# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0519U001665

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 28-10-2019

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Геращенко Ганна Володимирівна

2. Gerashchenko Ganna V.

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор наук

**Аспірантура/Докторантура:** ні

**Шифр наукової спеціальності:** 03.00.03

**Назва наукової спеціальності:** Молекулярна біологія

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

**Шифр наукової спеціальності:** 03.00.22

**Назва наукової спеціальності:** Молекулярна генетика

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 22-10-2019

**Спеціальність за освітою:** Магістр біології

**Місце роботи здобувача:** Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417101

**Місцезнаходження:** вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** Д 26.237.01

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417101

**Місцезнаходження:** вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417101

**Місцезнаходження:** вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 34, 34.15, 34.15.23

**Тема дисертації:**

1. Генетичні, епігенетичні та експресійні порушення у низці епітелійних пухлин.

2. Genetic, epigenetic and expression abberations in several types of epithelial cancers.

**Реферат/анотація:**

1. З використанням NotI-мікропанелей для 180 клонів 3-ої хромосоми людини виявлено десятки генів та локусів, що мають значущі генетичні та/або епігенетичні порушення у чотирьох локалізаціях епітелійних пухлин яєчника, кишечника, молочної та передміхурової залоз, що свідчить про множинну інактивацію генів-супресорів росту пухлин та потенційних генів-супресорів пухлин на 3p- та 3q-плечі. Для низки генів результати валідовані іншими методами. Для потенційного гена супресора росту пухлин SEMA3B встановлено його пухлино-супресорну активність в умовах in vitro та in vivo. За даними NotI-мікропанелей запропоновано панелі для діагностики та розрізнення раку яєчників та передміхурової залози. Встановлено особливості експресії пухлино-стромальних генів при раку передміхурової залози на модельних клітинних лініях (~140 генів) та зразках пухлин (~57 генів). Виявлено більше 30 диференційно-експресованих генів у пухлинах передміхурової залози, що асоційовані з ЕМП, раком передміхурової залози, пухлино-

асоційованими фібробластами, макрофагами та імуно-асоційованими генами. На основі кластеризації цих груп генів встановлено три молекулярні підтипи аденокарцином, які сильно корелюють з пухлино-асоційованими та стромальними групами генів. На основі створеного протоколу пристосування результатів експресії до MDR-аналізу розроблено експресійні панелі для діагностики раку передміхурової залози.

2. Genetic and epigenetic alterations of genes/loci on human chromosome 3 were determined in four types of epithelial cancers, namely ovarian, colon, prostate and breast, using NotI-microarrays that contained 180 clones associated with genes/loci. We demonstrated inactivation of clusters of tumor suppressor genes (and putative tumor suppressor genes) on the 3p- and 3q-arms. We found that genes, such as ITGA9, LRRC3B, THRB, RBSP3 and SEMA3B was inactivated due to methylation of the gene promoters. Other genes, for example, NKIRAS1, PPM1M, PRICKLE2 and GPX1 were inactivated in tumors due to heterozygous and homozygous deletions. Genes GORASP1, GNAI2, NKIRAS1, GPX1, GPX3, PPM1M, PRICKLE2, SEMA3B, BHLHE40, BCL6 and ITGA9 showed both, genetic and/or epigenetic aberrations; their expression were downregulated in the studied epithelial tumors, as was shown by a quantitative PCR. For the putative tumor suppressor gene SEMA3B, we detected methylation of the promoter and intron CpG-islet in renal and lung tumors and also decreased gene expression in these tumor types. Moreover, we shown the tumor suppressor activity of SEMA3B both, in vitro and in vivo. In result of an analysis of the NotI- microarray data, concerning 7 types of epithelial tumors we found, that 74 genes/loci showed the significant genetic and/or epigenetic aberrations. Twenty of them are common for several tumor types; changes in expression in 23 genes/loci are tumor-specific. The majority of them are found in samples of prostate cancer tissue. Based on the NotI-microarray data analysis, we proposed the panels of markers for diagnostics and sub-division of ovarian and prostate cancers. Also, we identified some features of tumor-stromal specific gene expression in more in prostate cancer, using tumor samples (~57 genes) and model cell lines (~140 genes). A comparative analysis of the relative expression of 65 genes in tumor cell lines LNCaP, DU145 and PC3 and in the conventionally normal cell line PNT2 revealed 35 differentially expressed genes, encoding proteins involved in the TP53, NF-kB, and WNT signaling pathways and in cell adhesion, invasiveness and metastasizing. Genes, such as IL1B, TAGLN, EFNA5, IL8, CXCL1 and CCNB2 were among them. Moreover, our study on the relative expression levels of 84 genes in comparison between LNCaP and PC3 cell lines allowed us to identify 36 differentially expressed genes, associated with apoptosis, adhesion, invasiveness and metastasizing, including MET, MMP1, MTA2, NME4, PLAU, TGFB1, SERPINB5 and SERPINE1. Expression of the seven differentially expressed genes, namely TAGLN, EFNA5, IL1B, PLAU, TGFB1, EPDR1 and FOS, correlated with the stage and a Gleason score in prostate adenocarcinomas, especially, when expression levels were compared with such in the conditionally-normal tissues and adenomas. The data, obtained on clinical samples, only partially coincided with the results on cell lines, which can be explained by heterogeneity of individual tumors and admixture of other cell types. First, we monitored the presence of a TMPRSS2-ERG (EF194202.1) fusion transcript in adenocarcinomas of the different stage and Gleason score, in a group of Ukrainian patients. We assessed levels of relative expression of more than 50 genes from different functional groups in prostate tumors. More than 30 genes, associated with epithelial-to-mesenchymal cell transition (EMT), prostate cancer, tumor-associated fibroblasts, macrophages and immune-associated genes showed differential expression. Based on the cluster analysis of these gene groups, we could identify three molecular subtypes of prostate adenocarcinomas, that showed a high degree of correlation between groups of tumor-associated genes and stromal genes. The obtained data on the relative expression allowed us to predict potential ranges of the sensitivity of tumor cells to the specific inhibitor drugs, using expression pattern of several genes, such as AR, PTEN, COX2, LDLR, HMGCR, FASN and CTLA4. We developed an approach for the analysis of relative gene expression data, to create biomarker panels, based on the machine learning method and MDR analysis. Using this approach, we proposed the 12 biomarker panel for diagnostics and sub-typing of prostate adenocarcinomas. This panel, including genes, such as CDH2, CXCL12, CCL17, ESR1, FN1, IL1R1, HIF1A, HOTAIR, KRT18, PCA3, S100A4 and VDR, can be used to differentiate adenocarcinomas by the stage and Gleason score with the high statistical probability.

### Державний реєстраційний номер ДіР:

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Кашуба Володимир Іванович
2. Kashuba Vladymyr I.

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Кашуба Володимир Іванович
2. Kashuba Vladymyr I.

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

### Офіційні опоненти

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Досенко Віктор Євгенович
2. Dosenko Victor Ye.

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.03.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Мінченко Олександр Григорович
2. Minchenko Oleksandr H.

**Кваліфікація:** д. б. н.

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ольхович Наталія Вікторівна
2. Olkhovych Natalia V.

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.22

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Філоненко Валерій Вікторович
2. Filonenko Valeriy V.

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дробот Людмила Борисівна
2. Drobot Liudmyla B.

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.04

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сиволоб Андрій Володимирович

2. Sivolob Andriy V.

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## VIII. Заключні відомості

| | |
|---|---|
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради** | Єльська Ганна Валентинівна |
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** | Єльська Ганна Валентинівна |
| **Відповідальний за підготовку облікових документів** | |
| **Реєстратор** | |
| **Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності** | Юрченко Т.А. |