



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0052-12

Mechanizmy interakcií a účinku terapie pomocou mezenchýmových stromálnych buniek exprimujúcich gény konvertujúce predliečivo na nádorové kmeňové bunky

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Miroslava Matúšková, PhD.**

Príjemca **Biomedicínske centrum SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 3.

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

- 1.
- 2.
- 3.

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

1. Targeted antitumor therapy mediated by prodrug-activating mesenchymal stromal cells. Kucerova L, Durinikova E, Toro L, Cihova M, Miklikova S, Poturnajova M, Kozovska Z, Matuskova M. Cancer Lett. 2017 Nov 1;408:1-9. doi: 10.1016/j.canlet.2017.08.016. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28838843
2. Combined enzyme/prodrug treatment by genetically engineered AT-MSK exerts synergy and inhibits growth of MDA-MB-231 induced lung metastases By: Matuskova, Miroslava; Kozovska, Zuzana; Toro, Lenka; et al. JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH Volume: 34 Article Number: 33 Published: APR 9 2015
3. Tumor-driven Molecular Changes in Human Mesenchymal Stromal Cells By: Kucerova,

Lucia; Zmajkovic, Jakub; Toro, Lenka; et al. CANCER MICROENVIRONMENT Volume: 8 Issue: 1 Pages: 1-14 Published: APR 2015

4. Long-term efficiency of mesenchymal stromal cell-mediated CD-MSC/5FC therapy in human melanoma xenograft model By: Kucerova, L.; Skolekova, S.; Demkova, L.; et al. GENE THERAPY Volume: 21 Issue: 10 Pages: 874-887 Published: OCT 2014

5. Tyrosine kinase inhibitor SU11274 increased tumorigenicity and enriched for melanoma-initiating cells by bioenergetic modulation. Kucerova L, Demkova L, Skolekova S, Bohovic R, Matuskova M. BMC Cancer. 2016 May 12;16:308. doi: 10.1186/s12885-016-2341-y.

Uplatnenie výsledkov projektu

Projekt mal charakter základného výskumu. Jeho riešením sme prispeli k porozumeniu vzťahov medzi chemorezistenciou a fenotypom nádorových kmeňových buniek, ukázali sme možnosti a limitácie génovej terapie pomocou mezenchýmových stromálnych buniek. V súčasnosti už prebiehajú prvé klinické štúdie testujúce účinnosť tohto terapeutického prístupu u pacientov trpiacich pokročilým nádorovým ochorením. Definovali sme faktory, ktoré by mali byť zohľadnené pri definovaní vstupných kritérií.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Potvrdili sme, že dva systémy génovej terapie sprostredkovanej MSC pri správnom nastavení pôsobia synergicky, dokážu prelomiť čiastočnú rezistenciu voči jednotlivým systémom a inhibovať metastatické ochorenie.

Na modeli metastatického melanómu sme demonštrovali silný terapeutický potenciál systému CD::UPRT/MSC/5-FC, ktorý sa prejavil dlhodobým preživaním bez ochorenia.

Na druhej strane sme na modeli chemorezistentného kolorektálneho karcinómu poukázali na limitácie terapie pomocou MSC konvertujúcich predliečivo – chemorezistencia negatívne ovplyvnila účinnosť. Pri klinickom skúšaní menovaného terapeutického systému by boli vhodnými kandidátmi pacienti, ktorí v minulosti neboli liečení nukleotidovými analógmi.

Poukázali sme na vzťah medzi chemorezistenciou a agresívnym fenotypom nádorových buniek. Ako prví sme opísali úlohu ALDH1A3 v chemorezistencii kolorektálneho karcinómu.

Pripravili sme spontánne metastatickú bunkovú líniu, ktorá je cenným modelom na štúdium nádorovej biológie a procesu metastázovania.

Využitím viacerých bunkových línií sme demonštrovali pleiotropný účinok MSC sa nádorové bunky. Pozorovali sme podporný efekt (zvýšenie invazivity, vplyv na metastatický potenciál, expresia génov spojená s agresívnym fenotypom nádorových buniek) ako aj inhibičný efekt (inhibícia migrácie, neschopnosť tvorby kolonosfér a spomalenie proliferácie) v závislosti od typu nádorových buniek.

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

We confirmed that two systems of gene therapy mediated by MSC act in synergic manner, but the experimental setup is important for synergy. The therapy can break the partial resistance to the particular approaches and inhibit metastatic disease.

On the model of metastatic melanoma we demonstrated significant therapeutic potential of CD::UPRT/MSC/5-FC approach, therapy led to prolonged disease free survival of experimental animals.

On the other hand we showed on the chemoresistant colorectal carcinoma model limitations of cell-mediated gene therapy - chemoresistance affected the efficacy of the treatment. Only patients who were not previously treated by nucleotide analogues should be involved in clinical studies based on prodrug conversion by activating enzyme.

We demonstrated the relationship between chemoresistance and aggressive phenotype of

tumour cells, and we described the role of ALDH1A3 in chemoresistance of colorectal carcinoma.

We derived spontaneously metastatic cell line - a valuable model for study of tumour biology and metastatic process.

On more cell lines we demonstrated the pleiotropic effect of MSC on tumour cells. We observed the supportive effect (the increase of invasiveness, support of metastatic potential, expression of genes associated with aggressive phenotype) as well as inhibition effect of MSC (inhibition of migration, inability to form colonospheres and inhibition of proliferation) depending on the type of tumour cells.

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

Zodpovedný riešiteľ

RNDr. Miroslava Matúšková, PhD.

V Bratislave 25. 10. 2017

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.

V Bratislave 26 10. 2017

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu