

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0230-11**

Nasmerovaná bunková terapia so zvýšenou účinnosťou voči chemorezistentným bunkám a bunkám iniciujúcim nádory.

Zodpovedný riešiteľ **Mgr. Lucia Kučerová, PhD.**

Príjemca **Ústav experimentálnej onkológie SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav experimentálnej onkológie SAV, Vlárská 7, 833 91 Bratislava
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Institute of Molecular and Translational Medicine, Olomouc, Czech Republic
- 2.
- 3.

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

1. výsledkami projektu nie sú patenty, vynálezy ani úžitkové vzory
- 2.
- 3.

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

1. Matuskova M, Baranovicova L, Kozovska Z, Durinikova E, Pastorakova A, Hunakova L, Waczulikova I, Nencka R, Kucerova L. Intrinsic properties of tumour cells have a key impact on the bystander effect mediated by genetically engineered mesenchymal stromal cells. J Gene Med. 2012 Dec;14(12):776-87.
2. Kucerova L, Feketeova L, Matuskova M, Kozovska Z, Janega P, Babal P, Poturnajova M. Local bystander effect induces dormancy in human medullary thyroid carcinoma model in vivo. Cancer Lett. 2013 Jul 28;335(2):299-305.
3. Kucerova L, Skolekova S, Demkova L, Bohovic R, Matuskova M. Long-term efficiency of mesenchymal stromal cell-mediated CD-MSC/5FC therapy in human melanoma xenograft

model. Gene Ther. 2014 Oct; 21(10):874-87.

4. Kucerova L, Feketeova L, Kozovska Z, Poturnajova M, Matuskova M, Nencka R, Babal P. In vivo 5FU-exposed human medullary thyroid carcinoma cells contain a chemoresistant CD133+ tumor-initiating cell subset. Thyroid. 2014 Mar; 24(3):520-32.

5. Matuskova M, Kozovska Z, Toro L, Durinikova E, Tyciakova S, Cierna Z, Bohovic R, Kucerova L. Combined enzyme/prodrug treatment by genetically engineered AT-MSC exerts synergy and inhibits growth of MDA-MB-231 induced lung metastases. J Exp Clin Cancer Res. 2015 Apr 9;34:33.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu boli publikované celkovo v jedenástich karentovaných vedeckých prácach v medzinárodných časopisoch s vysokým impaktom. Všeobecne ich zahraniční posudzovatelia hodnotili ako veľmi zaujímavé, inovatívne a vedecky originálne. Tomuto nasvedčuje aj citovanosť na práce publikované v rámci projektu v krátkom čase. Celý projekt, ako bol navrhnutý, kombinoval moderné metódy molekulárnej a bunkovej biológie spolu s overovaním experimentálnych záverov na zvieracích modeloch. Takáto kombinácia dáva výsledkom a záverom dostatočnú váhu, a tým prispieva nielen k poznaniu základných mechanizmov liečby nádorového ochorenia prostredníctvom experimentálnej terapie, ale aj ku získaniu dostatočných argumentov pre prenos niektorých experimentálnych liečebných prístupov z predklinických modelov do klinickej praxe. Výsledky projektu jednoznačne ukázali veľkú perspektívu využitia kombinácie bunkovej a génovej terapie na viaceré skupiny nádorov v individuálnom podaní.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Mezenchýmové stromálne bunky odvodené z tukového tkaniva (AT-MSC) sú vhodnými bunkovými nosičmi pre protinádorovú terapiu, ktorá je sprostredkovaná cytotoxickým "bystander" efektom. V našich publikáciách sme uviedli niekoľko kritických okolností, ktoré určujú efektívnosť cytotoxikovej terapie bunkami, ktoré konvertujú predliečivo. Podarilo sa nám potvrdiť účinnosť terapie aj na modeloch ťažko-liečiteľných chemorezistentných nádorov, napríklad na modeli trojito-negatívneho karcinómu prsníka, metastatického melanómu a medulárneho tyroidného karcinómu. S cieľom dosiahnuť vyššiu inhibíciu rastu nádorov je potrebné použiť na liečbu opakované podanie terapeutických buniek. Navyše sme ukázali, že je možné dosiahnuť synergický efekt in vivo kombináciou dvoch rôznych systémov predliečivo/terapeutický gén. V našich štúdiách bolo kritické, aby sme ukázali dlhodobý liečebný účinok a prežívanie bez nádorov. Na druhej strane sme sa venovali molekulárnej analýze relapsov a nádorových buniek, ktoré prekonal cytotoxický efekt terapie s cieľom lepšie porozumieť príčinám zlyhania terapie. Okrem terapeutických štúdií sme sa sústredili na intratumorálnu heterogenitu a sledovanie minoritnej chemorezistentnej subpopulácie buniek, ktoré sú obohatené o bunky s vlastnosťami nádorových kmeňových buniek. Podarilo sa nám potvrdiť ich vlastnosti in vitro aj in vivo. Vývoj izolačných metód, kultivácia a ich charakterizácia nám umožnila ďalej rozšíriť naše štúdie na ďalšie nádorové modely a experimenty s explantátmi nádorov z patientskych vzoriek. Počas riešenia projektu sme dosiahli hodnotné vedecké výsledky a vedecké ciele projektu sa vďaka tomu podarilo naplniť.

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

Adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells (AT-MSC) are suitable delivery vehicles for anticancer therapy mediated by bystander effect. In our publication(s) we have reported several critical issues which determine the efficiency of the prodrug-converting MSC in

combinaton with respective prodrug in cytotoxic outcome. We were able to confirm therapeutic efficiency in hard-to-treat chemoresistant human tumor models, such as triple negative human breast adencarcinoma, metastatic melanoma and human medullary thyroid carcinoma. However, in order to achieve higher tumor growth inhibition we have observed necessity to treat tumors by repeated doses of the therapeutic cells. Moreover we have reported synergistic effect of combination of the two different prodrug-converting systems in vivo. It was critical for our studies to show the long-term curative effect and the analysis of the molecular features of the relapsing escaping tumor cells in order to better understand the reason for the therpapeutic failure. Besides the therapeutical studies we focused on the intratumor heterogeneity and characterization of the small chemoresistant tumor cell subset enriched for the cancer stem cells. We could confirm their properties in vitro and on vivo. The development of the isolation, cultivation and characterization strategies enabled us to further extend our studies to other tumor models and experiments with human tumor explant cultures. Valuable scientific results were achieved during the course of the project duration and the scientific aims of the project were fulfilled.

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

Zodpovedný riešiteľ

Mgr. Lucia Kučerová, PhD.

V Bratislave 28.1.2016

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.

V Bratislave dňa

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu