

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát dizertační práce



Studium epitelově mezenchymových interakcí v nádorech  
vycházejících z dlaždicových epitelů

Ondřej Kodet

Praha, 2014

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště: Anatomický ústav 1. LF UK

Školitel: as. MUDr. Lukáš Lacina, Ph.D.

Školitel konzultant: prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.

Dizertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. LF UK.

# OBSAH

SOUHRN.....	3
SUMMARY.....	4
1. ÚVOD.....	5
2. HYPOTÉZY A CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE.....	6
3. MATERIÁL A METODIKA.....	7
4. VÝSLEDKY.....	8
4.1. <i>Glykobiologie nádorových onemocnění</i> .....	8
4.2. <i>Mikroprostředí a kmenovost HNSCC</i> .....	10
4.3. <i>Nádorové mikroprostředí melanomu</i> .....	10
4.4. <i>Specifita CAFs</i> .....	12
5. DISKUZE A ZÁVĚRY.....	13
6. LITERATURA.....	15
7. SEZNAM PUBLIKACÍ.....	16
7.1. PUBLIKACE <i>IN EXTENSO</i> , KTERÉ JSOU PODKLADEM DIZERTAČNÍ PRÁCE.....	16
7.2. PUBLIKACE <i>IN EXTENSO</i> , KTERÉ NEJSOU PODKLADEM DIZERTAČNÍ PRÁCE.....	18
8. OCENĚNÍ.....	20

## SOUHRN

Tato dizertační práce je věnována epitelově mezenchymovým interakcím v nádorech vycházejících z dlaždicových epitelů včetně minoritní buněčné populace (melanocytů) zastoupené v tomto epitelu. Navazuje i na naše předchozí studie na téma glykobiologie resp. studium endogenních lektinů, galektinů v dlaždicobuněčných karcinomech hlavy a krku.

Prokázali jsme přítomnost galektinu-1 a -2 a jejich glykoligandů v interfazických a mitotických jádrech. Dále jsme prokázali galektin-9 jako možný a především citlivý znak přechodu normálního epitelu v dysplastický dlaždicový epitel v oblasti hlavy a krku. Pomocí nádorově asociovaných fibroblastů jsme prokázali vliv na indukci exprese kmenových znaků v linii karcinomu hypofaryngu. Dále jsme porovnali vliv nádorově asociovaných fibroblastů z rozdílných nádorů na linii ductálního karcinomu prsu, kde se ukázalo, že jejich biologická funkce je prakticky uniformní. V dalším experimentu jsme detekovali v dermálních fibroblastech indukci exprese kontraktálních proteinů cytoskeletu a tedy jejich možnou konverzi v myofibroblasty. Zcela novým přínosem této práce je uplatnění *in vitro* modelování v biologii melanomu, zde jsme prokázali vliv nádorově asociovaných fibroblastů na indukci exprese diferenciačních znaků nádorových melanocytů a demonstrovali jsme vliv nádorových melanocytů na diferenciaci keratinocytů.

Epitelově mezenchymové interakce a galektiny hrají tedy v biologii nádorového mikroprostředí významnou úlohu a jejich porozumění je klíčem k novým léčebným schémátům.

## SUMMARY

This thesis is focused on the epithelial mesenchymal interactions in tumors derived from squamous epithelium and minor cell population (melanocytes) which are present in this epithelium. We also followed in our previous study of the glycobiology resp. study of the endogenous lectins, the galectins, in head and neck squamous carcinomas.

We demonstrated the presence of the galectin-1 and -2 and their glycoligands in the interphase and the mitotic nuclei. We also detected the galectin-9 as the sensitive marker of change the normal squamous epithelium to the dysplastic epithelium in head and neck. Using the cancer-associated fibroblasts, we demonstrated their influence on the induction of expression of stem cells like markers in hypopharyngeal line. In addition, we compared the effect of cancer-associated fibroblasts from the different types of tumors on the ductal breast cancer line, where this influence was practically uniform. In the next experiment, we detected the influence of the epithelial line to the dermal fibroblasts and induction of expression of cytoskeletal contractile proteins and therefore their possible conversion into the myofibroblasts. A completely new contribution of this thesis is the application *in vitro* modeling to the biology of melanoma, where we demonstrated the effect of cancer-associated fibroblasts on induction of expression the differentiated markers in tumor melanocytes and demonstrated the influence tumor melanocytes to differentiation of keratinocytes. The epithelial mesenchymal interactions and thus the galectins play in the biology of the tumor microenvironment major role and understanding of this is the key to new schemes of treatment.

# 1. ÚVOD

Tato doktorská práce je věnována studiu epitelově mezenchymových interakcí v nádorech vycházejících z dlaždicových epitelů. Je zřejmé, že určité mechanismy, jejichž podstatou je interakce mezi epitelovými a mezenchymovými buňkami, se uplatňují jak během vývoje tkání a orgánů prenatálně, tak i postnatálně. Obdobné interakce doprovázejí například i fázi hojení, podobně tak sehrávají roli při progresi nádorových onemocnění. Tyto mechanismy jsou ve všech uvedených případech principiálně velmi blízké, často vývojově konzervované a na molekulární úrovni používají identické signální kaskády. Klíčové rozdíly v těchto procesech jsou tak mnohdy dány spíše kontextem, než vlastním mechanismem. S ohledem na nádorovou biologii se navíc zdá pozoruhodné, že některé tyto mechanismy mohou být společné i pro řadu rozdílných nádorových onemocnění.

V patogenezi nádorových onemocnění se tedy významně uplatňují interakce maligně transformované buněčné populace a okolní tkáně, tvořené jinými maligně netransformovanými buněčnými typy a mezibuněčnou hmotou (ECM), souhrnně označované jako nádorové stroma. V současné nádorové biologii je již prokázáno, že stroma ovlivňuje biologické chování nádorů (Li et al., 2007; Plzak et al., 2010). Epitelově mezenchymové interakce v nádorové biologii jsou

zprostředkovány zejména pomocí nádorově asociovaných fibroblastů (CAFs). Ty produkují nejen komponenty ECM, ale i řadu růstových faktorů a cytokinů/chemokinů odpovědných za proliferaci a migraci buněk nádorového klonu, a tak se přímo podílí na ovlivnění biologického chování nádorového klonu (De Wever et al., 2008).

Porozumění těmto mechanismům by tedy mohlo vést v budoucnosti ke zlepšení onkologické, ale i chirurgické léčby nádorů.

## **2. HYPOTÉZY A CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE**

Tato dizertační práce je zaměřena na studium epitelově mezenchymových interakcí v nádorech vycházejících z dlaždicových epitelů a aplikování těchto poznatků i na nádory vycházející z minoritní populace dlaždicových epitelů. Práce je založena především na *in vitro* modelování nádorového mikroprostředí a dále i na imunohistochemické analýze vzorků nádorových tkání a jejich porovnání s vytvářenými modely. Tematicky lze předkládanou práci rozdělit do čtyř na sebe navazujících okruhů.

1. Glykobiologie nádorových onemocnění – cílem je prohloubení poznatků o expresi galektinů a jejich vazebných míst u nádorových onemocnění a na *in vitro* modelech.

2. Mikroprostředí a kmenovost HNSCC – zde se zaměříme na hlubší pochopení významu mikroprostředí pro udržení znaků kmenovosti a dále na vytvoření standardizovaného reprodučibilního *in vitro* modelu pro navazující projekty.
3. Nádorové mikroprostředí melanomu – cílem v tomto okruhu je izolace CAFs z melanomu, jejich imunocytochemická charakterizace a transkriptomická analýza. Dále chceme ověřit jejich biologickou aktivitu podle metodiky zavedené pro *in vitro* modely mikroprostředí v laboratoři při studiu nádorových onemocnění v předchozích letech.
4. Specificita CAFs – na základě výsledků výše uvedených studií chceme provést analýzu funkční specificity nádorových fibroblastů z rozdílných nádorů. Dále se chceme věnovat i studium vlivu normálních a nádorových buněk na *in vitro* indukci  $\alpha$ -SMA pozitivních fibroblastů jako základ modelu geneze stromatu z lokálního mezenchymu.

### **3. MATERIÁL A METODIKA**

V předložené dizertační práci byly analyzovány dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku (HNSCC) odebrané na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole a Klinice ústní, obličejové a čelistní chirurgie 1. LF UK a VFN, ze kterých byla provedena i izolace CAFs. Dále byly vyšetřeny melanomy a jejich kožní metastázy získané na Dermatovenerologické klinice 1. LF UK a VFN a na Ústavu patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FNM. Z epitelových nádorových linií byly použity linie karcinomu



hypofaryngu FaDu a nádorová linie duktálního karcinomu prsu EM-G3. Z linií maligních melanocytů byly použity linie BLM, A2058 a izolovaná buněčná populace nádorového ascitu ASC. Jako kontrolní linie melanocytů byla použita linie Mel-HP. V experimentu jsme použili i kmenové buňky neurální lišty izolované z lidského vlasového folikulu (NCSCs).

Tkáně a buněčné kultury byly vyšetřeny pomocí nepřímé fluorescenční a peroxidázové imunohistochemie, cytochemie a lektinové imunohistochemie. Vazebná místa pro galektiny byla znázorněna pomocí biotinylovaných rekombinantních galektinů. Analýza transkriptomu byla provedena mikročipovou analýzou a výsledky byly ověřovány RT-PCR na Ústavu molekulární genetiky AV ČR. Proteomická analýza byla provedena na Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR v Liběchově.

## **4. VÝSLEDKY**

### *4.1. Glykobiologie nádorových onemocnění*

#### **Srovnání jaderné exprese galektinů a jejich vazebných míst v interfazických a mitotických buňkách CAFs, buňkách karcinomu hypofaryngu a nádorových melanocytech *in vitro***

V této studii jsme sledovali zastoupení galektinů v jádrech. Komparativně jsme porovnali expresi galektinu-1, -2, -3 a -7 a přítomnost jejich glykoligandů v interfazických a mitotických buňkách resp. v CAFs, linii FaDu a linii A2058.

Výsledek této studie ukázal, že jaderná exprese galektinů a jejich glykoligandů je závislá na buněčném typu. Ze čtyř porovnávaných

galektinů byl v jádrech všech linií zaznamenán pouze galektin-1 a vazebná místa pro galektin-2. V mitotických buňkách byla vazebná místa pro galektin-1 a -2 pozorována jednak v oblastech kondenzovaných chromozomů, tak v případě vazebných míst pro galektin-1 i v oblasti dělicího vřeténka a kontraktilního prstence rozdělujícího dceřiné buňky.

### **Ztráta exprese galektinu-9 v dysplastickém dlaždicovém epitelu hlavy a krku**

V této práci jsme se zaměřili na studium exprese galektinu-9 v dlaždicobuněčném karcinomu hlavy a krku. Bylo vyšetřeno 62 nádorových vzorků, 20 tkání z chirurgického okraje resektátu a 32 vzorků morfoloogicky normální tkáně epitelu dutiny ústní.

Ve vzorcích z normální sliznice jsme detekovali galektin-9 v rozsahu celé bazální vrstvy společně s keratinem-14 ve 20 případech, ve zbylých 12 případech byl galektin-9 zastoupen nepravidelně. Současně byla v těchto epitelech zastižena i aberantní exprese keratinu-14 a -19. V oblasti resekcčního okraje (N=20) byla opět detekována aberantní exprese keratinu-14 a -19. Nepravidelná exprese galektinu-9 bazální vrstvy byla nalezena jen v 7 případech. V žádném z vyšetřovaných karcinomů se nepodařilo prokázat expresi galektin-9, který zde byl patrný jen v lymfocytech infiltrující nádorové prostředí, což bylo ověřeno kolokalizací exprese galektinu-9 a CD45.

## 4.2. *Mikroprostředí a kmenovost HNSCC*

### **Ovlivnění diferenciačního stupně nádorové linie hypofaryngu FaDu pomocí CAFs *in vitro*.**

V této práci jsme sledovali nádorovou linii FaDu a zaměřili jsme se na expresi potenciálních znaků nádorových kmenových buněk a znaků nízké buněčné diferenciace (CD29, CD44, CD133, keratin-8, keratin-19, přítomnost vazebných míst pro galektin-1 v jádře). Na tomto modelu jsme tedy sledovali vliv CAFs na linii FaDu a to jak v přímé ko-kultuře, tak i v nepřímé ko-kultuře. Ko-kultivace byly provedeny ve třech časových intervalech tj. 2, 7 a 9 dnů. Přímá ko-kultivace ovlivnila jak intenzitu exprese sledovaných znaků, tak i počet pozitivních buněk, které byly lokalizovány především na periferii kolonií. Při použití nepřímé ko-kultivace jsme nepozorovali zásadní rozdíl v expresi sledovaných znaků, jen jejich distribuce byla patrna i v centru kolonií.

## 4.3. *Nádorové mikroprostředí melanomu*

### **Diferenciace nádorových melanocytů pomocí CAFs z melanomu a kondiciovaných médií**

V tomto tematickém okruhu jsme se zaměřili na možnost ovlivnění nádorových linií maligních melanocytů (linie BLM, ASC) modelováním embryonálního prostředí *in vitro*. Použili jsme kondiciované medium získané z lidských embryonálních kmenových buněk, médium obohacené o kuřecí embryonální extrakt a ko-kulturu s CAFs. V samotném experimentu jsme použili nádorové melanocyty, které nevykazovaly přítomnost žádného z diferenciačních znaků specifických pro melanocyty jako je HMB45, melan-A/MART-1 a tyrosinasa.

Výsledek experimentu demonstroval změnu imunofenotypu nádorových melanocytů pomocí všech tří kultivačních systémů. Podařilo se navodit expresi výše zmíněných znaků v původně negativních nádorových melanocytech.

### **Ovlivnění diferenciačního stupně normálních keratinocytů**

#### **v melanomu *in vivo* a pomocí nádorových melanocytů *in vitro*.**

V této práci jsme se zaměřili jak na vliv nádorových melanocytů na keratinocyty přítomné v okolí nádoru *in vivo*, tak i na ovlivnění stupně diferenciace normálních keratinocytů prostřednictvím nádorových melanocytů *in vitro*. Bioptické vzorky melanomu jsme histochemicky analyzovali se zaměřením na diferenciační znaky keratinocytů v okolí melanomů a získaná data jsme porovnali s *in vitro* modelem, kde lidské keratinocyty byly ko-kultivovány s linií BLM, linií Mel-HP a buňkami NCSCs.

Hyperplastický epitel v okolí nádoru vykazoval silnou pozitivitu keratinu-14 a aberantní expresi keratinu-10. Práce na modelu *in vitro* poukázala na schopnost jak nádorových melanocytů, tak buněk NCSCs indukovat expresi keratinu-8, -14, -19 a expresi vimentinu v ko-kultivovaných keratinocytech a tedy navodit v těchto buňkách fenotyp až dediferencovaných epidermálních buněk. Na základě molekulárně genetických analýz byla v linii BLM a NCSCs detekována zvýšená exprese mRNA cytokinů IL-8 a CXCL-1 a růstových faktorů FGF-2 a VEGF-A, které se na těchto změnách podílejí.

#### 4.4. Specificita CAFs

**Porovnání vlivu CAFs z dlaždicobuněčného karcinomu, bazocelulárního karcinomu, kožní metastázy melanomu a kožní metastázy karcinomu prsu na linii nádorových epitelových buněk karcinomu prsu EM-G3 v *in vitro* podmínkách.**

V tomto experimentu jsme testovali vliv CAFs izolovaných z různých typů nádorů na linii EM-G3. Tato linie z duktálního karcinomu prsu imunohistochemicky „*in vivo*“ vykazovala pozitivitu keratinu-19, -8 a -14. Po izolaci *in vitro* však tato linie ztratila schopnost exprese keratinu-19 a jen velice omezeně si ponechala pozitivitu keratinu-8 a -14. Ko-kultivace těchto buněk s CAFs navodila uniformní změnu exprese znaku bazální myoepitelové vrstvy keratinu-14 i lumenárního markeru keratinu-8, specifického právě pro karcinom prsu, bez ohledu na histogenezi nádoru, ze kterého byly CAFs izolovány.

**Změny exprese kontraktilních proteinů cytoskeletu dermálních fibroblastů jako výsledek epitelově mezenchymových interakcí v modelu prostředí hojící se rány a nádorů.**

V této studii jsme se zaměřili na model hojící se rány a nádoru, ve kterém jsou dermální fibroblasty ovlivněny přítomností jednak normálních lidských keratinocytů a dále pak nádorovou linií FaDu. Kontraktilní proteiny cytoskeletu jsme detekovali proteomickou analýzou. Ta ukázala zvýšenou přítomnost kontraktilních proteinů v dermálních fibroblastech jak pod vlivem normálních keratinocytů, tak i pod vlivem linie FaDu. Detekovanými proteiny byl caldesmon (jednotka 115), cofilin-1, t-komplex protein 1 podjednotka beta a lehký

řetězec 12A regulující myosin. Výsledek těchto pozorování poukázal na jemnou regulaci formování kontraktilního cytoskeletu v důsledku epitelově mezenchymové interakce.

## 5. DISKUZE A ZÁVĚRY

1. První z témat předkládané práce navázalo na předchozí studie zabývající se glykobiologií dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku. Naše pozorování ukázala, že přítomnost jednotlivých galektinů v jádře není zcela uniformní, je závislá jak na fázi buněčného cyklu, tak i na buněčném typu. Asi nejdůležitější galektiny, právě pro možný vliv na regulaci buněčného cyklu jsou galektin-1 a -2, které lze detekovat jak v interfazických jádrech, tak i jádrech mitotických, bez ohledu na buněčný typ. V další části naší práce jsme se zabývali galaktinem-9, který dle našich pozorování se zdá být velice citlivý marker přechodu morfologicky normálního epitelu v epitel dysplastický, což by mohlo vést i ke zpřesnění diagnostiky a radikalitě chirurgického výkonu.
2. Druhým cílem této práce bylo studium role CAFs na indukci kmenového fenotypu nádorových buněk v *in vitro* modelu. Sledovali jsme znaky, CD29, CD44, CD133, keratin-8, keratin-19 a přítomnost vazebných míst pro galektin-1 v jádře. Tyto markery byly detekovány převážně pod přímým vlivem CAFs v okrajových částech kolonií linie FaDu, v oblasti podobné invazivní frontě nádoru, kde se CSCs *in vivo* vyskytují. CAFs tedy představují klíčovou součást v epitelově mezenchymových

interakcích při modelování nádorového „*niche*“ (Weiland et al., 2012).

3. Ve třetí části jsme studovali, pomocí již vytvořeného *in vitro* modelu, mezibuněčné interakce ve zcela histogeneticky odlišném nádoru a to melanomu. Prokázali jsme efekt CAFs a embryonálního prostředí na indukci diferenciačních znaků nádorových melanocytů a přiblížení jejich fenotypu *in vitro* fenotypu *in vivo*. To dokazuje plasticitu nádorových melanocytů v závislosti na kultivačních podmínkách a možný podíl CAFs při mezibuněčných interakcích v melanomu. Dále jsme prokázali vliv nádorových melanocytů na změnu diferenciačního stupně keratinocytů jak *in vitro*, tak i *in vivo*, kde tato změna odpovídá za pseudohyperplazii epitelu v okolí nodulárních melanomů. Navíc zde spatřujeme i určité podobnosti v jemné regulaci „*niche*“ melanomu a „*niche*“ v oblasti *bulge* vlasového folikulu, kde dochází k vzájemné regulaci progenitorových epidermálních buněk a melanoblastů zde uložených (Chang et al., 2013).
4. V posledním vytyčeném cíli jsme se zaměřili na otázku, zda schopnosti CAFs jsou nádorově specifické, či zda budou pod obrazem společného mechanismu. V samotném experimentu jsme použili CAFs izolované z rozdílných nádorů a tyto stromální fibroblasty byly schopny prakticky uniformně změnit diferenciační stupeň studované linie duktálního karcinomu prsu. Pokud bychom byli schopni detekovat signální molekuly

odpovědné za tento efekt, mohly by tyto znalosti sloužit jako půdorys k vývoji preparátů ovlivňující biologické funkce CAFs.

Jedním z témat této dizertační práce je i srovnání vlivu nádorového mikroprostředí a prostředí hojící se rány na formování myofibroblastů, které hrají v patogenezi obou procesů významnou roli. Při provedení detailní proteomické analýzy dermálních fibroblastů vystavených shodnému prostředí normálních a nádorových keratinocytů jsme detekovali proteiny účastnící se regulace kontraktilní buněčné aktivity a formování kontraktilního cytoskeletu. Tyto výsledky tedy dokazují podobnost aktivačních mechanismů konverze fibroblastů v myofibroblasty v *in vitro* modelu hojící se rány a nádorového mikroprostředí.

## 6. LITERATURA

De Wever, O., Demetter, P., Mareel, M., Bracke, M. (2008). Stromal myofibroblasts are drivers of invasive cancer growth. *International journal of cancer Journal international du cancer* 123, 2229-2238.

Chang, C.Y., Pasolli, H.A., Giannopoulou, E.G., Guasch, G., Gronostajski, R.M., Elemento, O., and Fuchs, E. (2013). NFIB is a governor of epithelial-melanocyte stem cell behaviour in a shared niche. *Nature* 495, 98-102.

Li, H., Fan, X., and Houghton, J. (2007). Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer. *Journal of cellular biochemistry* 101, 805-815.

Plzak, J., Lacina, L., Chovanec, M., Dvorankova, B., Szabo, P., Cada, Z., and Smetana, K., Jr. (2010). Epithelial-stromal interaction in squamous cell epithelium-derived tumors: an important new player in



the control of tumor biological properties. *Anticancer research* 30, 455-462.

Weiland, A., Roswall, P., Hatzihristidis, T.C., Pietras, K., Ostman, A., and Strell, C. (2012). Fibroblast-dependent regulation of the stem cell properties of cancer cells. *Neoplasma* 59, 719-727.

## 7. SEZNAM PUBLIKACÍ

### 7.1. PUBLIKACE *IN EXTENSO*, KTERÉ JSOU PODKLADEM DIZERTAČNÍ PRÁCE

A) v časopise s IF

- 1) Kodet, O., Dvořánková, B., Lacina, L., André, S., Kaltner, H., Gabius, H.-J., Smetana, K., Jr. Comparative analysis of the nuclear presence of adhesion/growth-regulatory galectins and reactivity in the nuclei of interphasic and mitotic cells. *Folia Biologica*. 2011; 57(3): 125-132. **(IF 0,729)**
- 2) Dvořánková, B., Szabo, P., Lacina, L., **Kodet, O.**, Matoušková, E., Smetana, K., Jr. Fibroblasts prepared from different types of malignant tumors stimulate expression of luminal marker keratin 8 in the EM-G3 breast cancer cell line. *Histochem Cell Biol*. 2012; 137: 679-85. **(IF 2,588)**
- 3) Fík, Z., Valach, J., Chovanec, M., Mazánek, J., Kodet, R., **Kodet, O.**, Tachezy, R., Foltynová, E., André, S., Kaltner, H., Gabius, H.-J., Smetana, K. Jr. Loss of adhesion/growth-regulatory galectin-9 from squamous cell epithelium in head and neck carcinomas. *J Oral Pathol Med*. 2013; 42: 166-73. **(IF 2,055)**

- 4) **Kodet, O.**, Dvořánková, B., Krejčí, E., Szabo, P., Dvořák, P., Štork, J., Krajsová, I., Dundr, P., Smetana, K., Jr., Lacina, L. Cultivation-dependent plasticity of melanoma phenotype. *Tumour Biol.* 2013 Dec;34(6):3345-55. (IF 2,518)
- 5) Fík, Z., Dvořánková, B., **Kodet, O.**, Bouček, J., Betka, J., Betka, J., André, S., Gabius, H.-J., Šnajdr, P., Smetana, K., Jr., Chovanec, M. Towards dissecting molecular routes of intercellular communication in the tumour microenvironment: phenotypic plasticity of stem cell-associated markers in coculture (carcinoma cell/fibroblast) systems. *Přijato do tisku Folia Biologica* (IF 1.219)
- 6) Jarkovska, K., Dvorankova, B., Halada, P., **Kodet, O.**, Gadher, S. J., Szabo, P., Motlík, J., Smetana, K., Jr., Kovarova, H. Revelation of fibroblast protein commonalities and differences and their possible roles in wound healing and tumorigenesis using co-culture models of cells. *Biol Cell.* 2014 Apr 2. doi: 10.1111/boc.201400014. (IF 3,488)

**Kodet, O.**, Lacina, L., Krejčí, E., Dvořánková, B., Grim, M., Štork, J., Kodetová, D., Vlček, Č., Sachová, J., Kolář, M., Smetana, K., Jr., Strnad, H. Melanoma cells influence the differentiation pattern of normal human keratinocytes. *V recenzním řízení Pigment Cell & Melanoma Research* (IF 5,839)

B) v časopise bez IF – 0

## 7.2. PUBLIKACE *IN EXTENSIO*, KTERÉ NEJSOU PODKLADEM DIZERTAČNÍ PRÁCE

A) v časopise s IF – 0

B) v časopise bez IF

- 1) **Kodet O.**, Lacina L., Benáková N., Velčevský P., Štork J. Klinický případ: Svědivé papulovezikuly na nohou. *Čes-slov Derm.* 85. 2010. No. 1. p. 33-36.
- 2) **Kodet O.**, Krajsová I., Procházková I., Štork J., Dundr P., Lacina L. Klinický případ: Noduly a edém ve tváři. *Čes-slov Derm.* 85. 2010. No. 2. p. 105-110.
- 3) **Kodet O.**, Gemperlová V., Štork J., Lacina L. Klinický případ: Drsné papuly v obličejí. *Čes-slov Derm.* 85, 2010, No. 4. p. 225–227.
- 4) **Kodet O.**, Smetana K. Jr., Štork J., Lacina L. Klinický případ: Hnědavá papula na hrudi. *Čes-slov Derm.* 85. 2010. No. 5. p. 285-287.
- 5) **Kodet O.**, Štork J., Šlajsová M., Lacina L. Klinický případ: Hmatná citlivá rezistence na bříše. *Čes-slov Derm.* 85. 2010. No. 6. p. 341-343.
- 6) Velčevský P., **Kodet O.**, Štork J. Pitiriasis rubra pilaris. *Čes-slov Derm.* 2011. 86. No. 3. p. 129-136.
- 7) **Kodet O.**, Štork J., Šlajsová M., Lacina L. Klinický případ: Bizarní chronické eroze na obličejí. *Čes-slov Derm.* 86. 2011. No. 3. p. 153 – 155
- 8) Lukáš Lacina, **Ondřej Kodet**, Petr Mitáš, Jiří Štork. Chronická venózní insuficience a její léčba. *Prakt. lékáren.* 2011. 7(4): 160-165.

- 9) **Kodet O.**, Kuklová I., Šlajsová M., Štork J., Lacina L. Klinický případ: Bolestivé papuly nohou. Čes-slov Derm. 2011. 86. No. 5. p. 241-243.
- 10) **Kodet O.**, Kupidlovská L., Štork J., Lacina L. Klinický případ: Nažloutlé axilární ochlupení. Čes-slov Derm. 2012. 87, No. 1. p. 17-19.
- 11) **Kodet O.**, Kuklová I., Kojanová M., Štork J. Klinický případ: Cárovitá keratodermie. Čes-slov Derm. 2012. 87. No. 3. p. 108-110.
- 12) Plzáková Z., Bělohradská H., Kojanová M., **Kodet O.**, Štork J. Klinický případ: Papulózní exantém trupu s pozitivním Darierovým příznakem. Čes-slov Derm. 2012. 87. No. 3. p. 238-240.
- 13) Kovandová D., **Kodet O.**, Štork J. Klinický případ: Intertriginózní purpura. Čes-slov Derm. 2013. 88. No. 2. p. 95–98.
- 14) **Kodet O.**, Dudková S., Kovandová D., Štork J., Klinický případ: Svědivé papuly na hrudi. Čes-slov Derm. 2013.88. No. 4. p. 181-183.
- 15) Hrňa, Š., Štork, J., Kojanová, M., Šlajsová, M., **Kodet, O.** Klinický případ: Makulopapulózní enantém. Čes-slov Derm. 2014. 89. No. 1. p. 22–24.

#### Monografie

Štingl J, Grim M, Druga R, et al., Regional anatomy, Galén, 1. vydání, 2012; 123 stran, ISBN 978-80-246-2115-9 – **spolupřekladatel.**

## **8. OCEŇENÍ**

- 1) Mimořádná cena na 12. Studentské vědecké konferenci 1. LF UK.
- 2) Mimořádná cena na 13. Studentské vědecké konferenci 1. LF UK.
- 3) 3. místo v kategorii kazuistik publikované v Československé dermatologii v roce 2011, udělené Českou dermatovenerologickou společností J. E. Purkyně.
- 4) Ocenění za výuku (Anatomie) ve studentské anketě hodnocení výuky v akademickém roce 2010/2011 a 2011/2012.
- 5) Cena Antonína Trýba za vědeckou práci publikovanou v roce 2013, udělenou Českou akademií dermatovenerologie.