# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0520U100499

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 24-09-2020

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дмитренко Ірина Віталіївна
2. Dmytrenko Iryna V.

**Кваліфікація:** к. б. н., 03.00.15

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор наук

**Аспірантура/Докторантура:** ні

**Шифр наукової спеціальності:** 03.00.15

**Назва наукової спеціальності:** Генетика

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

**Шифр наукової спеціальності:** 14.01.31

**Назва наукової спеціальності:** Гематологія та трансфузіологія

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

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

**Дата захисту:** 22-09-2020

**Спеціальність за освітою:** фізіологія

**Місце роботи здобувача:** Київський центр трансплантації кісткового мозку

**Код за ЄДРПОУ:** 30630831

**Місцезнаходження:** Проспект Перемоги, 119, м. Київ, Київ, 03115, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** Д 26.612.01

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут гематології та трансфузіології НАМН України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02011924

**Місцезнаходження:** вул. М.Берлинського, 12, м. Київ, Київська обл., 02121, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

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

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 04837835

**Місцезнаходження:** вул. Юрія Іллєнка, 53, с. Київець, Миколаївський р-н., Львівська обл., 02121, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.33

**Тема дисертації:**

1. Роль генетичних порушень у формуванні резистентності до терапії інгібіторами тирозинкіназ у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

2. The role of genetic abnormalities in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia

**Реферат/анотація:**

1. Дисертація присвячена визначенню ролі генних та хромосомних порушень в генетичних механізмах формування резистентності до терапії інгібіторами тирозинкіназ (ІТК) у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ). Незалежним ініціальним прогностичним фактором ризику розвитку резистентності до терапії визначено термін лікування іншими лікарськими засобами більше 8 місяців до призначення ІТК. Визначено частоту мутацій кіназного домену гена BCR/ABL1 у пацієнтів з ХМЛ з первинною резистентністю та вторинною резистентністю до терапії іматинібом. Показано, що мутації в гені BCR/ABL1 обумовлювали швидший розвиток вторинної резистентсноті до терапії іматинібом. Доведено, що сполучення мутацій та додаткових хромосомних аберацій у хворих на ХМЛ обумовлювало високий ризик прогресії захворювання та

скорочення загальної виживаності. Визначено незалежні ініціальні фактори прогнозування глибокої молекулярної відповіді через 24 місяці терапії іматинібом. Визначено високу частоту соматичних BCR/ABL1-незалежних мутацій у пацієнтів з ХМЛ, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС, що супроводжувалось відсутністю відповіді на терапію та більш агресивним перебігом захворювання. Сформульовано концепцію розвитку резистентності до терапії ІТК та запропоновано алгоритм молекулярного моніторингу відповіді на терапію для індивідуалізації протипухлинної терапії.

2. The dissertation focuced on the role of genetic alterations on both the gene and chromosome levels in molecular mechanisms of resistance to therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) among patients with chronic myeloid leukemia (CML). Pre-treatment with non-TKI medications of more than 8 months prior to the initiation of TKI therapy was identified as an independent prognostic risk factor for the development of resistance to therapy, disease progression and overall survival of CML patients. An association between the duration of treatment prior to tyrosine kinase inhibitor therapy and the presence of additional chromosomal aberrations was established ($p < 0.001$). Additional chromosomal aberrations in Ph + cells detected both at the stage of diagnostic and follow-up testing were associated with the development of secondary resistance. The most prognostically unfavorable additional chromosomal aberrations were monosomy chromosome 7, rearrangements in segment 3q26, isochromosome long arm of chromosome 17 and the presence of several additional chromosomal aberrations in one patient. It was shown that the type of BCR/ABL1 gene transcript determined the extent of tumor clone reduction. A high frequency of mutations in the kinase domain of the BCR/ABL1 gene was detected in CML patients with primary resistance (45/108, 41.7%) and secondary resistance to imatinib therapy (8/14, 57.1%). For the first time, a high frequency of p.F359V/I missense mutations (15/53, 28.3%) was determined in the studied cohort of CML patients compared with patients of other European research groups. Kinase domain mutations of the BCR/ABL1 gene in CML patients corresponded to a faster development of secondary resistance compared with patients with wild-type BCR/ABL1. The p.T315I mutation and the presence of two mutations simultaneously we found to be the most prognostically unfavorable. The combination of point mutations and additional chromosomal aberrations in patients with CML were associated with a higher risk of disease progression and reduction of overall survavil ($p = 0.016$). Independent initial factors for predicting a major molecular response within 24 months of imatinib therapy initiation were determined as follows: e14a2 transcript of the BCR/ABL1 gene, administration of imatinib shortly after diagnosis, normal hemoglobin level and the absence of blast cells in the peripheral blood. Expression levels of the fusion BCR/ABL1 ≤ 3.7 % after 3 months and BCR/ABL1 ≤ 0,4 % after 6 months of imatinib therapy were established as discriminatory for the prediction of the likelihood of the major molecular response. A higher frequency of mutations in the following genes GATA2, STAG2, ASXL1, KDM6A, BCOR, CUX1, GNAS, KMT2A, SMC3, TET2, PHF6, DNMT3A, BCORL1, JAK2, TP53, HRAS, IKZF1, CARL in addition to the fusion gene BCR/ABL1 was found among the patients who have been exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl Nuclear Power Plan Accident compared to the patient without any history of ionizing radiation exposure (68.2 % vs 20.0 %, respectively, $p = 0.004$), which was accompanied by diminished response to therapy and a more aggressive course of the disease. Based on the obtained data, the author elaborated a new concept of TKI therapy resistance development outlining the role of gene- and chromosome-level aberrations in the genetic mechanisms of resistance to therapy with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. The algorithm for molecular monitoring of TKI therapy response was proposed to individualize targeted therapy.

**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. Дягіль Ірина Сергіївна

2. Dyagil Irina Sergiivna

**Кваліфікація:** д.мед.н., 03.00.01, 14.01.31

**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. Дягіль Ірина Сергіївна

2. Dyagil Iryna S.

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.01.31

**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. Видиборець Станіслав Володимирович

2. Vydyborets Stanislav V

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.01.31

**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. Вагін Юрій Вікторович

2. Vagin Iurii V.

**Кваліфікація:** д. б. н., 03.00.15

**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. Заставна Данута Володимирівна

2. Zastavna Danuta Volodymyrivna

**Кваліфікація:** д.б.н., 03.00.15

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Рецензенти**

## VIII. Заключні відомості

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

