



AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASININ PREZİDENTİ YANINDA ELMİN İNKİŞAFI FONDU

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında
Elmin İnkişafı Fondunun 2015-ci ilin əsas qrant müsabiqəsi
çərçivəsində təqdim olunmuş kompleks elmi-tədqiqat
proqramlarının (EIF-KETPL-2015-1(25)) qalibi olmuş
layihənin yerinə yetirilməsi üzrə
(rüblük olaraq 8-ci mərhələ)

YEKUN ELMİ-TEXNİKİ HESABAT

Layihənin adı: Şüa müalicəsində molekulyar-genetik biomarkerlər

Layihə rəhbərinin soyadı, adı və atasının adı: Əliyeva Flora Kamilovna

Qrantın məbləği: 200 000 manat

Layihənin nömrəsi: EIF-KETPL-2-2015-1(25)-56/37/3-M-29

Müqavilənin imzalanma tarixi: 29 mart 2017-ci il

Qrant layihəsinin yerinə yetirilmə müddəti: 24 ay

Layihənin icra müddəti (başlama və bitmə tarixi): 01 aprel 2017-ci il – 01 aprel 2019-cu il

Diqqət! Bütün məlumatlar 12 ölçülü Arial şrifti ilə, 1 intervalla doldurulmalıdır

Diqqət! Uyğun məlumat olmadığı təqdirdə müvafiq bölmə boş buraxılır

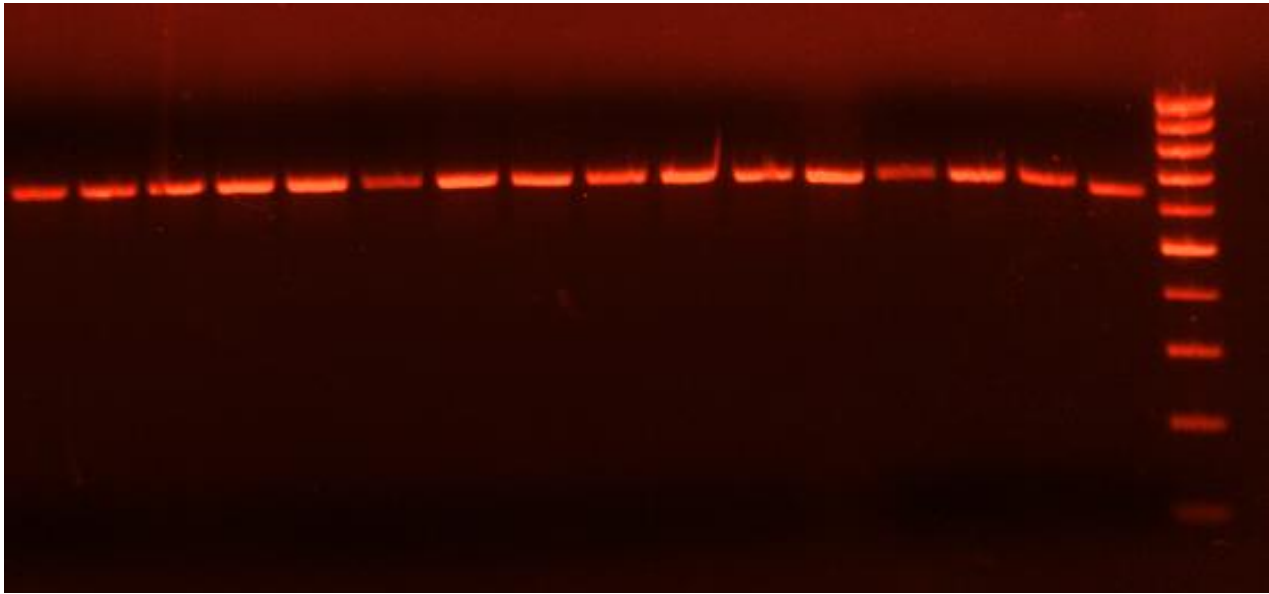
Hesabatda aşağıdakı məsələlər işıqlandırılmalıdır:

1 Layihənin həyata keçirilməsi üzrə yerinə yetirilmiş işlər, istifadə olunmuş üsul və yanaşmalar

Layihənin məqsədi uşaqlıq boynu, qırtlaq və düz bağırsağ xərçənglərinin müalicə prosesində istifadə edilə biləcək molekulyar-genetik biomarkerlərin aşkar edilməsidir. Hər üç lokalizasiya üzrə 98 qırtlaq, 90 servikal kanal və 130 düz bağırsağ xərçəngi diaqnozu qoyulmuş xəstənin şiş toxumasından material götürülüb. Cədvəl 1-də bu xəstələrin total sayı haqqında məlumat göstərilib.

n=318 (xəstə sayı)	
Qırtlaq xərçəngi	98
Düz bağırsağ xərçəngi	130
Uşaqlıq boynu xərçəngi	90

Patomorfoloji təsdiqdən sonra farmalində fiksə olunmuş (bəzi halda fosfat buferə yerləşdirilmiş təzə şiş toxuması) şiş materialı Molekulyar Onkologiya Laboratoriyasına göndərilib. Müxtəlif lokalizasiyalardan olan bu xəstələrin klinik göstəriciləri haqqında məlumat Milli Onkologiya Mərkəzinin rəsmi portalı olan “CanReg”-də və Molekulyar Laboratoriyanın lokal informasiya mərkəzində yerləşdirilib. Alınan genetik materialların kəmiyyət və keyfiyyəti Nanadrop2000 (ThermoScience, US) spektrofotomertində yoxlanılıb. Spektrofotometrik olaraq dalğa uzunluqlarının nisbətinin qiyməti (260nm/280nm) 1.8 olan DNT materialları sonrakı eksperimentlər üçün yararlı hesab edilib. N=293 xəstə materialından ayrılmış genetik materialın hamısı molekulyar-genetik analiz keçirmək üçün yararlı olması təsdiq edilmişdir. Keyfiyyət analizi olaraq aqaroza gelində kecirilən elektroforezən istifadə edilib. Bu zaman təsadüfi seçilmiş bir necə genetik materialın 0.1 %-li aqaroza gel-elektroforez analizi keçirilib.



Şəkil 1. 0.1 %-lı aqaroza gelində kecirilən keyfiyyət analizinin nəticələri. Sağda standart molekullu çəkili fraqment göstərilib: 1000- 3000bp.

Görüntülər genetik materialın saf olmasını, yəni deqradasiyaya uğramayıb tam olmadığını və işə yararlı olduğunu göstərir. Qeyd etmək lazımdır ki, bu analiz bütün DNT materialına şamil edilməyib, amma təsadüfi secilən nümunələr üzərində aparılıb və nəticələr bütün nümunələrə aid edilib. Alınan materyalin bir qismi dondurulmamış toxumadan götürülüb. Cədvəl 2-də materialların saxlanma şərayiti, FFPE-dən və ya dondurulmamış təzə toxumadan alınması və analiz üçün hansı genetik materialın (RNA/DNA) alınması göstərilib. Göründüyü kimi RNT materialı reverse transcriptasa vasitəsi ilə cDNT-yə çevrilərək -40°C saxlanılır. RNT materialı hətta dərin dondurucuda (-85°C) belə öz quruluşunu dəyişə bilər. Bunu nəzərə alıb biomaterialı daha uyğun çəkildə saxlamaq məsləhət görülür (Maria K. 1997). Toxumadan ayrılan RNA materialın qalan hissəsi isə -85C saxlanılıb.

Cədvəl 2. Farmalində fiksə olunmuş və dondurulmamış şiş toxumasından alınan genetik materialın sayı və saxlanma şərayiti göstərilib

	n=318	Saxlama temp. (TC)
DNT ayrılmış material (FFPE)	140	-40C
RNT ayrılmış material (FFPE)	102	-85C
DNA dondurulmamış şiş toxumasından ayrılıb	76	-40C

Bu materiallar üzərində EGFR, KRAS, BRAF, RRM1, PİK3CA, TYMS genlərinin aqressiv mutasiyalarının analizi keçirilib. Analizlər EntroGen (US) firmasının hazır kitləri vasitəsi ilə aparılıb. Cədvəl 3-də mutasiyası aşkar ediləcək genlər, aşkar edilən mutasiyalar və onların sayı göstərilib. Hər 3 lokalizasiyada aşkar edilməsi nəzərdə tutulan TP53 geninin mutasiyaları 33 xəstə materialında aparılıb. Bu 33 analiz ancaq düz bağırsağ xərçəngi olan xəstələrə aiddir.

Cədvəl 3. Hər 3 lokalizasiya üzrə keçirilən molekulyar-genetik analizlər və aşkar edilən mutasiyaların sayı və faizlə miqdarı

n	Genin adı	keçirilən analiz sayı n=346	Mutasiya və ya yüksək ekspresiya	Aşkar edilən mutasiyaların (%)
1	EGFR	44	11	25
2	KRAS	47	8	17
3	BRAF	22	9	40
4	PİK3CA	85	27	32.2
5	TYMS	115	47	40.8
6	RRM1	-	-	-
7	TP53	33 (düz bağırsağ)	14	42,4
Cəmi		346	99	31.6

Tədqiqatda əvvəlcədən planlaşdırılmış və mərhələlərə bölünmüş işlər mövcüddür. Bu nəzərdə tutulmuş reagentlər və onların dəyişə biləcək qiymətini, həkim-onkoloqun ilkin klinik nəticələrə əsaslanan məsləhəti ilə bağlıdır.

Bunları nəzərə alaraq TP35 genin mutasiyaları ancaq düz bağırsağ xərçəngli xəstələrdə aşkar edilmişdir. Bu analiz konkret gen mutasiyalarında deyil, tam exonlarda (genin zülal sintezi üçün olan hissəsində) HRM metodu ilə aparılmışdır. Sonra mərhələlərdə klinikadan asılı olaraq uyğun fraqmentlərin tam seqkvensi öyrəniləcək və yaxın/uzaq nəticələr haqqda məlumat hazırlanacaq. Digər nəzərdə tutulan, amma mərhələ etibarlı ilə sonraya saxlanılın əməliyyat RRM1 geninin uşaqlıq boynu xərçəngində ekspresiya dərəcəsinin öyrənilməsidir. Layihə həyata keçirildiyi dövrdə toplanan normal və uşaqlıq boynu xərçəng toxumasından RNA ayrılıb, materialın bir hissəsindən cDNA alınıb və -40C saxlanılıb. Qalan RNA materialı isə -80C sonrakı araşdırmalar üçün saxlanılır.

Hal-hazırkı mərhələdə hər 3 lokalizasiyada total olaraq genlərdə olan dəyişikliyə görə birinci yerdə 40.8% -lə TYMS genin (uşaqlıq boynu xərçəngi) və 40.0% mutasiya ilə BRAFgeni (düz bağırsağ) irəlində gedir. Bəzi xəstələrdə bir yox, adı cəkilən genlərin bir neçəsi mutasiyaya uğrayıb. Düz bağırsağ xərçəngiolan xəstələrdə TP53 genin 14 (42,4%) mutasiyaya uğramışdır. Bu mutasiyaların əksər hissəsi 8-ci eksonun payına düşür. 5a, 5b və 6-cı eksonlarda da mutasiyalar aşkar edilib. Ən az mutasiyaya uğramış ekson isə 5a-dır. Sonradan kliniki olaraq final nəticələrin qiymətləndirilməsində bu qrupa xüsusi diqqət yetiriləcək. Hal-hazırda mutasiya aşkar edilən və mutasiya aşkar edilməyən xəstələrin radio/kimya müalicəyə həssaslığı öyrənilib. Məlum məsələdir ki, onkoloji xəstələrdə biz hələlik ancaq yaxın klinik nəticələrədən danışa bilərik. Dolğun nəticələr layihənin sonunda hər 3 lokalizasiya üçün aşkar olacaq. Buna baxmayaraq layihə iştirakçılarının 2 illik, 3 illik, 5 illik klinik nəticələri müşahidə altında olacaq. Beləliklə, molekulyar-genetik nəticələr, arxivdə saxlanılan biomateriallar, xəstələrə keçirilən müalicə protokolları, 3 və 6

aylıq kliniki yoxlama nəticələri əlimizdə hazırdir və layihə bitəndən sonra da biz bu zəngin materiallardan bəhrələnməyə bələyimizi düşünürük.

Hesabat dövründə alınan əsas nəticələrdən bir qırtlaq xərcəngində HPV virusunun aşkar edilməyə yolu yollarının tətbiqi olmuşdur. İnsan papilloma virusu ikiqat DNT zənciri olan bir infeksiyadır və onun yüksək risk qrupuna daxil olan genotipi (HPV16 və HPV 18) onkogenlərlə kompleks yaratmağa qabiliyyətinə malikdir. Bu virusun quruluşu haqqında əvvəlki hesabatlarda geniş məlumat verilib. Artıq bir çox bəd xassəli şişlərin etiologiyasında HPV-nin “high-risk” genotipinin olması məlumdur. Onlardan ən əsası uşaqlıq boynu xərcəngidir ki, ədəbiyyata görə adı çəkilən xərcəngin yaranmasında HPV16 və HPV18-in payı təqribən 40-95% arasındadır. Hal-hazırda qırtlaq xərcənginin yaranmasında HPV-nin rolu tam təsdiq olunmayıb. Uşaqlıq boynu xərcəngində HPV virusunun aşkar edilməsi molekulyar-genetik yollarla aparılır. Bir çox kompaniyalar məhz uşaqlıq boynu xərcəngində istifadə edilən kitləri satır. Amma buna baxmayaraq baş-boyun şişlərində HPV virusunun aşkar edilməsi metodu hələ də tam həllini tapmayıb. Bu istiqamətdə tədqiqat apararaq qrupların verdiyi məlumatlar ancaq tövsiyyə şəklindədir: HPV-nin qırtlaq xərcəngində aşkar edilməsi məqsədi ilə həm imunohistokimya (IHC), həm molekulyar-genetik yolla olunması məsləhət görülür. 2017-ci ildə çap olunmuş məqalələr daha çox molekulyar-genetik metoda üstünlük verir (Adimer G, 2017). Bundan əvvəlki hesabatlarda qırtlaq xərcəngində HPV aşkar edilməsi üçün istifadə edilən metod, FFPE fiks edilmiş materiallardan DNT alınması, deteksiya yolları göstərilib. Bu yolla HPV-nin aşkar edilməsi 46 xəstə materialı üzərində keçirilib. Bu zaman DNT materialı FFPE-də fiks edilmiş şiş toxumasından alınıb. Hesabat dövründə əlavə olaraq 6 xəstədə HPV analizi keçirilib. Bu xəstə materialı formalin və parafinə keçirilməmiş laboratoriyaya daxil edilib və 52 xəstənin materialı dondurulmamış (və ya forfat buferdə təzə kəsilmiş) halda laboratoriyaya daxil olub.

Parafin bloklardan (FFEP) genetik materialın alınması Qiagen firmasının kitləri vasitəsi ilə aparılıb. Bu reagentlər və genetik materialın alınması metodu Şəkil 2-də göstərilib.

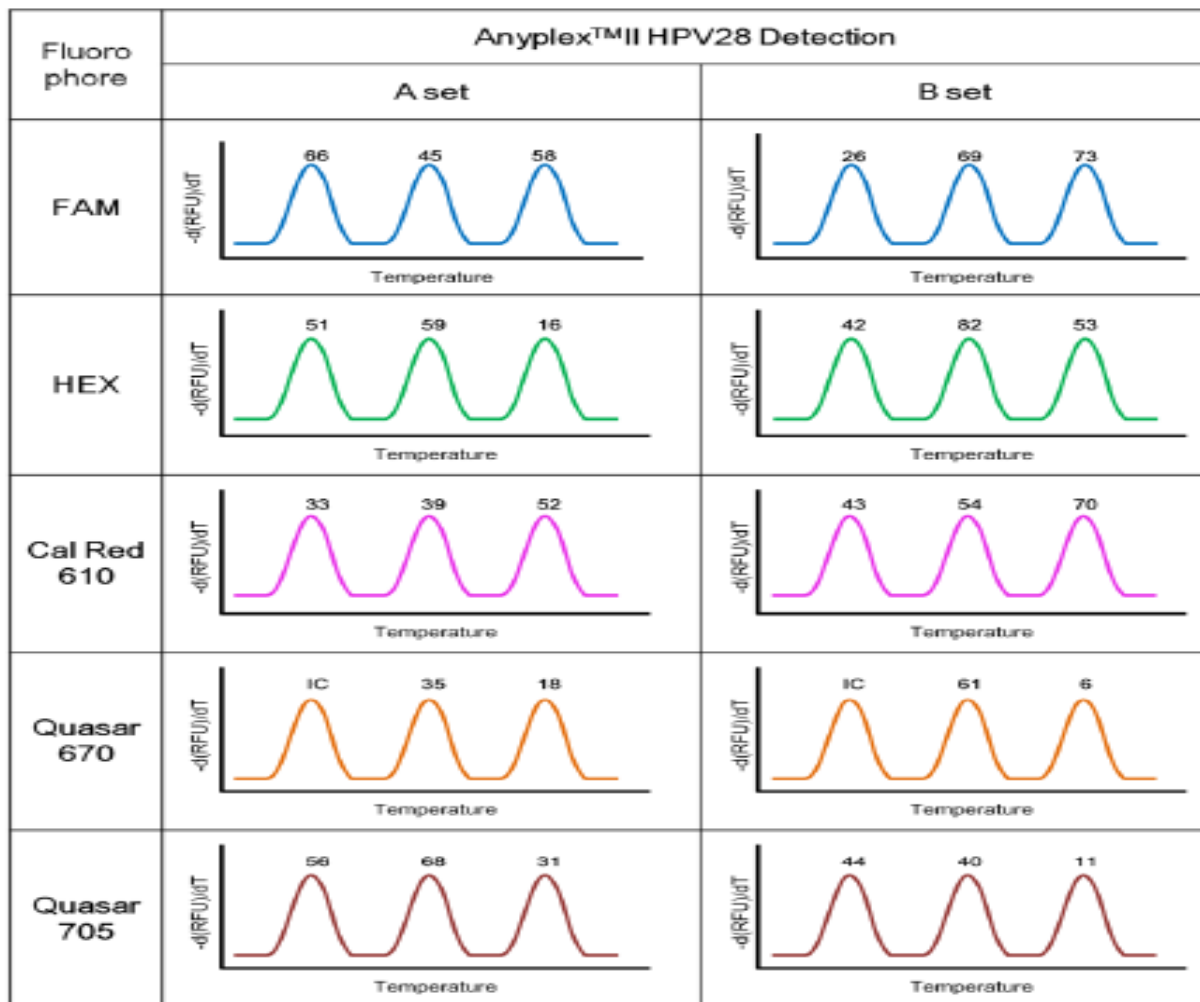
Şəkil 2. Biomaterialdan Colum metodla genetik materialın alınması



Colum metod adı ilə tanınan metod lazımı qədər və lazımı təmizlikdə genetik material almağa imkan verir. Şəkil 1-də materialların nə qədər təmiz alındığını görə bilərik. Şəkil 2-də metod əyani göstərilib. Metod hüceyrələrin lizinqi, fermentativ parçalanması və xüsusi kolonkalarda süzülünə əsaslanır. Metod genetik materialdan cəmi 2-3 saat ərzində alınmasına imkan verir, metdla qan hüceyrələrindən alınan DNT/RNT üçün cəmi 20 dəqiqə vaxt sərf edilir. Əlbəttə metoda sərf edilən kitlər baha hesab edilə bilər. Amma hal-hazırkı diaqnostikada bu metod əvəz edilməzdir [Dadel K. 2015].

Analizlər RT-PCR metodu ilə CFX96 (BioRad, US) maşınında aparılıb. HPV virusunun alınması üçün maşında istifadə edilən prinsip və üsullar şəkil 3 (a, b, c)-də göstərilib. Primerlərə birləşdirilmiş flouresens rəngli molekullar mutasiyalı ardıcılıqla birləşəndə müxtəlif dalğa uzunluqlu şüalar əmələ gəlir bu şüalar detektor tərəfindən qeyd olunur. Müxtəlif rəngli şüalar, müxtəlif dalğa uzunluqları CFX96 RT-PCR maşının eyni zamanda bir necə mutasiyanı aşkar etməsini təmin edir. Bu unikal avadanlıq EIF tərəfindən alınib. RT-PCR şərayiti denaturasiya (Şəkil 3, c), elenqasiya, terminasiya bölmələrinə ayrılır. Qeyd etmək istəyirək ki, keçirilən analizlərin hər birinin öz RT-PCR şərayiti var və istər mutasiya, istər gen ekspresiya öz reaksiya şərayitinə uyğun analiz edilir.

Şəkil 3. AnyPlex28 HPV genotiping kiti vasitəsi ilə genotipləmə keçirilib. Genotipləmənin nəticəsi manual və software vasitəsilə oxunub



HPV infeksiya aşkar edilməsi üçün yuxarıda qeyd edildiyi kimi parafin bloklarda olan və dondurulmamış şiş materialından DNT alınıb. Sonradan Anyplex HPV28 (EntroGen, US) kitlərindən istifadə edərək cədvəl 4 göstəriləyi kimi aşağı risk və yüksək risk primerləri qoyulur. Bu kitdə 8 aşağı risk, 19 yüksək risk HPV primeri iştirak edir. AnyPlex28 HPV genotiping kiti vasitəsi ilə genotipləmə keçirilib.

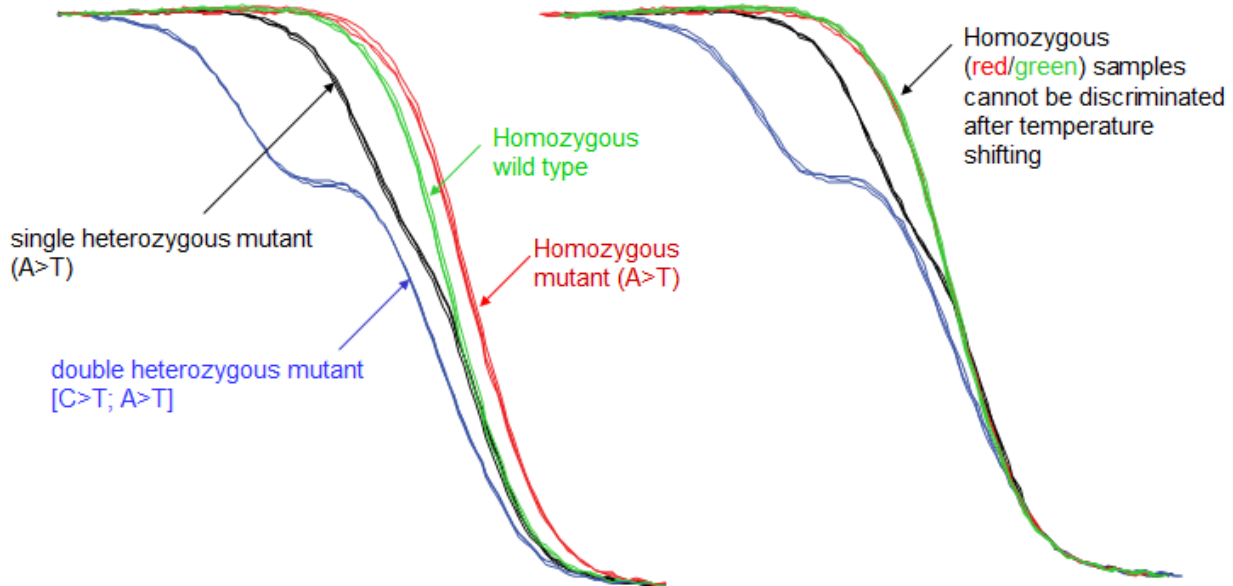
Cədvəl 4. Anyplex HPV28 kitin yüksək-risk və aşağı risk olmaqla tərkib hissələri və onların A və B olmaqla RT-PCR maşında yerləşdirilməsi

Yüksək risk qrupu HPV (A set)	Aşağı risk qrupu HPV (B set)
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 26, 53, 69, 73, 82	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70

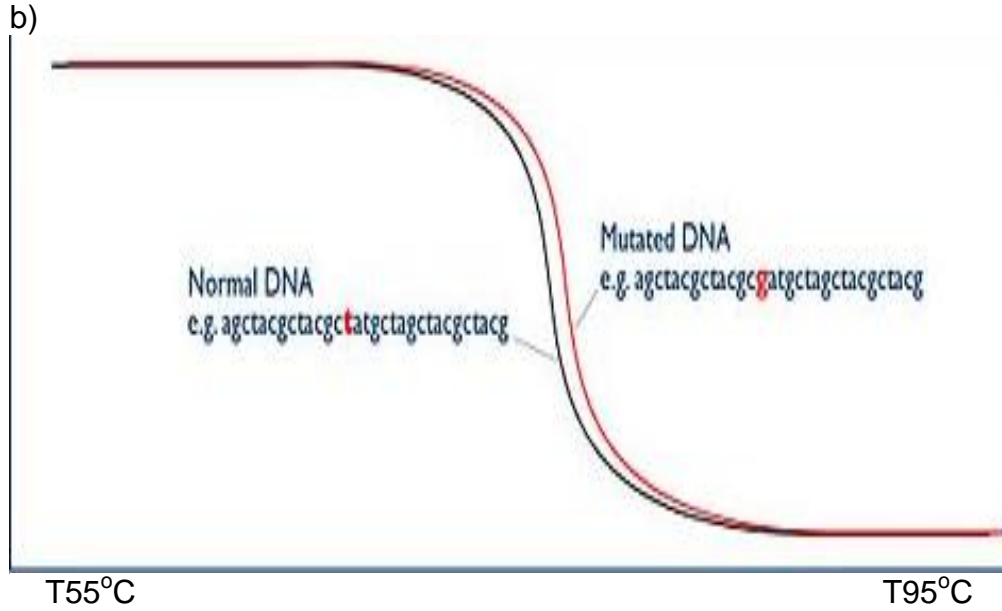
TP53 gen analizlərinin layihəyə daxil edilməsi yeni bir metoddan istifadəni vacib etdi. Bu HRM (High resolution melting) metodudur. Metod nukleon tursularının tərkibinə daxil olan nükleotidlərin müxtəlif ərimə temperaturuna malik olmasına əsaslanır. Analiz RT-PCR yolu ilə keçirilir, primerlər (sintetik oliqonükleodlər) ardıcılığı öyrənilər ekzonlarının unikal (bu metodda unikal ardıcılıq, bütün genomda təkrarlanmayan ardıcılıq deməkdir) hissələrindən seçilir və çərayitə uyğun alınan piklər müxtəlif rəngdə və müxtəlif formada ola bilər, şəkil 4 a, b. Metod genin nukleon ardıcılığının öyrənilməsinin ən ucuzu hesab edilsə də, nəticədə standartdan fərqlənən ardıcılıqların Sanger sekvenslə oxunması vacib olur: a) bu analizin təsdiqlənməsi; b) mutasiya tipinin öyrənilməsi üçün vacibdir. Bu tədqiqatda TP53 genin ekson 5, ekson 5^a, ekson 5^b, ekson 6, ekson 7, ekson 8-in ardıcılığı öyrənilib. Ədəbiyyatdan [Ronel H. 2016] məlumdur ki, TP53 genin aktivləşdirici nöqtəvi mutasiyaları bu adı çəkilən eksonlarda yerləşir. Bu metodla aşkar edilən mutasiya şəkil 4-də göstərilib.

Şəkil 4. a) HRM metodunun prinsipi göstərilib. Homoziqot və heterozigot nukleotid dəyişikliyi olan fraqmentlərin 55°C-dən 95°C kimi ərimə temperaturu qrafikinə eyni genin normal fraqmentinin (vəhşi tip fraqmentin) 55°C-dən 95°C kimi ərimə temperaturu qrafikinə ilə müqayisəsi. Düzgün seçilmiş primer, RT-PCR şərayiti, ərimə temperaturu vəhşi tiplə müqayisədə asanlıqla mutasiyanın növünü təyin edir.

a)



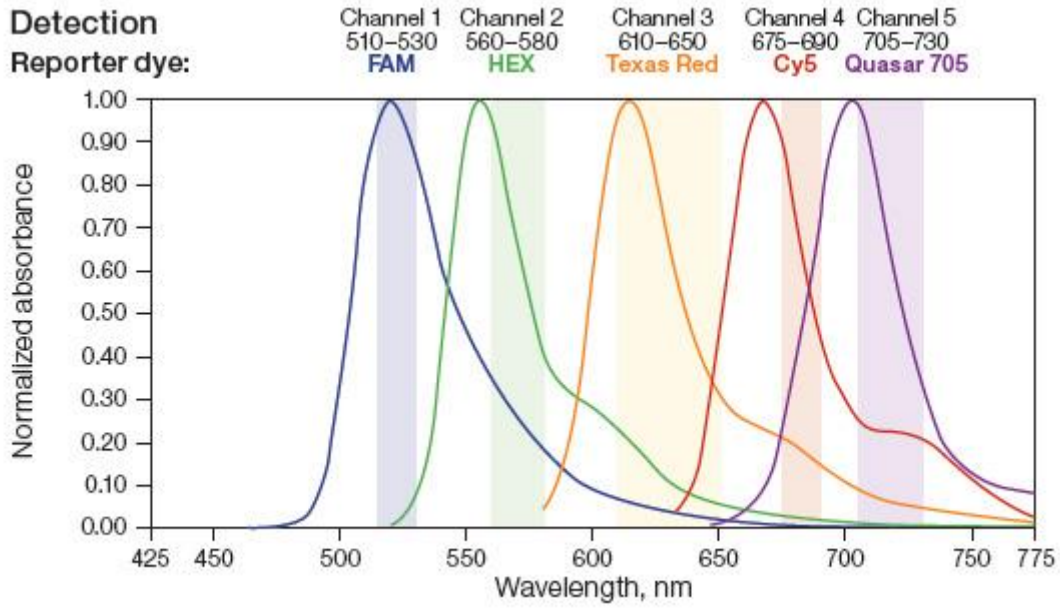
Şəkil 4. b) HRM metodu ilə TP53 genin ekson 6-da aşar edilmiş mutasiyası. Mutasiya nəticəsində t>g çevrilməsi baş verib. Nəticələr High Resolution Melting Software v3.0.1 və uAnalyzeSM vasitəsi ilə müqayisə edilib və oxunub.



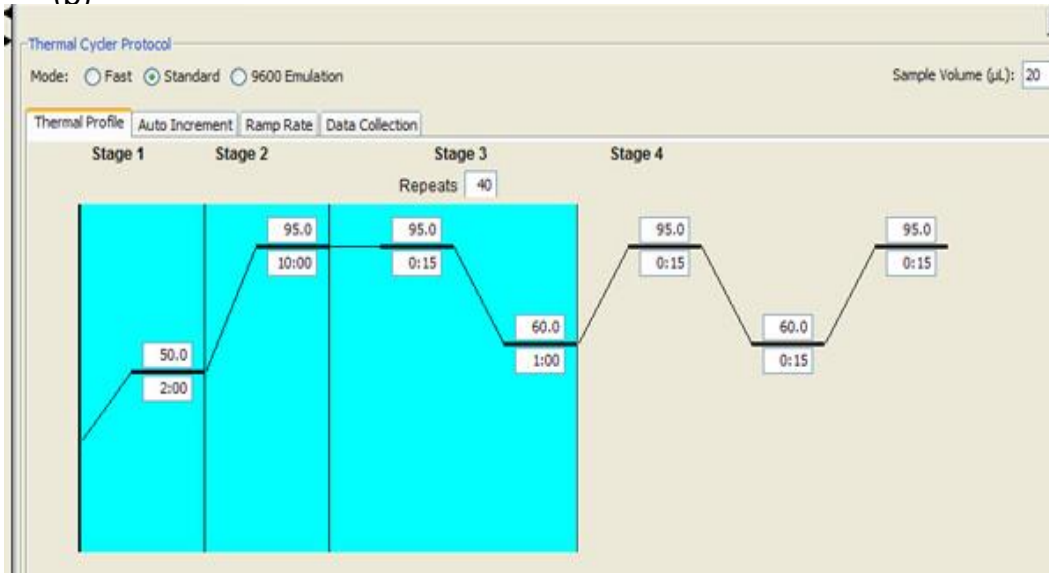
Şəkil 5. Analizlərin keçirilməsi üçün istifadə edilən RT-PCR: a) CFX96 RT-PCR, BioRad, US; b) istifadə edilən dalğa uzunluqları; c) və 4 pilləli RT-PCR şəraitini



(a)



(b)



(c)

Klinik yanaşma hər 3 lokalizasyada ancaq müalicənin standart protokollara uyğun kecirilməsi və nəticələrin qeyd edilməsi ilə davam etdirilib. Yuxarıda qeyd edildiyi kimi nəticələr CenReg, MOM ümumi arxivində və laborator/şöbə arxivlərində saxlanılır. Bəzi xəstə qruplarında ilkin nəticələr var və onlar məqalələr şəklində çap edilib. Bu haqda elmi nəticələrdə danışılacaq.

Beləliklə, layihədə genetik materialın ayrılması, təmizlik dərəcəsinin yoxlanması, agaroz gel-elektroforez, RT-PCR, HRM kimi laborator metodlardan istifadə edərək mutasiyalar aşkar edilib. Layihədə iştirak edən xəstələrə kimyaterapiya/radioterapiya kimi standart müalicə protokolları tətbiq edilib. Tədqiqata daxil edilən xəstələrdən etik komisiyanın tələb etdiyi razılıq kağızı alınmayıb. Xəstələr standart müalicə, müayinə və müşahidə altında olduqları üçün və MOM-nin elmi şurasında təsdiq olunduğu üçün belə bir razılığa ehtiyac duyulmur.

2	<p>Layihənin həyata keçirilməsi üzrə planda nəzərdə tutulmuş işlərin yerinə yetirilmə dərəcəsi (faizlə qiymətləndirməli)</p> <p>Layihədə nəzərdə tutulmuş işlər 100% yerinə yetirilib.</p> <ol style="list-style-type: none"> Hər 3 lokalizasiyada statistik nəticə alınacaq qədər xəstə toplanıb Hər 3 lokalizasiyada xəstələrə standart kimya/şüa müalicəsi təyin edilib Layihəni nəzərdə tutulan genlərin mutasiyaları aşkar edilib Qırtlaq xərçəngi olan xəstələrdə HPV s aşkarlanması üçün yeni metod tətbiq edilib. Xəstələrin ilkin yoxlanmasından alınan yaxın nəticələrə əsaslanaraq yerli və beynəlxalq məqalələr çap olunub. Hər 3 lokalizasiyada ilkin və daima təzələnen klinik göctəricilərə və dərin dondurucularda saxlanılan genetik materiala əsaslanan baza yaradılıb. Tədqiqatın yerinə yetirildiyi müddət ərzində molekulyar-onkologiya sahəsində çalışa biləcək kadrlar hazırlanıb, seminarlar keçirilib. Layihə mövzusu üzrə yerli və beynəlxalq konfranslarda çıxışlar edilib və müvafiq həmkarlarla əlaqə yaradılıb
3	<p>Hesabat dövründə alınmış elmi nəticələr (onların yenilik dərəcəsi, elmi və təcürbi əhəmiyyəti, nəticələrin istifadəsi və tətbiqi mümkün olan sahələr aydın şəkildə göstərilməlidir)</p> <ol style="list-style-type: none"> İlk dəfə olaraq Azərbaycan populyasiyasında uşaqliq boynu xərçəngi diaqnozu qoyulmuş xəstələrdə şüa müalicəsinə həssas molekulyar biomarkerlərin aşkar edilməsi iştiqamətində tədqiqat aparılmışdır. Bu məqsədlə uşaqliq boynu xərçəngindən götürülmüş şiş toxumasında PİK3CA (fosfatidilinosital-4,5-bisfosfat 3-kinaz katalitik subunit alfa) geninin mutasiyaları öyrənilmişdir. Tədqiqata 85 xəstə cəlb edilmişdir. Məlum olmuşdur ki, tədqiqata cəlb edilən 90 xəstənin 32.2%-də PİK3CA geninin E542K və E545K mutasiyaları mövcuddur. Bu mutasiyalı xəstələrdə mənfi yüklənmiş qlutamin tursusu müsbət yüklənmiş lizin amin tursusu ilə əvəz edilib. Mutasiyalar genin helekəl domenində (10-cu eksonda) yerləşirlər. Ədəbiyyata görə (AD Sehenome,2015) bu genin mutasiyalarının yarıma sıxlığı müxtəlif lokalizasiyalarda müxtəlifdir: məsələn ağ ciyər adenokarsinomasında genin mutasiyalarının yayılma sıxlığı 8.9-9.5% arasındadır. Bu xəstələrin hər biri standart protokollara uyğun şüa müalicəsi almışdır. İlkin klinik nəticələr PİK3CA genində E542K və E545K mutasiyaları olan xəstələrin PİK3CA genində mutasiya olmayan xəstələrə nisbətən şüa müalicəsinə daha həssas olmasını aşkara çıxarmışdır. Nəticələr üzrə 3 beynəlxalq məqalə çap olunub. Xəstələrdə əvvəlcədən HPV infeksiyasının statusu təyin edildiyi üçün HPV-asılı və HPV-asılı olmayan subqruplarda bəd xassəli şişsiz yaşam müddəti əsas şərt olaraq götürülüb. Hal-hazırda xəstələr uzaq nəticələrin yoxlanması üçün izlənilir. İlk dəfə olaraq Azərbaycan populyasiyasında düz bağırsağ xərçəngi xəstələrinin şüa müalicəsində TYMS genin ekspresiya dərəcəsi zəif və yüksək olan xəstələrin klinik göstəricilərinin müqayisəsindən istifadə edilmişdir. İlkin klinik göstəricilərin müqayisəsi aşkar etmişdir ki, TYMS genin ekspresiya səviyyəsi yüksək olan xəstələrin şüa müalicəsinə həssaslıq dərəcəsi yüksək, TYMS genin ekspresiya səviyyəsi normal və ya zəif olan xəstələrdə isə şişin müalicəyə həssaslığı aşağı olmuşdur. Tədqiqata 130 xəstə cəlb edilib, onlardan 48.6%-də TYMS genin yüksək ekspresiyası qeyd edilib. TYMS geni ftor-perimidin əsaslı onkoloji dərman preparatlarının nəqliyyat yollarının üstündə duran mühim genlərdən biridir. Hüceyrənin bölünməsində və HT-lərin sintez olunmasında mühim rol oynayır. Bu genin hər hansı bir genetik və ya epigenetik dəyişikliyə uğraması bəd xassəli şiş əmələ gəlməsinə səbəb ola bilər. Eyni zamanda TYMS genin yüksək ekspresiyası kimya/radioterapiyaya prosesində prediktiv faktor kimi işlədile bilər. Bu nəticələr 1 beynəlxalq və 1 yerli jurnalda çap edilib

3. Hesabat dövründə alınan əsas nəticələrdən bir qırtlaq xərcəngində HPV virusunun aşkar edilmə metodu yollarının tətbiqi olmuşdur. İnsan papilloma virusu ikiqat DNT zənçiri olan bir infeksiyadır və onun yüksək risk qrupuna daxil olan genotipy (HPV16 və HPV 18) onkogenlərlə kompleks yaratmaq qabiliyyətinə malikdir. Bu virusun quruluşu haqqında əvvəlki hesabatlarda geniş məlumat verilib. Artıq bir çox bəd xassəli şişlərin etiologiyasında HPV-nin “high-risk” genotipinin olması məlumdur. Onlardan ən əsası uşaqlıq boynu xərcəngidir ki, ədəbiyyata görə adı çəkilən xərcəngin yaranmasında HPV16 və HPV18-in payı təqribən 40-95% arasındadır. Hal-hazırda qırtlaq xərcənginin yaranmasında HPV-nin rolu tam təsdiq olunmayıb. Uşaqlıq boynu xərcəngində HPV virusun aşkar edilməsi molekulyar-genetik yollarla aparılır. Bir çox kompaniyalar məhz uşaqlıq boynu xərcəngində istifadə edilən kitləri satır. Amma buna baxmayaraq baş-boyun şişlərində HPV virusun aşkar edilməsi metodu hələ də tam həllini tapmayıb. Bu istiqamətdə tədqiqat aparən qrupların verdiyi məlumatlar ancaq tövsiyyə şəklindədir: HPV-nin qırtlaq xərcəngində aşkar edilməsi məqsədi ilə həm immunohistokimya (İHC), həm molekulyar-genetik yolla olunması məsləhət görülür. 2017-ci ildə çap olunmuş məqalələr daha çox molekulyar-genetik metoda üstünlük verir. Bundan əvvəlki hesabatlarda qırtlar xərcəngində HPV aşkar edilməsi üçün istifadə edilən metod, FFPE fiks edilmiş materiallardan DNT alınması, deteksiya yolları göstərilib. Bu yolla HPVs aşkar edilməsi 40 xəstə materialı üzərində keçirilib. Bu zaman DNT materialı FFPE-də fiks edilmiş şiş toxumasından alınıb. Hesabat dövründə əlavə olaraq 20 xəstədə HPV analizi keçirilib. Bu xəstə materialı formalin və parafinə keçirilməmiş laboratoriyaya daxil edilib. Nəticədə: 20 qırtlar xərcəngi diaqnozu qoyulmuş xəstənin şiş toxumasından DNT ayrılmış və onların keyfiyyət və kəmiyyəti Nanodrop 2000 və agaroz gel-elektroforez vasitəsi ilə yoxlanılmışdır. Əlavə 3, şəkil1. Alınmış nəticələr təzə toxumadan alınmış genetik materialın daha çox (təqribən 5 dəfə) və daha keyfiyyətli olduğunu göstərmişdir. Sonradan tədqiqata qatılan xəstələrdə HPV-nin yoxlanmasının təzə şiş toxuması üzərindən aparılması qərarı verildi. Əlbəttə ədəbiyyat məlumatları daima yoxlanılacaq və yeni bir metod və ya yeni, təsdiq olunmuş bir reagent məsləhət görülənə kimi bu belə davam etdiriləcək.
- a) Qırtlaq xərcəngi aşkar edilən təzə şiş toxumasından alınmış genetik material üzərindən AnyPlexHPV28 reagenti vasitəsi ilə HPV genotipləmə analizi keçirildi. Əlavə 3. Cədvəl 4-də RT-PCR məşində genotipləmənin yerləşdirilməsi göstərilib. Genotipləmənin nəticəsi göstərdi ki, bütün hallarda həm A, həm B set-də olan primerlər oxuyub. Bu analizlərdə ancaq 1 xəstədə aşağı risk faktoru kimi qeydiyyatdan keçən HPV11 aşkar edilib.
- b) Beləliklə, 78 qırtlaq xərcəngi xəstəsinin genetik materialı üzərindən RT-PCR metodu vasitəsi ilə keçirilən HPVs genotipləmə analizinin nəticəsi Azərbaycan respublikasının HPV-əsaslı qırtlaq xərcəngi riskinin az olduğu regionlar sırasına daxil olduğunu göstərmişdir. Tədqiqat nəticəsində aşkar edilən HPVs-lərin hamısı “aşağı risk” kateqoriyasına aiddir və onların karsinogenezdə iştirakı təsdiq olunmayıb.
4. Azərbaycan populyasiyasında ilk dəfə olaraq baş-boyun şişlərində (tədqiqat obyektini kimi qırtlaq xərcəngi olan xəstələr götürülüb) HPV infeksiyanın statusu öyrənilib. Bu zaman molekulyar-genetik metoda üstünlük verilib. Məlum olub ki, **HPV virusu aşkar etmək üçün istifadə edilən biomaterialın təzə toxuma olması infeksiyanın aşkar edilməsi imkanını artırır.** Belə ki, bu nəticə onkoloji klinikalara HPV statusunu molekulyar yolla təyin edilməsi yollarını təkmilləşdirməyə kömək edə bilər. Artıq məlumdur ki, Avropa, ABŞ və digər inkişaf etmiş ölkələrdən fərqli olaraq **Azərbaycan populyasiyasında baş-boyun şişlərinin yaranmasında HPV infeksiyasının riski olsa da bu əsas faktor kimi qeyd olunmur. Belə ki, bizim region HPV-aşağı risk qrupuna daxil olan ölkələr sırasındadır.** Digər tərəfdən, bu nəticəni uşaqlıq boynu xərcəngi diaqnozu qoyulmuş xəstələrə tətbiq etmək olmaz. Belə xəstələrin təqribən 23%-də HPV infeksiyası aşkar edilib

və bu bəd xassəli şiş əmələ gəlməsi ilə əlaqədar ola bilər.

Alınmış nəticələrə əsaslanan bir beynəlxalq məqalə və 1 beynəlxalq konfransmaterialı cap olunub.

4 Layihə üzrə **elmi nəşrlər** (elmi jurnallarda məqalələr, monoqrafiyalar, icmallar, konfrans materiallarında məqalələr, tezislər) (dərc olunmuş, çapa qəbul olunmuş və çapa göndərilmişləri ayrılıqda qeyd etməklə, uyğun məlumat - jurnalın adı, nömrəsi, cildi, səhifələri, nəşriyyat, indeksi, Impact Factor, həmmüəlliflər və s. bunun kimi məlumatlar - ciddi şəkildə dəqiq olaraq göstərilməlidir) *(surətlərini kağız üzərində və CD şəklinə alavə etməli!)*

1. [312P PIK3CA gene mutation frequency among cervical cancer patients in Azerbaijan, Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_10, 1 November 2017, mdx663.024, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx663.024>.
\[K Akbarov\]\(#\), \[I Isayev\]\(#\), \[L Melikova\]\(#\), \[E Guliyev\]\(#\), \[N Aliyeva\]\(#\)](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx663.024)
2. Роль тимидилат синтетазы в качестве предиктивного фактора неoadъювантной химиолучевой терапии при раке прямой кишки. Казанский медицинский журнал, 2017, Том 98, № 4, с. 576-580. Алиярв Ю. Р., Меликова Л. А., Керимов А. Х., Багирова Э. Э., Мехдизаде С. Г.
WWW.kazan-medjournal.ru
WWW.elabrary.ru
3. Заболеваемость злокачественными новообразованиями щитовидной железы в г. Баку. Казанский медицинский журнал. г. Казань, 2018, т. 99, № 3, с. 472-475. Ф. А. Марданлы, Ф. К. Алиева и др.
(Импакт-фактор РИНЦ 2016-0,379)
WWW.kazan-medjournal.ru
4. Düz bağırsağ xərçəngində molekulyar biomarkerlərin proqnostik və prodaktiv əhəmiyyəti. Ümmillə Lideri Heydər Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı 2018, səh. 33-34. Mehdizadə S.Q., Bağırova E.E, Məlikova L.Ə.
5. Tumor response to concurrent chemoradiotherapy depending on PIK3CA gene mutational status among Azerbaijanian cervical cancer patients. European Journal of Gynaecological Oncology, May 07, 2018 çapa qəbul olunub, Akbarov K., Məlikova L.A.
6. Detection and prevalence of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma in Azerbaijan population, 32nd International Papillomavirus Conference, Sydney, Australia, October 2-6, 2018, Abstract Number: IPVC8-0170
7. Detection and prevalence of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma in Azerbaijan population. Head and Neck cancer research, 2018, vol 3, №1:03, A. Aliyev, L. Melikova, K. Akbarov, E. Baqirova
DOI: 10.21767/2572-2107.100024
8. Непосредственные результаты конкурентной химиолучевой терапии больных раком шейки матки в Азербайджане в зависимости от мутации гена фосфатидилинозитол-3-киназы. Успехи молекулярной онкологии. Том 5, № 4,

ст. 121-122. 2018, Москва. Akbarov K., İsayev İ., Melikova L.
<http://umo.abvpress.ru/jour>

5	İxtira və patentlər, səmərələşdirici təkliflər yox
6	Layihə üzrə ezamiyyətlər (ezamiyyə baş tutmuş təşkilatın adı, şəhər və ölkə, ezamiyyə tarixləri, həmçinin ezamiyyə vaxtı baş tutmuş müzakirələr, görüşlər, seminarlarda çıxışlar və s. dəqiq göstərməlidir) yox
7	Layihə üzrə elmi ekspedisiyalarda iştirak (əgər varsa) yox
8	Layihə üzrə digər tədbirlərdə iştirak 3 beynəlxalq konfrans: ABŞ MD Anderson "Cancer" mərkəzində GAP-programm, 2017, may; 32nd International Papillomavirus Conference, Sydney, Australia, October 2-6, 2018; Multidisciplinary Cancer management Conference, 15-16 September 2018, Baku, Azerbaijan
9	Layihə mövzusu üzrə elmi məruzələr (seminar, dəyirmi masa, konfrans, qurultay, simpozium və s. çıxışlar) (məlumat tam şəkildə göstərməlidir: a) məruzənin növü: plenar, dəvətli, şifahi və ya divar məruzəsi; b) tədbirin kateqoriyası: ölkədaxili, regional, beynəlxalq) ABŞ MD Anderson "Cancer" mərkəzində GAP-programm, 2017, may; 32nd International Papillomavirus Conference, Sydney, Australia, October 2-6, 2018; Multidisciplinary Cancer management Conference, 15-16 September 2018, Baku, Azerbaijan
10	Layihə üzrə əldə olunmuş cihaz, avadanlıq və qurğular, mal və materiallar, komplektləşdirmə məmulatları Layihə üzrə sifariş edilmiş avadanlıq AzəriMed firması tərəfindən gətirilib və Milli Onkologiya Mərkəzinin Molekulyar Onkologiya Laboratoriyasına təhfilverilib. 1. U101-86, Innova. Ultra-Low Temperature Freezer, 2. Mikro 220R rotor (24RPM) Aksesuars
11	Yerli həmkarlarla əlaqələr AMEA-nın Genetik ehtiyatlar institutu, AMEA-nın Biofizika institutu
12	Xarici həmkarlarla əlaqələr ABŞ MD Anderson "Cancer" mərkəzi ilə MOM-un müqaviləsi çərçivəsində əlaqə saxlanılır
13	Layihə mövzusu üzrə kadr hazırlığı (əgər varsa) 2 rezident hazırlanıb. Biri hal-hazırda MOM-un Molekulyar Onkologiya laboratoriyasında çalışır
14	Sərgilərdə iştirak (əgər baş tutubsa) yox
15	Təcrübəartırmada iştirak və təcrübə mübadiləsi (əgər baş tutubsa)

5	
	yox
1	Layihə mövzusu ilə bağlı elmi-kütləvi nəşrlər, kütləvi informasiya vasitələrində çıxışlar, yeni yaradılmış
6	internet səhifələri və s. (məlumatı tam şəkildə göstərilməlidir)
	yox

SİFARIŞÇI:

Elmin İnkişafı Fondu

Baş məsləhətçi

Quliyeva Mülayim Sahib qızı

(imza)

“ _ ” _____ 2019-cu il

İCRAÇI:

Layihə rəhbəri

Əliyeva Flora Kamilovna

(imza)

“ _ ” _____ 2019-cu il



AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASININ PREZİDENTİ YANINDA

ELMİN İNKİŞAFI FONDU

MÜQAVİLƏYƏ ƏLAVƏ

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında
Elmin İnkişafı Fondunun 2015-ci ilin əsas qrant müsabiqəsi
çərçivəsində təqdim olunmuş kompleks elmi-tədqiqat
proqramlarının (EIF-KETPL-2015-1(25)) qalibi olmuş
layihənin yerinə yetirilməsi üzrə
(rüblük olaraq 8-ci mərhələ)

ALINMIŞ NƏTİCƏLƏRİN ƏMƏLİ (TƏCRÜBİ) HƏYATA KEÇİRİLMƏSİ VƏ LAYİHƏNİN NƏTİCƏLƏRİNDƏN GƏLƏCƏK TƏDQİQATLARDA İSTİFADƏ PERSPEKTİVLƏRİ HAQQINDA MƏLUMAT VƏRƏQİ (Qaydalar üzrə Əlavə 16)

Layihənin adı: **Şüa müalicəsində molekulyar-genetik biomarkerlər**
Layihə rəhbərinin soyadı, adı və atasının adı: **Əliyeva Flora Kamilovna**
Qrantın məbləği: **200 000 manat**
Layihənin nömrəsi: **EIF-KETPL-2-2015-1(25)-56/37/3-M-29**
Müqavilənin imzalanma tarixi: **29 mart 2017-ci il**
Qrant layihəsinin yerinə yetirilmə müddəti: **24 ay**
Layihənin icra müddəti (başlama və bitmə tarixi): **01 aprel 2017-ci il – 01 aprel 2019-cu il**

Layihənin nəticələrinin əməli (təcrübi) həyata keçirilməsi

1	Layihənin əsas əməli (təcrübi) nəticələri, bu nəticələrin məlum analoqlar ilə müqayisəli xarakteristikası
	Layihə üzrə hər 3 lokalizasiyada klinikaya nəzərən ilkin nəticələr əldə edilib. Alınan nəticələr həm yerli, həm beynəlxalq jurnallarda çap edilib. <u>Uşaqılıq boynu xərçəngi xəstələrində alınan mühim nəticələr</u> 1. İlkin klinik nəticələr PİK3CA genində E542K və E545K mutasiyaları olan xəstələrin PİK3CA genində mutasiya olmayan xəstələrə nisbətən şüa müalicəsinə daha həssas olmasını aşkara çıxarmışdır. Belə ki, PİK3CA-asılı xəstələrdə standart şüa müalicəsindən sonra aparılan müayinələr şiş toxumasında 4-cü dərəcəli patomorfoz aşkarlamışdır. 30% xəstələrdə isə şiş toxuması tam yox

olmuşdur. PIK3CA gen mutasiyası olmayan xəstələrin müayənəsi zamanı 27% xəstələrin şiş toxumasında 1-ci dərəcəli patomorfoz, 60%-də 2-dərəcəli patomorfoz, 20%-də isə 3-cü dərəcəli patomorfoz aşkar edilib.

2. İlk kliniki nəticələrə əsaslanaraq deyə bilərik ki, PIK3CA geni şiş müalicə üçün prediktiv biomarker ola bilər.

Əlbəttə son söz uzaq nəticələrə bağlı olaraq deyiləcək.

PIK3CA gen (fosfatidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinas, katalitik altqrupu alfa) PI3K-PTEN-AKT signal yolunun üstəndə durur və zəncirin ən mühim genlərindən biri hesab olunur [P. Cossu-Rocca, 2015]. Filip Janku və başqaları [Filip J., 2012] tərəfindən aparılan biomarkerin retrospektiv axtarışı və təhlilində PIK3CA genin aqressiv mutasiyaları öyrənilib və qismən xarakterizə olunub. Məlum olub ki, bədən xassəli şişlərin 80%-də genin somatik mutasiyalarına rast gəlmək olar. Genin aktivləşdirici mutasiyaları anti-Her2 müalicəyə qarşidirenc verir [F. Elwy, 2012]. Hal-hazırda solud şişlərin müalicəsində istifadə edilən PI3K inhibitorlar, BYL719, BKM120, GDC0032, GSK2636771-də daxil olmaqla PIK3CA-asılı şişlərdə tədqiqat objekti kimi öyrənilirlər [Bendell et. al. 2012; Hyman et. al. 2015; Mayer et. al., 2014]. Bu tədqiqatların bəzilərində artıq nəticələr var, bəziləri isə hələ davam edir. PIK3CA genin aktivləşdirici mutasiyaları və ya amplifikasiyası PI3K-AKTmTOP signal keşidinin də həssaslığını göstərə bilər. hormon reseptorları müabət, Her2-neqativ süd vəzi xərçəngi xəstələrinin müalicəsində FDA-nın təsdiq etdiyi mTOR inhibitorlardan (+aramatasa inhibitor) istifadə edilir. Bu yeni müalicə metasdzalı renal cell tumorlarda da istifadə edilir. Klinik aparılan tədqiqatlar göstərir ki, PIK3Ca genin aktivləşdirici mutasiyaları bir çox yeni anti-cancer dərmanların həssaslığını göstərə bilər [Chopra N. 2017; Janka F. 2011; Ishida K. 2017; L.di Blasio, 2018; Navartis N. 2018]. PIK3Ca genin şüa terapiyada öyrənilməsi haqqında ədəbiyyatda çox az məlumat var. Fəxrə qeyd edərdimki, PubMed axtarışında ilk növbədə Milli Onkologiya Mərkəzində (EIF-nun dəstəyi ilə) keçirilən tədqiqatlar görünür.

Düz bağırsağ xərçəngi xəstələrində alınmış mühim nəticələr

3. TYMS genin hər hansı bir genetik və ya epigenetik dəyişikliyə uğraması düz bağırsağ xərçəngi diaqnozu qoyulmuş xəstələrdə kimya/radio terapiyanın həssaslığına təsir edə bilər. Belə ki, genin həm prediktiv, həm proqnostik faktor olaraq işlədilməsi məqsədə uyğun sayıla bilər.

Təqdim olunan nəticələrin maraqlı cəhəti düz bağırsağ şişlərində əsas biomarker kimi təqdim edilən KRAS, BRAF, TP53 genlərinin mutasiyalarını olmadığı şişlərə aid olmasıdır. Adı çəkilən genlərdə baş vermiş somatik mutasiyalar müalicənin nəticələrinin proqnozunu pis olmasını göstərir [Porru M. 2018; Serisena ND. 2017; Sanz-garcia.2017; Ursem C. 2018; Nakayama M. 2018]. Aldığımız nəticələr bu mutasiyaların olmadığı şişlərə, yeni proqnozu daha yaxşı görünən şişlərə aiddir. Əslində TYMS geni colon cancer da tək [Goto T. 2012; Ntavatzios A. 2017] və digər genlərlə birlikdə [Varghese V. 2019] bir çox tədqiqatların obyektinə olub. Amma bizim tədqiqatda düz bağırsağ xəstələrinin şüa+kimya terapiyasının aparılmasında TYMS genin rolu öyrənilib.

Timidilat sintetasa (TYMS) bir çox bədxassəli şişlərin müalicəsində istifadə edilən 5-FU-lərin metabolizmində mühim rol oynayır [Chen X., 2018]. Layihə üzrə aparılan tədqiqat aparıcı genlərdə mutasiyaların (KRAS, BRAF, TP53) olmadığı xəstələr üzərindədir. Bu qrup xəstələr haqqında məlumatlara hələ ki, rast gəlmədik.

İlkin nəticələr beynəlxalq jurnalda dərc edilib.

Qirtlaq xərçəngi xəstələrində alınmış ən mühim nəticələr

4. Baş-boyun şiş toxumasından alınan genetik materialda HPV infeksiyasını aşkarlamaq üçün uyğun molekulyar-genetik metod seçilmiş və bu metodla 98

xəstənin şiş materialında HPV infeksiyası təyin edilmişdir. Tədqiqat obyektini olan xəstələrdə HPV infeksiyanın bəd xassəli şiş riski yaradan HPV16 və HPV18 genotipi aşkar olunmamışdır. İlkin nəticələrə əsaslanaraq deyə bilərik ki, Azərbaycan HPV-aşağı risk qrupuna daxil olan regionlar sırasındadır.

İnsan papilloma virusu ikiqat DNT zənciri olan bir infeksiyadır və onun yüksək risk qrupuna daxil olan genotipi (HPV16 və HPV 18) onkogenlərlə kompleks yaratmaq qabiliyyətinə malikdir [Torrenta MC, 2011]. Bu virusun quruluşu haqqında əvvəlki hesabatlarda geniş məlumat verilib. Artıq bir çox bəd xassəli şişlərin etiologiyasında HPV-nin “high-risk” genotipinin olması məlumdur. Onlardan ən əsası uşaqlıq boynu xərşəngidir ki, ədəbiyyata görə adı çəkilən xərşəngin yaranmasında HPV16 və HPV18-in payı təqribən 40-95% arasındadır. Hal-hazırda qırtlaq xərşənginin yaranmasında HPV-nin rolu tam təsdiq olunmayıb [Shikha G, 2015]. Uşaqlıq bounu xərşəngində HPV virusun aşkar edilməsi molekulyar-genetik yollarla aparılır. Bir çox kompaniyalar məhz uşaqlıq boynu xərşəngində istifadə edilən kitləri satır. Amma buna baxmayaraq baş-boyun şişlərində HPV virusun aşkar edilməsi metodu hələ də tam həllini tapmayıb. Bu istiqamətdə tədqiqat aparən qrupların [Abogunrin S, 2014] verdiyi məlumatlar ancaq tövsiyyə şəklindədir: HPV-nin qırtlaq xərşəngində aşkar edilməsi məqsədi ilə həm immunohistokimya (İHC), həm molekulyar-genetik yolla olunması məsləhət görülür [PoljakM, 2017]. 2017-ci ildə çap olunmuş məqalələr daha çox molekulyar-genetik metoda üstünlük verir [Yorisa O, 2018]. Hal-hazırda Amerika, Avropa kimi ölkələrin tədqiqatçıları uyğun lokalizasiyalarda olan bəd xassəli şişləri HPV-positiv və HPV-neqativ kimi 2 qrupa ayırırlar [Cornall, 2017]. Baş-boyun nayihəsində olan şişləri aşkarlamaq üçün bu gün tam təsdiq edilən metod yoxdur [Abogunrin S, 2014]. Tədqiqat zamanı baş-boyun şişlərində HPV aşkarlamaq üçün molekulyar-genetik metoddan istifadə edilib. Metod əslində bahalı hesab edilsə də, yüksək həssaslıq və dəqiqliyə malikdir.

Beləliklə, tədqiqat zamanı 3 mühim nəticə alınıb

- 1. Uşaqlıq boynu xərşəngi diaqnozu qoyulmuş PİK3CA-asılı xəstələrin şüa müalicəsinə həssaslığı adı çəkilən gendə mutasiya aşkar olmayan xəstələrə nisbətən daha yüksəkdir. İlkin kliniki nəticələrə əsaslanaraq deyək olar ki, PİK3CA genin aktivləşdirici mutasiyaları şüa müalicəsi üçün prediktiv biomarker ola bilər.**
- 2. TYMS genin hər hansı bir genetik və ya epigenetik dəyişikliyi kimya/radio terapiya müalicəsi üçün həm prediktiv, həm proqnostik biomarker sayıla bilər.**
- 3. Azərbaycan respublikası qırtlaq xərşəngi diaqnozu xəstələrdə HPV-infeksiyanın yayılma sıxlığına görə aşağı risk qrupuna daxil olan regionlar sırasındadır. İklin məlumatlara görə HPV- infeksiyası qırtlaq xərşəngində xəstəliyin mərhələsini təyin edən faktor ola bilməz və proqnostik biomarkerlər sırasına daxil deyil.**

2

Layihənin nəticələrinin əməli (təcrübi) həyata keçirilməsi haqqında məlumat (istehsalatda tətbiq (tətbiqin aktını əlavə etməli); tədris və təhsildə (nəşr olunmuş elmi əsərlər və s. – təhsil sistemində tətbiqin aktını əlavə etməli); bağlanmış xarici müqavilələr və ya beynəlxalq layihələr (kimlə bağlanıb, müqavilənin və ya layihənin nömrəsi, adı, tarixi və dəyəri); dövlət proqramlarında (dövlət orqanının adı, qərarın nömrəsi və tarixi); ixtira üçün alınmış patentlərdə (patentin nömrəsi, verilmə tarixi, ixtiranın adı); və digərlərində)

Alınmış ilkin nəticələrdən hal-hazırda Milli Onkologiya Mərkəzinin kimya/radio terapiya şöbələrində standart müalicə protokollarından bəhrələnməyən xəstələrdə istifadə edilir. Tam istifadə olunması üçün uzaq nəticələrin alınması gözlənilir.

1. Layihənin nəticələrindən gələcək tədqiqatlarda istifadə perspektivləri

1

Nəticələrin istifadəsi perspektivləri (fundamental, tətbiqi və axtarış-innovasiya yönü elmi-tədqiqat layihə və proqramlarında; dövlət proqramlarında; dövlət qurumlarının sahə tədqiqat proqramlarında; ixtira və patent üçün verilmiş ərizələrdə; beynəlxalq layihələrdə; və digərlərində)

Alınmış ilkin klinik nəticələr və dərin dondurucularda saxlanılan genetik materiallar həm fundamental, həm tətbiqi istiqamətdə keçirilən tədqiqatlarda istifadə ediləcək

SİFARIŞÇI:

Elmin İnkişafı Fondu

Baş məsləhətçi

Quliyeva Mülayim Sahib qızı

İCRAÇI:

Layihə rəhbəri

Əliyeva Flora Kamilovna

(imza)

“ _ ” _____ 2019_-cu il

(imza)

“ _ ” _____ 2019-cu il



**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASININ PREZİDENTİ YANINDA
ELMİN İNKİŞAFI FONDU**

MÜQAVİLƏYƏ ƏLAVƏ

**Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında
Elmin İnkişafı Fondunun 2015-ci ilin əsas qrant müsabiqəsi
çərçivəsində təqdim olunmuş kompleks elmi-tədqiqat
proqramlarının (EIF-KETPL-2015-1(25)) qalibi olmuş
layihənin yerinə yetirilməsi üzrə
(rüblük olaraq 8-ci mərhələ)**

**ALINMIŞ ELMİ MƏHSUL HAQQINDA MƏLUMAT
(Qaydalar üzrə Əlavə 17)**

Layihənin adı: **Şüa müalicəsində molekulyar-genetik biomarkerlər**
Layihə rəhbərinin soyadı, adı və atasının adı: **Əliyeva Flora Kamilovna**
Qrantın məbləği: **200 000 manat**
Layihənin nömrəsi: **EIF-KETPL-2-2015-1(25)-56/37/3-M-29**
Müqavilənin imzalanma tarixi: **29 mart 2017-ci il**
Qrant layihəsinin yerinə yetirilmə müddəti: **24 ay**
Layihənin icra müddəti (başlama və bitmə tarixi): **01 aprel 2017-ci il – 01 aprel 2019-cu il**
Diqqət! Bütün məlumatlar 12 ölçülü Arial şrifti ilə, 1 intervalla doldurulmalıdır

1. Elmi əsərlər (sayı)

№	Tamlıq dərəcəsi	Elmi əsərlər		
		Dərc olunmuş	Çapa qəbul olunmuş və ya çapda olan	Çapa göndərilmiş
1.	Elmi məhsulun növü			
	Monoqrafiyalar	yox	yox	yox
	həmçinin, xaricdə çap olunmuş	yox	yox	yox
2.	Məqalələr	8	8	yox
	həmçinin xarici nəşrlərdə	7	1	yox
3.	Konfrans materiallarında	1	yox	yox

	məqalələr O cümlədən, beynəlxalq konfrans materiallarında	1		
4.	Məruzələrin tezisləri həmçinin, beynəlxalq tədbirlərin toplusunda	yox		
5.	Digər (icmal, atlas, kataloq və s.)	yox		

2. İxtira və patentlər (sayı)

Nö	Elmi məhsulun növü	Alınmış	Verilmiş	Ərizəsi verilmiş
1.	Patent, patent almaq üçün ərizə	yox		
2.	İxtira	yox		
3.	Səmərələşdirici təklif	yox		

3. Elmi tədbirlərdə məruzələr (sayı)

Nö	Tədbirin adı (seminar, dəyirmi masa, konfrans, qurultay, simpozium və s.)	Tədbirin kateqoriyası (ölkədaxili, regional, beynəlxalq)	Məruzənin növü (plenary, dəvətli, şifahi, divar)	Sayı
1.	Düz bağırsağ xərçəngində molekulyar biomarkerlər	Ölkədaxili	Şifahi	2
2.	Qırtlaq xərçəngində HPV-infeksiya və onun aşkarlanması yolları	Ölkədaxili	Şifahi	1
3.	Uşaqlıq boynu xərçəngində PIK3CA genin mutasiyaları	Ölkədaxili	Şifahi	1

SİFARIŞÇI:

Elmin İnkişafı Fondu

Baş məsləhətçi

Quliyeva Mülayim Sahib qızı

İCRAÇI:

Layihə rəhbəri

Əliyeva Flora Kamilovna

(imza)

“ _ ” _____ 2019-cu il

(imza)

“ _ ” _____ 2019-cu il

