

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **-0260-07**

**Terapia prostredníctvom ľudských mezenchýmových kmeňových buniek zacielená na metastázy**

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

Príjemca **Ústav experimentálnej onkológie SAV**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Laboratórium molekulárnej onkológie, Ústav experimentálnej onkológie 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. Kucerova L, Matuskova M, Pastorakova A, Tyciakova S, Jakubikova J, Bohovic R, Altanerova V, Altaner C. Cytosine deaminase expressing human mesenchymal stem cells mediated tumour regression in melanoma bearing mice. J Gene Med. 2008 Oct;10(10):1071-82.
2. Matuskova M, Hlubinova K, Pastorakova A, Hunakova L, Altanerova V, Altaner C, Kucerova L. HSV-tk expressing mesenchymal stem cells exert bystander effect on human glioblastoma cells. Cancer Lett. 2010 Apr 1;290(1):58-67.
3. Cavarretta IT, Altanerova V, Matuskova M, Kucerova L, Culig Z, Altaner C. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells expressing prodrug-converting enzyme inhibit human

prostate tumor growth. Mol Ther. 2010 Jan;18(1):223-31.

4. Kucerova L, Matuskova M, Hlubinova K, Altanerova V, Altaner C. Tumor cell behaviour modulation by mesenchymal stromal cells. Mol Cancer. 2010 May 28;9:129.

5. Kucerova L., Matuskova M, Hlubinova K, Bohovic R, Feketeova L, Janega P, Babal P, Poturnajova M. Bystander cytotoxicity in human medullary thyroid carcinoma cells mediated by fusion yeast cytosine deaminase and 5-fluorocytosine. Cancer Letters 2011 (rukopis prijaty do tlače).

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Výsledky projektu boli publikované v niekoľkých vedeckých prácach v medzinárodných časopisoch s vysokým impaktom. Všeobecne ich zahraniční posudzovatelia hodnotili ako veľmi zaujímavé, inovatívne a vedecky originálne. Tomuto nasvedčuje aj vysoká 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, ale aj ku získaniu dostatočných argumentov pre prenos inovatívnych experimentálnych liečebných prístupov do klinickej praxe. Výsledky projektu jednoznačne ukázali veľkú perspektívu využitia kombinácie bunkovej a génovej terapie na viaceré skupiny nádorov.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

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

Mezenchýmové stromálne bunky odvodené z tukového tkaniva priťahujú značnú pozornosť ako potenciálny transportný prostriedok pre "bystander efekt" a terapiu nádorov. Naše výsledky z posledných rokov zdokumentovali schopnosť ľudských mezenchýmových kmeňových buniek izolovaných z tukového tkaniva (AT-MSCs) usídľovať sa v nádore a slúžiť ako transportný prostriedok v terapeutickom systéme fúznej kvasinkovej cytozindeaminázy (CDy)/ 5-fluorocytosín (5FC). Terapeutickú účinnosť tohto systému sme potvrdili in vivo na xenograftoch ľudského adenokarcinómu hrubého čreva, melanómu, prostatického adenokarcinómu a medulárneho tyroidného karcinómu. Vyšší Inhibičný účinok na tieto nádorové bunky bol dosiahnutý opakovanými dávkami mezenchýmových buniek s CDy-AT- MSC. Ďalej sme exprimovali tymidínkinázu HSV-TK v AT-MSCs a dokázali sme účinnosť HSV-TK-AT- MSC/GCV terapie voči glioblastómovým bunkovým líniam. Podľa našich údajov je potrebná funkčná medzibunková komunikácia cez tzv. "gap junctions", aby sa dosiahol dostatočný sprostredkovaný cytotoxický efekt in vitro. Efektivita terapie bola však obmedzená a v systéme in vivo sme nedosiahli výraznú inhibíciu. Ako už bolo spomenuté, tropizmus MSC buniek k nádorom môže viesť k protikladným výsledkom buď nádorovej supresie alebo podpory rastu. Tento výsledok dynamickej interakcie medzi MSCs a nádorovými bunkami sa dá vysvetliť na podklade už spomenutých vlastností - tropizmu MSCs k nádoru a imunosupresie. Výsledok interakcií MSCs a nádoru je silne závislý na bunkovom kontexte s priamym vplyvom na rozsah nádorovej inhibície. Na základe týchto zistení navrhujeme upraviť liečebnú stratégiu v závislosti od interakcie medzi MSCs a nádorovými bunkami. Počas riešenia projektu sme dosiahli hodnotné vedecké výsledky a ciele projektu boli naplnené.

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

Adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells have achieved considerable attention as delivery vehicles for bystander effect and cancer therapy. In our work we have reported a capability of human adipose-tissue derived mesenchymal stem cells (AT-MSCs) to serve as delivery vehicles for yeast fusion cytosine deaminase (CDy) / 5-fluorocytosine (5FC) in a proof-of principle study. Subsequently we were able to confirm therapeutic efficiency in

human colon adenocarcinoma, melanoma, prostate adenocarcinoma and medullary thyroid carcinoma xenograft models. However, in order to achieve higher tumor growth inhibition we have observed necessity to treat tumors by multiple CDy-AT-MSCs doses. Moreover we have expressed thymidine kinase HSV-TK in AT-MSCs to evaluate efficiency of TK-AT-MSCs/GCV against glioblastoma cell lines. Our data confirmed the requirement for functional gap junctional communication in order to achieve substantial bystander cytotoxic effect in vitro. Therapeutic efficiency was limited in an in vivo setting and did not achieve significant inhibition. As mentioned, MSCs tropic properties for tumors may lead to polar opposite outcomes of tumor suppression or tumor enhancement. This outcome is a result of dynamic cross-talk between MSCs and tumor cells and it can be justified based upon previously discussed properties of tumor tropism and immunosuppression. The outcome of the MSCs and tumor interaction is most probably strongly dependent on the cellular context of interaction with direct impact on the extent of tumor inhibition. Based on these findings we propose to modify the therapeutic strategy depending on the MSC-tumor cell interaction. Valuable scientific results were achieved during the course of the project duration and 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 20. 07. 2011

**Štatutárny zástupca príjemcu**

RNDr. Ján Sedlák, DrSc.

V Bratislave 20. 07. 2011

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu