

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра молекулярной биологии

Аннотация к дипломной работе

ГРАЧЁВА
Юлия Юрьевна

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА
ДИФФУЗНОЙ ПРОГРЕССИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Научный руководитель:
Кандидат биологических
наук, Дорошенко Т.М.

Минск, 2023

РЕФЕРАТ

Дипломная работа 44 с., 14 рис., 11 табл., 54 лит. источника.

Ключевые слова: глиобластома, молекулярные биомаркеры. прогнозирование варианта прогрессии.

Объект исследования: ДНК клетки в образцах опухолевой ткани 26 пациентов и амбулаторные карты 54 пациентов с рецидивом глиобластомы.

Цель: определить взаимосвязь патогенного статуса генов и показателей выживаемости для прогнозирования диффузного варианта прогрессии глиобластомы.

Методы исследования: молекулярно-генетические (выделение ДНК, аллель-специфическая ПЦР секвенирование по Сэнгеру, метил-специфичная ПЦР, флуоресцентной гибридизации in situ), биоинформационные (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U Test, z-критерий Фишера, Каплан-Майера).

Полученные результаты: Выявлена зависимость показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) от патогенного статуса генов EGFR и IDH1. При амплификации EGFR медиана ВБП составляет 3,5 мес., без амплификации 14 мес.. Мутация IDH1 (замена аргинина (R132) на гистидин) была в 12 (46%) образцах опухоли IV степени злокачественности. Медиана ВБП у пациентов с мутацией гена IDH1 больше на 10,5 мес. по сравнению с пациентами с wt IDH1. Увеличение ВБП на 4 мес. наблюдалось при метилировании промотора гена MGMT (14 пациентов из 26). Медиана ВБП для группы пациентов с «met» MGMT – 12,0 мес., для группы «нет изменений» 10, 0 мес.. Однако статистически значимого различия ВБП между группами (метилированный-неметилированный промотор MGMT) не было (Z-критерий $p = 0,29603$).

Для определения силы и характера влияния патогенного статуса генов EGFR и IDH1 вычислены коэффициенты значимости. Оценка риска диффузного варианта прогрессии глиобластомы произведена с использованием алгоритма логистической регрессии. Прогнозирование варианта продолженного роста глиобластомы на основании молекулярно-генетических изменений может быть полезным дополнением к протоколу стандартного обследования пациентов с глиальными опухолями IV степени злокачественности при планировании лечебных мероприятий. Полученные результаты достоверны и могут быть внедрены в работу онкологического отделения. Работа выполнена самостоятельно.

РЭФЕРАТ

Дыпломная работа 44 с., 14 мал., 11 табл., 54 літ. крыніцы.

Ключавыя словы: гліабластома, малекулярныя біямаркеры, прагназаванне варыянту прагрэсіі.

Аб'ект даследавання: ДНК клеткі ва ўзорах пухліннай тканіны 26 пацыентаў і амбулаторныя карты 54 пацыентаў з рэцыдывам гліабластомы.

Мэта: вызначыць ўзаемасувязь патагеннага статусу генаў і паказчыкаў выжывальнасці для прагназавання дыфузнага варыянту прагрэсіі гліабластомы.

Метады даследавання: малекулярна-генетычныя (вылучэнне ДНК, алель-спецыфічная ПЦР секвеніраванне па Сэнгеру, мяціл-спецыфічная ПЦР, флуарэсцэнтнай гібрыдызацыі *in situ*), біяінфармацыйныя (Kruskal-Wallis, Mann - Whitney U Test, z -крытэр Фішэра, Каплан-Маера).

Атрыманыя вынікі: Выяўлена залежнасць паказчыкаў выжывальнасці без прагрэсавання (ВБП) ад патагеннага статусу генаў EGFR і IDH1. Пры ампліфікацыі EGFR медыяна ВБП складае 3,5 мес., без ампліфікацыі 14 мес. Мутацыя IDH1 (замена аргініна (R 132) на гісцідзін) была ў 12 (46%) узорах пухліны IV ступені злаякаснасці. Медыяна ВБП у пацыентаў з мутацыяй гена IDH1 больш на 10,5 мес. у параўнанні з пацыентамі з wt IDH1. Павелічэнне ВБП на 4 мес. назіралася пры меціліраванні праматора гена MGMT (14 пацыентаў з 26). Медыяна ВБП для групы пацыентаў з «met» MGMT - 12,0 мес., Для групы "няма зменаў" 10, 0 мес.. Аднак статыстычна значнага адрознення ВБП паміж групамі (меціліраваны-немеціліраваны праматор MGMT) не было (Z -крытэрыі $p = 0,29603$).

Для вызначэння сілы і характару ўплыву патагеннага статусу генаў EGFR і IDH1 вылічаны каэфіцыенты значнасці. Ацэнка рызыкі дыфузнага варыянту прагрэсіі гліабластомы праведзена з выкарыстаннем алгарытму лагістычнай рэгрэсіі. Прагназаванне варыянту працягнутага росту гліабластомы на падставе малекулярна-генетычных змен можа быць карысным дадаткам да пратаколу стандартнага абследавання пацыентаў з гліяльнымі пухлінамі IV ступені злаякаснасці пры планаванні лячэбных мерапрыемстваў. Атрыманыя вынікі дакладныя і могуць быць укаранёны ў працу анкалагічнага аддзялення. Праца выканана самастойна.

ABSTRACT

Thesis work 44 pp., 14 pics, 11 tables, 54 lit. source.

Keywords: glioblastoma, molecular biomarkers. progression prediction.

Object of study: cell DNA in tumor tissue samples of 26 patients and outpatient records of 54 patients with recurrent glioblastoma.

Purpose: to determine the relationship between the pathogenic status of genes and survival rates to predict the diffuse variant of the progression of glioblastoma.

Research methods: molecular genetic (DNA isolation, allele-specific PCR Sanger sequencing, methyl -specific PCR, fluorescent hybridization in situ), bioinformatics (Kruskal-Wallis, Mann -Whitney U Test, z -criterion of Fisher, Kaplan-Meier).

Obtained results: Progression-free survival (PFS) depends on the pathogenic status of the EGFR and IDH1 genes. EGFR amplification median PFS is 3.5 months, without amplification 14 months. IDH 1 mutation (arginine (R 132) replaced by histidine) was present in 12 (46%) grade IV tumor samples. The median PFS in patients with the IDH1 gene mutation are 10.5 months longer compared with patients with wt IDH1. PFS reused for 4 months has been observed during methylation of the MGMT gene promoter (14 out of 26 patients). Median PFS for the "met " group of patients MGMT - 12.0 months, for the "no change" group 10.0 months. However, there was no statistically significant difference in PFS between groups (methylated-unmethylated MGMT promoter) (Z -test $p = 0.29603$).

In order to determine the strength and nature of the influence of the pathogenic status of the EGFR and IDH1 genes. The risk assessment for the diffuse variant of glioblastoma progression was made using the logistic regression algorithm. Predicting the variant of continued growth of glioblastoma based on molecular genetic changes can be a useful appendix to the standard protocol for examining patients with grade IV glial tumors when planning therapeutic measures. Results obtained are reliable and can be implemented in the work of the oncology department. The work has been performed independently.