

Profesor Ing. Jan Káš, DrSc.
Ústav biochemie a mikrobiologie
Vysoká škola chemickotechnologická
Technická 3
166 28 P r a h a 6

Oponentský posudek

disertační práce **Mgr. Pavla Vepřeka**
s názvem

“Návrh a syntéza glykodendrimerů nesoucích TN antigen a jejich interakce se složkami přirozené a adaptativní imunity”

Disertační práce v doktorském studijním programu biochemie byla Mgr. Pavlem Vepřekem vypracována na PřF Univerzity Karlovy v Praze pod vedením pí. Prof. RNDr. M. Tiché, CSc. a p. RNDr. J. Ježka, CSc. v úzké spolupráci s Ústavem organické chemie a biochemie AV ČR. Předkládaná disertace vychází z 5 publikací v zahraničních časopisech (3x J. Peptide Sci., 1x J. Biomol. Struct. Dyn. a 1x J. Med. Chem.). Jedná se o problematiku, která je velmi zajímavá a aktuální. Její řešení pomáhá najít nové terapeutické přístupy v oblasti nádorových onemocnění, které budou účinné, ale zároveň mnohem šetrnější k pacientovi než klasická (samotná) chemoterapie. Chemoterapie vždy oslabuje imunitní systém a proto je třeba hledat prostředky jak posílit přirozenou i adaptativní imunitu. TN antigen, který autor disertace použil, je struktura, která se vyskytuje u celé řady nádorových buněk, a proto byl tento antigen oprávněně vybrán jako vhodný epitop při konstrukci syntetických protinádorových vakcín. Jako nosič těchto epitopů byly použity dendrimery, které se k tomuto účelu velmi dobře hodí díky řadě svých pozitivních vlastností jako jsou např. charakteristické globulární struktury připomínající proteiny (či jiné biomakromolekuly), ale nejsou imunogenní, jsou chemicky dobře definované, snadno derivatizovatelné, umožňují vhodnou lokalizaci značného množství epitopů na svém povrchu, atd.

Disertace představuje úspěšnou symbiosu organické chemie a biochemie. V první části práce se po určitém hledání podařilo najít vhodné typy dendrimerů („comblike“ glykopeptidů), které obsahovaly různý počet kopií TN antigenu, haptenu či T-buněčného epitopu. V následující fázi byly studovány jejich biologické vlastnosti přičemž byla získána řada poznatků povzbudivých pro jejich perspektivní využití jako např. efektivní modulace cytotoxické aktivity NK buněk, indukce imunitní odpovědi, rozpoznávání TN antigenu monoklonální protilátkou simulující NKRP-1 receptor atd.

Vlastní disertace i autoreferáty (v českém i anglickém jazyce) plně vyhovují jak po stránce formální, tak věcné. Část disertace pojednávající o současném stavu problematiky je psána velmi srozumitelnou formou, přehledně a s hezkými demonstrativními obrázky. Autor disertace v této části zřetelně prokázal, že se na řešení projektu dobře teoreticky připravil. V experimentální části práce pak prokázal značné experimentální dovednosti k jejichž získání jistě přispěla i neobvykle pestrá paleta zahraničních stáží. Kromě zmíněných 5 publikací z nichž předkládaná disertace vychází se kandidát podílel na 4 dalších původních vědeckých sděleních.

K vlastní disertaci nemám žádné kritické připomínky. Mám pouze následující dotazy:

1. Jaké další antigenní struktury kromě používaného TN antigenu by bylo možno použít při konstrukci syntetických antikancerogenních vakcín ? Domnívá se disertant, že by kombinace několika antigenů mohla vést k potenciaci imunitní odpovědi, resp. cytotoxické aktivity NK buněk ?
2. Adjuvant je stále tak trochu alchymistický (nebo alespoň empirický) pojem. Stále si nejsme jisti co je vlastně jeho aktivní složkou. Budeme schopni takovou složku (složky) chemicky jasně definovat ?

Závěrem mohu konstatovat, že disertant splňuje všechny podmínky vysoškolského zákona i vnitřních směrnic Univerzity Karlovy a proto navrhuji, aby jeho práce byla připuštěna k obhajobě a disertantovi byla přiznána vědecká hodnost PhD pro obor biochemie.

V Praze 21.11.2006

Prof. Ing. Jan Káš, DrSc.