



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-19-0476

Inovatívna stratégia k diagnostike a terapii karcinómu prsníka na základe zmien proteómu cirkulujúcich leukocytov

Zodpovedný riešiteľ **doc. RNDr. Ján Sabo, PhD.**

Príjemca **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach - Lekárska fakulta**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

UPJŠ v Košiciach, Lekárska fakulta, Ústav lekárskej a klinickej biofyziky

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Na experimentálnej časti projektu nespupracovalo žiadne zahraničné pracovisko.

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

Nie sú.

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

1. Lenárt, M.; Bober, P.; Marcin, M.; Tkáčiková, S.; Kacírová, M.; Alexovič, M.; Tóth, D.; Madárová, N.; Radoňák, J.; Urdzík, P.; Fedačko J.; Sabo J.*, Peripheral Blood CD8+ T-Lymphocyte Immune Response in Benign and Subpopulations of Breast Cancer Patients. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 6423.
2. Tkáčiková, S.; Marcin, M.; Bober, P.; Kacírová, M.; Šulíková, M.; Parnica, J.; Tóth, D.; Lenárt, M.; Radoňák, J.; Urdzík, P.; Fedačko J.; Sabo J.*, B Cell Lymphocytes as a Potential Source of Breast Carcinoma Marker Candidates. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 7351.
3. Alexovič, M.; Uličná, C.; Sabo, J.; Davalieva, K. (2024). Human peripheral blood mononuclear cells as a valuable source of disease-related biomarkers: Evidence from comparative proteomics studies. PROTEOMICS– Clinical Applications, 2024, 18, e2300072.
4. Bober, P.; Tkáčiková, S.; Talian, I.; Urdzík, P.; Toporcerová, S.; Sabo, J. Differential Urinary Proteomic Analysis of High-Risk Cervical Intraepithelial Neoplasia, Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 2531.
5. Alexovič, M.; Sabo J.; Longuespée, R.; Microproteomic sample preparation, Proteomics, 21:2000318, 2021
6. Alexovič, M.; Sabo J.; Longuespée, R.; Automation of single-cell proteomic sample preparation, Proteomics, 2100198, 2021
7. Alexovič, M.; Lindner J. R.; Bober P.; Longuespée, R.; Sabo J.; Davalieva K.; Human peripheral blood mononuclear cells: A review of recent proteomic applications, Proteomics, Volume 22, Issue 15-16, August 2022 Article number 2200026
8. Bober, P.; Firment, P.; Sabo, J. Diagnostic Test Accuracy of First-Void Urine Human

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu po publikovaní kompletných nameraných výsledkov získaných riešením projektu, umožnia:

1. Vývoj novej generácie molekulových diagnostických testov na karcinómy, vrátane karcinómu prsníka, s širokým využitím v prevencii pomocou skriningu rizikových skupín obyvateľstva na základe veku alebo iných parametrov,
2. Zredukovanie a postupnú elimináciu invazívnych biopsií prsníka a ich nahradenie minimálne invazívnym odberom krvi,
3. Postupnú redukciu a elimináciu nákladných imunohistochemických diagnostických metód používaných v zdravotníctve v onkológii,
4. Postupnú redukciu z finančného hľadiska nákladných zobrazovacích metód (mamografia, USG, CT, MR) a ich nahradenie novou generáciou molekulových diagnostických testov, ktoré budú finančne menej nákladné,
5. Radikálne zníženie úmrtnosti na karcinóm prsníka po uvedení do štandardnej praxe novej generácie molekulových diagnostických testov diagnostikovaním väčšieho počtu karcinómov v relatívne liečiteľnom I. štádiu onkologického ochorenia.

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

Proteomickou analýzou vzoriek krvi pacientok s karcinómom prsníka bolo identifikovaných v CD4+ T lymfocytoch pri podtype karcinómu prsníka Luminal A 6 620 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 53 proteínov, z toho up-regulovaných 19 proteínov a down-regulovaných 34 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka Luminal B bolo identifikovaných 7 299 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 70 proteínov, z toho up-regulovaných 31 proteínov a down-regulovaných 39 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka TNBC 5 722 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 122 proteínov, z toho up-regulovaných 81 proteínov a down-regulovaných 41 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka HER2+ pozitívny 5 678 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných proteínov 99 proteínov, z toho up-regulovaných 25 proteínov a down-regulovaných 74 proteínov, pri benígnom nádore prsníka 6 462 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 101 proteínov, z toho up-regulovaných 47 proteínov a down-regulovaných 54 proteínov.

Proteomickou analýzou vzoriek krvi pacientok s karcinómom prsníka bolo identifikovaných v CD19+ T lymfocytoch pri podtype karcinómu prsníka Luminal A 6 308 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných proteínov 119 proteínov, z toho up-regulovaných 65 proteínov a down-regulovaných 54 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka Luminal B bolo identifikovaných 7 767 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných proteínov 63 proteínov, z toho up-regulovaných 40 proteínov a down-regulovaných 23 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka TNBC 5 130 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných proteínov 110 proteínov, z toho up-regulovaných 68 proteínov a down-regulovaných 42 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka HER2+ pozitívny 4 919 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných proteínov 93 proteínov, z toho up-regulovaných 33 proteínov a down-regulovaných 60 proteínov, pri benígnom nádore prsníka 6 681 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných proteínov 91 proteínov, z toho up-regulovaných 45 proteínov a down-regulovaných 46 proteínov.

Proteomickou analýzou vzoriek krvi pacientok s karcinómom prsníka bolo identifikovaných v CD14+ monocytoch pri podtype karcinómu prsníka Luminal A 5 702 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 65 proteínov, z toho up-regulovaných 27 proteínov a down-regulovaných 38 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka Luminal B bolo identifikovaných 6 599 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 27 proteínov, z toho up-regulovaných 14 proteínov a down-regulovaných 13 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka TNBC 4 590 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 66 proteínov, z toho up-regulovaných 48 proteínov a down-regulovaných 18 proteínov, pri podtype

karcinómu prsníka HER2+ pozitívny 4 891 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 61 proteínov, z toho up-regulovaných 20 proteínov a down-regulovaných 41 proteínov, pri benígnom nádore prsníka 6 619 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 45 proteínov, z toho up-regulovaných 10 proteínov a down-regulovaných 35 proteínov.

Proteomickou analýzou vzoriek krvi pacientok s karcinómom prsníka bolo identifikovaných v CD8+ T lymfocytoch pri podtype karcinómu prsníka Luminal A 6 349 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 90 proteínov, z toho up-regulovaných 50 proteínov a down-regulovaných 40 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka Luminal B bolo identifikovaných 7 415 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 33 proteínov, z toho up-regulovaných 14 proteínov a down-regulovaných 19 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka TNBC 5 375 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 96 proteínov, z toho up-regulovaných 47 proteínov a down-regulovaných 49 proteínov, pri podtype karcinómu prsníka HER2+ pozitívny 5 556 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 88 proteínov, z toho up-regulovaných 20 proteínov a down-regulovaných 68 proteínov, pri benígnom nádore prsníka 6 204 proteínov, z ktorých bolo štatisticky signifikantne up alebo down regulovaných 61 proteínov, z toho up-regulovaných 20 proteínov a down-regulovaných 41 proteínov. Za najdôležitejší výsledok riešeného projektu považujeme skutočnosť, že na základe údajov, ktorými disponujeme, môžeme predpokladať, že po publikovaní všetkých nameraných výsledkov v rámci riešenia projektu analýza proteómu periférnych cirkulujúcich leukocytov sa stane základným nástrojom pre vývoj nových diagnostických stratégií nielen v onkológii, ale aj v iných lekárskech odboroch.

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

Proteomic analysis of blood samples from patients with breast cancer identified 6,620 proteins in CD4+ T lymphocytes for the Luminal A subtype of breast cancer, of which 53 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 19 proteins up-regulated and 34 proteins down-regulated. For the Luminal B subtype of breast cancer, 7,299 proteins were identified, of which 70 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 31 proteins up-regulated and 39 proteins down-regulated. For the TNBC subtype of breast cancer, 5,722 proteins were identified, of which 122 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 81 proteins up-regulated and 41 proteins down-regulated. For the HER2+ positive subtype of breast cancer, 5,678 proteins were identified, of which 99 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 25 proteins up-regulated and 71 proteins down-regulated. For benign breast tumors, 6,462 proteins were identified, of which 101 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 47 proteins up-regulated and 54 proteins down-regulated.

Proteomic analysis of blood samples from patients with breast cancer identified 6,620 proteins in CD19+ B lymphocytes for the Luminal A subtype of breast cancer, of which 119 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 65 proteins up-regulated and 54 proteins down-regulated. For the Luminal B subtype of breast cancer, 7,767 proteins were identified, of which 63 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 40 proteins up-regulated and 23 proteins down-regulated. For the TNBC subtype of breast cancer, 5,130 proteins were identified, of which 110 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 68 proteins up-regulated and 42 proteins down-regulated. For the HER2+ positive subtype of breast cancer, 4,919 proteins were identified, of which 93 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 33 proteins up-regulated and 60 proteins down-regulated. For benign breast tumors, 6,681 proteins were identified, of which 91 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 45 proteins up-regulated and 46 proteins down-regulated.

Proteomic analysis of blood samples from patients with breast cancer identified 6,620 proteins in CD14+ monocytes for the Luminal A subtype of breast cancer, of which 65 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 27 proteins up-regulated and 38 proteins down-regulated. For the Luminal B subtype of breast cancer, 6,599 proteins were identified, of which 27 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 14 proteins up-regulated and 13 proteins down-regulated. For the TNBC subtype of breast cancer, 4,590 proteins were identified, of which 66 proteins were statistically

significantly up- or down-regulated, with 48 proteins up-regulated and 18 proteins down-regulated. For the HER2+ positive subtype of breast cancer, 4,891 proteins were identified, of which 61 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 20 proteins up-regulated and 41 proteins down-regulated. For benign breast tumors, 6,619 proteins were identified, of which 45 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 10 proteins up-regulated and 35 proteins down-regulated.

Proteomic analysis of blood samples from patients with breast cancer identified 6,620 proteins in CD8+ lymphocytes for the Luminal A subtype of breast cancer, of which 90 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 50 proteins up-regulated and 40 proteins down-regulated. For the Luminal B subtype of breast cancer, 7,415 proteins were identified, of which 33 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 14 proteins up-regulated and 19 proteins down-regulated. For the TNBC subtype of breast cancer, 5,375 proteins were identified, of which 96 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 47 proteins up-regulated and 49 proteins down-regulated. For the HER2+ positive subtype of breast cancer, 5,556 proteins were identified, of which 88 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 20 proteins up-regulated and 68 proteins down-regulated. For benign breast tumors, 6,204 proteins were identified, of which 61 proteins were statistically significantly up- or down-regulated, with 20 proteins up-regulated and 41 proteins down-regulated. The most important outcome of the project is the fact that based on the data available, we can assume that after publishing all the measured results within the project, the analysis of the proteome of peripheral circulating leukocytes will become a fundamental tool for the development of new diagnostic strategies not only in oncology but also in other medical fields.