

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0181**

**Vývoj nových postupov monitorovania terapeutickrej rezistencie pri karcinóme prostaty**

Zodpovedný riešiteľ **prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.**

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

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Martinské centrum pre biomedicínu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave  
Urologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave  
Ústav patologickej anatómie, Univerzitná nemocnica Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Počas riešenia projektu nebola plánovaná spolupráca so zahraničným pracoviskom.

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

Podaná patentová prihláška: Baluchová, K., Kliment J. Means and Methods for stratifying prostate cancer patients. Detekcia splicingovej varianty 7 androgénového receptora (AR-V7) v cirkulujúcich nádorových bunkách u pacientov s kastročne rezistentnou formou karcinómu prostaty. European Patent Office 2018.

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

Holečková K., Baluchová K., Híveš M., Mušák L., Kliment J., Škereňová M. Germline Mutations in DNA Repair Genes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. In Vivo 2020; roč. 34, 4: s. 1773-1778. ISSN (print) 0258-851X.

Drobková H., Jurečeková J., Kmeťová Sivoňová M., Mazuchová J., Škorvanová M., Šarlinová M., Halašová E., Kliment J. Associations Between Gene Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth Factor and Prostate Cancer. Anticancer Research 2019; roč. 39, 6: s. 2903-2909. ISSN (print) 0250-7005, ISSN (online) 1791-7530.

Kmeťová M., Jurečeková J., Kaplán P., Híveš M., Grendár M., Tomašcová A., Dušenka R., Drobková H., Evin D., Kliment J. Association of MDM2 T309G (rs2279744) Polymorphism and Expression Changes With Risk of Prostate Cancer in the Slovak Population. Anticancer

Research 2020; roč. 40, 11: s. 6257-6264. ISSN (print) 0250-7005.

Jurečeková J., Kmeťová Sivoňová M., Drobková H., Híveš M., Evin D., Kliment J., Dobrota D.: Association between estrogen receptor  $\beta$  polymorphisms and prostate cancer in Slovak population. *Oncology Letters* (akceptovaný pre publikovanie)

Kliment J., Baluchová K., Grendár M., Eliáš B., Mráz R., Čech P., Holečková K., Kliment J. Jr., Drobková H. Suboptimálna liečebná odpoveď u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty a prítomnosťou zostrihového variantu androgénového receptora AR-V7 liečených abiraterónom a enzalutamidom. *Klin urol* 2020; roč. 16, 1: s. 6-12. ISSN (print) 1336-7579.

Baluchová K., Holečková K., Kliment J. Identifikácia komplexnej hereditárnej mutácie v géne BRCA2 u pacienta s kastračne rezistentnou formou karcinómu prostaty. *Nové trendy a perspektívy v histológii*: 5. - : 1. vyd. ISBN 978-80-8187-063-7. - Martin: Jesseniova lekárska fakulta UK 2019; 14-17.

Kuzma M., Kliment J. Metastasis-free survival as a new endpoint in castration-resistant prostate cancer. *Bratisl Med J* 2020B; roč. 121: s. 411-414.

Baluchová K., Eliáš B., Kliment J. Jr., Ľupták J., Kliment J. Non-invasive assessment of AR-V7 expression in patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2017, roč. 55, s. S1271. ISSN 1434-6621. IFCC: WorldLab 2017 – Durban, 22.10.2017 – 25.10.2017.

Baluchová K., Eliáš B., Kliment J. Jr., Ľupták J., Kliment J.: Monitoring of AR-V7 expression in castration-resistant prostate cancer patients. *Single Cell Europe Conference: Book of Abstracts* 2018; s. 78. Single Cell Europe Conference – Praha, 19.9.2018 – 21.9.2018.

Holečková K., Kliment J., Baluchová K. Novo-generačné sekvenovanie DNA reparačných génov pacientov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty. *Česká urologie* 2019; roč. 23, s. 42-42. ISSN (print) 2336-5692. 65. Výročná konferencia Českej urologickej spoločnosti - Praha, 16.10.2019 - 18.10.2019.

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Významným prínosom projektu je zavádzanie moderných vyšetrení (stanovenie prítomnosti cirkulujúcich nádorových buniek, stanovenie prítomnosti zostrihového variantu 7 androgénového receptora AR-V7 v cirkulujúcich nádorových bunkách/fixovaných vzorkách tkaniva (FFPE) prostaty ako aj stanovenie zárodočných/somatických mutácií) u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty, ktoré sa v Slovenskej republike v súčasnosti v klinickej praxi nepoužívajú. Optimalizácia metód vyšetovania, identifikácia nových potenciálne užitočných špecifických biomarkerov rezistencie na liečbu abiraterónom a enzalutamidom, ako aj identifikácia relevantných patologických variantov v konkrétnych génoch a ich implementácia do klinickej praxe môže významne zlepšiť kvalitu diagnostiky a liečby pokročilého karcinómu prostaty na Slovensku.

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

Projekt bol zameraný na vývoj a používanie nových postupov monitorovania terapeutickej rezistencie pri karcinóme prostaty. Počas trvania projektu sme zistili asociáciu medzi prítomnosťou zostrihového variantu 7 androgénového receptora (AR-V7) v cirkulujúcich nádorových bunkách a účinnosťou hormonálnej liečby abiraterónom a enzalutamidom, cielenej na androgénový receptor, u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Napriek tomu, že liečebná odpoveď môže byť zároveň ovplyvnená aj pôsobením iných faktorov, naše výsledky poukazujú na význam detekcie AR-V7 v cirkulujúcich nádorových bunkách a môžu pomôcť pri objasnení úlohy AR-V7 pri vzniku rezistencie na podávanú liečbu u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným

ochorením a následne pri výbere vhodnej liečby pre dosiahnutie optimálnej odpovede u jednotlivých pacientov, resp. pri selekcii pacientov pre liečbu ARTA preparátmi alebo taxánmi, čo je v súlade so zadanými aplikačnými výsledkami tohto projektu. Naše výsledky spolu s výsledkami ďalších randomizovaných štúdií sú prínosom v danej oblasti a môžu slúžiť ako jeden z podkladov pri rozhodovaní o zavedení detekcie AR-V7 ako štandardného vyšetrenia do klinickej praxe. Zároveň sme identifikovali niekoľko patologických, príp. potenciálne patologických zárodočných mutácií v pozorovaných génoch na opravu DNA zapojených do dráhy homologickej rekombinácie. Prítomnosť týchto variantov môže ovplyvňovať funkciu konkrétnych bielkovín, prípadne viesť k ich dysfunkcii a je spájaná s agresívnejším fenotypom karcinómu prostaty a skorším nástupom metastatického kastračne rezistentného ochorenia.

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

The project was focused on the development and use of new methods for monitoring therapeutic resistance in prostate cancer. During the project, we found an association between the presence of androgen receptor splice variant-7 (AR-V7) in circulating tumour cells and the efficacy of hormone therapy with abiraterone and enzalutamide, targeted to the androgen receptor, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Although the treatment response may be affected by other factors, our results point to the importance of AR-V7 detection in circulating tumour cells. These results can help elucidate the role of AR-V7 in the development of treatment resistance in patients with metastatic castration disease and subsequently select the appropriate treatment to achieve the optimal response in individual patients, respectively help in the selection of patients for treatment with ARTA preparations or taxanes. It is in line with the defined application results of this project. Our results, together with the results of other randomized studies, are of benefit in this area and can serve as one of the bases in deciding whether to introduce AR-V7 detection as a standard test in clinical practice. We also identified several pathological or potentially pathological germline mutations in the observed DNA repair genes involved in the homologous recombination pathway. The presence of these variants may affect the function of specific proteins, or lead to their dysfunction, and is associated with a more aggressive phenotype of prostate cancer and an earlier development of metastatic castration-resistant disease.