

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-14-0815**

Profilovanie cirkulujúcich nukleových kyselín v diagnostike, manažmente a prognostikovaní onkogynekologických ochorení.

Zodpovedný riešiteľ **doc. MUDr. Karol Dókuš, PhD.**

Príjemca **Univerzita Komenského v Bratislave - Jesseniova lekárska fakulta, Martin**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

nebolo v projekte plánované

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

projekt je aktuálne bez udelenia patentov a vynálezov

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

Rok 2018 -

Recenzované vedecké práce publikované v zahraničnom karentovanom časopise:

1) Zubor P, Kubatka P, Dankova Z et al. miRNA in a multiomic context for the diagnosis and treatment monitoring and personalized management of metastatic breast cancer. *Future Oncology*, roč. 14, č. 18 (2018), s. 1846-1866.

podľa InCites Journal Citation Reports - Journal IF 2,369 (2017)

2) Zelinova K, Jagelkova M, Laucekova Z, Dankova Z, Grendar M, Dokus K. Comparative analysis of the somatic mutation profiles in monitored 26 genes in circulating tumor DNA from breast cancer patients before, after surgery and after adjuvant chemotherapy – the pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018 Sep;162 (Suppl 1):S19. podľa InCites Journal Citation Reports - Journal IF 1,087 (2017)

Recenzované vedecké práce publikované v SR:

1) Zelinová, K., Jagelková, M., Laučeková, Z., Grendár, M., Dókuš, K. Identifikácia somatických patogénnych mutácií u pacientok s karcinómom prsníka prostredníctvom masívne paralelného sekvenovania voľne cirkulujúcej tumorovej DNA - pilotná štúdia. *Zborník vedeckých prác 1. vyd.* ISBN 978-80-971621-2-2. Bratislava, Nadácia Výskum rakoviny, 2018, s. 55-60.

2) Jagelková, M., Zelinová, K., Laučeková, Z., Grendár, M., Dókuš, K. Analýza cirkulujúcej tumorovej DNA u pacientok s diagnostikovaným ovariálnym karcinómom - pilotná štúdia. *Zborník vedeckých prác, 1. vyd.* ISBN 978-80-971621-2-2. Bratislava, Nadácia Výskum

rakoviny, 2018, s. 61-65.

Rok 2019 -

Recenzované vedecké práce publikované v zahraničnom karentovanom časopise:

- 1) Dvorska D, Brany D, Nagy P, Grendar M, Poka R, Soltesz B, Jagelkova M, Zelinova K, Zubor P, Dankova Z Aberrant methylation status of tumour suppressor genes in ovarian cancer tissue and paired plasma samples. International Journal of Molecular Sciences ISSN: 1661-6596, JCR IF 4,183 – v tlači
- 2) Danková Z, Žúbor P, Grendár M, Zelinová K, Jagelková M, et al. Predictive accuracy of the breast cancer genetic risk model based on eight common genetic variants: The BACKSIDE study. J Biotechnol. 2019 Jun 20;299:1-7. doi: 10.1016/j.jbiotec.2019.04.014. Epub 2019 Apr 16.
- 3) Zubor P, Kubatka P, Kajo K et al. Why the Gold Standard Approach by Mammography Demands Extension by Multiomics? Application of Liquid Biopsy miRNA Profiles to Breast Cancer Disease Management. Int J Mol Sci. 2019 Jun 13;20(12). pii: E2878. doi: 10.3390/ijms20122878. Review
- 4) Jagelkova M, Zelinova K, Laucekova Z, Bobrovska M, Dankova Z, Grendar M, Dokus K. Comparison of somatic mutation profiles between FFPE tissues and plasma cell-free DNA from ovarian cancer patients before and after surgery. International Journal of Molecular Sciences ISSN: 1661-6596, JCR IF 4,183 – v tlači
- 5) Zelinova K, Jagelkova M, Laucekova Z, Bobrovska M, Dankova Z, Grendar M, Dokus K. Molecular analysis of circulating tumour DNA from breast cancer patients before, after surgery and after adjuvant chemotherapy. International Journal of Molecular Sciences ISSN: 1661-6596, JCR IF 4,183 – v tlači

Uplatnenie výsledkov projektu

Vytvorenie pevnej platformy pre ďalší výskum v tejto oblasti a klinický prínos u onkogynekologických pacientok v rámci včasnej diagnostiky, stanovovania prognózy a optimalizácie ich onkologickej liečby.

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

Naše doterajšie výsledky potvrdzujú užitočnosť analýzy ctDNA ako komplementárneho diagnostického nástroja ku tkanivovej biopsii, ktoré sú potrebné na exaktné molekulárne profilovanie variantov zhubných nádorov prsníka a vaječníka. Úspešne sme dokázali, že analýza nádorovej cirkulujúcej ctDNA pomocou sekvenovania novej generácie je využiteľná pri sledovaní zmien somatických variantov s patogénnym dopadom u pacientok s rakovinou prsníka a vaječníka a táto analýza môže rozšíriť informácie získané pomocou bežnej chirurgickej biopsie nádorového tkaniva. Takmer všetky identifikované somatické patogénne mutácie zistené pred liečbou vymizli zo vzoriek plazmy pacientok po úspešnej resekcii nádoru. Domnievame sa, že pozorovaný rozdiel medzi somatickými variantmi v tkanive nádoru a vo vzorke plazmy je zrejme spôsobený vysokou heterogenitou nádorov a pravdepodobne aj dôsledkom variability množstva ctDNA. Sme presvedčení, že NGS analýza ctDNA má výrazný potenciál prispieť k identifikácii a lepšiemu chápaniu heterogenity nádorových ochorení a pomôcť pri monitorovaní a liečbe pacientok. Na začiatku projektu boli vytýčené 4 hlavné ciele, pri ktorých si dovoľujeme veriť, že všetky boli počas riešenia projektu splnené, keďže sa nám podarilo úspešne zaviesť a implementovať neinvazívnu analýzu DNA pomocou NGS (MiSeq) u našich pacientok s gynekologickým zhubnými nádormi (prsníka a vaječníka) a zároveň sme vytvorili databázu a bio-banku vzoriek nádorových tkanív (plazma a nádorové tkanivo) pre výskumné a klinické účely, ktoré nám môžu pomôcť pri liečbe pacientok s rakovinou prsníka a vaječníka v rámci presnej a včasnej diagnostiky, stanovovania prognózy a určenia optimálnej onkologickej liečby.

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

Our results add to the growing evidence of ctDNA utility as a complementary diagnostic tool to tissue biopsy for thorough molecular profiling of variants in breast and ovarian tumours. We succeeded in demonstrating that next generation sequencing of tumour circulating ctDNA can be used to monitor changes in somatic variants with pathogenic impact in breast and

ovarian cancer patients and this analysis can add and supplement information seized from traditional surgical tumor tissue biopsy. Almost all of identified somatic pre-treatment pathogenic mutations were absent in the plasma samples after successful tumour resection. We think that the observed discrepancy between tumour and plasma somatic variants is likely to be caused by high tumour heterogeneity but probably also due to varying levels of ctDNA obtained. We believe that NGS ctDNA analysis has the robust potential to contribute to the identification and better understanding of tumour heterogeneity and help to monitor and guide a patient treatment.

There were 4 main project objectives outlined at its beginning and we dare to believe that all of these have been met during the project as we have successfully introduced and implemented non-invasive NGS DNA analysis (MiSeq) with our gynaecological cancer patients (breast and ovarian cancers) and at the same time have created the database and bio-bank of tumour tissue samples (plasma and tumour tissue) for research and clinical purposes that would help us with a management of patients with breast and ovarian cancers relating to early diagnosis, setting prognosis, and optimal oncologic treatment.