

Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0215U003219

Державний реєстраційний номер: 0113U002315

Відкрита

Дата реєстрації: 21-01-2015



1. Етапи виконання

Номер етапу: 2

Назва етапу: Дослідження клінічних, цитогенетичних, молекулярно-генетичних та імуногенетичних особливостей у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, які втратили відповідь на різних етапах лікування інгібіторами тирозинкіназ

Початок етапу: 01-2014

Закінчення етапу: 12-2014

Вид звітнього 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: 483-72-02, 483-30-45

E-mail: vkpand@ukr.net

WWW: www.rcrm.net

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

Напрямок 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, вторинно резистентні до терапії інгібіторами тирозинкіназ. Мета роботи - визначити особливості клінічного перебігу захворювання та цитогенетичні, молекулярно-генетичні, морфофункціональні, імуногенетичні характеристики пухлинного клону у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, які втратили відповідь на терапію на різних етапах лікування інгібіторами тирозинкіназ. Методи дослідження - гематологічні, цитогенетичні, молекулярно-генетичні, імуногенетичні, культуральні та статистичні. Результати досліджень. Обстежено 52 хворих на ХМЛ, вторинно резистентних до терапії іматинібом. Також обстежено 20 пацієнтів з ХМЛ, які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС. Було виявлено, що при розвитку вторинної резистентності до терапії іматинібом у хворих на ХМЛ характерним є наявність проміжного та високого прогностичного індексу Сокал. На момент встановлення діагнозу у пацієнтів із групи обстеження не було виявлено додаткових специфічних порушень каріотипу, проте вірогідно частіше мала місце експресія b2a2 BCR/ABL транскрипту. Переважна більшість пацієнтів досліджуваної групи мала субоптимальну відповідь на терапію іматинібом. Встановлено, що у таких пацієнтів ризик розвитку вторинної резистентності збільшувався після 24 міс. терапії іматинібом. 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/ABL $\geq 0,1\%$ обумовлював високу вірогідність стабільної молекулярної ремісії протягом як найменш наступного року. Перевищення рівню в $0,1\%$ збільшувало вірогідність втрати повної цитогенетичної відповіді. Встановлено, що у хворих на ХМЛ, вторинно резистентних до терапії іматинібом, переважали мутації, які обумовлювали таку резистентність. Виявлено, що у пацієнтів з ХМЛ, які в анамнезі мали радіаційний вплив, вторинна резистентність на терапію іматинібом розвивалася частіше порівняно з групою неопромінених пацієнтів з ХМЛ і становила 25%. Показано, що у хворих на ХМЛ розвиток вторинної резистентності до терапії ІТК достовірно асоціювався з наявністю у генотипі наряду з патологічним транскриптом b2a2, імуногенетичних маркерів HLA-DRB1*12 та DRB1*11, при одночасному вірогідному зниженні поширеності алелей HLA-A*03, HLA-B*15 та DQB1*0604. Показано, що при втраті цитогенетичної відповіді на терапію іматинібом, відбувалося значне підвищення концентрації протизапальних інтерлейкінів IL-4 і IL-10 в 2,2 і в 2,5 рази відповідно. У пацієнтів з ХМЛ, вторинно резистентних до терапії іматинібом, встановлено підвищену ефективність колонієутворення клітинами-попередниками та збільшення кількості великих кластерів, що утворювалися в результаті культивування. За результатами проведених досліджень визначено спектр клінічних, морфофункціональних, цитогенетичних, молекулярно-генетичних, імуногенетичних характеристик пухлинного клону у пацієнтів з ХМЛ, що обумовлює формування вторинної резистентності на лікування інгібіторами тирозинкіназ, а саме: проміжний та високий прогностичний індекс Сокал, експресія b2a2 BCR/ABL транскрипту, відсутність повної цитогенетичної відповіді на 6-й міс. терапії іматинібом та великої молекулярної відповіді на 12 міс. терапії, поява мутацій, підвищена концентрація інтерлейкінів IL-4 і IL-10, збереження високої проліферативної активності гемопоетичних клітин, відсутність в генотипі алелей HLA-A*03, HLA-B*15, та DQB1*0604 та наявність алелей HLA-DRB1*12 та DRB1*11.

Реферат (англ)

The object of study - patients with chronic myeloid leukemia with secondary resistance to the tyrosine kinase inhibitors therapy. Aim - to determine the clinical course of the disease and cytogenetic, molecular genetic, morphological, immunogenetic characteristics of the tumor clone in patients with chronic myeloid leukemia who lost their response to therapy at the different stages of tyrosine kinase inhibitors treatment. Methods - hematologic, cytogenetic, molecular genetic, immunogenetic, cultural and statistics. Results. The study involved 52 CML patients with secondary resistant to imatinib therapy. 20 CML patients who were exposed to radiation due to the CPP accident also were examined. It was found that the development of secondary resistance to imatinib therapy in CML patients is characterized by the presence of intermediate and high prognostic Sokal index. In patients from study group at the time of diagnosis were not revealed additional specific karyotype abnormalities, but b2a2 BCR/ABL transcript expression occurred significantly more often. The majority of patients from study group had suboptimal response to imatinib therapy. It was found that patients the risk of secondary resistance for these increased after 24 months imatinib therapy. Secondary resistance developed later in patients who have achieved major molecular response, as compared with patients who had only complete cytogenetic response. It was shown that the level of BCR/ABL $\geq 0.1\%$ determined high probability of stable molecular remission for at least the next year. Exceeding of 0.1% increased probability of complete cytogenetic response loss. It was found that mutation were dominated in CML patients with secondary resistance to imatinib therapy. It was shown that secondary resistance to imatinib therapy developed more frequently in CML patients who had a history of radiation exposure, than in the non-irradiated group of CML patients and was 25%. Development of secondary resistance to TKI therapy in CML patients significantly associated with the presence abnormal transcript b2a2 and immunogenetic markers HLA-DRB1 * 12 and DRB1 * 11 in genotype. At the same time allele HLA-A * 03, HLA -B * 15 and DQB1 * 0604 frequency was reduced. Significant increasing of anti-inflammatory interleukins IL-4 and IL-10 concentration (2.2 and 2.5 times respectively) during the loss of cytogenetic response to imatinib therapy was shown. Increased colony forming ability of progenitor cells and increased number of large clusters were found in CML patients with secondary resistance to imatinib therapy. The range of clinical, morphological, cytogenetic, molecular genetic, immunogenetic characteristics of the tumor clone in CML patients, causing the formation of secondary resistance to tyrosine kinase inhibitor treatment was defined: intermediate and high Sokal prognostic index, b2a2 BCR/ABL transcript expression, lack of complete cytogenetic response at 6 months of imatinib therapy and major molecular response at 12 months of therapy, mutations, and increased interleukin IL-4 and IL-10 concentration, maintaining high proliferative activity of hematopoietic cells, the absence of HLA-A*03, HLA-B*15 and DQB1*0604 allele and the presence of HLA-DRB1*12 and DRB1*11 allele in genotype.

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): Спектр клінікогематологічних, цитогенетичних, молекулярно-генетичних та імуногенетичних порушень, специфічних для хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, вторинно резистентних до терапії інгібіторами тирозинкіназ

Назва продукції (англ): Spectrum of clinico-hematological, cytogenetic, molecular genetic and immunogenetic abnormalities specific for patients with chronic myeloid leukemia who are secondary resistant to the tyrosine kinase inhibitor therapy.

Очікувані результати:

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

Опис продукції (укр): Виділено клінічні, цитогенетичні, молекулярно-генетичні та імуногенетичні фактори, які обумовлюють формування вторинної резистентності до терапії інгібіторами тирозинкіназ у хворих на ХМЛ.

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Не впроваджено

Строки впровадження: 2015-2016

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

Споживачі продукції: медичні заклади

Перспективні ринки: Україна

Права інтелектуальної власності: За договорами

Форми та умови передачі продукції: Спільні НДДКР

7. Бібліографічний опис

1. Zhaleiko I.O. Determination of the optimal chemotherapy drugs pretreatment 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, 2. - P.112
2. Assessment of the functional activity of the bone marrow early progenitor cells of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors / Denis Bilko, Ilona Zhaleiko, Iryna Dyagil, Nadia Bilko// Modern trends in human leukemia &cancer, June 21-24. - 2014. - Wilsede, Germany.
3. Expression of protein KI-67 by the hemopoietic peripheral blood and bone marrow cells in the CML patients with different SOCAL score and response to tyrosine kinase inhibitors therapy / N. Tretyak, Y. Shorop, I. Dyagil, T. Perekhrestenko, A. Gordienko, // Hematologica (12-15 June). - 2014. - Online publication
4. 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 (1) . - С. 56-58.
5. 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. Жалейко , Т. П. Перехрестенко , І.С. Дягіль // Досягнення біології та медицини. - 2014. - № 1 (23). - 2014. - С. 28-31.
6. 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 / Experts in Chronic Myeloid Leukemia // Blood. - 2013. - Vol. 121. - P.4439-4442.

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 72

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

Федоренко Віра Григорівна

Шляхтиченко Тетяна Юрівна

Шолойко Валентина Василівна

Керівник організації:

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

Керівники роботи:

Дягіль Ірина Сергіївна, Мінченко Жанна Миколаївна

**Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрІНТЕІ**



Юрченко Т.А.