



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70745** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**G01N 33/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2011 14247</b>	(72) Винахідник(и): <b>Чумак Анатолій Андрійович (UA), Абраменко Ірина Вікторівна (UA), Білоус Надія Іванівна (UA), Дягіль Ірина Сергіївна (UA), Мартин Зоя Володимирівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>02.12.2011</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.06.2012</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.06.2012, Бюл.№ 12</b>	(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Мельникова, 53, м. Київ-50, 04050 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ

### (57) Реферат:

Спосіб визначення тривалості життя хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ) включає дослідження експресії гена CD38 в лімфоцитах периферичної крові. Безпосередньо визначається мутаційний статус IGHV генів, проводиться співставлення двох маркерів і при мутованих IGHV генах та генотипі CC гена CD38 тривалість життя хворих на ХЛЛ найбільша (медіана 20 років), навпаки, при немуваних IGHV генах та генотипі GG гена CD38 - коротша (медіана 3,5 роки).

UA 70745 U



Корисна модель належить до медицини, зокрема до гематології, і може бути використана для прогнозування тривалості життя хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ).

Існує декілька маркерів прогнозу перебігу ХЛЛ: стадія захворювання, визначення мутаційного статусу генів важких ланцюгів імуноглобулінів (IGHV), експресії антигенів CD38, ZAP-70, цитогенетичні аномалії, експресія гена LAG3 (ген-3 активації лімфоцитів), генів LPL і ADAM29, поліморфізма гена APOE4 та інші. За результатами міжнародних нарад з питань ХЛЛ, для хворих, які знаходяться на однаковій стадії захворювання, найбільш вагомими вважають три маркери: мутаційний статус IGHV генів та експресія антигенів CD38 і ZAP-70 [1-6].

Аналогом корисної моделі є метод визначення прогнозу хворих на ХЛЛ за рівнем експресії антигена CD38 на лейкоцитних клітинах, де збільшення кількості CD38-позитивних клітин (понад 30 %) та високий рівень експресії асоційовані з несприятливим перебігом хвороби [7]. Крім того, за умов збільшення експресії CD38 робиться висновок щодо немутованого статусу IGHV генів. До недоліків прототипу можна віднести відсутність прямого визначення мутаційного статусу IGHV генів, відсутність чіткої асоціації між експресією CD38 та мутаційним статусом IGHV генів та відсутність порівняння показників цих двох маркерів.

Технічною задачею корисної моделі є створення способу визначення тривалості життя хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію. Поставлена технічна задача вирішується через отримання генетичного матеріалу лейкоцитних клітин, проведення двох ампліфікацій з набором специфічних праймерів до IGHV генів і поліморфізма rs6449182 гена CD38, встановлення мутаційного статусу IGHV генів та визначення генотипу гена CD38. Тривалість життя хворих на ХЛЛ буде максимальною за умов мутованих IGHV генів та генотипу CC гена CD38, а мінімальною - за умов немутованих IGHV генів та генотипу GG гена CD38.

На відміну від найближчого аналога, вибраного за прототип, в даному випадку досліджується не експресія антигена CD38, а поліморфізм rs6449182 гена CD38, який визначає його експресію, проводиться безпосереднє визначення мутаційного статусу IGHV генів та співставлення двох маркерів.

Спосіб визначення тривалості життя хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію був апробований при обстеженні 327 хворих на ХЛЛ. При визначенні поліморфізму rs6449182 гена CD38 медіана загального виживання хворих (OS) становила 101 міс. для гомозигот CC, 98 міс. - для гетерозигот та 52 міс. - для гомозигот GG ( $p=0,0001$ ). Ця залежність спостерігалась як серед хворих на ХЛЛ з мутованими IGHV генами генів (медіана OS дорівнювала 274 міс. для гомозигот CC, 143 міс. - для гетерозигот та 56 міс. - для гомозигот GG), так і для хворих з немутованими IGHV генами (медіана OS дорівнювала 90 міс. для гомозигот CC, 78 міс. - для гетерозигот та 42 міс. - для гомозигот GG),  $p=0,001$ . Таким чином, гомозиготність GG за геном CD38 можна розрізняти як незалежний від мутаційного статусу IGHV генів чинник прогнозу загального виживання хворих на ХЛЛ.

Дослідження поліморфізму гена CD38 доцільно проводити для визначення загального виживання хворих на ХЛЛ, що є важливим при плануванні тактики лікування хворих.

Корисна модель, що заявляється, може бути впроваджена в роботі референтних центрів, науково-дослідних інститутів, молекулярно-генетичних лабораторій, які займаються діагностикою пухлинних захворювань кровотворної системи.

Посилання на джерела літератури:

1. Oscier D.G., Gardiner A.C. Mould S.J et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors // Blood.-2002. - Vol. 100. - P. 1177-1184.

2. Krober A., Seiler T., Benner A. et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia // Blood.-2002. - Vol. 100. - P. 1410-1416.

3. Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A. et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia // Blood.-1999. - Vol. 94. - P. 1848-1854.

4. Damle R.N., Wasil T., Fais F. et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia // Blood.-1999. - Vol. 94. - P. 1840-1847.

5. Pospisilova E., Kotaskova J., Tichy B., Mayer J. Method of determining prognosis of B-cell chronic lymphocytic leukemia // Patent CZ20080000336; C12Q1/68; G01N33/574. Application N CZ20080000336, application data 30.05.2008. Publ. Data 07.04.2010.

6. Weinberg J.B., Strittmatter W.J. Chronic lymphocytic leukemia prognosis and treatment // Patent US 2011189175; A61K31/196. C12Q1/68. Application N US201113010005, application data 20.01.2011. Publ. Data 04.08.2011.

7. Chiorazzi N., Damle R.N., Wasil T. CD38 as a prognostic indicator in chronic lymphocytic leukemia // Patent US 2011117555; C12Q1/68. Application N US20100927687, application data 19.11.2010. Publ. Data 19.05.2011.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб визначення тривалості життя хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), який включає дослідження експресії гена CD38 в лімфоцитах периферичної крові, який **відрізняється** тим, що безпосередньо визначається мутаційний статусIGHV генів, проводиться співставлення двох маркерів і при мутованих IGHV генах та генотипі CC гена CD38 тривалість життя хворих на ХЛЛ найбільша (медіана 20 років), навпаки, при немуваних IGHV генах та генотипі GG гена CD38 - коротша (медіана 3,5 роки).

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601