

# Облікова картка ДіР



## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0215U007130

**Державний реєстраційний номер:** 0113U002151

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 13-02-2015

## II. Етап виконання ДіР

**Номер етапу:** 2

**Назва етапу:** Дослідити епігенетичні механізми, задіяні в патогенезі нейробластоми

**Початок етапу:** 01.2014

**Закінчення етапу:** 12.2014

**Вид звітнього документа:** Проміжний 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, 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

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.):</b> 395.93 |
|---------------------------------------------------------|

## **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 діагнозом нейробластома. Методи дослідження - молекулярно-генетичні, цитогенетичні, морфологічні, статистичні. Апаратура - прилади для проведення ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу 7300/7500 Real-TimePCRSystems фірми "AppliedBiosystems", США; флуоресцентний мікроскоп Imager.M1 "AxioZeiss", Німеччина; ваги WPS, центрифуга ОПНЗ-УХЛ. Встановлено, що втрата ділянки хромосоми 17p, де розташовується ген TP53, зустрічається лише у 2,5 % пацієнтів з НБ. В той же час, порушення функціонування сигнального шляху p53-MDM2 було виявлено у 55 % 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 2-річної безрецидивної виживаності хворих з високою експресією гена MDM2 становить лише 35 %, тоді як у пацієнтів з низькою експресією даного гена - 81 %. 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 та miR-137 асоціюється з несприятливим перебігом захворювання. Так, низький рівень експресії miR-885-5p 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 3-4 стадіями НБ, ніж у хворих з I-II стадіями. Крім того, низький рівень експресії miR-137 було виявлено у 73 % хворих на НБ, резистентну до хіміотерапії. Показник 2-річної безрецидивної виживаності хворих з низьким рівнем експресії miR-137 становив 41 % тоді як у пацієнтів з високим рівнем - 67 % . 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. Одержані результати свідчать про те, що порушення функціонування сигнального шляху p53-MDM2 за рахунок гіперекспресії гена, а також зниження експресії мікроРНК miR-885-5p, miR-137 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. We established that loss of 17p chromosome region, mapping TP53 gene, was found only in 2.5% of patients with NB. However, dysfunction of signaling pathway p53-MDM2 was detected in 55% of patients due to MDM2 gene overexpression, which is a negative regulator of p53 activity.

Elevated levels of MDM2 gene expression were associated with unfavorable course of NB and decline of disease-free survival rate in patients regardless of disease stage and the MYCN gene status. Rates of 2-year disease-free survival of patients with MDM2 gene high expression levels was only 35%, whereas with low expression – 81%. Deletion of 11q23 chromosome region in tumor cells was detected in 20% of patients with NB and was associated with MYCN non-amplified NB and in one case with loss of 17p chromosome region. NB patients with 11q23 deletions without MYCN amplification characterized with poor prognosis of the disease. We also established that microRNA miR-380-5p expression did not have independent effect on the clinical behavior of NB, whereas low expression of miR-885-5p and miR-137 was associated with unfavorable disease course. Thus, low miR-885-5p and miR-137 expression in NB tumor cells correlated with MYCN gene amplification, high levels of MDM2 gene expression and was significantly more common in patients with III-IV stages than in patients with I-II stages of NB. In addition, low miR-137 expression levels were found in 73% of chemotherapy resistant patients with NB. Rates of 2-year disease-free survival of patients with low expression of miR-137 was 41% whereas with high – 67%. No expression of retinoic acid receptor gene (RARβ2) was revealed in 21.3% tumor samples of patients with NB. It was established that the level of RARβ2 gene expression was significantly higher in tumors with MYCN gene amplification compared with tumors with normal MYCN gene status. Obtained results indicate that dysfunction of p53-MDM2 signaling pathway caused by gene overexpression and downregulation of miR-885-5p, miR-137 are associated with unfavorable course of NB. The aforementioned markers can be recommended for inclusion in the molecular genetic component of NB patients stratification system at risk groups.

**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:**

**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. Вищезазначені маркери можуть бути в подальшому рекомендовані для включення до молекулярно-генетичного компоненту системи стратифікації хворих на нейробластоми за групами ризику.

**Соціально-економічна спрямованість НТП:**

**Вплив НТП на довкілля:**

**Впровадження НТП:** Не впроваджено

**Практична реалізація НТП**

**Початок етапу:** 2013-2015

**Закінчення етапу:**

**Споживачі продукції:** Національний інститут раку та галузеві онкологічні заклади

**Перспективні ринки:** Лікувально-профілактичні заклади України

**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.M. Role of miRNAs in neuroblastoma pathogenesis (review) / N.M. Khranovska, M.V. Inomistova, G.I. Klymnyuk // Clinical Oncology. - 2013. - № 1 (9). - P. 145-148. 2. Neuroblastoma treated with tandem peripheral blood stem cell transplantation in children. One center experience / S. Pavlyk, G. Klymnyuk, E. Shayda, N. Khranovska // 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP-2013), 25 - 28 September, 2013, Hong Kong, China. 3. Патент № 91639, Україна, МПК А 61 Р 35/00. Спосіб лікування хворих з нейробластомою високого ризику / Климнюк Г.І., Павлик С.В., Шайда Е.В., Храновська Н.М., Скачкова О.В. ; заявник та патентовласник Національний інститут раку . - З. № u 201401678; заяв. 12.02.14; опубл. 10.07.2014.

## **Х. Заключні відомості**

**Керівник юридичної особи**

Щепотін Ігор Борисович

**Перелік осіб-виконавців**

Іонкіна Н.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**

