

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

Veronika Křenková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Duktální buňky pankreatu
Bakalářská práce

2025

Veronika Křenková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Veronika Křenková**
Osobní číslo: **C22211**
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**
Téma práce: **Duktální buňky pankreatu**
Téma práce anglicky: **Pancreatic Ductal Cells**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1) Zpracujte literární rešerši zaměřenou na popis pankreatických duktálních epitelálních buněk. V rámci práce se nejprve zaměřte na obecný přehled typů buněk vyskytujících se v pankreatu, tj. buněk z endokrinní a exokrinní části tohoto orgánu. Následně se zaměřte na detailní popis duktálních epitelálních buněk, jejich původ, vznik, funkci či buněčnou smrt, a také význam při vzniku pankreatického duktálního adenokarcinomu.

2) Ke zpracování kompilace využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *ScienceDirect*, *Scopus*, *NCBI Pubmed*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2024**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji:

Práci s názvem Duktální buňky pankreatu jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 21.6.2025

Veronika Křenková v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych vyjádřila upřímné poděkování prof. RNDr. Tomáši Roušarovi, Ph.D., za cenné rady, vstřícný přístup a trpělivost, které mi poskytl při vedení bakalářské práce. Jeho odborná podpora pro mě byla neocenitelná. Velké poděkování patří také mé rodině a blízkým přátelům za jejich neutuchající podporu, pochopení a povzbuzení během celého studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá popisem duktálních buněk pankreatu. Nejprve je popsána anatomie a histologie pankreatu, se zaměřením na strukturu vývodného systému pankreatického sekretu. Následující části se věnují fyziologii duktálních buněk, včetně jejich sekreční funkce a interakcím s okolními buňkami. Práce dále popisuje diferenciaci duktálních buněk a jejich regenerační potenciál, také se zaměřuje na pankreatický duktální adenokarcinom, jeho patogenezi, genetické mechanismy vzniku, klinické projevy a diagnostiku. Závěrečná část shrnuje současné směry výzkumu zejména v oblasti regenerativní medicíny a vývoje nových terapeutických postupů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Duktální buňky pankreatu, fyziologie duktálních buněk, pankreatický duktální adenokarcinom

TITLE

Pancreatic Ductal Cells

ANNOTATION

This Bachelor thesis deals with the description of pancreatic ductal cells. First, the anatomy and histology of the pancreas are described, focusing on the structure of the ductal system. The following sections are devoted to the physiology of ductal cells, including their secretory function and interactions with surrounding cells. The paper aims to describe the differentiation of ductal cells and their regenerative potential, also focusing on pancreatic ductal adenocarcinoma, its pathogenesis, genetic mechanisms of formation, clinical manifestations and diagnostics. The final section summarizes current aims of research, especially in the field of regenerative medicine and the development of new therapeutics.

KEYWORDS

Pancreatic ductal cells, ductal cell physiology, pancreatic ductal adenocarcinoma

OBSAH

| | |
|---|----|
| SEZNAM ILUSTRACÍ | 9 |
| SEZNAM TABULEK..... | 9 |
| SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK | 10 |
| ÚVOD | 11 |
| 1. Anatomie a histologie pankreatu | 12 |
| 1.1 Endokrinní část pankreatu | 14 |
| 1.1.1 Alfa buňky | 14 |
| 1.1.2 Beta buňky | 15 |
| 1.1.3 Ostatní buňky | 15 |
| 1.2 Exokrinní část pankreatu | 16 |
| 1.2.1 Acinární buňky | 17 |
| 1.2.2 Centroacinární buňky..... | 18 |
| 1.2.3 Duktální buňky | 18 |
| 2. Fyziologie duktálních buněk pankreatu | 22 |
| 2.1 Interakce duktálních a acinárních buněk pankreatu..... | 24 |
| 2.2 Interakce duktálních buněk s mikroprostředím pankreatu..... | 24 |
| 2.3 Odpověď duktálních buněk na stresové podmínky | 25 |
| 2.4 Diferenciace duktálních buněk pankreatu..... | 26 |
| 2.5 Regenerativní potenciál duktálních buněk..... | 27 |
| 2.6 Buněčná smrt duktálních buněk pankreatu | 29 |
| 3. Duktální adenokarcinom pankreatu | 30 |
| 3.1 Mechanismy transformace duktálních buněk pankreatu | 31 |
| 3.2 Klinické projevy a diagnostika | 32 |
| 4.3 Histologická diagnostika a imunohistochemie | 33 |
| 4. Směry výzkumu duktálních buněk pankreatu..... | 35 |
| ZÁVĚR | 37 |
| POUŽITÁ LITERATURA | 37 |

SEZNAM ILUSTRACÍ

| | |
|---|----|
| Obrázek 1: Anatomie pankreatu | 12 |
| Obrázek 2: Vývoj pankreatu | 14 |
| Obrázek 3: Pankreas mikroskopicky | 16 |
| Obrázek 4: Struktura propojení pankreatických duktů | 19 |
| Obrázek 5: Struktura pankreatických duktů | 19 |
| Obrázek 6: Sekrece bikarbonátu duktální buňkou | 22 |
| Obrázek 7: Histologický vývoj pankreatického duktálního adenokarcinomu | 32 |
| Obrázek 8: Histologie fyziologického řezu exokrinního pankreatu | 33 |
| Obrázek 9: Histologie prekancerózní léze a karcinomu pankreatických duktů | 34 |

SEZNAM TABULEK

| | |
|---|----|
| Tabulka 1: Porovnání pankreatických duktů | 21 |
|---|----|

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

| | |
|----------------|--|
| AIP | autoimunitní pankreatitida |
| ATF6 | aktivující transkripční faktor 6 |
| ATP | adenosintrifosfát |
| CA19-9 | karbonhydrátový antigen |
| cAMP | cyklický adenosinmonofosfát |
| CFTR | regulační protein transmembránového přenosu u cystické fibrózy |
| CK | cytokeratin |
| DNA | deoxyribonukleová kyselina |
| ECM | extracelulární matrix |
| ER | endoplasmatické retikulum |
| FADD | doména smrti asociovaná s Fas receptorem |
| Fas/FasL | receptor smrti Fas a jeho ligand FasL |
| GNAS | gen pro alfa podjednotku stimulačního G-proteinu vázícího nukleotidy |
| HE | hematoxylin-eosin (histologické barvení) |
| HIF-1 α | faktor indukovaný hypoxií 1-alfa |
| HNF1 β | jaderný hepatocytární faktor 1-beta |
| IPNM | intraduktální papilární mucinosní neoplazie |
| IRE1 | inositol-requirející enzym 1 |
| KRAS | lidský homolog virového onkogenu sarkomu potkana Kirstena |
| MRI | magnetická resonance |
| MUC | mucin |
| PanIN | pankreatická intraepiteliální neoplazie |
| PaSC | pankreatické hvězdčovitě buňky |
| PDAC | pankreatický duktální adenokarcinom |
| PDX1 | gen kódující pankreatický a duodenální homeoboxový faktor 1 |
| PERK | kinasa příbuzná proteinkinase C v endoplasmatickém retikulu |
| RNA | ribonukleová kyselina |
| ROS | reaktivní formy kyslíku |
| scRNA-seq | jednobuněčné sekvenování RNA (<i>single cell RNA sequencing</i>) |

ÚVOD

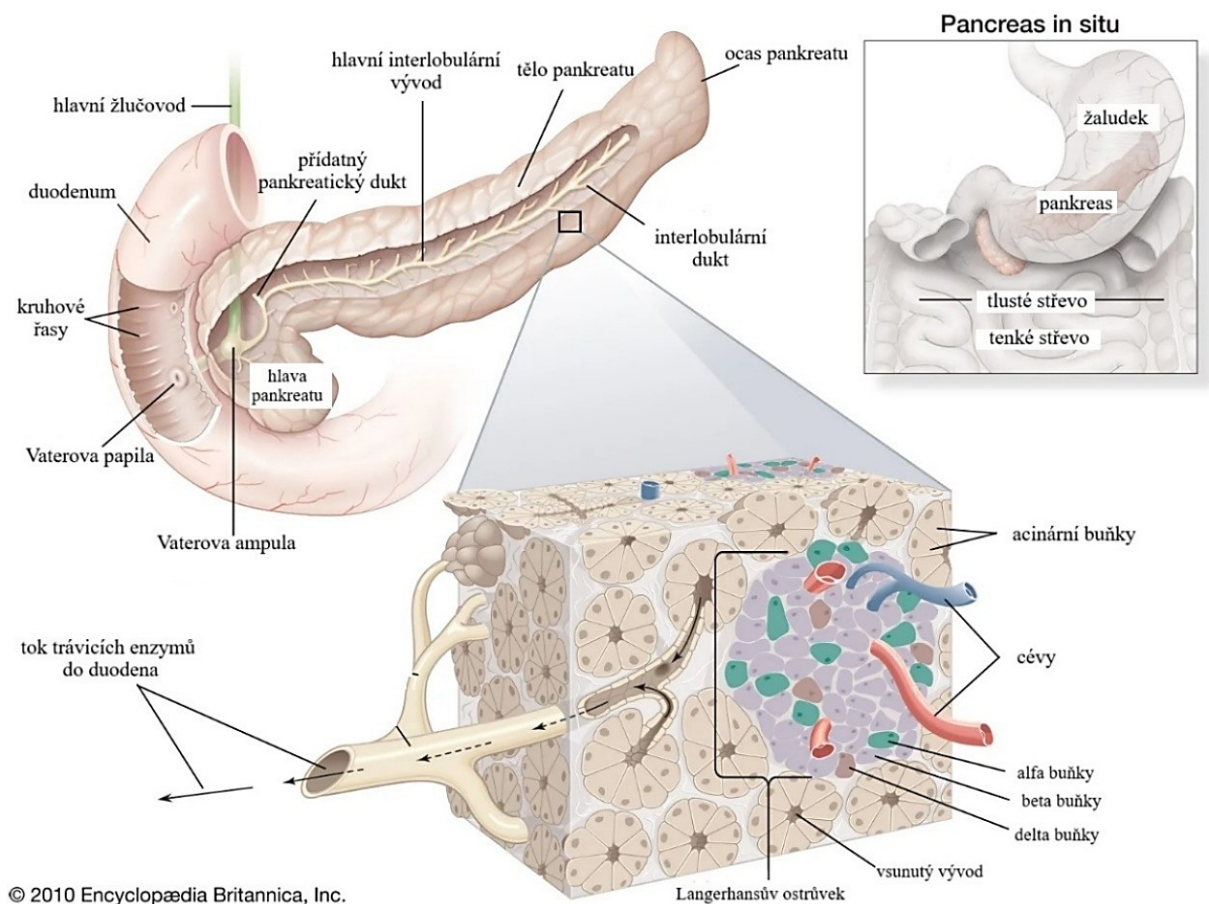
Pankreas je složená žláza s dvěma základními funkcemi – exokrinní (trávicí) a endokrinní (hormonální). Exokrinní část tvoří acinární buňky produkující prekursory trávicích enzymů, které jsou aktivovány v duodenu změnou pH. Do duodena se dostanou skrz složitý vývodný systém vystlaný duktálními buňkami. Endokrinní složka pankreatu sestává z Langerhansových ostrůvků, jejichž buňky secernují hormony regulující metabolismus glukózy a dalších živin.

Duktální buňky pankreatu vystylají vývody vedoucí pankreatickou šťávu do dvanáctníku a hrají klíčovou roli při modifikaci této sekrece. Na svém apikálním povrchu obsahují iontové přenašeče, které umožňují sekreci isotonického roztoku bohatého na bikarbonáty (HCO_3^-). Tím alkalizují pankreatickou šťávu, neutralizují kyselinu z žaludku a chrání trávicí enzymy před vlastní aktivací. Vysoký podíl bikarbonátů je uvolňován zejména působením sekretinu z duodenálních S-buněk, ale i acetylcholinem či dalšími neuropeptidy.

Cílem této bakalářské práce je komplexní popis duktálních buněk pankreatu. Zahrnuje jejich anatomii, fyziologické mechanismy iontové sekrece, interakci s acinárními buňkami a mikroprostředím, reakce na patologické stresory a buněčný osud při poškození. Dále práce rozebírá embryonální vývoj duktálních buněk a jejich potenciál pro regeneraci.

1. Anatomie a histologie pankreatu

Pankreas vzniká intraperitoneálně ze dvou nestejně velkých základů, které potom splývají. Ventrální základ dává vznik dolní části hlavy pankreatu a jejího *processus uncinatus*. Z dorsálního základu vzniká horní část hlavy, tělo a ocas pankreatu (Obr. 1). *Caput pancreatis* je uložena v konkavitě duodena. Kaudálně se stáčí doleva a vytváří tak výše zmíněný *processus uncinatus*. *Corpus pancreatis* je protáhlé a anatomicky rozděleno na tři plochy. *Facies anterior* je kryta parietálním peritoneem, *facies posterior* je spojena řídkým vazivem se zadní stěnou břišní a *facies inferior* je v místě, kde se pankreas kříží s břišní aortou. *Cauda pancreatis* se postupně zužuje a zasahuje až ke slezině (Silbernagl et Despoupos, 2004).



Obrázek 1: Anatomie pankreatu (Encyklopaedia Britannica, 2010, upraveno).

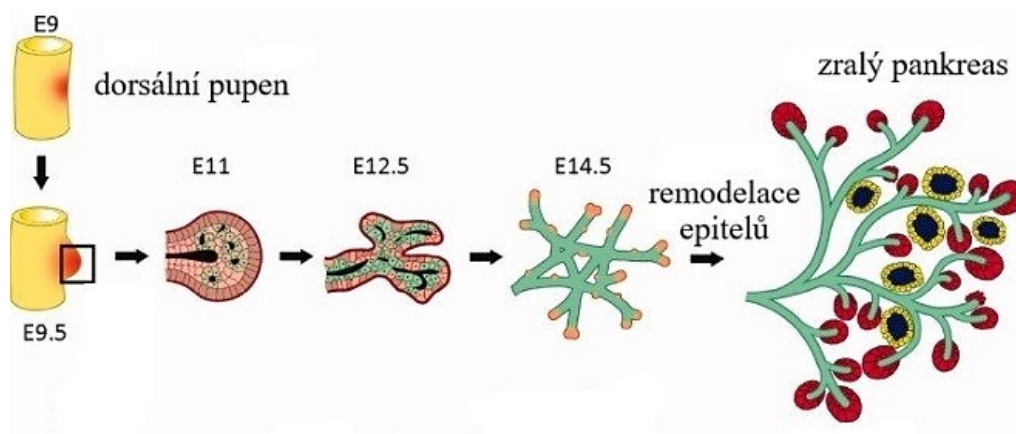
Pankreas je složená, serosní tuboalveolární žláza. Podle sekrečních granul a na základě imunohistochemických metod se v Langerhansových ostrůvcích rozlišuje 5 typů endokrinních buněk - α , β , δ , ϵ a PP - produkujících hormony s různým místem účinku. Hormony se podílí na správném chodu metabolismu sacharidů, proteinů a lipidů. Nejvýznamnějšími hormony jsou

zejména insulin a glukagon. Exokrinní část sestává ze sekreční a vývodné složky, přičemž sekreční složku žlázy představují serosní aciny složené ze sekrečních buněk ve tvaru pyramidy. Tvoří prekursory enzymů, které se v duodenu podílí na štěpení potravy. Prekursory enzymů se do duodena dostanou vývodnými dukty, které začínají přímo v acinech (*Balko et al., 2017; Silbernagl et Despopoulos, 2004; Edlund, 2001*).

U savců pankreas vzniká z oddělených dorsálních a ventrálních pankreatických pupenů. Pupeny vznikají, proliferyjí a větví se v přilehlém pankreatickém mesenchymu (*Rhim et Stanger, 2010*). Znalosti o vývoji pankreatu vycházejí z podrobných studií využívajících myš jako modelový systém.

Čtyři hlavní typy endokrinních buněk, stejně jako duktální a acinární buňky, pocházejí ze společných progenitorových buněk, které exprimují transkripční faktor pankreatický a duodenální homeoboxový 1 (PDX1), známý také jako insulinový promotorový faktor. Přestože pankreatické buňky sdílejí společný původ, každá z buněčných linií obsahuje jedinečný diferenciační program, který určuje její finální funkci a morfologii (*Zhu et al., 2017*).

U myši se první morfologické znaky pankreatu objevují přibližně mezi 8. a 10. dnem po oplodnění (Obr. 2). V tomto období se formují ventrální a dorsální pankreatické pupeny, které následně kolem 13. dne embryonálního vývoje splývají v důsledku rotace střevní trubice. Do této fáze je pankreas tvořen nediferencovaným epitelem, označovaným také jako pankreatické provazce či pankreatický kmenový epitel. Během tzv. sekundární tranzice, probíhající mezi 13.-14. dnem vývoje, dochází k intenzivní proliferaci a diferenciaci progenitorových buněk, což vede ke vzniku specifických pankreatických buněčných populací. Histologicky lze acinární a duktální buňky jednoznačně odlišit přibližně od šestnáctého dne vývoje, kdy získávají své typické morfologické rysy a funkční vlastnosti (*Grappin-Botton, 2004; Villasenor et al., 2010*).



Obrázek 2: Vývoj pankreatu. Schéma znázorňuje postupnou morfogenezi pankreatu v průběhu embryonálního vývoje. Z dorsálního pupenu (E9–E9.5) dochází k epitelovému větvení (E11–E12.5) a následné remodelaci epitelu (E14.5), při níž se formují duktální a acinární struktury. Výsledkem je plně diferencovaný, zralý pankreas s vyvinutým vývodným systémem, exokrinními aciny a endokrinními ostrůvky. Zkratka E označuje embryonální den vývoje myši (*embryonic day*), přičemž E0 představuje den oplodnění (*Pan et Wright, 2011, upraveno*).

1.1 Endokrinní část pankreatu

Endokrinní část sestává z Langerhansových ostrůvků nerovnoměrně roztroušených v parenchymu. Zaujímají jen okolo 1,5 % celkové hmoty pankreatu dospělého jedince. Langerhansův ostrůvek je tvořen až stovkami různotvarých buněk hojně protkaných fenestrovanými kapilárami. Buňky se vyvíjejí z endodermu (*Balko et al., 2017*). Inervace je zde jak sympatická, tak parasympatická. Cca 10 % buněk má nervové zakončení přímo na své buněčné membráně a díky silně vyvinutým nexům se vzruch rychle šíří dále. Parasympatikus zvyšuje sekreci glukagonu i insulínu, sympatikus zvyšuje sekreci glukagonu, ale potlačuje sekreci insulínu. Buňky ostrůvků syntetizují 4 základní hormony, jimiž jsou insulín, glukagon, somatostatin a pankreatický polypeptid. Ostrůvky jsou hustě prokrevné a hormony z buněk jsou sekretovány přímo do krevního řečiště.

1.1.1 Alfa buňky

Alfa buňky, vyskytující se především na okrajích ostrůvků, tvoří přibližně 15-20 % buněk s endokrinní funkcí. Jsou typicky oválné, nebo polygonální. Mají velké jádro a bohatou cytoplasmu, která obsahuje glukagonem naplněná granula. Granula jsou většinou umístěna v blízkosti buněčné membrány (*Balko et al., 2017*). Sekrece glukagonu je stimulována hypoglykemií a přítomností aminokyselin. Glykogen zvyšuje tvorbu glukózy v játrech, a to

stimulací glykogenolýzy a glukoneogeneze. Podnětem pro sekreci glukagonu je hypoglykemie, přítomnost AMK a stimulace sympatikem. Inhibici sekrece zajišťuje přítomnost glukózy, somatostatinu a zvýšená koncentrace mastných kyselin. Vyšší hladina insulinu, která je reakcí na zvýšenou koncentraci glukózy v krvi, zpětně potlačuje uvolňování glukagonu. Tento komplexní regulační systém zajišťuje udržení glukózové homeostázy v organismu. Degradace hormonu probíhá proteolyticky v játrech a ledvinách, štěpení *N*-koncového histidinu vede k inaktivaci hormonu (*Edlund, 2001*). Dysfunkce alfa buněk může přispět k metabolickým poruchám, jako je *diabetes mellitus*.

1.1.2 Beta buňky

Beta buňky jsou svým zastoupením 60-70 % nejpočetnější a zásadní pro udržení homeostázy glukózy v těle. Syntetizují insulin z prekurzorového proteinu proinsulinu, který je následně štěpen na aktivní insulin a C-peptid (*Silbernagl et Despopoulos, 2004*). Specifické receptory detekují glykémii a v případě zvýšení hladiny glukózy stimulují sekreci insulinu. Buňky kulatého nebo oválného tvaru jsou umístěny většinou ve středu ostrůvků. Jádro s jemně zrnitým chromatinem ukazuje na metabolickou aktivitu. Granula s insulinem jsou uložena v cytoplasmě (*Balko et al., 2017*).

Patologie spojené s insulinem mají příčinu v poruše syntézy, poruše receptorů a jejich signalizaci, anebo v poškození samotných beta buněk.

1.1.3 Ostatní buňky

Delta buňky představují přibližně 5-10 % všech buněk v Langerhansových ostrůvcích. Histologicky se delta buňky odlišují svou morfologií a umístěním v ostrůvcích. Jsou menší a kulatější než beta buňky a umístěny jsou různě po ostrůvcích. Hlavní funkcí je produkce somatostatinu, který je uložen ve specifických granulách. Somatostatin parakrinně inhibuje sekreci insulinu s glukagonem a celkovou exokrinní akci pankreatu. Somatostatin je také produkován v hypothalamu a tlumí sekreci somatotropinu v hypofýze (*Balko et al., 2017; Silbernagl et Despopoulos, 2004*).

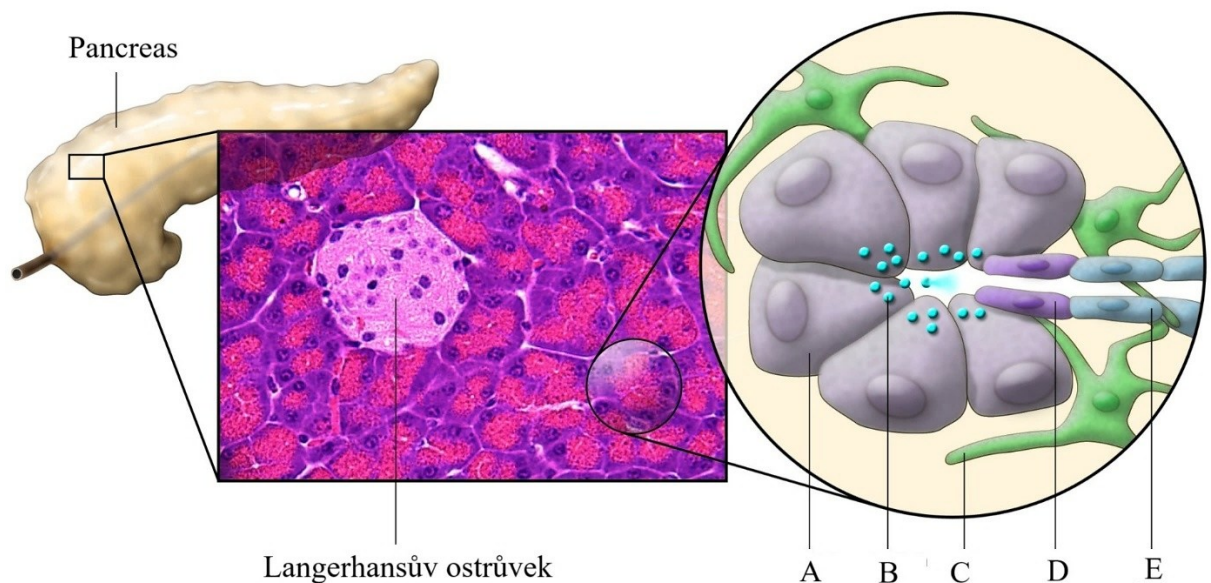
Epsilon buňky tvoří malý podíl (méně než 1 %) buněk Langerhansových ostrůvků. Histologicky jsou menší a mají odlišnou morfologii oproti beta buňkám s rozptýleným rozmístěním v ostrůvcích. Jejich hlavní funkcí je produkce ghrelinu, takzvaného hormonu hladu, uloženého ve specifických granulách. Ghrelin parakrinně inhibuje sekreci insulinu, čímž

zvyšuje hladinu glukózy v krvi, ale zároveň podporuje proliferaci a přežívání beta buněk. Přestože je jejich počet nízký, mají nezastupitelnou roli v regulaci endokrinního pankreatu (Sakata et al., 2019).

F buňky zaujímají též jen okolo 1 % všech buněk v Langerhansových ostrůvcích. Nachází se především v difusním typu ostrůvků, kde zastupují většinu buněk. Ve specifických, různě velkých a zbarvených specifických granulách je uložen pankreatický polypeptid. Mezi hlavní úlohy tohoto polypeptidu patří autoregulace endokrinní i exokrinní funkce pankreatu. Také stimuluje sekreci žaludečních šťáv a tím se podílí na trávicích procesech (Balko et al., 2017; Silbernagl et Despopoulos, 2004).

1.2 Exokrinní část pankreatu

Exokrinní část, *pars exocrina pancreatis*, je tvořena acinárními a duktálními buňkami (Obr. 3), které jsou seskupeny do útvarů zvaných aciny představující většinu objemu pankreatu dospělého člověka.



Obrázek 3: Pankreas mikroskopicky. (A) acinární buňky. (B) zymogenní granula. (C) pankreatické hvězdicovité buňky. (D) centroacinární buňky. (E) duktální buňky (Omary et al., 2011, upraveno).

Exokrinní funkcí pankreatu je sekrece enzymů ve formě neaktivních proenzymů dopravovaných pankreatickou šťávou do duodena. K aktivaci proenzymů dochází až v duodenu změnou pH. Pankreatická šťáva je odváděna prostřednictvím systému vývodů. Přímo v acinech začínají vsunuté, též nazývané interkalární vývody sbíhající se do intralobulárních a poté interlobulárních vývodů. Hlavním vývodem je *ductus pancreaticus*. Začíná v oblasti ocasu pankreatu a probíhá centrálně skrz tělo a hlavu pankreatu. Společně se žlučovým vývodem *ductus choledochus* vyúsťuje na Vaterově papile lokalizované v sestupné části duodena. Regulaci průtoku žluče a pankreatické šťávy do střeva reguluje Oddiho svěrač tvořený zesílenou vrstvou hladké svaloviny. Kontrakce svěrače zabráňuje zpětnému pronikání trávicích šťáv a mikroorganismů ze střeva, zatímco relaxace svěrače umožňuje plynulý odtok trávicích šťáv do lumen střeva (Čihák et Grim, 2011).

Vedlejší pankreatický vývod, *ductus pancreaticus accessorius*, vykazuje značnou anatomickou rozmanitost. V typickém případě se v oblasti hlavy pankreatu spojuje s hlavním pankreatickým vývodem. Přibližně u 10–20 % jedinců však tento vedlejší vývod ústí nezávisle do duodena, konkrétně v oblasti *papilla duodeni minor*, která se nachází oproti Vaterově papile kraniálněji. U některých osob může vedlejší vývod úplně chybět, zatímco u jiných přebírá dominantní roli při odvodu exokrinní sekrece, zejména u jedinců s vývojovou anomálií označovanou jako *pancreas divisum*. Tato vada vzniká během embryogeneze, kdy nedojde k úplnému sloučení ventrální a dorsální části pankreatického vývodního systému (SU et al., 2005).

1.2.1 Acinární buňky

Acinární buňky představují hlavní část exokrinního pankreatu. Buňky ve tvaru pyramidy tvoří proenzymy trávicích enzymů pankreatické šťávy. Neaktivní prekursori jsou skladovány v cytoplasmě při apikálním vrcholu buňky ve formě zymogenních granul. Buňky jsou metabolicky aktivní, na což ukazuje i basofilní zbarvení buňky v okolí báze (Gartner, 2021). Tmavé zbarvení je dáno aktivitou endoplasmatického retikula (ER) bohatého na ribosomy. Právě v ribosomech se syntetizují proenzymy a po posttranslační modifikaci jsou skladovány v zymogenních granulech. Odtud se do duodena dostávají exocytosou (Jamieson et Palade, 1967). Pro prevenci autodigesce pankreatu je nezbytná spolupráce acinárních a duktálních buněk pankreatu. Při poruše duktální sekrece bikarbonátu může aktivace enzymů z acinárních buněk vést k zánětu a poškození tkáně (Freeman et Ooi, 2017).

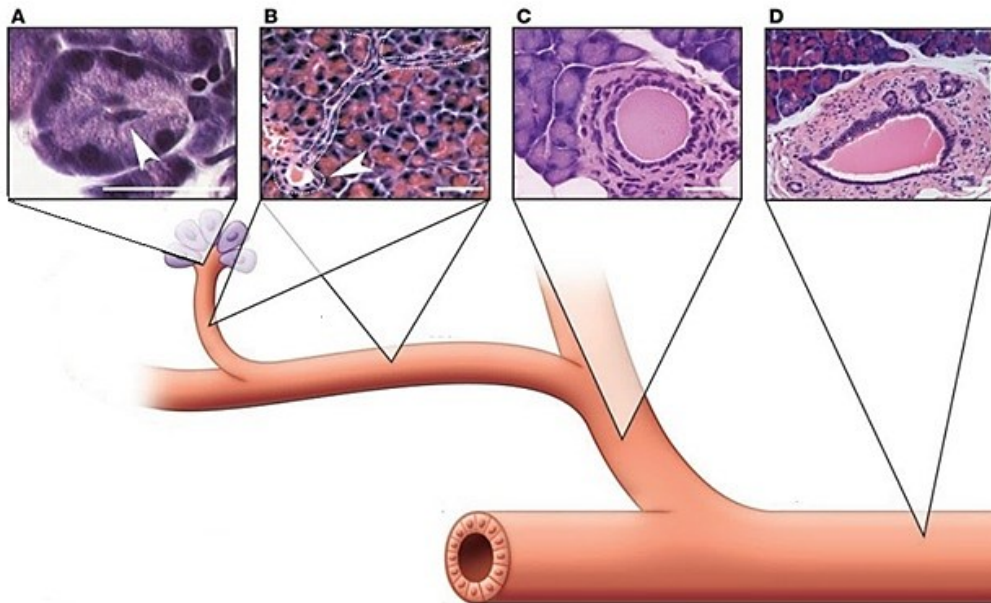
1.2.2 Centroacinární buňky

Centroacinární buňky představují specifickou složku exokrinního pankreatu, která se od acinárních buněk liší nejen menší velikostí, ale také morfologickými charakteristikami. Typicky obsahují relativně velké, podlouhlé jádro a minimální množství cytoplasmy. Neobsahují zymogenní granula, a proto se barví světle, na rozdíl od acinárních buněk. Studie provedené na savčích buňkách ukazují, že centroacinární buňky vytvářejí dlouhé cytoplasmatické výběžky, díky kterým komunikují s okolními acinárními, i endokrinními buňkami. Přesná funkce těchto buněčných prodloužení však dosud nebyla plně objasněna (*Beer et al., 2016*).

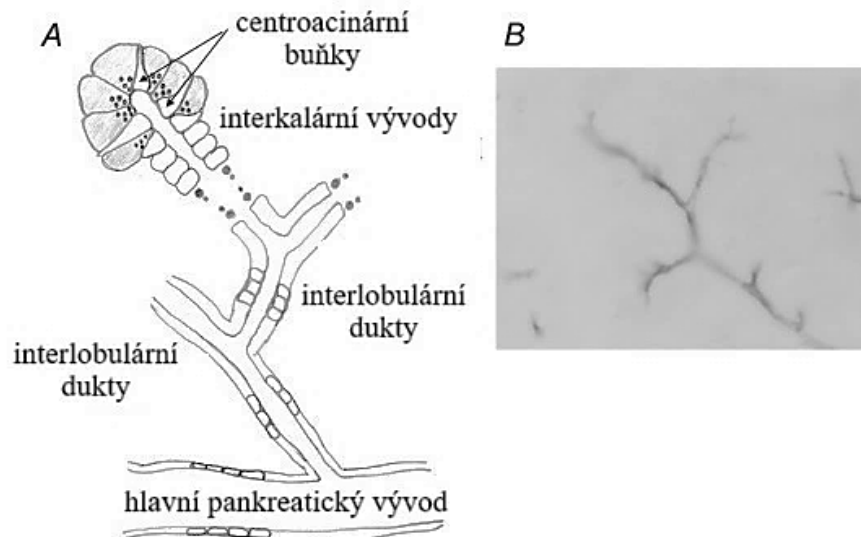
Kromě specifické morfologie a lokalizace se centroacinární buňky vyznačují i potenciálními regeneračními schopnostmi. Výzkumy poukazují na to, že v dospělém pankreatu mohou plnit roli multipotentních progenitorových buněk, což by mohlo být klíčové při obnově pankreatické tkáně po poškození během patologických stavů. Tato hypotéza je podporována experimentálními studiemi, které ukazují jejich schopnost diferencovat se do různých pankreatických buněčných typů, včetně endokrinních buněk Langerhansových ostrůvků (*Burke et al., 2007*). Tyto poznatky otevírají nové možnosti pro výzkum regenerativní medicíny a potenciální terapeutické postupy v léčbě pankreatických onemocnění, například diabetu nebo chronické pankreatitidy.

1.2.3 Duktální buňky

Duktální buňky pankreatu tvoří výstelku pankreatických duktů, které transportují pankreatickou šťávu s enzymy do duodena. Jsou kubického až cylindrického tvaru s centrálně uloženým jádrem. *Tight junctions* na apikálním povrchu buňky zabraňují úniku pankreatické šťávy do okolní tkáně (*Balko et al., 2017; Gartner, 2021*). Duktální buňky pankreatu vykazují podobnosti s duktálními buňkami jiných exokrinních žláz, jako jsou žlučovody jater, nebo slinné žlázy. Společná patologie, jako např. cystická fibróza, tak postihuje všechny tyto typy buněk. Zájem o studium duktálních buněk pankreatu vzbudilo studium pankreatického duktálního adenokarcinomu a možnost, že tyto buňky fungují jako pankreatické kmenové buňky a mohly by tak regenerovat poškozenou tkáň (*Grappin-Botton, 2004*). Pankreatické dukty začínají přímo v acinech, a to vsunutým vývodem (Obr. 4 a 5). Vsunuté vývody jsou vystlány jednovrstvným plochým epitelem tvořeným z centroacinárních buněk.



Obrázek 4: Struktura propojení pankreatických duktů. (A) Centroacinární buňky jsou buňky na pomezí acinárních a duktálních buněk a vytváří začátek vsunutých vývodů. (B) Vsunuté vývody vystýlá plochý jednovrstevný epitel. Vývody splývají do intralobulárních vývodů, které jsou lemovány kubickým epitelem. (C) Intralobulární vývody se spojují a vytvářejí malé interlobulární vývody obklopeny mesenchymem. (D) Větší interlobulární vývody jsou vystýlány cylindrickým epitelem (Reichert et al., 2011, upraveno).



Obrázek 5: Struktura pankreatických duktů. (A) Schématické zobrazení struktury pankreatického stromatu. (B) Imunobarvení v pankreatu morčete (Ishiguro et al., 2012, upraveno).

Histologicky jsou tvořeny jednovrstevným kubickým epitelem, jehož buňky jsou relativně nízké, s málo rozvinutými mikrokly. Cytoplasma těchto buněk bývá světlejší, jádra jsou centrálně uložena. Interlobulární dukty slouží především k vedení sekretu směrem k větším vývodům, přičemž se v nich může částečně upravovat iontové složení sekretu (*Grappin-Botton, 2004*).

Interlobulární dukty se nacházejí v interlobulárním vazivu mezi jednotlivými pankreatickými lobuly. Jsou obklopeny výraznější vrstvou kolagenního vaziva a jejich stěna je tvořena jednovrstevným cylindrickým epitelem, místy i víceřadým. Buňky jsou vyšší a často obsahují více mitochondrií, čímž zvyšují sekreční a transportní kapacitu. Právě v těchto místech je přítomen regulační protein transmembránového přenosu u cystické fibrózy, známý pod zkratkou CFTR. Tento ATP-závislý aniontový kanál je exprimován na apikální membráně duktálních buněk pankreatu, kde hraje klíčovou roli v sekreci chloridových i bikarbonátových iontů. (*Ishiguro et al., 2012*). Kolem interlobulárních duktů lze histologicky pozorovat mohutné kolagenové prstence, což je důležitý orientační znak při mikroskopickém hodnocení. Stěna interlobulárních vývodů je morfologicky robustnější než u vývodů menších a epitelové buňky vykazují vysokou hustotu a výraznou polarizaci. Tyto buňky jsou schopné produkce alkalického sekretu, avšak hlavní úlohou větších vývodů zůstává transport pankreatické šťávy, nikoli její primární sekrece (*Balko et al., 2017; Grappin-Botton, 2004*).

Celková složka pankreatického sekretu je výsledkem koordinované činnosti celého vývodného stromu, zahrnujícího vsunuté, intralobulární a interlobulární segmenty. Tyto segmenty se podílejí na modifikaci složení šťávy a její následné dopravě k duodenu (*Ishiguro et al., 2012*). Stručné porovnání intralobulárních a interlobulárních duktů poskytuje tabulka č. 1.

Tabulka 1: Porovnání pankreatických duktů (Dimitriou et al., 2018, upraveno).

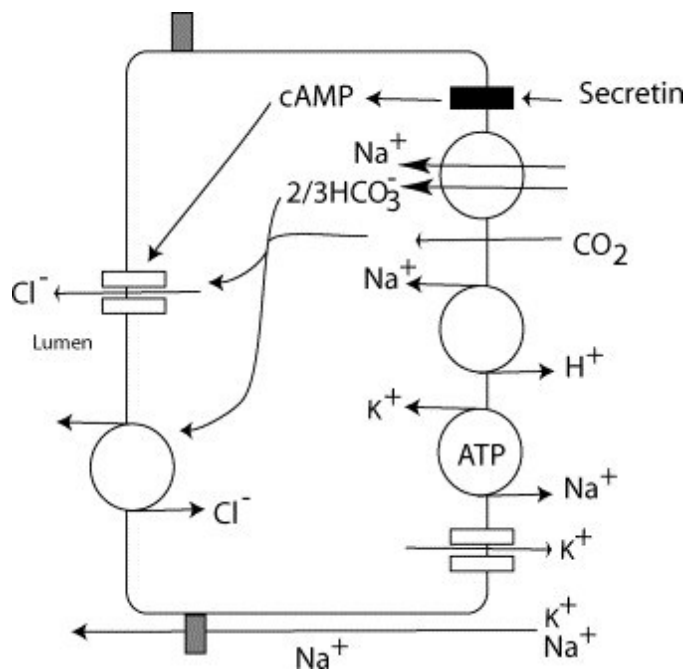
| | Intralobulární vývody | Interlobulární vývody |
|-----------------------------|--|---|
| Epitel | Jednovrstevný kubický | Jednovrstevný cylindrický |
| Metabolická aktivita | Aktivní sekreční buňky | Modulace iontového sekretu |
| Okolní vazivo | Velmi skrovné, chybí výrazné vazivové pouzdro, přítomna jen jemná bazální lamina | Silné vazivové pouzdro s hustým kolagenním vazivem a hladkou svalovinou |
| Vaskularizace | Méně výrazná | Bohatá cévní síť ve vazivových septech |
| Inervace | Minimální | Nervová pletiva přítomna v okolním vazivu |
| Další struktury | Málo fibroblastů, téměř bez elastických vláken | Bohaté na fibroblasty, přítomna elastická vlákna |

Větší duktální struktury pankreatu, především interlobulární vývody a hlavní vývod, jsou histologicky tvořeny jednovrstevným cylindrickým epitelem, který je méně aktivní ve smyslu sekrece vody, avšak umožňuje iontovou výměnu mezi bikarbonátem (HCO_3^-) a chloridovými ionty. Zatímco menší vývodné struktury jako vsunuté a intralobulární dukty jsou klíčové pro sekreci alkalického sekretu bohatého na bikarbonát, hlavní vývody slouží primárně k odvodu pankreatické šťávy z parenchymu do duodena.

Experimentální studie prokázaly, že epitel hlavního pankreatického vývodu je schopen udržovat konstantní součet koncentrací HCO_3^- a Cl^- iontů v lumen, přibližně na úrovni 160 mM, přičemž nedochází k významnému transepitelovému toku vody (Grappin-Botton, 2004; Ishiguro et al., 2012). Tento fakt podporuje hypotézu, že přesun tekutin je v těchto úsecích minimální, a hlavní vývody plní především funkci transportní než sekreční. Koordinovaná činnost všech segmentů vývodného systému, od vsunutých vývodů přes intralobulární až po interlobulární a hlavní vývody, zajišťuje produkci a finální složení pankreatické šťávy, kterou následně pankreatické dukty odvádí do duodena.

2. Fyziologie duktálních buněk pankreatu

Duktální buňky pankreatu hrají klíčovou roli v tvorbě alkalického bikarbonátového sekretu, který je zásadní pro neutralizaci žaludeční kyseliny v duodenu a pro udržení optimálního prostředí pro neaktivní pankreatické enzymy. Zatímco acinární buňky zajišťují sekreci trávicích enzymů a roztoku bohatého na chloridy, duktální epitel je zodpovědný za produkci isotonického roztoku bohatého na Na^+ a HCO_3^- (Obr. 6) (Hegyi et Rakonczay, 2007).



Obrázek 6: Sekrece bikarbonátu duktální buňkou (Grapin-Botton, 2005).

Denní produkce pankreatické šťávy dosahuje u člověka 1–2 litrů. Intracelulární tvorba bikarbonátu začíná hydratací oxidu uhličitého katalyzovanou karbonickou anhydrasou, čímž vzniká bikarbonát a protony (Hegyi et Rakonczay, 2007). Bikarbonát je následně transportován přes apikální membránu centroacinárních a duktálních buněk do lumen pankreatického vývodu. Transport probíhá zejména prostřednictvím CFTR. Vzniklý osmotický gradient umožňuje pasivní tok vody skrze apikální a basolaterální membránové kanály. Protony vzniklé při tvorbě HCO_3^- jsou z cytoplasmy odváděny basolaterálně pomocí Na^+/H^+ antiportérů, nebo prostřednictvím H^+ -ATPas, což zabraňuje acidifikaci cytosolu a pomáhá udržovat elektrochemickou rovnováhu. Výsledkem je tvorba isotonického pankreatického sekretu s Na^+ a HCO_3^- . Aktivní sekrece HCO_3^- může probíhat i proti koncentračnímu gradientu, kdy jeho

koncentrace ve vývodném systému pankreatu může během stimulace sekretinem dosahovat až 140–150 mM

Duktální buňky zároveň aktivně reabsorbují chloridové ionty a vyměňují protony (Obr. 6) přes Na^+/H^+ antiportery na basolaterální straně, čímž se podílejí na regulaci intracelulárního pH a iontové homeostasy (Grappin-Botton, 2004; Lee et al., 2012). Tento mechanismus je zásadní pro prevenci intracelulární acidózy během zvýšené sekreční aktivity. Kromě elektrolytové regulace má sekrece duktálních buněk i mechanický význam, jelikož proudění sekretu pomáhá udržovat průchodnost vývodného systému a brání stagnaci trávicích enzymů, čímž podporuje jejich efektivní transport a snižuje riziko autodigestce.

Sekreční aktivita pankreatických duktálních buněk je regulována neurohumorálními podněty, které koordinují objem a složení pankreatické šťávy v závislosti na fázi trávení. Sekretin uvolňovaný z S-buněk duodena v reakci na kyselé pH chymu představuje klíčový hormonální stimulant duktální sekrece. Po navázání na specifický sekretinový receptor lokalizovaný na basolaterální membráně duktálních buněk zvyšuje hladinu cAMP, což aktivuje CFTR kanál a podporuje sekreci HCO_3^- a vody (Lee et al., 2012).

Mutace v CFTR mají vážné důsledky pro funkci duktálních buněk. Při cystické fibróze dochází k chronické pankreatitidě a poškození pankreatického parenchymu, což může vést k malabsorpci živin a pankreatogennímu diabetu. Změny v expresi CFTR byly pozorovány také při pankreatickém duktálním adenokarcinomu (PDAC), kde může snížená sekrece bikarbonátu narušit alkalické prostředí a podporovat nádorovou progresi (Lee et al., 2012).

Dalším významným regulačním faktorem je acetylcholin, který působí prostřednictvím muskarinových receptorů M3 na duktální epitel. Aktivací fosfolipasy C dochází ke zvýšení hladiny inositoltrifosfátu a následnému uvolnění Ca^{2+} z intracelulárních zásob, což rovněž stimuluje sekreci HCO_3^- a vody (Lee et al., 2012). Regulaci duktální sekrece podporují i další neuropeptidy, jako vasoaktivní intestinální peptid a peptid uvolňující gastrin, které působí synergicky s výše popsány drahami.

Homeostáza je dále udržována negativní zpětnou vazbou: zvýšená koncentrace HCO_3^- v lumen pankreatického vývodu, případně vzestup intraluminálního tlaku, inhibují další sekreci HCO_3^- prostřednictvím lokálních regulačních okruhů (Lee et al., 2012). Celkově je exokrinní sekrece pankreatu výsledkem komplexní interakce hormonálních, nervových a parakrinních signálů, které jsou přesně koordinovány v rámci trávicího cyklu.

2.1 Interakce duktálních a acinárních buněk pankreatu

Duktální buňky hrají klíčovou roli při zajištění optimálního mikroprostředí pro funkci pankreatických acinárních buněk, které produkují trávicí enzymy. Díky hlavní funkci duktálních buněk, a to sekreci velkého množství bikarbonátu a vody, dochází k naředění acinárního sekretu a jeho rychlému odtoku z pankreatu do duodena. Tento mechanismus nejen urychluje průtok sekretu pankreatickými vývody, ale také významně zvyšuje pH šťávy, což umožňuje aktivaci enzymů ve střevě a chrání je před inaktivací v kyselém prostředí.

Kromě toho duktální epitel zajišťuje průběžný odvod pankreatického exkretu z acinů, čímž zabráňuje akumulaci trávicích enzymů a předčasné aktivaci proteas v pankreatu, která by vedla k autolytickému poškození tkáně (*Hegyí et Rakonczay, 2007*). Za fyziologických podmínek jsou trypsinogen a další pankreatické proenzymy secernovány do vývodního systému pankreatu ve své neaktivní formě a následně transportovány do duodena. Aktivace těchto enzymů probíhá až v tenkém střevě, kde je trypsinogen konvertován na aktivní trypsin působením enteropeptidasy. Alkalické pH duodena, které je zajištěno sekrecí bikarbonátů z pankreatických duktálních buněk, vytváří optimální prostředí pro funkci aktivovaných enzymů. Při poruše duktální sekrece, například v důsledku obstrukce nebo chronického zánětu, dochází ke snížení produkce hydrogenuhličitanů, což vede k poklesu pH v pankreatických vývodech a ke stagnaci sekretu. Tato změna prostředí může podporovat precipitaci proteinů, ztížený odtok šťávy a za určitých podmínek i intrapankreatickou aktivaci enzymů, což přispívá k autolytickému poškození acinárních buněk a vzniku akutní či chronické pankreatitidy (*Ooi et Durie, 2016*).

2.2 Interakce duktálních buněk s mikroprostředím pankreatu

Duktální buňky pankreatu jsou součástí komplexního mikroprostředí, které zahrnuje pankreatické hvězdčité buňky (PaSC), acinární buňky, endotelové buňky, leukocyty a extracelulární matrix (ECM). Tento systém je klíčový pro fyziologickou funkci pankreatu, jako je produkce trávicích enzymů a regulace tlaku v cévách a duktech. Na druhou stranu ale hraje také zásadní roli v patologických procesech, jako jsou chronická pankreatitida či PDAC.

PaSC tvoří přibližně 4–7 % pankreatické tkáně a v klidovém stavu se vyskytují v periduktálním, perivaskulárním a periacinárním prostoru. Jsou charakteristické přítomností lipidových kapének bohatých na retinoidy a nízkou schopností proliferace a migrace.

Při poškození pankreatu dochází k jejich aktivaci, spouštěčem jsou zejména parakrinní signály, jako α a β transformující růstové faktory, destičkový růstový faktor, prozánětlivé cytokiny nebo

alkoholové metabolity. Aktivované PaSC ztrácejí retinoidové kapénky, začínají exprimovat α -hladkosvalový aktin, získávají myofibroblastický fenotyp a intenzivně proliferují. Migrují a produkují velké množství ECM proteinů, jakožto kolagenu I, III, fibronektinu a lamininu.

V kontextu PDAC tvoří aktivované PaSC podstatnou složku desmoplastické reakce, která může představovat až 80 % objemu karcinomu. Interakce PaSC s nádorovými buňkami prostřednictvím sekrece růstových faktorů podporuje růst nádoru, angiogenezi a vytváří mechanicky tuhé mikroprostředí, které omezuje účinnost chemoterapie a infiltraci imunitních buněk (*Ferdeek et Jakubowska, 2017*). Makrofágy asociované s tumorem přispívají k imunosupresivnímu prostředí potlačením aktivity cytotoxických T-lymfocytů, čímž podporují progresi nádoru (*Long et al., 2024*). Výše popsané interakce vytvářejí začarovaný kruh, který zvyšuje agresivitu PDAC a zhoršuje prognózu pacientů. Tento mechanismus umožňuje nádorovým buňkám unikat imunitnímu dohledu, podporuje progresi nádoru a přispívá k rezistenci na protinádorovou terapii.

Duktální buňky pankreatu vykazují funkční a morfologické podobnosti s duktálními buňkami jiných exokrinních žláz, jako jsou žlučové cesty (cholangiocyty) a slinné žlázy, zejména v oblasti sekrečních mechanismů a exprese transportního proteinu CFTR. Všechny tyto buňky jsou polarizované epitelové buňky tvořící jednovrstevný epitel s apikální a basolaterální membránou. Apikální membrána je vybavena mikrokly, které zvětšují povrch pro sekreci, a obsahuje CFTR kanály, jež zprostředkovávají transport chloridových a bikarbonátových iontů (*Ohana, 2015*).

Funkčně se všechny tyto buňky podílejí na sekreci alkalického roztoku bohatého na bikarbonát. Jak bylo uvedeno, v pankreatu duktální buňky alkalizují pankreatickou šťávu, aby neutralizovaly kyselý chymus v duodenu (*Ishiguro et al., 2012*). Cholangiocyty upravují složení žluči přidáním bikarbonátu, čímž chrání sliznici žlučových cest před kyselým prostředím. Duktální buňky slinných žláz také produkují bikarbonát, který neutralizuje kyseliny v ústní dutině a podporuje trávení (*Ohana, 2015*).

2.3 Odpověď duktálních buněk na stresové podmínky

Duktální buňky pankreatu jsou vystaveny různým stresovým podmínkám, jako je oxidační stres, hypoxie či zánět, které mohou ovlivnit jejich funkci a přispět k patologiím, jako je PDAC, nebo akutní pankreatitida.

Oxidační stres vzniká nadměrnou produkcí reaktivních kyslíkových částic (ROS), které mohou poškodit buněčné struktury, včetně membrán, DNA a proteinů. Při akutní pankreatitidě

duktální buňky produkují ROS v důsledku zánětlivé odpovědi, což vede k mitochondriální dysfunkci a aktivaci nekrotických drah. Duktální buňky se snaží kompenzovat oxidační stres expresí antioxidantních enzymů, jako je superoxiddismutasa 2 a katalasa, které neutralizují ROS. Při PDAC je oxidační stres chronický a podporuje karcinogenezi. ROS aktivují signální dráhy, jako je NF- κ B, která zvyšuje expresi prozánětlivých cytokinů a podporuje přežití nádorových buněk (*Pădureanu et al., 2022*).

Hypoxie je běžná v nádorovém mikroprostředí PDAC v důsledku desmoplastické reakce a omezené vaskularizace. Duktální buňky reagují na nedostatek kyslíku aktivací transkripčního faktoru indukovaného hypoxií 1 α (HIF-1 α), který reguluje expresi genů spojených s angiogenezí a buněčným přežitím. HIF-1 α zvyšuje expresi cévního endotelového růstového faktoru, což podporuje tvorbu nových cév a zásobování nádoru kyslíkem. Hypoxie zároveň působí na metabolismus duktálních buněk tím, že přesouvá jejich energetickou produkci na glykolýzu (Warburgův efekt), což umožňuje přežití v podmínkách nízkého kyslíku. Tento metabolický posun však zároveň zvyšuje produkci laktátu, což dále acidifikuje okolí nádoru a podporuje jeho invazivní chování. Kromě toho ROS poškozují DNA a vedou k mutacím v genech, jako je KRAS a zvyšují riziko neoplastické transformace (*Marciel et al., 2023*). Duktální buňky reagují na stres endoplazmatického retikula (ER) aktivací tzv. odpovědi na nesprávně složené proteiny. Tento mechanismus je zvláště důležitý v kontextu zánětlivých a nádorových procesů, kdy je syntéza proteinů v ER zvýšená (*Pădureanu et al., 2022*).

2.4 Diferenciace duktálních buněk pankreatu

Diferenciace duktálních buněk pankreatu je složitý proces, který začíná v průběhu embryogeneze a pokračuje až do postnatálního období. Vývoj jednotlivých linií je regulován složitou sítí transkripčních faktorů a signálních drah, které určují jejich finální morfologické a funkční vlastnosti.

Specifická exprese PDX1 a dalších faktorů – transkripčního faktoru SOX9 a jaderného hepatocytárního faktoru 1-beta (HNF1 β) - je v progenitorech duktálních buněk časově omezena na období mezi E9,5 a E12,5. Po tomto období se duktální buňky dále diferencují a organizují do systému vývodů, který je nezbytný pro transport trávicích enzymů. PDX1 iniciuje vývoj pankreatu a podporuje proliferaci duktálních buněk regulací pankreatického epitelu od E8.5 u modelových systémů myši, jeho absence vede k agenezi pankreatu (*Offield et al., 1996*). SOX9 udržuje duktální identitu a organizaci vývodů expresí genů jako cytokeratin CK19. Absence tohoto faktoru způsobuje hypoplasii duktálního systému. HNF1 β reguluje sekreční funkci

duktálních buněk a jeho mutace jsou spojeny s poruchami vývoje, jako je *diabetes mellitus* s časným začátkem, typ 5. HNF6 koordinuje vývoj duktálního systému a polaritu epitelu, přičemž jeho absence narušuje duktální struktury. Tyto faktory tvoří regulační síť, jejíž dysregulace může vést k pankreatitidě, nebo duktálnímu adenokarcinomu (*Pin et Fenech, 2017*).

Období sekundární tranzice je charakterizováno intenzivní proliferací a organizací epitelových buněk do tubulárních struktur, které tvoří základ budoucího duktálního systému. Klíčovou roli v určování buněčného osudu hraje Notch signalizace – její vysoká aktivita podporuje diferenciaci duktálních buněk, zatímco inhibice umožňuje vznik endokrinních buněk (*Zhu et al., 2017; Li et al., 2016*).

Od šestnáctého dne od oplodnění až do narození dochází k dalšímu zrání duktálního systému. Duktální buňky postupně získávají svůj charakteristický epitelový fenotyp a vytvářejí funkční vývodnou soustavu, která propojuje acinární buňky s hlavním pankreatickým vývodem (*Reichert et Rustgi, 2011*).

Po narození pankreatický vývodný systém dále dozrává a duktální buňky se plně specializují na sekreci bikarbonátů a transport pankreatické šťávy do duodena. Navíc získávají regenerační potenciál, což jim umožňuje sloužit jako zdroj nových buněk pro opravu pankreatické tkáně v případě poškození (*Grappin-Botton, 2004*).

Zralé buňky duktálního pankreatického epitelu pankreatu vykazují výraznou morfológickou polarizaci, která je nezbytná pro jejich fyziologickou funkci v rámci exokrinní sekrece

Na molekulární úrovni se zralé duktální buňky vyznačují expresí několika specifických markerů, především CK19, CFTR, a karbonanhydrasy. Jak bylo zmíněno výše, CFTR lokalizovaný převážně na apikální membráně zajišťuje aktivní transport chloridových a bikarbonátových iontů do lumen vývodu, čímž se podílí na alkalizaci pankreatické šťávy a ochraně sliznice duodena před působením žaludeční kyseliny. Aktivita karbonanhydrasy lokalizované intracelulárně umožňuje efektivní přeměnu oxidu uhličitého a vody na bikarbonát a protony, což představuje zásadní krok v regulaci pH pankreatického sekretu (*Kopp et al., 2011, Ohana, 2015; Reichert et Rustgi, 2011*).

2.5 Regenerativní potenciál duktálních buněk

Duktální buňky pankreatu byly dlouhou dobu považovány za výhradně sekreční epitelové buňky bez zásadního významu pro obnovu buněčné populace pankreatu. V

posledních letech však narůstá množství důkazů, které naznačují, že tyto buňky mohou za určitých podmínek vykazovat pluripotentní, nebo progenitorové regenerační vlastnosti.

Především v myších modelových organismech bylo prokázáno, že některé subpopulace duktálních buněk mohou v reakci na poškození a stresové podmínky reaktivovat vývojové dráhy a přejít do stavu buněčné plasticity. Tyto buňky jsou schopny exprese progenitorových markerů, jako jsou SOX9, HNF1 β , PDX1, které jsou běžně přítomny během embryonálního vývoje pankreatu (*Pan et Wright, 2011*).

Zvláště zajímavé jsou studie využívající linie transgenních myší, kde byla sledována plasticita duktálních buněk. Po experimentálním vyvolání poškození pankreatu (např. pankreatitidou nebo po parciální pankreatektomií) byly duktální buňky schopné diferencovat nejen do acinárních, ale i do endokrinních buněčných typů, včetně insulin produkujících beta buněk (*Kopp et al., 2011*). Tento potenciál je však v současné době považován za kontroverzní a podmíněný konkrétními experimentálními okolnostmi – především typem a stupněm poškození, nebo aktivací určitých transkripčních faktorů.

U člověka je existence podobného mechanismu méně jasná, nicméně organoidové kultury odvozené z lidských duktálních buněk naznačují, že za určitých podmínek mohou tyto buňky získat progenitorové vlastnosti a být schopny omezené diferenciaci (*Breunig et al., 2021*). Tyto poznatky mají potenciálně zásadní význam pro vývoj buněčných terapií diabetu, nebo léčbu jiných pankreatických onemocnění. Klinická aplikace je avšak zatím ve fázi preklinického výzkumu. I když přístup transdiferenciaci duktálních buněk do β -buněk představuje slibný směr v regenerativní medicíně, stále existují některé výzvy, které je třeba překonat. Hlavním problémem studií zaměřených na pankreatické progenitorové buňky a regeneraci β -buněk transdiferenciací je skutečnost, že výsledky těchto studií nejsou vždy reprodukovatelné, a proto v této oblasti výzkumu prozatím není možné dosáhnout jednoznačných závěrů. Rozdíly v pokusech na různých zvířecích modelech mohou vést k zavádějícím výsledkům, protože mechanismy udržování regenerační schopnosti buněk se mohou mezi jednotlivými druhy lišit. Přestože je lidská fyziologie podobná fyziologii hlodavců a primátů, existují určité rozdíly, které mohou ovlivnit přenos výsledků zvířecích studií na člověka. Tyto rozdíly mohou zahrnovat například odlišnosti v regulačních mechanismech, nebo ve způsobu regenerace pankreatu, což činí přenos výsledků na lidskou biologii složitější (*Kim et Lee, 2016*).

2.6 Buněčná smrt duktálních buněk pankreatu

Buněčná smrt je důležitým procesem, který hraje roli jak ve fyziologickém vývoji pankreatu, tak v patologických stavech, jako je pankreatitida či pankreatický karcinom. Duktální buňky podléhají typům buněčné smrti v závislosti na typu poškození nebo signálních drahách, které jsou aktivovány. Celý proces je regulován komplexními signálními mechanismy, které zahrnují vnitřní buněčné signály i vnější faktory, jakožto zánětlivé mediátory a změny v mikroprostředí.

Apoptóza je programovaný proces buněčné smrti, nezbytný pro udržení tkáňové homeostázy a eliminaci poškozených nebo nepotřebných buněk. Tento proces je řízen několika signálními drahami, mezi které patří například Fas/FasL dráha (receptor smrti Fas – *CD95*, *Apo-1* – a jeho ligand FasL), mitochondriální dráha a signální mechanismy vycházející z ER.

Jedním z hlavních mechanismů apoptózy je Fas/FasL signální dráha. Fas je transmembránový receptor exprimovaný na povrchu duktálních buněk. Po navázání Fas ligandu dochází k aktivaci kaspasové kaskády prostřednictvím adaptorového proteinu obsahujícího doménu smrti asociovanou s receptorem Fas (FADD), což následně vede k aktivaci efektorových kaspas a ke spuštění apoptózy. Aktivace této dráhy může být indukována zánětlivými cytokiny nebo poškozením DNA a představuje tak důležitý mechanismus udržování homeostázy a obrany před maligní transformací (*Zhang et al., 1998*).

Dalším zásadním apoptotickým mechanismem je mitochondriálně zprostředkovaná dráha, která reaguje na buněčný stres. V důsledku oxidačního stresu nebo jiných metabolických poruch může dojít k permeabilizaci mitochondriální membrány a uvolnění cytochromu C. Ten aktivuje apoptozomový komplex, čímž se opět spouští kaspasová kaskáda vedoucí k apoptóze (*Hamacher et al., 2008*).

Endoplasmatické retikulum hraje klíčovou roli v syntéze a správném skládání proteinů. Nahromadění chybně složených proteinů vede k aktivaci odpovědi na nesprávně složené proteiny, která se snaží obnovit proteostatickou rovnováhu. Tato odpověď je zprostředkovaná třemi hlavními signálními větvemi: IRE1, PERK a ATF6. Dráhy společně snižují proteinovou zátěž v ER, zpomalují translaci, aktivují transkripci chaperonů a podporují přežití buňky.

Pokud však buněčný stres přetrvává a kompenzační mechanismy selžou, odpověď může přejít z ochranné do proapoptotické fáze aktivací signálních drah vedoucích k buněčné apoptóze (*Namba et Kodama, 2015*).

Nekróza probíhá neprogramovaně, nekontrolovatelně a jedná se o závažnou patologii, která může být iniciována různými agresivními stimuly, včetně ischemie, toxických látek,

obstrukce vývodu, nebo v rámci akutní pankreatitidy. Duktální epitel je za fyziologických podmínek chráněn před autodigescí pankreatickými enzymy právě díky produkci bikarbonátu a mukózní bariérou. Pokud však dojde k poruše iontové homeostázy, např. při dysfunkci CFTR nebo při obstrukci pankreatického vývodu, může nastat intracelulární akumulace iontů, ztráta membránového potenciálu, acidifikace cytoplasmy a následná buněčná smrt formou nekrózy (Hegyí et Rakonczay, 2007; Mihoc et al., 2024).

Duktální buňky pankreatu jsou ve srovnání s acinárními buňkami méně citlivé na poškození způsobené předčasně aktivovanými zymogeny (např. trypsinogenem). Přesto v experimentálních modelech AP dochází k nekróze duktálních buněk, což má významné důsledky. Nekrotické duktální buňky uvolňují prozánětlivé mediátory, které zesilují zánětlivou reakci, přispívají k tvorbě edému a podporují progresi systémové zánětlivé odpovědi. U pokročilých stavů může dojít k rozsáhlé duktální destrukci, která narušuje drenáž enzymů a zhoršuje průběh pankreatitidy. Navíc chronicky opakovaný inzult může vést ke zhojení fibrózou a periduktálním zánětlivým infiltrátem, což přispívá k postupné ztrátě exokrinní funkce a k riziku rozvoje neplasie. Histologicky je nekrosa duktálních buněk charakterizována ztrátou buněčných hranic, karyolýzou, cytoplasmatickou eosinofilií a případně přítomností detritu (zbytky odumřelých buněk) v lumen vývodu (Cosen-Binker et Gaisano, 2007).

3. Duktální adenokarcinom pankreatu

Různé typy karcinomů sdílejí určité charakteristické rysy, avšak každý nádorový typ je unikátní z hlediska svého původu a vývojových mechanismů. Klíčovým aspektem karcinogeneze je abnormální aktivace vývojových signálních drah, které jsou běžně aktivní během ontogeneze specifických buněčných populací (Hannah et Weinberg, 2000). Obecně se předpokládá, že molekulární děje vedoucí k nádorové transformaci se liší nejen podle typu tkáně, ale také v závislosti na konkrétním buněčném typu v rámci jednoho orgánu.

Mnoho poznatků o vzniku pankreatického adenokarcinomu bylo získáno usilovným studiem fyziologického vývoje exokrinního pankreatu. Použitím různých technik, především technologie značení linií, byly popsány morfogenní a genetické děje podílející se na tvorbě pankreatické tkáně.

Adenokarcinom vycházející z duktálních buněk je nejčastějším maligním nádorem tohoto orgánu, tvoří přibližně 90 % všech případů rakoviny pankreatu (Ryska et al., 2015; Schavkat et al., 2020). Zbývající podíl připadá na vzácné primární nádory, cystické nádory s

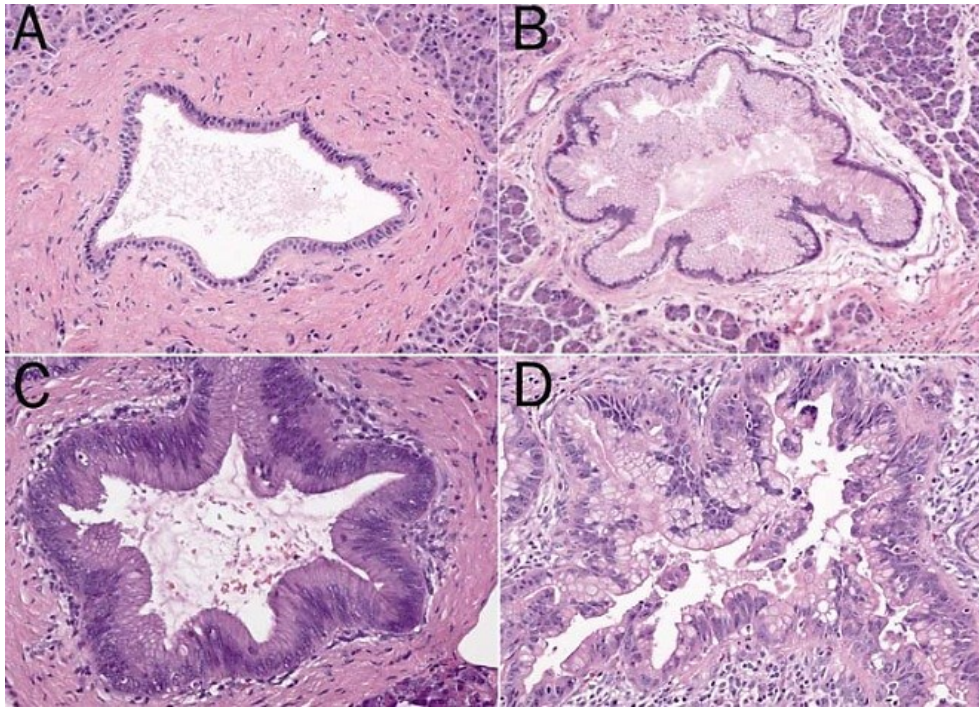
potenciálem maligního zvratu, neuroendokrinní tumory a sekundární metastatická ložiska pocházející z jiných nádorových onemocnění. Toto onemocnění je nutné chápat jako systémovou chorobu, nikoli pouze jako lokální nádorové postižení. Neoplastická transformace pankreatických duktálních buněk je výsledkem genetických mutací, chronického zánětu a změn v signálních drahách, které vedou k neoplastickému růstu a invazivitě karcinomu.

V době diagnózy se u značné části pacientů objevují známky pokročilého onemocnění. Přibližně třetina nemocných má metastázy v játrech, další třetina vykazuje postižení lymfatických uzlin a u poloviny pacientů je přítomna angioinvazivita, tedy šíření nádoru do cév. U desetiny nemocných dochází k diseminaci nádorových buněk do peritonea. Duktální adenokarcinom se nešíří pouze lymfatickými cestami, ale také invazí nádorových buněk podél nervových vláken. Tato vlastnost přispívá k jeho agresivnímu růstu a špatné prognóze pacientů (Ryska *et al.*, 2015).

3.1 Mechanismy transformace duktálních buněk pankreatu

Nejvýznamnějším faktorem podílejícím se na transformaci duktálních buněk v nádorové buňky je mutace v onkogenu KRAS, která je přítomná u více než 90 % případů PDAC (Kanda *et al.*, 2012). Aktivace KRAS vede k nekontrolované proliferaci, zvýšené odolnosti vůči apoptose a změnám v mikroprostředí pankreatické tkáně. Další mutace v proteinech p53, CDKN2A a SMAD4 přispívají k progresi karcinomu a jeho invazivnímu chování (Hezel *et al.*, 2006).

Jedním z klíčových procesů při karcinogenezi je pankreatická intraepiteliální neoplasie (PanIN), která představuje prekursorovou lézi vedoucí k PDAC. Duktální buňky vystavené dlouhodobému zánětu a genetickým změnám mohou postupně získat dysplastické rysy a přejít z normálního epitelu přes nízkostupňové PanIN léze až k invazivnímu adenokarcinomu (Obr. 7) (Hruban *et al.*, 2008).



Obrázek 7: Histologický vývoj pankreatického duktálního adenokarcinomu (HE barvení) (A) Histologie fyziologických duktů. (B-D) PanIN: V PanIN-1 jsou jádra jednotná a basalně orientovaná (B). Jádra v PanIN-2 jsou o něco větší, basofilnější a dochází k určité ztrátě nukleární polarity (C). Výrazný jaderný pleomorfismus v PanIN-3 (D) (Hruban et al., 2008).

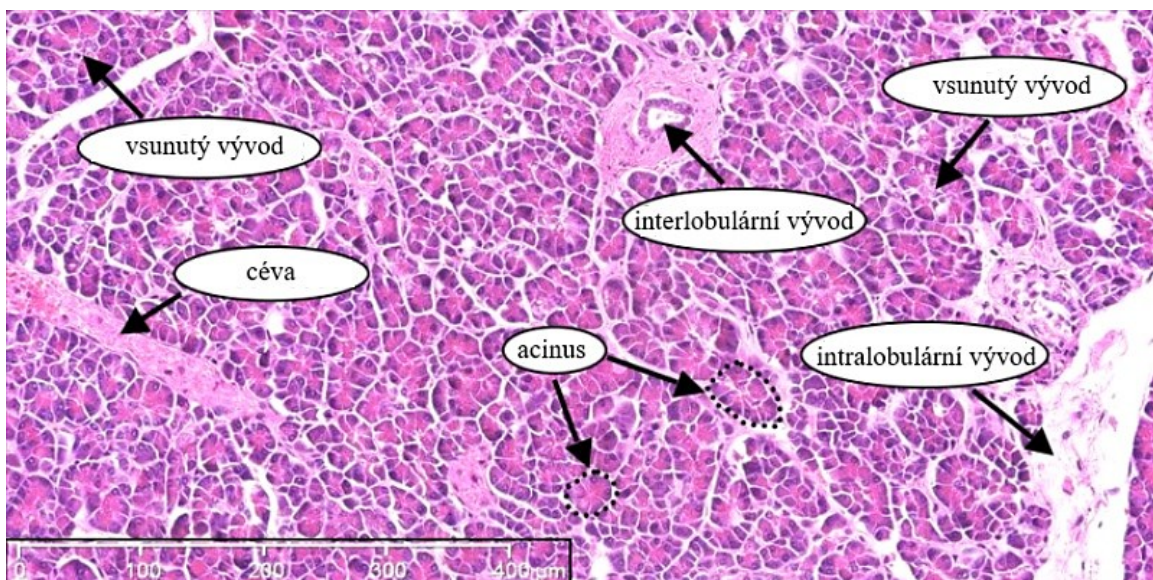
3.2 Klinické projevy a diagnostika

PDAC se projevuje převážně nespecifickými příznaky. Patří sem bolest břicha často vystřelující do zad, která vzniká infiltrací tumorových buněk do nervových pletení pankreatu. Běžné jsou také spontánní ztráta tělesné hmotnosti, nechutenství a *nausea*. U nádorů v oblasti hlavy pankreatu je typická obstrukční žloutenka způsobená zablokováním žlučového. Dalšími častými projevy jsou nově vzniklý *diabetes mellitus* a příznaky pankreatické insuficience (steatorea, malabsorpce). Celkově nízká specifita symptomatologie PDAC tak často vede k opožděné diagnostice (Chen et al., 2016). Diagnostika PDAC kombinuje zobrazovací metody a laboratorní testy. Metodou první volby je kontrastní CT vyšetření případně MRI s cholangiopankreatikografií, které dokáže lokalizovat tumor a posoudit jeho resekabilitu. Abdominální sonografie je snadno dostupná, ale citlivější je CT/MRI. Bioptické potvrzení lze získat endosonograficky vedenou biopsií. V krevním séru se rutinně stanovuje nádorový marker karbohydrátový antigen CA 19-9, tedy forma sialylovaného Lewis X antigenu. Tento antigen hraje klíčovou roli při zánětu tím, že umožňuje vazbu leukocytů na endotelové buňky prostřednictvím E-selektinu, což je nezbytné pro jejich migraci do tkání během imunitní odpovědi (Kawarada et al., 2000).

U symptomatických pacientů s PDAC dosahuje senzitivita tohoto markeru přibližně 80–90 %. Je však důležité poznamenat, že zvýšené hladiny CA 19-9 mohou být zaznamenány i u jiných patologických stavů, zejména při obstrukční cholestáze. Z tohoto důvodu je před interpretací hladiny CA 19-9 doporučeno provést biliární drenáž, aby nedošlo k falešné pozitivitě. Diagnostický algoritmus proto vyžaduje komplexní přístup zahrnující propojení zobrazovacích metod, sérologických parametrů a histopatologického ověření malignity (Tempero et al., 2021).

4.3 Histologická diagnostika a imunohistochemie

Základní histologickou metodou pro vyšetření pankreatických lézí je barvení hematoxylin-eosinem (HE), které umožňuje orientační posouzení změn tkáňových struktur a cytologických znaků buněk (Obr. 8).



Obrázek 8: Histologie fyziologického řezu exokrinního pankreatu (HE barvení) (Della, 2011, upraveno).

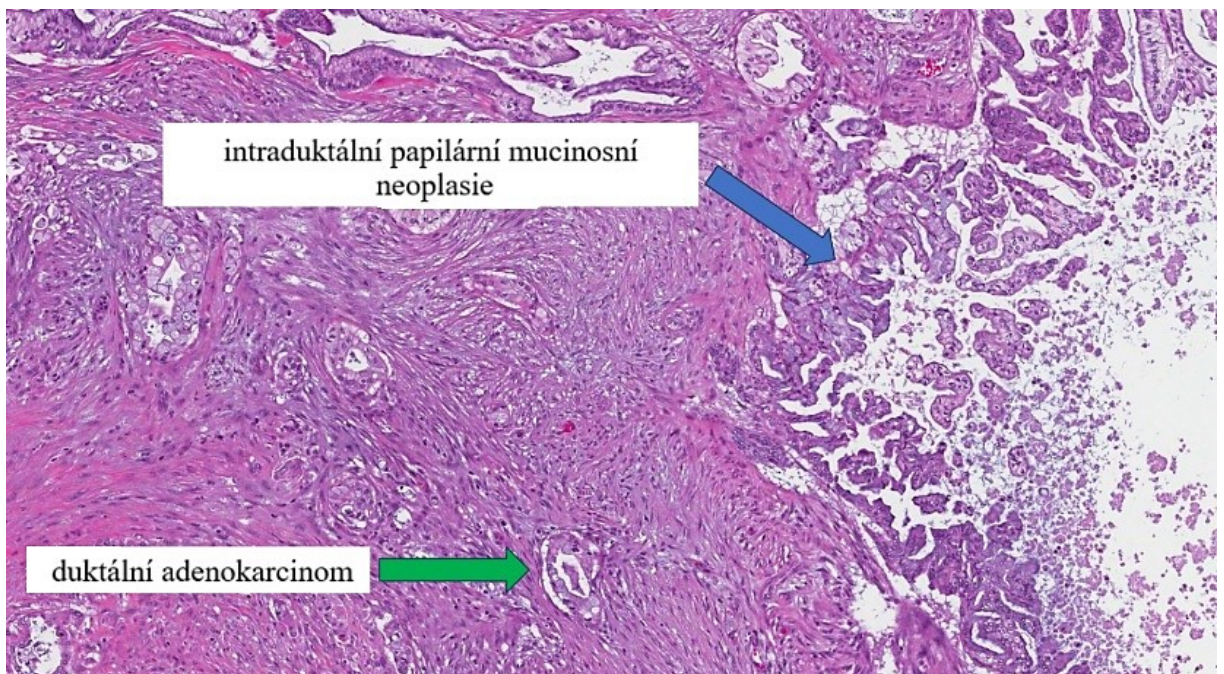
Pro upřesnění diagnózy, a to zejména k odlišení benigních a maligních duktálních proliferací, se rutinně využívá imunohistochemické barvení. Duktální buňky pankreatu typicky exprimují CK7 a CK19, které slouží jako markery epitelového původu vývodového systému. Pozitivita těchto cytokeratinů potvrzuje duktální diferenciaci i u nádorových buněk (Hruban et al., 2008).

Dalším často využívaným markerem je membránový mucin MUC1, který se za normálních okolností nachází na apikální membráně vývodových buněk. V případě PDAC je jeho exprese často výrazně zvýšená a difusní. Kromě MUC1 dochází v průběhu neoplastické

transformace ke zvýšení exprese i dalších mucinů, zejména MUC4 a MUC5AC, přičemž tyto muciny se podílejí na tvorbě viskózního hlenu, podporují proliferaci a invazivitu nádorových buněk a přispívají k rezistenci vůči apoptose. Exprese těchto mucinů koreluje s pokročilým stadiem PanIN lézí a rozvojem PDAC. Naopak exprese mucinu MUC2, typického pro intestinální epitely, je ve zdravém pankreatickém duktálním epitelu i v PDAC běžně negativní, což jej činí užitečným markerem při diferenciální diagnostice intestinálního versus pankreatobiliárního typu neoplasií (*Rachagani et al., 2012*).

Histologicky se invazivní PDAC projevuje nepravidelnými, dyskohezivními žlázkami s významnou nukleární atypií, pleomorfismem jader, ztrátou polaritu a mitotickou aktivitou. Nádorové struktury jsou obklopeny výraznou desmoplastickou stromální reakcí, která je tvořena kolagenem, aktivovanými fibroblasty a často dominuje nad objemem nádorových buněk. Typická je rovněž přítomnost perineurální invaze a nepravidelný růst do okolní parenchymatózní tkáně (*Hruban et al., 2008*).

Ačkoli je PDAC nejzávažnějším onemocněním spojeným s duktálními buňkami pankreatu, tyto buňky hrají roli i v dalších patologických stavech. Intraduktální papilární mucinózní neoplasie (IPMN) je cystická léze vycházející právě z duktálních buněk pankreatu (Obr. 9).



Obrázek 9: Histologie prekancerózní léze a karcinomu pankreatických duktů (HE barvení) (*Knapp et Wasserman, 2023, upraveno*).

Intraduktální papilární mucinózní neoplasie je charakterizována nadprodukcí mucinu a tvorbou papilárních struktur ve vývodném systému. Může postihovat hlavní pankreatický vývod nebo vedlejší vývody a představuje předstádium PDAC, i když s nižší incidencí než PanIN. Duktální buňky v IPMN exprimují muciny, zejména MUC2, což je odlišuje od PDAC, kde dominuje MUC1. Diagnostika IPMN zahrnuje zobrazovací metody, jako je MRI s cholangiopankreatikografií, která umožňuje vizualizaci cyst a dilataci vývodů. Riziko maligní transformace závisí na typu IPMN. Pokud je postihnutý hlavní pankreatický vývod, hrozí zvrhnutí v maligní transformaci. Duktální buňky v IPMN vykazují dysplastické změny, které jsou poháněny mutacemi v genech KRAS a GNAS, což vede k nekontrolované proliferaci a mucinózní sekreci. Tato patologie zdůrazňuje roli duktálních buněk jako potenciálního zdroje neoplastických lézí (*Adsay et al., 2016; Tanaka, 2015*).

Autoimunitní pankreatitida (AIP) je chronické zánětlivé onemocnění pankreatu, při kterém duktální buňky interagují s imunitním systémem. AIP je charakterizována infiltrací lymfocytů a plazmatických buněk. Duktální buňky jsou ovlivněny zánětlivým prostředím, což vede k narušení jejich sekreční funkce, zejména produkce bikarbonátu. Tato dysfunkce způsobuje sníženou alkalizaci pankreatické šťávy, což může vést k obstrukci vývodů a zánětlivým změnám v parenchymu. Histologicky jsou u AIP patrné stenózy pankreatických vývodů a periduktální fibróza, což naznačuje, že duktální buňky jsou primárním cílem autoimunitní odpovědi (*Hart et al., 2004*).

Dysfunkce duktálních buněk může vést k metabolickým poruchám díky dysfunkci trávení a vstřebávání živin. Při obstrukci pankreatických vývodů dochází k nedostatečnému transportu pankreatické šťávy do duodena, což způsobuje malabsorpci tuků a sacharidů. Klinickým projevem je steatorea, úbytek hmotnosti a nedostatek vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K). Kromě toho dysfunkce duktálních buněk může nepřímo ovlivnit endokrinní funkci pankreatu tím, že zánět či fibróza narušují interakce mezi duktálními a endokrinními buňkami.

4. Směry výzkumu duktálních buněk pankreatu

Výzkum duktálních buněk pankreatu za poslední desetiletí přinesl významné poznatky o jejich vývoji, funkci a roli v patologiích. Přesto zůstává řada otázek otevřených, zejména v oblasti jejich plasticity, regeneračního potenciálu a využití v klinické praxi. Jednou z hlavních otázek zůstává míra plasticity duktálních buněk a jejich schopnost diferencovat se na jiné buněčné typy, zejména β -buňky. Zatímco myší modely ukazují, že duktální buňky mohou za určitých podmínek získat endokrinní fenotyp, u lidí jsou tyto mechanismy méně jasné (*Kopp et*

al., 2011). Budoucí výzkum by se měl zaměřit na identifikaci specifických signálních drah (např. Notch) a transkripčních faktorů, které tuto plasticitu řídí, a na jejich aktivaci v lidských buňkách. Technologie single-cell RNA sekvenování (scRNA-seq) nabízí možnost odhalit heterogenitu duktálních buněk a identifikovat subpopulace s vyšším regeneračním potenciálem. Duktální buňky v PDAC vykazují různé transkripční profily, což by mohlo být využito k predikci odpovědi na terapii. ScRNA-seq může také pomoci identifikovat markery progenitorových duktálních buněk, které by mohly být cílem regeneračních terapií (*Peng et al., 2021*).

Duktální buňky by mohly být využity v personalizované medicíně, zejména při léčbě PDAC. Organoidy derivované z duktálních buněk pacientů mohou sloužit k testování citlivosti nádoru na různé chemoterapeutické režimy (*Breunig et al., 2021*). Kromě toho by scRNA-seq mohlo pomoci identifikovat specifické mutace v duktálních buňkách, což by umožnilo vývoj cílených terapií, jako jsou inhibitory KRAS nebo imunoterapie zaměřené na makrofágy asociované tumorem (*Long et al., 2024*).

ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo podrobně popsat pankreatické duktální epiteliální buňky, především jejich fyziologii a spojitost s pankreatickým duktálním adenokarcinomem.

Duktální buňky pankreatu představují funkčně i morfologicky specifickou součást exokrinní části pankreatu. Vystýlají vnitřní povrch vývodného systému a podílejí se na transportu a úpravě pankreatické šťávy. Jejich hlavní fyziologickou funkcí je sekrece bikarbonátových iontů, která je nezbytná pro neutralizaci žaludeční kyseliny v duodenu, zajištění optimálního prostředí pro působení trávicích enzymů a ochranu pankreatické tkáně před autodigesí. Tato sekrece je řízena složitými hormonálními a nervovými mechanismy, přičemž klíčovou roli hrají hormony jako sekretin a cholecystokinin, stejně jako parasympatická inervace prostřednictvím bloudivého nervu.

Na buněčné úrovni jsou duktální buňky charakteristické expresí specializovaných iontových transportérů, především CFTR kanálu, který umožňuje efektivní výměnu chloridových a bikarbonátových iontů. Metabolická aktivita těchto buněk je vysoká a odráží jejich významnou roli v udržování elektrolytové a acidobazické rovnováhy v duktálním systému. Z hlediska morfologie se duktální epitel mění v závislosti na velikosti vývodu – od kubického u menších intralobulárních duktů po cylindrický u interlobulárních struktur, s odlišnou mírou inervace, vaskularizace a vazivové opory.

Vývojově pocházejí duktální buňky z multipotentních pankreatických progenitorových buněk, které v průběhu embryogeneze diferencují na acinární, duktální a endokrinní linie. Významně se na tomto procesu podílejí transkripční faktory jako PDX1, HNF1 β a SOX9. U dospělého jedince jsou duktální buňky relativně stabilní, avšak experimentální modely ukazují, že některé subpopulace si uchovávají schopnost proliferace a případné transdiferenciace. Za určitých podmínek, například při poranění tkáně, expozici stresovým faktorům nebo umělé stimulaci in vitro, byly pozorovány známky regenerace nebo přechodu duktálních buněk v jiné tvůzkumu v kontextu regenerativní medicíny a potenciální léčby *diabetes mellitus*.

Význam duktálních buněk je zásadní i z hlediska patologie. Právě z těchto buněk vzniká nejčastější typ maligního nádoru pankreatu – pankreatický duktální adenokarcinom. Agresivní nádor je charakterizován časnou invazí, metastázemi a rezistencí k léčbě. Patogeneze zahrnuje postupnou akumulaci genetických a epigenetických změn, včetně mutací v genech KRAS, které ovlivňují proliferaci, apoptózu a buněčnou diferenciaci. Duktální buňky se tak pod vlivem mutací, chronického zánětu a narušené interakce s mikroprostředím mění v neoplastické a rozvíjí se maligní fenotyp.

Znalost anatomických, histologických a fyziologických charakteristik duktálních buněk je proto nezbytná nejen pro pochopení normální funkce pankreatu, ale i pro porozumění mechanismům vedoucím k jeho selhání a maligní transformaci. V kontextu současného výzkumu, s ohledem na regenerační schopnosti pankreatické tkáně, se duktální buňky pankreatu ukazují jako klíčový prvek s potenciálním přesahem do klinické praxe.

POUŽITÁ LITERATURA

1. ADSAY V, MINO-KENUDSON M, FURUKAWA T, BASTURK O, ZAMBONI G ET AL: Pathologic Evaluation and Reporting of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas and Other Tumoral Intraepithelial Neoplasms of Pancreatobiliary Tract. *Annals of Surgery*. **2016**, roč. 263, č. 1, s. 162-177. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001173.
2. BALKO J, TONAR Z, VARGA I: *Memorix histologie*. 2. vydání. Praha: Triton, **2017**. 529 s. 288-289, 495. ISBN 978-80-7553-249-7.
3. BEER RL, PARSONS MJ, ROVIRA M: Centroacinar cells: At the center of pancreas regeneration. *Developmental Biology*. **2016**, roč. 413, č. 1, s. 8-15. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.02.027.
4. BREUNIG M, MERKLE J, WAGNER M, MELZER MK, BARTH TFE ET AL: Modeling plasticity and dysplasia of pancreatic ductal organoids derived from human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. **2021**, roč. 28, č. 6, s. 1105-1124.e19. DOI: 10.1016/j.stem.2021.03.005.
5. BURKE ZD, THOWFEEQU S, PERAN M, TOSH D: Stem cells in the adult pancreas and liver. *Biochemical Journal*. 2007, roč. 404, č. 2, s. 169-178. DOI: 10.1042/BJ20070167.
6. COSEN-BINKER LI, GAISANO HY: Recent insights into the cellular mechanisms of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Gastroenterology*. **2007**, roč. 21, č. 1, s. 19-24. DOI: 10.1155/2007/930424.
7. ČIHÁK R, GRIM M: *Anatomie*. Praha: Grada, **2011**. s. 119-127, s. 409 – 410. ISBN 978-80-2473-817-8.
8. DIMITRIOU I, KATSOURAKIS A, NIKOLAIDOU E, NOUSSIOS G: The Main Anatomical Variations of the Pancreatic Duct System: Review of the Literature and Its Importance in Surgical Practice. *Journal of Clinical Medicine Research*. **2018**, roč. 10, č. 5, s. 370-375. DOI: 10.14740/jocmr3344w.
9. EDLUND H: Developmental biology of the pancreas. Online. *Diabetes*. **2001**, roč. 50, č. suppl_1. DOI: 10.2337/diabetes.50.2007.S5.
10. FERDEK PE, JAKUBOWSKA MA: Biology of pancreatic stellate cells—more than just pancreatic cancer. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. **2017**, roč. 469, č. 9, s. 1039-1050. DOI: 10.1007/s00424-017-1968-0.
11. FREEMAN AJ, OOI CHY: Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. **2017**, roč. 16, s. S79-S86. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.07.004.

12. GARTNER LP: Textbook of histology. Fifth edition. Philadelphia: Elsevier, **2021**. s.438-444. ISBN 978-0-323-67272-6.
13. GIBSON-CORLEY KN, MEYERHOLZ DK, ENGELHARDT JF: Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *The Journal of Pathology*. **2016**, roč. 238, č. 2, s. 311-320. DOI: 10.1002/path.4634.
14. GRAPIN-BOTTON A: Ductal cells of the pancreas. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2005, roč. 37, č. 3, s. 504-510. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.07.010.
15. HAMACHER R, SCHMID RM, SAUR D, SCHNEIDER G: Apoptotic pathways in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Molecular Cancer*. **2008**, roč. 7, č. 1. DOI: 10.1186/1476-4598-7-64.
16. HANAHAN D, WEINBERG RA: The Hallmarks of Cancer. *Cell*. **2000**, roč. 100, č. 1, s. 57-70. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
17. HART PA, ZEN Y, CHARI ST: Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*. **2015**, roč. 149, č. 1, s. 39-51. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.010
18. HEGYI P, RAKONCZAY Z: The inhibitory pathways of pancreatic ductal bicarbonate secretion. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. **2007**, roč. 39, č. 1, s. 25-30. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.011.
19. HEZEL AF, KIMMELMAN AC, STANGER BZ, BARDEESY N, DEPINHO RA: Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes & Development*, **2006**, 20:1218–124. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.042.
20. HRUBAN RH, MAITRA A, GOGGINS M: Update on Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. **2008**, roč. 1, s. 307-312. Dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2480542/pdf/ijcep0001-0306.pdf> (31.3.2025)
21. <https://histologyblog.com/2011/10/22/histoquarterly-pancreas/> (30.3.2025).
22. <https://www.britannica.com/science/pancreas> (30.3.2025).
23. <https://www.mypathologyreport.ca/diagnosis-library/intraductal-pancreatic-mucinous-neoplasm-ipmn/> (19.5.2025).
24. CHEN X, ZEH HJ, KANG R, KROEMER G, TANG D: Cell death in pancreatic cancer: from pathogenesis to therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. **2021**, roč. 18, č. 11, s. 804-823. DOI: 10.1038/s41575-021-00486-6.

25. ISHIGURO H, AKIKO Y, MIYUKI N: Physiology and pathophysiology of bicarbonate secretion by pancreatic duct epithelium. National Library of Medicine. **2012**. Dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4831246/> (31.12.2024).
26. JAMIESON JD, PALADE GE: Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell. *The Journal of Cell Biology*. **1967**, roč. 34, č. 2, s. 577-596. DOI: /10.1083/jcb.34.2.577.
27. KANDA M, MATTHAEI H, WU J, HONG SM, YU J ET AL: Presence of Somatic Mutations in Most Early-Stage Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *Gastroenterology*. **2012**, roč. 142, č. 4, s. 730-733.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.042.
28. KAWARADA Y, ISHIKURA H, KISHIMOTO T, KATO H, YANO T ET AL: The Role of Sialylated Lewis Antigens on Hematogeneous Metastases of Human Pancreas Carcinoma Cell Lines in vivo. *Pathology - Research and Practice*. **2000**, roč. 196, č. 4, s. 259-263. DOI: 10.1016/S0344-0338(00)80075-8.
29. KIM HS, LEE MK: B-Cell regeneration through the transdifferentiation of pancreatic cells: Pancreatic progenitor cells in the pancreas. *Journal of Diabetes Investigation*. **2016**, roč. 7, č. 3, s. 286-296. DOI: 10.1111/jdi.12475.
30. KOPP JL, VON FIGURA G, MAYES E, LIU FF, DUBOIS CL ET AL: Identification of Sox9-Dependent Acinar-to-Ductal Reprogramming as the Principal Mechanism for Initiation of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. **2012**, roč. 22, č. 6, s. 737-750. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.10.025.
31. LEE MG, OHANA E, PARK HW, YANG D, MUALLEM S: Molecular Mechanism of Pancreatic and Salivary Gland Fluid and HCO₃ – Secretion. *Physiological Reviews*. **2012**, roč. 92, č. 1, s. 39-74. DOI: 10.1152/physrev.00011.2011.
32. LI XY, ZHAI WJ, TENG CB: Notch Signaling in Pancreatic Development. *International Journal of Molecular Sciences*. **2016**, roč. 17, č. 1. DOI: 10.3390/ijms17010048.
33. LONG SA, AMPARO AM, GOODHART G, AHMAD SA, WATERS AM: Evaluation of KRAS inhibitor-directed therapies for pancreatic cancer treatment. *Frontiers in Oncology*. **2024**, roč. 14. DOI: 10.3389/fonc.2024.1402128.
34. MARCIEL MP, HALDAR B, HWANG J, BHALERAO N, BELLIS SL: Role of tumor cell sialylation in pancreatic cancer progression. In: *Novel Methods and Pathways in Cancer Glycobiology Research. Advances in Cancer Research*. Elsevier, **2023**, s. 123-155. ISBN 9780323991773. DOI: 10.1016/bs.acr.2022.07.003.

35. MIHOC T, LATCU SC, SECASAN CC, DEMA V, CUMPANAS, AA ET AL: Pancreatic Morphology, Immunology, and the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Biomedicines*. **2024**, roč. 12, č. 11. s. 38. DOI: 10.3390/biomedicines12112627.
36. NAMBA T, KODAMA R: Avarol Induces Apoptosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells by Activating PERK–eIF2 α –CHOP Signaling. *Marine Drugs*. **2015**, roč. 13, č. 4, s. 2376-2389. DOI: 10.3390/md13042376.
37. OFFIELD MF, JETTON TL, LABOSKY PA, RAY M, STEIN RW ET AL: PDX-1 is required for pancreatic outgrowth and differentiation of the rostral duodenum. *Development*. **1996**, roč. 122, č. 3, s. 983-995. DOI: 10.1242/dev.122.3.983.
38. OHANA, E: Transepithelial ion transport across duct cells of the salivary gland. *Oral Diseases*. **2015**, roč. 21, č. 7, s. 826-835. DOI: 10.1111/odi.12201.
39. OMARY MB, LUGEA A, LOWE AW, PANDOL SJ: The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *Journal of Clinical Investigation*. **2007**, roč. 117, č. 1, s. 50-59. DOI: 10.1172/JCI30082.
40. OOI CY, DURIE PT: Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. **2016**, roč. 13, č. 3, s. 175-185. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.226.
41. PĂDUREANU V, FLORESCUD, PĂDUREANU R, AGHEN A, GHEONEA DET AL: Role of antioxidants and oxidative stress in the evolution of acute pancreatitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. **2022**, roč. 23, č. 3. DOI: 10.3892/etm.2022.11120.
42. PAN FC, WRIGHT C: Pancreas organogenesis: From bud to plexus to gland. *Developmental Dynamics*. **2011**, roč. 240, č. 3, s. 530-565. DOI: 10.1002/dvdy.22584.
43. PENG J, SUN BF, CHEN CY, ZHOU JY, CHEN YS ET AL: Single-cell RNA-seq highlights intra-tumoral heterogeneity and malignant progression in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell Research*. **2019**, roč. 29, č. 9, s. 725-738. DOI: 10.1038/s41422-019-0195-y.
44. PIN CL, FENECH M: Development of the Pancreas. Online. London. University of Western Ontario, **2020**. Dostupné z: <https://pancreapedia.org/node/9823>.
45. RACHAGANI S, TORRES MP, KUMAR S, HARIDAS D, BAINE M ET AL: Mucin (Muc) expression during pancreatic cancer progression in spontaneous mouse model: potential implications for diagnosis and therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. **2012**, roč. 5, č. 1. DOI: 10.1186/1756-8722-5-68.

46. REICHERT M, RUSTGI AK: Pancreatic ductal cells in development, regeneration, and neoplasia. *The Journal of Clinical Investigation*. **2011**, roč. 121, č. 12, s. 8. Dostupné z: https://www.jci.org/articles/view/57131/pdf?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTEAAR3mg8YgM4ESwvZQHLwsecuPh0cvKxrW2fL2XWp5Mc06ENLNzw70piNvMhU_aem_InHh_PSddp8Dr87VtPdIgg. (30.3.2025).
47. RHIM AD, STANGER BZ: Molecular Biology of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Progression. In: *Development, Differentiation and Disease of the Para-Alimentary Tract. Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier, **2010**, s. 41-78. DOI: 10.1016/B978-0-12-385233-5.00002-7.
48. RYSKA M, PAROBKOVÁ H, ZÁRUBA P, PETRUŽELKA L: Pokročilý karcinom pankreatu. *Onkologie*. **2015**, roč. 9, č. 6, s. 264-267. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2015/06/02.pdf>. (31.3.2025).
49. SAKATA N, YOSHIMATSU G, KODAMA S. Development and Characteristics of Pancreatic Epsilon Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. **2019**, roč. 20, č. 8. DOI: 10.3390/ijms20081867.
50. SCHAWKAT K, MANNING MA, GLICKMAN JN, MORTELE KJ: Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants: Pearls and Perils. *RadioGraphics*. **2020**, roč. 40, č. 5, s. 1219-1239. DOI: 10.1148/rg.2020190184.
51. SILBERNAGL S, DESPOPOULOS AS: Atlas fyziologie člověka: 186 barevných tabulí. 6. vydání. Praha: Grada Publishing, **2004**. 448 s. s. 282,284. ISBN 80-247-0630-X.
52. SU SB, ALKAADE S, TAYLOR JR: Radiopaedia.org. *World Journal of Gastroenterology*. **2005**, roč. 21, č. 14, article 115, s. 230-235. DOI: 10.53347/rID-18365.
53. TANAKA M: International consensus on the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Annals of Translational Medicine*. **2015**, roč. 3, č. 19, s. 1-5. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.09.
54. TEMPERO MA, MALAFA MP, AL-HAWARY M, BEHRMAN SW, BENSON, AB AL ET AL: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. **2021**, roč. 19, č. 4, s. 439-457. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0017.
55. VILLASENOR A, CHONG DC, HENKEMEYER: Epithelial dynamics of pancreatic branching morphogenesis. *Development*. **2010**, roč. 137, č. 24, s. 4295-4305. DOI: 10.1242/dev.052993.

56. ZHANG J, CADO D, CHEN A, KABRA NH, WINOTO A: Fas-mediated apoptosis and activation-induced T-cell proliferation are defective in mice lacking FADD/Mort1. *Nature*. **1998**, roč. 392, č. 6673, s. 296-300. DOI: 10.1038/32681.
57. ZHU Y, LIU Q, ZHOU Z, IKEDA Y: PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem Cell Research & Therapy*. **2017**, roč. 8, č. 1. DOI: 10.1186/s13287-017-0694-z.