



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0016-11

Identifikácia biomarkerov asociovaných s rezistenciou na chemoterapiu u testikulárnych nádorov z germinatívnych buniek

Zodpovedný riešiteľ **Doc. MUDr. Michal Mego, PhD.**

Príjemca **Lekárska fakulta Univerzity Komenského**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Lekárska fakulta Univerzity Komenského
2. Onkologický ústav sv. Alžbety
3. Národný onkologický ústav
4. Ústav experimentálnej onkológie SAV
5. Urologická klinika, SZU
6. Laboratórium biomedicínskej mikrobiológie a imunológie, Univerzita veterinárneho lekárstva a farmácie v Košiciach

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA
2. Ontario Cancer Institute, Toronto, Canada
- 3.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

1. PCT/SK2014/000020: Method for in vivo isolation of circulating tumor cells from peripheral blood
- 2.
- 3.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Cierna Z, Mego M, Miskovska V, Machalekova K, Chovanec M, Svetlovska D, Hainova K, Rejlekova K, Macak D, Spanik S, Ondrus D, Kajo K, Mardiak J, Babal P. Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. Ann Oncol. 2015 Nov 23. pii: mdv574. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26598537.
2. Mego M, Cierna Z, Svetlovska D, Macak D, Machalekova K, Miskovska V, Chovanec M, Usakova V, Obertova J, Babal P, Mardiak J. PARP expression in germ cell

tumours. J Clin Pathol. 2013 Jul;66(7):607-12.

3. Mego M, Svetlovska D, Miskovska V, Obertova J, Palacka P, Rajec J, Sycova-Mila Z, Chovanec M, Rejlekova K, Zuzák P, Ondrus D, Spanik S, Reckova M, Mardiak J. Phase II study of everolimus in refractory testicular germ cell tumors. Urol Oncol. 2015 Nov 20. pii: S1078-1439(15)00496-2

4. Chovanec M, Oravcova I, Demitrovicova L, Mego M, Mardiak J. Malignant Transformation of Teratoma to Adenocarcinoma With Complete Remission With All-Trans Retinoic Acid-Based Treatment and Surgery. Clin Genitourin Cancer. 2016 Feb;14(1):e131-3.

5. Ondrusova M, Ondrus D, Miskovska V, Kajo K, Szoldova K, Usakova V, Stastna V. Management of clinical stage I testicular seminoma: active surveillance versus adjuvant chemotherapy. Int Urol Nephrol. 2015 Jul;47(7):1143-7.

Uplatnenie výsledkov projektu

PARP proteín bol identifikovaný ako potenciálny nový terapeutický cieľ u refraktérnych TGCTs a na základe týchto výsledkov bola zahájená klinická štúdia fázy II s cieľom overiť efektivitu gemcitabínu, karboplatiny a PARP inhibítora veliparibu u refraktérnych TGCTs, teda ide o výsledok výskumu s premietnutím sa do klinickej praxe.

Analýza expresie FBN1 ukázal že sa jedná o nový a dosiaľ nepopísaný marker intratubulárnej germinatívnej neoplázie (IGCNU), čo je možné využiť v diagnostike IGCNU, ide teda opäť o výsledok výskumu s aplikáciou v klinickej praxi.

PD-L1 bol identifikovaný ako nový prognostický faktor u pacientov s TGCTs a zároveň predstavuje aj potenciálny nový terapeutický cieľ. Na základe tohto výsledku bol pripravený návrh klinickej štúdie fázy II u refraktérnych TGCTs.

Zistenie, že refraktérnosť časti TGCT pacientov pravdepodobne spočíva v zvýšenej aktivite DNA opravných nukleáz otvára nové terapeutické možnosti vo využití inhibítorov procesov opravy DNA pri liečbe takýchto pacientov.

Experimentálne dáta generované projektom sú podkladom pre ďalší výskum v danej oblasti.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Testikulárne nádory zo zárodočných buniek (TGCTs) sú mimoriadne chemosenzitívne so zvyšujúcou sa incidenciou na Slovensku, pričom ide o najčastejší nádor u mladých mužov. Napriek vysokej kurabilite, malé percento pacientov nedosiahne trvalú remisiu a ochoreniu podľahnú. Cieľom riešeného projektu bola identifikácia biomarkerov spojených so zlyhaním štandardnej liečby, vytvorenie tkanivovej banky nádorov semeníkov, ako i skúmanie mechanizmov opravy DNA v súvislosti s rezistenciou na liečbu. V rámci nášho projektu sa nám podarilo identifikovať viacero nových biomarkerov spojených s chemorezistenciou, asociovaných s klinicko-patologickými charakteristikami nádoru, toxicitou chemoterapie a prognózou pacientov. Najdôležitejšími z nich sú karboanhydráza CAIX, cytokínový profil, proteín FBN1 a predovšetkým proteín PD-L1 a proteín PARP, ktoré zároveň predstavujú aj potenciálne terapeutické ciele pri TGCTs. Priamym výstupom projektu do klinickej praxe je zahájenie klinickej štúdie fázy II s cieľom využiť inhibíciu PARP proteínu v liečbe refraktérnych TGCTs, ako i rozbehnutie prác na iniciácii ďalšej klinickej štúdie fázy II zameranej na inhibíciu PD-L1 u refraktérnych TGCTs. FBN1 proteín bol identifikovaný ako nový marker intratubulárnej germinatívnej neoplázie s potenciálnym využitím v histopatologickej diagnostike. Vytvorenie tkanivovej banky TGCTs dáva aj do budúcnosti možnosť rýchlej validácie kandidátnych biomarkerov pri TGCTs. Identifikované zmeny v účinnosti opravy DNA u refraktérnych TGCTs môžu prispieť k lepšiemu poznaniu mechanizmu ich rezistencie s následným využitím pri príprave nových klinických štúdií založených na použití inhibítorov špecifických proteínov/enzýmov opravy DNA. Vzniknutá kooperácia medzi klinickými a experimentálnymi pracoviskami v rámci projektu dáva

predpoklad pre pokračovanie výskumu TGCTs aj do budúcnosti.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku
(max. 20 riadkov)

Testicular germ cell tumors (TGCTs) are extremely chemosensitivne tumors with increasing incidence in Slovakia, being the most common cancer in young men. Despite the high curable rate, a small percentage of patients fail to reach sustained remission and succumb to disease. The goal of this project was to identify biomarkers linked to treatment failure, the establishment of a tissue bank of a testicular tumor, as well as exploring the mechanisms of DNA repair in respect of the resistance to the treatment. In our project, we have identified several new biomarkers associated with chemoresistance, associated with clinicopathological characteristics, toxicity of chemotherapy and prognosis of patients. The most important of them are carbonic anhydrase CAIX, cytokine profile, protein FBN1 and especially protein PD-L1 and PARP protein, which constitute a potential new therapeutic targets for TGCTs. Direct output of the project into clinical practice is to commence clinical phase II in order to use PARP inhibitors in the treatment of refractory TGCTs as well as start-up works on the initiation of further Phase II trial aimed to inhibit PD-L1 in refractory TGCTs. FBN1 protein was identified as a new marker of intratubular germ-cell neoplasia with potential use in histopathological diagnosis. Creating a tissue bank of TGCTs also gives the possibility of future rapid validation of candidate biomarkers in TGCTs. Identified changes in the efficiency of DNA repair in refractory TGCTs can contribute to a better understanding of the mechanisms of resistance to their subsequent use in the preparation of new clinical trials based on the use of inhibitors of specific proteins / enzymes repair DNA. The resulting cooperation between the clinical and experimental research laboratories of the project makes for the continuation of research TGCTs in the future.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

Doc. MUDr. Michal Mego, PhD.

V Bratislave 26.01. 2016

Štatutárny zástupca príjemcu

Prof.MUDr.Juraj Šteňo, DrSc

V Bratislave 26.01. 2016

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu