Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0403U001123

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 09-04-2003

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дубровська Анна Миколаївна
2. Dubrovska Anna Mukolaivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.15

Назва наукової спеціальності: Генетика

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 27-03-2003

Спеціальність за освітою: 7.070409

Місце роботи здобувача: Інститут молекулярної біології і генетики

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: 03680, Київ, вул. Заболотного, 150

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д.26.202.01

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: 03680, Київ, вул. Заболотного, 150

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.23.53

Тема дисертації:

1. Вивчення молекулярно-генетичних механізмів пухлинної прогресії при Ph'-позитивних лейкеміях та їх діагностика

2. Investigation of molecular ang genetic mechanisms of tumor progression during Ph'-positive leukemias and diagnostics of them

Реферат:

1. Накопичення вторинних мутаційних змін гена bcr/abl під час прогресії ХМЛ було досліджено на рівні клітинної фізіології (аналізом характеру розподілу актинового цитоскелету у клітинах хворих на ХМЛ та ГЛЛ) та на рівні первинної структури Dbl-кодуючої ділянки гена bcr (аналізом мутацій методом ПДРФ, методом хімічного розщеплення ДНК-ДНК гетеродуплексів, секвенуванням dbl регіонів гена bcr/abl). Порівняльний аналіз розподілу актину поліморфноядерних лейкоцитах різних донорів дозволив виділити 3 типи клітинного фарбування: 1) дифузійне - до нього відносилися клітини нормальних донорів; 2) кортикальне - характерне для більшості хворих - С. (ХМЛ, бластна криза), Ф. і Я. (ГЛЛ), а також для клітинних ліній К562 та U937; 3) цитоскелетний розподіл третього типу - dot-like - спостерігався лише в одному випадку К. (ХМЛ, бластна криза). Всі медичні діагнози "Ph'-позитивний ХМЛ" та "Ph'-позитивний ГЛЛ" було верифіковано нами методом ЗТ-ПЛР.Аналіз мутацій дозволив у випадку хворого К. встановити трансверсії у Dbl - кодуючому

регіоні гена bcr/abl в положенні 2127 (заміна Т на С), та у положенні 2449 (трансверсія С - А). Виявлені мутації можуть бути самодостатнім або додатковим фактором пухлинної прогресії.З метою дослідження наявності та рівня експресії нормального білка Bcr нами було проекспресовано, очищено і використано для отримання поліклональних антитіл рекомбінантні Dbl та PH-гомологічні домени білка Bcr. Результати Вестерн-блот аналізу із використанням лізатів клітин хворих на ХМЛ дають змогу зробити припущення 1) про наявність негативного зворотнього зв'язку між ескпресією білків Bcr та Bcr/Abl 2) про існування механізмів регуляції експресії гена bcr/abl на рівні трансляції - у випадку наявності транскриптів та відсутності транслятів гена bcr/abl. Отже, отримані антитіла дають змогу детектувати нормальний білок Bcr і дозволяють розробити комплексний підхід для детекції філадельфійської перебудови . Це забезпечує більш глибокий аналіз молекулярних основ пухлинної етіології, проведення диференціальної діагностики для хворих з підозрою на ХМЛ і прогнозування подальшого перебігу захворювання.

2. Formation and expression of the fusion bcr/abl oncogene is the molecular hallmark of chronic myelogenous leukemia (CML) and Ph'-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). It is known two types of Bcr-Abl fusion protein: p190 Bcr-Abl which is mostly found in ALL and posses of greater transforming potential and p210 Bcr-Abl mostly found with CML. Dbl-homology (DH) domain of Bcr presented in p210 Bcr-Abl but not in p190 Bcr-Abl. This domain encodes a guanine nucleotide exchange factor activity specifically for Rho GTPase and modulates of the cell actin structure. The modulator effect of Dbl domain on actin structure may underlay the different transforming properties of two types of Bcr-Abl fusion proteins. Comparative analysis of actin distribution in polymorphic nuclear leukocytes of the different donors made possible to distinguish the following types of the cell staining: 1) diffuse distribution (normal donors); 2) paramembrane actin distribution in the cells of the patients C. (CML, blast crisis), F., Y. (ALL), cell line K562 and U937; 3) formation of the amorphous cytoplasm accumulation, "dot-like structures" in one case of the patient K. (CML, blast crisis)..We suppose that the revealing of dot-like distribution correlates with mutation in dbl-homology part of bcr/abl gene. Indeedly, the sequencing of the bcr/abl gene from patient K. confirmed the presence of mutation changes in dbl - homology region in positions 2127 cDNA of bcr/abl gene (replacement T - C,) and 2449 (replacement C - A), that correspond to replacements 547 Phe-Leu and 654 Thr-Lys in protein molecule. Thus, the violation of the Bcr/Abl Dbl domain GEF function may be cause the magnification of the Bcr/Abl transforming potential and lead to progression of CML. The obtained data may cast light on the nature of CML blast crisis development and can be used for early detection of CML tumor progression as well as for elaboration more effective treatment protocols. Normal partner Bcr/Abl protein - Bcr may also be functionally concerned with modulation of the cytoskeleton. Bcr protein also is inhibitor of Bcr/Abl proteinkinase properties. It is interestingly whether expression level of the normal Bcr protein changes during the tumor progression. For providing an answer on this question we have obtained of antibodies against the Bcr part of the Bcr/Abl protein for theirs use for analysis of the Bcr and fused protein Bcr/Abl expression in patients with CML and ALL on the base of Western-blot test system. It is interestingly, in cases of patients B. and P. we observed the negative correlation between the levels of Bcr/Abl and Bcr proteins. Bcr/Abl is not detected in patient B. with CML, but present of Ph'-chromosome was proved by PCR method, that is evidence of the nessesary the complex approach to diagnostic of the Bcr/Abl-positive leukemias. Obtaining of the polyclonal anti-Bcr antibodies gives a possibility to analyze of the Bcr/Abl level and its normal cell partner Bcr in patients cell during the therapeutic course, evaluate of the therapy effectiveness, forecast of the next manner of the diseases.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Малюта С. С.
2. Maliuta S. S.

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.15

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Риндич А. В.
2. Риндич А. В.

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дробот Л. Б.

2. Дробот Л. Б.

Кваліфікація: к.б.н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Соломко О. П.

2. Соломко О. П.

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Гродзинський Д. М.

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Гродзинський Д. М.

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Т.А.