

Vzhledem ke svému potenciálnímu klinickému využití je GCPII studována v mnoha laboratořích světa a na mnoha různých úrovních. To se odráží i v předkládané dizertační práci. Publikace zde obsažené se týkají dvou hlavních témat: 1. analýzy struktury GCPII a jejích interakcí s ligandy; 2. studia distribuce GCPII v lidských tkáních a tkáních dvou modelových druhů (krysa, prase) a kinetické charakterizace příslušných orthologů lidské GCPII.

Strukturální studie aktivního místa GCPII a vazby substrátu jsou motivovány úsilím rozšířit znalosti, které by mohly napomoci racionálnímu designu nových ligandů GCPII, využitelných buď jako inhibitory při neuropatologiích či jako zobrazovací látky v diagnostice rakoviny. Dvě z publikací obsažených v této práci se detailně zabývají vazbou ligandu v aktivním místě GCPII, a to v jednom případě s důrazem na podmísto S1' a v druhém na podmísto S1. Na základě našich poznatků můžeme popsat interakce rozhodující o afinitě GCPII k substrátu, přizpůsobení, kterých je aktivní místo GCPII během vazby ligandu schopné, limity kladené na ligandy a míru tolerance enzymu k modifikacím molekuly ligandu. Všechny tyto informace jsou užitečné pro design sloučenin s vysokou afinitou ke GCPII, vhodnými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi a v případě inhibitorů též s vysokou inhibiční schopností. Další informace užitečné v tomto směru jistě přinese i připravovaná publikace autorů Bařínky, Plechanovové a dalších, která analyzuje reakční mechanismus, zejména roli Glu424 [rukopis v přípravě].

Omezením potenciálních diagnostických/terapeutických přístupů založených na GCPII by bohužel mohl být hojný výskyt GCPII v lidských tkáních. Zpočátku se soudilo, že GCPII se vyskytuje téměř výhradně v prostatě, což z ní, spolu se zvýšenou expresí v karcinomu prostaty, činilo výborný cíl pro protinádorová léčiva. S postupem času ale další a další výsledky ukazovaly, že exprese GCPII není omezena jen na prostatu. Třetí publikace zahrnutá do této práce prezentuje výsledky systematické studie exprese GCPII v 21 lidských tkáních a potvrzuje více či méně výraznou expresi GCPII ve většině z nich. Toto zjištění musí být zohledněno při plánování nových protinádorových strategií využívajících GCPII jako cíl (např. využití protilátek proti GCPII nesoucích toxiny či značených radioaktivně), zvláště s ohledem na možné poškození zdravých tkání (především nervového systému, sleziny, jater, ledvin a tenkého střeva, které také vykazují vysoké hladiny GCPII).

V této publikaci lze nalézt ještě další varování: exprese GCPII v lidských, krysích a prasečích tkáních se významně liší, což je relevantní zjištění zejména vzhledem k tomu, že krysa je dnes jedním z nejběžnějších zvířecích modelů. Proto je nutno mít stále na paměti, že

GCPII chybí v několika krysích tkáních, v nichž je u člověka přítomna, a naopak.

Tato publikace ale přináší i dobrou zprávu: krysí a prasečí GCPII vykazují velmi podobné kinetické parametry (K_m and k_{cat}) jako lidská GCPII a navíc jsou, stejně jako ona, citlivé k inhibitoru 2-PMPA. Lze se tedy domnívat, že tyto orthology mohou být vhodnou aproximací lidského enzymu v kinetických studiích, např. při testování inhibitorů.

Je ovšem nutno poznamenat, že výsledky jak aktivitních měření, tak imunochemické analýzy mohou být superpozicí signálů (lidské) GCPII a jejích homologů, zejména nejbližšího z nich, glutamátcarboxypeptidasy III (GCPIII). Lidská GCPIII hydrolyzuje NAAG se srovnatelnou efektivitou jako GCPII a je rovněž inhibována 2-PMPA. Struktura lidské GCPIII, kterou vyřešili Hlouchová a Bařínka [rukopis v přípravě], je velmi podobná struktuře GCPII; zdá se proto, že připravit ligand specificky rozeznávající GCPII, nikoli však GCPIII, bude velmi obtížné.

I vzhledem k potenciálnímu terapeutickému využití GCPII by bylo velmi přínosné znát přesnou fyziologickou roli GCPII mimo nervový systém a tenké střevo. Na základě její podobnosti s transferrinovým receptorem a schopnosti internalizace soudíme, že GCPII funguje nejen jako hydrolasa, ale také jako receptor pro zatím neznámý ligand. Autorka předkládané práce strávila hledáním tohoto ligandu několik let, bohužel bez kýženého výsledku. Odpověď na tuto otázku by jistě mohla napomoci vývoji nových terapeutických strategií, což je cílem i všech publikací obsažených v této práci.