Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0216U003545

Державний реєстраційний номер: 0113U002315

Відкрита

Дата реєстрації: 01-02-2016

1. Етапи виконання

Номер етапу: 3

Назва етапу: Відбір та формування комплексу прогностичних факторів первинної та вторинної резистентності у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію для обґрунтування шляхів її подолання

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: 483-72-02, 483-30-45

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: 379.8 тис. грн.

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

Вивчення молекулярно-генетичних механізмів формування резистентності до терапії інгібіторами тирозинкіназ у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію для обґрунтування шляхів її подолання

Назва роботи (англ)

Study of the molecular-genetic mechanisms of resistance to the tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia and reasoning of resistance overcoming ways

Реферат (укр)

Об'єкт дослідження - хворі на хронічну мієлоїдну лейкемію, первинно та вторинно резистентні до терапії інгібіторами тирозинкіназ. Мета роботи - визначити основні молекулярно-генетичні механізми формування первинної та вторинної резистентності до терапії інгібіторами тирозинкіназ у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію для обґрунтування шляхів її подолання і підвищення ефективності лікування. Методи дослідження - гематологічні, цитогенетичні, молекулярно-генетичні, імуногенетичні, культуральні та статистичні. Результати досліджень. Обстежено 154 хворих на ХМЛ. Серед них 102 - з первинною та 52 - з вторинною резистентністю до терапії іматинібом. Встановлено, що первинна резистентність реєструвалася переважно у хворих на ХМЛ з періодом передлікованності більше 6 місяців. Переважна більшість хворих із первинною та вторинною резистентністю мали проміжний та високий ступінь ризику за прогностичним індексом Sokal. У таких пацієнтів не вдалося досягнути повної цитогенетичної та великої молекулярної відповіді в очікуваний термін. У первинно резистентних пацієнтів при встановленні діагнозу в 10 % реєструвалися додаткові клональні хромосомні аномалії (переважно з додатковою Ph-хромосомою). Встановлено, що пацієнти з e14a2 транскриптом краще відповідали на терапію іматинібом. Для них була характерна краща безподійна виживаність, а також менший відсоток випадків розвитку вторинної резистентності. Хворі на ХМЛ, первинно та вторинно резистентні до терапії іматинібом, з маркерними мутаціями (G250E, Y253F/H, T315I, F359I) потребують заміни іматинібу на інгібітори тирозинкіназ II покоління, або застосування аллогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Встановлений зв'язок тривалості періоду від встановлення діагнозу ХМЛ до початку терапії іматинібом на появу мутацій гену BCR/ABL1. У пацієнтів, що досягли великої молекулярної відповіді, вторинна резистентність розвивалася в більш пізні строки порівняно із пацієнтами, у яких реєструвалася тільки повна цитогенетична відповідь. Показано, що рівень BCR/ABL1 ? 0,1 % обумовлював високу вірогідність стабільної молекулярної ремісії протягом як найменш наступного року. Перевищення рівню BCR/ABL1 в 0,1 % збільшувало вірогідність втрати повної цитогенетичної відповіді. Виявлено, що у пацієнтів з ХМЛ, які в анамнезі мали радіаційний вплив, вторинна резистентність на терапію іматинібом розвивалася частіше порівняно з групою неопромінених пацієнтів. Встановлено, що у хворих на ХМЛ факультативним маркером ризику розвитку вторинної резистентності до терапії ІТК є алель HLA-DRB1*12. Носійство алелей HLA-A*68, HLA-B*15, HLA-B*40, DQB1*0304 та DQB1*0604 знижує ризик виникнення вторинної резистентності. Високі рівні прозапального ІЛ-8, протизапальних інтерлейкінів ІЛ-4 і ІЛ-10 та низькі концентрації ІЛ-2 і ІФН-гама сироватці периферичної крові на етапі діагностики ХМЛ підвищували ризик розвитку резистентності до терапії ІТК. У пацієнтів з вторинною резистентністю визначено підвищення концентрації протизапальних інтерлейкінів ІЛ-4 і ІЛ-10. У хворих на ХМЛ, резистентних до терапії іматинібом, виявлено високий проліферативний потенціал гемопоетичних та стромальних клітин кісткового мозку. Розроблено комплекс прогностичних факторів розвитку первинної та вторинної резистентності у хворих на ХМЛ. Запропоновані шляхи подолання первинної та вторинної резистентності та сформульовані рекомендації для підвищення ефективності таргетної терапії ІТК. Розроблено алгоритм молекулярного моніторингу хворих на ХМЛ з первинною та вторинною резистентністю.

Реферат (англ)

The object of study - patients with chronic myeloid leukemia, primary and secondary resistant to tyrosine kinase inhibitor therapy. The aim - to determine the main molecular genetic mechanisms of primary and secondary resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia, to justify the ways of resistance overcoming and increasing of treatment efficiency. Research Methods - hematologic, cytogenetic, molecular genetic, immunogenetic, cultural and statistics. The results of research. The study involved 154 patients with CML. Among them, 102 - with primary and 52 - with secondary resistance to imatinib treatment. It was found that primary resistance was defined mainly in CML patients pretreated during more than 6 months. The vast majority of patients with primary and secondary resistance had intermediate and high risk prognostic Sokal index. These patients did not achieve a complete cytogenetic and major molecular response in the expected time frame. Additional clonal chromosomal abnormalities (mostly extra Ph-chromosome) was present in 10% of primary resistant patients at diagnosis. It was found that patients with e14a2 transcript respond better to treatment with imatinib. The best event-free survival, and a lower incidence of secondary resistance were shown for these patients. CML patients, primary and secondary resistant to imatinib, with the marker mutations (G250E, Y253F / H, T315I, F359I) need to be switched on the 2nd generation of tyrosine kinase inhibitors or use of allogenic hematopoietic stem cell transplantation. The connection of pretreatment time with the appearance of BCR/ABL1 mutations. Patients achieved major molecular response, developed the secondary resistance later in comparison with patients who achieved only a complete cytogenetic response. It is shown that the level of BCR/ABL1 ? 0,1% causes a high probability of stable molecular remission for at least the next year. Exceeding of BCR/ABL1 level in 0.1 % increases the probability of loss of complete cytogenetic response. It was revealed that the secondary resistance to imatinib therapy was more frequent in CML patients with radiation exposure in anamnesis compared to the group of non-irradiated patients. It was found that the allele HLA-DRB1*12 is an optional marker of the risk of the secondary resistance to TKI therapy in CML patients. The carriage of the allele HLA-A*68, HLA-B*15, HLA-B*40, DQB1*0304 and DQB1*0604 reduces the risk of secondary resistance. High levels of pro-inflammatory IL-8, anti-inflammatory IL-4 and IL-10 and low concentrations of IL-2 and IFN-gamma in peripheral blood serum during CML diagnosis increased the risk of resistance development. Increasing concentration of proinflammatory interleukins IL-4 and IL-10 was determined in patients with secondary resistance. High proliferative capacity of hematopoietic and bone marrow stromal cells was revealed in patients with CML with resistance to imatinib treatment. A set of prognostic factors of primary and secondary resistance in CML patients was designed. Ways to overcome the primary and secondary resistance were offered. Recommendations to improve the effeciency of TKI therapy were made. The algorithm of molecular monitoring of CML patients with primary and secondary resistance was developed.

Індекс УДК: 616.155.392, 577.21:615.015.8.616.155.392

Коди тематичних рубрик НТІ: 76.29.33.13

6. Науково-технічна продукція (НТП)

НТП 1

Назва продукції (укр): Спосіб прогнозування відповіді на таргетну терапію у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію на основі визначення рівнів інтерлейкіну-2 і інтерферону-гама в сироватці периферичної крові в залежності від рівня елімінації Ph- позитивного клону клітин кісткового мозку

Назва продукції (англ): The method of predicting response to targeted therapy in patients with chronic myeloid leukemia definition serum interleukin-2 and interferon-gamma concentrations depending on the elimination of Ph-positive tumor clone in bone marrow

Очікувані результати: поліпшення ефективності діагностики та лікування хворих

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

Опис продукції (укр): Спосіб прогнозування відповіді на таргетну терапію у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ), що включає прогнозування перебігу ХМЛ, який відрізняється тим, що на основі визначення імуноферментним методом концентрацій сироваткових інтерлейкіну-2 та інтерферону-гама в залежності від рівня елімінації Ph-позитивного пухлинного клону клітин кісткового мозку прогнозують відповідь на таргетну терапію Іматинібом Мезилатом хворих в хронічній фазі ХМЛ.

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Впроваджено

Строки впровадження: 2015

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

Споживачі продукції: медичні заклади України

Перспективні ринки: Україна

Права інтелектуальної власності: Подано заявку на видачу охоронного документу

Форми та умови передачі продукції: Спільні НДДКР

7. Бібліографічний опис

1. Вивчення ефективності лікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію іматинібом / Т. П. Перехрестенко, І. С. Дягіль, Н. М. Третяк, І. В. Дмитренко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - 2013. - Вип. 22, кн. 2. - С. 297 - 302. 2. Bone marrow progenitor cells functional activity and proliferation potential in CML patients undergoing TKI treatment / M. Diachenko, I. Dyagil, T. Perechrestenko, N. Bilko // European applied sciences. - 2013. - № 1. - P. 9 - 13. 3. Характеристика клітин-попередників кісткового мозку як один із критеріїв оцінки індивідуальної відповіді пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією на терапію інгібіторами тирозинових кіназ / М. В. Дяченко, І. О. Жалейко, І. С. Дягель, Т. П. Перехрестенко, Н. М. Білько // Онкология - 2013. - Т. 15. - № 3 (57). - С. 224 - 229. 4. The study of the influence of prior therapy on response to tyrosine kinase inhibitors therapy in CML patients / T. Perekhrestenko, I. Dyagil, I. Dmytrenko, N. Tretyak, A. Gordienko // Hematologica (13-16 June). - 2013. - P. [B1401]. Online publication 5. Клітинно-молекулярні механізми резистентності при лікуванні хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію інгібіторами тирозинкінази / Т. П Перехрестенко., А. І. Гордієнко, Н. М. Третяк, Є. В. Шороп, І. С. Дягіль, В. О. Кубарова // Злоякісні захворювання системи крові та лімфоїдної тканини: досягнення і перспективи", присвяченої 65-річчю відділення захворювань кровотворної та лімфоїдної систем ДУ "ІГТ НАМН": Матеріали науково-практичної конф. - Київ, 2013. - С. 182 - 183. 6. Перехрестенко, Т. П. Комплаєнтність як запорука ефективної терапії при лікуванні пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією інгібіторами тирозинкінази / Т. П. Перехрестенко, Н. М. Третяк, І. С. Дягіль // Злоякісні захворювання системи крові та лімфоїдної тканини: досягнення і перспективи", присвяченої 65-річчю відділення захворювань кровотворної та лімфоїдної систем ДУ "ІГТ НАМН": Матеріали науково-практичної конф. - Київ, 2013. - С. 184 - 185. 7. Перехрестенко, Т. П. Вплив попереднього застосування мієлосану та гідроксисечовини на ефективність терапії ТКІ у хворих на ХМЛ / Т. П. Перехрестенко, І. С. Дягель, Н. М. Третяк // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України: Міжнародний медичний конгрес. - Київ, 2013, Київ. - С. 13. 8. "Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts." Blood.2013;121(22):4439-4442. 9. Шляхтиченко Т. Ю. Функціональний стан цитокінової ланки імунітету у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію / Т. Ю. Шляхтиченко, І. С. Дягіль, Ж. М. Мінченко, І. В. Дмитренко, В. Г Федоренко, О. О. Дмитренко // Збірник "Гематологія і трансфузіологія". - 2014. - вип.37. - С. 238-244. 10. Перехрестенко Т. П. Вплив попереднього застосування гідроксисечовини на відповідь до терапії інгібіторами тирозинкінази у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію / Т. П. Перехрестенко, І. С. Дягіль , Н. М. Третяк // Галицький лікарський вісник. - 2014. - Том 21, № . - С. 56-58. 11. Дмитренко І.В. Ефективність терапії інгібіторами тирозинкіназ пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, які потерпіли внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС / І.В.Дмитренко, В.Г.Федоренко, Т.Ю. Шляхтиченко, В.В. Шолойко, Т.Ф. Любарець, Т.В. Малінкіна, О.О. Дмитренко, В.В. Балан, С.М. Кравченко, З.В. Мартіна, А.О.Товстоган, Ж.М. Мінченко, І.С.Дягіль // Probl. Radiac. Med. Radiobiol. - 2014. - вип.19. - С. 241-255. 12. Білько Д.І. Визначення ризику рецидиву у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію за показниками функціональної активності клітин кісткового мозку та індексу Socal / Д. І. Білько, І. А. Жалєйко, Т. П. Перехрестенко, І. С. Дягель // Досягнення біології та медицини. - 2014. - № 1 (23). - 2014. - С. 28-31. 13. Baseline Characteristics of CML Patients Accross Europe - Comparing Real-World Patients with Patient Collectives Included in Clinical Trials / Doris Lindoerfer, Verena S.Hofmann, Gianantonio Rosti, Fausto Castagnetti, Susanne Saussele, Joelle Guilhot, Bengt Simonsson, Juan-Luis Steegmann Jiri mayer, Karel Indrak, AnnaTurkina, Andrej Zaritskey, Boris Labar, Irena P.Zupan, Nootjie Thielen, Richard Clark, Josef Thaler, Frederiki Melanthiou, Hele Everaus, Kimmo Porka, Andrij D.Bogdanovic, Gabriele Schubert-Fritschle, Panagiotis Panagiotidis, Tamas Masszi, Sandra Lejniece, Laimonas Grieskevicius, Andrezej Hellman, Witold Prejzner, Tomasz Sacha, Antonio Almeda, Irina Dyagil, Adriana Colita, Georgi Mahaylov, Rudiger Hehlmann, Joerg Hasfortd, Michele Baccarani // ASH. -2014. - Abstract. - Publication Number: 3160 14. Determination of the optimal chemotherapy drugs pretreatment time through cultivation of hemopoietic cells in CML-patients treated with tyrosine kinase inhibitors / I. O. Zhaleiko , T. P. Perekhrestenko , D. I. Bilko , I. S. Dyagil , N. M. Bilko // Experimental Oncology. - 2014. -Vol. 36, No 2 . - Views: 184. 15. Functional activity of CD34-positive cells in chronic myeloid leukemia patients with different response to imatinib therapy / I. O. Sviezhentseva, T. P. Perekhrestenko, D. I. Bilko, A. I. Gordienko, M. V. Diachenko, I. S. Dyagil // Experimental Oncology. - 2015. - Vol. 37, No 1. - Views: 177. 16. Шляхтиченко Т. Ю. Динаміка змін

цитокінової ланки імунітету у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію при таргетній терапії / Т. Ю. Шляхтиченко , І.С. Дягіль, Ж. М. Мінченко, І. В. Дмитренко, В. Г.Федоренко ,О. О. Дмитренко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2015. - вип. 24 (3). - С.503-511. 17. Оцінка відповіді на терапію іматинібом у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією з e13a2 та e14a2 транскриптами гену BCR/ABL1 / І. В. Дмитренко, В. Г. Федоренко, Т. Ю. Шляхтиченко, В. В. Шолойко, Т. Ф. Любарець, О. О. Дмитренко, В. В. Балан, С. М. Кравченко, З. В. Мартіна, А. О. Товстоган, Т. В. Малінкіна, Ж. М. Мінченко, І. С. Дягіль // Probl. Radiac. Med. Radiobiol. -2015. Подано до друку. 18. Цитокиновій статус в патогенезе и лечении хронической миелоидной лейкемии / Шляхтиченко Т.Ю. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Європа. - № 3 (03). - 2015. Подано до друку. 19. Подано заявку на патент на корисну модель: Спосіб прогнозування відповіді на таргетну терапію у хворих на хронічну мієлоїдну терапію на основі визначення рівнів інтерлейкіну-2 і інтерферону-? в сироватці периферичної крові в залежності від рівня елімінації Ph позитивного клону клітин. / Т.Ю. Шляхтиченко, І.С. Дягіль, Ж.М. Мінченко, І .В. Дмитренко, В.Г. Федоренко, О.О. Дмитренко, В.В. Шолойко. Заявка № 201509396 від 30.09.2015 р. 20. Основні принципи молекулярно-генетичної діагностики хронічної мієлоїдної лейкемії та моніторингу відповіді на терапію інгібіторами тирозинкіназ / І. С. Дягіль, Ж. М. Мінченко, І. В. Дмитренко, О. О. Дмитренко, В. Г. Федоренко, Т. В. Малінкіна, Т. Ю. Шляхтиченко, В . В. Шолойко // Методичні рекомендації. Подано до друку

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 96

Мова звіту: Українська

Кількість файлів у звіті: 1

9. Заключні відомості

Перелік осіб-виконавців

Балан Валентина Володимирівна

Дмитренко Ірина Віталіївна

Дмитренко Олена Олександрівна

Любарець Тетяна Федорівна

Малінкіна Тетяна Володимирівна

Парамонов Віктор Володимирович

Товстоган Анжела Олександрівна

Федоренко Віра Григорівна

Шляхтиченко Тетяна Юрівна

Шолойко Валентина Василівна

Керівник організації:

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

Керівники роботи:

Дягіль Ірина Сергіївна, Мінченко Жанна Миколаївна

Керівник відділу реєстрації наукової діяльності УкрІНТЕІ

Юрченко Т.А.