
Běžící granty

1. 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 myokinů 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

Více informací o náboru [naleznete zde](#) :



2. TheraLymph –Gene Therapy to restore lymphatic flow lymphedema

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 endotelálních 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

3. 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 insulinovou 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

4. 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

5. Nádor pankreatu: metabolické změny asociované s inzulínovou rezistencí

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