

## Príloha č. 2 Zmluvy o poskytnutí prostriedkov mechanizmu

## OPIS PROJEKTU

Opis projektu pre účel výzvy s kódom 09I03-03-V04 „Štipendia pre excelentných výskumníkov a výskumníčky R2-R4“.

| I. Všeobecné informácie o projekte                    |  |
|---|--|
| <b>Názov projektu:</b>                                | Nové liečebné postupy cielené na nádorové kmeňové bunky v patogeneze mnohopočetného myelómu  |
| <b>Akronym projektu:</b>                              | TARGETMMCS   |
| <b>Kód projektu:</b>                                  | 09I03-03-V04-00451   |
| <b>Názov programu:</b>                                | Plán obnovy a odolnosti SR   |
| <b>Komponent:</b>                                     | 9. Efektívnejšie riadenie a posilnenie financovania výskumu, vývoja a inovácií Plánu obnovy a odolnosti Slovenskej republiky   |
| <b>Investícia:</b>                                    | 3. Excelentná veda   |
| <b>Schéma pomoci</b>                                  | Neuplatňuje sa   |
| <b>Anotácia projektu</b>                              | <i>Mnohopočetný myelóm (MM), druhá najčastejšia hematologická malignita na svete, je poháňaný subklonálnou diverzitou v rámci maligných plazmatických buniek v kostnej dreni. Nádorové kmeňové bunky (CSC) sú bunkovou hnacou silou subklonálnej expanzie s potenciálom iniciácie nádoru, čo prispieva k rezistencii voči terapii a recidíve ochorenia. Preto sa intraklonálna heterogenita MM CSC a ich zacielenie objavuje ako ďalšia úroveň zložitosti. Salinomycín a monenzín sú prirodzene sa vyskytujúce ionofórové antibiotiká známe svojou aktivitou proti nádorovým kmeňovým bunkám v solidných nádoroch. Cieľom tohto projektu je získať hlbšie poznatky o biologických a molekulárnych charakteristikách MM CSC, a prispieť k objasneniu patogenezy MM. Definovaním bunkových a molekulárnych mechanizmov účinku salinomycínu a monenzínu v kmeňových bunkách MM táto štúdia načrtne ich súvisiace mechanizmy a predklinické výsledky pre ďalšie klinické hodnotenie.</i> |
| II. Harmonogram projektu                              |  |
| <b>Začiatok realizácie Projektu (MM/RRRR)</b>         | 08/2024  |
| <b>Ukončenie vecnej realizácie Projektu (MM/RRRR)</b> | 06/2026  |
| III. Pracovné balíky projektu                         |  |
| <b>Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)</b>  | PB1. SP podobné kmeňovým bunkám  |
| <b>Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)</b>  | M1   |
| <b>Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)</b>    | M8   |
| <b>Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)</b>  | PB2. SAL&MON anti-MM A   |
| <b>Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)</b>  | M9   |
| <b>Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)</b>    | M13  |
| <b>Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)</b>  | PB3. SAL&MON MoA   |
| <b>Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)</b>  | M14  |
| <b>Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)</b>    | M20  |

|  |  |
|--|--|
| <b>Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)</b> | <i>PB4. Rukopis</i>  |
| <b>Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)</b> | <i>M21</i>   |
| <b>Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)</b>   | <i>M23</i>   |
| <b>IV. Cieľ projektu a výstupy projektu</b>          |  |
| <b>Cieľ projektu</b>                                 | <p><i>Hlavným cieľom tohto návrhu je dosiahnuť komplexné pochopenie biologických vlastností a molekulárnych charakteristík kmeňových buniek mnohopočetného myelómu (MM) v neoplastickom mikroprostredí kostnej drene, a tým poskytnúť cenné poznatky o patogenéze MM. Toto poznanie uľahčí hodnotenie ich reakcie na inovatívne prístupy chemoterapie a imuno-terapie, čo v konečnom dôsledku umožní presné predpovede týkajúce sa toho, ako budú pacienti s MM reagovať na tieto liečby. Definovaním bunkových a molekulárnych mechanizmov účinku ionoforových antibiotík salinomycínu (SAL) a monenzínu (MON) táto štúdia vymedzí ich súvisiace mechanizmy a predklinické výsledky pre ďalšie klinické hodnotenia.</i></p> <p><i>Tieto koncepcie poskytli rámec pre špecifické ciele, ktoré sa popisujú nižšie.</i></p> <p><i>Špecifický cieľ 1: Charakterizovať regulačné mechanizmy, biologické vlastnosti/príznyky a molekulárne znaky MM SP buniek podobných kmeňovým bunkám zameraním sa na a) faktory a signálne dráhy súvisiace s kmeňovými bunkami; b) regulačné a signálne dráhy špecifické pre MM spolu s ich aktivovanými markermi; c) aberantné a/alebo nádorovo špecifické antigény plazmatických buniek a s nimi súvisiace biologické dráhy; a d) úlohu nádorového mikroprostredia v MM bunkových líniiach, u novodiagnostikovaných pacientov s MM a u pacientov s recidívou alebo recidívou/refraktérnym MM v porovnaní s väčšinou populáciou bez SP buniek.</i></p> <p><i>Špecifický cieľ 2: Definovať in vitro, in vivo a ex vivo antimyelómovú SP aktivitu ionoforových antibiotík salinomycínu (SAL) a monenzínu (MON) so zameraním na a) hodnotenie anti-MM cytotoxicity SAL a MON v MM bunkových líniiach in vitro a v primárnych plazmatických bunkách získaných od pacientov s MM v porovnaní so zdravými bunkami ex vivo; b) posúdenie predklinickej účinnosti SAL a MON in vivo na myšom modeli myelómového xenotransplantátu; c) vymedzenie úlohy nádorového mikroprostredia, v prítomnosti stromálnych buniek alebo imunitných buniek, v MM SP bunkách liečených SAL a MON; a d) stanovenie zvýšených kombinovaných účinkov SAL a MON s konvenčnými a novými anti-MM liečivami v MM bunkových líniiach in vitro.</i></p> <p><i>Špecifický cieľ 3: Odhaliť antimyelómové mechanizmy účinku salinomycínu (SAL) a monenzínu (MON) zameraním sa na a) hodnotenie účinkov SAL a MON na signálne dráhy súvisiace s kmeňovitosťou/pluripotenciou; b) vymedzenie bunkových mechanizmov proti MM modulovaných SAL a MON; c) charakterizáciu molekulárnych/signálnych mechanizmov proti MM spustených SAL a MON; a d) moduláciu mikroprostredia nádoru pomocou SAL a MON.</i></p> |
| <b>Výstupy projektu</b>                              | <p><i>MD1 - Priebežná správa o pokroku v polovici obdobia - 1 Správa predložená grantovej agentúre</i></p> <p><i>MD2 - Záverečná správa – 1 Správa predložená grantovej agentúre</i></p> <p><i>MD3 – Výskumná publikácia – 1 Potvrdenie o odoslaní publikácie do časopisu</i></p> <p><i>MD4 - Abstrakt z konferencie – 1 Potvrdenie zaslania abstraktu z konferencie</i></p> <p><i>MD5 - Žiadosť o grant – 1 Potvrdenie o podaní žiadosti</i></p> <p><i>D1-1-D1-5 - Komplexné údaje týkajúce sa charakterizácie MM SP buniek podobných kmeňovým- Interná správa - Prezentácia na internom stretnutí</i></p> <p><i>D2-1-D2-5 - Podrobný cytotoxický profil SAL &amp; MON anti-MM aktivity - Interná správa - Prezentácia na internom stretnutí</i></p>  |

|  |  |   |   |   |
|--|--|---|---|---|
|  | D3-1-D3-4 - Komplexné údaje o bunkových a molekulárnych mechanizmoch účinku SAL a MON v MM - Interná správa - Prezentácia na internom stretnutí<br>D4-1-D4-2 - Obrázky a rukopis dokončené na predloženie - Interná správa - Prezentácia na internom stretnutí |   |   |   |
| <b>Míľniky projektu</b>                                    | <b>Číslo míľníka</b>   | <b>Míľnik</b>                                 | <b>Číslo pracovného balíka</b>                            | <b>Metóda overovania</b>                |
|  | M1   | Charakterizácia SP buniek podobných kmeňovým  | PB1   | Interná správa                          |
|  | M2   | Priebeh projektu v polovici obdobia           | PB1   | Priebežná správa                        |
|  | M3   | Komplexná anti-MM aktivita SAL&MON            | PB2, PB3  | Interná správa                          |
|  | M4   | Dokončenie rukopisu na predloženie            | PB4   | Záverečná správa<br>Odovzdanie rukopisu |
| <b>V. Informácie o výskumníkovi/výskumníčke</b>            |  |   |   |   |
| <b>Identifikácia výskumníka/výskumníčky</b>                | Jana Jakubíková  |   |   |   |
| <b>Typ podpory/fáza kariéry</b>                            | B) Štipendium výskumníka R3  |   |   |   |
| <b>Vedná oblasť</b>  | Prírodné a lekárske vedy   |   |   |   |
| <b>VI. Rozpočet projektu</b>                               |  |   |   |   |
| <b>Celková výška oprávnených výdavkov</b>                  | 109 757,40 €   |   |   |   |
| <b>Výška prostriedkov mechanizmu bez DPH</b>               | 105 110,50 €   |   |   |   |
| <b>Výška prostriedkov mechanizmu – na DPH</b>              | 4 646,90 €   |   |   |   |
| <b>Prostriedky mechanizmu na mzdové náklady výskumníka</b> | <b>Prostriedky mechanizmu na výskum bez DPH</b>  | <b>Prostriedky mechanizmu na výskumný tím</b> | <b>Prostriedky mechanizmu na nepriame náklady bez DPH</b> |   |
| 57 876,00 €  | 13 000,00 €  | 24 000,00 €                                   | 10 234,50 €   |   |