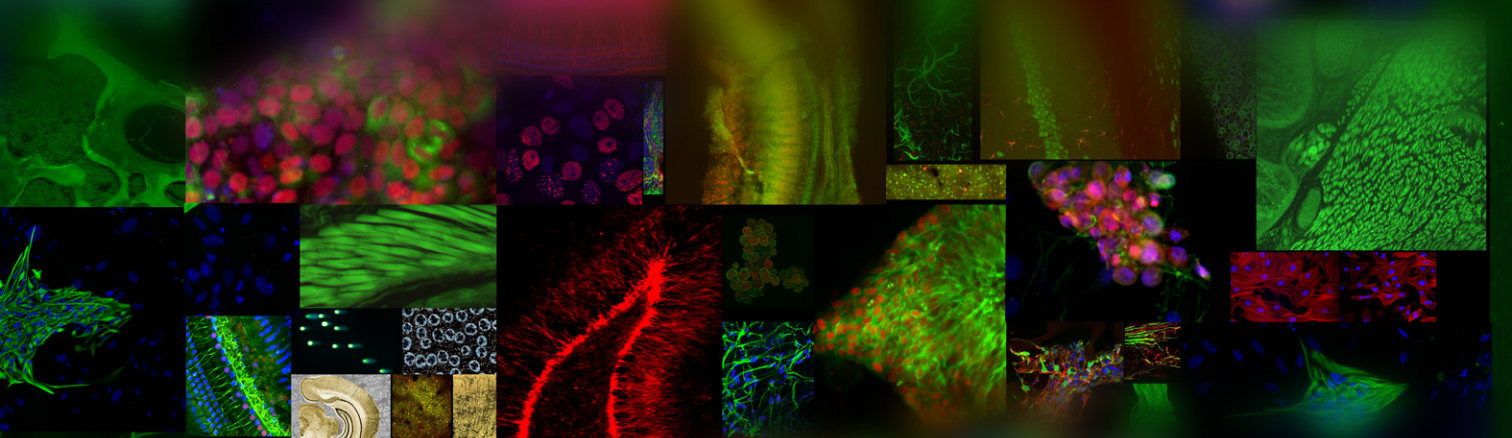
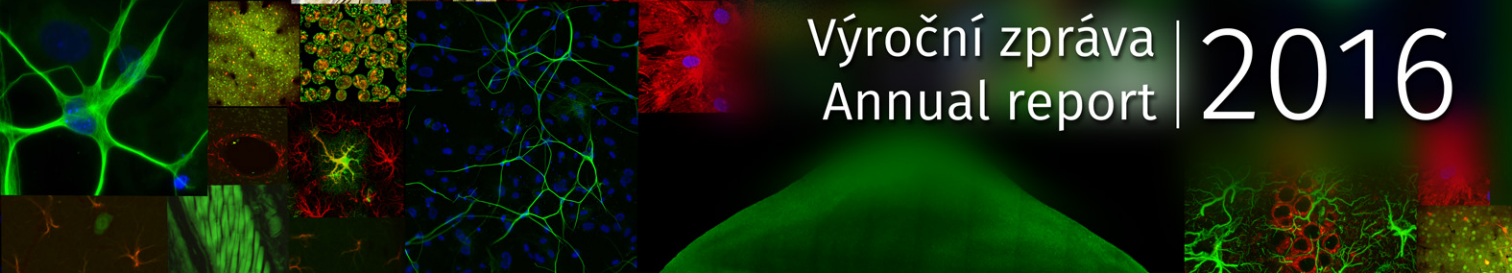


**Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.
Institute of Experimental Medicine CAS**



Výroční zpráva | **2016**
Annual report



Obsah

Úvod / Introduction	2
Zaměření / Focus of Activities	3
Management	4
Organizační struktura / Organization Structure	6
Výzkumná centra / Research Centres	8
Výzkumná oddělení / Research Departments	12
Bioinova, Výzkumné centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad / Research Centre for Cell Therapy and Tissue Repair	36
Postgraduální studenti / Postgraduated students	37
Ceny / Awards	40
Výzkumné projekty / Research Projects	41
Publikace / Publications	43
Patenty a užité vzory / Patents and Utility Models	50
Vzdělávací činnost / Teaching	51
Týden mozku / Brain Awareness Week	52
Den otevřených dveří / Open Day	53
Veletrh vědy / Science Fair	55



Úvod / Introduction

Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i. (ÚEM) je uznávaným centrem základního biomedicínského výzkumu v České republice, zvláště v oblasti buněčné biologie a patologie, neurobiologie, neurofyziologie, vývojové toxikologie a teratologie, molekulární epidemiologie, molekulární farmakologie, imunofarmakologie, výzkumu rakoviny, molekulární embryologie, kmenových buněk a tkáňových náhrad. Výsledky výzkumu prováděného na ÚEM jsou vysoce hodnoceny i na mezinárodní úrovni.

V roce 2016 jsme zjednodušili organizační strukturu ÚEM přechodem na jednostupňové řízení výzkumných skupin, s cílem především dále posílit vnitroustavní komunikaci, a to jak mezi jednotlivými výzkumnými týmy, tak mezi pracovníky a vedením ÚEM. V současné době má ÚEM dvanáct výzkumných oddělení.

Kromě finančních prostředků poskytovaných AV ČR je výzkum na ÚEM zabezpečován zejména z mimorozpočtových zdrojů (GA ČR, TA ČR, MŠMT). V rámci Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání (OP VVV), který je víceletým tematickým programem v gesci Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy, se nám podařilo získat dotaci z evropských strukturálních a investičních fondů na projekt Centra rekonstrukčních neurověd – NEURORECON. Náplní projektu NEURORECON je vytvoření a rozvoj excelentního výzkumného týmu pod vedením předního zahraničního vědce, prof. Jamese Fawcetta (University of Cambridge, UK), který se bude zabývat výzkumem a vývojem v oblasti léčebných metod nervového systému. Projekt navazuje na dosavadní výzkumné aktivity ÚEM a v souvislosti s jeho realizací dojde k dalšímu posílení kvality našeho výzkumu, pořízení chybějící výzkumné infrastruktury a prohloubení mezinárodní spolupráce.

Rok 2016 byl pro ÚEM rokem rozsáhlých změn, kdy došlo ke změnám ve vedení ústavu a struktuře některých oddělení. Co se však nezměnilo, je hluboké zaujetí pracovníků ústavu pro biomedicínu, jak v základním, tak i aplikovaném výzkumu. Věříme, že ÚEM bude i nadále atraktivním místem k vědecké práci a studiu, a prostředí, které společně vytvoříme, bude i nadále zárukou setrvalé produkce kvalitních nových poznatků.

Ing. Miroslava Anděřová, CSc.
ředitelka / director

The Institute of Experimental Medicine CAS (IEM) is a recognized centre for basic biomedical research in the Czech Republic, particularly in the fields of cell biology and pathology, neurobiology, neurophysiology, developmental toxicology and teratology, molecular epidemiology, molecular pharmacology, immunopharmacology, cancer research, molecular embryology, stem cells and tissue replacements. The results of the research carried out at IEM are also highly rated at an international level.

In 2016, we simplified the organizational structure of IEM by moving towards a one-stage management of research groups, mainly with a view to further strengthening internal communication, both between research teams and between the IEM staff and management. Currently the IEM has twelve research departments.

Apart from the funds provided by the Czech Academy of Sciences, research at the IEM is mainly provided by extra-budgetary resources (The Czech Science Foundation, Technology Agency of the Czech Republic, Ministry of education, youth and sports). Within the framework of the Operational Programme of Research, Development and Education, which is a multi-annual thematic programme under the responsibility of the Ministry of Education, Youth and Sports, we managed to obtain a subsidy from the European structural and investment funds for the NEURORECON Centre for Neuroscience Reconstruction. The NEURORECON project is based on the creation and development of an excellent research team, led by a leading international scientist, prof. James Fawcett (University of Cambridge, UK), who will deal with research and development in the field of nerve system treatment methods. The project builds on the research activities of IEM and, in connection with its implementation, will further enhance the quality of our research, acquire missing research infrastructure and deepen international cooperation.

The year 2016 was a year of widespread changes in IEM, when there were changes in the management of the Institute and the structure of some departments. What has not changed, however, is the deep commitment of the staff to biomedical science, both in basic and applied research. We believe that IEM will continue to be an attractive place for scientific work and study, and that we will jointly create an environment that will continue to guarantee the production of high-quality new knowledge.

Zaměření / Focus of activities

Výzkum se v ústavu soustřeďuje na vybraná témata a problémy v biomedicině se zvláštním zřetelem na jejich využití v klinické medicíně. V oblasti neurověd je výzkum zaměřen na studium iontových změn a difúzních parametrů v CNS během fyziologických a patologických stavů, na nesynaptický přenos v CNS, iontové kanály a receptory, funkci gliových buněk, úlohu glutamátových receptorů a vápníkových iontů v komunikaci mezi neurony a gliovými buňkami, úlohu extracelulární matrix v synaptické plasticitě, při poranění a regeneraci CNS, stejně jako na morfológické a funkční charakteristiky nervových buněk v sluchovém systému a jejich poškození během patologických procesů.

V oblasti výzkumu kmenových buněk se ústav věnuje buněčné terapii a tkáňovému inženýrství v oblasti oftalmologie, ortopedie a poškození CNS, diferenciaci a implantaci různých typů kmenových buněk, stejně jako tvorbě tkáňových náhrad na bázi přírodních nebo syntetických hydrogelů nebo biodegradabilních nosičů z netkaných nanovláken.

V oblasti buněčné biologie se výzkum zaměřuje na studium molekulárních mechanismů, které se podílejí na karcinogenezi a zvýšené predispozici vůči nádorovému onemocnění. Nedávný výzkum byl také zaměřen na identifikaci raných ukazatelů indikujících maligní transformace, které by mohly být využitelné pro včasnou diagnostiku nádorového onemocnění.

Mezi další oblasti výzkumu patří studium principů vývojové biologie, genotoxických a embryotoxických účinků xenobiotik a mechanismů, které jsou základem vzniku vrozených vad, původ a průběh toxických reakcí na úrovni buněk a tkání, histochemie a farmakologie enzymů jako ukazatelů biochemických procesů a vlivu léčiv na imunitní reakci během infekčních onemocnění.

V oblasti biotechnologických inovací se studují nanočástice a nanomateriály z hlediska genotoxicity, cytotoxicity a jejich vlivu na živé systémy. Podílíme se na vývoji magnetických nanočástic a jejich využití při doručování léků nebo značení buněk pro neinvazivní sledování v těle příjemce. Ústav se rovněž zabývá studiem vlivů nízkoteplotního plazmatu na biologické systémy, podílí se na vývoji nových přístrojů pro lékařské aplikace, jakožto i na vývoji technologie kultivace kmenových buněk a kryoprezervace pro klinické použití.

The Institute's research focuses on selected problems in biomedicine with particular attention paid to their application in clinical medicine. In the field of neuroscience, research is focused on ionic changes and diffusion parameters in the CNS during physiological and pathological states, non-synaptic transmission in the CNS, ion channels and receptors, the function of glial cells, the role of glutamate receptors and calcium ions in communication between neurons and glial cells, the role of extracellular matrix in synaptic plasticity, CNS injury and regeneration, as well as the morphological and functional characteristics of nerve cells in the auditory system and their damage by pathological processes.

In the field of stem cell research, the Institute devotes significant efforts to cell therapy and tissue engineering in area of ophthalmology, orthopedics and CNS, the differentiation and implantation of neural and non-neural stem cells, as well as the construction of tissue replacements based on natural or synthetic hydrogels or biodegradable matrices from unwoven nanofibres.

In the field of cell biology, research is concentrated on the molecular mechanisms involved in carcinogenesis and susceptibility towards neoplasia. Recent research has also been directed towards the identification of early markers indicating malignant transformations, which could be useful for early diagnostics of cancer. The molecular mechanisms involved in carcinogenesis and susceptibility towards neoplasia have also been investigated.

Other research areas include the principles of developmental biology, the genotoxic and embryotoxic effects of xenobiotics, and the mechanisms underlying the origin of congenital defects, the origin and course of toxic reactions at cellular and tissue levels, the histochemistry and pharmacology of enzymes as markers of biochemical processes, and the effect of pharmaceuticals on the immune reaction during infectious diseases.

In the field of biotechnological innovations nanoparticles and nanomaterials are studied from the point of genotoxicity, cytotoxicity, their influence on living systems, and their use for drug delivery or in vivo cell tracking. Research of the effects of low-temperature atmospheric plasmas on biological systems as well as the development of novel devices for medical applications is performed with focus on translation into veterinary and human medicine as well as development of technology of stem cell cultivation and cryopreservation for clinical use.

Management



Ředitelka:
Ing. **Miroslava Anděrová**, CSc.

Director:
Miroslava Anděrová, Ph.D.



Zástupce ředitelky:
doc. RNDr. **Jan Malínský**, Ph.D.

Vice Director:
Assoc. Prof. **Jan Malínský**, Ph.D.

Adresa a kontakt
Ústav experimentální medicíny AV ČR
Videňská 1083
142 20 Praha 4 – Krč
Česká republika

Kancelář ředitelky
Tel.: 241 062 230
Fax: 241 062 782
E-mail: uemavcr@biomed.cas.cz
Web: <http://www.uem.cas.cz>
Data box ID: kqcnc2p

Address and Contact
Institute of Experimental Medicine of the CAS
Videňská 1083
142 20 Prague 4 – Krč
Czech Republic

Office of the Director
Phone: +420 241 062 230
Fax: +420 241 062 782
E-mail: uemavcr@biomed.cas.cz
Website: <http://www.iem.cas.cz>
Data box ID: kqcnc2p

Rada ÚEM AV ČR

Interní členové

Ing. **Jan Topinka**, CSc., DSc. (předseda)
doc. RNDr. **Pavla Jendelová**, Ph.D. (místopředsedkyně)
Ing. **Miroslava Anděrová**, CSc.
Mgr. **Mária Hovořáková**, Ph.D.
doc. RNDr. **Jan Malínský**, Ph.D.
RNDr. **Pavel Rössner**, Ph.D.
RNDr. **Rostislav Tureček**, Ph.D.
doc. MUDr. **Lýdia Vargová**, Ph.D.
MUDr. **Pavel Vodička**, CSc.

Externí členové

prof. MUDr. **Stanislav Filip**, DSc.
doc. MVDr. **Aleš Hampl**, CSc.
Mgr. **Vít Herynek**, Ph.D.
doc. MUDr. **Tomáš Hucl**, Ph.D.
RNDr. **Vladimír Kořínek**, CSc.

Dozorčí rada ÚEM AV ČR

RNDr. **Hana Sychrová**, DrSc. (předsedkyně)
MUDr. **Ludmila Vodičková**, CSc. (místopředsedkyně)
prof. **Jiří Chýla**, CSc.
Ing. **Josef Fulka**, DrSc.
JUDr. **Vladimíra Bláhová**
Ing. **Jiří Janata** CSc.

Board of the IEM CAS

Internal Members

Jan Topinka, DSc. (Chairperson of the Board)
Assoc. Prof. **Pavla Jendelová**, Ph.D. (Vice Chair of the Board)
Miroslava Anděrová, Ph.D.
Mária Hovořáková, Ph.D.
Assoc. Prof. **Jan Malínský**, Ph.D.
Pavel Rössner, Ph.D.
Rostislav Tureček, Ph.D.
Assoc. Prof. **Lýdia Vargová**, Ph.D.
Pavel Vodička, Ph.D.

External Members

Prof. **Stanislav Filip**, DSc.
Assoc. Prof. **Aleš Hampl**, Ph.D.
Vít Herynek, Ph.D.
Assoc. Prof. **Tomáš Hucl**, Ph.D.
Vladimír Kořínek, Ph.D.

Supervisory Board of the IEM CAS

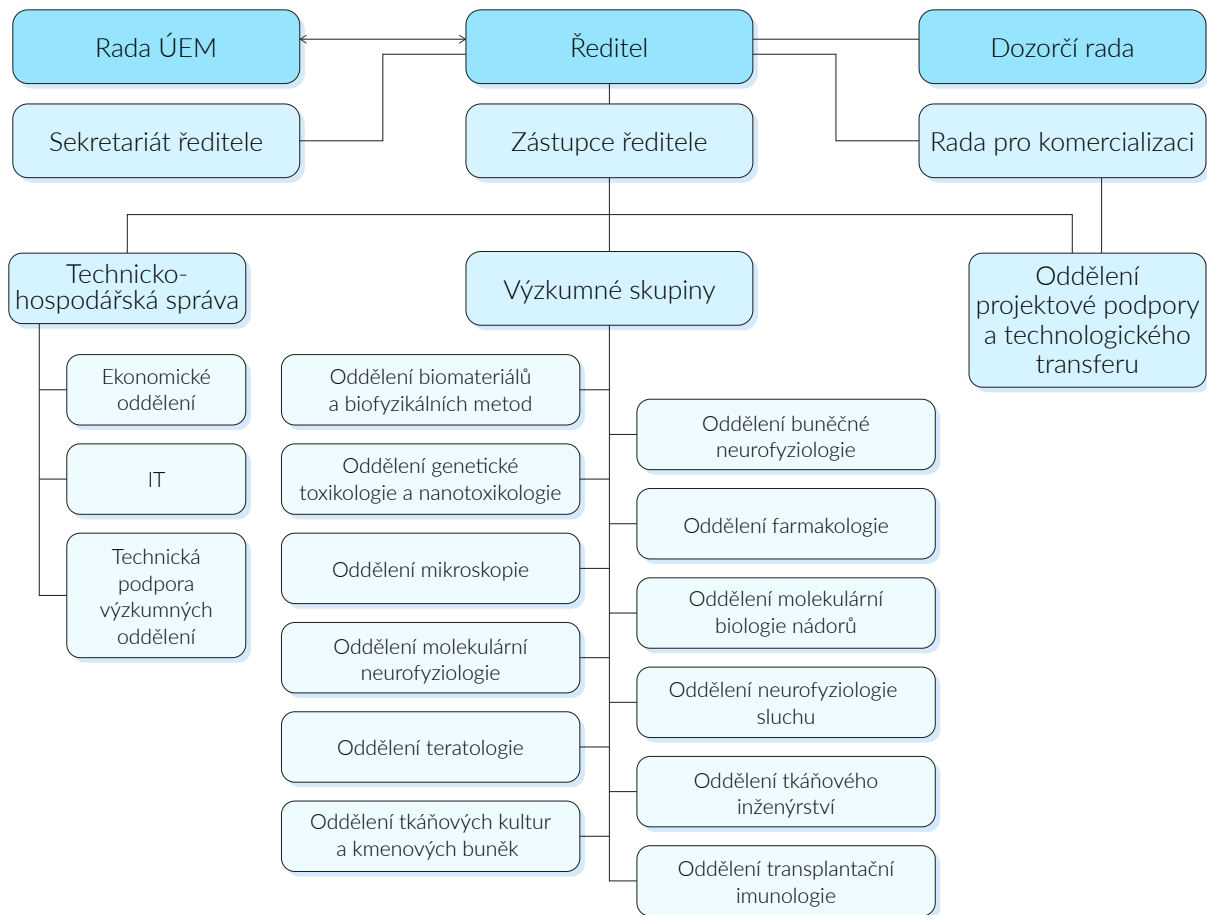
Hana Sychrová, DSc., (Chair of the Board)
Ludmila Vodičková, M.D., Ph.D. (Vice Chair of the Board)
Prof. **Jiří Chýla**, Ph.D.
Josef Fulka, MSc, DSc.
JUDr. **Vladimíra Bláhová**
Jiří Janata, Ph.D.

Rada pro komercializaci ÚEM AV ČR, v.v.i. / Council for Commercialization of the IEM CAS CR, v.v.i.

Prof. MUDr. **Stanislav Filip**, Ph.D., DSc.
MUDr. **Ludmila Plšková**
Ing. **Jan Topinka**, DrSc.
MUDr. **Lucia Urdzíková-Machová**, Ph.D.
Ing. **Milan Hájek**, DrSc.
MUDr. **Peter Bauer**, Ph.D.

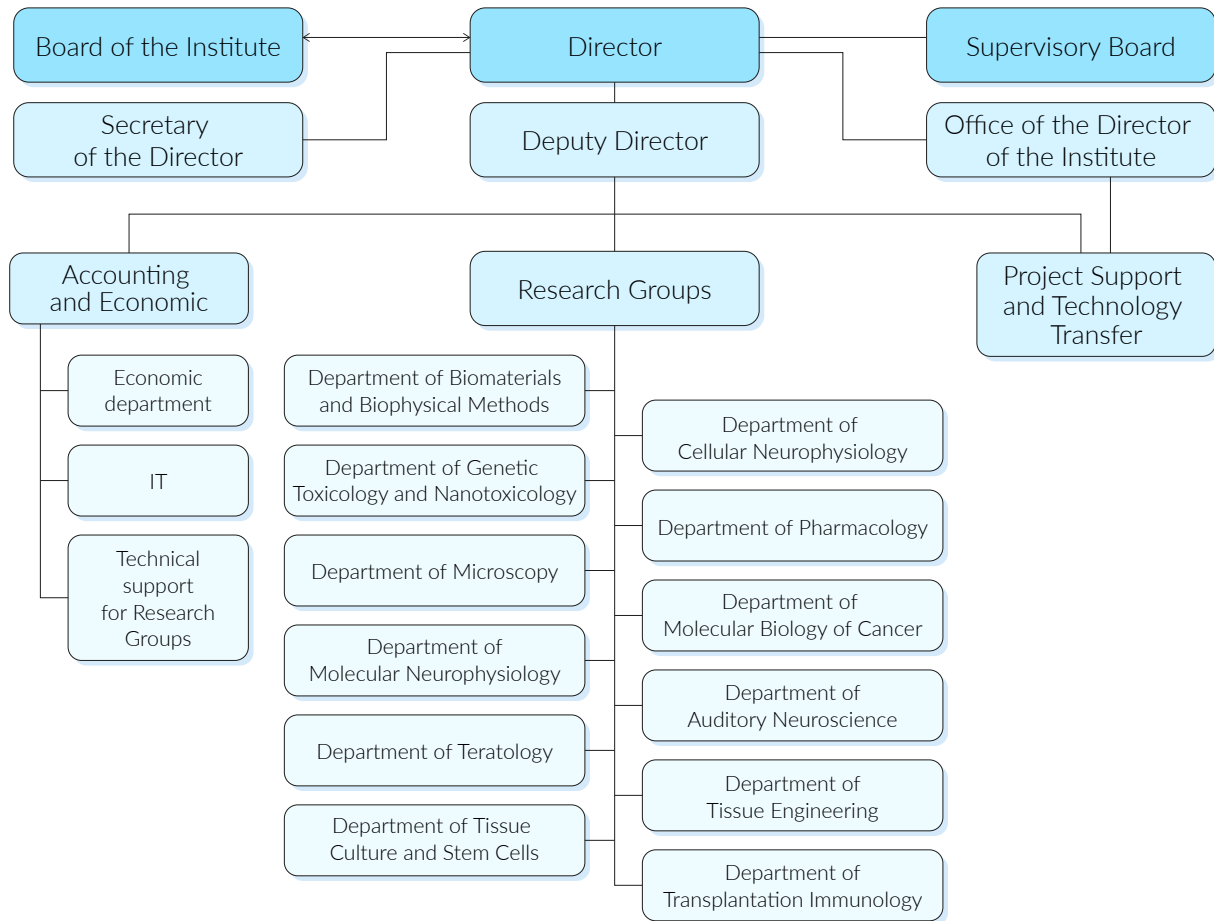
Prof. **Stanislav Filip**, M.D., Ph.D., DSc
Ludmila Plšková, M.D.
Jan Topinka, Ph.D., DSc
Lucia Urdzíková-Machová, M.D., Ph.D.
Milan Hájek, DSc
Peter Bauer, M.D., Ph.D.

Organizační struktura



V roce 2016 došlo v mimořádném termínu ke změně na pozici ředitele, namísto odstoupivší Evy Sykové byla nejprve pověřena vedením a poté i řádně zvolena a jmenována ředitelkou ústavu Miroslava Anděrová. Prvořadým úkolem nové ředitelky bylo narovnání vztahu ÚEM k firmě Bioinova, s.r.o., jmenování nového vedoucího Technicko-hospodářské správy ÚEM a restrukturalizace rozpočtu ÚEM. Nová ředitelka též iniciovala organizační změny, které by měly napomoci lepšímu fungování ÚEM v budoucnosti. Jedná se zejména o posílení komunikace mezi ředitelem a vedoucími jednotlivých výzkumných skupin přechodem na jednostupňový model řízení realizovaným ve druhé polovině roku 2016. V organizačním řádu ÚEM bylo též zakotveno, že funkce ředitele není nadále slučitelná s funkcí předsedy a místopředsedy Rady ÚEM. Spolku Buněčná terapie byla vypovězena nájemní smlouva a následně ukončena činnost na půdě ÚEM.

Organizational Structure



In an exceptional term in 2016, there was a change in the position of director; following the resignation of Eva Syková, Miroslava Anděrová was firstly appointed and then properly elected as the director of the Institute. The primary tasks of the new director were to reconcile the relationship between IEM and Bioinova, Ltd., to appoint a new head of the IEM's Technical and Economic Administration and to restructure the IEM budget. The new director also initiated organizational changes that should help improve the functioning of the IEM in the future. In particular, the communication between the director and the heads of individual research groups has been strengthened by moving to a one-step management model implemented in the second half of 2016. The IEM's organizational rules also stipulated that the position of the Director is no longer compatible with the function of the Chairman and Vice-Chairman of the IEM Council. The lease agreement of The Cell Therapy Association was terminated, and subsequently its activity at the IEM was terminated.

Výzkumná centra / Research Centres

1. Project of Excellence in the Field of Neuroscience, Grant Agency of the Czech Republic (P304-12-G069)

Program / Programme:	GB – Projects for promotion of excellence in basic research (2012–2018)
Příjemce / Contractor:	Institute of Physiology of the CAS
Hlavní řešitel / Principal investigator:	Assoc. Prof. Ladislav Vyklický, M.D., DSc, Jr.
Spolupříjemci / Project participants:	National Institute of Mental Health, The Institute of Experimental Medicine of the CAS, Charles University, 2 nd Faculty of Medicine
Spoluřešitelé / Participant investigators:	Daniela Řípková, Ph.D.; Prof. Josef Syka, M.D., Ph.D., DSc, FCMA, Dr. h.c.; Miroslava Anděrová, MSc, Ph.D.

Neurodegenerativní onemocnění jsou běžná nejen u starší části populace, ale i u mladých dospělých lidí, což vede ke stále závažnějším socioekonomickým problémům. Tato etiologicky heterogenní onemocnění způsobují těžké motorické a kognitivní poruchy. Projekt má za cíl objasnit patofyziologické mechanismy, které jsou podkladem vzniku zmíněných onemocnění, a to od genové úrovně po systémovou úroveň. Projekt je založen na vytvoření sítě vysoce kvalitních vědeckých týmů, a tím podporuje interdisciplinární přístup, který by jinak na podkladě projektů jednotlivých týmů nebyl možný. Pomocí mnoha metod jsou testovány mechanismy zapojené v regulaci genové exprese, funkci membránových receptorů, v intercelulární komunikaci, modulaci extracelulárního prostoru a funkci gliových buněk. Výzkum je zaměřen na porozumění základním biologickým procesům, což přispěje k vývoji inovativních a efektivních metod léčby onemocnění, např. za použití neuroaktivních steroidů, kmenových buněk atd. Projekt také představuje vynikající platformou pro trénink Ph.D. studentů v neurověděch.

Výsledky v roce 2016 / Results in 2016:

Lee C-Y, Dallérac G, Ezan P, Anderova M and Rouach N: Glucose Tightly Controls Morphological and Functional Properties of Astrocytes. *Front. Aging Neurosci.* 2016 8:82

Kriska J, Honsa P, Dzamba D, Butenko O, Kolenicova D, Janeckova L, Nahacka Z, Andera L, Kozmik Z, Taketo MM, Korinek V, Anderova M: Manipulating Wnt signaling at different subcellular levels affects the fate of neonatal neural stem/progenitor cells. *Brain Res.* 2016 Nov 15;1651:73-87

Neurodegenerative disorders are common not only in the aging population, but also in young adults, leading to increasingly serious socio-economic problems. Such etiologically heterogeneous diseases lead to severe cognitive, motor and sensory deficiencies. The project aims to elucidate the pathophysiological mechanisms underlying the development of these diseases, from the genetic level up to the system level. The project will enable the creation of a network of high level scientific teams and thus promote an inter-disciplinary approach that would otherwise not be feasible based on individual projects of any single partner. Using a broad battery of methods, the mechanisms involved in regulating gene expression, membrane receptor function, intercellular communication, extracellular space modulation, and glia function will be investigated. As the research will be aimed at understanding basic processes, the output will lead to innovative and effective disease treatments, e.g. using neuroactive steroids, stem cells, etc. The project will also provide a unique basis for Ph.D. training in neuroscience.

Vorisek I, Syka M, Vargova L: Brain Diffusivity and Structural Changes in the R6/2 Mouse Model of Huntington Disease. *J Neurosci Res.* 2016 Oct 11

Lukovic, D, Rodriguez-Jimenez F.J., Vilches, A., Sykova, E., Jendelova P., Stojkovic, M., Erceg S: hiPSC Disease Modeling of Rare Hereditary Cerebellar Ataxias: Opportunities and Future, *The Neuroscientist* 2016 1-13

Dzamba D., Harantova L., Butenko O., Anderova M: Glial cells – the key elements of Alzheimer’s disease, *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(8):894-911.

2. Centre for Studies on Toxicity of Nanoparticles, GA CR

Program / Programme:	GB – Project for promotion of excellence in basic research (2012–2018)
Příjemce / Contractor:	Veterinary Research Institute
Hlavní řešitel / Principal investigator:	Miroslav Machala, Ph.D.
Spolupříjemci / Project participants:	Institute of Chemical Process Fundamentals of the CAS, Institute of Animal Physiology and Genetics of the CAS, Institute of Analytical Chemistry of the CAS, The Institute of Experimental Medicine of the CAS, Charles University, Faculty of Science
Spolurešitelé / Participant investigators:	Pavel Moravec, MSc, Ph.D.; Assoc. Prof. Omar Šedý, Ph.D.; Zbyněk Večeřa, MSc, Ph.D.; Jan Topinka, MSc, Ph.D., DSc; Jan Hovorka, Ph.D.

Rychlý nárůst produkce a použití nanomateriálů v nejrůznějších výrobcích vyžaduje pochopení mechanismů jejich interakcí s živými systémy. Tato potřeba pramení z unikátních vlastností nanočástic, jakými jsou jejich rozměry a schopnost pronikat do tkání a buněk živých organismů. Některé nanočástice vznikají jako nežádoucí vedlejší produkt lidské činnosti (průmyslu, dopravy, lokálního vytápění). Navrhované interdisciplinární centrum základního výzkumu má propojit laboratoře schopné provádět komplexní studie mechanismů toxicity jak široce používaných záměrně vyráběných (tzv. engineered) nanočástic, tak nanočástic přítomných v prostředí v důsledku antropogenní činnosti se zaměřením na vzorky pocházející ze silně znečištěných oblastí České republiky. Studie budou prováděny na detailně charakterizovaných nanočásticích s cílem získat validní a srovnatelná data o jejich biologické aktivitě a toxicitě. Takové výsledky mohou sloužit jako základ pro vývoj dalších metod pro studium toxicity nanočástic.

The rapid expansion of nanomaterial production and their use in many products requires understanding the mechanisms of nanomaterial interactions with living systems. This need stems from the unique properties of nanoparticles, such as their dimensions and ability to penetrate into various tissues and cells in organisms. Some nanoparticles are formed unintentionally as a result of anthropogenic activities (industry, traffic, local heating). The proposed interdisciplinary centre of basic research will integrate laboratories capable of performing complex studies on the toxicity mechanisms of important and widely used engineered nanoparticles, as well as anthropogenic nanoparticles in the environment, with special attention paid to heavily polluted areas of the Czech Republic. The studies will be performed on thoroughly characterized nanoparticles in order to obtain valid and comparable results on their biological action and toxicity. Such results may serve as a basis for the development of further methods to study the toxicity of nanoparticles.

Výsledky v roce 2016 / Results in 2016:

Andrew R. Collins, Balasubramanyam Annangi, Laura Rubio, Ricard Marcos, Marco Dorn, Carolin Merker, Irina Estrela-Lopis, Mihaela Roxana Cimpan, Mohamed Ibrahim, Emil Cimpan, Melanie Ostermann, Alexander Sauter, Naouale El Yamani, Sergey Shaposhnikov, Sylvie Chevillard, Vincent Paget, Romain Grall, Jozo Delic, Felipe Goñide-Cerio, Blanca Suarez-Merino, Valérie Fessard, Kevin N. Hogeveen, Lise Maria Fjellsbø, Elise Runden Pran, Tana Brzicova, Jan Topinka, Maria Joao Silva, P. E. Leite, A.R. Ribeiro, J. M. Granjeiro, Roland Grafström, Adriele Prina-Mello and Maria Dusinska: High throughput screening methods applied to the study of

toxicity of nanomaterials. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2017 Jan;9(1). doi: 10.1002/wnan.1413. Epub 2016 Jun 7.

Helena Libalova, Pavel Rossner, Jr., Kristyna Vrbova, Tana Brzicova, Jitka Sikorova, Michal Vojtisek-Lom, Vit Beranek, Jiri Klema, Miroslav Ciganek, Jiri Neca, Katerina Pencikova, Miroslav Machala and Jan Topinka: Comparative analysis of the toxic responses of organic extracts from diesel/biodiesel engine emissions in human lung BEAS-2B cells. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 1833; doi:10.3390/ijms17111833.

3. Centre for Development of Original Drugs, TA CR

Program / Programme:	Competence Centres (2012–2019)
Příjemce / Contractor:	Institute of Organic Chemistry and Biochemistry of the CAS, The Institute of Experimental Medicine of the CAS, Institut of Physiology of the CAS, Palacky University in Olomouc, University of Chemical Technology in Prague, Apigenex, Ltd., IOCB TTO, Ltd., MediTox, Ltd.
Hlavní řešitel / Principal investigator:	Zdeněk Havlas, Ph.D., DSc
Spolupříjemce / Participant investigators:	Zdeněk Zídek, MSc, Ph.D., DSc; Ladislav Vyklický, M.D., DSc; Assoc. Prof. Martin Valchář, Ph.D.; Jan Záborský, MBA; Assoc. Prof. Martin Fusek, Ph.D.; Miroslav Havránek, Ph.D.; Assoc. Prof. Marián Hajdúch, M.D., Ph.D.

Projekt Centra TAČR „Vývoj originálních léčiv“ je strategický plán založený na využití vědeckých poznatků medicíně chemie a farmakologie. Jeho hlavním cílem je umožnit přenos potenciálních léčiv do komerční praxe. Projekt je zaměřen na vytvoření organizačních struktur, které umožní následné pre-klinické testování látek, potenciálně nových léčiv. Tímto způsobem má výzkum zvýšit úspěšnost vývoje originálních léčiv v ČR, rozšířit rozsah lokálního vědeckého výzkumu a konkurenceschopnost českého farmaceutického průmyslu. V tomto ohledu navazují aktivity Centra na tradičně úspěšné a ve světě uznávané oblasti české biomedicínské vědy.

The project Centre for the Development of Original Drugs is a strategic plan utilizing the results of research in medicinal chemistry and pharmacology. The goal is to enable the transfer of drug candidates into commercial practice. The project will create a structure that will be able to develop novel drugs mainly in the pre-clinical phase. The project will increase the success rate of original drug development in the Czech Republic and will extend the field of local research and industry. The major aim of the project is to evaluate original medicinal chemistry and pharmacological data from the point of view of their transfer to commercial practice. The organization of the Centre ensures the enhancement of the competitive ability of the Czech pharmaceutical industry, depending on traditional successful and recognized fields of Czech science.

Výsledky v roce 2016 / Results in 2016:

Zídek, Z., Kverka, M., Dusilová, A., Kmoníčková, E., Jansa, P.: Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin E2 production by polysubstituted 2-aminopyrimidines. Nitric Oxide, 57: 48-56, 2016.

Kolman, V., Jansa, P., Kalčic, F., Janeba, Z., Zidek, Z.: Polysubstituted 4,6-bis(hetero)arylpurimidines as dual inhibitors of nitric oxide and prostaglandin E2 production. Nitric Oxide, 67: 53-57, 2017.

4. Centre of Orofacial Development and Regeneration, GA CR

Program / Programme:	GB – Projects for promotion of excellence in basic research (2014–2018)
Příjemce / Contractor:	The Institute of Experimental Medicine of the CAS
Hlavní řešitel / Principal investigator:	Renata Peterková, M.D., Ph.D.
Spolupříjemci / Project participants:	Institute of Animal Physiology and Genetics of the CAS, Brno, Charles University in Prague, 1 st Faculty of Medicine, Department of Stomatology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno
Spolurešitelé / Participant investigators:	Prof. Eva Matalová, Ph.D.; Prof. Zdeněk Broukal M.D., Ph.D.; Prof. Lydie Izakovičová Hollá, M.D., Ph.D.

Integrace čtyř skupin umožňuje komplexní základní výzkum vývoje a regenerace orofaciálních struktur, převážně zubů a jejich kotvícího aparátu, od embrya po dospělé. Projekt přispěje k rozvoji regenerativních metod zaměřených na vývoj biologických zubních náhrad.

Vývoj i regenerace tvoří tkáně kontrolované podobnými geny a jejich produkty. Výsledky projektu budou využity v rychle se rozvíjející oblasti regenerativního zubního lékařství. Výsledky z časného zubního vývoje u zvířecích modelů pomohou k pochopení obecných mechanismů determinace zubního typu a tvaru, k poznatkům důležitým pro bioinženýrství zubní korunky. Bude determinován potenciál odontogenních buněk v průběhu vývoje s cílem identifikovat buňky s perzistujícím potenciálem indukovat zubní regeneraci v dospělosti. Studie pozdní odontogeneze vysvětlí interakce zub-kost a založení fixace zubu v čelistech pomocí periodontálních tkání. U člověka bude rovněž studována kvalita periodontu a možnosti jeho regenerace, jelikož kvalita periodontálních tkání zabezpečujících fixaci zubu je předpokladem pro úspěšnost biologických technologií zubních implantátů.

The integration of four groups allows for complex basic research of the development and regeneration of orofacial structures, mainly teeth and anchoring apparatus, from embryo to adults. The project will contribute to the elaboration of regenerative medicine methods focused on the development of biological replacements of teeth.

Development and regeneration both create tissues controlled by similar genes and their products. The project's results will be used in the rapidly developing area of regenerative dentistry. The results on early tooth development in animal models will help in understanding the general mechanisms of the determination of tooth type and shape, knowledge important for engineering tooth crowns. Odontogenic cells potential will be determined during ontogeny to identify cells with persisting potential to induce tooth regeneration in adults. Studies on later odontogenesis will elucidate tooth-bone interaction and the establishment of tooth fixation in the jaw by periodontal tissues. Periodont quality and possibilities for its regeneration will also be studied in humans, since the quality of periodontal tissues ensuring tooth fixation is a prerequisite for the successful outcome of the biological (engineered) tooth implant technologies.

Výsledky v roce 2016 / Results in 2016:

Liška F, Peterková R, Peterka M, Landa V, Zídek V, Mlejnek P, Šilhavý J, Šimáková M, Křen V, Starker CG, Voytas DF, Izsvák Z, Pravenec M. Targeting of the Plzf Gene in the Rat by Transcription Activator-Like Effector Nuclease Results in Caudal Regression Syndrome in Spontaneously Hypertensive Rats. PLoS One. 2016 Oct 11;11(10):e0164206. doi: 10.1371/journal.pone.0164206. eCollection 2016. IF: 2.806

Dosedělová H, Štěpánková K, Zikmund T, Lesot H, Kaiser J, Novotný K, Štembírek J, Knotek Z, Zahradníček O, Buchtová M. Age-related changes in the tooth-bone interface area of acrodont dentition in the chameleon. J Anat. 2016 Sep;229(3):356-68. doi: 10.1111/joa.12490. Epub 2016 May 12. IF: 2.182

Oddělení biomateriálů a biofyzikálních metod



Oddělení biomateriálů a biofyzikálních metod je zaměřeno na výzkum kmenových buněk a biomateriálů pro regeneraci a rekonstrukci tkání a studium jejich funkčnosti na biologických modelech. V oblasti biofyzikálních metod se oddělení zabývá výzkumem a vývojem nízkoteplotního plazmatu pro využití v biomedicínských aplikacích.

vedoucí: **PharmDr. Šárka Kubinová, Ph.D.**

Reparace poškozené míšní tkáně pomocí hydrogelů na bázi extracelulární matrix

Důležitou strategií při reparaci míšního poranění (SCI) je přemostění léze pomocí biomateriálu, který vytvoří prostředí stimující regeneraci přerušovaných axonů. V této studii jsme připravili hydrogely na bázi extracelulární matrix (ECM) pomocí decelularizace prasečí míchy nebo močového měchýře a hodnotili jejich neuroregenerativní potenciál *in vivo* u akutního modelu SCI. Výsledky ukázaly, že oba typy ECM hydrogelů podpořily přemostění míšní léze, modulovaly imunitní odpověď a stimulovaly regeneraci nervové tkáně *in vivo*. Hydrogely na bázi ECM představují slibný biomateriál pro reparaci nervové tkáně.

Schéma přípravy hydrogelů pomocí decelularizace tkání a jejich aplikace do modelu míšního poškození.

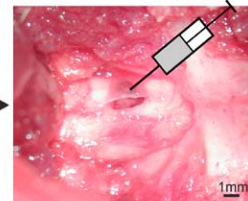
Tukmachev D, Forostyak S, Koci Z, Zaviskova K, Vackova I, Vyborny K, Sandvig I, Sandvig A, Medberry CJ, Badylak SF, Sykova E, Kubinova S. Injectable extracellular matrix hydrogels as scaffolds for spinal cord injury repair. *Tissue Eng A*. 2016; 22(3-4):306-17. IF 3.892



Tissue decellularization



ECM hydrogel



Injection of ECM hydrogel into spinal cord hemisection

Biologický a fyzikální aspekt bakteriální smrti indukované nízkoteplotním plazmatem.

Interakce nízkoteplotního plazmatu s živými buňkami a tkáněmi může dramaticky ovlivnit jejich funkčnost. Studie se zabývá molekulárními mechanismy, které vedou k inaktivaci gram-pozitivních a gram-negativních bakterií po jejich interakci s působením nízkoteplotního plazmatem. V závislosti na délce expozice dochází u bakterií buď k přímé fyzikální destrukci, nebo k aktivaci programované buněčné smrti, která vykazuje charakteristické znaky apoptózy. Studie otevírá nové možnosti, jak lze kontrolovat interakci nízkoteplotního plazmatu s živými systémy.

Biologický a fyzikální aspekt bakteriální smrti indukované nízkoteplotním plazmatem. →

Nízkoteplotní plazma má baktericidní účinky. Nízké dávky plazmatu způsobují zvýšenou produkci a akumulaci volných radikálů (ROS) uvnitř bakterie, což vede k aktivaci mechanismů podobným apoptóze a bakteriální smrti. Na druhé straně vysoké dávky plazmatu způsobují přímou fyzikální destrukci v důsledku zvýšeného elektrostatického napětí působícího na bakteriální stěnu.

Department of Biomaterials and Biophysical Methods

Department of biomaterials and biophysical methods is focused on stem cells and biomaterials for tissue reconstruction or regeneration and evaluation their performance using biological models. In the field of biophysical methods, research of the effects of low-temperature atmospheric plasmas on biological systems as well as the development of novel devices for medical applications are performed.

head: Šárka Kubinová, PharmD, Ph.D.

Injectable extracellular matrix hydrogels as scaffolds for spinal cord injury repair.

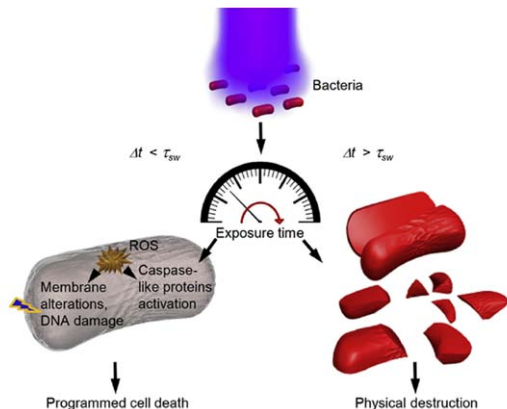
An important strategy in spinal cord injury (SCI) repair is bridging the lesion with a supportive and stimulatory biomaterial that would support axonal rewiring. In this study, we prepared extracellular matrix (ECM) hydrogels by decellularization of porcine spinal cord or porcine urinary bladder and evaluated their neuroregenerative properties *in vivo* in the acute model of SCI.

The results showed that both ECM hydrogels bridged the lesion cavity, modulated the innate immune response, and provided the benefit of a stimulatory substrate for *in vivo* neural tissue regeneration. ECM hydrogels thus represent a promising materials for the neural tissue engineering.

← Scheme of preparation of hydrogels by decelularization of tissues and their application to spinal cord model.

The interplay between biological and physical scenarios of bacterial death induced by non-thermal plasma.

Direct interactions of non-thermal plasma with living cells and tissues can dramatically affect their functionality. We studied the molecular mechanisms of non-thermal plasma-induced bacteria inactivation in both Gram-positive and Gram-negative strains. We demonstrate that depending on the exposure time plasma induces either direct physical destruction of bacteria or triggers programmed cell death (PCD) that exhibits characteristic features of apoptosis. Our study opens new possibilities for controlled non-thermal plasma interactions with living systems.



Interplay of physical destruction and biological cell death upon plasma treatment.

Facing bactericidal stress induced by moderate levels of non-thermal plasma, metabolic alterations fuel production of reactive oxygen species (ROS). ROS accumulation triggers programmed cell death in bacteria exhibiting several hallmarks of apoptosis that accompany cell death. In contrast, high levels of non-thermal plasma treatment lead to physical disruption of bacteria due to electrostatic pressure resulting from plasma treatment. Δt as plasma exposure time and t_{sw} as switching time between physical and biological scenarios.

Lunov O, Zablotskii V, Churpita O, Jäger A, Polívka L., Syková E, Dejneka A. Kubinová Š. The interplay between biological and physical scenarios of bacterial death induced by non-thermal plasma. *Biomaterials*. 2016; 82: 71-83. IF 8.557

Oddělení buněčné neurofyzologie



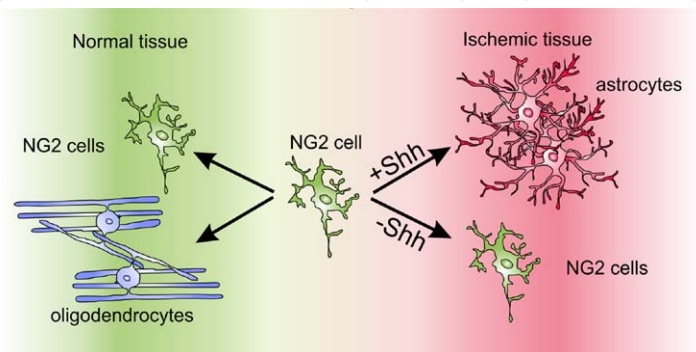
Oddělení se zabývá morfologickými a funkčními vlastnostmi gliových buněk, především astrocytů a NG2 gliových buněk, v nervové tkáni, a to jak v průběhu fyziologického stárnutí, tak i v patofyziologii globální a fokální cerebrální ischemie a v progresi Alzheimerovy choroby. Z hlediska regenerativní medicíny jsou ve středu zájmu NG2 gliové buňky, které v důsledku závažného poranění nervové tkáně extrémně proliferují a jsou schopné dávat vznik i jiným buněčným typům, např. oligodendrocytům a reaktivním astrocytům. Jedním z cílů výzkumu NG2 gliových buněk je objasnění úlohy Wnt- a Sonic hedgehog-signalizačních drah v proliferaci a diferenciaci těchto buněk.

vedoucí: **Ing. Miroslava Anděrová, CSc.**

Vznik reaktivních astrocytů z NG2 buněk je regulován morfogenem „sonic hedgehog”

NG2 buňky představují v nepoškozené nervové tkáni především progenitory oligodendrocytů. Za patologických podmínek se uplatňuje jejich široký diferenciací potenciál a mohou se podílet na vzniku reaktivních astrocytů. Tato práce předkládá důkazy, že jedním z faktorů, které zásadně ovlivňují diferenciaci NG2 buněk do reaktivních astrocytů při fokální cerebrální ischemii, je morfogen „sonic hedgehog” (Shh). Výsledky naznačují, že Shh přímo ovlivňuje utváření a složení gliální jizvy, což následně ovlivňuje rozsah ischemického poškození.

Honsa P., Valný M., Křiška J., Matušková H., Harantová L., Kirdajová D., Valihrach L., Androvič P., Kubista M., Anděrová M., 2016. Generation of reactive astrocytes from NG2 cells is regulated by sonic hedgehog. *Glia*. 2016 Sep;64(9):1518-31. doi: 10.1002/glia.23019.



Difuzivita mozku a strukturální změny tkáně v modelu Huntingtonovy choroby R6/2 u myší

K objasnění změn difuzivity mozku u Huntingtonovy choroby (HD), jsme porovnali výsledky dvou nezávislých difúzních metod společně s analýzou histologických změn tkáně. Změny v magnetické rezonanci většinou odpovídali změně extracelulárního objemu, spojenému s úbytkem neuronů. Různý stupeň astrogliózy a/nebo exprese extracelulární matrix, které rovněž ovlivňuje difuzivitu mozku, však částečně kompenzuje buněčnou ztrátu a může zapříčinit nekonzistenci výsledků početných HD studií.

Změny difuzivity mozku a struktury tkáně v globus pallidus u myšího modelu Huntingtonovy choroby →

Zvětšení extracelulárního objemu a pokles ADC_w v globus pallidus jsou výsledkem změn v struktuře tkáně, které mohou protichůdně ovlivňovat difuzivitu mozku: výrazného úbytku neuronů, snížené exprese extracelulární matrix a remodelace astrocytů vlivem astrogliózy.

Department of Cellular Neurophysiology

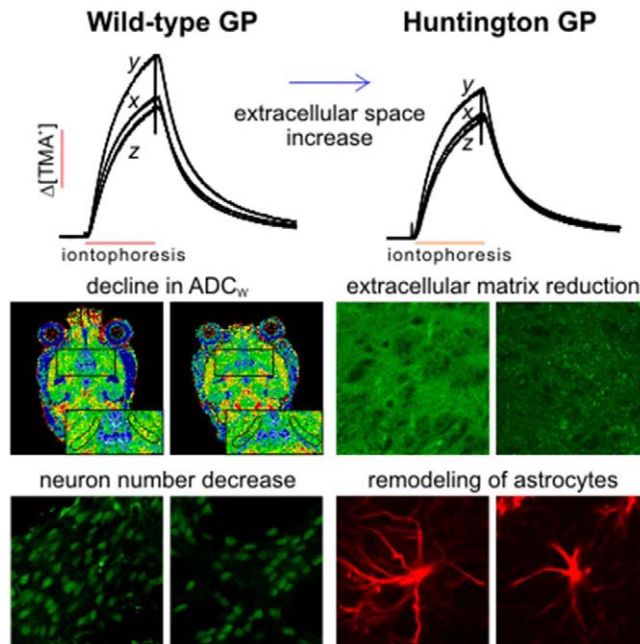
is focused on membrane and morphological characteristics of glial cells after ischemic brain injury and in the progression of neurodegenerative diseases, especially of Alzheimer's disease. Research is oriented towards astrocytes, both at the level of gene and protein expression, as well as at the level of astrocytic functional properties of ion channels and receptors. Another cell type which is at the centre of interest are NG2 glial cells that following injury of the CNS proliferate and differentiate into other cell types. The research aims to characterize their membrane properties in post-ischemic tissue and in the progression of Alzheimer's disease and to clarify the role of Wnt- and Shh-signaling pathways in proliferation/differentiation of NG2 glial cells.

head: Ing. Miroslava Anděrová, CSc.

Generation of reactive astrocytes from NG2 cells is regulated by sonic hedgehog.

NG2 cells produce oligodendrocytes in the healthy nervous tissue. Under pathological conditions, they display a wide differentiation potential and could give rise to reactive astrocytes. In this study we have shown that morphogene sonic hedgehog (Shh) is an important factor that influences differentiation of NG2 cells into astrocytes during focal cerebral ischemia. We suggest that Shh has a direct influence on the formation and composition of a glial scar, which consequently affects the degree of the brain damage.

Brain diffusivity and structural changes in the R6/2 mouse model of Huntington's disease



To clarify the nature of brain diffusivity changes in Huntington's disease (HD), we correlated results of two diffusion methods with histological tissue analysis. Magnetic resonance changes were mostly related to changes in the extracellular volume associated with a neuronal loss. Different degree of astrogliosis and/or extracellular matrix expression affect the brain diffusion as well and partially compensates the cellular loss, which may result in inconsistent results of numerous HD studies.

Changes in the brain diffusivity and tissue structure in the globus pallidus of R6/2 mouse model of Huntington's disease

The extracellular volume increase and ADC_w decrease in globus pallidus result from the alterations in the tissue structure which may have opposing effect on the brain diffusivity: profound neuronal loss, reduction of extracellular matrix and remodeling of astrocytes due to astrogliosis.

Vorisek I, Syka M, Vargova L. Brain Diffusivity and Structural Changes in the R6/2 Mouse Model of Huntington Disease. J Neurosci Res. 2016 Oct 11. doi: 10.1002/jnr.23965.

Oddělení genetické toxikologie a nanotoxikologie



Oddělení genetické toxikologie a nanotoxikologie vzniklo k 1. 10. 2016 z bývalého oddělení genetické ekotoxikologie, na jehož některé činnosti navazuje. Hlavní náplní výzkumu je genetické poškození způsobené nanočásticemi vznikajícími při spalovacích procesech jakož i vyráběnými nanomateriály, toxickými a karcinogenními látkami jako jsou polycyklické aromatické uhlovodíky a jejich deriváty. Účinek těchto faktorů je studován jak na buněčných kulturách, na laboratorních zvířatech i v lidských translačních molekulárně epidemiologických studiích a pozorovacích epidemiologických studiích.

vedoucí: **Ing. Jan Topinka, CSc., DSc.**

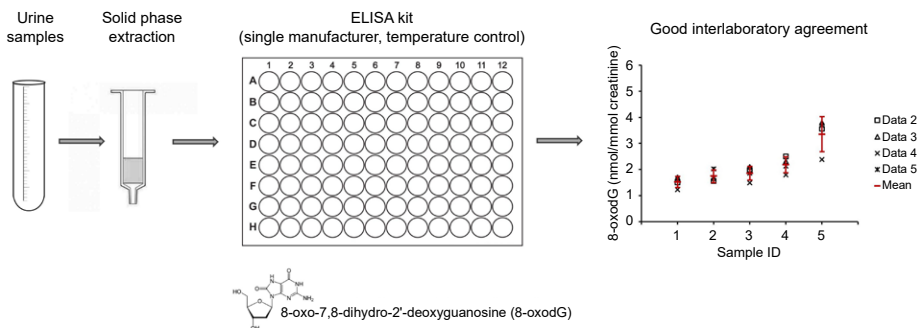
Analýza 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosinu v moči zdokonalenou metodou ELISA: mezilaboratorní srovnávací studie.

Provedli jsme mezilaboratorní srovnání 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosinu metodou ELISA s využitím standardizovaných podmínek, porovnali jsme výsledky s metodou kapalinové chromatografie-hmotové spektrometrie a identifikovali látky, které mohou přispívat k odlišnostem ve výsledcích. Standardizace výrazně zlepšila kvalitu výsledků, i když jsme stále pozorovali jistou variabilitu způsobenou přítomností aromatických a heterocyklických látek a sacharidů.

Vylepšená metoda ELISA pro stanovení 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosinu (8-oxodG) v moči.

S využitím standardizovaných podmínek jsme stanovovali 8-oxodG ve vzorcích moči. Standardizace výrazně snížila mezilaboratorní variabilitu stanovení.

Rössner, P., Orhan, H., Koppen, G., Sakai, K., Santella, R.M., Ambrož, A., Rossnerová, A., Šrám, R., Ciganek, M., Neca, J., Arzuk, E., Mutlu, N., Cooke, M.S.: (2016) Urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine analysis by an improved ELISA: An inter-laboratory comparison study. *Free Radic. Biol. Med.*, 22:95: 169-179. IF 5.784



Vliv nanočástic na bázi kobaltu, zinku a železa potažených oxidem křemičitým na DNA, lipidy a proteiny mesenchymálních kmenových buněk kostní dřeně potkana.

Nanočástice (NP) na bázi kobaltu, zinku a železa potažené oxidem křemičitým byly testovány z hlediska jejich vlivu na DNA, lipidy a proteiny v mesenchymálních kmenových buňkách kostní dřeně potkana. NP nebyly významně cytotoxické, s výjimkou nejvyšší koncentrace, která zpomalila proliferaci buněk a indukovala poškození DNA, lipidů a proteinů. Výsledky naznačují, že testované NP představují při aplikaci v netoxické dávce slibné kontrastní činidlo pro značení buněk při analýze magnetickou rezonancí.

Department of Genetic Toxicology and Nanotoxicology

Department of Genetic Toxicology and Nanotoxicology (OGTN) was established on October 1, 2016 as a successor of Department of Genetic Ecotoxicology (OGE). The research of OGTN builds upon the activities of OGE. The principal aim of OGTN is to study genetic damage induced by combustion-generated and engineered nanoparticles, as well as by toxic and carcinogenic compounds, such as polycyclic aromatic hydrocarbons and their derivatives. The effect of these factors is studied in cell lines, in laboratory animals, in translational human molecular-epidemiological studies and observational epidemiological studies.

head: **Jan Topinka, Ph.D., DSc.**

Urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine analysis by an improved ELISA: An inter-laboratory comparison study.

We performed an inter-laboratory comparison of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by ELISA using standardized conditions, compared the ELISA results with high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and performed identification of compounds that may contribute to the discrepancy between methods. Assay standardization significantly improved inter-laboratory agreement, although some variability caused by aromatic and heterocyclic compounds and saccharides is still observed.

← An improved ELISA to assess urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG)

Using standardized conditions urinary 8-oxodG levels were analyzed. Assay standardization significantly decreased inter-laboratory variability of the assay.

The impact of silica encapsulated cobalt zinc ferrite nanoparticles on DNA, lipids and proteins of rat bone marrow mesenchymal stem cells.

Cobalt-zinc-ferrite nanoparticles (NPs) encapsulated by amorphous silica were tested to assess their effect on DNA, lipids and proteins in rat mesenchymal stem cells. No significant cytotoxic effects were observed, except for the highest dose of CZF-NPs, that slowed down cell proliferation and induced damage to DNA, lipids and proteins. The results suggest that the silica-coated CZF-NPs, when applied at a non-toxic dose, represent a promising contrast agent for cell labeling for magnetic resonance analysis.

Novotná, B., Turnovcová, K., Veverka, P., Rössner, P. Jr., Bagryantsevá, Y., Herynek, V., Zvatora, P., Vosmanská, M., Klementová, M., Syková, E., Jendelová, P.: (2016) The impact of silica encapsulated cobalt zinc ferrite nanoparticles on DNA, lipids and proteins of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Nanotoxicology*, 10(6): 662-670. IF 7.913

Oddělení farmakologie



Aktivita oddělení farmakologie je soustředěna na analýzu imunobiologických vlastností látek, zvláště těch, které mají vztah k příčinám a důsledkům zánětlivých a nádorových procesů. V pilotních studiích sledujeme jejich vliv na produkci prostaglandinů, oxidu dusnatého a cytokinů. Kromě biologické účinnosti jsou dalšími kritérii pro zařazení látek do preklinického výzkumu i hodnocení jejich bezpečnosti a stanovení mechanismů účinku. Terapeutický potenciál látek ověřujeme v experimentálních modelech lidských zánětlivých nemocí. Cílem základního výzkumu v této oblasti je hledání nových kandidátů pro perspektivní terapeutické využití.

vedoucí: **RNDr. Zdeněk Zídek, DrSc.**

Protizánětlivý potenciál pyrimidinových derivátů

Syntetizovali jsme několik skupin originálních derivátů pyrimidinu. Zjistili jsme, že představují nové netoxické inhibitory prostaglandinu E_2 a oxidu dusnatého. Koncentrace, které snižují produkci zánětlivých mediátorů o 50 %, se pohybují v rozmezí 1–5 μM . U vybraných látek byly prokázány příznivé účinky na rozvoj experimentálního modelu ulcerózní kolitidy.

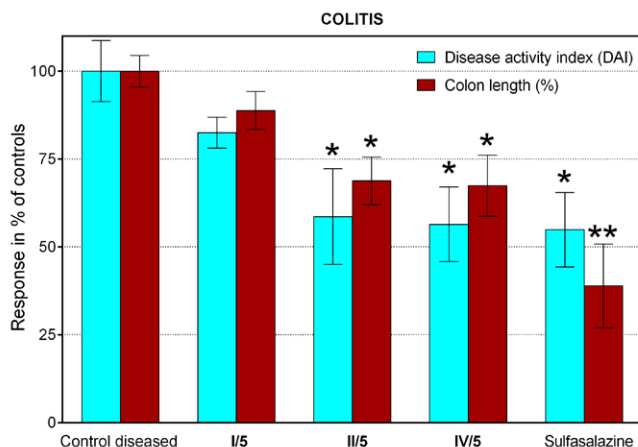
Vliv vybraných derivátů pyrimidinu na průběh zánětu tlustého střeva u myši po aplikaci dextran sulfátu. Závažnost zánětu byla hodnocena pomocí změn v délce střeva a celkového indexu aktivity onemocnění (DAI).

Zídek Z., Kverka M., Dusilová A., Kmoníčková E., Jansa P.: Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin E_2 production by polysubstituted 2-aminopyrimidines. Nitric Oxide, 57: 48-56, 2016.

Biologická aktivita seskviterpenových laktonů

Ve skupině seskviterpenových laktonů rostlinného původu jsme našli tzv. trilobolid, u kterého jsme objevili imunostimulační vlastnosti. Je silným stimulatorem produkce interferonu- γ a interleukinu IL-2. Kromě toho jsme stanovili jeho intracelulární lokalizaci, vliv na intracelulární vápník a na molekulární dráhy u makrofágů a nádorových buněk. Některé konjugáty trilobolidu s porfyrinem a steroidy mohou být považovány za kandidáty pro cílenou léčbu nádorů a mykobakteriálních infekcí.

Obrázek demonstruje lokalizaci trilobolidu v lidských nádorových buněčných liniích U2 OS and PC-3. →



Department of Pharmacology

Activities of the Department of Pharmacology are focused on research and development of original low-molecular weight drugs targeting inflammatory and cancer diseases. Prospective pharmacological properties are evaluated in pilot studies analyzing effects of compounds on the production of prostaglandins, nitric oxide and cytokines. More advanced studies are focused on rational modification of parent chemical structures and synthesis of novel compounds. Indispensable part of studies is determination of safety and mechanism of action of drugs. Therapeutic potential of promising drug candidates is assessed in experimental models of human diseases.

head: **Zdeněk Zídek, DrSc.**

Anti-inflammatory potential of pyrimidine derivatives.

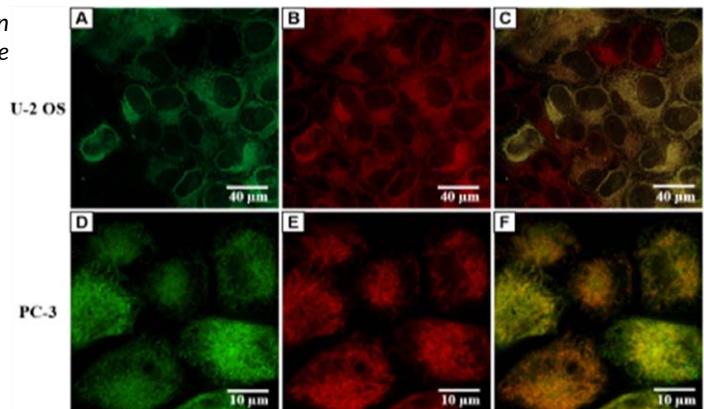
We synthesized several series of original derivatives of pyrimidine. They have been identified as novel non-toxic inhibitors of the production of prostaglandin E₂ and nitric oxide. Concentrations which suppress the inflammatory mediators by 50% are in the range of 1–5 μM. Selected compounds exhibit beneficial effects in animal models of ulcerative colitis.

← *Effect of selected pyrimidine derivatives on colon inflammation induced in mice by dextran sulfate. Severity of inflammation was evaluated by parameters such as colon length and overall disease activity index (DAI).*

Biological activity of sesquiterpene lactones

In a group of guaianolide type of sesquiterpene lactones of natural origin, we revealed the lactone trilobolide with immunostimulatory properties. It is a potent stimulator of IFN-γ and IL-2. Its biological properties, such as intracellular localization, NO production, cytotoxicity, intracellular calcium and molecular pathways in macrophages and cancer cell lines were evaluated. Several trilobolide conjugates with porphyrin and steroid structures can be considered as promising candidates for targeted immunomodulatory, anticancer and antimycobacterial therapies.

The figure demonstrates presence of trilobolide in human osteosarcoma cell line U2 OS and prostatic carcinoma line PC-3.



Oddělení mikroskopie



V Oddělení mikroskopie se zabýváme studiem jemné struktury a funkčních projevů doménového uspořádání biomembrán v eukaryotických buňkách, s důrazem na úlohu membránových mikrodomén v buněčné stresové odpovědi a regulaci metabolických pochodů v buňce. Dále poskytujeme členům ostatních oddělení ÚEM metodickou podporu v oblasti moderních zobrazovacích metod, především fluorescenční mikroskopie.

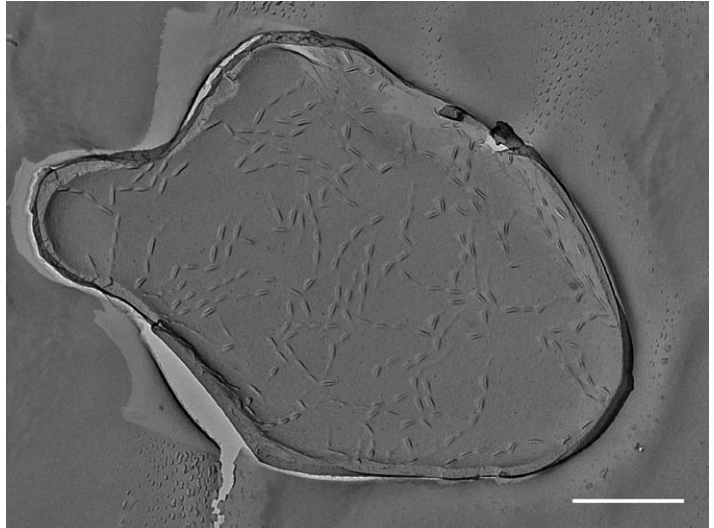
vedoucí: **doc. RNDr. Jan Malínský, Ph.D.**

Pkh kinázy zabraňují tvorbě prodloužených eisosomů v patogenní kvasince *C. albicans*.

Analýzou strukturních replik plasmatické membrány získaných metodou mrazového leptání jsme u mutantních kmenů patogenní kvasinky *C. albicans* prokázali silnou závislost morfologie eisosomů na expresi regulačních kináz *CaPkh2* a *CaPkh3*, homologů savčí PDK1. Jmenovitě absence *CaPkh2* vede k propojení velkého počtu eisosomů v řetězkovité struktury o délce několika mikronů. Jedná se o první pozorování těchto struktur, které naznačuje možný mechanismus regulace stresové odpovědi pomocí Pkh kináz.

Formování membránových žlábků v *pkh2Δ* kmeni *C. albicans*.

Buňky byly zpracovány metodou mrazového leptání a zobrazeny pomocí transmisní elektronové mikroskopie. Měřítka: 1 μm .



Wang HX, Douglas LM, Veselá P, Rachel R, Malinsky J, Konopka JB. Eisosomes promote the ability of Sur7 to regulate plasma 2 membrane organization in *Candida albicans*. *Mol Biol Cell* 27(10):1663-1675 (2016)

Specifická degradace fosfatidylglycerolu (PG) je nezbytná pro správnou funkci a morfologii mitochondrií.

Pomocí fluorescenční mikroskopie a na základě analýzy obsahu fosfolipidů v delečních kmenech *S. cerevisiae* jsme zjistili, že nejen ztráta kardiolipinu (CL), ale také nedostatečné odstraňování jeho přímého prekursoru, fosfatidylglycerolu (PG), z vnitřní mitochondriální membrány významně ovlivňuje morfologii a funkci mitochondrií. Konkrétně jsme zjistili, že akumulace PG s normálními hladinami CL vede k zvýšené fragmentaci mitochondrií, zatímco v nepřítomnosti CL nahromadění PG vede k tvorbě planárních (listových) mitochondrií. Tyto výsledky by měly pomoci k objasnění molekulárních mechanismů, které vedou k symptomatickým projevům Barthova syndromu.

Kvasinky akumulující fosfatidylglycerol (PG) vykazují fragmentované mitochondrie. →

Mitochondriální síť obarvené pomocí Mitotracker Red CMX-Ros v kontrolním kmeni a v delečních kmenech kvasinky *S. cerevisiae* s poruchou degradace PG (*pgc1*), resp. syntézy CL (*crd1*), projekce průměrných intenzit fluorescence. Měřítka: 5 μm .

Department of Microscopy

In Microscopy Unit we study fine structure and functional manifestations of domain organization of biomembranes in eukaryotic cells, with a special emphasis on the role of membrane microdomains in cellular stress response and regulation of metabolic processes within the cell. In addition, the Unit serves to members of other IEM departments a methodological support in up-to-date imaging techniques, mainly fluorescence microscopy methods.

head: **Assoc. Prof. Jan Malinský, Ph.D.**

Pkh kinases prevent formation of elongated eisosomes in pathogenic yeast *C. albicans*.

Analysis of freeze-etched replicas revealed a strong dependence of eisosome morphology on the expression of regulatory kinases CaPkh2/3, homologs of mammalian PDK1, in the plasma membrane of mutant strains of pathogenic yeast *C. albicans*. Namely absence of CaPkh2 led to coupling of numerous eisosomes into chain-like, several micrometers long structures. It represents the first observation of these structures, which suggests the possible mechanism of stress response regulation by Pkh kinases.

← Membrane furrow formation in *pkh2Δ* strain of *C. albicans*.

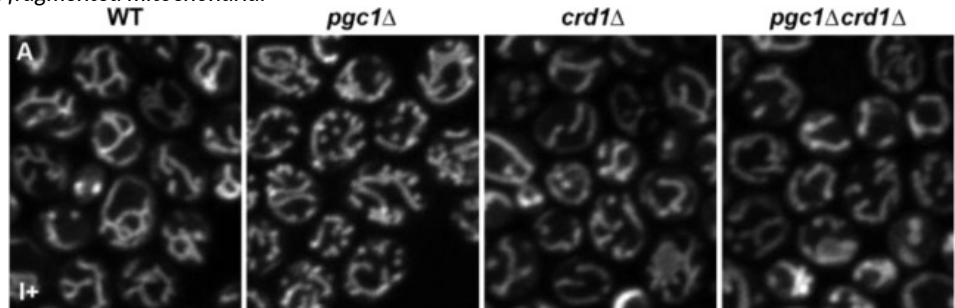
Cells were processed by the freeze-etching technique and visualized by transmission electron microscopy. Bar: 1 μ m.

Specific degradation of phosphatidylglycerol is necessary for proper mitochondrial morphology and function.

Using fluorescence microscopy and the analysis of phospholipid content in deletion strains of the yeast *S. cerevisiae*, we have found that not only the loss of cardiolipin (CL) but also the defective removal of a direct CL precursor, phosphatidylglycerol (PG), from the inner mitochondrial membrane significantly affects the morphology and function of the mitochondria. Specifically, we observed that at normal CL levels, accumulation of PG leads to the increased fragmentation of mitochondria, while in the absence of CL, it leads to the formation of lamellar mitochondria – mitochondrial sheets. These results should contribute to elucidation of the molecular mechanisms leading to symptomatic manifestations of the Barth syndrome.

Yeast cells accumulating PG exhibit fragmented mitochondria.

Mitochondrial networks visualized by Mitotracker Red CMX-Ros staining in wildtype and mutant yeast strains defective in PG degradation (*pgc1Δ*) and/or CL biosynthesis (*crd1Δ*), mean projection. Bar: 5 μ m.



Pokorná L, Čermáková P, Horváth A, Baile M G, Claypool S M, Griač P, Malinský J, Balážová M. Specific degradation of phosphatidylglycerol is necessary for proper mitochondrial morphology and function. *Biochim. Biophys. Acta* 1857(1): 34–45 (2016).

Oddělení molekulární biologie nádorů



Oddělení molekulární biologie nádorů studuje A) molekulární mechanismy, které modulují individuální vnímavost vůči genotoxickým a karcinogenním účinkům, mapuje faktory ovlivňující individuální odpověď na protinádorovou léčbu a prognózu onemocnění, B) epidemiologické, genetické a epigenetické aspekty karcinogeneze. Těžištěm zájmu jsou pak opravy DNA poškození, včetně funkčních testů, exprese relevantních kandidátních genů DNA opravy a odpovídajících proteinů, interakce genotypu s fenotypem a hledání biomarkerů. Rovněž mapujeme roli DNA opravy v buněčné odpovědi na chemoterapii a při vzniku rezistence vůči protinádorové terapii.

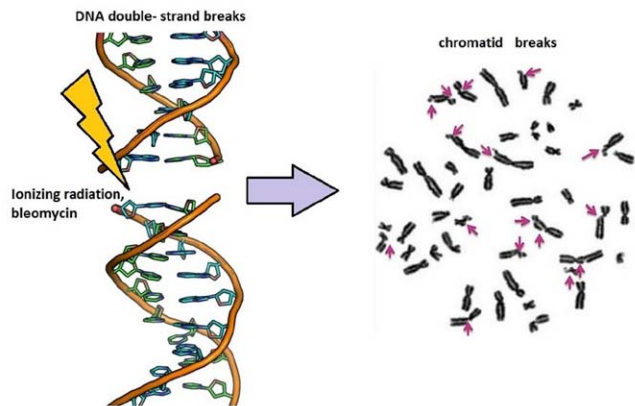
vedoucí: **MUDr. Pavel Vodička, CSc.**

Genové varianty v genech řídících mitózu ve vztahu k chromozomálním aberacím u zdravých jedinců.

Chromozomální aberace (CAs) bývají spjaty s rizikem vzniku nádorů. Vycházejí z významu systému řízení mitózy ve vztahu k udržení chromozomální integrity studovali jsme varianty v genech řízení mitózy u zdravých osob se zvýšenou frekvencí CAs ve srovnání s osobami s nižšími hladinami. Naše výsledky prokazují že genové interakce na úrovni kohezinu (PTTG1) a kinetochorových funkcí (ZWINT, ZWILCH a MAD2L1) přispívají k frekvenci CAs a geny řídící mitózu na různých úrovních jsou zásadní při tvorbě CAs.

Vznik dvouřetězcových zlomů v DNA a jejich důsledek pro chromozomální instabilitu a karcinogenezi.

Forstí A, Frank Ch, Smolkova B, Kazimirova A, Barancokova M, Vymetalkova V, Kroupa M, Naccarati A, Vodickova L, Buchancova J, Dusinska M, Musak L, Vodicka P, Hemminki K, Genetic variation in the major mitotic checkpoint genes associated with chromosomal aberrations in healthy humans. *Cancer Lett.* 2016 Oct 1;380(2):442-6.



Varianty v mucinových genech, ovlivňující vazbu mikro RNA, jako možné prediktory léčby a prognózy u pacientů s nádory tlustého střeva a konečníku.

Mucinózní nádory vykazují horší prognózu. Zajímalo nás, zda variabilita v mikroRNA vazebných místech mucinových genů moduluje signální odpověď a genomickou stabilitu s dopady na vnímavost vůči nádorům a celkové přežívání pacientů. Pacienti s nádory tlustého střeva s genotypem CC (rs886403 u MUC21) vykazují kratší přežívání a zvýšenou rekurenci než pacienti s TT genotypem. U rektálních pacientů CC genotyp v rs4729655 MUC17 je spojen s delším přežíváním. Variabilita v mikroRNA vazebných místech mucinových genů skutečně ovlivňuje přežívání pacientů a riziko vzniku onemocnění.

Vymetalkova V, Pardini B, Rosa F, Jiraskova K, DiGaetano C, Bendova P, Levy M, Veskrnova V, Buchler T, Vodickova L, Naccarati A, Vodicka P, Polymorphisms in microRNA binding sites of mucin genes as predictors of clinical outcome in colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2017 Jan; 38 (1); 28-39.

Department of the Molecular Biology of Cancer

Department of the Molecular Biology of Cancer focuses its activity on A) molecular mechanisms involved in the cascade of genotoxic/carcinogenic effects of xenobiotics as well as on factors of individual susceptibility modulating genotoxic and/or carcinogenic effects. B) epidemiological, genetic and epigenetic aspects in carcinogenesis. The main topic is DNA damage and DNA repair addressing mechanistic and functional relevance, links to cell cycle regulation and cellular response to the chemotherapy and in the resistance towards anticancer treatment.

head: **Pavel Vodička, M.D., Ph.D.**

Genetic variation in the major mitotic checkpoint genes associated with chromosomal aberrations in healthy humans.

Chromosomal aberrations (CAs) in humans may be related to risk of cancer. In view of the importance of the mitotic checkpoint machinery on maintaining chromosomal integrity we studied variants in main checkpoint related genes in healthy individuals with an increased number of CAs compared to those with a low number of CAs. The results demonstrate that interactions at the level of cohesin (PTTG1) and kinetochore function (ZWINT, ZWILCH and MAD2L1) contribute to the frequency of CAs, suggesting that genes at different checkpoint functions are required for the formation of CAs.

← *Generation of Double-strand breaks and their impact on chromosomal instability and carcinogenesis.*

Polymorphisms in microRNA binding sites of mucin genes as predictors of clinical outcome in colorectal cancer patients.

Mucins are markers of adverse prognosis. We hypothesized that variations in miRNA binding sites in mucin genes may modulate signaling response and of genomic stability with impact on cancer susceptibility and patient's survival. Colon cancer patients with CC genotype of rs886403 in MUC21 displayed a shorter survival and higher recurrence than TT carriers, whereas rectal cancer cases carrying the CC genotype of rs4729655 in MUC17 displayed a longer survival. The variation in miRNA binding to mucin genes impacts colorectal cancer susceptibility and patient's survival.

Oddělení molekulární neurofyziologie



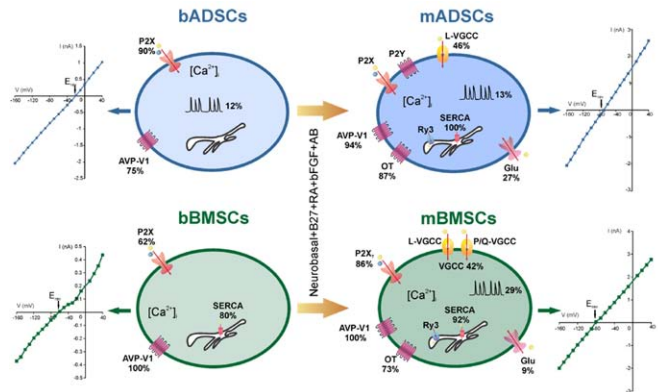
Na oddělení molekulární neurofyziologie se zabýváme rolí hypotalamických hormonů vazopresinu a oxytocinu v centrálním a periferním nervovém systému, kde studujeme jejich terapeutické možnosti pro léčbu různých onemocnění. Využíváme tři modely transgenických potkanů, které umožňují vizualizaci fluorescenčních proteinů navázaných na vazopresin a oxytocin v neuronech a gliových buňkách. Oddělení se také zaměřuje na mechanismy Ca^{2+} signalizace v kmenových buňkách různého původu. Naše přístupy povedou k vývoji lepších nástrojů pro modelování nemocí a vývoji nových léků a taky vylepší odolnost všech typů kmenových buněk po transplantaci při léčbě buněčnou terapií.

vedoucí: **Dr. Govindan Dayanithi, Ph.D.**

Charakteristika iontových kanálů a ionotropních receptorů v stromálních buňkách izolovaných z tukové tkáně a kostní dřeně.

V této práci jsme analyzovali Ca^{2+} signály a vlastnosti membrány stromálních buněk derivovaných z tukové tkáně potkanů (ADSC) a stromálních buněk derivovaných z kostní dřeně a to nejprve v bazálních podmínkách a poté v mediu, jež obsahovalo faktory ovlivňující jejich charakter. Modifikované ADSC buňky vykazovaly expresi Ca^{2+} kanálů typu L, zatímco BMSC buňky exprimovaly funkční kanály jak L, tak P/Q typu. Jak u ADSC, tak u BMSC buněk bylo přítomno funkční endoplasmické retikulum, exprimovaly purinergní receptory, ryanodinové receptory, a produkovaly Ca^{2+} oscilace. Všechny buňky vykázaly odpověď na vazopresin a exprimovaly vazopresinové receptory typu V1. Naopak funkční oxytocinové receptory byly exprimovány pouze v modifikovaných BMSC buňkách. Naše výsledky ukazují, že modifikace ADSC buněk a BMSC buněk v mediu je spojena se signifikantními změnami v jejich Ca^{2+} signalizaci a vlastnostech membrány.

Schéma funkční exprese Ca^{2+} kanálů a receptorů podílejících se na Ca^{2+} signalizaci v kmenových buňkách derivovaných z tukové tkáně (ADSCs) a v kmenových buňkách derivovaných z kostní dřeně (BMSCs) za bazálních podmínek a po modifikaci média.



Sodíko-vápníkový výměník a Ca^{2+} kanál typu R zprostředkovává spontánní Ca^{2+} oscilace v magnocelulárních neuronech supraoptického jádra potkanů.

V této práci jsme studovali mechanismy podílející se na vzniku spontánních Ca^{2+} oscilací izolovaných buněk supraoptického jádra potkanů. S využitím specifických blokátorů jsme detailně analyzovali podíl iontových kanálů, Na^{+}/Ca^{2+} výměníku, vnitrobuněčných Ca^{2+} kanálů, vnitrobuněčných Ca^{2+} kompartmentů, dalších organel akumulujících Ca^{2+} , Ca^{2+} pumpu plasmatické membrány a vnitrobuněčné Ca^{2+} signální kaskády. V závěru jsme ukázali, že spontánní Ca^{2+} oscilace v magnocelulárních neuronech jsou zprostředkovány zejména vzájemnou souhrou napěťově řízeného Ca^{2+} kanálu typu R a Na^{+}/Ca^{2+} výměníku.

(A) Ukázka záznamu spontánní Ca^{2+} oscilace v izolovaném magnocelulárním neuronu. (B). Schematický diagram ukazuje většinu známých mechanismů Ca^{2+} transportu. Červeně byly vyznačeny ty mechanismy, jež jsme identifikovali jako zásadní pro spontánní Ca^{2+} oscilace neuronů supraoptického jádra. →

Department of Molecular Neurophysiology

The Department of Molecular Neurophysiology studies the role of vasopressin and oxytocin in the central and peripheral nervous system and their therapeutic implications for a number of diseases. The division uses three models of transgenic rats, which allow the visualization of fluorescent vasopressin and oxytocin to study calcium signalling and calcium homeostasis in vasopressin and oxytocin containing neurones and glial cells. The department is also focusing on the fundamental aspects of Ca^{2+} signalling mechanisms in stem cells. This approach will lead to the development of better tools for accurate modelling of the diseases, toxicity screening, etc and to novel approaches for cell-based therapies.

head: **Dr. Govindan Dayanithi, Ph.D.**

Characteristics of ion channels and ionotropic receptors in adipose- and bone marrow derived stromal cells.

In this study we analyzed Ca^{2+} signals and membrane properties in rat adipose-derived stromal cells (ADSCs) and bone marrow stromal cells (BMSCs) in basal conditions, and then following a switch into medium that contains factors known to modify their character. Modified ADSCs (mADSCs) expressed L-type Ca^{2+} channels whereas both L- and P/Q- channels were operational in mBMSCs. Both mADSCs and mBMSCs possessed functional endoplasmic reticulum Ca^{2+} stores, expressed purinergic receptors, ryanodine receptor-1 and -3, and exhibited spontaneous $[\text{Ca}^{2+}]_i$ oscillations. All cells exhibited $[\text{Ca}^{2+}]_i$ responses to vasopressin and expressed V1 type receptors. Functional oxytocin receptors were, in contrast, expressed only in modified MSCs. Our results indicate that modification of ADSCs and BMSCs by alteration in medium formulation is associated with significant changes in their Ca^{2+} signaling and membrane properties.

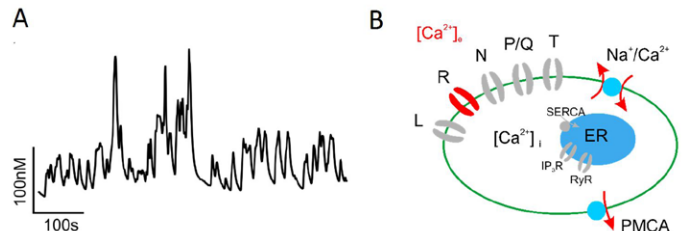
← *Schematic drawing showing the change in functional expression of Ca^{2+} channels and receptors linked to Ca^{2+} signalling in ADSCs and BMSCs under basal conditions and after medium modification.*

Forostyak, O., Butenko, O., Anděrová, M., Forostyak, S., Syková, E., Verkhatsky, A., Dayanithi, G.: (2016) Specific profiles of ion channels and ionotropic receptors define adipose- and bone marrow derived stromal cells. *Stem Cell Res.*, 16(3):622-634.0

Sodium-calcium exchanger and R-type Ca^{2+} channels mediate spontaneous $[\text{Ca}^{2+}]_i$ oscillations in magnocellular neurones of the rat supraoptic nukleus.

Here we studied mechanisms mediating spontaneous $[\text{Ca}^{2+}]_i$ oscillations in isolated supraoptic neurones. Using specific drugs we evaluated in depth analysis the contribution of plasmalemmal ion channels (Ca^{2+} , Na^+), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX), intracellular Ca^{2+} release channels (InsP3Rs and RyRs), Ca^{2+} storage organelles, plasma membrane Ca^{2+} pump and intracellular signal transduction cascades into spontaneous Ca^{2+} activity. In conclusion, we show that spontaneous oscillations in magnocellular neurones are mediated by a concerted action of R-type Ca^{2+} channels and the NCX fluctuating between forward and reverse modes.

(A). A representative trace of spontaneous $[\text{Ca}^{2+}]_i$ oscillations in isolated magnocellular neurone. (B). Schematic diagram shows the possible Ca^{2+} transport mechanisms with highlights (red) of those that were identified as essential for $[\text{Ca}^{2+}]_i$ oscillations in the magnocellular neurones of the supraoptic nucleus.



Oddělení neurofyzologie sluchu



Vědecká činnost spočívala ve studování mechanismů zpracování zvukových podnětů ve sluchovém systému savců a vývojové plasticity sluchové dráhy za normálních a patologických podmínek. Experimentální práce využívaly elektrofyziologické, imunohistochemické, behaviorální a in vivo zobrazovací metody u zvířat a audiometrické testy u člověka. Výsledky získané studiem sluchové dráhy zvířat mohou najít uplatnění při poznání obecných molekulárních mechanismů přenosu signálů v nervovém systému.

vedoucí: **RNDr. Rostislav Tureček, CSc.**

Expozice myši silnému hluku vyvolala změny aktivity inhibičních interneuronů v jejich sluchové kůře. Změny vykazovaly specifitu pro jednotlivé buněčné podtypy a umístění interneuronů v jednotlivých vrstvách sluchové kůry.

Studovali jsme vlivy akustického traumatu na na aktivitu jednotlivých neuronů v primární sluchové kůře narkotizované myši pomocí dvoufotonového vápníkového zobrazování a extracelulární elektrofyziologie. Výsledky ukázaly změny v aktivitě inhibičních interneuronů, v závislosti na buněčném typu a na lokalizaci v jednotlivých korových vrstvách. Pozorované změny ve funkci interneuronů by mohly hrát důležitou roli při patogenezi tinnitu.

Experimentální postup in vivo vápníkového zobrazování při studiu vlivu akustického traumatu na jednotlivé podtypy neuronů ve sluchové kůře myši, se speciálním zaměřením na somatostatin- a parvalbumin-pozitivní (SST+ a PV+) inhibiční interneurony v různých korových vrstvách. →

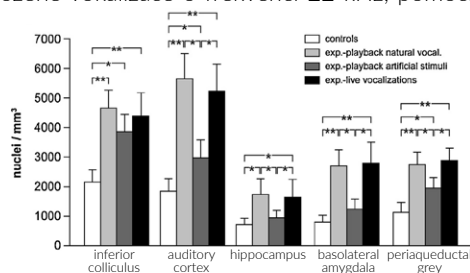
Vápníkové zobrazování ve sluchové kůře in vivo. A) Experimentální uspořádání akustické stimulace pod dvoufotonovým mikroskopem. B) Fluorescenční obrázek zorného pole zachycující kortikální vrstvu 2/3; PV+ interneurony jsou obarveny červeně. C) Analogické k B, ale červeně jsou identifikovány SST+ interneurony. Všechny druhy neuronů na obrázcích B a C byly zároveň naplněny vápníkovou fluorescenční sondou OGB-1 (zelená). D) Analýza kalciových dat a rekonstrukce neuronální aktivity. E) Porovnání frekvenčního kódování jednotlivými neurony před a po akustickém traumatu.

Novak O, Zelenka O, Hromadka T, and Syka J. Immediate manifestation of acoustic trauma in the auditory cortex is layer-specific and cell type-dependent. *J Neurophysiol* jn.00810.02015, 2016. DOI: 10.1152/jn.00810.2015

Zpracování averzivního zvuku potkana o frekvenci 22 kHz je rozdílné v jednotlivých mozkových oblastech.

Studovali jsme reakce sluchového systému potkana na averzivní 22-kHz vokalizace pomocí imunohistochemické analýzy exprese c-Fos proteinu. Používali jsme 3 typy akustické stimulace: pomocí záznamu přirozené vokalizace o frekvenci 22 kHz, pomocí vokalizace jiného zvířete v okolí a synteticky vytvořenou umělou vokalizací. Výsledky ukázaly, že stimulace vede k vyšší intenzitě c-Fos barvení. Přirozené vokalizace vyvolaly vyšší reakce, zvláště v akustických a limbických jádrech, zatímco umělé vokalizace byly málo účinné v limbických strukturách.

Množství c-Fos imunoreaktivních jader v jednotlivých strukturách u kontrolních potkanů, u potkanů stimulovaných 22-kHz stimulem ze záznamu, u potkanů stimulovaných uměle vytvořeným stimulem a u potkanů stimulovaných přírodní vokalizací vyvolanou drážděním packy.



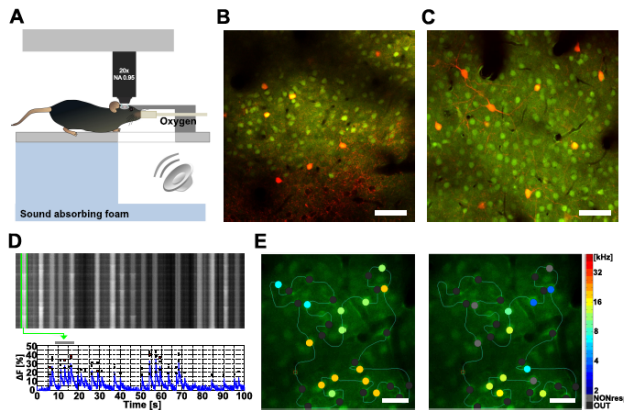
Department of Auditory Neuroscience

The research in the Department was focused on mechanisms underlying the processing of auditory stimuli in mammalian auditory system. We have also investigate the developmental plasticity in the auditory pathways under normal and pathological conditions. We used electrophysiological, immunohistochemical, behavioral and in vivo imaging methods in animal models or audiometric tests in humans. Our results obtained on animal models will help to understand general mechanisms of signal transfer in the nervous system.

head: **Rostislav Tureček, Ph.D.**

Changes in the activity of auditory cortical inhibitory interneurons after acoustic trauma were cell type- and layer-specific.

Single-unit electrophysiological recording and two-photon calcium imaging in anaesthetized mice were used to evaluate the effects of acute acoustic trauma on the response properties of neurons in the core auditory cortex. The results demonstrate cell type- and layer-specific changes. The observed changes could play a role in pathogenesis of tinnitus.



An overview of in vivo calcium imaging used for studying effects of acute acoustic trauma in the mouse auditory cortex, with special focus on somatostatin- and parvalbumin-positive (SST+ and PV+) inhibitory interneurons in different cortical layers.

Calcium imaging in the auditory cortex in vivo. A) A scheme of free-field acoustic stimulation under the two-photon microscope. B) Example field of view of layer 2/3 in the auditory cortex. PV+ cells were labeled with tdTomato (red). C) Similar to B, but with labeled SST+ interneurons. All cells in B and C were also loaded with calcium indicator OGB-1 (green). D) Calcium data analysis and spiking activity inference. E) Comparison of coding properties of individual neurons before and after the acoustic trauma.

Processing of aversive 22-kHz rat's call differ in individual brain structures.

The responses to aversive 22-kHz vocalization was evaluated by c-Fos immunolabelling in different brain structures. The natural 22-kHz vocalizations was either played from a recording or produced by a foot-shocked animal located nearby (live vocalizations) or the artificial call-like stimuli was used. The natural 22-kHz vocalizations evoked larger response in auditory and limbic structures, whereas artificial call-like stimuli was less efficient in limbic structures.

← *Numerical density of c-Fos immunoreactive nuclei in particular brain regions in control non-stimulated rats, animals exposed to playback of 22-kHz vocalizations, animals exposed to artificial stimuli, and animals exposed to natural 22-kHz vocalizations emitted by a nearby rat.*

Ouda L, Jilek M, Syka J. Expression of c-Fos in rat auditory and limbic systems following 22-kHz calls. Behav Brain Res. 2016 Jul 15;308:196-204.

Oddělení teratologie



Oddělení teratologie se zabývá studiem příčin a mechanismů vzniku vrozených vad u člověka a u experimentálních modelů. Cílem výzkumu je přispět k poznatkům o normálním a abnormálním vývoji, etiopatogenezi vývojových vad a možnostech jejich prevence v populaci.

vedoucí: **doc. MUDr. Miroslav Peterka, DSc.**

Jedna odontogenní buněčná populace přispívá k vývoji myších řezáků a předsíně ústní

Publikace prokazuje, že část buněk vestibulárního epitelu dolní myší čelisti pochází z oblasti, která dává vznik řezákům. Využití Cre-loxP technologie umožnilo vizualizovat buněčnou linii exprimující Shh (marker odontogeneze) v průběhu raného vývoje přední části myší mandibuly iniciující vývoj řezáků. Tyto buňky byly zachyceny také ve vnitřní vrstvě vestibulárního epitelu. Přítomnost buněk indukujících zuby mimo zubní epitel v oblasti zevně od dentice vysvětluje možný vývojový původ patologií (např. periferní odontomy), které se v této oblasti tvoří.

Odontogenní buněčná populace přispívá k vývoji myších řezáků a předsíně ústní →

(A) Schéma vývoje myšího řezáku (FI) z dentálního epitelu (DE) a předsíně dutiny ústní (VO) z vestibulárního epitelu (VE). (B) Populace buněk původně exprimujících Shh (modře) je lokalizovaná nejen ve vyvíjejícím se základu budoucího řezáku (černá hvězdička), ale i v vestibulárním epitelu (oranžová hvězdička).

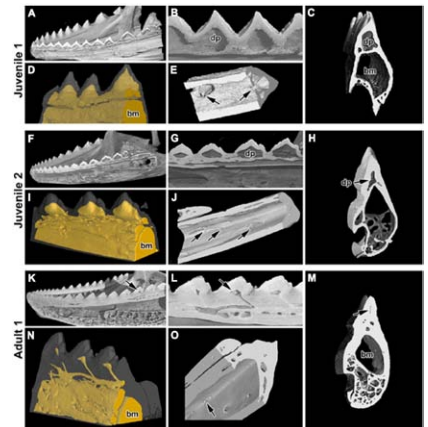
Hovorakova M, Lochovska K, Zahradnicek O, Domonkosova Tibenska K, Dornhoferova M, Horakova-Smrckova L, Bodorikova S. One Odontogenic Cell-Population Contributes to the Development of the Mouse Incisors and of the Oral Vestibule. PLoS One. 2016 Sep 9;11(9):e0162523. doi: 10.1371/journal.pone.0162523. eCollection 2016.

Věkově závislé změny v oblasti rozhraní zubu a kosti u chameleona

U člověka je ankylóza zpevnění kloubu díky abnormální adhezi kostí kloubu, což může být důsledkem zranění či onemocnění. Popisujeme věkově závislé změny na styčné ploše zubu a kosti u chameleóna, kde ankylóza reprezentuje normální stav. Pozorovali jsme progresivní zaplňování zubní papily mineralizovanou matrix s komplexní sítí nemineralizovaných kanálků. Zubní dutina zůstává dlouho spojena kanálky se zubními papilami sousedících zubů a také s dřevnou dutinou kosti čelisti. Průměr těchto kanálků se postupně zmenšuje a nakonec včetně zubní papily zanikají.

Srůst zubů s kostí a sousedními zuby.

(A,B) Fúze zubů s kostěnými lamelami a fúze sousedních zubů u juvenilních jedinců. (C) Zubní papila (dp) je oddělená od kostní dřevě (bm) zubní lamelou. (D) Dutiny (žlutě). (E) Perforace spojující kostní dřev se zubní papilou (šipky). (F,G) Ukládání mineralizované tkáně u juvenilních zvířat začíná v rostrální části čelisti. (I) Menší zubní papily. (J) Redukované perforace spojují kostní dřev se zubní papilou (šipky). (H,M) Redukce zubní papily. (N) Zbytky kanálků a dutin (žlutě). (K,L) Zuby jsou pevně spojeny s kostí. Zubní papila dospělých zvířat začíná být vyplněna mineralizovanou tkání. (O) Malé kanálky spojující kostní dřev se zubní papilou.



Department of Teratology

The main focuses of the Department of Teratology are studies on developmental abnormalities in humans as well as in experimental models. The main target is to contribute to the knowledge about normal and abnormal development, pathogenesis of inborn defects and possibilities of their prevention.

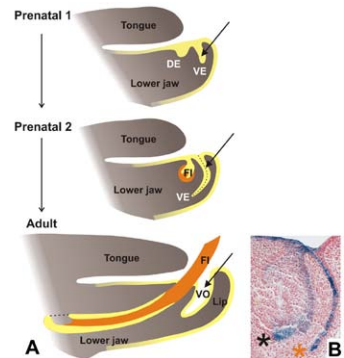
head: **Assoc. Prof. Miroslav Peterka, M.D., DSc.**

One odontogenic cell-population contributes to the development of the mouse incisors and of the oral Vestibule.

The paper shows that part of cells of vestibular epithelium in the mouse lower jaw originates in the developmental region of incisors. Using of Cre-loxP technology allowed visualizing of cell lineage expressing Shh (marker of odontogenesis) and initiating incisors formation during early development of the anterior mouse mandible. These cells were found also in the inner layer of the vestibular epithelium. Existence of cells initiating teeth in area externally to dentition explains possible developmental origin of pathologies (eg. Peripheral odontoma) developing in this region.

Odontogenic Cell-Population Contributes to the Development of the Mouse Incisors and of the Oral Vestibule

(A) A scheme of the mouse incisor (FI) development from the dental epithelium (DE) and of the development of oral vestibule (VO) from the vestibular epithelium (VE). (B) The descendant Shh expressing cell population (blue) is localized not only in the developing tooth germ of the incisor (black asterisk) but also in the vestibular epithelium (orange asterisk).



Age-related changes in the tooth-bone interface area 2 of acrodont dentition in chameleon.

In humans, ankylosis is a stiffness of a joint due to abnormal adhesion of the bones of the joint, which may be a result of injury or disease. We describe the age-related changes in the tooth-bone interface in chameleon where ankylosis represents a normal condition. We observed a progressive fulfilling of the dental pulp cavity by a mineralized matrix with a complex network of non-mineralized channels. Dental cavity remains connected to the neighbour teeth and also to the bone marrow cavity. The size of these unmineralized channels progressively decreases and they finally disappear together with dental papilla.

← Fusion of teeth to the jaw and neighbouring teeth.

(A,B) Fusion of teeth to the bone lamellae and tooth to tooth in juvenile animals shows. (C) A distinct dental papilla (dp) is separated from the bone marrow (bm) by dental lamella. (D) Cavities (yellow). (E) Perforations connecting bone marrow to dental papilla (arrows). (F,G) The process of deposition of mineralized tissue starts in the rostral part of the jaw of juvenile animals. (I) Smaller dental pulp cavities. (J) Reduced perforations connect bone marrow to dental papilla (arrows). (H,M) Reduction of dental papilla. (N) Remnants of channels and cavities (yellow). (K,L) Teeth are firmly connected to the bone. The dental papilla becomes filled by mineralized tissue in adult animals. (O) Small channels connecting bone marrow to the dental papilla.

Dosedělová H, Štěpánková K, Zikmund T, Lesot H, Kaiser J, Novotný K, Štembirek J, Knotek Z, Zahradníček O, Buchtová M. Age-related changes in the tooth-bone interface area of acrodont dentition in chameleon. *J Anat.* 2016 Sep;229(3):356-68. doi: 10.1111/joa.12490. Epub 2016 May 12.

Oddělení tkáňového inženýrství



je především zaměřeno na přípravu tkáňových náhrad, tvorbu buněčných nosičů, především biodegradabilních a na bázi nanovláken, modelování proteinových struktur, ale také vyhledávání možností praktického využití výsledků. Pracoviště vyvíjí technologii uvolňování bioaktivních látek s využitím nanovláknenných nosičů obohacených o liposomy, což umožňuje řízený přísun živin a léků přímo do místa defektu. Přípravují se umělé chrupavčité náhrady pro klinické využití v ortopedii.

vedoucí: **prof. RNDr. Evžen Amler, CSc.**

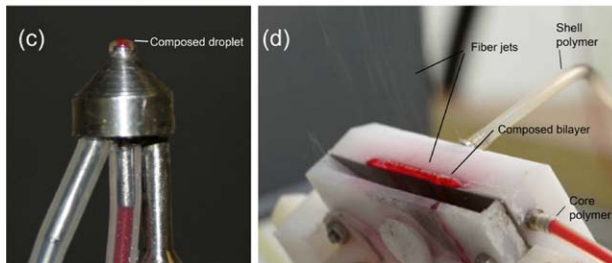
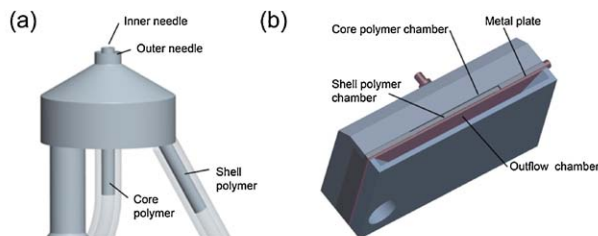
Vytvoření metody pro produkci funkcionalizovaných nanovláken vhodnou pro medicínské aplikace ve větším než laboratorním měřítku.

Funkcionalizovaná nanovláčna se ukazují být vhodnou metodou pro efektivní stimulaci regenerace tkání. Současné techniky jsou však málo efektivní a nevhodné pro použití ve větším jako laboratorním měřítku. Ukázali jsme způsob, jak překonat tento problém pomocí hladinového přeplavovacího koaxiálního spinneru.

Koaxiální spinner.

(a) model koaxiálního jehlového spinneru, (b) model hladinového přeplavovacího koaxiálního spinneru, (c) obrázek jehlového koaxiálního spinneru s polymerní kapkou, (d) obrázek hladinového přeplavovacího koaxiálního spinneru s polymerní dvouvrstvou

Vyslouchálová L, Buzgo M, Pokorný P, Chvojka J, Míčková A, Rampichová M, Kula J, Pejchar K, Bílek M, Lukáš D, Amler E. (2016) Needleless coaxial electrospinning: A novel approach to mass production of coaxial nanofibers. *Int J Pharm.* 2016 Nov 13; 516(1-2):293-300. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.034. [Epub ahead of print]



Systém stimulace a mobilizace endogenních zdrojů pro regeneraci tkání in situ na bázi funkcionalizovaných nanovláken

Prokázali jsme, že endogenní zdroje buněk mohou být úspěšně použity pro stimulaci a urychlení regenerace tkání. Tím jsme otevřeli cestu pro efektivní implantaci bezbuněčných nosičů založených na funkcionalizovaných nanovláčkách.

Mikrofotografie nanovláknenných nosičů z rastrovací elektronové mikroskopie. →

(a) PCL nanovláčna s maximální koncentrací trombocytů, (b) PCL nanovláčna s poloviční koncentrací trombocytů, (c) PCL se čtvrtinovou koncentrací trombocytů, (d) kontrolní PCL nanovláčna (mířky 20 μm , zvětšení a–c 4000 \times , d 2940 \times)

Department of Tissue Engineering

Development of artificial tissues, mainly biodegradable scaffolds for tissue regeneration, such as nanofibers, foams, and hydrogels for the regeneration of cartilage, bone and incisional hernia. We also focus on computer modeling of protein structures. We are developing the technology of controlled drug delivery from nanofibers scaffolds with liposomes for targeted release of drugs into the defect. The work is also concentrated on the development of 3D nanofibers, using novel technique of Forcespinning®. Moreover, high on our priority list is also the accelerated transfer of newly developed technologies and know-how into clinical practice. We are developing artificial scaffolds for the regeneration of bone and cartilage in clinical practice.

head: **Prof. Evžen Amler, DSc.**

Method for production of functionalized nanofibers suitable for medical application on a larger than a laboratory scale.

Functionalized nanofibers seem to be a promising way for an effective stimulation of tissue regeneration. However, current techniques are low-effective and impossible for their application on a larger than laboratory scale. We have presented a new way which is able to overcome this problem.

← Coaxial spinnerets.

(a) model of the coaxial needle spinneret, (b) model of the needleless coaxial (weir) spinneret, (c) image of the needle coaxial spinneret with a polymeric droplet, (d) image of the needleless coaxial spinneret with a polymeric bilayer

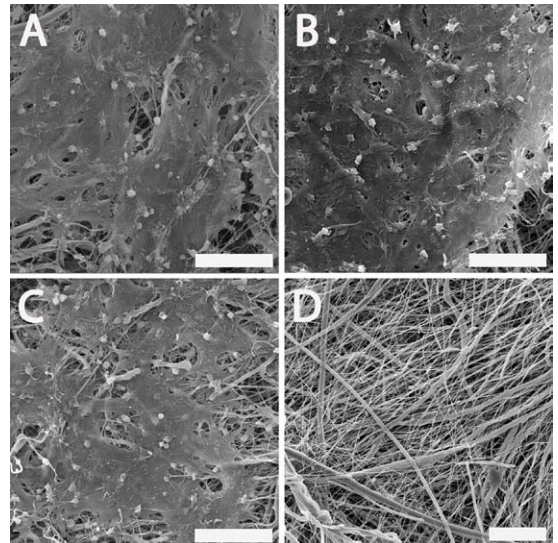
Stimulation and induction of endogeneous sources for tissue regeneration in situ based on functionalized nanofibers.

We have proved that endogeneous sources of cells can be successfully used for stimulation and acceleration of tissue regeneration. Thus, we have opened a way for an effective implantation of cell-free scaffolds based on functionalized nanofibers.

Scanning electron microscopy images of the nanofibrous scaffolds.

(a) PCL scaffold functionalized with maximum platelet concentration, (b) PCL with half the maximum platelet concentration), (c) PCL with quarter the maximum platelet concentration). (d) PCL control scaffold (scale bars 20 μ m, magnification a-c 4000 \times , d 2940 \times)

Vocetkova K, Buzgo M, Sovkova V, Bezdekova D, Kneppo P, Amler E. (2016) Nanofibrous polycaprolactone scaffolds with adhered platelets stimulate proliferation of skin cells. *Cell Prolif.* 2016 Oct;49(5):568-78. doi: 10.1111/cpr.12276.



Oddělení tkáňových kultur a kmenových buněk



Oddělení se zabývá izolací, značením a využitím různých typů kmenových buněk a neuronálních prekursorů k léčbě poranění mozku, míchy, Alzheimerovy choroby a amyotrofické laterální sklerózy. Cílem buněčné terapie je opravit nebo nahradit, případně zlepšit biologické funkce poškozené nervové tkáně. Jako vhodné nosiče pro růst buněk využíváme makroporézní polymerní hydrogely, které podporují regeneraci poraněné tkáně. K zobrazování transplantovaných buněk a jako cílené nosiče pro doručování léčiv využíváme magnetické nanočástice, u kterých testujeme jejich vliv na kmenové buňky i tkáň příjemce.

vedoucí: **doc. RNDr. Pavla Jendelová, Ph.D.**

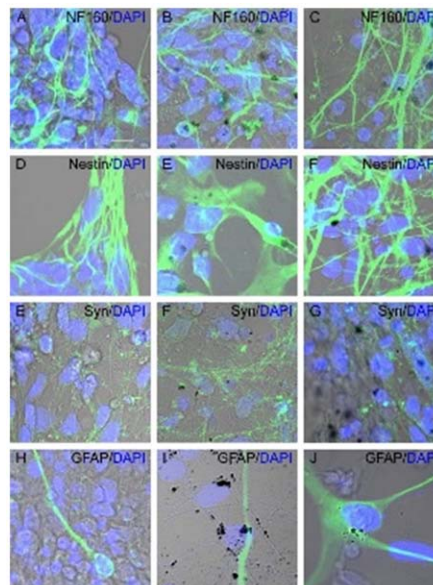
Vliv magnetických nanočástic na neuronální diferenciaci precursorů derivovaných z indukovaných pluripotentních buněk.

Neurální prekursory odvozené od lidských indukovaných pluripotentních buněk jsme označili dvěma typy nanočástic na bázi železa, a studovali jsme jejich účinek na proliferaci a diferenciaci neuronů. Naše výsledky ukazují, že značení buněk magnetickými nanočásticemi je vhodné pro detekci MR, nemá vliv na diferenciální potenciál a je vhodné pro in vivo buněčné terapie v experimentálních modelech poškození CNS.

Nanočástice v diferenciacích se buňkách

První sloupec (A, D, E, H) představuje neznačené buňky. B, E, F, I představují buňky značené CZF nanočásticemi a C, F, G, J jsou buňky značené PLL-y-Fe₂O₃. Buňky jsou barvené na neuronální markery NF160 (A–C); nestin (D–F); synaptophysin (syn) (E–G) a GFAP (H–J), jádra jsou značena DAPI (modrá). Nanočástice jsou zobrazeny jako tmavé skvrny. Měřítka představuje 10 μm.

Jirakova, K., Šeneklova, M., Jirak, D., Turnovcova, K., Vosmanska, M., Babic, M., Horak, D., Veverka, P., Jendelova, P., The effect of magnetic nanoparticles on neuronal differentiation of iPS-derived neural precursors *Int J Nanomedicine* 2016:11 6267–6281



Srovnání 3 různých typů kmenových buněk a jejich efekt na regeneraci nervové tkáně po míšním poranění.

V léčbě míšního poranění byly porovnány mesenchymální kmenové buňky kostní dřeně (MSC) a neuronální progenitory (NPs) odvozené z imortalizované spinální fetální buněčné linie (SPC 01) nebo z indukovaných pluripotentních kmenových buněk (iPS-NPs). Lokomoční deficit po míšním poranění byl výrazně snížen po podání iPS-NP, následovala skupina s MSC a SPC-01. Transplantované iPS-NP dobře přežily, působily neuroprotektivně, snížily tvorbu gliové jizvy a podpořily růst axonů.

Přežívání a diferenciacie transplantovaných kmenových buněk.

2 týdny po aplikaci bylo na povrchu míchy detekováno pouze několik MSC (A), zatímco buňky SPC-01 (B) a iPS-NP (C) přežily minimálně 2 měsíce po implantaci. Šipky označují MSC na povrchu míchy. Insety (A1–A3) ukazují morfolonii MSC. Implantované buňky byly detekovány pomocí MTCO2 (A, B) nebo CFDA-SE (C). Většina SPC buněk se diferencovala na astrocyty (D) nebo zůstala v nezralém stavu (E,F), zatímco iPS-NP exprimovaly zejména neuronální markery (G, H, I) a méně astrocytických markerů (J)

Department of Tissue Culture and Stem Cells

The main topics studied in the Department are isolation, labelling and the use of stem cells for the treatment of brain injury, spinal cord and neurodegenerative diseases. Various types of cells are studied, together with anti-inflammatory substances for their potential to promote the regeneration of nervous tissue. The aim of the cell therapy is to repair, replace or improve biological functions of the damaged neural tissue. For in vivo imaging of grafted cells and drug delivery we utilize magnetic nanoparticles, which are characterized in terms of cytotoxicity and genotoxicity and their influence on grafted cells and host tissue.

head: **Assoc. Prof. Pavla Jendelová, Ph.D.**

The effect of magnetic nanoparticles on neuronal differentiation of iPS-derived neural precursors.

We labeled neural precursors derived from human iPSCs with two types of iron based nanoparticles, and studied their effect on proliferation and neuronal differentiation. Our results show that cell labeling with magnetic nanoparticles is suitable for MR detection, did not affect the differentiation potential of iPSC-NPs and is suitable for in vivo cell therapies in experimental models of CNS disorders.

← Nanoparticles in differentiating cells.

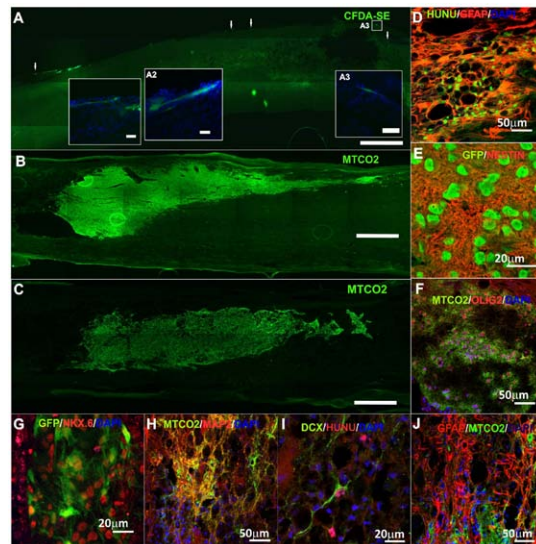
First column (A, D, E, H) represents unlabeled cells. (B, E, F, I) represent cells labeled with CZF nanoparticles and (C, F, G, J) represent cells labeled with PLL-coated $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Cells are stained for NF160 (A–C); nestin (D–F); Synaptophysin (Syn) (E–G), and GFAP (H–J) green and for DAPI (blue). Nanoparticles are visualized as dark spots. The bar represents 10 μm .

A comparison of three different types of stem cells and their effect on neural tissue during spinal cord injury regeneration.

Bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs), and two neural progenitors (NPs) derived from immortalized spinal fetal cell line (SPC 01), or induced pluripotent stem cells (iPS-NPs) were compared in the treatment of a spinal cord injury. The locomotor activity of iPS-NPs and hMSC injected rats was superior to the SPC-01 treated group. The iPS-NP treatment of spinal cord injury showed robust graft survival, positive effect on tissue sparing, reduction of glial scarring and increased axonal sprouting.

Survival and differentiation of implanted stem cells.

Only a few MSCs were detected on the spinal cord surface 2 weeks after application (A), while SPC-01 cells (B) and iPS-NPs (C) survived robustly for at least 2 months after implantation. Arrows mark the attached MSCs. Insets (A1–A3) show the MSC morphology. Staining for MTCO2 (A, B) or CFDA-SE labeling (C) was used to detect the implanted cells in the injured spinal cord. The differentiation patterns of SPCs (D, E, F), and iPS-NPs (G, H, I, J) demonstrated that the majority of SPCs differentiated into astrocytes (D), or remained immature (E, F), while on the other hand transplanted iPS-NPs expressed mainly neuronal markers (G, H, I), and less astrocytic markers.



Ruzicka J, Machova Urdzikova L, Gillick, J., Amemori T, Romayuk N, Karova K, Závísková, K., Dubisova, J., Kubinova S, Murali R., Sykova E, Jhanwar-Uniyal M, Jendelova P. A comparative study of three different types of stem cells for treatment of rat spinal cord injury. Cell Transplantation published online ahead of print November 2, 2016 <https://doi.org/10.3727/096368916X693671>

Oddělení transplantační imunologie



Studium mechanismů imunoregulačního a terapeutického působení kmenových buněk. S využitím experimentálních zvířecích modelů byly připraveny a charakterizovány limbální a mesenchymální kmenové buňky (MSC) a tyto buňky byly následně využity k terapeutickým účelům. Na modelu poškozeného povrchu oka byly studovány protizánětlivé a regenerativní účinky MSC a byla prokázána perspektiva využití těchto buněk pro regenerativní a reparační účely.

vedoucí: **prof. RNDr. Vladimír Holář, DrSc.**

Regulace imunomodulačních vlastností mesenchymálních kmenových buněk pomocí cytokinů.

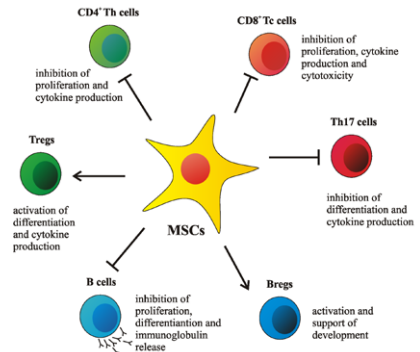
Imunoregulační a terapeutické vlastnosti mesenchymálních kmenových buněk (MSC) mohou být regulovány pomocí cytokinů. Prokázali jsme, že MSC produkují různě široká spektra imunoregulačních molekul v závislosti na jejich aktivaci a na základě toho pak modulují imunitní reakce. Byl popsán, a na molekulární úrovni charakterizován, nový mechanismus, kterým MSC v závislosti na cytokinovém prostředí inhibují produkci interleukinu-10 aktivovanými B buňkami a tak ovlivňují nežádoucí zánětlivé reakce.

Imunoregulační vlastnosti mesenchymálních kmenových buněk.

Mesenchymální kmenové buňky (MSC) ovlivňují funkce buněk specifické imunity (Th – pomocné T lymfocyty, Tc – cytotoxické T lymfocyty, Treg – regulační T lymfocyty, Breg – regulační B lymfocyty) četnými mechanismy, které mohou působit jak stimulačně, tak i inhibičně.

Heřmanková B., Zajícová A., Javorková E., Chudičková M., Trošan P., Hájková M., Krulová M., Holář V.: Suppression of IL-10 production by activated B cells via a cell contact-dependent cyclooxygenase-2 pathway upregulated in IFN-gamma-treated mesenchymal stem cells. *Immunobiology*, 221, 129-136, 2016.

Holář V., Heřmanková B., Boháčová P., Kössl J., Chudičková M., Hájková M., Krulová M., Zajícová A., Javorková E.: Distinct immunoregulatory mechanisms in mesenchymal stem cells: Role of the cytokine environment. *Stem Cells Rev. Rep.* 12, 654-663, 2016.



Regenerace poškozeného povrchu oka využitím mesenchymálních kmenových buněk kultivovaných na nanovlákných nosičích.

V této studii byly na povrchu oka indukována chemickým poškozením lokální zánětlivá reakce. Průběh reakce a proces hojení pak byly sledovány na úrovni exprese genů pro prozánětlivé molekuly pomocí PCR. Přenos mesenchymálních kmenových buněk (MSC) kultivovaných na nanovlákném nosiči významně snižoval zánětlivou reakci a podporoval reepitelizaci a hojení. Autologní MSC tak mohou být využity k potlačení škodlivé zánětlivé reakce, která brzdí proces hojení po chemickém poškození.

Změny v expresi genů pro prozánětlivé cytokiny po přenosu mesenchymálních kmenových buněk. →

Oční povrch byl poškozen krátkou aplikací louhu a následně léčen pomocí MSC přenesených na povrch oka na nanovlákném nosiči. Změny v expresi genů pro prozánětlivé molekuly IL-1, IL-6 a iNOS byly sledovány v poškozené rohovce 7. den po chemickém poškození. Poškozený oční povrch byl neléčený, léčený nanovláknem bez MSC (Nano) nebo nanovláknem s MSC (MSC).

Department of Transplantation Immunology

Study of mechanisms of immunoregulatory and therapeutic effects of stem cells. Experimental animal models were used to prepare and characterize limbal stem cells and mesenchymal stem cells (MSCs). The possible therapeutic potential of these cells was tested using a model of damaged ocular surface and significant antiinflammatory and regenerative effects of MSCs were demonstrated.

head: **Prof. Vladimír Holáň, DrSc.**

The effects of cytokines on immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells.

Immunoregulatory and therapeutic properties of mesenchymal stem cells (MSCs) can be modified by cytokines. We described that the production of immunoregulatory molecules by MSCs depends on their activation and that their secretory profile significantly modulates immunological reactions. A novel mechanism used by MSCs to inhibit production of interleukin-10 by activated B cells was characterized. Thus, MSCs can regulate harmful inflammatory reactions in dependence on the cytokine environment.

← Immunoregulatory properties of mesenchymal stem cells.

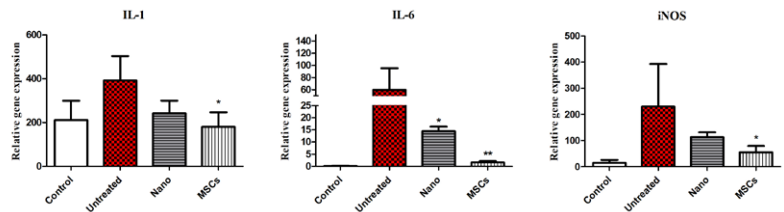
Mesenchymal stem cells (MSCs) regulate the reactivity of cells of specific immunity (*Th* - helper T cell, *Tc* - cytotoxic T cell, *Treg* - regulatory T cell, *Breg* - regulatory B cell) by multiple mechanisms in both positive and negative manner.

Regeneration of damaged ocular surface using mesenchymal stem cells growing on nanofiber scaffolds.

A local inflammatory reaction was induced on the ocular surface by chemical burn. The inflammation and regeneration were characterized using real-time PCR. The expression of genes for proinflammatory molecules was significantly attenuated by mesenchymal stem cells (MSCs) growing on nanofiber scaffold and the suppression of inflammation correlated with improved corneal healing. Thus, MSCs suppressed inflammatory reaction and support corneal reepithelialization after chemical damage.

Decreased expression of genes for proinflammatory molecules after a transfer of mesenchymal stem cells.

The ocular surface was damaged by a short application of alkali and then treated with MSCs growing on nanofiber scaffold. The changes in expression of genes for proinflammatory molecules IL-1, IL-6 and iNOS were detected by PCR in the cornea on day 7 after the damage. The eyes were either untreated or treated with nanofiber scaffold without MSCs (Nano) or with nanofiber scaffold seeded with MSCs (MSCs).



Cejka C., Cejkova J., Trosan P., Zajicova A., Sykova E., Holan V.: Transfer of mesenchymal stem cells and cyclosporine A on alkali injured rabbit cornea using nanofiber scaffolds strongly reduces corneal neovascularization and scar formation. *Histol. Histopathol.* 31, 969-980, 2016.

Cejka C., Holan V., Trosan P., Zajicova A., Javorkova E., Cejkova J.: The favorable effect of mesenchymal stem cell treatment on the antioxidant protective mechanism in the corneal epithelium and renewal of corneal optical properties changed after alkali burns. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, Volume 2016, ID5843809, 2016.

Bioinova

V roce 2016 pokračovala spolupráce ÚEM AV ČR, v.v.i. s firmou Bioinova, s.r.o. Se souhlasem DR ÚEM a Akademické rady došlo k následujícím organizačním změnám: Dne 31. 8. 2016 ÚEM odprodal svůj podíl ve firmě Bioinova, s.r.o., v celkové výši 42,71 % společnosti FINEP Innovation a.s. S firmou Bioinova, s.r.o. byla uzavřena nová nájemní smlouva (20. 9. 2016) a rámcová smlouva o budoucí spolupráci mezi Bioinova, s.r.o. a ÚEM (22. 8. 2016), jíž se bude napříště řídit veškerá příští spolupráce mezi oběma subjekty. Jak ze strany Bioinova, s.r.o., tak ze strany ÚEM nadále přetrvává spolupráce při řešení projektů zaměřených na komercializaci výsledků výzkumu prováděného pracovníky ÚEM. Prvním konkrétním počinem v tomto směru je Smlouva o poskytování služeb v oblasti výzkumu, jíž se řídí spolupráce ÚEM a Bioinova s.r.o. při řešení projektu „Hojení popáleninových ran pomocí nízkoteplotního plazmatu. Kazuistiky“. Smlouva byla uzavřena dne 28. 11. 2016.

Výzkumné centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad (VCBT) bylo vybudováno a zprovozněno Ústavem experimentální medicíny AV ČR, v.v.i. (ÚEM) v rámci Operačního programu Praha Konkurenceschopnost jako součást infrastruktury pro aplikovaný biomedicínský výzkum. VCBT je zaměřeno na základní a navazující aplikovaný výzkum v oboru moderních terapií využívající kmenové buňky, biomateriály a nanomateriály. VCBT navazuje na úspěšnou realizaci „Centra buněčné terapie a tkáňových náhrad“ (MŠMT 1M0538; CEP12-MSM-1M-U/01:1), řešeného v letech 2000–2004 a 2005–2011, které koordinovalo výzkum a vývoj v oblasti buněčné terapie, buněčných zdrojů a biokompatibilních materiálů a umožnilo vzájemné propojení klíčových vědeckých kapacit a výzkumných skupin v oblasti buněčné terapie a tkáňových náhrad v ČR. Centrum je finančně podporováno v období 2014–2019 Národním programem udržitelnosti MŠMT (NPU I – LO1309).

In 2016, the cooperation between the IEM and Bioinova, Ltd. continued. The following organizational changes took place with the approval of the SB IEM and the Academic Council: On 31st August 2016 the IEM sold its share in the company Bioinova, Ltd., totalling 42.71% to FINEP Innovation. IEM and Bioinova, Ltd. signed a new lease agreement (20th September 2016); a framework agreement on future cooperation (22nd August 2016), which will be determined by all future cooperation between the two entities. Both Bioinova, Ltd., and the IEM continue to cooperate in dealing with projects aimed at commercializing the results of research carried out by the IEM staff. The first concrete action in this respect is the Research Services Agreement, which specifies the cooperation between the IEM and Bioinova Ltd. in solving the project „Healing of burn injuries using low-temperature plasma. Case Reports,“. The contract was concluded on 28th November 2016.

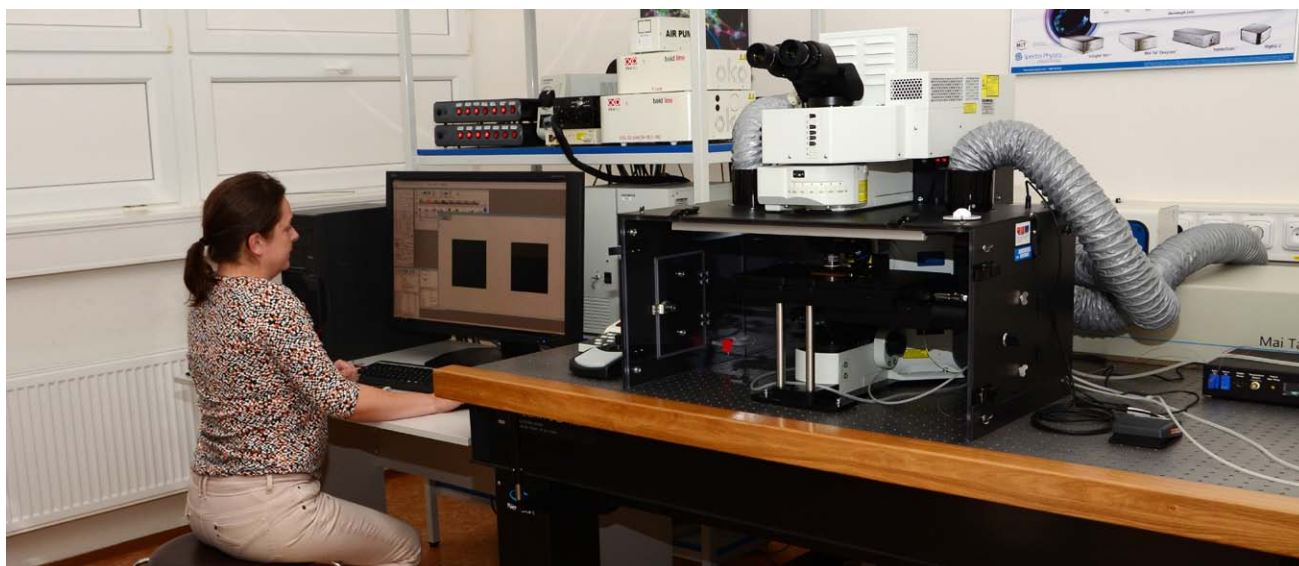
The Research Centre for Cell Therapy and Tissue Repair (RCCT), was built and put into operation by the Institute of Experimental Medicine of the Czech Academy of Sciences (IEM) within the Operational Programme Prague Competitiveness as part of the infrastructure for basic biomedical research. RCCT focuses on basic and applied research in the field of modern therapies using stem cells, biomaterials and nanomaterials. RCCT builds on the successful implementation of the „Centre for Cell Therapy and Tissue Repair“ (Research Centre – Ministry of Education, 1M0538, CEP12-MSM-1M-U/01:1), solved in 2000-2004 and 2005-2011, which coordinated the research and development in the field of cell therapy, cell sources and biocompatible materials, and allowed the interconnection of scientific capacity and research groups in the field of cell therapy and tissue repair in the Czech Republic. RCCT is financially supported by the National Programme of sustainability by the Ministry of Education (NPU I – LO1309), in the period 2014–2019.

Postgraduální studenti / Postgraduated students

Mgr. Antonín Ambrož	Vliv znečištěného ovzduší na markery oxidačního poškození u novorozenců
Ing. Thuraya Awadová	Morfologická analýza mikroskopického obrazu pro detekci a funkční charakterizaci mikrodomén v plazmatické membráně eukaryotických buněk
MUDr. Zuzana Balogová	Vliv stárnutí na sluchovou kůru člověka
Mgr. Linda Bártů	MikroRNA a jejich vliv na tvorbu mucinů jako potenciální nástroje v diagnóze a prognostickém hodnocení nádorů tlustého střeva
Mgr. Petra Bendová	Úloha genetických změn ve vazebných místech pro microRNA u pacientů s CRC ve vztahu k individuální terapii
Mgr. Veronika Blahnová	Moderní biomateriály pro regeneraci pojivových tkání
Mgr. Pavla Boháčová	Buněčné a molekulární mechanismy regulačního působení kmenových buněk a jejich vliv na buňky adaptivní imunity
Mgr. Aneta Brunová	Zpracování a kódování informací ve sluchové kůře s využitím dvoufotonové mikroskopie
Ing. Mgr. Táňa Brzicová	Management bezpečnosti nanočástic s ohledem na bezpečnost práce
Mgr. Matěj Buzgo	Funkcionalizácia nanovláknenných nosičov za účelom zlepšenia biomechanických a biologických účinkov nosičov v tkanivovom inžinierstve
MUDr. Andrea Čumová	Sensitivity/resistance of CRC cells towards 5-fluorouracil and platinum derivatives: underlying molecular mechanisms
Mgr. Jana Daňková	Modulace proliferačních a diferenciačních charakteristik buněk pro regeneraci kostí a chrupavky
Mgr. Radek Divín	Vliv fyzikálně-chemických vlastností nanovláken na modifikaci řízeného dodávání bioaktivních látek v regenerativní medicíně
Mgr. Jana Dubišová	Příprava a modifikace přírodních hydrogelů v kombinaci s kmenovými buňkami pro regeneraci nervové tkáně
Mgr. Adéla Dusilová	Molekulární mechanismy ovlivnění zánětu probiotickými bakteriemi
Mgr. Aleš Efenberk	Úloha Marvel doménu obsahujících proteinů v uspořádání plasmatické membrány
MUDr. Oksana Forstyák	Calcium signalling in excitable and non-excitable cells
Mgr. Michaela Hájková	Terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v myším experimentálním modelu
Mgr. Barbora Heřmánková	Mechanismy imunomodulačního působení kmenových buněk a jejich využití k imunoregulaci a terapii
Mgr. Kateřina Hoňková	Vliv prenatální expozice znečištěnému ovzduší na modulaci genové exprese
Mgr. Lucie Horáková	Změny v časném vývoji dentice u myši se zubními anomáliemi
Mgr. Bohdana Hrušková	Studium funkčních vlastností receptorů pro GABA a glycin MNTB savců

Ing. Milada Chudíčková	Cílené diferenciacie a transdiferenciacie kmenových buněk a jejich terapeutické využití
MUDr. Tetyana Chumak	Role of Islet 1, BDNF and nanoparticles in development, function and regeneration of the auditory system
Mgr. Kateřina Jirásková	genetické varianty a haplotypy v zárodečných buňkách v konfrontaci se změnami počtu kopií v DNA nádorové tkáni
Mgr. Kristýna Kárová	Kmenové buňky, biomateriály a nanotechnologie v léčbě onemocnění CNS
Mgr. Denisa Kirdajová	Proliferace a diferenciacie NG2 gliových buněk po poškození CNS
Mgr. Zuzana Kočí	Studium diferenciačních vlastností mezenchymálních kmenových buněk izolovaných z tukové tkáni a možnosti ovlivnění jejich diferenciacie do neurogenní linie buněk
Mgr. Barbora Kodedová	Sledování mechanismu adheze a proliferace buněk v závislosti na struktuře a vlastnostech povrchu materiálů pro kostní náhrady nebo regeneraci
Mgr. Denisa Koleničová	Funkční charakterizace astrocytů v průběhu stárnutí a progresu Alzheimerovy choroby
Ing. Štěpán Kortus	Physiology of pontaneous calcium oscillations and modeling in excitable and non-excitable cells
Mgr. Jan Kössl	Protizánětlivé a terapeutické účinky kmenových buněk při léčbě poškozeného povrchu oka
RNDr. Martin Královič	Vývoj funkcionalizovaných nanovláknenných systémů s řízeným uvolňováním pro osteochondrální leze
Mgr. Ján Kriška	Funkce polydendrocytů v regeneraci ischemicky poškozeného mozku – vliv Wnt signalizační dráhy
Michal Kroupa	Studium regulace buněčného cyklu – monitorování dvouřetězcových zlomů DNA u zdravé populace a v necílové tkáni u malignit GIT a prsu
MUDr. Petr Krůpa	Léčba indukované ischemické míšní leze pomocí aplikace lidských mezenchymálních kmenových buněk (MSC) z pupečnickové krve
MUDr. Diana Kuchárová	Změny v sluchovém systému u presbyakuze a tinnitu
Mgr. Kateřina Lochovská	Úloha rudimentárních struktur v odontogenezi
Mgr. Věra Lukášová	Využití bioaktivních látek pro osteochondrální tkáňové inženýrství pomocí bezbuněčných nosičů
Mgr. Dana Mareková	Nanočástice s modifikovaným povrchem v léčbě závažných onemocnění CNS
Mgr. Hana Matušková	Změny ve fyziologii reaktivních glií spojené s poškozením CNS ve stáří
Mgr. Ondřej Novák	Studium fyziologie zpracování zvukových podnětů ve sluchové kůře potkana/myši pomocí in vivo 2p-mikroskopie
Mgr. Zuzana Pavlíková	Interakce embryotoxických faktorů při vzniku vývojových vad
Mgr. Kateryna Pysanenko	Fyziologická úloha receptorů pro inhibiční aminokyseliny v sluchovém systému savců
Mgr. Alexandra Rejhořová	Přírodní látky a jejich vliv na chemoterapii kolorektálního karcinomu. Studie na buněčných liniích

Mgr. Věra Sovková	Příprava, charakterizace a testování krevních derivátů pro aplikace v regenerativní medicíně
Mgr. Klára Steklíková	Faktory ovlivňující pučení epitelu
Mgr. Barbora Svobodová	Kombinovaná terapie v léčbě Centrálního nervového systému
MUDr. Veronika Svobodová	Změny v sluchovém systému u jednostranné hluchoty
Mgr. Monika Šeneklová	Užití kmenových buněk pro léčbu neurodegenerativních onemocnění
MUDr. Dmitry Tukmachev	Regenerace míšního poškození pomocí biomateriálů a kmenových buněk
Mgr. Jana Turečková	Regulace objemu u astrocytů v průběhu ischemie/reperfúze in vitro
Mgr. Martin Valný	Genové profilování a funkční charakterizace polydendrocytů v průběhu stárnutí a patologických stavů CNS
Mgr. Katarína Vaškovičová	Changes in domain organization of the plasma membrane in the stress response.
MUDr. et Ing. Karolína Vocetková	Inteligentní nanovlákná funkcionalizovaná růstovými faktory a krevními deriváty pro dermatologické aplikace
Mgr. Soňa Vodenková	Poškození DNA a chromozomů ve vztahu k DNA reparačním drahám jako potenciální biomarkery genomové nestability
Ing. Karel Výborný	Vývoj nových biomateriálů regenerativní medicínu: polymerní a hybridní struktury vázající decelularizovanou ECM (D-ECM) pro léčbu míšního poranění (SCI)
Mgr. Kristýna Závišková	Využití kmenových buněk a biomateriálů v regeneraci poškozené nervové tkáně
MUDr. Ondřej Zelenka	Zpracování informací ve sluchovém systému s využitím dvoufotonové mikroskopie



Ceny / Awards

Cena ministra zdravotnictví za vynikající řešení grantového projektu

Projekt ministerstva zdravotnictví byl řešen v letech 2012–2015 na FBMI ČVUT za projekt „Nanovláknenné nosiče s řízeným uvolňováním léčiv pro regeneraci osteochondrálních defektů“ a na řešení se podílel prof. Amler (vedoucí projektu) a dále Dr. Filová, Dr. Rampichová, Dr. Mičková a dále postgraduální studenti. Projekt byl hodnocen jako vynikající a dostal čestné uznání Ministra zdravotnictví ČR.

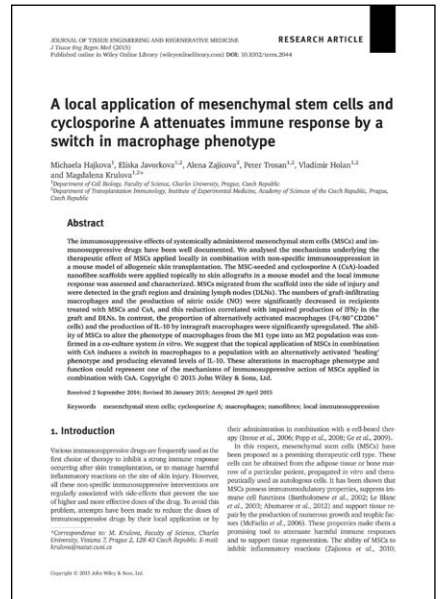
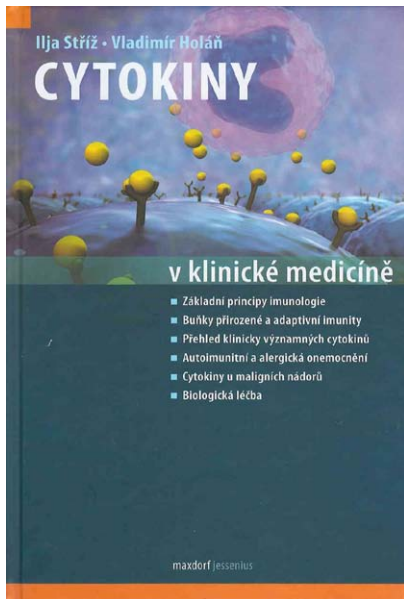


Prof. RNDr. Vladimír Holář, DrSc. – Cena Dr. Josefa Lišky za nejlepší monografii v roce 2015

Ocenění udělil: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

Mgr. Michaela Hájková – Cena Milana Pospíšila a Maria Campy za nejlepší publikaci v oblasti přirozené a protinádorové imunity (2. místo)

Udělila: Česká imunologická společnost

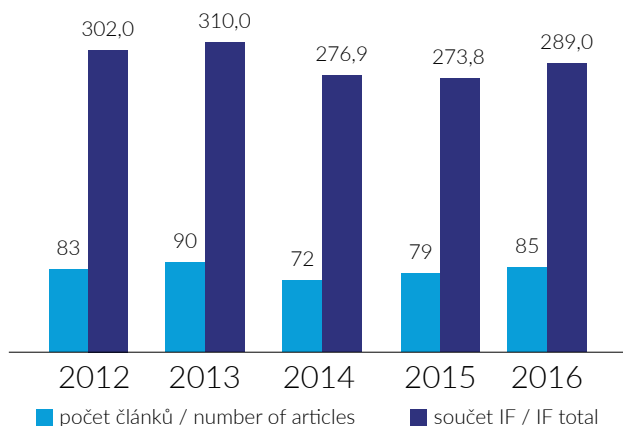


Výzkumné projekty / Research Projects

Poskytovatel, číslo / Provider, Number Název / Title	Doba řešení Duration
TAČR, TG01010135 Komercializace výstupů VaV Ústavu experimentální medicíny AV ČR, v.v.i. Commercialization of Research Outputs of the Institute of Experimental Medicine CAS	2014-2019
MŠMT, LM2015064 Český národní uzel Evropské infrastruktury pro translační medicínu Czech National Node of European Infrastructure in Translational Medicine	2016-2017
MŠMT, CZ.02.1.01/0.0/0.0/15_003/0000419 Centrum rekonstrukčních neurověd Centre of Reconstructive Neuroscience	2016-2022
OP VaVpl Prioritní osa 1- Evropská centra excelence, CZ.1.05/ 1.1.00/02.0109 Biotechnologické a biomedicínské centrum Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci (BIOCEV) Biotechnology and Biomedicine Centre of the Academy of Sciences and Charles University in Vestec (BIOCEV)	2016-2020
MŠMT – Národní program udržitelnosti II, LQ1604 BIOCEV – od základního k aplikovanému výzkumu (BIOCEV-FAR) BIOCEV: from Fundamental to Applied Research	2016-2020
MŠMT, LO1310 Buněčná terapie a tkáňové náhrady Cell Therapy and Tissue Repair	2014-2019
TAČR, TA04010449 Nízkoteplotní plazma v medicíně Low temperature plasma in medicine	2014-2017
MPO, TRIO FV10081 Nízkoteplotní plazma pro humánní medicínu Low temperature plasma for human medicine	2016-2020
MŠMT/ Finanční mechanismy EHP/Norsko, 7F14057 Biomateriály a kmenové buňky v léčbě iktu a míšního poranění Biomaterials and stem cells in the treatment of stroke and spinal cord injury	2014-2017
European Community, LIFE+, LIFE10, ENV/CZ/651 Inovativní metody monitorování toxicity dieselových emisí v reálném městském provozu Innovative Methods of Monitoring of Diesel Engine Exhaust Toxicity in Real Urban Traffic	2011-2016
FP7 EU project, FP7/ENV-2012-308524-2 Development of sensor-based Citizens' Observatory Community for improving quality of life in cities	2012-2016

Poskytovatel, číslo / Provider, Number Název / Title	Doba řešení Duration
FP7 EU project, NMP-LA-2013-310584 A common European approach to the regulatory testing of Manufactured Nanomaterials	2012–2016
MŠMT, COST.CZ LD 14002 Toxické účinky nanomateriálů jako funkce jejich struktury a fyzikálně chemických vlastností Toxic effects of nanomaterials as a function of their structure and physicochemical properties	2013–2016
TD1204 Modelling of toxicity of nanomaterials	2013–2016
MŠMT, LO1508 Genomika a proteomika při studiu mechanismů biologických účinků vyráběných nanočástic Genomics and proteomics in the study of mechanisms of the biological effects of manufactured nanoparticles	2015–2020
MŠMT, LM2015073 Nanomateriály a nanotechnologie pro ochranu životního prostředí a udržitelnou budoucnost Nanomaterials and Nanotechnologies for Environment Protection and Sustainable Future	2016–2019
MŠMT Dobudování a upgrade výzkumné infrastruktury “Nanomateriály a nanotechnologie pro ochranu životního prostředí a udržitelnou budoucnost”	2016–2019
TAČR, TE01020028 Centrum vývoje originálních léčiv Centre of Development of Original Drugs	2012–2019
EU projekt FP7-PEOPLE-2013-IAPP Targeting challenges of active ageing: innovative integrated strategies for the healing of age-related hearing loss	2014–2019
TAČR Komplexní metoda vyšetřování sluchové funkce	2015–2016
TAČR Integrovaná měřicí platforma pro komplexní vyšetření sluchu	2016–2017
MŠMT, LD14050 Genetické a funkční determinanty nádorů tlustého střeva a konečníku a východiska k individualizované terapii Genetic and functional determinants of colorectal tumors; outcomes for individualized therapy	2014–2017

Publikace / Publications



Ambrož, A., Vlková, V., Rössner, P. Jr., Rössnerová, A., Švecová, V., Milcová, A., Pulkrabová, J., Hajslová, J., Velemínský, M. Jr., Solanský, I., Šrám, R.: (2016) Impact of air pollution on oxidative DNA damage and lipid peroxidation in mothers and their newborns. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, 219 (6): 545-556.

Andersen, Z. J., **Šrám, R. J.**, Ščasný, M., Gurzau, E. S., Fucic, A., Gribaldo, L., **Rössner, P. Jr., Rössnerová, A.**, Braun Kohlová, M., Máca, V., Zvěřinová, I., Gajdosová, D., Moshhammer, H., Rudnai, P., Knudsen, L. E.: (2016) Newborns health in the Danube Region: Environment, biomonitoring, interventions and economic benefits in a large prospective birth cohort study. *Environ. Int.*, 88: 112-122.

Ardan, T., Němcová, L., Bohuslavová, B., Klezlová, A., Popelka, Š., Studenovská, H.3, Hrnčiarová, E., **Čejková, J.**, Motlík, J.: (2016) Reduced Levels of Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs) in UVB Irradiated Corneal Epithelium. *Photochem. Photobiol.*, 92(5): 720-727.

Bílková, B., Albrecht, T., **Chudičková, M., Holáň, V.**, Piálek, J., Vinkler, M.: (2016) Application of Concanavalin A during immune responsiveness skin-swelling tests facilitates measurement interpretation in mammalian ecology. *Ecology and Evolution*, 6 (13): 4551-4564.

Campa, D., Pastore, M., Gentiluomo, M., Talar-Wojnarowska, R., Kupcinskas, J., Malecka-Panas, E., Neoptolemos, J.P., Niesen, W., **Vodička, P.**, Delle Fave, G., Bas Bueno-de-Mesquita, H., Gazouli M., Pacetti, P., Di Leo, M., Ito, H., Klüter, H., Souček, P., Corbo, V., Yamao, K., Hosono, S., Kaaks, R., Vashist, Y., Gioffreda, D., Strobel, O., Shimizu, Y., Dijk, F., Andriulli, A., Ivanauskas, A., Bugert, P., Tavano, F., **Vodičková, L.**, Federico Zambon, C., Lovecek, M., Landi, S., Key, T.J., Boggi, U., Pezzilli, R., Jamroziak, K., Mohelnikova-Duchonová, B., Mambrini, A., Bambi, F., Busch, O., Paziienza, V., Valente, R., Theodoropoulos, G.E., Hackert, T., Capurso, G., Martina Cavestro, G., Pasquali, C., Basso, D., Sperti, C., Matsuo, K., Büchler, M., Khaw, K.T., Izbicki, J., Costello, E., Katzke, V., Michalski, C., Stepien, A., Rizzato, C., Canzian, F.: (2016) Functional single nucleotide polymorphisms within the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B region affect pancreatic cancer risk. *Oncotarget*, 7(35): 57011-57020.

Coufal, Š., Kokešová, A., Tlaskalová-Hogenová, H., Snajdauf, J., Rygl, M., **Kverka, M.:** (2016) Urinary Intestinal Fatty Acid-Binding Protein Can Distinguish Necrotizing Enterocolitis from Sepsis in Early Stage of the Disease. *J Immunol. Res.*, 5727312.

Čejka, Č., Čejková, J., Trošan, P., Zajícová, A., Syková, E., Holáň, V.: (2016) Transfer of mesenchymal stem cells and cyclosporine A on alkali-injured rabbit cornea using nanofiber scaffolds strongly reduces corneal neovascularization and scar formation. *Histol. Histopathol.*, 969-980.

Čejka, Č., Holáň, V., Trošan, P., Zajícová, A., Javorková E., Čejková, J.: (2016) The Favorable Effect of Mesenchymal Stem Cell Treatment on the Antioxidant Protective Mechanism in the Corneal Epithelium and Renewal of Corneal Optical Properties Changed after Alkali Burns. *Oxidative Med. Cell. Longev.*, 5843809.

Čejková, J., Čejka, Č., Trošan, P., Zajícová, A., Syková, E., Holáň, V.: (2016) Treatment of alkali-injured cornea by cyclosporine A-loaded electrospun nanofibers – An alternative mode of therapy. *Exp. Eye Res.*, 147:128-137.

- Dayanithi, G., Kortus, S., Forostyak, O., Sykova, E., Verkhatsky, A.:** (2016) Calcium Oscillations in the Isolated Vasopressin Neurons of the Rat Supraoptic Nucleus. *Endocrine Reviews*, 37(2), Supplement.
- Dayanithi, G., Verkhatsky, A.:** (2016) Calcium signalling in stem cells: Molecular physiology and multiple roles. *Cell Calcium*, 59(2-3):55-6.
- Dosedělová, H., Štěpánková, K., Zikmund, T., Lesot, H., Kaiser, J., Novotný, K., Štembírek, J., Knotek, Z., Zahradníček, O., Buchtová, M.:(2016) Age-related changes in the tooth-bone interface area of acrodont dentition in the chameleon. *J. Anat.*, 229(3): 356-368.
- Dvořáková, M., Jahan, I., Macová, I., Chumak, T., Bohuslavová, R., **Syka, J.**, Fritzsche, B., Pavlinková, G.:(2016) Incomplete and delayed Sox2 deletion defines residual ear neurosensory development and maintenance. *Sci Rep.*, 6: 38253.
- Džamba D., Harantová L., Butenko O., Anděrová, M.:** (2015) Glial cells – the key elements of Alzheimer’s disease. *Curr. Alzheimer Res.*, 13(8): 894-911.
- Džamba, D., Valíhrach, L., Kubista, M., Anděrová, M.:** (2016) The correlation between expression profiles measured in single cells and in traditional bulk samples. *Scientific Reports*, 16(6): 37022.
- Elsnerová, K., Mohelníková-Duchonová, B., Čerovská, E., Ehrlichová, M., Gut, I., Rob, L., Skapa, P., Hruđa, M., Bartaková, A., Bouda, J., **Vodička, P.**, Souček, P., Václavíková, R.:(2016) Gene expression of membrane transporters: Importance for prognosis and progression of ovarian carcinoma. *Oncol. Rep.*, 35(4): 2159-2170.
- Filová, E., Jakubcová, B., Danilová, I., Kuželová Košťáková, E., Jarošíková, T., Chernyavskiy, O., Hejda, J., Handl, M., Beznoská, J., Nečas, A., Rosina, J., Amler, E.:** (2016) Polycaprolactone foam functionalized with chitosan microparticles – a suitable scaffold for cartilage regeneration. *Physiol. Res.*, 65(1): 121-131.
- Fishbain, B., Lerner, U., Castell, N., Cole-Hunter, T., Popoola, O., Broday, D.M., Iñiguez, T.M., Nieuwenhuijsen, M., Jovasevic-Stojanovic, M., Topalovic, D., Jones, R.L., Galea. K.S., Etzion, Y., Kizel, F., Golumbic, Y.N., Baram-Tsabari, A., Yacobi, T., Drahlér, D., Robinson, J.A., Kocman, D., Horvát, M., **Švecová, V.**, Arpaci, A., Bartonová, A.:(2016) An evaluation tool kit of air quality micro-sensing units. *Sci. Total Environ.*, 575: 369-648.
- Forostyak, O., Butenko, O., Anděrová, M., Forostyak, S., Syková, E., Verkhatsky, A., Dayanithi, G.:** (2016) Specific profiles of ion channels and ionotropic receptors define adipose- and bone marrow derived stromal cells. *Stem Cell Res.*, 16(3): 622-634.
- Forostyak, O., Dayanithi, G., Forostyak, S.:** (2016) CNS Regenerative Medicine and Stem Cells. *Opera Med Physiol.*, 2(1):55-62.
- Forostyak, O., Dayanithi, G., Forostyak, S., Sykova, E.:** (2016) Oxytocin and Vasopressin-Induced Calcium Signals in Rat Adipose and Bone Marrow Derived Stem Cells. *Endocrine Reviews*, 37(2), Supplement.
- Forostyak, O., Forostyak, S., Kortus, Š., Syková, E., Verkhatsky, A., Dayanithi, G.:** (2016) Physiology of Ca(2+) signalling in stem cells of different origins and differentiation stages. *Cell Calcium*, 59(2-3): 57-66.
- Försti, A., Frank, C., Smolková, B., Kazimirová, A., Barancoková, M., Vymetálková, V., Kroupa, M., **Naccarati, A., Vodičková, L.**, Buchancová, J., Dusinská, M., Musak, L., **Vodička, P.**, Hemminki, K.:(2016) Genetic variation in the major mitotic checkpoint genes associated with chromosomal aberrations in healthy humans. *Cancer Lett.*, 380(2):442-446.
- Fucic, A., Bonassi, S., Gundy, S., Lazutka, J., **Šrám, R.**, Ceppi, M., Lucas, J.N.:(2016) Frequency of Acentric Fragments Are Associated with Cancer Risk in Subjects Exposed to Ionizing Radiation. *Anticancer Res.*, 36(5): 2451-2457.
- Ghosh, R., **Rossner, P., Hoňková, K., Dostál, M., Šrám, R.**, Hertz-Picciotto, I.:(2016) Air pollution and childhood bronchitis: Interaction with xenobiotic, immune regulatory and DNA repair genes. *Environ. Int.*, 87: 94-100.

- Heissigerová, J., Seidler Stangová, P., Klimová, A., Svozílková, P., Hrnčíř, T., Štěpánková, R., **Kverka, M.**, Tlaskalová-Hogenová, H., Forrester, J.V.: (2016) The Microbiota Determines Susceptibility to Experimental Autoimmune Uveoretinitis. *J Immunol. Res.*, 5065703.
- Herynek, V.**, **Turnovcová, K.**, Veverka, P., Dědourková, T., Žvátora, P., **Jendelová, P.**, **Gálišová, A.**, Kosinová, L., **Jiráková, K.**, **Syková, E.**: (2016) Using ferromagnetic nanoparticles with low Curie temperature for magnetic resonance imaging-guided thermoablation. *Int. J. Nanomed.*, 11: 3801-3811.
- Heřmánková, B.**, **Zajícová, A.**, **Javorková, E.**, **Chudičková, M.**, **Trošan, P.**, **Hájková, M.**, **Krulová, M.**, **Holáň, V.**: (2016) Suppression of IL-10 production by activated B cells via a cell contact-dependent cyclooxygenase-2 pathway upregulated in IFN- γ -treated mesenchymal stem cells. *Immunobiology*, 221(2): 129-136.
- Holáň, V.**, **Heřmánková, B.**, **Boháčová, P.**, **Kössl, J.**, **Chudičková, M.**, **Hajková, M.**, **Krulová, M.**, **Zajícová, A.**, **Javorková, E.**: (2016) Distinct Immunoregulatory Mechanisms in Mesenchymal Stem Cells: Role of the Cytokine Environment. *Stem Cell Reviews and Reports*, 12(6):654-663.
- Honsa, P.**, **Valný, M.**, **Křiška, J.**, **Matušková, H.**, **Harantová, L.**, **Kírdajová, D.**, Valihrač, L., Androvič, P., Kubista, M., **Anděrová, M.**: (2016) Generation of reactive astrocytes from NG2 cells is regulated by sonic hedgehog. *Glia*, 64(9): 1518-1531.
- Hovořáková, M.**, **Lochovská, K.**, **Zahradníček, O.**, Domonkosová, T. K., Dornhoferová, M., **Hořáková-Smrčková, L.**, Bodoriková, S.: (2016) One Odontogenic Cell-Population Contributes to the Development of the Mouse Incisors and of the Oral Vestibule. *PLoS One*, 11(9): e0162523.
- Chum, T., Glatzová, D., Kvičalová, Z., **Malínský, J.**, Brdička, T., Cebecauer, M.: (2016) The role of palmitoylation and transmembrane domain in sorting of transmembrane adaptor proteins. *J. Cell Sci.*, 129(1): 95-107.
- Chumak, T.**, Bohuslavová, R., Macová, I., Dodd, N., **Buckiová, D.**, Fritsch, B., **Syka, J.**, Pavlinková, G.: (2016) Deterioration of the Medial Olivocochlear Efferent System Accelerates Age-Related Hearing Loss in Pax2-Is1 Transgenic Mice. *Mol. Neurobiol.*, 53(4): 2368-2383.
- Chumak, T.**, Rüttiger, L., Lee, S.C., Campanelli, D., Zuccotti, A., Singer, W., **Popelář, J.**, Gutsche, K., Geisler, H.S., Schraven, S.P., Jaumann, M., Panford-Walsh, R., Hu, J., Schimmang, T., Zimmermann, U., **Syka, J.**, Knipper, M.: (2015) BDNF in Lower Brain Parts Modifies Auditory Fiber Activity to Gain Fidelity but Increases the Risk for Generation of Central Noise After Injury. *Mol. Neurobiol.*, 53(8): 5607-5627.
- Chvátal, A.**: (2016) The dissertation on pain by Jan Křtitel Boháč published in 1746. *J. Hist. Neurosci.*, 25(4): 386-407.
- Janečková, L., Fafílek, B., Krausová, M., Horazná, M., Vojtěchová, M., Alberich-Jorda, M., Sloncová, E., Galusková, K., Sedláček, R., **Anděrová, M.**, **Kořínek, V.**: (2016) Wnt Signaling Inhibition Deprives Small Intestinal Stem Cells of Clonogenic Capacity. *Genesis*, 54(3): 101-114.
- Jelínek, M., Bačáková, L., Remsa, J., Kocourek, T., Mikšovský, J., Písařík, P., Vandrovcová, M., Filová, E., **Kubínová, Š.**: (2016) Hybrid Laser Technology for Creation of Doped Biomedical Layers. *Journal of Materials Science and Chemical Engineering*. 4 (1) 98-104.
- Jendelová, P.**, **Kubínová, Š.**, **Sandvig, I.**, **Erceg, S.**, **Sandvig, A.**, **Syková, E.**: (2016) Current developments in cell – and biomaterial-based approaches for stroke repair. *Expert Opin Biol Ther.*, 16(1): 43-56.
- Jiráková, K.**, **Šeneklová, M.**, Jirak, D., **Turnovcová, K.**, Vosmanská, M., Babič, M., Horák, D., Veverka, P., **Jendelová, P.**: (2016) The effect of magnetic nanoparticles on neuronal differentiation of iPS-derived neural precursors. *Int J Nanomedicine*, 6: 6267-6281.
- Jírů, F., Skoch, A., Wagnerová, D., Dezortová, M., Visková, J., **Profant, O.**, **Syka, J.**, Hájek, M.: (2016) The age dependence of T2 relaxation times of N-acetyl aspartate, creatine and choline in the human brain at 3 and 4T. *NMR Biomed.*, 29(3): 284-92.

Kaman, O., Dědourková, T., Koktan, J., Kuličková, J., Maryško, M., Veverka, P., Havelek, R., Královec, K., **Turnovcová, K., Jendelová, P.**, Schröfel, A., Svoboda, L.: (2016) Silica-coated manganite and Mn-based ferrite nanoparticles: a comparative study focused on cytotoxicity. *J. Nanopart. Res.*, 18 (4): 100.

Khalil, M.A., Hraběta, J., Groh, T., **Procházka, P.**, Doktorová, H., Eckschlager, T.: (2016) Valproic Acid Increases CD133 Positive Cells that Show Low Sensitivity to Cytostatics in Neuroblastoma. *PLoS One* , 11(9):e0162916.

Kortus, Š., Srinivasan, C., Forostyak, O., Ueta, Y., **Syková, E., Chvátal, A.**, Zápotocký, M., Verkhatsky, A., **Dayanithi, G.**: (2016) Physiology of spontaneous [Ca²⁺]_i oscillations in the isolated vasopressin and oxytocin neurones of the rat supraoptic nucleus. *Cell Calcium.*, 59(6): 280-288.

Kortus, Š., Srinivasan, C., Forostyak, O., Zápotocký, M., Ueta, Y., **Syková, E., Chvátal, A.**, Verkhatsky, A., **Dayanithi, G.**: (2016) Sodium-calcium exchanger and R-type Ca²⁺ channels mediate spontaneous [Ca²⁺]_i oscillations in magnocellular neurones of the rat supraoptic nucleus. *Cell Calcium.*, 59(6): 289-298.

Kořenková, V., **Slyšková, J.**, Novosadová, V., Pizzamiglio, S., Langerová, L., Bjorkman, J., Vyčítal, O., Liska, V., Levy, M., Veskrna, K., **Vodička, P., Vodičková, L.**, Kubista, M., Verderio, P.: (2016) The focus on sample quality: Influence of colon tissue collection on reliability of qPCR data. *Sci Rep*, 6: 29023.

Kratochvílová, B., **Profant, O.**, Astl, J., Holý, R.: (2016) Our experience in the treatment of idiopathic sensorineural hearing loss (ISNHL): Effect of combination therapy with HBO₂ and vasodilator infusion therapy. *Undersea Hyperb. Med.*, 43(7): 771-780.

Křiška, J., Honsa, P., Džamba, D., Butenko, O., Koleničová, D., Janečková, L., Nahacká, Z., Anděra, L., Kozmik, Z., Taketo, M.M., **Kořínek, V., Anděrová, M.**: (2016) Manipulating Wnt signaling at different subcellular levels affects the fate of neonatal neural stem/progenitor cells. *Brain Res.*, 1651: 73-87.

Kunická, T., **Procházka, P.**, Krus, I., **Bendová, P.**, Protivová, M., Susová, S., Hlaváč, V., Liska, V., Novák, P., Schneiderová, M., Pitule, P., Bruha, J., Vyčítal, O., **Vodička, P.**, Souček, P.: (2016) Molecular profile of 5-fluorouracil pathway genes in colorectal carcinoma. *BMC Cancer*, 16(1):795.

Lanková, D., Urbancová, K., **Šrám, R.**, Hajslová, J., Pulkrabová, J.: (2016) A novel strategy for the determination of polycyclic aromatic hydrocarbon monohydroxylated metabolites in urine using ultra-high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.*, 408(10): 2515-2525.

Lanzinger, S., Schneider, A., Breitner, S., Stafoggia, M., Erzen, I., **Dostál, M., Pastorková, A.**, Bastian, S., Cyrus, J., Zscheppang, A., Kolodníčková, T., Peters, A.: (2016) Associations between ultrafine and fine particles and mortality in five central European cities - Results from the UFIREG study. *Environ. Int.*, 88: 44-52.

Lee, C.Y., Dallérac, G., Ezan, P., **Anděrová, M.**, Rouach, N.: (2016) Glucose Tightly Controls Morphological and Functional Properties of Astrocytes. *Front. Aging Neurosci.*, 8(82): 1-12.

Líbalová, H., Rössner, P., Vrbová, K., Brzicová, T., Sikorová, J., Vojtíšek-Lom, M., Beranek, V., Klema, J., Ciganek, M., Neca, J., Penciková, K., Machala, M., **Topinka, J.**: (2016) Comparative Analysis of Toxic Responses of Organic Extracts from Diesel and Selected Alternative Fuels Engine Emissions in Human Lung BEAS-2B Cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(11): E1833.

Liška, F., **Peterková, R., Peterka, M.**, Landa, V., Zídek, V., Mlejnek, P., Šilhavý, J., Šimáková, M., Křen, V., Starker, C.G., Voytas, D.F., Izsvák, Z., **Pravenec, M.**: (2016) Targeting of the Plzf Gene in the Rat by Transcription Activator-Like Effector Nuclease Results in Caudal Regression Syndrome in Spontaneously Hypertensive Rats. *PLoS One*, 11(10): e0164206.

Lunov, O., Zablotskii, V., Churpita, O., Jaeger, A., Polívka, L., **Syková, E.**, Terebová, N., Kulikov, A., **Kubínová, Š.**, Dejneka, A.: (2016) Towards the understanding of non-thermal air plasma action: effects on bacteria and fibroblasts. *RSC Adv.*, 6(30) 25286-25292.

- Lunov, O., Zablotskii, V., Churpita, O., Jäger, A., Polívka, L., **Syková, E.**, Dejneka, A., **Kubinová, Š.**: (2016) The interplay between biological and physical scenarios of bacterial death induced by non-thermal plasma. *Biomaterials.*, 82: 71-83.
- Lunova, M., Zablotskii, V., Dempsey, N.M., Devillers, T., Jirsa, M., **Syková, E.**, **Kubinová, Š.**, Lunov, O., Dejneka, A.: (2016) Modulation of collective cell behaviour by geometrical constraints. *Integr. Biol.*, 8(11): 1099-1110.
- Macková, H., Plichta, Z., Proks, V., Kotelnikov, I., Kučka, J., Hlídková, H., Horák, D., **Kubinová, Š.**, **Jiráková, K.**: (2016) RGDS- and SIKVAVS-Modified Superporous Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Scaffolds for Tissue Engineering Applications. *Macromol. Biosci.*, 16(11): 1621-1931.
- Machová Urdžíková, L.**, **Kárová, K.**, **Růžička, J.**, **Kludová, A.**, Shannon, C., **Dubišová, J.**, Murali, R., **Kubinová, Š.**, **Syková, E.**, Jhanwar-Uniyal, M., **Jendelová, P.**: (2016) The Anti-Inflammatory Compound Curcumin Enhances Locomotor and Sensory Recovery after Spinal Cord Injury in Rats by Immunomodulation. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(1).
- Malínský, J.**, **Opekarová, M.**: (2016) New Insight Into the Roles of Membrane Microdomains in Physiological Activities of Fungal Cells. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 325: 119-180.
- Malínský, J.**, Tanner, W., **Opekarová, M.**: (2016) Transmembrane voltage: Potential to induce lateral microdomains. *Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, 1861(8 Pt B): 806-811.
- Mordukhovich, I., Beyea, J., Herring, A.H., Hatch, M., Stellman, S.D., Teitelbaum, S.L., Richardson, D.B., Millikan, R.C., Engel, L.S., Shantakumar, S., Steck, S.E., Neugut, A.I., **Rössner, P.**, Santella, R.M., Gammon, M.D.: (2016) Polymorphisms in DNA repair genes, traffic-related polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and breast cancer incidence. *International journal of cancer*, 139 (2): 310-321.
- Mordukhovich, I., Beyea, J., Herring, A.H., Hatch, M., Stellman, S.D., Teitelbaum, S.L., Richardson, D.B., Millikan, R.C., Engel, L.S., Shantakumar, S., Steck, S.E., Neugut, A.I., **Rössner, P.**, Santella, R.M., Gammon, M.D.: (2015) Vehicular Traffic-Related Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure and Breast Cancer Incidence: The Long Island Breast Cancer Study Project (LIBCSP). *Environ Health Perspect.*, 124(1): 30-38.
- Naccarati, A.**, Rosa, F., **Vymetálková V.**, Barone, E., **Jirásková, K.**, Di Gaetano, C., Novotný, J., Levy, M., **Vodičková, L.**, Gemignani, F., Buchler, T., Landi, S., **Vodička, P.**, Pardini, B.: (2016) Double-strand break repair and colorectal cancer: gene variants within 3' UTRs and microRNAs binding as modulators of cancer risk and clinical outcome. *Oncotarget*, 7(17): 23156-23169.
- Novák, O.**, **Zelenka, O.**, **Hromádka, T.**, **Syka, J.**: (2016) Immediate manifestation of acoustic trauma in the auditory cortex is layer specific and cell type dependent. *J. Neurophysiol*, 115(4): 1860-74.
- Novotná, B.**, **Turnovcová, K.**, Veverka, P., **Rössner, P. Jr.**, **Bagryantsevá, Y.**, **Herynek, V.**, Zvatora, P., Vosmanská, M., Klementová, M., **Syková, E.**, **Jendelová, P.**: (2016) The impact of silica encapsulated cobalt zinc ferrite nanoparticles on DNA, lipids and proteins of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Nanotoxicology*, 10(6): 662-670.
- Ouda L.**, **Burianová J.**, **Balogová Z.**, Lu H. P., **Syka J.**: (2016) Structural changes in the adult rat auditory system induced by brief postnatal noise exposure. *Brain Struct. Funct.*, 221(1): 617-629.
- Ouda, L.**, **Jilek, M.**, **Syka, J.**: (2016) Expression of c-Fos in rat auditory and limbic systems following 22-kHz calls. *Behav. Brain Res.*, 308: 196-204.
- Plecitá-Hlavatá, L., Engstová, H., Alán, L., Špaček, T., Dlasková, A., Smolková, K., Špačková, J., Tauber, J., **Strádalová, V.**, **Malínský, J.**, Lessard, M., Bewersdorf, J., Ježek, P.: (2016) Hypoxic HepG2 cell adaptation decreases ATP synthase dimers and ATP production in inflated cristae by mitofilin down-regulation concomitant to MICOS clustering. *Faseb J.*, 30(5): 1941-1957.
- Pokorná, L., Čermáková, P., Horváth, A., Baile, M.G., Claypool, S.M., Griač, P., **Malínský, J.**, Balážová, M.: (2016) Specific degradation of phosphatidylglycerol is necessary for proper mitochondrial morphology and function. *Biochim. Biophys. Acta-Bioenerg.*, 1857(1): 34-45.

Popelář, J., Šuta, D., Lindovský, J., Bureš, Z., Pysanenko, K., Chumak, T., Syka, J.: (2016) Cooling of the auditory cortex modifies neuronal activity in the inferior colliculus in rats. *Hear Res.*, 332: 7-16.

Pulkrabová, J., Stupak, M., Švarcová, A., **Rössner, P., Rössnerová, A., Ambrož, A., Šrám, R., Hajslová, J.:** (2016) Relationship between atmospheric pollution in the residential area and concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human breast milk. *Sci. Total Environ.*, 562: 640-647.

Rössner, P., Orhan, H., Koppen, G., Sakai, K., Santella, R.M., **Ambrož, A., Rössnerová, A., Šrám, R.,** Čiganeč, M., Neca, J., Arzuk, E., Mutlu, N., Cooke, M.S.: (2016) Urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine analysis by an improved ELISA: An inter-laboratory comparison study. *Free Radic. Biol. Med.*, 22;95: 169-179.

Rössner, P., Strapáčová, S., Štolcpartová, J., Schmuczerová, J., **Milcová, A.,** Neca, J., **Vlková, V., Brzicová, T.,** Machala, M., **Topinka, J.:** (2016) Toxic Effects of the Major Components of Diesel Exhaust in Human Alveolar Basal Epithelial Cells (A549). *Int. J. Mol. Sci.*, 17(9): E1393.

Rössnerová, A., Hoňková, K., **Pavlíková, J.,** Freitinger-Skalická, Z., Havránková, R., **Solanský, I., Rössner, P. Jr., Šrám, R.J.,** Zölzer, F.: (2016) Mapping the factors affecting the frequency and types of micronuclei in an elderly population from Southern Bohemia. *Mutat. Res.-Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, 793 - 794: 32-40.

Růžička, J., Kulijewicz-Nawrot, M., **Rodriguez-Arellano, J.J., Jendelová, P., Syková, E.:** (2016) Mesenchymal Stem Cells Preserve Working Memory in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(2): 152.

Smyslová, P., Popa, I., Lyčka, A., **Tejral, G.,** Hlaváč, J.: (2016) Non-Catalyzed Click Reactions of ADIBO Derivatives with 5-Methyluridine Azides and Conformational Study of the Resulting Triazoles. *PLoS One.*, 10(12): e0144613.

Školoudík, L., Chrobok, V., Kalfert, D., **Kočí, Z., Syková, E., Chumak, T., Popelář, J., Syka, J.,** Laco, J., Dědková, J., **Dayanithi, G.,** Filip, S.: (2016) Human multipotent mesenchymal stromal cells in the treatment of postoperative temporal bone defect: an animal model. *Cell Transplant.*, 25(7): 1405-1414.

Šponer, P., Filip, S., Kučera, T., Brtková, J., Urban, K., Palička, V., **Kočí, Z., Syka, M.,** Bezrouk, A., **Syková, E.:** (2016) Utilizing Autologous Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and -Tricalcium Phosphate Scaffold in Human Bone Defects: A Prospective, Controlled Feasibility Trial. *Biomed Res. Int.*, 2076061.

Šrám, R.J., Rössner, P., Rössnerová, A., Dostál, M., Milcová, A., Švecová, V., Pulkrabová, J., Hajslová, J., Velemínský, M.: (2016) Impact of Air Pollution to Genome of Newborns. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 24 : S40-S44.

Šrám, R.J., Švecová, V., Rössnerová, A.: (2016) Systematic review of the use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay to measure DNA damage induced by exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutat. Res.-Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, 770(Pt A):162-169.

Trošan, P., Javorková, E., **Zajícová, A.,** Hájková, M., **Heřmánková, B.,** Kössl, J., **Krulová, M., Holář, V.:** (2016) The Supportive Role of Insulin-Like Growth Factor-I in the Differentiation of Murine Mesenchymal Stem Cells into Corneal-Like Cells. *Stem Cells Dev.*, 7(17): 23156-23169.

Tukmachev, D., Forostyak, S., **Kočí, Z., Závišková, K., Vacková, I., Výborný, K.,** Sandvig, I., Sandvig, A., Medberry, C.J., Badylak, S.F., **Syková, E., Kubinová, Š.:** (2016) Injectable Extracellular Matrix Hydrogels as Scaffolds for Spinal Cord Injury Repair. *Tissue Eng.*, 22(3-4): 306-317.

Urbancová, K., Lanková, D., **Rössner, P., Rössnerová, A., Švecová, V.,** Tomaniová, M., Velemínský, M. Jr., **Šrám, R.J.,** Hajslová, J., Pulkrabová, J.: (2016) Evaluation of 11 polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in urine of Czech mothers and newborns. *Sci. Total Environ.*, 212-219.

Valný, M., Honsa, P., Kirdajová, D., Kamenik, Z., **Anděrová, M.:** (2016) Tamoxifen in the Mouse Brain: Implications for Fate-Mapping Studies Using the Tamoxifen-Inducible Cre-loxP System. *Front. Cell. Neurosci.*, 10: 243.

- Vernerová, L., Špoutil, F., Vlček, M., Kršková, K., Penesová, A., Mesková, M., Marko, A., Raslová, K., Vohnout, B., Rovenský, J., Killinger, Z., Jochmanová, I., Lazurová, I., Steiner, G., Smolen, J., Imrich, R.: (2016) A Combination of CD28 (rs1980422) and IRF5 (rs10488631) Polymorphisms Is Associated with Seropositivity in Rheumatoid Arthritis: A Case Control Study. *PLoS ONE*, 11(4): e0153316.
- Vocetková, K., Buzgo, M., Sovková, V., Bezděková, D.,** Kneppo, P., **Amler, E.:** (2016) Nanofibrous polycaprolactone scaffolds with adhered platelets stimulate proliferation of skin cells. *Cell Prolif.*, 49(5):568-78.
- Vodička, P.,** Musak, L., Fiorito, G., **Vymetálková, V., Vodičková, L., Naccarati, A.:** (2016) DNA and chromosomal damage in medical workers exposed to anaesthetic gases assessed by the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay. A critical review. *Mutat. Res.-Rev. Mutat. Res.*, 770(Pt A): 26-34.
- Vodička, P., Pardini, B., Vymetálková, V., Naccarati, A.:** (2016) Polymorphisms in Non-coding RNA Genes and Their Targets Sites as Risk Factors of Sporadic Colorectal Cancer. *Adv.Exp. Med.Biol.*, 937: 123-149.
- Vymetálková, V., Vodička, P.,** Pardini, B., Rosa, F., Levy, M., Schneiderová, M., Liska, V., **Vodičková, L.,** Nilsson, T.K., Farkas, S.A.: (2016) Epigenome-wide analysis of DNA methylation reveals a rectal cancer-specific epigenomic signature. *Epigenomics*, 8(9): 1193-1207.
- Wang, H.X., Douglas, L.M., **Veselá, P.,** Rachel, R., **Malinský, J.,** Konopka, J.B.: (2016) Eisosomes promote the ability of Sur7 to regulate plasma membrane organization in *Candida albicans*. *Mol Biol Cell.*, 27(10): 1663-1675.
- Zablotskii, V., Lunov, O., **Kubinová, Š.,** Polyaková, T., **Syková, E.,** Dejneka, A.: (2016) Effects of high-gradient magnetic fields on living cell machinery. *J. Phys. D-Appl. Phys.*, 49: 493003.
- Zákostelská, Z., Málková, J., Klimešová, K., Rossmann, P., Hornová, M., Novosádová, I., Stehlíková, Z., Kostovčík, M., Hudcovic, T., Štěpánková, R., Jůzlová, K., Hercogová, J., Tlaskalová-Hogenová, H., **Kverka, M.:** (2016) Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response. *PLoS One*, 11(7): e0159539.
- Zhang, M., Wang, Z., Obazee, O., Jia, J., Childs, E.J., Hoskins, J., Figlioli, G., Mocci, E., Collins, I., Chung, C.C., Hautman, C., Arslan, A.A., Beane-Freeman, L., Bracci, P.M., Buring, J., Duell, E.J., Gallinger, S., Giles, G.G., Goodman, G.E., Goodman, P.J., Kaminen, A., Kolonel, L.N., Kulke, M.H., Malats, N., Olson SH, Sesso HD, Visvanathan K, White E, Zheng W, Abnet CC, Albanes D, Andreotti, G., Brais, L., Bueno-de-Mesquita, H.B., Basso, D., Berndt, S.I., Boutron-Ruault, M.C., Bijlsma, M.F., Brenner, H., Burdette, L., Campa, D., Caporaso, N.E., Capurso, G., Cavestro, G.M., Cotterchio, M., Costello, E., Elena, J., Boggi, U., Gaziano, J.M., Gazouli, M., Giovannucci, E.L., Goggins, M., Gross, M., Haiman, C.A., Hassan, M., Helzlsouer, K.J., Hu, N., Hunter, D.J., Iskierka-Jazdzewska, E., Jenab, M., Kaaks, R., Key, T.J., Khaw, K.T., Klein, E.A., Kogevinas, M., Krogh, V., Kupcinskas, J., Kurtz, R.C., Landi, M.T., Landi, S., Le Marchand, L., Mambrini, A., Mannisto, S., Milne, R.L., Neale, R.E., Oberg, A.L., Panico, S., Patel, A.V., Peeters, P.H., Peters, U., Pezzilli, R., Porta, M., Purdue, M., Quiros, J.R., Riboli, E., Rothman, N., Scarpa, A., Scelo, G., Shu, X.O., Silverman, D.T., Souček, P., Strobel, O., Sund, M., Matecka-Panas, E., Taylor, P.R., Tavano, F., Travis, R.C., Thornquist, M., Tjønneland, A., Tobias, G.S., Trichopoulos, D., Vashist, Y., **Vodička, P.,** Wactawski-Wende, J., Wentzensen, N., Yu, H., Yu, K., Zeleniuch-Jacquotte, A., Kooperberg, C., Risch, H.A., Jacobs, E.J., Li, D., Fuchs, C., Hoover, R., Hartge, P., Chanock, S.J., Petersen, G.M., Stolzenberg-Solomon, R.S., Wolpin, B.M., Kraft, P., Klein, A.P., Canzian, F., Amundadottir, L.T.: (2016) Three new pancreatic cancer susceptibility signals identified on chromosomes 1q32.1, 5p15.33 and 8q24.21. *Oncotarget*, 7(41): 66328-66343.
- Zídek, Z., Kverka, M., Dusilová, A., Kmoníčková, E.,** Jansa, P.: (2016) Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin E2 production by polysubstituted 2-aminopyrimidines. *Nitric Oxide-Biol. Chem.*, 57: 48-56.
- Zölzer, F., Havránková, R., Freitinger Skalická, Z., **Rössnerová, A., Šrám, R.J.:** (2015) Analysis of Genetic Damage in Lymphocytes of Former Uranium Processing Workers. *Cytogenet. Genome Res.*, 147 (1): 17-23.

Patenty / Patents

Zdroj nízkoteplotního plazmatu s možností kontaktní i bezkontaktní aplikace a způsob výroby sendvičové struktury pro tento zdroj / Low-temperature plasma source with possibility of both contact and contactless application and process for preparing sandwich structure for such a source

Churpita O., Dejneka A., Zablotskyy V.A., **Syková E., Kubinová Š.**

Zapsán pod číslem / Patent number: P 306217

Zdroj nízkoteplotního plazmatu, zejména pro využití v medicínských bioaplikacích, obsahující zdroj střídavého vysokého napětí a duté izolační těleso, do jehož vnitřního prostoru je zaústěn přívod pracovního plynu (GAS) a je v něm umístěna sendvičová struktura obsahující vnitřní budicí elektrodu připojenou na zdroj střídavého vysokého napětí, kde podstata vynálezu spočívá v tom, že sendvičová struktura uložená ve vnitřním prostoru sestává ze vzájemně nad sebou uložených vrstev, nevodivé horní porézní membrány, vnitřní budicí elektrody, nevodivé spodní porézní membrány a vnější zemnicí elektrody, přičemž nosná část sendvičové struktury obsahující horní porézní membránu, vnitřní budicí elektrodu a spodní porézní membránu je vytvořena jako jeden pevný celek.

The present invention relates to a low-temperature plasma source, intended particularly for use in medicinal bioapplications, comprising a high-voltage source of alternating current and a hollow insulating body, in the internal space of which, there is a processing gas inlet (GAS) and in which, there is disposed a sandwich structure comprising an internal driving electrode connected to the high-voltage source of alternating current, wherein the invention is characterized in that the sandwich structure disposed in the internal space consists of layers arranged one above the other of a non-conducting upper porous membrane, the internal driving electrode, a non-conducting lower porous membrane and an external ground electrode whereby the bearing portion of said sandwich structure comprising the upper porous membrane, the internal driving electrode and the lower porous membrane is made integral.

Užitné vzory / Utility Models

Zdroj nízkoteplotního plazmatu s možností kontaktní i bezkontaktní aplikace / Low-temperature plasma source with possibility of contact as well as contactless application

Churpita O., Dejneka A., Zablotskyy V.A., **Syková E., Kubinová Š.**

Zapsán pod číslem / Patent number: 29159

Zdroj nízkoteplotního plazmatu, zejména pro generaci plazmatu ve tvaru různých objemových útvarů / Low-temperature plasma source, especially for plasma generation in the form of various voluminous formations

Churpita O., Dejneka A., **Syková E., Kubinová Š.**

Vzdělávací činnost / Teaching

Účast zaměstnanců pracoviště na vysokoškolském vzdělávání

Pracovníci ÚEM se v roce 2016 účastnili na vysokoškolském vzdělávání v rámci studijních programů 5 vysokých škol (6 fakult University Karlovy, Technická universita v Liberci, Vysoká škola báňská – technická universita Ostrava, České vysoké učení technické, Vysoká škola polytechnická) formou přednášek, cvičení, vedení studentských prací a vydávání učebních textů, a to ve 20 předmětech pregraduálního vzdělávání a 14 předmětech doktorských studijních programů.

IEM employee participation in university education

In 2016, IEM employees participated in university education programs at 5 universities (6 faculties of Charles University, Technical University of Liberec, VŠB - Technical University of Ostrava, Czech Technical University, College of Polytechnics Jihlava). The participation is in the form of lectures, seminars, conducting student work and publishing teaching texts in 20 subjects of undergraduate education and 14 subjects of doctoral study programs.

Vzdělávací kurzy / Practical Courses

Central and Eastern European Conference on Health and the Environment, CEECHE 2016

10.–14. 4. 2016, Prague (Conference)

Počet účastníků / Number of Participants: 150

Genetická toxikologie a prevence rakoviny

11.–13. 5. 2016, Telč (Conference)

Počet účastníků / Number of Participants: 58

Neurobiology of Hearing

26.–27. 5. 2016, Prague (Přednášky a praktické demonstrace metod používaných při výzkumu sluchu)

Počet účastníků / Number of Participants: 43

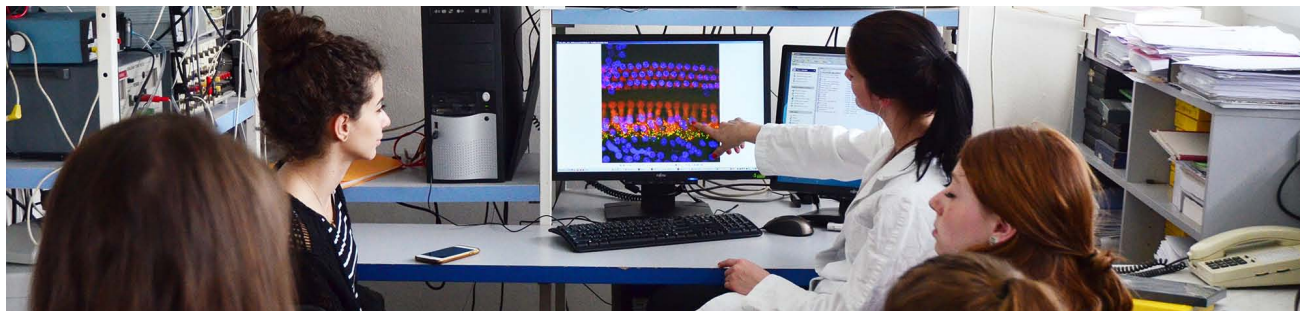
Účastníci byli studenti z amerických univerzit, hlavně z University of Connecticut.

Fotokatalytické technologie – od teorie k praktickému využití

13. 12. 2016, Prague (Panelová diskuze)

Počet účastníků / Number of Participants: 25

Diskusní panely: 1) Fotokatalytické produkty na českém a světovém trhu (vývoj, současný stav, perspektivy, praktická využitelnost, vlastnosti); 2) Praktické využití fotokatalytických produktů, přínosy a rizika; 3) Technické a hygienické normy, testování, certifikace



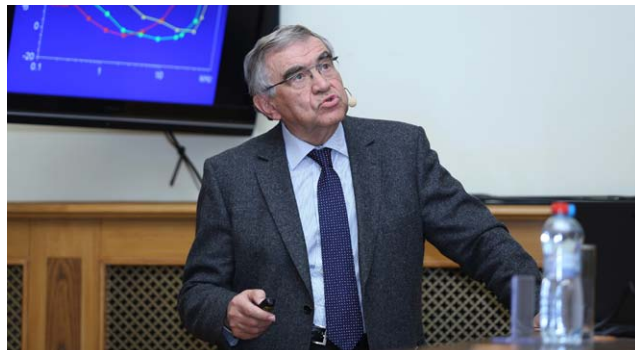
Týden mozku / Brain Awareness Week

Týden mozku je jedinečný cyklus přednášek o nejnovějších objevech a trendech ve výzkumu mozku a neurovědách, který již po devatenácté pořádá Akademie věd České republiky. Akce je součástí tzv. Brain Awareness Week (BAW) – celosvětové kampaně za zvýšení povědomí veřejnosti o úspěších a přínosech výzkumu mozku. Tradici Týdne mozku v České republice inicioval a založil český neurovědec profesor Josef Syka v roce 1998.

Během Týdne mozku s přednáškami vystupují přední čeští odborníci v oboru teoretických i klinických neurověd. Přednášky jsou určeny pro širokou veřejnost, především pro studenty středních škol. Připraven je i zajímavý doprovodný program.

The European Dana Alliance for the Brain Pořádání této akce v Evropě koordinuje The European Dana Alliance for the Brain (EDAB) a na americkém kontinentě Dana Alliance for Brain Initiatives.

Na Týdnu mozku v roce 2016 přednášel z Ústavu experimentální medicíny AV ČR, v.v.i. také prof. MUDr. Josef Syka, DrSc.



Brain Week is a unique cycle of lectures on the latest discoveries and trends in brain and neuroscience research, organised for the 19th time by the Czech Academy of Sciences. The event is part of Brain Awareness Week (BAW) – a worldwide campaign to raise public awareness of the successes and benefits of brain research. The tradition of Brain Week in the Czech Republic was initiated and established by the Czech neuroscientist professor Josef Syka in 1998.

During the week, the leading Czech experts in the fields of theoretical and clinical neurosciences present lectures. The lectures are intended for the general public, especially for secondary school students. An interesting accompanying program is also prepared.

The organization of this event in Europe is coordinated by the European Dana Alliance for the Brain (EDAB) and in the American continent by the Dana Alliance for Brain Initiatives.

At the Brain Week in 2016, Prof. Josef Syka, M.D., DSc. from the Institute of Experimental Medicine also made a presentation.

Den otevřených dveří / Open Day

V pátek dne 4. 11. 2016 proběhl v ÚEM AV ČR, v.v.i. Den otevřených dveří, pořádaný v rámci Týdne vědy a techniky 2016. Pracovníci ÚEM AV ČR tentokrát uvítali více než 200 účastníků, pro které připravili 13 populárních přednášek a 12 tematických exkurzí, v nichž představili práci jednotlivých vědeckých skupin ústavu.

Týden vědy a techniky Akademie věd ČR je největší vědecký festival v České republice, který zahrnuje přednášky, výstavy, dny otevřených dveří, dokumentární filmy, workshopy, vědecké kavárny a mnohé další aktivity napříč celou republikou i všemi vědeckými obory.

Témata přednášek

Tyrkysová posluchárna, budova Lb

9:00 Meziglobální komunikace v mozku prostřednictvím difúze látek

doc. MUDr. Lýdia Vargová, Ph.D.
(Oddělení neurovědy / Laboratoř difúzních studií a zobrazovacích metod)
Meziglobální prostor mozku představuje významný komunikační kanál pro výměnu informací mezi nervovými buňkami prostřednictvím difúze látek (mediátorů, iontů, hormonů). Difúzní vlastnosti (tvar a velikost) meziglobálního prostoru se mění během vývoje nebo při patologických stavech a následně ovlivňují nejen funkce mozku, ale např. i rozsah poškození tkáně při poranění či účinnost léků a dají se použít i pro diagnostické účely.

10:00 Gliové buňky a patologické stavy centrálního nervového systému

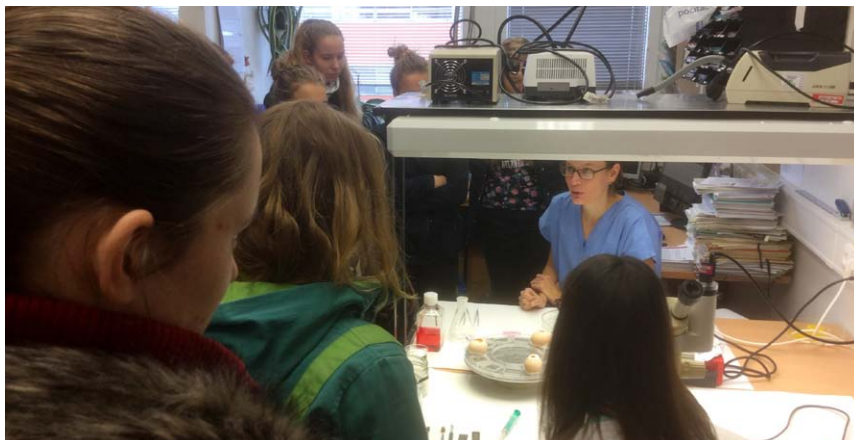
Ing. Miroslava Anděrová, CSc.
(Oddělení buněčné neurofyziologie)
Gliové buňky zastávají řadu významných funkcí v centrálním nervovém systému, a to jak za fyziologických, tak i patologických podmínek. Kromě metabolické funkce (výživa neuronů) a zajištění rovnováhy neuropřenašečů a iontů, se gliové buňky aktivně účastní přenosu signálů v nervové tkáni a mohou tak významně ovlivnit průběh patologických procesů.

11:00 Příčiny a mechanismy vzniku vrozených vad

doc. MUDr. Miroslav Peterka, DSc.
a Mgr. Mária Hovořáková, Ph.D.
(Oddělení teratologie)
Posluchači budou seznámeni s náplní vědního oboru nazývaného teratologie. Dozví se také informace o příčinách některých vrozených vad, o jejich kritických periodách, epidemiologii a závažných projevech. Zároveň budou vyzdvíženy některé známé teratogeny a možnosti jejich testování.

12:00 Strukturální a funkční změny ve sluchovém systému po hlukové zátěži a během stárnutí

RNDr. Jiří Popelář, CSc.
a Mgr. Ondřej Novák
(Oddělení neurofyziologie sluchu)
Hluková zátěž může způsobit nejen zvýšení sluchového prahu, ale vyvolá i změny v morfolonii vnitřního ucha a v nervové aktivitě ve sluchových centrech mozku. Podobné změny ve sluchovém systému probíhají i během stárnutí, navíc jsou často doprovázeny vznikem nepříjemného subjektivního šumu (tinnitu).



On Friday 4th November 2016 at the IEM CAS, an Open Doors Day in the framework of the Week of Science and Technology 2016 was held. We welcomed more than 200 participants this year, for which we prepared 13 popular lectures and 12 thematic excursions, and in which we presented the work of the individual scientific groups of the Institute.

The Week of Science and Technology is the most extensive science festival in the Czech Republic. We're already planning the 2017 Week of Science and Technology, this will run from 6–12 November 2017.



13:00 K čemu je dobré, když buňky svítí

doc. RNDr. Jan Malínský, Ph.D.
(Oddělení mikroskopie)

Fluorescenční mikroskopie je zdaleka nejpoužívanější zobrazovací metodou v biomedicinském výzkumu na buněčné úrovni. Proč tomu tak je? Jak vypadá fluorescenční mikroskop a jaké jsou moderní metody jeho využití? Jakým způsobem přimět buňku, aby v ní fluoreskovalo právě to, co nás zajímá? A jaký typ informace tak o buňce získáme?

14:00 Jsou nanočástice a nanotechnologie bezpečné nebo nebezpečné?

Ing. Jan Topinka, DrSc.

(Oddělení genetické toxikologie a nanotoxikologie)

V přednášce budou popularizační formou shrnuty současné poznatky v oblasti nanobepečnosti a aktivity ÚEM v této oblasti. Budou vysvětleny některé základní metodiky používané v rámci výzkumné infrastruktury NanoEnviCz a Centra studií toxických účinků nanočástic.

15:00 Nové poznatky o vlivu znečištěného ovzduší na zdraví populace.

MUDr. Radim Šrám, DrSc.

(Oddělení genetické toxikologie a nanotoxikologie / Laboratoř molekulární epidemiologie)

Informace o výsledcích výzkumu o vlivu znečištěného ovzduší na novorozence, možnosti využití biomarkerů pro hodnocení rizika, vliv na CNS.

Sál Inovačního biomedicínského centra (IBC) ÚEM AV ČR

9:00 Kmenové buňky a jejich léčebný potenciál

Mgr. Eliška Javorková, Ph.D.

a Mgr. Jan Kössl

(Oddělení transplantační imunologie)

Kmenové buňky mají schopnost sebeobnovy a diferenciaci v buňky různých tkání a orgánů. V tom spočívá jejich velký léčebný potenciál, kdy mohou nahrazovat poškozené, chybějící nebo nefunkční buňky. I když perspektivy využití kmenových buněk jsou veliké, mnohé laboratorní a preklinické studie jsou potřebné. A právě o tom bude anotovaná přednáška.

10:00 Biomateriály ve tkáňovém inženýrství a v reparaci míšního poranění

PharmDr. Šárka Kubinová, Ph.D.

(Oddělení neurověd / Laboratoř biomateriálů a biofyzikálních metod)

Cílem tkáňového inženýrství je příprava biologických náhrad tkání nebo vývoje nových orgánů. Pro konstrukci těchto náhrad je nezbytné vyvinout nosič neboli scaffold, který může být dále kolonizován různými typy buněk a dále modifikován bioaktivními látkami. Pro přemostění poškozené nervové tkáně po poranění míchy jsou v naší laboratoři vyvíjeny různé typy syntetických a přírodních biomateriálů na bázi hydrogelů, které jsou testovány v kombinaci s kmenovými buňkami.

11:00 Kmenové buňky a jejich potenciální využití v biomedicině

RNDr. Klára Jiráková, Ph.D.

(Oddělení neurověd / Laboratoř tkáňových kultur a kmenových buněk)

Kmenové buňky jsou jedinečné díky schopnosti diferenciaci a sebeobnovy. Mají potenciál regenerovat poškozené tkáně, dále představují jedinečnou možnost pro terapii nemocí, kde klasická léčba nedostačuje např. u neurodegenerativních onemocnění. Významnou roli při sledování úspěšnosti transplantace a přežívání kmenových buněk mají různé zobrazovací techniky.

12:00 Tkáňové inženýrství a bioregenerativní medicína

MUDr. Eva Filová, Ph.D.

(Oddělení tkáňového inženýrství)

Příprava tkáňových náhrad, výzkum tvorby buněčných nosičů, především biodegradabilních na bázi nanovláken, modelování proteinových struktur, vyhledávání možností praktického využití výsledků.

13:00 Výzkum biologických vlastností látek a vývoj nových léčiv

MUDr. Zidek Zdeněk, DrSc.

(Oddělení farmakologie)

Oddělení farmakologie se soustřeďuje na výzkum biologických vlastností nízkomolekulárních látek, především nukleosidových derivátů, a to s ohledem na možnosti vývoje originálních léčiv. U derivátů pyrimidinu jsme v těsné závislosti na jejich struktuře našli výraznou schopnost inhibovat mediátory zánětu. Analyzujeme molekulární mechanismy jejich účinku. Terapeuticky využitelná aktivita nadějných kandidátů je experimentálně ověřována v modelech závažných onemocnění, které dosud nemají adekvátní lékovou terapii.

14:00 Současné směry ve výzkumu nádorů tlustého střeva a konečníku

MUDr. Pavel Vodička, CSc.

(Oddělení Molekulární biologie nádorů)

Incidence nádorů tlustého střeva a konečníku je v České republice třetí nejvyšší na světě. Faktory, které přispívají ke vzniku tohoto onemocnění, nejsou zcela objasněny – velký podíl hrají noxy v okolním prostředí, ať už se dostanou do těla zvenčí jako kontaminanty životního prostředí nebo zevnitř jako produkty metabolismu. Významnou roli hraje genetická výbava organismu. Naším zájmem je definovat a pochopit podíl jednotlivých složek na vzniku a rozvoji nádorů. Tyto poznatky se mohou rovněž uplatnit i v strategii léčby.

Veletrh vědy

Na výstavišti v pražských Letňanech se v rámci Veletrhu vědy návštěvníci seznámili s prací vědců z Ústavu experimentální medicíny AV ČR. Ti, mimo jiné, představili jedinečný rozkládací exponát mozku, který umožňuje prostřednictvím jednotlivých řezů odhalit jeho fungování a skladbu, či výzkumný projekt CITI-SENSE monitorující kvalitu vzduchu v českých aglomeracích.

Součástí expozice o mozku byly rovněž přístroje na měření sluchu a ukázky toho, jak sluch stárne a čím je tento proces způsoben. Četné dotazy směřovaly také k příčinám vzniku neurodegenerativních onemocnění mozku jako je obávaná Alzheimerova či Parkinsonova choroba, roztroušená skleróza, amyotrofická laterální skleróza či demence. Přítomní vědci nestačili odpovídat na dotazy především z řad studentů a učitelů středních škol z celé republiky.

Pozornost byla zaměřena také na výsledky Oddělení genetické ekotoxikologie, které se v ústavu dlouhodobě zabývá vlivem životního prostředí na člověka a jeho zdravotní stav. Vědci připravili jako ukázkou filtr obsahující jednodenní odfiltrované částice ze vzduchu např. v Ostravě a dalších městech a rovněž žádali přítomné o spolupráci, aby formou jednoduché aplikace pomáhali vědcům mapovat kvalitu vzduchu v jednotlivých městech republiky. Výzkumný projekt CITI-SENSE totiž monitoruje pomocí veřejnosti kvalitu ovzduší a životního prostředí pomocí senzorových technologií s cílem zlepšit úroveň života ve městech.

Ústav experimentální medicíny je centrem základního biomedicínského výzkumu a je také nositelem statutu Centra excellence EU-MEDIPRA. Kromě zmíněných neurověd a vlivu životního prostředí na zdraví se zabývá výzkumem regenerativní medicíny, farmakologií, teratologií (vědní disciplína studující příčiny a mechanismy vzniku vývojových vad), nádorů především tlustého střeva a tkáňového inženýrství. Výzkum je orientován na zavedení výsledků do praxe.

Science Fair

At the Exhibition centre in Letňany in Prague visitors to the Science Fair were introduced to the work of scientists from the Institute of Experimental Medicine. These, among others, featured a unique brain stretch exhibit that allows individual sections to reveal their function and composition, and the CITI-SENSE research project to monitor air quality in Czech agglomerations.

Brain exposures included hearing aids, and examples of how hearing ages and what is causing this process. Numerous questions have also been directed at the causes of neurodegenerative brain diseases such as the dreaded Alzheimer's or Parkinson's disease, multiplesclerosis, amyotrophiclateral sclerosis, or dementia. Present scientists have not been able to answer all the questions from students and teachers of secondary schools across the country.

Attention was also paid to the results of the Department of Genetic Ecotoxicology, which has long been addressing the impact of the environment on man and his health. Scientists have prepared an example of a filter containing one-day filtered particles from the air, for example in Ostrava and other cities, as well as asking attendees to help scientists to map the air quality in individual cities of the Czech Republic with a simple application. The CITI-SENSE research project monitors air quality and the environment with sensory technologies to improve the quality of life in cities.

The Institute of Experimental Medicine is the centre of basic biomedical research and also holds the status of the EU-MEDIPRA Centre for Excellence. In addition to the mentioned neurosciences and the influence of the environment on health, it deals with the research of regenerative medicine, pharmacology, teratology (the scientific discipline studying the causes and mechanisms of developmental defects), tumours of the large intestine and tissue engineering. Research is geared towards putting the results into practice.

