

**Oponentský posudek disertační práce Mgr. Tomáše KNEDLÍKA
„Glutamátcarboxypeptidasa II jako cíl farmaceutického zásahu a molekulární adresa
pro léčbu nádorových onemocnění“ („Glutamate Carboxypeptidase II as a Drug Target
and a Molecular Address for Cancer Treatment“)**

Disertační práce Tomáše Knedlíka se zabývá důležitou vědeckou problematikou. Jedná se o využití jednoho z enzymů, glutamátcarboxypeptidasy II (GCPII), která je známá rovněž jako membránový antigen specifický pro prostatu (PSMA), jako potenciálního diagnostického a terapeutického cíle. GCPII se také podílí na vývoji určitých mozkových poruch, neboť štěpí neurotransmitter *N*-acetyl-L-aspartyl-L-glutamát (NAAG). Vzhledem k oběma těmto vlastnostem je možné využít GCPII pro potenciální cílenou léčbu nádorů prostaty a léčby některých mozkových poruch. Disertační práce se zabývá i vývojem nových molekulárních nástrojů pro studium úlohy GCPII. To vše jsou významné aspekty, jejichž vyřešení přispívá k rozvoji několika vědních disciplin, konkrétně především biochemie a molekulární a nádorové biologie. Práce cílí na tři základní úkoly: (i) vývoj metod využitelných pro detekci a kvantifikaci GCPII v lidské krvi, (ii) přípravu rekombinantní myši GCPII, její charakterisaci a porovnání s enzymem lidským a (iii) vývoj a přípravu polymerních konjugátů schopných rozpoznávat a vázat GCPII.

Výsledky získané v předkládané disertační práci jasně prokazují, že se kolega Knedlík zhostil naplnění uvedených cílů úspěšně. Z práce je patrné, že disertant je zdatným a vytrvalým experimentátorem, který může výtečně fungovat ve výzkumu vědeckých týmů se širokým zaměřením. Význam výsledků získaných v průběhu vypracování disertační práce prokazují publikační aktivity kolegy Knedlíka. Výsledková část práce je presentována jako komentáře ke třem původním vědeckým pracím, publikovaným v impaktovaných vědeckých časopisech. Dvě publikace, kde je T. Knedlík prvním autorem, byly publikovány v časopisech, které mají hodnotu impaktového faktoru 2.143 a 3.82. Špičkovou prací je pak publikace, kde je kolega Knedlík druhým autorem, v časopise, který se pyšní vynikající hodnotou IF (11.994). Tuto práci oceňuji já osobně nejvíce. Výsledky práce tedy prošly řadou velmi náročných recenzních řízení a není k nim téměř co dodat. Z práce též vyplývá, že kolega Knedlík pracoval ve vědeckém týmu špičkové úrovně. O tom svědčí i počet spoluautorů na publikovaných pracích (6 – 13 autorů publikovaných prací).

Jak již bylo uvedeno výše, z disertační práce je patrné, že autor je velmi zdatným experimentátorkou, který ovládá širokou paletu experimentálních metod užívaných ve špičkovém výzkumu. Vysoká metodická úroveň experimentální práce pak byla zárukou pro

získání hodnotných výsledků, které významně rozvíjejí základní teoretické poznání. Výsledky disertační práce Tomáše Knedlíka, dle mého názoru, plně odpovídají vytčeným cílům. Práce přináší původní vědecké výsledky, které byly, jak již bylo uvedeno, publikovány. Z práce je navíc zcela patrné, že autor pracoval v badatelském týmu vysoké vědecké úrovně, což tvoří významný předpoklad i pro jeho další odborný růst. V tomto směru se však domnívám, že je na škodu, že práci obhajuje až v osmém roce svého doktorského studia. Tato skutečnost totiž může snižovat pohled na jeho odbornou kvalitu, která je však pro jeho kariérní růst zásadní.

Disertační práce Tomáše Knedlíka je jak po stránce formální tak i obsahové velmi pěkně vypravena. Je psána způsobem, který je kombinací klasického stylu psaní disertačních prací a stylu zkráceného. Obsahuje totiž pěkně napsanou úvodní část práce a výsledky, které jsou uvedeny jako komentář vložených publikovaných prací. Získané výsledky jsou v této části disertační práci adekvátně shrnuty a kvalitně interpretovány. Disertační práce je psána dobrou angličtinou, což ilustruje také kvalitní jazykovou výbavu disertanta.

K disertační práci mám několik dotazů, které slouží především jako podklad pro následnou diskusi:

- 1) V práci autor popisuje, že detekovali GCPII, enzym specifický pro prostatu, i v ženské plasmě. Je známo, jaký může být zdroj této GCPII?
- 2) Množství GCPII v myším modelu byla stanovována dvěma metodami, pomocí metody Western blot a enzymové aktivity. Ohodnoťte výhody a nevýhody obou metod. Korelují výsledky získané oběma metodami?
- 3) Při přípravě iBodies byl použit *N*-(2-hydroxypropyl)methakrylamid (HPMA). Jaký byl důvod pro výběr tohoto kopolymeru?

Závěr

Disertační práce Mgr. Tomáše Knedlíka je kvalitní vědeckou prací. Dle mého názoru výsledky práce rozhodně splňují požadavky kladené na disertační práce obdobného typu. Přináší původní vědecké výsledky, které již také byly publikovány. Práci plně doporučuji k přijetí k obhajobě. Doporučuji rovněž, aby byl na základě úspěšné obhajoby předložené práce Mgr. Tomáši Knedlíkovi udělen, dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb., akademický titul doktor ve zkratce **Ph.D.**

V Praze, 16. 1. 2018

Prof. RNDr. Marie Stiborová, DrSc.

katedra biochemie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze