

UNIVERZITA KARLOVA

First Faculty of Medicine

Anatomický ústav I. LF UK

Academic year: 2014/2015

ASSIGNMENT OF DIPLOMA THESIS

Name and surname: **Rosana Mateu Sanz**

Study programme: **Cell Biology and Pathology**

Study discipline: **Cell Biology and Pathology**

Thesis subject area: **Cell Biology and Pathology**

the Dean of the faculty has assigned to you this diploma thesis in compliance with the law no. 111/1998 Coll.:

Thesis title: **Galectin and galectin ligand expression in human tumours and in wounded skin-model**

Language of thesis: **English**

Guidelines for thesis preparation:

Bibliography:

Annotation

Fibroblasty jsou stromální buňky, které jsou rozšířené v celém lidském těle. Často se vyskytují v neaktivním stavu a k jejich aktivaci dochází až při remodelaci tkáně. Aktivované fibroblasty produkují extracelulární matrix, mají prozánětlivé a kontraktilní vlastnosti, což jsou klíčové momenty v hojení tkání. Na druhou stranu je přítomnost aktivovaných fibroblastů jedním z typických znaků nádorového bujení. Cílem této práce je porovnání rozdílů mezi novorozeneckými a dospělými fibroblasty a keratinocyty ve vztahu k „bezzizevnatému“ hojení, k původu nádorově asociovaných fibroblastů a vlivu fibroblastů na invazivitu melanomu. Klinické zkušenosti ukazují, že se u novorozenců hojí rány téměř bez jizvení. Abychom lépe porozuměli mechanismům, které k tomuto hojení přispívají, zaměřili jsme se na rozdíly mezi novorozeneckými a dospělými fibroblasty a keratinocyty, kožními buňkami, které jsou zásadní pro hojivý proces. Srovnání expresního profilu novorozeneckých a dospělých fibroblastů ukázalo, že jsou rozdílně regulovány geny, které se vztahují k akutní fázi zánětlivé odpovědi a organizaci extracelulární matrix, což úzce souvisí s procesem hojení. Také jsme zjistili, že novorozenecké fibroblasty vykazují vyšší diferenciační potenciál, exprimují znaky nízké diferenciace a pluripotence a také častěji produkují hladký svalový aktin a (α -SMA). Fibroblasty, které produkují α -SMA, jsou nazývány myofibroblasty a jsou hlavními producenty extracelulární matrix a klíčovými hráči v hojení ran. Signalizační dráha transformujícího růstového faktoru beta (TGF- β) spouští expresi α -SMA ve fibroblastech. Zjistili jsme, že novorozenecké fibroblasty vykazují ve srovnání s dospělými zvýšenou expresi transkriptu TGF- β 2 and TGF- β 3 a naopak sníženou expresi receptoru II transformujícího růstového faktoru (TGF-R2). Navíc může být exprese α -SMA zvýšena jak u dospělých, tak i novorozeneckých fibroblastů jejich kokultivací s novorozeneckými keratinocyty. To ukazuje na (nebo podtrhuje) význam vzájemné komunikace mezi fibroblasty a epitelovými buňkami. Novorozenecké keratinocyty exprimují (produkují) keratin-8, -14 a -19, které jsou charakteristické pro nízké diferencované buňky. Tento expresní profil keratinů připomíná profil nádorových epitelových buněk. Ve druhé části této práce jsme zkoumali roli fibroblastů v invazivitě melanomů. Sledovali jsme, jak kondiciovaná média z lidských fibroblastů a

nádorově-asociovaných fibroblastů (CAFs) ovlivňují in vitro invazivitu buněk lidské melanomové linie. Melanomové buňky vykazovaly vyšší invazivitu, jestliže byly kultivovány v médiu kondiciovaném nádorově asociovanými fibroblasty. Kokultivace nádorově asociovaných fibroblastů s melanomovými buňkami vyvolávala zvýšenou sekreci IL-6 u fibroblastů a IL-8 u melanomových buněk, avšak současná blokáce IL-6 a IL-8 dokázala zvrátit zvýšenou invazivitu melanocytů, vyvolanou přítomností fibroblastů. Vysoké hladiny IL-6 a IL-8 byly také stanoveny v sérech pacientů s melanomem. Vzhledem k tomu, že původ nádorově asociovaných fibroblastů je nejasný, soustředili jsme se na možnost, že mohou vznikat z buněk karcinomu epitelu-mezenchymální tranzicí. Jestliže byly lidské karcinomové buňky inokulovány do nu/nu myši, vytvořily nádory, které obsahovaly dobře strukturované stroma s nádorově asociovanými fibroblasty produkujícími hladký svalový aktin. Zjistili jsme, že tyto buňky nepocházely z xenotransplantátu, ale že byly myšího, tedy hostitelského původu. Získané výsledky uvedené v této dizertační práci potvrzují, že fibroblasty jsou dynamickou, heterogenní buněčnou populací, která hraje klíčovou roli jak v hojení ran, tak i při tvorbě nádoru.

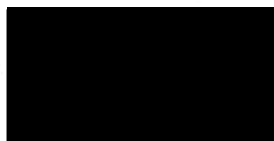
Supervisor of diploma thesis: **prof. MUDr. Smetana Karel, DrSc.**

Opponents:

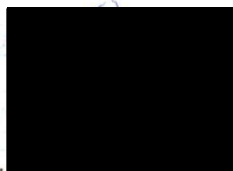
Consultants:

Date of assignment of diploma thesis: 3.10.2014

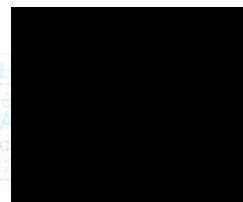
Thesis submission deadline: in accordance with study regulations



Student



Thesis supervisor



Head of Department

Prague, on 5.5.2021