

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0216U001135

Державний реєстраційний номер: 0113U002151

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 25-01-2016

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 3

Назва етапу: Встановити значення нових молекулярно-цитогенетичних та епігенетичних маркерів в прогнозуванні перебігу нейроblastоми

Початок етапу: 01.2015

Закінчення етапу: 12.2015

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національний інститут раку

Код за ЄДРПОУ: 02011976

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: (044)259-01-86, (044)259-02-73

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон:

Внесок співвиконавця у звітний етап:

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Міністерство охорони здоров'я України

Код за ЄДРПОУ: 00012925

Місцезнаходження: вул. Грушевського, 7, м. Київ, Київ, 01021, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Кабінет Міністрів України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442536194

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

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

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 2301020

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 249.43

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Дослідити на генетичному та епігенетичному рівнях ознаки прогресії нейробластоми та визначити нові маркери прогнозу перебігу захворювання у дітей.

Назва роботи англійською:

Investigate the genetic and epigenetic mechanisms of neuroblastoma progression and determine the factors of the disease prognosis in children

Реферат українською:

Об'єкт дослідження - біологічний матеріал 91 хворого з верифікованим діагнозом нейробластома. Мета роботи - визначити нові прогностичні маркери перебігу нейробластоми на основі дослідження генетичних та епігенетичних факторів, задіяних в механізмах патогенезу пухлини. Методи дослідження - молекулярно-генетичні, цитогенетичні, морфологічні, біохімічні, статистичні. Апаратура - прилади для проведення ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу 7300/7500 Real-Time PCR Systems фірми "Applied Biosystems", США; проточний цитофлюориметр FACS Calibur "Becton Dickinson", США; флуоресцентний мікроскоп Imager.M1 "Axio Zeiss", Німеччина; спектрофотометр "NanoDrop-1000" фірми "Thermo Scientific", США; ваги WPS, центрифуга ОПНЗ-УХЛ. Встановлено, що втрата ділянки хромосоми 17p, де розташовується ген TP53, зустрічається лише у 2,5 % пацієнтів з нейробластою (НБ). В той же час, порушення функціонування сигнального шляху p53/MDM2 було виявлено у 53 % пацієнтів за рахунок гіперекспресії гена MDM2, що є негативним регулятором активності p53. Встановлено, що підвищений рівень експресії гена MDM2 асоціюється з несприятливим перебігом НБ та зниженням показника безрецидивної виживаності пацієнтів незалежно від стадії захворювання та статусу гена MYCN. Показник 3-річної безрецидивної виживаності хворих з високою експресією гена MDM2 становить лише 12 %, тоді як у пацієнтів з низькою експресією даного гена - 66 %. Делеція ділянки хромосоми 11q23 в пухлинних клітинах зустрічалася у 20 % пацієнтів з НБ та асоціювалася з відсутністю ампліфікації гена MYCN та в одному випадку з наявністю делеції короткого плеча 17 хромосоми. Хворі на НБ з наявністю делеції хромосоми 11q23 без ампліфікації гена MYCN характеризувалися несприятливим прогнозом перебігу захворювання. Встановлено, що рівень експресії мікроРНК miR-380-5p не має самостійного впливу на клінічну поведінку НБ, тоді як низький рівень експресії мікроРНК miR-885-5p, miR-380-5p та miR-137 асоціюється з несприятливим перебігом захворювання. Так, низький рівень експресії miR-885-5p, miR-380-5p та miR-137 в пухлинних клітинах НБ корелюють з наявністю ампліфікації гена MYCN, високим рівнем експресії гена MDM2 та достовірно частіше зустрічаються у пацієнтів з III-IV стадіями НБ, ніж у хворих з I-II стадіями. Крім того, низький рівень експресії miR-137 було виявлено у 73 % хворих на НБ. У 21,3 % пацієнтів з НБ виявлено відсутність експресії гена рецептора ретиноевої кислоти RARB2 в пухлинних клітинах. Встановлено, що рівень експресії гена RARB2 достовірно вищий у пухлинах з наявністю ампліфікації гена MYCN порівнянні з пухлинами, що характеризуються нормальним статусом гена MYCN. Роль функціонального стану гена RARB2 для прогнозування перебігу нейробластоми потребує подальшого вивчення. Одержані результати свідчать про те, що порушення функціонування сигнального шляху p53-MDM2 за рахунок гіперекспресії гена MDM2, а також зниження експресії мікроРНК miR-885-5p, miR-137 та miR-380-5p асоціюється з несприятливим перебігом НБ. Вищезазначені маркери можуть бути рекомендовані для включення до молекулярно-генетичного компоненту системи стратифікації хворих на НБ за групами ризику.

Реферат англійською:

Research object - biological material of 91 patients with verified diagnosis of neuroblastoma. Research methods - molecular-genetic, cytogenetic, morphologic, biochemical, statistics. Equipment - instruments for real-time PCR 7300/7500 Real-Time PCR Systems, "AppliedBiosystems", USA; fluorescent microscope Imager.M1 "Axio Zeiss",

Germany; scales WPS, centrifuge OPN3-UHL. The loss of chromosomal locus 17p, where TP53 gene is allocated, has been observed only in 2,5 % of neuroblastoma (NB) patients. However, hyperexpression of MDM2 gene - a negative regulator of p53, which led to the dysfunction of p53/MDM2 signaling pathway, has been found in 53 % of NB patients. It has been shown that increase in MDM2 expression level is associated with unfavourable prognosis and lower disease-free survival of NB patients regardless to disease stage and MYCN status. Thus, 3-year disease-free survival of patients with high MDM2 expression level was 12% compared to 66% in group of patients with low MDM2 expression level. 11q23 deletion in tumor cells has been found in 20% of NB patients together with non-amplified MYCN status and in 1 case - with deletion in short arm of 17 chromosome. 11q23 deletion with non-amplified MYCN gene status in NB patients was associated with negative disease outcome. It has been shown that miR-380-5p microRNA expression level as an independent marker have no association with NB disease outcome, meanwhile low expression levels of miR-885-5p, miR-380-5p and miR-137 was associated with unfavourable disease prognosis. Thereby, low expression levels of miR-885-5p, miR-380-5p and miR-137 in NB tumor cells have been observed more often in patients with III-IV compared to I-III disease stages and correlate with amplified MYCN gene status and high MDM2 expression level. Beside that, low miR-137 expression level was found in 73% of NB patients. Absence of retinoic acid receptor gene (RARβ2) expression in tumor cells has been found in 21,3% of NB patients. Moreover, RARβ2 expression level was significantly higher in tumors with amplified MYCN gene compared to those with normal MYCN status. Thus, functional status of RARβ2 gene should be a subject for further investigation. The obtained results indicate that functional defects in p53-MDM2 signalling pathway caused by MDM2 gene hyperexpression or augmented expression of microRNAs miR-885-5p, miR-137 and miR-380-5p are associated with unfavourable NB prognosis. Above-mentioned markers could be recommended as a part of molecularly-genetic component of NB risk stratification system.

Індекс УДК: 616-006, 616-006.48-039.36-037-053.2:575.24

Коди тематичних рубрик: 76.29.49

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Храновська Наталя Миколаївна

Науковий ступінь:

Вчене звання:

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Комплекс досліджень генетичних та епігенетичних змін в пухлинних клітинах нейробластоми

Назва НТП англійською: Complex of genetic and epigenetic alterations analysis in neuroblastoma tumor cells

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: поліпшення ефективності діагностики та лікування хворих

Галузь застосування: онкологія

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Досліджено генетичні та епігенетичні зміни в пухлинних клітинах нейробластоми.

Встановлено, що підвищений рівень експресії гена MDM2, низький рівень експресії мікроРНК miR-885-5p та miR-137 та наявність делеції хромосоми 11q23 без ампліфікації гена MYCN в пухлинних клітинах нейробластоми асоціюється з несприятливим перебігом захворювання та зниженням показника безрецидивної виживаності пацієнтів.

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 2013-2015

Закінчення етапу:

Споживачі продукції: Національний інститут раку

Перспективні ринки: онкологічні заклади

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

1. Khranovska N. Role of miRNAs in neuroblastoma pathogenesis / N. Khranovska, G. Klymniuk // Clinical Oncology - 2013. -Vol. 9(1). - P.145-148. 2. Prognostic significance of 1p36, 17p deletions, MDM2 gene expression in neuroblastoma with negative MYCN gene status / N. Khranovska, G. Klymnyuk, N. Svergun, N. Ionkina, M.

Inomistova, S. Pavlyk, E. Shaida, O. Skachkova // Materials SIOP Congress 2014, Toronto, Canada, 22-25 October 2014. - P.1196. 3. Prognostic significance of MDM2 gene expression in childhood neuroblastoma / M.V. Inomistova, N.M.Svergun, N.M.Khranovska, O.V. Skachkova, O.I. Gorbach, G.I. Klymnyuk // Experimental Oncology - 2015. - № 37 (2). - P. 111-115.

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Колеснік Олена Олександрівна

Перелік осіб-виконавців

Іномістова М.В.

Горбач О.І.

Свергун Н.М.

Скачкова О.В.

Храновська Н.М.

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Телефон

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**

