

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0076-10**

Identifikácia prediktívnych epigenetických biomarkerov pre karcinómy prsníka

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Ivana Fridrichová, CSc.**

Príjemca **Ústav experimentálnej onkológie SAV v Bratislave**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava
2. Ústav patologickej anatómie LFUK a UN, Bratislava
3. Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UN, Bratislava
4. Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava
5. Jednotka translačného výskumu LFUK a NOÚ, Bratislava

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. Kajabová V, Smolková B, Zmetáková I, Šebová K, Krivulčík T, Bella V, Kajo K, Machálek K, Fridrichová I: RASSF1A Promoter Methylation Levels Positively Correlate with Estrogen Receptor Expression in Breast Cancer Patients-2013-Translational-Oncology-VOL6-P297. Impakt faktor: 2.943
2. Zmetáková I, Danihel L, Smolková B, Mego M, Kajabová V, Krivulčík T, Rusňák I, Rychlý B, Daniš D, Repiská V, Blaško P, Karaba M, Benca J, Pecháň J, Fridrichová I: Evaluation of protein expression and DNA methylation profiles detected by pyrosequencing in invasive breast cancer.-2013-Neoplasma-VOL6-P635. Impakt faktor: 1.574
3. Fridrichova Ivana, Kajabova Viera, Zmetakova Iveta, Bella Vladimir, Kajo Karol, Machalekova Katarina, Sebova Katarina, Krivulcik Tomas, Stankovicova Iveta – Smolkova

Bozena. Epigenetic changes in tumour tissue and plasma DNA samples from breast cancer patients, 22th Biennial Congress of the EACR, Barcelona, Spain, 7. - 10. 7. 2012, In European Journal of Cancer 2012, Vol. 48, Supplement 5, p. S127.

4. Fridrichova I, Zmetakova I, Smolkova B, Mego M, Cierna Z, Kajabova V, Krivulcik T, Danihel L, Variable DNA methylation profiles and protein expressions in breast cancer patients. The European Cancer Congress, Amsterdam, 27. 9. - 1. 10. 2013, In European Journal of Cancer 2013, Vol. 49, Supplement 2, p. 149.

5. Ivana Fridrichova, Iveta Zmetakova, Viera Kajabova, Michal Mego, Zuzana Cierna, Tomas Krivulcik, Bozena Smolkova. DNA methylation profiles in invasive breast tumours associate with methylation in lymph node metastases and not in plasma samples. 23th Biennial Congress of the EACR, Munich, Germany, 5. - 8. 7. 2014, In European Journal of Cancer 2014, Vol. 50, Supplement 5, p. S99.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu priniesli nové poznatky o molekulárnych vlastnostiach nádorov prsníka s potenciálnym klinickým využitím.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Cieľom projektu bolo preštudovať vzťah hladiny DNA metylácie génov regulácie rastu buniek, invazivity a metastázovania so stupňom agresivity nádorov prsníka a overiť asociáciu identifikovaných metylačných profilov s inhibíciou expresie relevantných proteínov. V štúdiu sme analyzovali pyrosekvenovaním metylačné profily 11-tich génov v primárnych nádoroch, metastatických lymfatických uzlinách, plazme a krvných bunkách u 221 pacientok a imunohistochemicky expresiu proteínov u 206 pacientok. V invazívnych nádoroch prsníka sme najčastejšie zaznamenali nádorovo-špecifickú hypermetyláciu v RASSF1A, APC, CXCL12 a ADAM23 génoch s priemernou metyláciou 38.98%, 24.84%, 12.04% a 10.01%. Pozitívne korelácie sme identifikovali medzi hladinami metylácie v nádoroch a metastatických lymfatických uzlinách, nie medzi plazmou a nádormi. Výsledky kumulatívnej metylácie 11-tich génov ukázali v nádoroch a lymfatických uzlinách podobné metylačné profily, čo indikuje uchovanie aberantnej metylácie v priebehu tumorigenézy prsníka. Vo vzorkách nádorov a metastatických lymfatických uzlín sme nenašli vzťah stúpajúcej hladiny DNA metylácie s klesajúcou expresiou relevantných proteínov, čo naznačuje, že metylácia DNA nie je jediným mechanizmom inhibície expresie tumor supresorových génov a straty proteínových produktov. Štatisticky významne zvýšená hladina metylácie v génoch RASSF1A, APC, CXCL12 a ADAM23 u pacientok s nádorom prsníka s pozitívnou expresiou estrogénového receptora oproti negatívnym indikuje adekvátnejšie využitie hodnotenia metylácie DNA pri estrogén receptor pozitívnych prípadoch. Hypermetylácia promótoru CXCL12 génu zvyšovala riziko vzniku metastáz v lymfatických uzlinách, hypermetylácia ADAM23 promótoru zvyšovala riziko vyššej proliferačnej aktivity nádorových buniek meranej expresiou Ki67 proliferačného faktoru. Kvantifikácia metylácie CXCL12 a ADAM23 génov preto môže slúžiť na monitoring metastatického potenciálu nádorov prsníka.

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

The aim of the project was to investigate the relationship between DNA methylation levels in genes regulating cell growth, invasiveness and metastasis and advanced breast cancers and to evaluate the association between the methylation profiles and inhibition of protein expression. In our study we analyzed the methylation profiles in samples from primary tumours, lymph node metastases, plasma and blood cells from 221 patients in 11 genes using pyrosequencing. Protein expression in 206 patients was evaluated using immunohistochemistry. Invasive breast tumours showed hypermethylation of RASSF1A, APC, CXCL12 and ADAM23 (means 38.98%, 24.84%, 12.04% and 10.01%, respectively).

Positive correlations were identified between methylations in tumours and lymph node metastases, but not between plasma and tumours. The cumulative methylation from 11 genes in tumours and lymph node metastases manifested a similar spectrum of methylated genes that indicate the maintaining of aberrant methylation during breast tumourigenesis. No association was observed between the increasing levels of DNA methylation and the decreasing of related protein expression in both tumours and lymph node metastases samples indicating that DNA methylation is not the only mechanism of tumour suppressor gene silencing and loss of relevant protein product. Significantly elevated methylation levels in RASSF1A, APC, CXCL12 and ADAM23 were found in oestrogen receptor positive breast cancers in comparing with oestrogen receptor negative cases; therefore, the evaluation of DNA methylation is more appropriate for testing of oestrogen receptor positive breast cancer patients. The risk for lymph node metastases and higher proliferation of cancer cells measured through Ki-67 expression was increased by hypermethylation of CXCL12 and ADAM23, respectively. Therefore, the quantification of CXCL12 and ADAM23 methylation could be useful markers for monitoring of metastatic potential in breast cancers.

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

Zodpovedný riešiteľ

RNDr. Ivana Fridrichová, CSc.

V Bratislave 29. 09. 2014

Štatutárny zástupca príjemcu

RNDr. Ján Sedlák, DrSc.

V Bratislave 29. 09. 2014

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu