

## Abstrakt

Onemocnění *Diabetes mellitus* postihuje téměř 300 miliónů lidí na světě. K rozvoji diabetu dochází dysfunkcí nebo snížením počtu inzulín produkujících  $\beta$ -buněk, které jsou součástí endokrinního pankreatu. Z toho důvodu je důležité pochopení vývoje a funkce endokrinních buněk pankreatu. Práce vychází z hypotézy, že transkripční faktor NEUROD1 je klíčový faktor pro vývoj pankreatu a pro následné udržení funkce endokrinní tkáně. Pro studium role tohoto transkripčního faktoru ve vývoji a funkci pankreatu byl pomocí Cre-loxP systému vytvořen myší model s tkáňově specifickou delecí *Neurod1* v *Isl1* pozitivních buňkách (*Neurod1CKO*). Imunohistochemické analýzy na pankreatech v embryonálním dni 17,5 a postnatálním dni 0 potvrdily nepostradatelnost NEUROD1 pro správný vývoj, organizaci endokrinní tkáně a celkové množství endokrinních buněk pankreatu. Pro lepší porozumění molekulárních změn byly provedeny kvantitativní PCR analýzy genové exprese ve věku embryonálního dne 14,5 a postnatálního dne 1. Pro studium změn exprese byly vybrány geny důležité pro vývoj a funkci pankreatu. Tyto analýzy ukázaly změny v expresi genů sloužících jako markery endokrinního pankreatu (*Pdx1*, *Neurog3*, *Pax6*), genů hormonů produkujících endokrinními buňkami (*Inzulín 1*, *Inzulín 2*, *Glukagon*), genů důležitých pro diferenciaci endokrinních buněk (*MafA*, *MafB*) a genu potřebného pro vývoj exokrinního pankreatu (*Ptf1a*). Tyto výsledky potvrzují výchozí hypotézu o důležitosti NEUROD1 pro správný vývoj a funkci pankreatu. Zcela nově tyto výsledky ukazují, že NEUROD1 ovlivňuje vývoj pankreatu již během sekundární přeměny, a že ztráta endokrinních buněk není v důsledku apoptózy během stádia dozrávání endokrinní tkáně, ale z důvodů abnormálního vývoje a produkce endokrinních prekurzorů.