Anotace diplomové práce:

Molekulární a strukturně funkční charakterizace proteinů mimikujících epitopy široce neutralizujících protilátek jako nových imunogenů pro vývoj vakcín

Molecular and structure-function characterisation of proteins mimicking epitopes of broadly neutralizing antibodies as novel immunogens for vaccine development

Školitel: RNDr. Petr Malý, CSc., Vedoucí Laboratoře inženýrství vazebných proteinů

Konzultant: Mgr. Milan Kuchař, Ph.D.

Biotechnologický ústav AVČR, v.v.i., Vestec

Téma diplomové práce kombinuje molekulárně-biologické, biochemické, biofyzikální a imunologické přístupy. Stěžejním tématem je proteinové inženýrství – vytváření a testování nových proteinů, tzv. mimotopů, které mimikují vazebné epitopy široce neutralizujících antivirových protilátek.

V současné době je vývoj antivirových vakcín postaven na přímé imunizaci pomocí virových proteinových antigenů nebo pomocí přenosu jejich genové informace využitím nosičových vektorů nebo liposómů. Jsou ale virová onemocnění, kde tento způsob imunizace pomocí virových antigenů či jejich kódujících sekvencí dosud nebyl přes velkou snahu mnoha světových týmů pro vývoj efektivních profylaktických vakcín úspěšný, např. virus HIV-1 nebo virus způsobující hepatitidu typu C (HCV). Nedávno jsme přišli s myšlenkou obejít potíže související s virově-antigenní imunizací pomocí „proteinových otisků“ paratopů vysoce neutralizujících protilátek a vytvořit sady (glyko)proteinový epitop mimikujících proteinů jako účinných vakcinačních imunogenů. Tyto proteinové „mimotopy“ identifikujeme selekcí z vysoce komplexních kombinatoriálních knihoven postavených na nosičových strukturách malých proteinových domén (Kosztyu et al., EBioMedicine, 2019; Kuchař et al., Virulence, 2021).

Diplomová práce bude zaměřena na charakterizaci malých vazebných proteinů (mimotopů), které budou napodobovat části obalových proteinů viru HIV-1, případně i SARS-Cov-2 nebo HCV. Mimotopy selektujeme z vysoce komplexní sbírky proteinů odvozených od albumin vázající domény (ABD) nebo nového typu „scaffoldu“ tzv. Myomedinu. Vybrané proteiny budou následně biochemicky, biofyzikálně a funkčně charakterizovány. Cílem práce bude vyvinout takové vazebné proteiny (mimotopy), které navozují tvorbu protilátek v krevním séru a neutralizují různé typy pseudovirů, a tím by mohly sloužit jako imunogenní komponenty budoucí široce ochranné vakcíny. Diplomová práce bude tematicky zapadat do řešeného projektu OP VVV „CEREBIT“, podporovaného MŠMT.

Klíčová slova: proteinové inženýrství, HIV-1, HCV, široce neutralizující protilátka, kombinatoriální knihovna, ribosomální displej

Key words: protein engineering, HIV-1, HCV, broadly-neutralising antibody, combinatorial library, ribosome display

Myomedin scaffold variants targeted to 10E8 HIV-1 broadly neutralizing antibody mimic gp41 epitope and elicit HIV-1 virus-neutralizing sera in mice

Milan Kuchař, Petr Kosztyu, Veronika Daniel Lišková, Jiří Černý, HanaPetroková, Eliška Vróblová, Michal Malý, Lucie Vaňková, Michal Křupka,Leona Rašková Kafková, Pavlína Turánek Knotigová, Jarmila Dušková, JanDohnálek, Josef Mašek, Jaroslav Turánek, Milan Raška & Petr Malý

To cite this article: Milan Kuchař, Petr Kosztyu, Veronika Daniel Lišková, Jiří Černý, HanaPetroková, Eliška Vróblová, Michal Malý, Lucie Vaňková, Michal Křupka, Leona Rašková Kafková,Pavlína Turánek Knotigová, Jarmila Dušková, Jan Dohnálek, Josef Mašek, Jaroslav Turánek, MilanRaška & Petr Malý (2021)

Myomedin scaffold variants targeted to 10E8 HIV-1 broadly neutralizingantibody mimic gp41 epitope and elicit HIV-1 virus-neutralizing sera in mice, Virulence, 12:1,1271-1287, DOI: 10.1080/21505594.2021.1920251

To link to this article: https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1920251

