia-Borja E, Mateu R, Šroubek F, Pankrác J, Widen JC, Bogyo M, Netuka D, **Bušek P***, Šedo A. *Molecularly targeted protease-activated probes for visualization of glioblastoma: a comparison with 5-ALA*. *J Neurosurg*. 2024;141(3):602–613. doi: 10.3171/2024.1.JNS231137. **IF 3,6; Q1.**