

Abstrakt

Nádorová onemocnění, skupina nemocí vyznačující se nekontrolovaným buněčným růstem, představuje jednu z velkých výzev moderního klinického výzkumu. V současnosti se standardní postup léčby spoléhá převážně na systémovou terapii, která využívá různé látky účinkující proti dělícím se buňkám, v kombinaci s chirurgickým odstraněním nádoru. Tento přístup je bohužel někdy doprovázen řadou nežádoucích vedlejších účinků (jako jsou například nevolnost, ztráta vlasů, neplodnost apod.) a navíc může docházet k opakovanému návratu nemoci. Z těchto důvodů se v posledních 40 letech investovalo mnoho prostředků a úsilí do nalezení způsobu jak ničit nádorové buňky více specificky. Nejběžnějším způsobem získání specifity se stalo hledání molekul (primárně proteinů), které by se vyskytovaly převážně v rakovinné a ne ve zdravé tkáni.

Glutamátcarboxypeptidasa II (GCPII), známá též jako nádorový antigen specifický pro prostatu (PSMA), představuje jeden z takovýchto proteinů, jelikož je produkována ve velkém množství buňkami adenokarcinomu prostaty a navíc je přítomna v neovaskulaturách dalších pevných nádorů. GCPII se také často využívá jako modelová molekula při testování nových metod pro cílenou dopravu léčiv. Důkladná biochemická charakterizace GCPII je proto nezbytná pro její správné využití při výše zmíněných aplikacích. Již více než 15 let naše laboratoř studuje GCPII a snaží se tento protein co nejdůkladněji charakterizovat, aby umožnila jeho efektivní využití.

Primárním cílem publikací uvedených v této práci je prohloubení znalostí o GCPII a zavedení pokročilých metod umožňujících jednodušší práci s tímto proteinem. Je zde popsán vývoj efektivní a univerzální purifikační metody pro GCPII a detailní charakterizace monoklonálních protilátek proti GCPII. Tyto protilátky se využívají jak v běžné laboratorní praxi, tak při vývoji diagnostických a terapeutických léčiv, jejichž současná špatná charakterizace může vést k jejich nesprávnému použití. Na závěr je zde také prezentována charakterizace blízkého homologu GCPII, proteinu NAALADase L, kdy byla určena jeho prostorová struktura, enzymová aktivita a také distribuce v lidských tkáních.