
Běžící granty

1. Úloha tukové tkáně a svalů v regulaci METabolické flexibility: zkoumání nových prediktorů úspěšnosti intervence životního stylu u obézních (AMETIS)

AZV ČR NU23-01-00509

Naše pozice: hlavní řešitel

Výskyt obezity a souvisejících onemocnění, jako je diabetes 2. typu, steatóza jater kardiovaskulární a nádorová onemocnění, celosvětově stále narůstá. Je tedy naléhavá potřeba inovativních přístupů ke včasné intervenci u pacientů s obezitou. Jedním z klíčových, avšak nedostatečně prozkoumaných patofyziologických mechanismů, které jsou základem metabolické dysregulace u obezity, je metabolická ne-flexibilita, charakterizovaná neschopností účinně přizpůsobit metabolismus poptávce po substrátech nebo jejich dostupnosti. Avšak přesná a zároveň jednoduchá analýza metabolické flexibility, v klinické praxi chybí. Hlavním cílem této studie je proto identifikovat cirkulující markery metabolické flexibility, které by byly schopny předpovědět úspěšnost komplexní intervence do životního stylu u pacientů s obezitou. Předpokládáme, že těmito markery budou faktory zodpovědné za parakrinní a endokrinní komunikaci mezi kosterním svalem a tukovou tkání v kontextu metabolické flexibility. Proto budou odebrány vzorky (i) svalu – m. vastus lateralis, (ii) přilehlé intramuskulární tukové tkáně a (iii) podkožní tukové tkáně od jedinců s dobře charakterizovanou metabolickou flexibilitou (požití/podání glukózy: orální glukózový toleranční test, euglykemický hyperinzulinemický clamp; zátěžový test: VO₂max, zátěž nízké intenzity) a charakterizovány nejmodernějšími transkriptomickými, proteomickými a metabolomickými metodami. Mechanismus účinku těchto markerů ve svalech a tukové tkáni bude testován pomocí primárních kultur lidských svalových buněk a adipocytů. Klinický význam identifikovaných markerů bude ověřen na rozsáhlém a komplexním souboru dat, který byl vytvořen v předchozích průřezových a intervenčních (cvičení a/nebo dieta) studiích zúčastněných partnerů.

Spolupracovníci: Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

2. Vztah de novo lipogenese a peroxisomálního metabolismu při obezitě (PEROXI)

GAUK 254923

Naše pozice: hlavní řešitel

Dysfunkce tukové tkáně (TT) u obézních pacientů je spojena s poklesem de novo lipogenese (DNL) v adipocytech. Důsledkem těchto změn dochází pravděpodobně ke změnám v membránovém lipidomu a insulinové senzitivitě. Dle recentních dat se ukazuje, že důležitou roli při rozvoji dysfunkční TT hrají zřejmě ether-fosfatidylcholin, které jsou tvořené především v peroxisomech. Tyto membránové fosfolipidy jsou indukovány při poklesu DNL, a mohou přispívat k rozvoji oxidativního stresu a následně insulinové rezistence. Zaměříme se tedy v této práci na souvislost redukované DNL s metabolismem peroxisomů a produkcí ether-fosfolipidů. Na ex-vivo vzorcích TT z klinických studií a in vitro na primárních buněčných kulturách adipocytů budeme zkoumat také souvislost inhibice DNL s oxidativním stresem a insulinovou senzitivitou. Odhalení vztahu mezi dráhami DNL-peroxisom-insulinová senzitivita by mělo pomoci k zavedení nových strategií při léčbě obezity, insulinové rezistence a diabetu.

3. Nové přístupu ke zvýšení inzulín-senzitizujících účinků cvičení: zaměření na metabolismus PAHSA (ETAPA)

AZV ČR NU21-01-00469

Naše pozice: spoluřešitel

Cvičení představuje důležitý nástroj v prevenci a léčbě metabolických poruch spojených s obezitou a stárnutím, jako je diabetes 2. typu a kardiovaskulární onemocnění. Kromě kosterního svalu a jeho myokinuů se metabolické účinky cvičení závisí také na vyvolání příznivých změn funkce tukové tkáně. Tuková tkáň je například zdrojem lipokinů z rodiny esterů kyseliny palmitové s hydroxy mastnými kyselinami (PAHSA), které mají protizánětlivé a inzulín-senzitizující vlastnosti. Nedávno jsme prokázali, že 4 měsíce cvičení zvyšují hladiny PAHSA v tukové tkáni a oběhu. Mechanismy zapojené do indukce hladin PAHSA v reakci na cvičení však nejsou známy. Cílem projektu ETAPA je proto prozkoumat regulaci metabolismu PAHSA v reakci na akutní i chronické cvičení a současně zkoumat strategie, které by mohly zvýšit účinek cvičení na hladiny PAHSA, čímž se zvýší senzitivita k inzulínu a maximalizují se terapeutické benefity.

Spolupracovníci: Fyziologický ústav AV ČR, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

4. Genová terapie k obnovení lymfatického toku lymfedému (THERALYMPH)

H2020 SC1-BHC-07-2019, Project # 874708

Naše pozice: partner, WP3

Lymfedém je porucha lymfatického systému charakterizovaná zhoršeným lymfatickým návratem, otokem postižených končetin a abnormálním hromaděním intersticiální tekutiny / lymfy. Tato porucha vede k postupné fibróze a ukládání tukové tkáně v postižené oblasti. Lymfedém může být dědičný (vzácnější primární lymfedém) nebo se může rozvinout po chirurgickém zákroku nutném pro léčbu rakoviny a spojeném s odstraněním lymfatických uzlin (sekundární lymfedém). Přestože lymfedém je běžným invalidizujícím onemocněním, které postihuje více než 120 milionů lidí na celém světě, zatím neexistuje jeho léčba. Hlavním cílem celého projektu proto bude zavedení genové terapie lymfedému. Program translačního výzkumu TheraLymph sdružuje vědce z 5 evropských zemí a lékaře z hostitelské nemocnice Ranguel, aby provedli studii fáze I/II zaměřenou na ženy, u nichž se vyvinul lymfedém po rakovině prsu. Náš tým (partner č. 8) se bude podílet na projektu analýzou vzájemných funkčních vztahů adipocytů a lymfatických endoteliálních buněk a to na in vitro modelech.

<https://theralymph-europe.eu/>

Spolupracovníci:

1. (Coordinator) Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) France
2. University of Helsinki (UnivHel) Finland
3. University of Lausanne (UnivLau) Switzerland
4. Uppsala University (UnivUps) Sweden
5. University of Louvain (UniLou) Belgium
6. University of Liege (UniLiege) Belgium
7. Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) France
8. Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse hospital (CHUT) France
9. Flash Therapeutics (FTX) France
10. Inserm Transfert (IT) France

5. Ketogenní dieta jako modulátor de novo lipogeneze v játrech a množství viscerálního tuku (KETOLIVA)

AZV ČR NU20J-01-00005

Naše pozice: spoluřešitel

Hypokalorická ketogenní dieta (KD), tj. dieta s velmi nízkým množstvím energie ze sacharidů, se stala velmi populární dietní variantou pro snížení hmotnosti. Zůstává však méně jasné, zda příznivé metabolické účinky mohou být připisovány i isokalorické KD obsahující převážně lipidy. Poslední výzkumy ukazují, že isokalorická KD může zhoršit lipidový profil i insulínovou senzitivitu jater. To naznačuje, že přechod na isokalorickou KD nebo sacharidovou dietu, který obvykle po hypokalorické KD následuje, může vyvolat nežádoucí metabolické změny v metabolismu jater. Tento projekt si proto klade za cíl zkoumat účinky isokalorické KD a následné sacharidové diety na ektopickou akumulaci tuků a de novo lipogenezi v játrech ve vztahu k metabolickému stavu u obézních žen a popsat komunikaci jater a tukové tkáně v reakci na tento typ dietní zátěže prostřednictvím analýzy miRNA a cytokinů v plazmě a extracelulárních váčcích. Projekt kombinuje nejmodernější zobrazovací technologie a molekulárně biologické techniky.

Spolupracovníci: IKEM

6. Význam de novo lipogeneze v tukové tkáni pro regulaci insulinové senzitivity u obézních (DELISA)

AZV ČR NV19-01-00263

Naše pozice: hlavní řešitel

Jedním z projevů dysfunkce tukové tkáně (TT) u obézních je porucha de novo lipogeneze (DNL). Porucha DNL v TT hraje roli při vzniku metabolických komplikací obezity. Předmětem projektu je studovat nové faktory regulace DNL v TT. DNL bude sledována při nutričních intervencích u zdravých a obézních jedinců: expozici 2-denní dietě s vysokým obsahem sacharidů, které bude předcházet a) dvoudenní hladovění b) několikátýdenní ketogenní dieta. Zvolený nutriční protokol vytváří podmínky pro studium změny DNL v TT: supresi DNL během hladovění resp. ketogenní diety a stimulaci během následné vysokosacharidové fáze. V uvedených protokolech budou sledovány relevantní systémové fenotypické znaky a ve vzorcích podkožní TT spectrum molekulárních ukazatelů regulace DNL, se specifickou pozorností věnovanou nově popsaným faktorům - hormon-senzitivní lipaze a transkripčnímu faktoru ChREBP.

Spolupracovníci: Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

7. Nádor pankreatu: metabolické změny asociované s inzulínovou rezistencí (PAMIR)

AZV ČR NV19-01-00101

Naše pozice: spoluřešitel

Karcinom pankreatu (KP), jehož incidence je v západních zemích na vzestupu, patří mezi nádory s nejhorší prognózou. KP je již v časných stádiích provázen nádorovou kachexií, systémovým postižením, které vede k vyčerpání hostitelových substrátových rezerv. Cílem projektu je identifikovat klíčové metabolické dráhy nádoru a tukové tkáně asociované s nádorovou kachexií. Pacienti s KP budou charakterizováni (antropometrie, inzulínová citlivost a sekrece, substrátová utilizace, zánětlivé parametry) s cílem komplexní metabolické diagnostiky nádorové kachexie. Primární kultury z nádoru budou podrobeny metabolické analýze, zejména ve vztahu k metabolismu glutaminu a aminokyselin s větveným řetězcem, a interferenci jejich degradačních drah. Ve vzorku peripankreatického tuku bude analyzována lipolytická a sekreční aktivita. U diferencovaných adipocytů bude sledována schopnost inzulín-senzitizujících látek omezit uvolňování lipidů vyvolané nádorovým médiem. Výsledky umožní popsat substrátový cross-talk hostitele a nádoru a identifikovat její potenciální léčebné cíle kachexie u KP.

Spolupracovníci: Fyziologický ústav AV ČR, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady