

ABSTRAKT

Glutamátcarboxypeptidasa II (GCPII), známá také jako membránový antigen specifický pro prostatu (PSMA), je membránová metalopeptidasa, jež je exprimovaná na buňkách karcinomu prostaty. GCPII si dále získala pozornost neurologů, neboť v mozku štěpí neurotransmiter *N*-acetyl-L-aspartyl-L-glutamát (NAAG). Touto aktivitou se GCPII může podílet na řadě mozkových poruch, jelikož NAAG vykazuje neuroprotektivní účinky. GCPII se proto stala prostředkem pro zobrazování a možnou cílenou léčbu nádorů prostaty stejně jako pro léčbu mozkových poruch.

Nádory prostaty celosvětově představují druhé nejčastější mužské nádorové onemocnění. U většiny mužů, dříve či později, dochází k vytvoření určité formy nádoru prostaty. Nádory prostaty jsou ovšem život ohrožující pouze při opuštění samotné prostaty a rozšíření do jiných tkání. Z tohoto důvodu bylo enormní úsilí vloženo do dřívější detekce nádorů v lépe léčitelných stupních, stejně jako do cílení na agresivní metastatické nádory resistantní na standardní léčbu. Pacienti procházející konvenční terapií (kombinace chemoterapie a chirurgického zákroku) trpí poměrně závažnými vedlejšími účinky – proto jsou hledány účinnější způsoby léčby zahrnující selektivní směřování na nádorové antigeny, jež jsou mnohonásobně více produkovány nádorovými buňkami. GCPII představuje tento cíl, jenž by mohl být použit buď pro detekci pokročilých stupňů nádorů či jako molekulární adresa pro cílené doručování léčiv přímo do nádorové tkáně.

Studie uvedené v této práci se zaměřují na GCPII jako potenciální diagnostický a terapeutický cíl a dále na vývoj nových molekulárních nástrojů pro studium fyziologické i patologické role GCPII. Z těchto důvodů jsme zhodnotili potenciál GCPII stát se sérovým markerem nádorů prostaty a určili její koncentraci v krvi zdravé populace. Vzhledem k tomu, že vývoj nových terapeutik a léčebných metod vyžaduje modelové organismy, charakterizovali jsme myši GCPII, jelikož myši představují nejčastěji používaná pokusná zvířata. Nakonec jsme vyvinuli polymerní konjugáty nesoucí inhibitory GCPII, které by se mohly stát nástroji pro aktivní transport léčiv do buněk exprimujících GCPII. Tyto konjugáty mohou ovšem sloužit i jako mimetika protilátek umožňující selektivní cílení zvolených proteinů, jejich izolaci a vizualizaci *in vitro* a *in vivo*. Tento nový chemicko-biologický nástroj, nazvaný iBodies, má tak uplatnění i mimo oblast nádorového antigenu GCPII.