

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-16-0484****Nádorová heterogenita v mnohopočetnom myelóme: evolúcia a klinická významnosť**Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Jana Jakubiková, PhD.**Príjemca **Biomedicínske centrum SAV - Ústav experimentálnej onkológie**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV
Ústav molekulárnej biológie SAV
Lekárska fakulta Univerzity Komenského
FIIT STU

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Dana Farber Cancer Institute, Department of Medical Oncology, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Boston MA, USA

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

N/A

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

Danka Cholujova³, Zdenka Bujnakova⁴, Erika Dutkova⁴, Teru Hideshima^{1,2}, Richard W Groen⁵, Constantine S Mitsiades^{1,2}, Paul G Richardson^{1,2}, David M Dorfman^{2,6}, Peter Balaz⁴, Kenneth C Anderson^{1,2*} and Jana Jakubikova^{1,2,3*} Realgar nanoparticles versus ATO arsenic compounds induce in vitro and in vivo activity against multiple myeloma.–2017-BR J HAEMATOL-Oct 19. doi: 10.1111/bjh.14974. PMID: 29048129 (IF:5.67)

Laurinec, Peter -- Lucká, Mária; Interpretable multiple data streams clustering with clipped streams representation for the improvement of electricity consumption forecasting. Data mining and knowledge discovery, s. 1—33, first online: 16 November 2018

FARKAŠ, Tomáš - SITARČÍK, Jozef - BREJOVÁ, Broňa - LUCKÁ, Mária. SWSPM: A Novel Alignment-Free DNA Comparison Method Based on Signal Processing Approaches. In Evolutionary Bioinformatics. Vol. 15, no. January-December (2019), s. 1-11. ISSN 1176-9343 (2018: 2.203 - IF, Q2 - JCR Best Q, 0.932 - SJR, Q1 - SJR Best Q). V databáze: DOI: 10.1177/1176934319849071 ; WOS: 000469925300001 ; CC: CCC:000469925300001 ; SCOPUS: 2-s2.0-85071303153.

LAURINEC, Peter - LÓDERER, Marek - LUCKÁ, Mária - ROZINAJOVÁ, Viera. Density-based unsupervised ensemble learning methods for time series forecasting of aggregated or clustered electricity consumption. In Journal of Intelligent Information Systems. Vol. 53, iss. 2 (2019), s. 219-239. ISSN 0925-9902 (2018: 1.589 - IF, Q3 - JCR Best Q, 0.416 - SJR, Q2 - SJR Best Q). V databáze: SCOPUS: 2-s2.0-85063050059 ; DOI: 10.1007/s10844-019-00550-3 ; WOS: 000488929400002.

LAURINEC, Peter - LUCKÁ, Mária. Interpretable multiple data streams clustering with clipped streams representation for the improvement of electricity consumption forecasting. In Data mining and knowledge discovery. Vol. 33, iss. 2 (2019), s. 413-445. ISSN 1384-5810 (2018: 2.879 - IF, Q2 - JCR Best Q, 0.909 - SJR, Q1 - SJR Best Q). V databáze: WOS: 000459041500004 ; CC: CCC:000459041500004 ; SCOPUS: 2-s2.0-85056717431 ; DOI: 10.1007/s10618-018-0598-2.

Nemček M., Jarábek T., Lucká M. (2020) Parallel Density-Based Downsampling of Cytometry Data. In: Fdez-Riverola F., Rocha M., Mohamad M., Zaki N., Castellanos-Garzón J. (eds) Practical Applications of Computational Biology and Bioinformatics, 13th International Conference. PACBB 2019. Advances in Intelligent Systems and Computing, vol 1005. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-23873-5_11

Submitted manuscripts:

Jana Jakubikova^{1,2,3,4}, Danka Cholujo^{3,4}, Gabor Beke⁵, Teru Hideshima^{1,2}, Lubos Klucar⁵, Merav Leiba⁶, Krzysztof Jamroz⁷, Paul G Richardson^{1,2}, Efsthios Kastritis⁸, David M Dorfman⁹ and Kenneth C Anderson^{1,2}: Plasma cell heterogeneity within the bone marrow immune microenvironment in premalignant and active myeloma patients; ready to submit to Science Translational Medicine journal

Danka Cholujo^{1,2,13}, Gabor Beke^{3,13}, Zachary R Huter^{4,6}, Teru Hideshima^{5,6}, Ludmila Flores^{5,6}, Andrea Mlcakova⁷, Tatiana Zeleznikova⁸, Denisa Harrachova⁹, Lubos Klucar³, Merav Leiba¹⁰, Jan Gyarf⁷, Lubos Drgona⁷, Steven P Treon^{4,6}, Efsthios Kastritis¹¹, David M Dorfman¹², Kenneth C Anderson^{5,6,*}, and Jana Jakubikova^{1,2,5,6,*} : Dissection of Waldenström Macroglobulinemia: sub-clonal immunophenotypic and signaling heterogeneity within the immune tumor microenvironment; ready to submit to Science Advances journal

Uplatnenie výsledkov projektu

Naše získané výsledky využijeme na prípravu ďalších národných a medzinárodných grantov. Naše výsledky majú významnú úlohu v objasnení heterogenity nielen nádorových plazmatických buniek mnohopočetného myelómu (MM), ale aj interakcií klonálnych MM buniek s jednotlivými zložkami imunitného systému a tým prispievajú k lepšiemu pochopeniu patogenézy mnohopočetného myelómu. Okrem toho, naše výsledky poslúžia aj na možnú prípravu nových diagnostických nástrojov, respektíve budú použité ako nové biomarkery, ktoré budú tvoriť základ pre nové ciele anti-myelómové terapie.

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

V tejto štúdií uvádzame pokročilú analýzu heterogenity plazmatických buniek (PC) v rámci komplexného imunitného mikroprostredia kostnej drene (BM) v kohorte 16 pacientov s MGUS, 25 pacientov s tlejúcim myelómom (SMM), 43 novodiagnostikovaných myelómových pacientov (MM) a 104 pacientov s relabovaným alebo relabovaným/refraktérnym MM, ako aj 10 zdravých darcov pomocou analýzy vysokorozmerných dát hmotnostnej cytometrie (CyTOF). Naš postup bol navrhnutý tak, aby umožnil súčasné profilovanie PC, ako aj jednotlivých diferenciačných štádií B-bunkového vývojového radu spolu s adaptívnym a vrodenným imunitným mikroprostredím BM počas evolúcie a progresie mnohopočetného myelómu (MM). Komplexná analýza nádorového imunitného mikroprostredia v MM odhalila zmeny v adaptívnej a aj vrodenej zložke imunitného systému v premaligných a aktívnych štádiách MM. Transformácia z MGUS na SMM bola asociovaná so zmenami v špecifických subtypoch imunitného systému. Charakterizácia intra- a interneoplastickej heterogenity malignej populácie PC odhalila, že regulátory B-bunkového vývoja ako aj kmeňové markery boli asociované s klinickou prognózou. Okrem toho sme odhalili a definovali rôzne imunofenotypové profily, distribúciu buniek a moduláciu signalizácie v rámci B-bunkovej lymfopoézy, dokonca aj v štádiách premaligného myelómu, čo potvrdzuje prítomnosť klonálnej hematopoézy. Výsledky hodnotenia účinnosti rozličných anti-MM terapií ukázali, že režim revlimid-velcade-dexametazón oveľa výraznejšie moduloval viaceré markery asociované s MM v PC subtypoch a tiež v štádiách dozrievania B buniek ako terapia cyklofosamid-velcade-dexametazón. Korešpondenčná analýza imunitných subtypov u každého pacienta stratifikovala skupinu MM pacientov, ktorí boli asociovaní so zlými klinickými výsledkami. Preto naša hĺbková molekulárna charakterizácia PC v imunitnom ekosystéme v rôznych štádiách MM demonštruje užitočnosť a vhodnosť využitia CyTOF

technológie na definovanie heterogenity a prognózy ochorenia, ako aj monitorovanie účinnosti liečby u pacientov s MM.

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

In this study, we report a comprehensive analysis of PC heterogeneity within the complex immune landscape of the BM microenvironment in 16 MGUS, 25 smoldering multiple myeloma (SMM), 43 newly diagnosed multiple myeloma (MM), and 104 relapsed or relapsed/refractory MM patients, as well as 10 healthy donors, using data-driven high dimensional mass cytometry (CyTOF) analysis. Our pipeline has been designed for profiling PC and maturation stages of B cell lymphopoiesis/B-lineage differentiation concurrently with the adaptive and innate immune BM microenvironment during MM evolution and progression. Comprehensive analysis of the tumor immune microenvironment in MM revealed profound modulation of adaptive and innate immune system in both premalignant and active MM conditions. The transformation from MGUS to SMM was associated with alterations in specific subtypes of immune system. Characterization of intra- and inter-neoplastic heterogeneity of malignant PC revealed that B cell development regulators and stemness markers in malignant PC were associated with clinical prognosis. In addition, various immunophenotypic profiles, cell distributions, and modulation of signaling in B cell lymphopoiesis were defined, even in premalignant myeloma stages, confirming clonal hematopoiesis. Evaluation of the efficacy of anti-MM therapies showed that revlimid-velcade-dexamethasone regimen more profoundly modulated several MM-associated markers in PC subsets, and also in B cell maturation stages, than cyclophosphamide-velcade-dexamethasone therapy. Corresponding analysis of immune subsets of each patient revealed stratification of MM patients that were associated with poor clinical outcomes. Therefore, our in-depth molecular characterization of PC in the immune ecosystem at various stages of MM demonstrates the utility of CyTOF technology for defining disease heterogeneity and prognosis, as well monitoring of treatment efficacy, in patients with MM.