

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-17-0384****Testikulárne nádory zo zárodočných buniek rezistentné na cisplatinu: ich premena na liečiteľné ochorenie**Zodpovedný riešiteľ **Mgr. Miroslav Chovanec, PhD.**Príjemca **Biomedicínske centrum SAV - Ústav experimentálnej onkológie**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Ústav experimentálnej onkológie

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Department of Internal Medicine IV, Oncology/Hematology, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany
2. Aston Medical School, Aston Medical Research Institute, Aston University, Aston Triangle, Birmingham, B4 7ET, UK

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

Žiadne

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

1. Šestáková, Z., Chovanec, F., Chovanec, M. (2018) Rakovina a genetika: (ne)priatelia? Onkológia, 13:413-419.
2. Hapakova, N., Sestakova, Z., Holickova, A., Hurbanova, L., Miskovska, V., Chovanec, M., Rejlekova, K., Svetlovska, D., Kalavska, K., Obertova, J., Palacka, P., Sycova-Mila, Z., Mardiak, J., Chovanec, M., Mego, M. (2019) High endogenous DNA damage levels predict hematologic toxicity in testicular germ cell tumor patients treated with first-line chemotherapy. Clinical Genitourinary Cancer, 17:e1020-1025.
3. Assaraf, Y. G., Brozovic, A., Gonçalves, A. C., Jurkovicova, D., Linē, A., Machuqueiro, M., Saponara, S., Sarmiento-Ribeiro, A. B., Xavier, C. P. R., Vasconcelos, M. H. (2019) The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer. Drug Resistance Updates, 46:100645.
4. Cierna, Z., Miskovska, V., Roska, J., Jurkovicova, D., Borszekova Pulzova, L., Sestakova, Z., Hurbanova, L., Machalekova, K., Chovanec, M., Rejlekova, K., Svetlovska, D., Kalavska, K., Kajo, K., Babal, P., Mardiak, J., Ward, T. A., Mego, M., Chovanec, M. (2020) Increased levels of XPA might be the basis of cisplatin resistance in germ cell tumours. BMC Cancer, 20:17.
5. Roška, J., Jurkovičová, D. (2020) Understanding the crosstalk of molecular factors and signaling pathways reveals novel biomarkers of cisplatin resistance in testicular germ cell tumors. Neoplasma, 67:1-14.

6. Sestakova, Z., Kalavska, K., Smolkova, B., Miskovska, V., Rejlekova, K., Sycova-Mila, Z., Palacka, P., Obertova, J., Hurbanova, L., Holickova, A., Jurkovicova, D., Roška, J., Goffa, E., Svetlovska, D., Chovanec, M., Mardiak, J., Mego, M., Chovanec, M. (2020) DNA damage measured in blood cells predicts overall and progression-free survival in germ cell tumour patients. *Mutation Research*, 854-855:503200.
7. Borszaková Pulzová, L., Ward, T. A., Chovanec, M. (2020) XPA: DNA repair protein of significant clinical importance. *International Journal of Molecular Sciences*, 21:2182.
8. Roška, J., Wachsmannová, L., Hurbanová, L., Šestáková, Z., Mueller, T., Jurkovičová, D., Chovanec, M. (2020) Differential gene expression in cisplatin-resistant and -sensitive testicular germ cell tumour cell lines. *Oncotarget*, 11:4735-4753.
9. Borszaková Pulzová, L., Roška, J., Kalman, M., Kliment, J., Slávik, P., Smolková, B., Goffa, E., Jurkovičová, D., Kulcsár, L., Lešková, K., Bujdák, P., Mego, M., Bhide, M. R., Plank, L., Chovanec, M. (2021) Screening for the key proteins associated with rete testis invasive clinical stage I seminoma via label-free quantitative mass spectrometry. *Cancers*, 13:5573.
10. Kalavska, K., Sestakova, Z., Mlcakova, A., Kozics, K., Gronesova, P., Hurbanova, L., Miskovska, V., Rejlekova, K., Svetlovska, D., Sycova-Mila, Z., Obertova, J., Palacka, P., Mardiak, J., Chovanec, M., Chovanec, M., Mego, M. (2021) Are changes in immunophenotype of leukocyte subpopulations associated with endogenous DNA damage levels in testicular cancer patients? *International Journal of Molecular Sciences*, 22:8281.
11. Wagner, A., Kosnacova, H., Chovanec, M., Jurkovicova, D. (2022) Mitochondria in cancer progression and chemoresistance and their potential for targeted therapy. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, v druhom kole recenzného konania.
12. Kalavska, K., Sestakova, Z., Mlcakova, A., Gronesova, P., Miskovska, V., Rejlekova, K., Svetlovska, D., Sycova-Mila, Z., Obertova, J., Palacka, P., Mardiak, J., Chovanec, M., Chovanec, M., Mego, M. (2022) Comprehensive assessment of selected immune cell subpopulations changes in chemotherapy-naïve germ cell tumor patients. *Frontiers in Oncology*, v prvom kole recenzného konania.

Uplatnenie výsledkov projektu

Získané výsledky majú charakter nových originálnych poznatkov. Keďže boli buď priamo získané, alebo validované, na patientskych vzorkách, majú potenciál prispieť k novým smerovaniam, inováciám a koncepciám v oblasti klinickej onkológie pri pacientoch s testikulárnymi nádormi zo zárodočných buniek (TGCT). Perspektívne sa nám javí predovšetkým ich uplatnenie pri včasnej stratifikácii TGCT pacientov so zlou prognózou. Získané výsledky by mohli ďalej prispieť k vývoju nových terapeutických stratégií, pretože cieľené ovplyvnenie niektorých faktorov a mechanizmov študovaných v rámci grantu, by malo výrazne zlepšiť prognózu relabujúcich a refraktérnych TGCT pacientov.

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

Počas riešenia projektu sme získali viacero výsledkov, ktoré by po implementácii do klinickej onkologickej praxe mohli prispieť k ešte lepšej liečiteľnosti TGCT pacientov tým, že by zabezpečili liečiteľnosť aj tej ich časti, ktorá má zlú prognózu v dôsledku vysokého rizika refraktérnosti alebo relapsu ochorenia. Objavili sme, že vysoké hladiny poškodenia DNA u TGCT pacientov, ktorí ešte nepodstúpili chemoterapiu, predikujú ich zlú prognózu (Šestáková et al., 2020), ako aj hematologickú toxicitu po podstúpení prvolínieovej chemoterapie (Hapáková et al., 2019). Následne sme zistili, že hladina tohto poškodenia DNA nezávisle koreluje s počtami niektorých špecifických subpopulácií imunitných buniek, ako sú NK, CD16-pozitívne dendritové a regulačné T bunky (Kalavská et al., 2021). Koreláciou počtu jednotlivých subpopulácií imunitných buniek s klinickými parametrami sme ďalej zistili, že percentuálne zastúpenie neutrofilov, eozinofilov, dendritových buniek typu 2, lymfocytov a cytotoxických T lymfocytov signifikantne asociuje s dĺžkou obdobia bez progresie ochorenia, zatiaľ čo celkový počet neutrofilov a neklasických monocytov a celkový počet lymfocytov asociuje dĺžkou prežitia TGCT pacientov (Kalavská et al., 2022). Ďalej sme zistili, že zlú prognózu u TGCT pacientov predikuje aj vysoká hladina expresie kľúčových proteínov nukleotidovej excíznej opravnej dráhy, predovšetkým XPA proteínu (Čierna et al., 2020). Pri seminómoch klinického štádia I (podtyp TGCT), sme identifikovali proteíny, ktoré asociujú s ich inváziou do rete testis a môžu teda indikovať prítomnosť mikrometastatickej

choroby (Borszéková Pulzová et al., 2021). Na bunkových línkách TGCT sme identifikovali genetické a mikroRNA biomarkery, ktoré asociujú s ich odpoveďou na cisplatinu (Roška et al., 2020).

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

During the project implementation, we have obtained promising results that could further improve outcome of TGCT patients. Once they meet the clinical use, our findings may potentially lead to better management of TGCT patients with a poor prognosis caused by the refractory or relapsed disease. We found that high levels of DNA damage predict poor prognosis in chemotherapy-naïve TGCT patients (Šestáková et al., 2020). Such levels of DNA damage also predict hematological toxicity in TGCT patients treated with first-line chemotherapy (Hapáková et al., 2019). Subsequently, we discovered that DNA damage levels were independently associated with increased percentage of the specific subpopulations of immune cells, namely NK cells, CD16-positive dendritic cells and regulatory T cells (Kalavská et al., 2021). Correlation of the percentage/count of individual subpopulations of immune cells with the clinical characteristics revealed that percentage of neutrophils, eosinophils, dendritic cells type 2, lymphocytes and cytotoxic T cells was significantly associated progression-free survival, while the neutrophil, non-classical monocyte and lymphocyte counts were associated with overall survival in TGCT (Kalavská et al., 2022). We further found that poor prognosis of TGCT patients is also predicted by high expression levels of the key nucleotide excision repair proteins, particularly XPA (Čierna et al., 2020). In seminoma clinical stage I patients, we identified proteins that associate with invasion into rete testis and may thus indicate the presence of micrometastatic disease (Borszéková Pulzová et al., 2021). Finally, we identified genetic and microRNA biomarkers that associate with response to cisplatin in TGCT cell lines (Roška et al., 2020).