



## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-19-0212**

**Využitie imunologických mechanizmov v rôznych subtypoch B-bunkových lymfómov**

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Dana Cholujová, PhD.**

Prijemca **Biomedicínske centrum SAV, v. v. i. - Ústav experimentálnej onkológie**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

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

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

Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia, Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA;  
Department of Medical Oncology, Dana Farber Cancer Institute, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Boston, MA, USA; Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA;  
Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA  
Assuta Ashdod University Hospital, Faculty of Health Science, Ben-Gurion University of the Negev, Negev, Israel  
Department of Clinical Therapeutics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

### 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

Cholujova D, Beke G, Hunter ZR, Hideshima T, Flores L, Zeleznikova T, Harrachova D, Klucar L, Leiba M, Drgona L, Treon SP, Kastritis E, Dorfman DM, Anderson KC, Jakubikova J. Dysfunctions of innate and adaptive immune tumor microenvironment in Waldenström Macroglobulinemia. *Int J Cancer*. 2023 May 1;152(9):1947-1963. PMID: 36533670 (IF: 7.396; Q1; cited: 1).

Jakubikova J, Cholujova D, Beke G, Hideshima T, Klucar L, Leiba M, Jamroziak K, Richardson PG, Kastritis E, Dorfman DM, Anderson KC. Heterogeneity of B cell lymphopoiesis in premalignant and active myeloma patients. *JCI Insight*. 2023 Feb 8;8(3):e159924. PMID: 36752202 (IF: 9.484; Q1; cited: 3)

Cholujova D, Koklesova L, Lukacova Bujnakova Z, Dutkova E, Valuskova Z, Beblava P, Matisova A, Sedlak J, Jakubikova J\*. In vitro and ex vivo anti-myeloma effects of nanocomposite As<sub>4</sub>S<sub>4</sub>/ZnS/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. *Sci Rep*. 2022 Oct 26;12(1):17961. doi:

10.1038/s41598-022-22672-5. PMID: 36289430 (IF: 4.996; Q1; cited: 2).

Danka Cholujova, Zdenka Lukacova Bujnakova, Erika Dutkova, Zuzana Valuskova, Nikoleta Csicsatkova, Katarina Suroviakova, Maria Elisabeth Marinkovicova, Linda Zbellova, Lenka Koklesova, Jan Sedlak, Teru Hideshima, Kenneth C Anderson and Jana Jakubikova.

Exploring the anti-myeloma potential of composite nanoparticles As<sub>4</sub>S<sub>4</sub>/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: insights from in vitro, ex vivo and in vivo studies. Manuscript accepted for publication in Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine July 21, 2024 (IF: 4.2; Q1; cited: 0)

Valušková Z., Csicsátková N., Suroviaková K., Marinkovičová M. E., Zbellová L., Beke G., Mlčáková A., Železníková T., Klučár L., Sedlák J., Drgoňa L., Cholujová D., Jakubíková J.

Profilovanie expresie imunitných kontrolných bodov v myelómovom mikroprostredí.

Extended abstract/small publication presented at the reviewed textbook, Competition of young oncologists 2024, proceedings of lectures, Cancer Research Foundation

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Naše dosiahnuté výsledky prispievajú k objasneniu mechanizmov imunitných dysregulácií v B-bunkových malignitách, čo v budúcnosti môže napomôcť presnejšej diagnostike a stanoveniu nových biomarkerov, ktoré budú využiteľné pre stratifikáciu a identifikáciu pacientov s priaznivejšou odpoveďou na imunoterapiu. Naše získané výsledky využijeme pri príprave ďalších publikácií ako aj príprave nových národných a medzinárodných grantov pre posilnenie našej spolupráce s domácimi a zahraničnými partnermi.

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

V našej štúdii sme vykonali rozsiahlu analýzu imunitného nádorového mikroprostredia naprieč rôznymi podtypmi B non-Hodgkinových lymfómov, ktoré zahŕňali chronickú lymfocytovú leukémiu, difúzny veľkobunkový B lymfóm, folikulárny lymfóm, lymfóm z plášťových buniek, zriedkavú vlasatobunkovú leukémiu, lymfóm z B-buniek marginálnej zóny a Waldenströmovu makroglobulinémiu (WM). Primárnym cieľom nášho výskumu bolo uskutočniť podrobnú fenotypovú disekciu B-bunkových malignít so zameraním na bunky adaptívnej aj vrodenej imunity v rámci nádorového mikroprostredia. Zamerali sme sa na vyhodnotenie ich funkčného potenciálu skúmaním imunitnej regulácie, konkrétne molekúl imunitných kontrolných bodov, aby sme lepšie pochopili imunitné zmeny vyvolané rôznymi histopatologickými podtypmi B non-Hodgkinových lymfómov, a tak v budúcnosti mohli vytvoriť účinný nástroj pre racionálny návrh imunitných terapií. Tumorigenéza vo väčšine histopatologických podtypov B bunkových malignít súvisí s dysreguláciou imunitných buniek. V adaptívnej imunite sme okrem samotných B buniek pozorovali zmeny v rôznych podtypoch T buniek, a v prirodzenej imunite najmä v NK bunkách. Vo WM sme ako prví podrobne charakterizovali imunitné mikroprostredie významne obohatené o zrelé monocyty, neutrofile a T bunky a poskytli podrobnú charakterizáciu hlboknej imunitnej deregulácie prítomnej pri B-bunkových malignitách. Okrem toho, stratifikácia pacientov s WM na základe modulácie imunitných buniek bola asociovaná s klinickými výsledkami, vrátane celkového prežitia a prežitia bez progresie. Bunkové subpopulácie prirodzenej a adaptívnej imunity v rôznych podtypoch non-Hodgkinovho B lymfómu boli modulované imunitnými kontrolnými bodmi, vrátane inhibičných a kostimulačných molekúl, ako sú PD-1/PD-L1&PD-L2, TIGIT, CTLA-4, CD27, ICOS, KIR a OX-40 a iné. Dôkladné pochopenie deregulácie imunitných buniek v B-bunkových malignitách je kľúčové pre objasnenie mechanizmov progresie nádoru, liekovej rezistencie a výberu vhodnej terapie pre zlepšenie klinických výsledkov pacientov.

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

In our study, we conducted an extensive analysis of the immune tumor microenvironment across various subtypes of B non-Hodgkin's lymphomas, including chronic lymphocytic leukemia, diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, the rare hairy cell leukemia, marginal zone lymphoma, and Waldenström macroglobulinemia (WM). The primary objective of our research was to perform a detailed phenotypic dissection of B cell malignancies, focusing on both adaptive and innate immune cells within the tumor microenvironment. We aimed to evaluate their functional potential by examining immune regulation, specifically the immune checkpoint molecules, to gain a better

understanding of the immune alterations induced by different histopathological subtypes of B non-Hodgkin's lymphomas and thus in the future will provide a powerful tool for the rational design of immune therapies. Tumorigenesis in most histopathological subtypes of B cell malignancies was found to be associated with immune cell dysregulation. In addition to B cells, we observed changes in adaptive immunity, including various T cell subtypes, and in innate immunity, particularly in NK cells. Notably, in WM, we were the first to reveal that the immune tumor microenvironment was significantly enriched with mature monocytes, neutrophils, and T cells, providing a detailed characterization of the profound immune deregulation present in B cell malignancies. Furthermore, the stratification of WM patients based on immune cell modulation was associated with clinical outcomes, including overall survival and progression-free survival. The innate and adaptive immune subsets of various B non-Hodgkin's lymphoma subtypes were modulated by immune checkpoints, including both inhibitory and costimulatory molecules, such as PD-1/PD-L1&PD-L2, TIGIT, CTLA-4, CD27, ICOS, KIR, and OX-40, among others. An in-depth understanding of immune cell deregulation in B cell malignancies is crucial for elucidating the mechanisms of tumor progression, drug resistance, and selecting the appropriate therapy to improve patient outcome.