

Abstrakt:

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

Galektiny reprezentují v současném pojetí buněčné a zejména pak nádorové biologie molekuly s nezanedbatelným potenciálem. Účastní se kromě regulace pre- i postnatální homeostázy v normálních tkáních také mnoha dějů patologických, jako jsou autoimunitní reakce či maligní bujení.

V této práci jsme prokázali přítomnost galektinu-1 a -2 a jejich glykoligandů v interfazických a mitotických jádrech, kde se mohou podílet na regulaci buněčného cyklu. Dále jsme prokázali galektin-9 jako poměrně citlivý znak přechodu normálního epitelu v dysplastický dlaždicový epitel v oblasti hlavy a krku.

Epitelově mezenchymové interakce reprezentují mechanismy odpovídající za dynamické udržování homeostázy organismu jak během prenatálního vývoje, postnatálního růstu, tak i během cyklické obměny některých tkání. Účastní se i fáze hojení, ale také hrají významnou úlohu v procesu nádorové transformace, progresu a metastazování. Tyto interakce napomáhají utvářet specifické mikroprostředí, označované ve vývojové i nádorové biologii jako „*niche*“. Prostřednictvím nádorově asociovaných fibroblastů v *in vitro* modelu jsme prokázali vliv na expresi kmenových znaků nádorové linie karcinomu hypofaryngu. Dále jsme porovnali vliv nádorově asociovaných fibroblastů z rozdílných nádorů na linii duktálního karcinomu prsu, kde jsme prokázali, že jejich biologická funkce v *in vitro* modelu je prakticky uniformní. V dalším experimentu jsme prostřednictvím proteomické analýzy detekovali v dermálních fibroblastech pod vlivem nádorové linie karcinomu hypofaryngu indukci exprese kontraktilních proteinů cytoskeletu, a tedy jejich možnou konverzi v myofibroblasty.

Dalším přínosem této práce je aplikace *in vitro* modelování mikroprostředí v biologii melanomu. Demonstrovali jsme, že mezibuněčné interakce mohou i zde sehrávat významnou úlohu. V našem *in vitro* experimentu jsme prokázali vliv nádorově asociovaných fibroblastů z melanomu na indukci exprese diferenciačních znaků nádorových melanocytů a přiblížili tak jejich fenotyp *in vitro* fenotypu pozorovanému *in vivo*. Dále jsme prokázali vliv nádorových melanocytů na ovlivnění diferenciačního stupně keratinocytů v *in vitro* modelu. Tento mechanismus je pravděpodobně odpovědný za pseudohyperplazii epitelu v okolí melanomu,

kteřá byla známá již dříve, ale námi dokumentována ve velkém rozsahu. Prostřednictvím celogenomové analýzy transkriptomu se podařilo určit růstové faktory zodpovědné za tento efekt, a sice: FGF-2, VEGF a chemokiny/cytokiny IL-8 a CXCL-1.

Epitelově mezenchymové interakce a galektiny hrají tedy v biologii nádorového mikroprostředí významnou úlohu. Porozumění těmto mechanismům může přispět nejen k rozvoji cílené a personalizované onkologické terapie nádorů, ale i ke zpřesnění chirurgických výkonů, které jsou nadále klíčem k úspěšné léčbě těchto nádorů.

Klíčová slova: Epitelově mezenchymové interakce, stroma, nádorově asociované fibroblasty, galektiny, dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku, melanom.