

# Ústav biochemie, buněčné a molekulární biologie - Oddělení buněčné a molekulární biologie, 3. LF UK

## Témata diplomových prací:

### **Molekulární mechanismy regulace funkce a viability pankreatických beta buněk ve vztahu k patogenezi diabetu 2. typu**

Dysfunkce a apoptóza pankreatických beta buněk je jednou z hlavních příčin vzniku diabetu 2. typu. Negativní efekt na pankreatické beta buňky má celá řada faktorů, zejména však kombinace nedostatečné fyzické aktivity a nevhodné diety (např. chronicky zvýšený příjem nasycených mastných kyselin). Dále působení polutantů, ale i některá asociovaná onemocnění jako například spánková apnoe vedoucí k chronické hypoxii v pankreatu.

Přesné molekulární mechanismy, kterými výše uvedené škodlivé faktory regulují funkci a viabilitu beta buněk nejsou dosud plně objasněny. Projekt je zaměřen na objasnění a pochopení těchto mechanismů.

Metodami buněčné a molekulární biologie (Western blot, FACS, konfokální mikroskopie, siRNA, CRISPR, atd.) se plánuje studovat mimo jiné zapojení miRNA, různých signálních drah, autofagie a alternativních drah buněčné smrti (např. ferroptóza, nekroptóza). Jako experimentální model budou použity lidské i zvířecí linie pankreatických beta buněk.

Školitel: RNDr. Vlasta Němcová, PhD., email: [vlasta.nemcova@lf3.cuni.cz](mailto:vlasta.nemcova@lf3.cuni.cz)

### **Pankreatická beta-buňka a polutanty: vliv polutantů na viabilitu a funkci pankreatických beta-buněk**

Znečištění životního prostředí představuje výraznou hrozbu pro lidské zdraví. Epidemiologické studie mimo jiné poukazují i na roli znečištění životního prostředí v celosvětové epidemii diabetu mellitus. Nicméně informací je nedostatek, a účinky polutantů přímo na pankreatické beta-buňky zůstávají z velké části neprozkoumány.

Projekt se zaměřuje na zkoumání účinků polutantů z dob minulých (DDT, DDE, HCH) i polutantů nově se objevujících (TDCIPP, TPhP) na viabilitu a funkci pankreatických beta-buněk. Kromě produkce a sekrece inzulínu se budou sledovat i změny exprese/aktivity vybraných proteinů, zásadních pro funkci a viabilitu beta-buněk.

Pro experimenty budou použity lidské, myší a krysí linie pankreatických beta buněk. Použité metody budou zahrnovat western-blot, ELISA, imunofluorescenci, případně RT-PCR a další.

Školitel: Mgr. Nela Pavlíková, PhD., email: [nela.pavlikova@lf3.cuni.cz](mailto:nela.pavlikova@lf3.cuni.cz)

## **Vliv akumulace železa na funkci kritických tkání**

Dlouhodobě se zabýváme molekulárními mechanismy transportu a metabolismu železa u různých typů savčích buněk.

Projekt je zaměřen na studium problematiky mechanismu transportu železa a buněčného poškození/buněčné smrti u specifických tkání v důsledku akumulace železa a to jak za použití buněčných linií, tak u pacientů s chronickými chorobami z přetížení železem. V projektu se dále budeme zabývat studiem buněčných funkcí a mechanismů transportu železa do buněk a u pacientů s diabetem mellitus či prediabetem, případně u pacientů se srdečním selháním. V rámci projektu je možné i sledování vlivu zvýšeného příjmu železa na rozvoj metabolického syndromu a dále metabolismus železa v nádorové tkáni.

Jako experimentální model budou použity (1) buněčné linie hepatocytů (HEP-G2, HepaRG), pankreatických beta buněk (NES2Y, INS1E) a kardiomyocytů (H9c2) (2) vzorky tkání pacientů s narušeným metabolismem železa (alkoholové jaterní postižení, hemochromatóza, anemie z nedostatku železa, hepatitida, porfyrie aj.) a pacientů s porušeným metabolismem glukózy a obezitou. Metodologicky bude využito široké spektrum přístupů buněčné a molekulární biologie.

Školitel: RNDr. Kamila Balušíková, PhD., email: [kamila.balusikova@lf3.cuni.cz](mailto:kamila.balusikova@lf3.cuni.cz)

## **Molekulární mechanismy rezistence nádorových buněk k chemoterapeutikům**

Rezistence nádorových buněk k chemoterapeutikům představuje zásadní problém terapie nádorových onemocnění. Zabýváme se molekulárními mechanismy rezistence a mechanismy jejího vzniku. V souvislosti s tím se zabýváme i možnostmi překonání rezistence nádorových buněk relevantními nově konstruovanými chemoterapeutiky.

Jako experimentální modely používáme nádorové buněčné linie, experimentální nádory u myši a vzorky nádorů od pacientů. Náš zájem se soustřeďuje na buňky nádorů prsu a ovariálních nádorů. V případě buněčných linií používáme původní buněčné linie, které jsou senzitivní k chemoterapeutikům, a partnerské sublinie s navozenou rezistencí k chemoterapeutikům. Zajímáme se o změny exprese relevantních genů u rezistentních buněk včetně změny regulace exprese těchto genů. V případě jedné skupiny chemoterapeutik, tj. taxanů, se zabýváme na základě strukturních a funkčních studií konstruováním takových derivátů chemoterapeutika, které cíleně překonávají rezistenci.

Pro studia používáme široké spektrum metod buněčné a molekulární biologie.

Školitel: prof. RNDr. Jan Kovář, DrSc., email: [jan.kovar@lf3.cuni.cz](mailto:jan.kovar@lf3.cuni.cz)