



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-19-0411

Identifikácia a validácia biomarkerov a zodpovedných molekulárnych dráh neskorej toxicity kuratívnej liečby u germinatívnych nádorov testis

Zodpovedný riešiteľ **doc. MUDr. Michal Chovanec, PhD.**

Príjemca **Univerzita Komenského v Bratislave - Lekárska fakulta**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

2. onkologická klinika LFUK a NOU

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

RECETOX, Masarykova univerzita, Lekárska Fakulta, Brno, ČR
Palackého univerzita Olomouc, ČR

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

NA

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

1. Chovanec M, Cheng L. Advances in diagnosis and treatment of testicular cancer. BMJ. 2022 Nov 28;379:e070499. doi: 10.1136/bmj-2022-070499. PMID: 36442868. IF 93.333
2. Chovanec M, Lauritsen J, Bandak M, Oing C, Kier GG, Kreiberg M, Rosenvilde J, Wagner T, Bokemeyer C, Daugaard G. Late adverse effects and quality of life in survivors of testicular germ cell tumour. Nat Rev Urol. 2021 Apr;18(4):227-245. doi: 10.1038/s41585-021-00440-w. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33686290. IF 16.43
3. Chovanec M, Adra N, Abu Zaid M, Abonour R, Einhorn L. High-dose chemotherapy for relapsed testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol. 2023 Apr;20(4):217-225. doi: 10.1038/s41585-022-00683-1. PMID: 36477219. IF 16.43
4. Chovanec M, Kalavska K, Obertova J, Palacka P, Rejlekova K, Sycova-Mila Z, Orszaghova Z, Lesko P, De Angelis V, Vaskova L, Svetlovska D, Mladosevicova B, Mardiac J, Pastorek M, Vlkova B, Celec P, Mego M. Cognitive impairment and biomarkers of gut microbial translocation in testicular germ cell tumor survivors. Front Oncol. 2023 Mar 21;13:1146032. doi: 10.3389/fonc.2023.1146032. PMID: 37025582; PMCID: PMC10070731. IF 5.2
5. Orszaghova Z, Galikova D, Lesko P, Obertova J, Rejlekova K, Sycova-Mila Z, Palacka P, Kalavska K, Svetlovska D, Mladosevicova B, Mardiac J, Mego M, Chovanec M. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) as a Predictor of Decreased Quality of Life in Testicular Germ Cell Tumor Survivors. Clin Genitourin Cancer. 2024 Jun;22(3):102067. doi: 10.1016/j.clgc.2024.102067. Epub 2024 Mar 2. PMID: 38555680. IF 2.3

6. Zuzana Orszaghova, Daniela Svetlovska, Lucia Vasilkova, Peter Lesko, Zuzana SycovaMila, Jana Obertova, Patrik Palacka, Katarina Rejlekova, Katarina Kalavska, Beata Mladosiievicova, Jozef Mardiak, Michal Mego, Michal Chovanec Longitudinal assessment of cognitive functioning in testicular germ cell tumor survivors.. JCO 42, 514-514(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.514 - cena Merit Award of American Society of Clinical Oncology za výnimočnú prácu mladého výskumníka.

Uplatnenie výsledkov projektu

Dedikovaná ambulancia na sledovanie a výskum neskorej toxicity na NOU

Intervenčné programy fyzickej aktivity v prevencii vzniku neskorej toxicity protinádorovej liečby

Pacientska organizácia pre osvetu a podporu pacientov a vyliečených s germinatívnymi nádormi

Nadväzujúce domáce a zharaničné projekty, široká platforma pre následný výskum v tejto oblasti

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

V projekte APVV sme generovali originálne zistenia neskorej toxicity u pacientov po vyliečení z germinatívnych nádorov. Naše originálne zistenia poukazujú na dlhodobé kognitívne a sexuálne problémy, chemoterapiou indukovanú periférnu neuropatiu (CIPN) a závažné poruchy kvality života. Zahájili sme hĺbkovú koncepciu preskúmania nájdenných problémov a ich longitudinálneho časového vývoja s určením molekulárnych mechanizmov zodpovedných za nájdenné poruchy. Poruchy kognitívnych funkcií pretrvávajú longitudinálne v mediáne sledovania 10 rokov. Doteraz sme zozbierali dáta z desiatich po sebe nasledujúcich rokov (celkom 1893 vzoriek od korešpondujúcich pacientov z viacerých vizít). Do projektu sa nám doteraz podarilo zaradiť 445 pacientov, čo predstavuje robustnú skupinu pre generovanie originálnych dát, ktorá je unikátna v celosvetovom meradle. Ako klinický biomarker závažných porúch kvality života sme ako prví identifikovali CIPN. Na podklade našich originálnych dát a postulovaných hypotéz sme analyzovali biomarkery črevnej mikrobiálnej translokácie (HMGB1, LPS, sCD14, D-laktát, hsCRP, 16s rRNA/rDNA), kde sCD14 sa ukazuje ako sľubný biomarker kognitívneho poškodenia a HMGB1 biomarker periférnej neuropatie a motorického postihnutia. Naše dáta naznačujú, že poškodenie črevnej bariéry vplyvom chemoterapie a rádioterapie a následná translokácia bakteriálnych kmeňov s chronickou iritáciou natívneho imunitného systému by sa mohlo podieľať na rozvoji neskorej toxicity. V rozšírenej analýze tieto markery aktuálne korelujeme s výskytom kognitívnych dysfunkcií, sexuálnych dysfunkcií, periférnou neuropatiou, kardiovaskulárnou toxicitou a nefrotoxicitou. Analýzou bunkového imunoprofilu sme zistili, že pacienti vystavení vyšším dávkam chemoterapie a rádioterapie majú zmenené počty niektorých populácií imunitných buniek ako sú dendritické bunky, B lymfocyty a cytotoxické T lymfocyty. Z toho by mohla vyplývať inhibovaná či akcentovaná responsivita imunitného systému po protinádorovej, s ďalšou potrebou skúmania pre lepšie pochopenie možných implikácií. Pokračujeme v identifikácii molekulárnych procesov za účelom pochopenia mechanizmov dlhodobých nežiadúcich efektov protinádorovej liečby. Aktuálne sa ukončuje analýza krátkoreťazcových mastných kyselín zo séra ako produktov črevných mikrobiálnych kmeňov ako aj poškodenie DNA v mononukleárných bunkách periférnej krvi. V intervenčnej štúdii fyzickej aktivity naše zistenia naznačujú, že tréning má priaznivé účinky na metabolický syndróm pacientov po liečbe, znižuje prítomnosť komponentov metabolického syndrómu. V priebehu intervencie došlo k zníženiu reziduálnych hladín platiny v sére, čo považujeme za veľmi dôležité zistenie z pohľadu racionálnej stratégie pre prevenciu neskorej toxicity pacientov po liečbe nádorových ochorení.

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

In the APVV project, we have generated original findings on late toxicity in patients who have recovered from germ cell tumors. Our original findings point to long-term cognitive and sexual problems, chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), and significant quality of life impairments. We have initiated an in-depth concept to examine the identified problems and their longitudinal development over time, determining the molecular

mechanisms responsible for the observed impairments. Cognitive function impairments persist longitudinally with a median follow-up of 10 years. So far, we have collected data over ten consecutive years (a total of 1893 samples from corresponding patients across multiple visits). We have successfully enrolled 445 patients in the project, representing a robust group for generating original data that is unique on a global scale. As a clinical biomarker of severe quality of life impairments, we were the first to identify CIPN. Based on our original data and postulated hypotheses, we have analyzed biomarkers of gut microbial translocation (HMGB1, LPS, sCD14, D-lactate, hsCRP, 16s rRNA/rDNA), where sCD14 appears to be a promising biomarker of cognitive impairment and HMGB1 a biomarker of peripheral neuropathy and motor impairment. Our data suggest that damage to the gut barrier due to chemotherapy and radiotherapy and the subsequent translocation of bacterial strains with chronic irritation of the native immune system may contribute to the development of late toxicity. In extended analysis, we are currently correlating these markers with the occurrence of cognitive dysfunction, sexual dysfunction, peripheral neuropathy, cardiovascular toxicity, and nephrotoxicity. Through the analysis of the cellular immune profile, we have found that patients exposed to higher doses of chemotherapy and radiotherapy have altered counts of certain immune cell populations, such as dendritic cells, B lymphocytes, and cytotoxic T lymphocytes. This could imply inhibited or accentuated immune system responsiveness post-anticancer treatment, requiring further investigation for a better understanding of possible implications. We continue to identify molecular processes to understand the mechanisms of long-term adverse effects of anticancer treatment. Currently, the analysis of short-chain fatty acids from serum as products of gut microbial strains and DNA damage in peripheral blood mononuclear cells is being completed. In an interventional physical activity study, our findings suggest that exercise training has beneficial effects on the metabolic syndrome of patients post-treatment, reducing the presence of metabolic syndrome components. During the intervention, residual platinum levels in the serum decreased, which we consider a very important finding from the perspective of a rational strategy for preventing late toxicity in patients after cancer treatment.