

Abstrakt

Glutamátcarboxypeptidasa II (GCPII) je metaloproteáza zodpovědná za štěpení neurotransmiteru N-acetyl-aspartyl-glutamátu v centrálním nervovém systému na N-acetyl-aspartát a glutamát. Současně v lidském tenkém střevě napomáhá vstřebávání folátů pomocí odštěpování γ -vázaných glutamátů z folyl-poly- γ -glutamátu. GCPII je u člověka exprimována i v řadě dalších orgánů (např. ledviny a prostata) a nádorech, kde však její fyziologická funkce není známa. Při komplexním studiu role tohoto enzymu v savčím organismu jsme nejprve charakterizovali komerčně dostupné monoklonální protilátky proti GCPII. Dále jsme vyvinuli jejich plně syntetickou náhradu založenou na hydrofilním polymeru s navázanými GCPII inhibitory. Poté jsme zhodnotili vhodnost užití myšního biomodelu pro studium funkce GCPII *in vivo*, kdy jsme zachytili rozdíl v expresním profilu GCPII v myši a člověku. U myši ani v prostatě, ani v tenkém střevě jsme GCPII nepozorovali. Pro zhodnocení fyziologické a patofyziologické funkce enzymu jsme analyzovali myší GCPII-deficientní model. Kromě pozorování zvětšených semenných váčků u starších samců jsme nezjistili žádný další zjevný fenotyp. Obdobně jsme vyvrátili i schopnost GCPII štěpit amyloidní peptidy ($A\beta_{1-40}$ a $A\beta_{1-42}$). Ukazuje se tak, že chybějící aktivita GCPII v organismu nemá žádné evidentní negativní dopady. Z toho lze usuzovat, že ani farmakologická inhibice GCPII nebude vést k signifikantním nežádoucím účinkům. Lze tak předpokládat, že i klinické užití inhibitorů GCPII bude nejspíše bezpečné. V rámci cílení léčiv jsme prokázali, že interakce inhibitor-GCPII umožňuje specifické směřování rozličných nanostruktur do nádorových buněk, přičemž klíčová je optimalizace bio-nano rozhraní nanočástic k redukci nespecifické vazby.