

УДК 616.98[578.825-616.155.392]:614.876

І. В. Абраменко✉, Н. І. Білоус, А. В. Мовчан, А. А. Чумак, І. С. Дягіль, З. В. Мартіна

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ, 04050, Україна

АНАЛІЗ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА *IGLV3-21* ЛЕГКИХ ЛАНЦЮГІВ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Мета: аналіз частоти експресії гена *IGLV3-21* легких ланцюгів імуноглобулінів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ) та асоціацій з клінічним перебігом захворювання, з урахуванням радіаційного анамнезу пацієнтів.

Методи. Дослідження проведено в групі 244 хворих на ХЛЛ. Основна група ($n = 106$) включала 84 учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на Чорнобильській АЕС, 16 мешканців територій України, контамінованих радіонуклідами, та 6 евакуйованих осіб. Груп порівняння складалась з 138 хворих, які не мали в анамнезі даних щодо впливу іонізуючого випромінювання (ІВ). Діагноз ХЛЛ встановлений на підставі клініко-гематологічних даних та результатів імунофенотипування клітин периферичної крові. Перебудова легких ланцюгів імуноглобулінів (*IGLV*) у 132 хворих визначена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним секвенуванням за BIOMED-2 протоколом. У 112 хворих досліджували експресію *IGLV3-21* гена методом ПЛР у реальному часі. Дослідження мутаційного статусу генів важких ланцюгів імуноглобулінів (*IGHV*), мутацій генів *TP53* і *SF3B1* проводили методом ПЛР з наступним секвенуванням. Статистичні дослідження проведені з використання програмного пакету SPSS software package, version 20.0.

Результати. Ідентифіковано 24 хворих (9,8 %) з експресією гена *IGHV3-21*. Частота експресії не відрізнялась в основній групі (6,5 %) та у групі порівняння (12,5 %), $p = 0,087$. В основній групі перебудова гена *IGLV3-21* визначена виключно серед учасників ЛНА. *IGLV3-21*-позитивні хворі та хворі з експресією інших *IGLV* генів були зіставні за статтю, віком, але частіше мали мутовані (М) *IGHV* гени (66,7 % проти 29,5 %; $p = 0,0001$) та експресували ген *IGHV3-21* (37,5 % проти 3,2 %; $p = 0,0001$). Виявлена підвищена частота мутацій *SF3B1* гена серед *IGHV3-21*-позитивних випадків (47,4 % проти 21,2 %; $p = 0,017$). Водночас, частота мутацій генів *TP53* ($p = 0,596$) і *NOTCH1* ($p = 0,286$) не розрізнялась залежно від експресії різних *IGLV* генів. Серед хворих з М *IGHV* генами тривалість періоду до прогресії (87 міс. проти 156 міс. серед *IGLV3-21*⁺ випадків; $p = 0,009$) та загального виживання (106 міс. проти 167 міс., відповідно; $p = 0,021$) були коротшими за експресії гена *IGLV3-21*. За М *IGHV* генів негативними факторами прогнозу тривалості загального виживання при проведенні мультиваріантного регресійного аналізу визначено: стадія за Binet, вік ≥ 65 years, експресія *IGLV3-21* гена; тривалості періоду до прогресії: стадія за Binet, експресія *IGLV3-21* гена та ініціальний лейкоцитоз ≥ 70 Г/л. Результати були подібні у хворих обох груп.

Висновки. Отримані дані підтверджують негативне прогностичне значення експресії гена *IGLV3-21* для визначення тривалості періоду до прогресії і загального виживання у хворих на ХЛЛ з М *IGHV* генами, незалежно від радіаційного анамнезу.

Ключові слова: хронічна лімфоцитарна лейкемія; *IGHV* гени; *IGLV3-21* ген; аварія на Чорнобильській АЕС; період до прогресії захворювання; загальне виживання; *SF3B1* мутації.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2025. Вип. 30. С. 299–309. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-299-309

I. V. Abramenko✉, N. I. Bilous, A. V. Movchan, A. A. Chumak, I. S. Dyagil, Z. V. Martina

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriia Illienka St., Kyiv, Ukraine, 04050

THE *IGLV3-21* LIGHT CHAIN ANALYSIS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS

Objective: to analyze the frequency of *IGLV3-21* light chain expression in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients and correlate it with clinical outcome taking into account anamnestic exposure to the ionizing radiation (IR).

Methods. The study was performed in a group of 244 unselected CLL patients. The main group (n = 106) included 84 clean-up workers of the Chornobyl NPP accident, 16 inhabitants of radionuclide contaminated areas and 6 evacuees. The group of comparison consisted of 138 IR non-exposed patients. The diagnosis of CLL was based on clinical history, lymphocyte morphology, and immunophenotypic criteria. The immunoglobulin light chain (*IGLV*) rearrangements were analyzed by Sanger sequencing using BIOMED-2 protocol in 132 patients, and in 112 patients the *IGLV3-21* chain presence was tested with real-time PCR method. The immunoglobulin heavy chain variable (*IGHV*) gene mutational status, *TP53* and *SF3B1* mutations were studied by PCR followed by direct sequencing. Data were analyzed with the SPSS software package, version 20.0.

Results. Twenty four (9.8 %) *IGLV3-21*-positive cases were identified. Its frequency did not differ in the main group (6.5 %) and in the group of comparison (12.5 %), $p = 0.087$. In the main group, *IGLV3-21* gene expression was determined exclusively among clean-up workers. *IGLV3-21*-positive patients and patients with expression of other *IGLV* genes were comparable by gender, age, stage at diagnosis, but *IGLV3-21*+ cases more frequently had mutated (M) *IGHV* genes (66.7 % vs 29.5 %; $p = 0.0001$) and co-expressed *IGHV3-21* gene (37.5 % vs 3.2 %; $p = 0.0001$). A significant predominance of *SF3B1* gene mutations among *IGHV3-21*-positive cases (47.4 % vs 21.2 %; $p = 0.017$) was revealed, while the frequency of *TP53* ($p = 0.596$) and *NOTCH1* ($p = 0.286$) gene mutations did not differ depending on the expression of *IGLV* genes. Among patients with M *IGHV* genes periods of progression-free (87 mo. vs 156 mo. in *IGLV3-21*⁻ cases; $p = 0.009$) and overall survival (106 mo. vs 167 mo., respectively; $p = 0.021$) were shorter in *IGLV3-21*-positive cases. It has been showed that Binet stage, age ≥ 65 years, and *GLV3-21* gene expression were powerful adverse prognostic factors for overall survival in CLL patients with M *IGHV* genes. Significant factors for predicting progression-free survival were: Binet stage, *IGLV3-21* gene expression and initial leukocytosis $\geq 70 \times 10^9/L$. These data were common to patients of both observed groups regardless of radiation anamnesis.

Conclusions. Our data confirmed unfavourable prognostic value of *IGLV3-21* for prediction of progression-free survival and overall survival in CLL patients with M *IGHV* genes, regardless of radiation anamnesis.

Key words: chronic lymphocytic leukemia; *IGHV* genes; *IGLV3-21* gene; Chornobyl NPP accident; progression-free survival; overall survival; *SF3B1* mutations.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2025;30:299-309. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-299-309

ВСТУП

Радіогенність хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) залишається дискусійним питанням, однак в низці епідеміологічних досліджень встановлено підвищений ризик розвитку ХЛЛ за впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) [1, 2]. Наші попередні дослідження показали деякі імуногенетичні особливості ХЛЛ у хворих, які зазнали впливу ІВ внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Зокрема, це зниження частоти експресії гена *IGHV3-21* у випадках з експресією мутованих (mutated, M) генів важких ланцюгів імуноглобулінів (immunoglobulin heavy chain variable region, *IGHV*) [3, 4]. Є дані щодо асоціації кластера #2 стереотипних рецепторів при ХЛЛ

INTRODUCTION

While the radiogenicity of chronic lymphocytic leukemia (CLL) remains debatable, despite several epidemiological studies showed an elevated radiation-associated risk for it [1, 2]. Our previous studies revealed some immunogenetic features of CLL in patients exposed to ionizing radiation (IR) in consequence of the Chornobyl NPP accident, in particular, a low representation of *IGHV3-21* gene among mutated (M) immunoglobulin heavy chain variable region (*IGHV*) sequences [3, 4]. There are available data that in CLL, the expression of subset #2

✉ Iryna V. Abramenko, e-mail: abramenko_iryna@ukr.net

(*IGHV3-21/IGLV3-21*), а також немутованих (unmutated, UM) *IGHV* генів з негативним прогнозом захворювання [5–7]. Крім того, показано, що експресія *IGLV3-21* гена також підвищена в групі хворих високого ризику з несприятливим перебігом ХЛЛ, незалежно від мутаційного статусу *IGHV* генів або експресії кластера #2 [8].

META

Метою нашого дослідження був аналіз частоти експресії гена *IGLV3-21* легких ланцюгів імуноглобулінів у хворих на ХЛЛ та асоціацій з клінічним перебігом захворювання, з урахуванням радіаційного анамнезу пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Когорта обстежених хворих на ХЛЛ включала 244 особи з продуктивним *IGHV* реаранжуванням (188 чоловіків і 56 жінок) у віці ($57,35 \pm 1,77$) років (медіана 57 років), які знаходились на лікуванні у відділенні радіаційної гематології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (ННЦРМГО). Дослідження схвалено комітетом з медичної етики ННЦРМГО. Діагноз ХЛЛ встановлений на підставі клініко-гематологічних даних та результатів імунофенотипування клітин периферичної крові. Стадія захворювання встановлювалась за класифікаціями Rai [9, 10] і Binet [11].

Основна група ($n = 106$) включала 84 учасники ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на Чорнобильській АЕС (71 – учасники ЛНА 1986 р., решта – учасники ЛНА 1987–1989 рр.), 16 мешканців територій України, контамінованих радіонуклідами, та 6 евакуйованих осіб. Група порівняння складалась зі 138 хворих, які не мали в анамнезі даних щодо впливу іонізуючого випромінювання (ІВ).

Геномну ДНК для генетичних досліджень отримували з мононуклеарів периферичної крові, використовуючи QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, UK). Мутаційний статус *IGHV* генів визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним секвенуванням, як описано раніше [3]. Послідовності аналізували за допомогою баз даних IgBlast і IMGT. Послідовності, які мали $> 98\%$ гомології до відповідного гермінативного *IGHV*, визначали як UM, а з гомологією $< 98\%$ – як M випадки [12, 13]. Випадки з експресією стереотипних В-клітинних рецепторів ідентифіковані за Agathangelidis зі співавт. [6].

stereotyped Ig receptor (*IGHV3-21/IGLV3-21*) as well as unmutated (UM) *IGHV* status is associated with poor prognosis [5–7]. Therewith it was shown that the *IGLV3-21* light chain expression is increased in the high-risk group of CLL patients with unfavourable disease prognosis irrespective of *IGHV* status or subset #2 stereotyped receptor [8].

OBJECTIVE

The objective of the current paper was to analyze the frequency of *IGLV3-21* light chain expression in CLL patints and its correlations with disease clinical course with taking into account the patients' history of exposure to IR.

MATERIAL AND METHODS

Studied cohort included 244 unselected CLL patients with productive *IGHV* gene rearrangements (188 men and 56 women) aged (57.35 ± 1.77) years (median 57 years), who were admitted to the Department of Radiation Hematology of the National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The study was approved by the local Medical Ethics Committee, and all patients gave informed consent prior to participation in it. The diagnosis of CLL was based on clinical history, lymphocyte morphology, and immunophenotypic criteria. Stage of disease was established according to the Rai [9, 10] and Binet [11].

One hundred six patients (43.4 %) were the sufferers of Chornobyl NPP accident. This group of IR-exposed patients (the main group) consisted of 84 clean-up workers, among them 71 participants of 1986 clean-up work and 13 clean-up workers of 1987–1989, 6 evacuees, and 16 inhabitants of radionuclide contaminated areas. The other 138 patients (56.6 %) were included in IR non-exposed group of comparison.

Genomic DNA for molecular analysis was extracted from peripheral blood mononuclear cells with the QIAamp Blood Mini Kit (Qiagen, UK). The *IGHV* gene mutational status was assessed by polymerase chain reaction (PCR) followed by a direct sequencing, as described earlier [3]. Sequences were analyzed using the IgBlast and IMGT databases. Sequences with $> 98\%$ homology with the corresponding germ-line *IGHV* gene were considered as UM, and cases with $< 98\%$ homology were considered to be mutated [12, 13]. Cases with stereotyped B-cell receptors were identified according to Agathangelidis et al. [6].

Перебудова легких ланцюгів імуноглобулінів (*IGLV*) у 132 хворих визначена методом ПЛР з наступним секвенуванням за BIOMED-2 протоколом. У 112 хворих досліджували експресію *IGLV3-21* гена методом ПЛР у реальному часі за Stamatopoulos зі співавт. [8]. Мутації *NOTCH1*, *TP53* і *SF3B1* генів визначали, як описано раніше [14].

Періоди часу до початку терапії (time-to-treatment, TTT), безрецидивного виживання (progression-free survival, PFS) та загального виживання (overall survival, OS) визначали від діагнозу до початку терапії першої лінії, прогресії або смерті, відповідно. Хворі, в яких були відсутні остаточні дані, розцінювали як такі, що не досягли події на момент останнього контакту. Показники виживання визначали за допомогою статистики Каплан-Мейер з log-rank тестом, та регресії Кокса. Статистичні дослідження проведені з використанням програмного пакету SPSS software package, version 20.0. Показники p були двосторонні, $p < 0,05$ розглядали як статистично вірогідне.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Всього ідентифіковано 24 *IGLV3-21*-позитивні випадки серед 244 хворих (9,8 %). Їх частота не розрізнялась в основній групі (7 випадків, 6,5 %) та групі порівняння (17 випадків, 12,5 %), $p = 0,087$. В основній групі експресія *IGLV3-21* гена визначена виключно серед учасників ЛНА (табл. 1).

IGLV3-21-позитивні хворі та хворі з експресією інших *IGLV* генів були зіставними за статтю, віком, стадією хвороби на момент встановлення діагнозу. Однак *IGLV3-21* експресія була асоційована з M *IGHV* генами (табл. 2).

Розподіл *IGHV* генів серед *IGLV3-21*-позитивних випадків був нестохастичним внаслідок високої частоти гена *IGHV3-21*. Його експресія знайдена у 37,5 % *IGLV3-21*-позитивних випадків проти 3,2 % серед випадків з експресією інших *IGLV* генів ($p = 0,0001$).

The Ig light chain rearrangements were analyzed by Sanger sequencing using BIOMED-2 protocol in 132 patients, and in 112 patients the *IGLV3-21* chain presence was tested with real-time PCR method and primer strategy developed by Stamatopoulos et al. [8]. Mutations of *NOTCH1*, *TP53* and *SF3B1* genes were detected as described earlier [14].

Time-to-treatment (TTT) period, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were calculated from diagnosis to start of the first CLL treatment, progression or death, respectively. Patients without documented event were censored at time of last contact. Survival rates were estimated by Kaplan-Meier statistic with log-rank test and Cox regression. Statistics were performed using the SPSS 20.0 software package (SPSS, Chicago, IL). All p values are two-sided, and p value < 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Twenty four (9.8 %) *IGLV3-21*-positive cases were identified among 244 patients. The frequency did not differ in the main group (7 cases, 6.5 %) vs. group of comparison (17 cases, 12.5 %), $p = 0.087$. In the main group, *IGLV3-21* gene expression was determined exclusively among clean-up workers (Table 1).

IGLV3-21-positive patients and patients with expression of other *IGLV* genes were comparable by gender, age, stage at diagnosis. However, *IGLV3-21* expression was associated with M *IGHV* genes (Table 2).

The distribution of *IGHV* genes among *IGLV3-21*-positive cases was non-stochastic due to prevalence of *IGHV3-21* gene. Its expression was found in 37.5 % of *IGLV3-21*-positive cases versus 3.2 % among cases with expression of other *IGLV* genes ($p = 0.0001$).

Таблиця 1

Частота експресії *IGLV3-21* гена серед обстежених хворих

Table 1

The frequency of *IGLV3-21* gene expression among examined patients

Групи обстежених Groups of patients	Кількість <i>IGLV3-21</i> ⁺ випадків/загальна кількість осіб Number of <i>IGLV3-21</i> ⁺ cases/total number of patients	Частота, % Frequency, %
Порівняння / The group of comparison (non-irradiated)	17/138	12,3
Всі учасники ЛНА / Clean-up workers in total	7/84	8,3
Учасники ЛНА 1986 р. / Clean-up workers of 1986	6/71	8,5
Учасники ЛНА 1987–1989 рр. / Clean-up workers of 1987–1989	1/13	7,7
Інші опромінені хворі / Other irradiated	0/22	0

Таблиця 2

Клініко-гематологічні показники хворих на ХЛЛ з експресією *IGLV3-21* та інших *IGLV* генів

Table 2

Clinical/hemetological characteristics of CLL with *IGLV3-21* and other *IGLV* genes' expression

Показники Characteristics	Кількість хворих, абс. (%) / Patients N (%)		p
	<i>IGLV3-21</i> ⁺ випадки <i>IGLV3-21</i> ⁺ patients n = 24	Випадки з експресією інших <i>IGLV</i> генів Patients with expression of other <i>IGLV</i> genes n = 220	
Вік, роки; медіана (розкид) / Median age, years (range)	57,0 (41–71)	57 (41–77)	0,419
Стать, n (%)			
чоловіча / male	18 (75,0)	170 (77,3)	0,486
жіноча / female	6 (25,0)	50 (22,7)	
Стадія за Rai, n (%) / Rai stage at diagnosis, n (%)			
0	4 (16,7)	17 (7,7)	0,675
I	9 (37,5)	84 (38,2)	
II	8 (33,3)	90 (40,9)	
III	2 (8,3)	19 (8,6)	
IV	1 (4,2)	10 (4,5)	
Стадія за Binet, n (%) / Binet stage at diagnosis, n (%)			
A	13 (54,2)	107 (48,6)	0,817
B	8 (33,3)	88 (40,0)	
C	3 (12,5)	25 (11,4)	
Мутаційний статус <i>IGHV</i> генів, n (%) / Mutational status of <i>IGHV</i> genes, n (%)			
M <i>IGHV</i>	16 (66,7)	65 (29,5)	0,0001
UM <i>IGHV</i>	8 (33,3)	155 (70,5)	

Частота стереотипних В-клітинних рецепторів не розрізнялась серед *IGLV3-21*⁺ і *IGLV3-21*⁻ випадків: 66,6 % і 58,2 %, відповідно, $p = 0,282$. 16 стереотипних *IGLV3-21*-позитивних випадків належали до кластеру #2 (6 випадків) і по одному до кластерів #5, #20, #71a, #V1-69|J6|22|1, #V1|J6|19|1, #V4|J3.4|11|20, #V3-23|J3.4|15|16, #V3|J4|14|71, #V4-59|J3.4|13|1, #V4-61|J4.5|15|1.

Аналіз прогностично несприятливих мутацій у хворих на ХЛЛ виявив значне переважання мутацій гена *SF3B1* серед *IGHV3-21*-позитивних випадків ($p = 0,017$). Водночас, частота мутацій генів *TP53* ($p = 0,596$) і *NOTCH1* ($p = 0,286$) не розрізнялась залежно від експресії окремих *IGLV* генів (рис. 1).

Слід зазначити, що в основній групі і в групі порівняння частота мутації *SF3B1* гена була однаковою: 24,8 % і 23,1 %, відповідно; $p = 0,477$. В обох групах мутації *SF3B1* гена в основному виявлялись серед *IGLV3-21*-позитивних випадків (57,1 % і 41,7 %, відповідно; $p = 0,517$). Частота мутацій генів *TP53* і *NOTCH1* також була подібна в обох групах, незалежно від експресії *IGLV* генів.

Показники ТТТ, PFS і OS серед обстежених хворих в цілому (без урахування мутаційного статусу *IGHV* генів) достовірно не відрізнялись залежно від експресії *IGLV* генів, однак серед хворих з M *IGHV* генами ці показники були гіршими за експресії ге-

The frequency of stereotyped cases did not differ between *IGLV3-21*⁺ and *IGLV3-21*⁻ cases: 66.6 % and 58.2 %, respectively, $p = 0.282$. Sixteen stereotypic *IGLV3-21*-positive cases belonged to cluster #2 (6 cases) and each one case to clusters #5, #20, #71a, #V1-69|J6|22|1, #V1|J6|19|1, #V4|J3.4|11|20, #V3-23|J3.4|15|16, #V3|J4|14|71, #V4-59|J3.4|13|1, #V4-61|J4.5|15|1.

Analysis of prognostically unfavorable mutations in CLL patients showed a significant predominance of *SF3B1* gene mutations among *IGHV3-21*-positive cases ($p = 0.017$), while the frequency of *TP53* ($p = 0.596$) and *NOTCH1* ($p = 0.286$) gene mutations did not differ depending on the expression of *IGLV* genes (Fig. 1).

Of note, in the main group and in the group of comparison the frequency of *SF3B1* gene mutations did not differ: 24.8 % and 23.1 %, respectively; $p = 0.477$. In both groups, *SF3B1* gene mutations were mainly detected among *IGLV3-21*-positive cases (57.1 % and 41.7 %, respectively; $p = 0.517$). The frequency of the *TP53* and *NOTCH1* mutations was similar in both groups regardless of expression of *IGLV* genes.

Duration of TTT, PFS and OS did not differ among the examined patients in general (regardless of the *IGHV* genes' mutation status) depending on the expression *IGLV* genes, however, among patients with M *IGHV* genes PFS and OS were shorter in

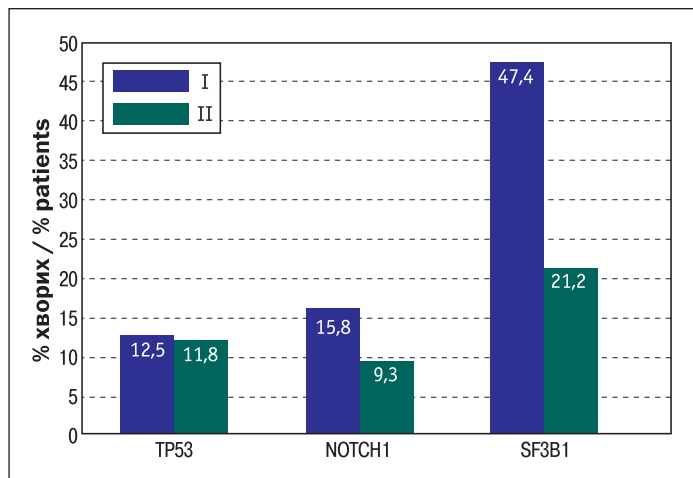


Рисунок 1. Частота прогностично несприятливих мутацій генів *TP53*, *NOTCH1*, *SF3B1* у хворих на ХЛЛ з експресією *IGLV3-21* (I) та інших *IGLV* генів (II)

Figure 1. Frequency of prognostically unfavorable *TP53*, *NOTCH1*, *SF3B1* mutations in CLL patients with expression of *IGLV3-21* (I) and other *IGLV* genes (II)

на *IGLV3-21* (табл. 3). Це спостерігалось і в основній групі, і в групі порівняння, однак окремо по групах розбіжності не досягли статистичної значущості. Так, в основній групі у хворих з М *IGHV* генами, медіани PFS і OS у *IGLV3-21*-позитивних і *IGLV3-21*-негативних випадках склали 87 міс. проти 170 міс. ($p = 0,065$) та 105 міс. проти 174 міс. ($p = 0,081$). В групі порівняння ці показники становили: для PFS 84 міс. проти 108 міс. ($p = 0,117$); для OS 97 міс. проти 116 міс. ($p = 0,141$), відповідно.

Враховуючи ці дані, у хворих з М *IGHV* генами ми проаналізували також інші показники, які, як відомо, асоційовані зі зниженням періоду безрецидивного та загального виживання: вік, стать, стадія за Binet, ініціальний лейкоцитоз, мутації генів *TP53*, *NOTCH1* і *SF3B1*. При уніваріантному Кокс регресійному аналізі значущими факторами для PFS були: стадія за Binet stage (співвідношення ризиків,

IGLV3-21-positive cases (Table 3). The same trends were observed in both the main group and the group of comparison, although they did not reach statistical significance. Thus, in the main group, the medians of PFS and OS in *IGLV3-21*-positive and *IGLV3-21*-negative cases with M *IGHV* genes were 87 mo. vs 170 mo. ($p = 0.065$) and 105 mo. vs 174 mo. ($p = 0.081$). In the group of comparison, these parameters were: for PFS 84 mo. vs 108 mo. ($p = 0.117$); for OS 97 mo. vs 116 mo. ($p = 0.141$), respectively.

Given these data, in patients with M *IGHV* genes, we analyzed other clinical parameters that are known to be associated with a decrease in PFS and OS. Such patient demographics and clinical characteristics were analyzed: age, gender, Binet stage of disease, initial white blood cell (WBC) count, and recurrent mutations of *TP53*, *NOTCH1* and *SF3B1*. In univariate Cox regression analysis, significant

Таблиця 3

Показники виживаності хворих на ХЛЛ з експресією *IGLV3-21* та інших *IGLV* генів

Table 3

Duration of time-to-treatment period, progression-free survival and overall survival depending on *IGLV* gene's expression

Показники виживаності Parameters	Випадки з експресією гена <i>IGLV3-21</i> <i>IGLV3-21</i> -positive cases	Випадки з експресією інших <i>IGLV</i> генів Expression of other <i>IGLV</i> genes	<i>p</i>
Хворі на ХЛЛ без урахування мутаційного статусу <i>IGHV</i> генів / All patients regardless mutational status of <i>IGHV</i> genes			
ТТТ, медіана (міс.) / TTT, median (mo.)	14	15	0,764
PFS, медіана (міс.) / PFS, median (mo.)	58	68	0,807
OS, медіана (міс.) / OS, median (mo.)	83	89	0,368
Хворі на ХЛЛ з UM <i>IGHV</i> генами / Patients with UM <i>IGHV</i> genes			
ТТТ, медіана (міс.) / TTT, median (mo.)	5	22	0,367
PFS, медіана (міс.) / PFS, median (mo.)	31	48	0,709
OS, медіана (міс.) / OS, median (mo.)	51	75	0,367
Хворі на ХЛЛ з М <i>IGHV</i> генами / Patients with M <i>IGHV</i> genes			
ТТТ, медіана (міс.) / TTT, median (mo.)	42	50	0,276
PFS, медіана (міс.) / PFS, median (mo.)	87	156	0,009
OS, медіана (міс.) / OS, median (mo.)	106	167	0,021

hazard ratio, HR 2,418; 95 % довірчий інтервал, confidence interval, CI 2,468–6,969; $p < 0,0001$), ініціальний лейкоцитоз ≥ 70 Г/л (HR 11,378; 95 % CI 4,231–30,593; $p < 0,0001$) і експресія *IGLV3-21* гена (HR 2,419; 95 % CI 1,128–4,804; $p = 0,016$). Для передбачення тривалості OS значущими факторами виявились: стадія за Binet (HR 1,842; 95 % CI 1,428–2,376; $p < 0,0001$), ініціальний лейкоцитоз ≥ 70 Г/л (HR 2,896; 95 % CI 1,252–6,697; $p = 0,013$), експресія *IGLV3-21* гена (HR 2,111; 95 % CI 1,099–4,055; $p = 0,025$) і вік ≥ 65 років (HR 2,381; 95 % CI 1,287–4,405; $p = 0,006$).

Всі показники, які впливали на тривалість PFS і OS, були проаналізовані у мультиваріантному Кокс регресійному аналізі (метод forward stepwise). Встановлено, що стадія за Binet, вік ≥ 65 років та експресія *IGLV3-21* гена мали негативне прогностичне значення для визначення тривалості OS хворих на ХЛЛ з М *IGHV* генами. Значущими факторами для прогнозу тривалості PFS виявились: стадія за Binet, експресія гена *IGLV3-21* та ініціальний лейкоцитоз ≥ 70 Г/л (табл. 4). Ці дані були спільними для хворих обох груп незалежно від радіаційного анамнезу.

Відомо, що мутаційний статус *IGHV* генів залишається основним прогностичним фактором перебігу ХЛЛ. На підставі граничного рівня 98 % гомології нуклеотидної послідовності з відповідним гермінативним *IGHV* розрізняють так звані UM і M випадки ХЛЛ. Хворі з UM *IGHV* генами мають значно гірший перебіг захворювання на відміну від хворих з М *IGHV* генами [12, 13]. Крім предикативного значення мутаційного статусу *IGHV* генів, накопичуються нові дані щодо інших асоціацій структури імуноглобулінових генів з клінічними даними хворих на ХЛЛ. Перш за все, це стосується експресії стереотипних В-клітинних рецепторів [15–17] і ок-

factors for the PFS were: Binet stage (hazard ratio, HR 2.418; 95 % confidence interval, CI 2.468–6.969; $p < 0.0001$), initial leukocytosis $\geq 70 \times 10^9/L$ (HR 11.378; 95 % CI 4.231–30.593; $p < 0.0001$) and expression of the *IGLV3-21* gene (HR 2.419; 95 % CI 1.128–4.804; $p = 0.016$). For the prediction of OS, the following factors were found to be significant: Binet stage (HR 1.842; 95 % CI 1.428–2.376; $p < 0.0001$), initial leukocytosis $\geq 70 \times 10^9/L$ (HR 2.896; 95 % CI 1.252–6.697; $p = 0.013$), expression of the *IGLV3-21* gene (HR 2.111; 95 % CI 1.099–4.055; $p = 0.025$) and age ≥ 65 years (HR 2.381; 95 % CI 1.287–4.405; $p = 0.006$).

All variables associated with worse PFS and OS were included in the multivariate Cox regression analysis (method forward stepwise). It has been showed that Binet stage, age ≥ 65 years, and *IGLV3-21* gene expression were powerful adverse prognostic factors for OS in CLL patients with M *IGHV* genes. Significant factors for predicting PFS duration were: Binet stage, *IGLV3-21* gene expression and initial leukocytosis $\geq 70 \times 10^9/L$ (Table 4). These data were common to patients of both observed groups regardless of radiation anamnesis.

The mutational status of *IGHV* genes remains the most significant prognostic factor in CLL patients. A cutoff of 98 % sequence homology of the CLL *IGHV* to its germline variant distinguishes the so-called UM and M CLL cases. The UM-CLL cases have a strikingly inferior prognosis compared with M-CLL [12, 13]. Since the discovery of the predictive value of the mutational status of *IGHV* genes, new data have been accumulating on the association of structure of immunoglobulin genes with the clinical data of CLL patients. First, it concerns the expression of stereotyped B-cell receptors [15–17]

Таблиця 4

Фактори, які впливають на тривалість безрецидивного періоду та загального виживання хворих на ХЛЛ з експресією М *IGHV* генів при проведенні мультиваріантного аналізу

Table 4

Factors associated with progression-free period and overall survival in CLL patients with mutated *IGHV* genes (multivariate analysis)

Показники / Parameters	HR (95 % CI)	<i>p</i>
Безрецидивне виживання / Progression-free period		
Стадія за Binet / Binet stage at diagnosis	2,881 (1,535–5,407)	0,0001
Експресія <i>IGLV3-21</i> / <i>IGLV3-21</i> gene expression	2,760 (1,351–5,257)	0,008
Лейкоцитоз ≥ 70 Г/л / initial leukocytosis $\geq 70 \times 10^9/L$	4,370 (1,231–15,516)	0,023
Загальне виживання / Overall survival		
Стадія за Binet / Binet stage at diagnosis	2,942 (1,878–4,611)	0,0001
Експресія <i>IGLV3-21</i> / <i>IGLV3-21</i> gene expression	2,752 (1,385–5,471)	0,004
Вік старше 65 років / age ≥ 65 years	2,230 (1,137–4,372)	0,020

ремих *IGHV* генів [18, 19], що вказує на значення антигенних епітопів в ініціації розвитку захворювання, його прогресії та формуванні спектру ХЛЛ-специфічних перебудов генів імуноглобулінів. Тривалий час такі дослідження фокусувались переважно на експресії *IGHV* генів, тоді як роль легких ланцюгів імуноглобулінів залишалась невідомою.

Stamatopoulos і співавт. [8] вперше виявили високу частоту *IGLV3-21* позитивних випадків в малій групі хворих на ХЛЛ високого ризику ($n = 32$), а пізніше підтвердили ці дані на великій когорті хворих на ХЛЛ, без попередньої селекції пацієнтів на групи ризику. Було встановлено, що хворі з експресією гена *IGLV3-21* мали достовірно коротші показники PFS і OS, особливо за М *IGHV* генів. Більшість *IGLV3-21*⁺ випадків (приблизно 75–80 %) мають точкову мутацію гена *IGLV3-21* у ділянці, що кодує з'єднання варіабельної і константної частин молекули легкого ланцюга (мутація R110). Ця аномалія полегшує гомотипічну взаємодію В-клітинних рецепторів, що сприяє активації лейкоемічних клітин [20, 21]. Отримані нами дані підтвердили несприятливе прогностичне значення експресії *IGLV3-21* для передбачення тривалості PFS і OS хворих на ХЛЛ з М *IGHV* генами незалежно від впливу ІВ.

Визначення *IGLV3-21* експресії також важливе для попередньої оцінки ефективності терапії. У багаточентровому дослідженні CLL12 показники 5-річного PFS хворих на ХЛЛ, які лікувались ібрутинібом, становили 80,7 % без та лише 44,8 % з експресією гена *IGLV3-21* [22]. Це свідчить про необхідність розробки/застосування нових підходів до терапії *IGLV3-21*-позитивних хворих, а детекція *IGLV3-21* гена повинна бути включена в перелік факторів оцінки прогнозу перебігу ХЛЛ.

ВИСНОВКИ

1. Частота експресії гена *IGLV3-21* у хворих на ХЛЛ, які зазнали впливу ІВ, та неопромінених хворих достовірно не розрізнялась (6,5 % та 12,5 %, відповідно; $p = 0,087$).
2. *IGLV3-21*⁺ випадки, на відміну від *IGLV3-21*-негативних випадків, значно частіше експресують М *IGHV* гени (66,7 % проти 29,5 %; $p = 0,0001$), коекспресують *IGHV3-21* ген (37,5 % проти 3,2 %; $p = 0,0001$) та мають мутації *SF3B1* гена (47,4 % проти 21,2 %; $p = 0,017$).
3. Серед хворих з М *IGHV* генами, незалежно від радіаційного анамнезу, тривалість періоду до прогресії ХЛЛ (87 міс. проти 156 міс. в *IGLV3-21*⁻ випадках; $p = 0,009$) та загального виживання (106 міс. проти 167 міс., відповідно; $p = 0,021$) були коротшими у *IGLV3-21*-позитивних випадках.

and individual *IGHV* genes [18, 19], which indicated the role of antigenic determinants in disease initiation, progression, and in the formation of the spectrum of CLL-specific rearrangements of Ig genes. Long time studies have focused mainly on the *IGHV* expression, while the role of the immunoglobulin light chain for disease prognosis was unknown.

Stamatopoulos et al. first revealed a high frequency of *IGLV3-21* positive cases in a small cohort of patients ($n = 32$) with high-risk CLL and then confirmed its negative prognostic significance in a large group of unselected CLL patients. Patients with *IGLV3-21* rearrangements displayed a significantly shorter PFS and OS, especially in М *IGHV* cases [8]. The most *IGLV3-21*⁺ cases (approximately 75–80 %) have a single-point mutation at the junction between the variable and constant regions of light Ig chain (termed R110), that facilitates effective homotypic interaction of leukemic B-cell receptors and activation of CLL cells [20, 21]. Thus, our data confirmed unfavourable prognostic value of *IGLV3-21* for prediction of PFS and OS in CLL patients with М *IGHV* genes, regardless of radiation anamnesis.

Determination of *IGLV3-21* expression is also important for predicting the effectiveness of therapy. In CLL12 trial the estimated 5-year PFS rate was 80.7 % without and 44.8 % with *IGLV3-21* rearrangement among CLL patients treated by ibrutinib [22]. It is obvious that this group of *IGLV3-21*-positive patients needs new approaches to therapy. The detection of the *IGLV3-21* should be integrated into the prognostic evaluation of patients.

CONCLUSIONS

1. The frequency *IGLV3-21* rearrangement in IR-related and IR-non-exposed CLL patients did not differ (6.5 % and 12.5 %, respectively; $p = 0.087$).
2. *IGLV3-21*⁺ cases, unlike *IGLV3-21*-negative cases, more frequently had mutated *IGHV* genes (66.7 % vs 29.5 %; $p = 0.0001$), co-expressed *IGHV3-21* gene (37.5 % vs 3.2 %; $p = 0.0001$), and had *SF3B1* gene mutations (47.4 % vs 21.2 %; $p = 0.017$).
3. Among patients with М *IGHV* genes, regardless of radiation anamnesis, periods of progression-free (87 mo. vs 156 mo. in *IGLV3-21*⁻ cases; $p = 0.009$) and overall survival (106 mo. vs 167 mo., respectively; $p = 0.021$) were shorter in *IGLV3-21*-positive cases.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Робота виконана в рамках планової НДР «Дослідження впливу COVID-19 на патогенез та перебіг хронічної В-клітинної лімфоцитарної лейкемії у постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС», шифр 640, № держреєстрації 0123U100785, (2023–2025 pp.).

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Funding

The work was performed with the financial support of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, project N640 «Study of the impact of COVID-19 on the pathogenesis and course of chronic B-cell lymphocytic leukemia in victims of the accident at the Chernobyl nuclear power plant», code number 640, state registration #0120U100749 (2023–2025).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers / L. B. Zablotska, D. Bazyka, J. H. Lubin et al. *Environ. Health Perspect.* 2013. Vol. 121, no. 1. P. 59-65. DOI: 10.1289/ehp.1204996.
2. Epidemiology of late health effects in ukrainian Chernobyl cleanup workers / D. Bazyka, A. Prysazhnyuk, N. Gudzenko et al. *Health Phys.* 2018. Vol. 115, no. 1. P. 161-169. DOI: 10.1097/HP.0000000000000868.
3. Chronic lymphocytic leukemia patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl NPP accident – with focus on immunoglobulin heavy chain gene analysis / I. Abramenko, N. Bilous, A. Chumak et al. *Leuk Res.* 2008. Vol. 32, no. 4. P. 535-545. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.08.013.
4. Analysis of immunoglobulin heavy variable chain rearrangement in chronic lymphocytic leukemia patients among Chernobyl clean-up workers / I. Abramenko, N. Bilous, A. Chumak et al. *Exp. Oncol.* 2020. Vol. 42, no. 3. P. 172-177. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14839.
5. Geographic patterns and pathogenetic implications of *IGHV* gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the *IGHV3-21* gene / P. Ghia, K. Stamatopoulos, C. Belessi et al. *Blood.* 2005. Vol. 105, no. 4. P. 1678-1685. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2606.
6. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies / A. Agathangelidis, N. Darzentas, A. Hadzidimitriou et al. *Blood.* 2012. Vol. 119, no. 19. P. 4467-4475. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393694.
7. Risk scores predicting disease progression in early-stage chronic lymphocytic leukemia: Comparative analysis and usefulness of *IGHV* subset #2 to improve their accuracy / M. Arguello-Tomas, P. Mozas, N. Albiol et al. *Cancer.* 2025. Vol. 131, no. 1. e35552. DOI: 10.1002/cncr.35552.
8. The light chain IgLV3-21 defines a new poor prognostic subgroup in chronic lymphocytic leukemia: results of a multicenter study / B. Stamatopoulos, T. Smith, E. Crompot et al. *Clin. Cancer Res.* 2018. Vol. 24, no. 20. P. 5048-5057. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0133.
9. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia / K. R. Rai, A. Sawitsky, E. P. Cronkite [et al.] *Blood.* 1975. Vol. 46. P. 219-234.

REFERENCES

1. Zablotska LB, Bazyka D, Lubin JH, Gudzenko N, Little MP, Hatch M, et al. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among Chernobyl cleanup workers. *Environ Health Perspect.* 2013;121(1):59-65. doi: 10.1289/ehp.1204996.
2. Bazyka D, Prysazhnyuk A, Gudzenko N, Dyagil I, Belyi D, Chumak V, Buzunov V. Epidemiology of Late Health Effects in Ukrainian Chernobyl Cleanup Workers. *Health Phys.* 2018;115(1):161-169. doi: 10.1097/HP.0000000000000868.
3. Abramenko I, Bilous N, Chumak A, Davidova E, Kryachok I, Martina Z, et al. Chronic lymphocytic leukemia patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl NPP accident – with focus on immunoglobulin heavy chain gene analysis. *Leuk Res.* 2008;32(4):535-545. doi: 10.1016/j.leukres.2007.08.013.
4. Abramenko IV, Bilous NI, Chumak AA, Dyagil IS, Martina ZV. Analysis of immunoglobulin heavy variable chain rearrangement in chronic lymphocytic leukemia patients among Chernobyl clean-up workers. *Exp Oncol.* 2020;42(3):172-177. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14839.
5. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, Moreno C, Stella S, Guida G, et al. Geographic patterns and pathogenetic implications of *IGHV* gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the *IGHV3-21* gene. *Blood.* 2005;105(4):1678-1685. doi: 10.1182/blood-2004-07-2606.
6. Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A, Brochet X, Murray F, Yan XJ, et al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood.* 2012;119(19):4467-4475. doi: 10.1182/blood-2011-11-393694.
7. Arguello-Tomas M, Mozas P, Albiol N, Lypez-Esteban M, Sierra J, Nomdedeu J, et al. Risk scores predicting disease progression in early-stage chronic lymphocytic leukemia: Comparative analysis and usefulness of *IGHV* subset #2 to improve their accuracy. *Cancer.* 2025;131(1):e35552. doi: 10.1002/cncr.35552.
8. Stamatopoulos B, Smith T, Crompot E, Pieters K, Clifford R, Mraz M, et al. The light chain IgLV3-21 defines a new poor prognostic subgroup in chronic lymphocytic leukemia: results of a multicenter study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(20):5048-5057. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0133.
9. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;46:219-234.

10. Rai K.R. A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR, eds. CLL recent progress and future directions, vol. 59. UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology. New York : Alan R. Liss, 1987. p. 253.
11. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis / J. L. Binet, A. Auquier, G. Dighiero et al. *Cancer*. 1981. Vol. 48, no. 1. P. 198-206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
12. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia / T. J. Hamblin, Z. Davis, A. Gardiner et al. *Blood*. 1999. Vol. 94, no. 6. P. 1848-1854.
13. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia / R. N. Damle, T. Wail, F. Fais et al. *Blood*. 1999. Vol. 94, no. 6. P. 1840-1847.
14. The spectrum of *TP53*, *SF3B1*, and *NOTCH1* mutations in chronic lymphocytic leukemia patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl NPP accident / N. I. Bilous, I. V. Abramenko, A. A. Chumak et al. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018. Vol. 23. P. 283-301. DOI: 10.33145/2304-8336-2018-23-283-301.
15. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL / A. Agathangelidis, A. Chatzidimitriou, K. Gemenetzi et al. *Blood*. 2021. Vol. 137, no. 10. P. 1365-1376. DOI: 10.1182/blood.2020007039.
16. Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG) / S. Jaramillo, A. Agathangelidis, C. Schneider et al. *Haematologica*. 2020. Vol. 105, no. 11. P. 2598-2607. DOI: 10.3324/haematol.2019.231027.
17. Application of next-generation sequencing technology for the investigation of immunoglobulin variable region characteristics and their prognostic significance in patients with chronic lymphocytic leukemia / Z. Guo, H. M. Jin, T. L. Qiu et al. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2025. Vol. 46, no. 3. P. 261-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240819-00310.
18. Expression of mutated *IGHV3-23* genes in chronic lymphocytic leukemia identifies a disease subset with peculiar clinical and biological features / R. Bomben, M. Dal-Bo, D. Benedetti et al. *Clin. Cancer. Res.* 2010. Vol. 16, no. 2. P. 620-628. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1638.
19. *IGHV3-21* gene usage is associated with high *TCL1* expression in chronic lymphocytic leukemia / M. R. Mansouri, M. Sevov, A. Aleskog et al. *Eur. J. Haematol.* 2010. Vol. 84, no. 2. P. 109-116. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01369.x.
20. *IGLV3-21*01* is an inherited risk factor for CLL through the acquisition of a single-point mutation enabling autonomous BCR signaling / P. C. Maity, M. Bilal, M.T. Koning et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020. Vol. 117, no. 8. P. 4320-4327. DOI: 10.1073/pnas.1913810117.
21. *IGLV3-21R110* identifies an aggressive biological subtype of chronic lymphocytic leukemia with intermediate epigenetics / F.
10. Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR, eds. CLL recent progress and future directions, vol. 59. UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology. New York: Alan R. Liss; 1987. p. 253.
11. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
12. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-1854.
13. Damle RN, Wail T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-1847.
14. Bilous NI, Abramenko IV, Chumak AA, Dyagil IS, Martina ZV, Saenko V, Bazyka DA. The spectrum of *TP53*, *SF3B1*, and *NOTCH1* mutations in chronic lymphocytic leukemia patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl NPP accident. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2018;23:283-301. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-283-301.
15. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Gemenetzi K, Giudicelli V, Karypidou M, Plevova K, et al. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL. *Blood*. 2021;137(10):1365-1376. doi: 10.1182/blood.2020007039.
16. Jaramillo S, Agathangelidis A, Schneider C, Bahlo J, Robrecht S, Tausch E, et al. Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2020;105(11):2598-2607. doi: 10.3324/haematol.2019.231027.
17. Guo Z, Jin HM, Qiu TL, Zhu LY, Wu YJ, Qiu HR, et al. Application of next-generation sequencing technology for the investigation of immunoglobulin variable region characteristics and their prognostic significance in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2025;46(3):261-268. doi: 10.3760/cma.j.cn121090-20240819-00310.
18. Bomben R, Dal-Bo M, Benedetti D, Capello D, Forconi F, Marconi D, et al. Expression of mutated *IGHV3-23* genes in chronic lymphocytic leukemia identifies a disease subset with peculiar clinical and biological features. *Clin Cancer Res*. 2010;16(2):620-628. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1638.
19. Mansouri MR, Sevov M, Aleskog A, Jondal M, Merup M, Sundström C, et al. *IGHV3-21* gene usage is associated with high *TCL1* expression in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2010;84(2):109-116. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01369.x.
20. Maity PC, Bilal M, Koning MT, Young M, van Bergen CAM, Renna V, et al. *IGLV3-21*01* is an inherited risk factor for CLL through the acquisition of a single-point mutation enabling autonomous BCR signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(8):4320-4327. doi: 10.1073/pnas.1913810117.
21. Nadeu F, Royo R, Clot G, Duran-Ferrer M, Navarro A, Martín S, et al. *IGLV3-21R110* identifies an aggressive biological subtype of

- Nadeu, R. Royo, G. Clot et al. *Blood*. 2021. Vol. 137, no. 21. P. 2935-2946. doi: 10.1182/blood. 2020008311.
22. IGLV3-21 R110 Is a prognostic marker for early stage CLL patients under ibrutinib treatment or watch & wait: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled GCLLSG CLL12 Trial / Y. Yosifov, S. Robrecht, A. Giza et al. *Blood*. 2023. Vol.142, (suppl. 1). P. 1903.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Абраменко Ірина Вікторівна, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник, лабораторія молекулярної біології, Інститут клінічної радіології ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9336-4767>

Білоус Надія Іванівна, кандидат біологічних наук, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9336-4767>

Мовчан Анна Вадимівна, лаборант відділу клінічної імунології, ІКР ННЦРМ ННЦРМГО, м. Київ

Чумак Анатолій Андрійович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор ІКР ННЦРМ ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2117-6174>

Мартіна Зоя Володимирівна, кандидат медичних наук, завідувач відділення радіаційної гематології, ННЦРМ ННЦРМГО, м. Київ

Дягіль Ірина Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин ННЦРМ ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6643-4141>

- chronic lymphocytic leukemia with intermediate epigenetics. *Blood*. 2021;137(21):2935-2946. doi: 10.1182/blood. 2020008311.
22. Yosifov Y, Robrecht S, Giza A, Riecke A, Schneider Ch, Jebaraj B, et al. IGLV3-21 R110 Is a Prognostic Marker for Early Stage CLL Patients Under Ibrutinib Treatment or Watch & Wait: Results from the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled GCLLSG CLL12 Trial. *Blood*. 2023;142 (suppl.1):1903.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Iryna V. Abramenko, Doctor of Medical Sciences, Prof., Chief Researcher of the Laboratory of Molecular Biology of the Department of Clinical Immunology of the NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9336-4767>

Nadiia I. Bilous, Candidate of Biological Sciences, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9336-4767>

Anna V. Movchan, Laboratory assistant, Department of Clinical Immunology, of the NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

Anatolii A. Chumak, Doctor of Medical Sciences, Prof., Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Head of the Laboratory of Molecular Biology, Department of Clinical Immunology of the NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2117-6174>

Zoya V. Martina, Candidate of Medical Sciences, Head of the Radiation Hematology Department of the NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

Iryna S. Dyagil, Doctor of Medical Sciences, Prof., Head of the Department of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation of the NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6643-4141>

Стаття надійшла до редакції 08.08.2025

Received: 08.08.2025