
Laboratoř Biologie beta buňky

V laboratoři Biologie beta buňky se dlouhodobě soustředíme na výzkum molekulárních mechanismů, které se uplatňují při vzniku dysfunkce beta buněk a v patogenezi diabetu 2 typu. Náš výzkum je zaměřen především na vliv živin (zejména nasycených a nenasycených mastných kyselin) a perzistentních organochlorových polutantů (zejména DDT a DDE) na funkci a viabilitu pankreatických beta buněk. Zabýváme se také úlohou hypoxie jako potenciálního predispozičního faktoru pro vznik dysfunkce beta buněk.

Výzkum v Laboratoři biologie beta buňky

Výzkum v Laboratoři biologie beta buňky je dlouhodobě zaměřen na pochopení molekulárních mechanismů, kterými různé faktory prostředí přispívají k dysfunkci pankreatických beta buněk a patogenezi diabetu 2. typu. V našich současných projektech se zabýváme zejména efektem (1) mastných kyselin, (2) persistentních organochlorových polutantů a (3) hypoxie na funkci a viabilitu pankreatických beta buněk.

1. Zvýšené hladiny mastných kyselin v krvi jsou považovány za jednu z hlavních příčin dysfunkce a následně smrti pankreatických beta buněk u diabetu 2. typu. Jak jsme ukázali i my v naší laboratoři, zvýšené hladiny nasycených mastných kyselin (např. palmitát, stearát) způsobují apoptózu pankreatických beta buněk, zatímco nenasycené mastné kyseliny (např. palmitoleát a oleát) jsou výrazně méně toxické a jsou dokonce schopny inhibovat proapoptotické působení nasycených mastných kyselin. Molekulární mechanismy těchto procesů nejsou dosud jasné, třebaže potenciál jejich využití přesahuje i do jiných odvětví medicíny.

Na modelu pankreatické beta buněčné linie NES2Y jsme charakterizovali apoptózu indukovanou zvýšenou hladinou stearátu z hlediska zapojení aktivace různých kaspáz a kináz, aktivace mitochondriální dráhy apoptózy a indukce stresu endoplasmatického retikula. Zjistili jsme, že všechny proapoptotické účinky stearátu, které jsme dosud popsali, jsou inhibovány přítomností oleátu. V současné době se snažíme lokalizovat místo antiapoptotického působení nenasycených mastných kyselin v dráze apoptózy indukované působením nasycených mastných kyselin.

2. Použití perzistentních organochlorových polutantů, např. DDT a DDE, je sice již mnoho let zakázáno, nicméně tyto látky jsou stále přítomny v životním prostředí a akumulují se v našich tělech skrze potravní řetězec. Pomocí proteomických a jiných metod jsme ukázali vliv DDT a DDE na funkci beta buněk a sekreci insulinu. V současné době se zabýváme vysvětlením molekulárních mechanismů zprostředkovávajících tento vliv a především na úlohu vitamin D-binding proteinu v tomto procesu.
3. Hypoxie se často vyskytuje u diabetiků 2. typu z důvodu vysoké koincidence spánkové apnoe. Proto studujeme také efekt hypoxie na viabilitu beta buněk, včetně jejího dopadu na pro- a anti-apoptotické působení nasycených a nenasycených mastných kyselin.

Pracovníci

Vedoucí

- RNDr. Vlasta Němcová, Ph.D., e-mail: vlasta.nemcova@lf3.cuni.cz,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2296-3540>

Post-doc

- Mgr. Nela Pavlíková, Ph.D. e-mail: nela.pavlikova@lf3.cuni.cz,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7468-1505>
- RNDr. Jan Šrámek, Ph.D., email: jan.sramek@lf3.cuni.cz,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-7238>

Naše recentní publikace

- Němcová-Fürstová V, Balušíková K, Halada P, Pavlíková N, Šrámek J, Kovář J.: Stearate-induced apoptosis in human pancreatic β -cells is associated with changes in membrane protein expression and these changes are inhibited by oleate. *Proteomics Clin Appl*. 2019, doi: 10.1002/prca.201800104.
- Jelínek M, Balušíková K, Daniel P, Němcová-Fürstová V, Kirubakaran P, Jaček M, Wei L, Wang X, Vondrášek J, Ojima I, Kovář J.: Substituents at the C3' and C3'N positions are critical for taxanes to overcome acquired resistance of cancer cells to paclitaxel. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018; 347:79-91. doi: 10.1016/j.taap.2018.04.002.

- Brynychova V, Hlavac V, Ehrlichova M, Vaclavikova R, Nemcova-Furstova V, Pecha V, Trnkova M, Mrhalova M, Kodet R, Vrana D, Gatek J, Bendova M, Vernerova Z, Kovar J, Soucek P.: Transcript expression and genetic variability analysis of caspases in breast carcinomas suggests CASP9 as the most interesting target. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(1):111-122. doi: 10.1515/cclm-2016-0271.
- Jelínek M, Kabelova A, Sramek J, Seitz J, Ojima I, Kovar J.: Differing Mechanisms of Death Induction by Fluorinated Taxane SB-T-12854 in Breast Cancer Cells. *Anticancer Res.* 2017; 37(4):1581-1590.
- Šrámek J, Němcová-Fürstová V, Pavlíková N, Kovář J.: Effect of Saturated Stearic Acid on MAP Kinase and ER Stress Signaling Pathways during Apoptosis Induction in Human Pancreatic β -Cells Is Inhibited by Unsaturated Oleic Acid. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(11). pii: E2313. doi: 10.3390/ijms18112313.
- Brynychova V, Ehrlichova M, Hlavac V, Nemcova-Furstova V, Pecha V, Leva J, Trnkova M, Mrhalova M, Kodet R, Vrana D, Kovar J, Vaclavikova R, Gut I, Soucek P.: Genetic and functional analyses do not explain the association of high PRC1 expression with poor survival of breast carcinoma patients. *Biomed Pharmacother.* 2016; 83:857-864. doi: 10.1016/j.biopha.2016.07.047.
- Němcová-Fürstová V, Kopperová D, Balušíková K, Ehrlichová M, Brynychová V, Václavíková R, Daniel P, Souček P, Kovář J.: Characterization of acquired paclitaxel resistance of breast cancer cells and involvement of ABC transporters. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016; 310:215-228. doi: 10.1016/j.taap.2016.09.020.
- Šrámek J, Němcová-Fürstová V, Kovář J.: Kinase Signaling in Apoptosis Induced by Saturated Fatty Acids in Pancreatic β -Cells. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(9). pii: E1400. doi: 10.3390/ijms17091400.
- Šrámek J, Němcová-Fürstová V, Balušíková K, Daniel P, Jelínek M, James RF, Kovář J.: 38 MAPK Is Activated but Does Not Play a Key Role during Apoptosis Induction by Saturated Fatty Acid in Human Pancreatic β -Cells. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(2):159. doi: 10.3390/ijms17020159.
- Weissenstein M, Pavlikova N, Elkalaf M, Halada P, Seda O, Trnka J, Kovar J, Polak J.: The Effect of Pericellular Oxygen Levels on Proteomic Profile and Lipogenesis in 3T3-L1 Differentiated Preadipocytes Cultured on Gas-Permeable Cultureware. *PLoS One.* 2016; 29;11(3):e0152382. doi: 10.1371/journal.pone.0152382.
- Jiroutková K, Krajčová A, Ziak J, Fric M, Waldauf P, Džupa V, Gojda J, Němcová-Fürstová V, Kovář J, Elkalaf M, Trnka J, Duška F.: Mitochondrial function in skeletal muscle of patients with protracted critical illness and ICU-acquired weakness. *Crit Care.* 2015; 19:448. doi: 10.1186/s13054-015-1160-x.
- Jelínek M, Balušíková K, Schmiedlová M, Němcová-Fürstová V, Šrámek J, Stančíková J, Zanardi I, Ojima I, Kovář J.: The role of individual caspases in cell death induction by taxanes in breast cancer cells. *Cancer Cell Int.* 2015; 15(1):8. doi: 10.1186/s12935-015-0155-7.
- Pavlikova N, Weissenstein M, Pala J, Halada P, Seda O, Elkalaf M, Trnka J, Kovar J, Polak J.: The effect of cultureware surfaces on functional and structural components of differentiated 3T3-L1 preadipocytes. *Cell Mol Biol Lett.* 2015; 20(5):919-36. doi: 10.1515/cmb-le-2015-0054.
- Pavlikova N, Smetana P, Halada P, Kovar J.: Effect of prolonged exposure to sublethal concentrations of DDT and DDE on protein expression in human pancreatic beta cells. *Environ Res.* 2015; 142:257-63. doi: 10.1016/j.envres.2015.06.046.
- Pavlikova N, Bartonova I, Dincakova L, Halada P, Kovar J.: Differentially expressed proteins in human breast cancer cells sensitive and resistant to paclitaxel. *Int J Oncol.* 2014; 45(2):822-30. doi: 10.3892/ijo.2014.2484.
- Jelínek M, Balušíková K, Kopperová D, Němcová-Fürstová V, Šrámek J, Fidlerová J, Zanardi I, Ojima I, Kovář J.: Caspase-2 is involved in cell death induction by taxanes in breast cancer cells. *Cancer Cell Int.* 2013 ; 13(1):42. doi: 10.1186/1475-2867-13-42.
- Němcová-Fürstová V, Balušíková K, Srámek J, James RF, Kovář J.: Caspase-2 and JNK activated by saturated fatty acids are not involved in apoptosis induction but modulate ER stress in human pancreatic β -cells. *Cell Physiol Biochem.* 2013; 31(2-3):277-89. doi: 10.1159/000343367.