



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111915** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61N 5/00
G01N 33/50 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 05436	(72) Винахідник(и): Чехун Василь Федорович (UA), Лук'янова Наталія Юріївна (UA), Чехун Святослав Васильович (UA), Демаш Дмитро Валерійович (UA), Борікун Тетяна Вікторівна (UA), Яловенко Тетяна Миколаївна (UA), Клюсов Олександр Миколайович (UA), Базась Володимир Миколайович (UA), Собченко Сергій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 19.05.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2016, Бюл.№ 22	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022 (UA)

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ БАЗАЛЬНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ПІДТИПУ ПУХЛИН У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб визначення базального молекулярного підтипу пухлин у хворих на рак молочної залози з верифікованим діагнозом включає визначення рівнів мікроРНК-182 та мікроРНК-122 у сироватці крові хворих на РМЗ і у випадку високого рівня мікроРНК-182 (>7 ум. од.) і низького рівня мікроРНК-21 (<1 ум. од) роблять висновок про базальний підтип пухлини молочної залози.

UA 111915 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до клінічної онкології.

Рак молочної залози (PM3) - неоднорідна група пухлин, що відрізняються за морфологією, клінічним перебігом, чутливістю до лікування. Проте навіть гістологічно подібні пухлини мають різну генетичну картину, що вказує на недоліки загальноприйнятої морфологічної класифікації [1]. Дослідження експресії генів у клітинах PM3 залежно від їх фенотипу дозволили виділити ряд підтипів PM3, які характеризують різні клініко-патологічні властивості пухлин, а також є ключовими факторами, що впливають на прогноз та ефективність терапії [2]. Найбільш агресивним вважається базальний, або тричі негативний підтип PM3, який характеризується відсутністю рецепторів естрогенів (ER), прогестеронів (PR) та епідермального фактора росту людини (Her-2/neu) [3].

Визначення молекулярного підтипу PM3 є одним із ключових факторів прогнозу перебігу захворювання, виживаності та підходу до вибору тактики лікування. Актуальним завданням клінічної онкології є розробка малоінвазивних методик, які дозволять відслідковувати особливості перебігу пухлинного процесу і прогнозувати ефективність терапії у кожному окремому випадку [4-5]. В цьому контексті в останні роки значний інтерес зосереджений на циркулюючих мікроРНК. Зміни рівнів деяких мікроРНК у сироватці крові асоціюються з певними особливостями пухлинного процесу, зокрема наявністю у пухлинних клітинах рецепторів стероїдних гормонів [6], рецепторів факторів росту [7] та фенотипу лікарської резистентності до протипухлинних препаратів [8].

Відомі способи визначення молекулярних особливостей PM3 базуються на генетичному скринінгу та виявленню мутацій у генах, що впливають на перебіг PM3, зокрема рецепторів стероїдних гормонів та ключових генів онкогенезу (TP53, BRCA1, BRCA2, MDR1 тощо) [9].

Найбільш близьким аналогом способу, що заявляється, є визначення молекулярного підтипу за допомогою імуногістохімічного аналізу [10].

Позитивним є те, що проводять визначення базального підтипу PM3 з використанням низки молекулярних маркерів (ER, PR, Her2/neu), що дозволяє визначити перебіг та скорегувати тактику лікування.

Недоліками є необхідність операційного втручання для отримання матеріалу для проведення імуногістохімічного дослідження, висока собівартість, а також великий проміжок часу, необхідний для проведення дослідження (близько 7 днів).

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу розробити неінвазивний та швидкий спосіб визначення базального молекулярного підтипу пухлин у хворих на PM3, який забезпечує можливість передопераційного визначення агресивності перебігу, і, таким чином, підвищує ефективність комплексного лікування хворих на PM3.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб визначення молекулярного підтипу пухлин у хворих на PM3 базується на визначенні рівнів циркулюючих мікроРНК-182 та мікроРНК-122 до початку комплексного лікування. Високий рівень мікроРНК-182 (>7 ум. од.) та низький рівень мікроРНК-122 (<1 ум. од.) вказують на відсутність рецепторів стероїдних гормонів та білка Her-2/neu, тобто на базальний підтип PM3.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак способу, що заявляється, та технічним результатом корисної моделі наступний.

Визначення рівнів мікроРНК-182 та мікроРНК-122 у сироватці крові хворих на PM3 дозволяє виявляти хворих з базальним молекулярним підтипом PM3 у випадку, якщо рівень мікроРНК-182 у сироватці крові вище за 7 ум. од., а рівень мікроРНК-122 - нижче 1 ум. од.

Спосіб, що заявляється, забезпечує виявлення хворих з базальним підтипом PM3 для вчасної корекції призначених схем хіміотерапії з метою покращення результатів лікування.

Схема застосування способу, що заявляється.

При діагностиці PM3 у хворих проводять визначення рівнів мікроРНК-182 та мікроРНК-122 у сироватці крові за допомогою зворотно-транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Тривалість виконання способу, що заявляється - 2 доби, необхідна кількість матеріалу - 500 мкл. Якщо спостерігаються високий рівень мікроРНК-182 у сироватці крові хворого (>7 ум. од.) та низький рівень мікроРНК-122 (<1 ум. од.), то роблять висновок про базальний підтип PM3.

Приклади практичного застосування способу

Приклад 1. Хвора К., 74 роки (історія хвороби № 5877/13; патогістологічний висновок (ПГВ) № 21971-82 від 17.05.2013 р. - інвазивна протокова карцинома молочної залози, T2N1M0, стадія IIb). За даними імуногістохімічного дослідження, визначено відсутність експресії рецепторів стероїдних гормонів та білка Her-2/neu, що вказує на базальний підтип PM3. Це підтверджується результатами визначення рівнів мікроРНК в сироватці крові, а саме: рівень мікроРНК-182 - 10 ум. од., мікроРНК-21 - 0,6 ум. од.

Технічного результату корисної моделі досягнуто.

Приклад 2. Хвора Б., 61 рік (історія хвороби № 6147/13; ПГВ № 22144-55 від 18.05.2013 р. - інвазивна протокова карцинома молочної залози, T1N1M0, стадія IIa). За даними імуногістохімічного дослідження визначено відсутність експресії рецепторів стероїдних гормонів та білка Her-2/neu, що вказує на базальний підтип РМЗ. Це підтверджується результатами визначення рівнів мікроРНК в сироватці крові, а саме: рівень мікроРНК-182 - 8,3 ум. од., мікроРНК-21 - 0,2 ум. од.

Технічного результату корисної моделі досягнуто.

Приклад 3. Хвора Г., 59 років (історія хвороби № 3261/13; ПГВ № 11811-13-23 від 18.03.2013 р. - інвазивна протокова карцинома молочної залози, T2N1M0, стадія IIb). За даними імуногістохімічного дослідження визначено високу експресію рецепторів стероїдних гормонів та наявність у пухлинних клітинах білка Her-2/neu, що вказує на люмінальний А підтип РМЗ. Рівні мікроРНК в сироватці крові становили: мікроРНК-182 - 5,9 ум. од., мікроРНК-21 - 1,3 ум. од.

Технічний результат корисної моделі досягнуто.

Приклад 4. Хвора Б., 74 роки (історія хвороби № 3609/13; ПГВ № 13626-38 від 25.03.2013 р. - інвазивна протокова карцинома молочної залози, T2N1M0, стадія IIb). За даними імуногістохімічного дослідження визначено високу експресію рецепторів стероїдних гормонів та наявність білка Her-2/neu, що вказує на люмінальний А підтип РМЗ. Рівні мікроРНК в сироватці крові становили: рівень мікроРНК-182 - 4,3 ум. од., мікроРНК-21 - 2,1 ум. од.

Технічного результату корисної моделі досягнуто. Клінічну апробацію способу, що заявляється, проведено у 139 хворих на РМЗ (стадії I-III) на базі Київського міського клінічного онкологічного центру. Запропонований спосіб є неінвазивним, швидким, точним, високоінформативним, пов'язаний з невеликими матеріальними витратами для його виконання, що свідчить про можливість широкого його використання в клінічній практиці.

Джерела інформації:

1. Любота Р.В., Любота І.І. Клініко-морфологічні характеристики та прогноз перебігу різних молекулярних підтипів раку молочної залози // Укр. наук.-мед. молодіжний журн. - 2011. - Т. 2. - С. 105-109.

2. Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. Triple-negative breast cancer // N. Engl. J. Med. - 2010. - Vol. 363, № 20. - P. 1938-1948.

3. Bertucci R, Finetti P., Birnbaum D. Basal breast cancer: a complex and deadly molecular subtype // Current Mol. Medicine. - 2012. - Vol. 12, № 1. - P. 96-110.

4. Бондаренко І.М., Асєєв О.І., Шпонька І.С. та ін. Особливості діагностики та клінічного перебігу різних імуногістохімічних підтипів раку молочної залози // Мед. перспективи. - 2014. - Т. 19, № 3. - С. 13-16.

5. Zhu W., Qin W., Atasoy U. et al. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects // BMC Res. Notes. - 2009. - Vol. 2, № 1. - P. 89-101.

6. Lowery A.J., Miller N., Devaney, A. et al. MicroRNA signatures predict oestrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu receptor status in breast cancer // Breast Cancer Res. - 2009. - Vol. 11, № 2. - P. 27-31.

7. Medimegh I., Omrane I., Privat M. et al. MicroRNAs expression in triple negative vs non triple negative breast cancer in Tunisia: interaction with clinical outcome//PloS One. - 2014. - Vol. 9, № 11. - P. 1877-1883.

8. Ouyang M., Li Y, Ye S. et al. MicroRNA profiling implies new markers of chemoresistance of triple-negative breast cancer // PLoS One. - 2014. - Vol. 9, № 5. - P. 6228-6235.

9. Lehmann B.D., Pietenpol J.A. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes // J. Pathol. - 2015. - Vol. 232, № 2. - P. 142-150.

10. Kim M.J., Ro J.Y, Ahn S.H. et al. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes // Human Pathology. - 2006. - Vol. 37, № 9. - P. 1217-1226.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення базального молекулярного підтипу пухлин у хворих на рак молочної залози з верифікованим діагнозом, який **відрізняється** тим, що у сироватці крові хворих на РМЗ визначають рівні мікроРНК-182 та мікроРНК-122 і у випадку високого рівня мікроРНК-182 (>7 ум. од.) і низького рівня мікроРНК-21 (<1 ум. од) роблять висновок про базальний підтип пухлини молочної залози.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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

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