Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0216U003547

Державний реєстраційний номер: 0113U002317

Відкрита

Дата реєстрації: 01-02-2016

1. Етапи виконання

Номер етапу: 3

Назва етапу: Вивчення асоціативного зв'язку між генетичними й епігенетичними змінами в геномі соматичних клітин, основними імуногенетичними характеристиками генетичних систем крові та перебігом захворювання у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, в тому числі у потенційних реципієнтів трансплантації стовбурових клітин периферичної крові

Початок етапу: 01-2015

Закінчення етапу: 12-2015

Вид звітного документа: Остаточний звіт

2. Виконавець

Назва організації: Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України"

Код ЄДРПОУ/ІПН: 04837835

Підпорядкованість: Національна академія медичних наук України

Адреса: 04050, Київ-50, вул. Мельникова, 53

Телефон: 4833045

Телефон: 4837202

E-mail: vkpand@ukr.net

WWW: www.nrcrm.gov.ua

3. Власник результатів НДДКР (продукції)

Назва організації: Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України"

Код ЄДРПОУ/ІПН: 04837835

Адреса: вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ, Київська обл., 04050, Україна

Підпорядкованість: Національна академія медичних наук України

Телефон: 380444830637

E-mail: nncrm_doc@i.ua

WWW: http://nrcrm.gov.ua/

4. Джерела та напрями фінансування

Підстава для проведення робіт: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

КПКВК: 6561040

Напрям фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

Джерело фінансування: 7713 - кошти держбюджету

Фактичний обсяг фінансування за звітний етап: 273.5 тис. грн.

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

Визначення ролі генетичних та епігенетичних змін в геномі соматичних клітин у патогенезі хронічних лімфопроліферативних захворювань, їх діагностичної та прогностичної значущості

Назва роботи (англ)

Definition of the role of genetic and epigenetic alterations in the genome of somatic cells in the pathogenesis of chronic lymphoproliferative diseases, their diagnostics and clinical significance

Реферат (укр)

Об'єкт дослідження - біологічний матеріал 131 хворого на множинну мієлому, хронічну лімфоцитарну лейкемію, неходжкінську злоякісну лімфому. Мета роботи - на основі вивчення характеру метилювання ДНК у співставленні зі статусом фрагментів реанжирування IgVH, спектром хромосомних аберацій, основними характеристиками генетичних систем крові та стадією захворювання визначити внесок генетичних та епігенетичних змін в геномі соматичних клітин в механізми розвитку та перебігу хронічних лімфопроліферативних захворювань у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, в тому числі потенційних реципієнтів трансплантації стовбурових клітин периферичної крові. Методи дослідження - молекулярно-цитогенетичні, цитогенетичні, імуногенетичні, імунологічні, гематологічні, культуральні та статистичні. Аналіз молекулярно-цитогенетичного аналізу аномалії хромосом свідчить, що для верифікації діагнозу, прогнозу перебігу захворювання та вибору оптимальної тактики лікування найбільш важливими є наступні молекулярно-цитогенетичні маркери: t(8;14) - для лімфоми Беркітта, t(11;14) - для лімфом з клітин мантійної зони, t(14;18) - для фолікулярної лімфоми, t(4;14) та t(14;16) - для множинної мієломи. Вказано, що на прогноз перебігу ХЛПН впливають генетичні аномалії, які зустрічаються в хромосомах 12 (трисомія), 13 (делеція 13q14, 13q34) та 17 (делеція17p13.1). Одними з найважливіших цитогенетичних порушень для прогнозу клінічного перебігу ХЛПН є генетичні аномалії, які зустрічаються в хромосомах 12 (трисомія), 13 (делеція 13q14, 13q34) та 17 (делеція17p13.1). У пацієнтів із ММ концентрація ІЛ-6 і ФНП-? в сироватці ПК значно перевищувала показники здорових осіб. У хворих, які досягли ПР або ЧР зареєстровані достовірне зниженняі концентрації ФНП-?. Найбільш високі концентрації ФНП-? та ІЛ-6 визначені у хворих на ММ з резистентністю до ХТ. Кількість КУО-Ф кісткового мозку при множинній мієломі залежить від форми і стадії захворювання. Удосконалено алгоритм ведення реципієнтів аутологічної ТГСК: на етапі верифікації діагнозу необхідне проведення молекулярно-цитогенетичного аналізу аномалій хромосом - del17p, del13q, t(4;14), t(11;14) та їх сполучень, які мають прогностичне значення щодо відповіді на терапію. В пізній післятрансплантаційний період важливе значення мають результати повторного молекулярно-цитогенетичного обстеження хворих. В пізній післятрансплантаційний період слід провестив повторне молекулярно-цитогенетичне обстеження. Наявність алелей HLA-B*27, HLA-B*40 HLA-DRB1*04; HLA-DQB1*0302, свідчить про високий ризик рефрактерності до ВД ХТ, а при носійстві у генотипі хворого специфічностей HLA-A*01, HLA-B*14, HLA-DQA1*0103 прогнозують позитивний результат лікування. Найгірша відповідь на VAD терапію зареєстрована у хворих з A(II) фенотипом на III стадії ММ. Позитивна відповідь на трансплантацію асоційована з HLA-C*06 і HLA-DQA1*0101. Згідно з опрацьованим даним клініко-генетичного обстеження розроблено комплекс критеріїв прогнозування перебігу захворювання із урахуванням генетичного та епігенетичного статусу генома соматичних клітин хворих на ХЛПН.

Реферат (англ)

Object of research - biological material 131 patients with multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's malignant lymphoma. The aim - based on the study of DNA methylation pattern in comparison with the status of rearrangment fragments IgVH, spectrum of chromosome aberrations, the main characteristics of the blood genetic systems and stage of the

disease to determine the contribution of genetic and epigenetic changes in the somatic cells genome in the mechanisms of chronic lymphoproliferative disorders development and course in patients with chronic lymphoproliferative diseases, including the potential recipients of peripheral stem cells transplantation. Methods - molecular cytogenetic, cytogenetic, immunogenetic, immunological, hematological, culture and statistics. Analysis of molecular cytogenetic analysis of chromosome abnormalities indicates that, for verification of the diagnosis and prognosis of the disease and the choice of optimal treatment strategy the most important are the following molecular cytogenetic markers: t(8;14) - for Burkitt's lymphoma, t(11;14) - for mantle cell lymphoma, t(14;18) - for follicular lymphoma, t(4;14) and t(14;16) - for multiple myeloma. It was indicated that genetic abnormalities in chromosome 12 (trisomy), 13 (deletion of 13q14, 13q34) and 17 (deletion 17p13.1) affect the prognosis of HLPN. Genetic abnormalities in chromosome 12 (trisomy), 13 (deletion of 13q14, 13q34) and 17 (deletion 17p13.1) are the most important cytogenetic abnormalities for prognosis of the HLPD course. Concentration of IL-6 and TNF-alfa in the serum of PB in patients with MM were significantly higher than in healthy individuals. Significant decrease in the concentration of TNF-alfa was recorded in patients achieved CR or PR. The highest concentrations of TNF-alfa and IL-6 were detected in MM patients with resistance to chemotherapy. The number of CFU-F in bone marrow in patients with MM depends on the form and stage of disease. The algorithm of monitoring for recipients of autologous HSCT was improved: at the stage of disease verification is necessary to perform molecular and cytogenetic analysis of chromosome abnormalities - del17p, del13q, t(4;14), t(11;14) and their combinations, that have predictive value for response to therapy. In the late post-transplant period, repeated molecular cytogenetic examination of patients is an important. Repeated molecular cytogenetic examination should be performed in the late post-transplant period. The presence of alleles HLA-B*27, HLA-B*40, HLA-DRB1*04; HLA-DQB1*0302 indicates a high risk of refractoriness to HD CHT. Patient's genotype of with the specificities HLA-A*01, HLA-B*14, HLA-DQA1*0103 predicts a positive outcome. The worst response to the VAD therapy was registered in patients with A (II) phenotype in phase III MM. Positive response on transplantation is associated with HLA-C*06 and HLA-DQA1*0101. According to the processed data of clinical and genetic testing a set of criteria for predicting the course of the disease based on the genetic and epigenetic status of the somatic cells genome of patients with HLPD was designed.

Індекс УДК: 616-006.44;616.42, 616-008.8+577.21:616-092:616-07-037

Коди тематичних рубрик НТІ: 76.29.33.25

6. Науково-технічна продукція (НТП)

НТП 1

Назва продукції (укр): Спосіб покращення якості препаратів інтерфазних ядер клітин кісткового мозку хворих на множинну мієлому з метою підвищення діагностичних та прогностичних оцінок

Назва продукції (англ): The method of improving the quality of interphase nuclei specimens of bone marrow cells of patients with multiple myeloma to enhance e the diagnostic and prognostic assessments

Очікувані результати: Поліпшення ефективності діагностики та лікування хворих

Галузь застосування: Дослідження й експериментальні розробки у сфері інших природничих і технічних наук

Опис продукції (укр): За результатми НДР запропонована оригінальна модифікація методу гібридизації, що дозволяє значно покращити якість препаратів та зменшити ризик помилкової детекції хибно-позитивних або негативних результатів. В багатьох випадках при використанні стандартної методики для мієломних клітин препарати виявляються незадовільної якості через наявність білкових включень та жирових крапель навколо ядер, а в деяких випадках плівки, що вкриває препарат. Це суттєво впливало на якість препаратів: значний фон (т.зв. "background") та велика кількість побічних сигналів значно ускладнювали проведення детекції та отримання точних результатів. Тому основними напрямками в покращенні якості препаратів інтерфазних ядер клітин кісткового мозку пацієнтів хворих на ММ були підбір режиму культивування клітин кісткового мозку, передгібридизаційна підготовка препаратів та постгібридизаційна відмивка препаратів. Після даної модифікації препарати мали значно кращу якість, реєструвалась достатня кількість ядер або метафазних пластинок,

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Не впроваджено

Строки впровадження: 2014-2015 рр.

Виробник продукції: Державна Установа "Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України"

Споживачі продукції: Заклади МОЗ та НАМН України

Перспективні ринки: Україна та країни СНД

Права інтелектуальної власності: Подано заявку на видачу охоронного документу

Форми та умови передачі продукції: Спільні НДДКР

7. Бібліографічний опис

1. MYC rearrangements of diffuse large B-cell lymphomas, detected by interphase fluorescence in situ hybridization / J A. Misharina, V. V Sitko, S. V Klymenko, J. N. Minchenko, A. I. Kurchenko, Y. O. Silaev, L. O. Lyashenko, V. M. Polyanska, V. G. Bebeshko // Problems of radiation medicine and radiobiology. - 2014. - № 19. - P. 310-320. 2. Defining the role of gene deletion TP 53 in the diagnosis and prognosis of chronic lymphoproliferative neoplasms using the method of fluorescence in situ hybridization / Misharina J. A., Sitko V. V., Kurchenko A. I., Kravchenko S. M., Kostyukova N. I., Bebeshko V. G. // Гематологія і переливання крові : міжвідомчий збірник. - 2014. - № 37. - С. 179-189. 3. Перебудови генів MYC, TP 53 і CDC2L1 при В-клітинних лімфомах / Ж. А. Мішаріна, В. В. Сітько, Ж. М. Мінченко, А. І. Курченко, С. М. Кравченко, А. О. Товстоган, Ю. О. Сілаєв, Л. О. Ляшенко, В. М. Полянська, В. Г. Бебешко // Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. - 2014. - № 12(295), Ч. І. - С. 63-71. 4. Молекулярно-цитогенетическая характеристика перестроек генов IGH у больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами / Ситько В. В., Бебешко В. Г., Минченко Ж. Н., Мишарина Ж. А. // Альманах современной науки и образования. - 2015. - № 7(97). - С. 114-116. 5. 13q Deletions detected by fluorescence in situ hybridization for diagnosis and prognosis of chronic lymphoproliferative neoplasms / V. V. Sitko, J. A. Misharina, J. M. Minchenko, L. O. Poluben, O. O. Dmitrenko, Y. O. Silaiev, N. I. Kostyukova, O. V. Tkachenko, A. O. Tovstogan, V. M. Polyanska, L. O. Lyashenko, V. G. Bebeshko // Biopolymers and Cell. - 2015. - Vol. 31, № 3. - P. 218-225. 6. Роль транслокації t(4;14) та делецій 13q в діагностиці та прогнозі перебігу злоякісних В-клітинних новоутворень / Мішаріна Ж. А., Сітько В. В., Мінченко Ж. М., Полубень Л. О., Бебешко В. Г. // Вісник проблем біології та медицини. - 2015. - Вип. 3, Т. 1 (122). - С. 157-160. 7. Діагностична та прогностична значущість хромосомних транслокацій із залученням генів важких ланцюгів IGH у хворих на хронічні лімфопроліферативні новоуторення / Мішаріна Ж. А., Сітько В. В., Мінченко Ж. М., Полубень Л. О., Бебешко В. Г. // Вісник проблем біології та медицини. - 2015. - Вип. 4, Т. 1 (124). - С. 187-191. 8.Clinical characteristics of chronic lymphocytic leukemia occurring in Chornobyl cleanup workers /Stuart C. Finch, Irina Dyagil, Robert F. Reiss, Nataliya Gudzenko, Nataliya Babkina, Tatiana Lyubarets, Volodymyr Bebeshko, Anatoly Romanenko, Vadim V. Chumak, Andre Bouville, Maureen Hatch, Mark P. Little, Dimitry Bazyka, Lydia B. Zablotska // Hematology Oncology. -2015. 9. Современная диагностика дерегуляции генов Cyclin D1 и C-MYC при лимфомах / Сітько В. В., Мінченко Ж. М., Полубень Л. О., Бебешко В. // Г.V з'їзд медичних генетиків України з міжнародною участю, 11 - 13 жовтня 2012 р., м. Донецьк. Опубліковані тези в "Архіві клінічної та експериментальної медицини": 10. A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. / Kipps TJ, Eradat H, Grosicki S, Catalano J, Cosolo W, Dyagil IS, Yalamanchili S, Chai A, Sahasranaman S, Punnoose E, Hurst D, Pylypenko H. // Leukemia and Lymphoma. - 2015. - May 12:1-8 11. TP53 codon 72 single nucleotide polymorphism in chronic lymphocytic leukemia / Bilous N.I., Abramenko I.V., Chumak A.A., Dyagil I.S., Martina Z.V. // Experimental Oncology. - 2014. - т. 36. - №4. - Views: 274. 12. Chronic lymphocytic leukemia IN Chornobyl cleanup workers / Dimitry Bazyka, Natalya Gudzenko, Iryna Dyagil, Eugeny Goroh, Oksana Polyschuk, Natalya Trotsuk, Nataly Babkina, Anatoly Romanenko // Health Phisics. - 2015. 13. Outcome of first salvage therapy for multiple myeloma in real-worldclinical practice: Results from the third interim analysis of the multinational,observational, non-interventional EMMOS study / Mohamad Mohty, Evangelos Terpos, Maria-Victoria Mateos, Antonio Palumbo, Wojciech Legiec, Meral Beksac, Edward Laane, Mohamed Amine Bekadja, Damir Nemet,Valdas Pe?eli?nas, Michele Cavo, Philippe Moreau, Tam?s Masszi, Peter ?ernel?, Jaime P?rez de Oteyza, Hans Salwender, Uri Abadi, Meletios Dimopoulos, Svetlana Stankovic, Galina Nikolaevna Salogub,Wolfgang Willenbacher, Niels Abildgaard, Karen Gunther,Jo?o Silva, Sandra Lejniece, Irina Dyagil,Anna Potamianou,Catherine Couturier, Robert Olie, Caroline Feys, Florence Thoret-Bauchet, Mario Boccadoro // Orlando. - USA. - ASH. -2015. Poster. 14. "Спосіб покращення якості препаратів інтерфазних ядер клітин кісткового мозку хворих на множинну мієлому з метою підвищення діагностичних та прогностичних оцінок" подана заявка на корисну модель для отримання патенту №U201511493 від 23.11.2015р

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 193

Мова звіту: Українська

Кількість файлів у звіті: 1

9. Заключні відомості

Перелік організацій-співвиконавців

Назва організації: Департамент головного управління охорони здоров'я та медичного забезпечення Київський центр трансплантації кісткового мозку

Код ЄДРПОУ/ІПН: 30630831

Адреса: 03115, м.Київ-115, пр.Перемоги, 119/121

Підпорядкованість:

Перелік осіб-виконавців

Балан Валентина Володимирівна

Дмитренко Олена Олександрівна

Мішаріна Жанна Анатоліївна

Сітько Валентина Віталіївна

Хоменко Віктор Іванович

Шляхтиченко Тетяна Юріївна

Керівник організації:

Базика Димитрій Анатолійович (д. мед. н., акад.)

Керівники роботи:

Бебешко Володимир Григорович; Мінченко Жанна Миколаївна

Керівник відділу реєстрації наукової діяльності УкрІНТЕІ

Юрченко Т.А.