

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0217U000433

Державний реєстраційний номер: 0114U002846

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 03-02-2017

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 3

Назва етапу: Визначення прогностичного значення мутацій генів TP53 і NOTCH та поліморфізмів генів p53-опосередкованого апоптозу у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію

Початок етапу: 01.2016

Закінчення етапу: 12.2016

Вид звітного документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 04837835

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 483-30-45; 483-72-02

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національна академія медичних наук України

Код за ЄДРПОУ: 00061125

Місцезнаходження: вул. Герцена, 12, м. Київ, Київська обл., 04050, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380444893981

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): 6561040

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 329.8
--

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Дослідити ризик виникнення прогностично несприятливих генетичних аномалій у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, постраждалих внаслідок Чорнобильської аварії, залежно від поліморфізмів генів p53-опосередкованого апоптозу

Назва роботи англійською:

to study the risk of development of prognostic unfavorable genetic lesions in chronic lymphocytic leukemia patients sufferers due to Chornobyl NPP accident depend on p53-associated apoptosis gene polymorphisms

Реферат українською:

Мета роботи - встановити значення генетичної схильності у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, до виникнення мутацій генів TP53 і NOTCH1, асоційованих з рефрактерністю до хіміотерапії та несприятливим перебігом. Об'єкт дослідження: 236 хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), в тому числі 106 хворих, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) внаслідок Чорнобильської катастрофи (основна група) і 130 хворих без впливу ІВ (група порівняння), 145 осіб без онкогематологічної патології (контроль). Методи дослідження: клінічні, полімеразна ланцюгова реакція, секвенування отриманих продуктів реакції, статистичні. Основні результати. Виявлені наступні відмінності опромінених хворих на ХЛЛ: підвищена частота гомозигот T/T rs12947788 і G/G rs12951053 ($p = 0,042$), а також поліморфізму rs146340390 гену TP53 ($p = 0,001$) порівняно з практично здоровими особами європейської популяції; зниження частоти мутацій гену NOTCH1 (6,7 % проти 17,7 % у групі порівняння; $p = 0,012$); збільшення одночасної присутності мутацій генів SF3B1 та TP53 (4,4 % проти 0,82 % в групі порівняння; $p = 0,001$). Ці особливості були притаманні опроміненим в перший період після аварії (учасники ЛНА квітня-травня 1986 р. та евакуйовані). Водночас частота мутації генів TP53 (11,3 % та 12,7 %) і SF3B1 (10,0 % та 11,5 %) в основній групі та групі порівняння не розрізнялась. Встановлено, що хворі з немутованими IGHV генами є групою ризику щодо розвитку мутацій гена NOTCH1 (OR = 16,06; 95 % CI 2,14 - 74,10; $p = 0,001$). Хворі з генотипом Pro/Pro за поліморфізмом rs1042522 гену TP53 незалежно від мутаційного статусу IGHV генів є групою ризику щодо розвитку мутацій генів TP53 та SF3B1 (OR = 4,889; 95 % CI 1,974 - 12,162; $p = 0,001$). Запропоновано алгоритм визначення ризику розвитку мутацій TP53 та/або SF3B1 залежно від генотипу пацієнта за поліморфізмом rs1042522 гену TP53 та мутаційного статусу IGHV генів. Розроблено метод визначення мутацій гену NOTCH1 за допомогою ПЛР у реальному часі, який дозволяє більш точно прогнозувати тривалість безрецидивного виживання хворих. Встановлені особливості перебігу ХЛЛ у носіїв генотипу GG за поліморфізмом SNP309 гену MDM2. Вперше виявлено несприятливе прогностичне значення поліморфізму rs1800372 гену TP53. Публікації 8 статей, проект методичних рекомендацій, заявка на патент.

Реферат англійською:

The aim of work - to study the frequency of TP53 and NOTCH1 gene's mutations in CLL patients depend on radiation factor and gene polymorphisms of p53-depended apoptosis. The object of study: 236 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), including 106 ionizing radiation (IR) exposed patients due to Chornobyl NPP catastrophe (the main group), and 130 IR non-exposed CLL patients (the group of comparison); 145 persons without oncohematological diseases (the control). Methods: polymerase chain reaction, direct sequencing of reaction products, clinical, statistical. The main results: the following features of the irradiated CLL patients were revealed: increased frequency of homozygous T/T rs12947788 and G/G rs12951053 ($p = 0.042$), as well as polymorphism rs146340390 of TP53 gene ($p = 0.001$) compared to healthy individuals of the European population; decrease in the frequency of NOTCH1 mutations (6.7% against 17.7% in the group of comparison; $p = 0,012$); increased frequency of the co-existence of TP53 and SF3B1 mutations (4.4 % vs 0.82 % in the group of comparison; $p=0.001$). These features were typical for CLL patients, irradiated in the first period after Chornobyl NPP accident

(clean-up workers of April-May, 1986 and evacuees). At the same time, the frequencies of TP53 mutations (11,3% and 12.7%) and SF3B1 mutations (10,0% and 11.5%) in the main group and in the group of comparison were similar. It was found that CLL patients with unmutated IGHV genes were risk group for development of NOTCH1 mutations OR = 16.06 (95% CI 2.14 - 74.10; p=0.001). Carriers of Pro/Pro genotype of rs1042522 TP53 gene, regardless of mutational status of IGHV genes, were risk group for development of TP53 and SF3B1 mutations: OR = 4.889 (95% CI 1.974 - 12.162; p=0.001). An algorithm for determining the risk of TP53 and/or SF3B1 mutations depending on rs1042522 polymorphism and mutation status of IGHV genes was proposed. A method for revealing of NOTCH1 mutations by real-time PCR, which allows to more accurately predict the duration of progression-free survival of patients was developed. Some features of CLL in carriers of GG genotype by SNP309 of MDM2 gene were established. The negative prognostic significance of rs1800372 of TP53 gene was revealed. Publications: 8 papers, draft guidelines, the patent application.

Індекс УДК: 615.849, 616.98[578.825-616.155.392]:614.876

Коди тематичних рубрик: 76.29.62

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Чумак Анатолій Андрійович

Науковий ступінь: д. мед. н.

Вчене звання: професор

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Спосіб визначення мутацій гену NOTCH1

Назва НТП англійською: Method for determination of NOTCH1 mutations

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: природничі і технічні науки

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

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Пропонується спосіб кількісного визначення мутацій гену NOTCH1 у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на основі полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 2016

Закінчення етапу:

Споживачі продукції: медичні заклади

Перспективні ринки: 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. Bilous N.I., Abramenko I.V., Chumak A.A., Dyagil I.S., Martina Z.V. Gene polymorphism of p53-mediated apoptosis in chronic lymphocytic leukemia patients: features of distribution depending on radiation factor in anamnesis // Prob.l Radiac. Med. Radiobiol. - 2014. - Vol.16. - P.223-230
2. Білоус Н.І., Абраменко І.В., Чумак А.А., Дягіль І.С. Мартіна. З.В.. Вплив поліморфізму rs1042522 гена p53 на ризик розвитку прогностично несприятливих мутацій гена p53 у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію // Зб. н. праць КМАПО. - 2014. - вип. 23 (2) - С. 500-506.
3. Bilous N.I., Abramenko I.V., Chumak A.A., Dyagil I.S., Martina Z.V. The associations between TP53 mutations and codon 72 polymorphism in B-cell chronic lymphocytic leukemia // Exp Oncol. - 2014. - 36(4). - P.

258-261. 4. Белоус Н.И., Абраменко И.В., Крячок И.А., Мартина З.В., Чумак А.А., Дягиль И.С. Значение полиморфизма SNP309 гена MDM2 для оценки течения хронического лимфолейкоза в комплексе с другими маркерами прогноза // Клиническая онкология. - 2015. - №1 (17). - С. 56-61. 5. Білоус Н.І., Абраменко І.В., Чумак А.А., Дягіль І.С., Мартіна З.В. NOTCH1 мутації у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. Зб. наук. праць. - 2015. - С. 194-202. 6. Абраменко И.В., Белоус Н.И., Крячок И.А., Мартина З.В., Дягиль И.С., Чумак А.А. Факторы, ассоциированные с развитием прогностически неблагоприятных мутаций генов TP53 и SF3B1 у больных хроническим лимфолейкозом // Клиническая онкология. - 2015. - №4 (20). - С. 65-72. 7. N.I. Bilous, I.V. Abramenko, A.A. Chumak, I.S. Dyagil, Z.V. Martina The detection of NOTCH1 mutation using real-time polymerase chain reaction // Exp. Oncology. - 2016.- N2. - P.43-46. 8. N.I. Bilous, I.V. Abramenko, A.A. Chumak, I.S. Dyagil, Z.V. Martina TP53 polymorphisms in chronic lymphocytic leukemia patients, :exposed to ionizing radiation Study of codon 72 genotype, rs1642785, rs1800370 and 16 base pair insertion in intron-3, and some rare polymorphic variants // Exp. Oncology. - 2016.- in press

Х. Заклучні відомості

Керівник юридичної особи

Базика Димитрій Анатолійович
д. мед. н., 14.01.29

Перелік осіб-виконавців

Абраменко Ірина Вікторівна

Білоус Надія Іванівна

Дягіль Ірина Сергіївна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Телефон

Реєстратор

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

