

Информация о выполнении проекта по Соглашению с Минобрнауки России о предоставлении субсидии № 14.604.21.0101 от 05 августа 2014г за 5-й этап работ

Наименование организации - Получателя субсидии:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН).

В ходе выполнения проекта по Соглашению о предоставлении субсидии от 05 августа 2014г № 14.604.21.0101 с Минобрнауки России в рамках Федеральной целевой программы "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы" на этапе № 5 выполнены следующие работы:

1. Выполнен компьютерный анализ ChIP-seq данных полногеномного сканирования соматических модификаций хроматина (300 образцов клинического материала опухолей прямой кишки).
2. Выявлены статистически значимые модификации хроматина, скоррелированные со стадиями и механизмами развития рака прямой кишки.
3. Выявлены статистически значимые модификации геномной ДНК, скоррелированные со стадиями и механизмами развития рака прямой кишки.
4. Проведены работы по достижению показателей результативности проекта.
5. Подведены итоги этапа ПНИ.
6. За счет внебюджетных средств выполнено усовершенствование алгоритма поиска ключевых элементов регуляции, разработано программного обеспечения на основе алгоритма.
7. За счет внебюджетных средств выполнено материально-техническое обеспечение работ.

При этом были получены следующие результаты:

1) В ходе выполнения этапов ПНИ были получены следующие результаты: на 1-м этапе ПНИ были получены данные RNA-seq и ChIP-seq данные и данные ДНК метилирования от 386 образцов опухоли прямой кишки были загружены в усовершенствованную в ходе этого этапа платформу BioUML. При анализе этих данных, на 2-м этапе ПНИ, нами были выявлены наиболее статистически значимые генетические и эпигенетические изменения на ранних стадиях рака прямой кишки. При дальнейшем анализе этих данных, на 3-ем этапе ПНИ, были выявлены причинно-следственных взаимосвязи между этими изменениями и дифференциальной экспрессией генов. В результате были выявлены ключевые молекулярные нарушения, лежащие в основе патологии и скоррелированные с ранними стадиями рака прямой кишки. В результате был составлен первичный набор 214-ти маркеров рака прямой кишки включающий: 79 генов кодирующих белки и 22 некодирующих РНК, 56 участков ДНК метилирования, 33 соматических мутаций и 24 гликана. В ходе выполнения 4 – го этапа первичный набор был исследован на не менее 100 образцах клинического материала крови и кала больных раком прямой кишки и 100 образцах от здоровых людей с помощью методов RT-PCR, масс-спектрометрии и капиллярного электрофореза. На основании проведенных измерений из числа маркеров первичного набора были выбраны маркеры, определяемые в плазме периферической крови в количестве значительно большем (или меньшем) у пациентов с РПК по сравнению с контрольными пациентами. Разработано программного обеспечение «ColonCancerSignature» для диагностики ранних стадий рака прямой кишки по количественным значениям эпигеномных и метаболомных маркеров. В ходе выполнения 5-го этапа был сделан анализ результатов экспериментальной валидации проводимой на 4-ом этапе проекта с

целью определения вторичного набора наиболее перспективных биомаркеров. Создан «вторичный набор» из 20-ти маркеров (9-ти маркеров ДНК метилирования, 7-ти маркеров микроРНК и 4 длинных не-кодирующих РНК). Определены диагностически значимые комбинации (сигнатуры) маркеров вторичного набора - 10 биомаркеров вторичного набора (6 биомаркеров ДНК метилирования и 4 биомаркера микроРНК). На основе полученных данных был разработан и изготовлен макет тест-системы на основе выбранных сигнатур. Также был разработан проект Технического Задания на проведение ОКР по теме: «Разработка тест-системы для ранней диагностики рака прямой кишки».

2) Полученные результаты и созданная научная продукция имеет следующие основные характеристики: а) Разработан «вторичный набор» из 20-ти маркеров (9-ти маркеров ДНК метилирования, 7-ти маркеров микроРНК и 4 длинных не-кодирующих РНК), связанных с выявленными механизмами для предсказания ранних стадий рака прямой кишки. б) Определена диагностически значимая комбинация (сигнатура) из 10 –ти маркеров вторичного набора. в) Принципиальным отличием дизайна настоящих исследований является выявление биомаркеров, связанных причинно-следственными связями в сигнальных и регуляторных путях (пассежах), задействованных в канцерогенезе, в то время как в большинстве современных работ применяется подход статистической корреляции без объяснения связи биомаркера с молекулярными механизмами заболевания. в) Результаты 5-го этапа ПНИ соответствуют техническому заданию. г) Работы ПНИ соответствуют лучшим аналогичным работам и превосходят в части дизайна исследования.

Оценка элементов новизны научных (технологических) решений, применявшихся методик и решений.

Разработанный в проекте набор биомаркеров, выбран на основе результатов исследования сети молекулярных взаимодействий и реакций, которые определяют «онкогенные» пути передачи сигналов в клетках. Они объясняют молекулярные механизмы возникновения мутаций в геноме, эпигенетическую адаптацию в опухолевых клетках, приводящую к активации специфических наборов генов и неконтролируемому клеточному росту на ранних этапах канцерогенеза, а впоследствии, и к метастазированию. Функциональность предложенных нами маркеров, их прямое причинное вовлечение в процесс канцерогенеза дает нам основание считать, что выявленные нами биомаркеры будут в дальнейшем более воспроизводимо диагностировать РПК в других популяциях, отличающихся по образу жизни и влиянию внешних факторов с одной стороны и, имеющих генетические различия, с другой. Эта особенность выбора и валидации маркеров является отличительной чертой данного исследования, определяющей его высокий технологический и инновационный потенциал.

Информация о полученных на отчетном этапе охраноспособных РИД:

Изобретение заявка № 2017102121 от 24.01.2017 «Способ сохранения нуклеиновых кислот в образцах периферической крови человека», РФ.

В целях коммерциализации результатов интеллектуальной (научно-технической) деятельности, полученных в рамках проекта, ИХБФМ СО РАН передал неисключительную лицензию на использование результатов РИД Индустриальному партнеру проекта ООО «БИО-СОФТ.РУ».

Комиссия Минобрнауки России признала обязательства по Соглашению исполненными надлежащим образом.