



Prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

Proděkan pro vědu a akademické hodnosti, 1. LF UK
Lékař-specialista v oboru Hematologie a Transfuzní
lékařství, I. interní klinika- hematologie, VFN Praha

Posudek disertační práce

Název: Fyziologická a patofyziologická role GCPII v organismu

Kandidát: MUDr. František Sedlák

Školitel: prof. RNDr. Jan Konvalinka, CSc.

Konzultant: prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc.

Posudek:

Struktura disertační práce:

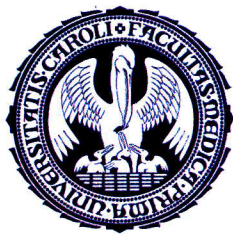
Předložená disertační práce je svým rozsahem a kvalitou na úrovni habilitačních spisů. Obsahuje 68 stran vlastního textu, citace a šest příloh zahrnujících publikované práce vztahující se k tématu disertace *in extenso*. Vlastní disertační práce je zaměřena na fyziologickou a patofyziologickou roli GCPII, známého též pod názvem PSMA (prostate-specific membrane antigen), se specifickým důrazem na možné využití GCPII v diagnostice a léčbě nádorových onemocnění.

Teoretický úvod je obsahově vyčerpávajícím souhrnem poznatků o roli GCPII v organismu. Velkým bonusem je fakt, že se práce velice dobře čte, což nebývá pravidlem. Kapitoly na sebe logicky navazují a jsou obsahově vyvážené, vlastní text je jazykově na vysoké úrovni, s absencí gramatických chyb či překlepů. Teoretický úvod je navíc provázen skvělými obrázky, které pomáhají laikovi v rychlé orientaci v dané problematice. Veškeré zdroje jsou řádně, správně a hojně citovány. Materiál a metodika jsou napsány velmi podrobně a přehledně s udanými spolupracemi s dalšími pracovišti.

Cíle:

Vytyčených 5 cílů lze shrnout do 3 tematických okruhů:

1. Vytvoření myšního modelu pro studium lidské a myšší varianty GCPII
2. Vývoj nových nástrojů pro detekci GCPII (s důrazem na tzv. *ibodies*) a jejich využití pro cílenou dopravu léčiv do místa nádoru (*targeted drug delivery*)
3. Studium role GCPII v Alzheimerově chorobě (možný nežádoucí efekt inhibice GCPII)



Prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

Proděkan pro vědu a akademické hodnosti, 1. LF UK
Lékař-specialista v oboru Hematologie a Transfuzní
lékařství, I. interní klinika- hematologie, VFN Praha

Výsledky, diskuse a shrnutí:

Ve výsledkové části kandidát velmi pregnantně popisuje dosažené výsledky ve vztahu k vytyčeným cílům se zdůrazněním podílu vlastních autorských výsledků. Jednotlivé podkapitoly jsou pojmenovány podle hlavního výstupu daného cíle a vždy obsahují citaci na publikovaný rukopis. Podkapitoly zahrnují porovnání protilátek proti GCPII a jejich náhradu pomocí tzv. iBodies na bázi biokompatibilního (HPMA) polymeru, porovnání lidské a myší GCPII, studium myšího modelu s vyřazeným (*knock-out*) genem pro GCPII, analýzu štěpení peptidů beta-amyloidu pomocí GCPII a studium interakce GCPII-specifický inhibitor s cílem vyvinout nové léčivo cílené pro GCPII exprimující nádory. V diskusi a následném shrnutí kandidát shrnuje vlastní výsledky řešení jednotlivých cílů (resp. jednotlivých projektů) a zdůrazňuje jejich novost ve vztahu k dosud publikovaným datům.

Otázky:

1. Byla zkoumána exprese GCPII u hematologických malignit (agresivních lymfomů)?
2. Radioaktivně značené inhibitory GCPII se používají k léčbě karcinomu prostaty. Kromě veleúspěšného theranostika ^{177}Lu -PSMA-617 jsou studovány desítky dalších přístupů využívajících GCPII k cílené dopravě radionuklidu či toxinu do nádorové tkáně. Lze u některých očekávat brzké schválení pro klinické užití?

Závěr:

Kandidát je prvním autorem / spoluautorem dvou prací vztahujících se k tématu disertační práce s impakt faktorem 3,2 resp. 4,7. Kandidát je dále spoluautorem dalších čtyř rukopisů v časopisech s impakt faktorem věnujících se tématu obhajoby a dalších 5 prací v časopisech s impakt faktorem nevztahujících se k tématu obhajoby. Citační ohlas všech publikovaných prací kandidáta dosáhl k dnešnímu dni celkový počet 172 citací (dle databáze Scopus). Toto již samo o sobě je indikátorem relevance a schopnosti kandidáta vést, případně se podílet, na výzkumné činnosti.

Autor v publikovaných rukopisech beze zbytku splnil stanovené cíle a přináší řadu excelentních výsledků, které prošly náročným recenzním řízením v impaktovaných vědeckých časopisech. Předloženou práci doporučuji k obhajobě a na základě obhajoby bez výhrad doporučuji udělení akademického titulu doktor, ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Praze 24.1.2022