Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0215U003221

Державний реєстраційний номер: 0113U002317

Відкрита

Дата реєстрації: 21-01-2015

1. Етапи виконання

Номер етапу: 2

Назва етапу: Визначення патерну метилування генів регуляторів клітинного циклу й продукції цитокінів та оцінка статусу фрагментів реаранжування генів важких ланцюгів імуноглобулінів у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання

Початок етапу: 01-2014

Закінчення етапу: 12-2014

Вид звітного документа: Проміжний 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: vkpad@ukr.net

WWW: www.national.rcrm.net.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: 273.7 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 107 хворих на множинну мієлому, хронічну лімфоцитарну лейкемію, неходжкінську злоякісну лімфому. Мета роботи - вивчити епігенетичний статус генів регуляторів клітинного циклу й продукції цитокінів та провести аналіз фрагментів реаранжування генів важких ланцюгів імуноглобулінів у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Методи дослідження - молекулярно-цитогенетичні, цитогенетичні, імуногенетичні, імунологічні, гематологічні, культуральні та статистичні. Результати досліджень. При молекулярно-цитогенетичному дослідженні клітин кісткового мозку, лімфатичних вузлів та периферичної крові хворих на ХЛПН, аномалії хромосоми 17 в локусі гену TP 53 були виявлені у 36 із 107 (34 %) хворих на ХЛПН. Найчастіше визначалась клональна делеція гену TP 53. Гіперанеуплоїдії хромосоми 17 реєструвалися у 14 % хворих на ХЛПН. У 49 (46 %) хворих зміни генетичних структур не зареєстровані. У хворих на В-ХЛЛ транслокації t(4;14), t(11;14) генів FGFR3 та CCND1 не виявлено. IGH анеуплоїдії були ідентифіковані у 4 хворих із 10. У 67 хворих на ММ транслокація t(11;14) зареєстрована у 3 випадках. Ретроспективне дослідження 17 парафінізованих зразків біопсійного матеріалу лімфатичних вузлів хворих на ДКВЛ і трьох зразків - хворих на ЛБ показало, що MYC перебудови реєструвались за лімфоми Беркітта у двох із трьох хворих. У хворих на ДКВЛ транслокація t(8; 14) визначалась у двох із сімнадцяти хворих. У шести із двадцяти пацієнтів зареєстровані анеуплоїдії хромосом 8 та 14. Підтверджена необхідність визначення диференційно-прогностичних маркерів перебігу захворювання, в тому числі і хромосомних перебудов. Показано, що за ММ факторами генетичної схильності до захворювання є присутність в HLA-генотипі алелей HLA-A*24; HLA-B*52; HLA-C*06; HLA-DRB1*08; HLA-DQB1*05 та HLA-DQB1*06. Алель HLA-A*01 має протективну функцію. Було здійснено підбір праймерів з оптимальною кількістю CG динуклеотидів, розташованих переважно в промоторних ділянках цих генів. Паттерн метилювання генів CCND1, TNF-альфа та IGHJ1 в геномній ДНК хворих відповідав референсній ДНК, змін не виявлено. Доведено, що до початку ХТ у пацієнтів із ММ концентрація ІЛ-6 і ФНП-альфа в сироватці ПК значно перевищувала показники здорових осіб. Найбільш високі концентрації ФНП- альфа та ІЛ-6 в сироватці ПК визначені у хворих на ММ з резистентністю до ХТ. Результати дослідження КУО-Ф кісткового мозку хворих на ММ виявили, що кількість КУО-Ф при множинній мієломі залежить від форми і стадії захворювання.

Реферат (англ)

Object of study - biological material of 107 patients with multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's malignant lymphoma. Aim - to study the epigenetic status of cell cycle regulation genes and of cytokine production genes and to analyze rearrangement fragments of immunoglobulin heavy chains genes in patients with chronic lymphoproliferative disorders. Methods - molecular cytogenetic, cytogenetic, immunogenetic, immunological, hematological, cultural and statistics. Results. The abnormalities of chromosome 17 in the locus of TR 53 gene were found in 36 of 107 (34%) CLPD patients as a result of molecular cytogenetic analysis of bone marrow, lymph nodes and peripheral blood. Clonal deletion of the TP 53 gene was revealed more often. Hiperaneuployidiyi of chromosome 17 were registered in 14% of patients with CLPD. 49 (46%) patients had

not changes of genetic structures. Translocations t (4;14), t(11;14) of genes FGFR3 and CCND1 were not found in B-CLL patients. IGH aneuploidy were identified in 4 patients of 10. Translocation t(11;14) was registered in 4.3% of MM patients. A retrospective study of 17 samples of paraffinized biopsy material from lymph nodes of DBCL patients and three samples - of Burkitt's lymphoma patients showed that MYC rearrangements were registered for Burkitt's lymphoma in two of the three patients. Translocation t(8;14) was found in two of seventeen patients with DKVL. Aneuploidy of chromosomes 8 and 14 was registered in six of twenty patients. The need to identify differential prognostic markers of the disease, including chromosomal rearrangements, was confirmed. It was shown that the presence in a HLA-genotype alleles HLA-A*24; HLA-B*52; HLA-C*06; DRB1*08, HLA-DQB1*05 and HLA-DQB1*06 is a factors of genetic susceptibility to the MM. Allele HLA-A*01 has a protective function. The selection of the primers with optimum number of CG dinucleotides located mainly in promoter areas of these genes was made. Methylation pattern of genes CCND1, TNF-alpha and IGHJ1 in genomic DNA of patients satisfied the reference DNA, changes were not detected. It was proved that before chemotherapy in patients with MM concentration of IL-6 and TNF-? in a peripheral blood serum significantly exceeded one in healthy individuals. The highest concentrations of TNF-? and IL-6 were identified in MM patients with resistance to chemotherapy. The number of CFU-F in multiple myeloma petients depended on the form and stage of disease.

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): Дизайн праймерів для аналізу нуклеотидної послідовності та патерну метилювання генів CCND1, TNF-альфа та IGHJ1 з урахуванням вимог щодо аналізу епігенетичних процесів в геномі людини для покращення якості досліджень та зменшення ризику помилкової детекйії хибно-позитивних або негативних результатів.

Назва продукції (англ): Design of primers for analysis of the nucleotide sequence and pattern of methylation of genes CCND1, TNF and IGHJ1 with regard to the requirements conceming the analysis of epigenetic processes in the human genome to improve the quality of research and reduce the risk of erroneous detection of false-positive or negative results

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 оригінальний дизайн праймерів для аналізу нуклеотидної послідовності та патерну метилювання генів CCND1, TNF-альфа та IGHJ1 з урахуванням вимог щодо аналізу епігенетичних процесів в геномі людини. Були визначені ділянки послідовності ДНК, які чітко відповідали визначеним критеріям, а саме - мали більше 60% C і G від загального числа нуклеотидів, а співвідношення CG і GC динуклеотидів складало не менше 0,6. Це дозволить провести коректний облік результатів та зменшить ризик помилкової детекції хибно-позитивних або негативних результатів.

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Не впроваджено

Строки впровадження: 2015 р.

Виробник продукції: ННЦРМ

Споживачі продукції: Заклади МОЗ та НАМН України

Перспективні ринки: Україна та країни СНД

Права інтелектуальної власності: За договорами

Форми та умови передачі продукції: Спільні НДДКР

7. Бібліографічний опис

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 86

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

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.