

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0223U005328

Державний реєстраційний номер: 0119U100158

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 20-12-2023

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 5

Назва етапу: Завершення експериментальної роботи і підведення підсумків дослідження in silico регуляторних сайтів у структурних елементах гена MGMT людини та його ортологів. Підготовка заключного звіту.

Початок етапу: 01.2023

Закінчення етапу: 12.2023

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, м. Київ, 03143, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442000356, 380445261169

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національна академія наук України

Код за ЄДРПОУ: 00019270

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 54, м. Київ, 01601, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442343243

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 6541030

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 1935.506

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Вплив нових інгібіторів репаративного ензиму MGMT на ефективність алкілувальної терапії пухлин в модельних системах

Назва роботи англійською:

Influence of the new inhibitors of reparative enzyme MGMT on the efficiency of alkylating therapy of tumors in model systems

Реферат українською:

Метою даної роботи був пошук нових інгібіторів репаративного ензиму MGMT ненуклеозидної природи і дослідження їх можливої терапевтичної дії у комбінації з алкілувальними сполуками, а також їхнього впливу на експресію гена MGMT у модельних системах. Ідея дослідження полягає в тому, що нові низькомолекулярні сполуки, завдяки особливостям їхньої структури, зокрема, невисокого ступеню подібності до поширених біомолекул, можуть бути менш токсичними для клітин, але мати достатньо високу ефективність, співставну зі стандартним інгібітором О6-бензилгуаніном (О6-БГ). Нами проведено порівняння проявів цитотоксичності і ефективності низки потенційних інгібіторів поряд із О6-БГ, у комбінації з алкілятором N-метил-N'нітро-N-нітрозогуанідином (НГ). Також прослідковано за еволюційними змінами структурних елементів гена MGMT у приматів. В результаті проведеної роботи ідентифіковано три нові інгібітори, що здатні підсилювати цитотоксичну дію НГ ефективніше, ніж О6-БГ, в пухлинних клітинах людини *in vitro*, одночасно спричиняючи суттєве зниження експресії гена MGMT на рівні білка. Також на моделі спонтанних пухлин мишей лінії ICR *in vivo* було підтверджено, що всі три нові інгібітори, хоч і різною мірою, але достовірно посилюють протипухлинну дію НГ. Також на моделях *in vitro* та *in vivo* було показано залучення механізмів апоптозу та автофагії до реалізації сенсibilізувальної дії цих інгібіторів – але не було отримано даних на підтвердження гіпотези про участь елементів Wnt-сигналіngu. В дослідженні *in silico* показано, що структурні одиниці гена MGMT і особливо МГЕ зазнавали суттєвих еволюційних змін від формування видо/родоспецифічних послідовностей до делеційної деградації; при цьому вони мають індивідуальну еволюційну історію.

Реферат англійською:

The aim of this work was the discovering of new non-nucleoside inhibitors of MGMT repair enzyme, studies of their possible therapeutic effect in complex alkylating chemotherapy and their modulation of MGMT expression in model systems. These new low-molecular compounds, due to their molecular structure, especially, due to low similarity with common biomolecules, may have lower toxicity level and compatible efficacy comparing to standard O6-benzylguanine (BG) inhibitor. Both own new inhibitors cytotoxicity and their enhancing properties in N-methyl-N'nitro-N-nitrozoguanidine-induced cytotoxicity had been studied. Evolution of MGMT gene structural elements in primates also were analyzed. Resulting these study three new inhibitors was identified. Comparison of enhancing of alkyl-induced cytotoxicity *in vitro* was made for these inhibitors and O6-BG; and the higher efficacy of new inhibitors have been shown. Sufficient decrease of MGMT protein expression level under the treatment by new inhibitors also has been confirmed. Using *in vivo* murine spontaneous tumor model (ICR aged females) we revealed significant improving of tumor growth inhibitory chemotherapy with NG. Using both *in vitro* and *in vivo* models, the participation of apoptosis and autophagy mechanisms in alkyl-sensibilizing activity of new inhibitors has been shown. But there was no evidence of Wnt-signalling involvement in this process. *In silico* studies revealed substantial evolutionary changes in MGMT gene structural elements, especially in MGEs. Those changes included wide spectrum of evolutionary event, from species/genes-specific sequences formation to deletional degradation; most of them were shown to have an individual evolutionary history.

Індекс УДК: 577.21, 575.113+ 577.15+576.5

Коди тематичних рубрик:34.15.23

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Лукаш Любов Леонідівна

Науковий ступінь: д. б. н.

Вчене звання: професор

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Нові інгібітори репаративного ензиму MGMT ненуклеозидної природи

Назва НТП англійською: New inhibitors of MGMT reparative enzyme of non-nucleoside nature

НТП, яку передбачалося створити: Створено

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Матеріали, Методи, теорії, гіпотези

Галузь застосування: Наукові заклади, медичні установи

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Нові інгібітори репаративного ензиму MGMT ненуклеозидної природи були знайдені запатентованим нами раціональним способом. Їх можлива терапевтична дії у комбінації з алкілувальними сполуками, а також їхній вплив на експресію гена MGMT були досліджені у модельних системах. Були ідентифіковані три нові інгібітори, що здатні підсилювати цитотоксичну дію алкілятора N-метил-N'нітро-N-нітрозогуанідина (НГ) ефективніше, ніж стандартний інгібітор О6-бензилгуанін (О6-БГ), в пухлинних клітинах людини *in vitro*, спричиняючи суттєве зниження експресії гена MGMT на рівні білка. Також ці нові інгібітори спільно з НГ виявляли значний терапевтичний ефект на спонтанні пухлини молочної залози *in vivo* (миші лінії ICR). В дослідженні *in silico* показано, що структурні одиниці гена MGMT і особливо мобільні генетичні елементи (МГЕ) зазнавали суттєвих еволюційних змін від формування видо/родоспецифічних послідовностей до делеційної деградації; при цьому вони мають індивідуальну еволюційну історію.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля: не впливає

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу:

Закінчення етапу:

Споживачі продукції: НДІ та біологічні кафедри ВУЗів. Медичні установи.

Перспективні ринки: Україна і світ.

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

Волинець Г.П., Яцишина А.П., Рубан Т.П., Мацевич Л.Л., Нідоева З.М., Баланда А.О., Бджола В.Г., Ярмолюк С.М., Лукаш Л.Л. Застосування сполуки 5-(5-хлоро-2-гідроксибензиліден)-4-тіоксотіазолідин-2-ону як інгібітора MGMT. Патент на винахід № 122373; заявл. 31.01.2019. Опубл. 25.06.2019.

Нідоева З.М., Петерсон А.А., Рубан Т.П., Дзюба Г.В., Кучук М.В., Лукаш Л.Л. Вплив синтезованого в рослинах рекомбінантного інтерферону $\alpha 2b$ на експресію O6-метилгуанін-ДНК метилтрансферази в соматичних клітинах людини *in vitro*. Цитология и генетика. 2019. Том 53, №6. С.36-43.

Підпала О.В., Лукаш Л.Л. Формування ретроелемента L1Ns в інтроні гена MGMT людиноподібних мавп // Фактори експериментальної еволюції організмів. – 2019. – Т.24. – С.338-344.

Підпала О.В., Лукаш Л.Л. In silico аналіз ортологів гена MGMTу найдревніших приматів Strepsirrhini // Фактори експериментальної еволюції організмів. – 2020. – Т.26. – С.305-310.

Підпала О.В., Лукаш Л.Л. Видоспецифічні мобільні генетичні елементи у гені репаративного ензиму MGMT широконосих мавп // Фактори експериментальної еволюції організмів. – 2021. – Т.28. – С.128-134.

Підпала О.В., Лукаш Л.Л. Еволюційна історія видоспецифічних Alu-повторів на прикладі гена MGMT мавпових // Фактори експериментальної еволюції організмів. – 2022. – Т. 30 – С.126-132.

Підпала О.В., Лукаш Л.Л. Поширення родоспецифічного Alu-повтору макак AluMacYa3 у гені MGMT мавпових // Фактори експериментальної еволюції організмів. – 2023.

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Тукало Михайло Арсентійович

д. б. н., 03.00.03

Перелік осіб-виконавців

Коломієць Юрій Миколайович

Кушнірук Вероніка Олегівна

(к. б. н.)

Мацевич Лариса Леонідівна

(к. б. н., с.н.с.)

Нідоева Заріна Манзаршівна

(к. б. н., н.с, 03.00.22)

Папуга Олександр Євгенійович

(к. б. н., н.с)

Півень Оксана Олександрівна

(д. б. н., професор, 03.00.22)

Підпала Ольга Володимирівна

(к. б. н., старший науковий співробітник)

Рубан Тетяна Панасівна

(н.с)

Сухорада Олена Михайлівна

Яцишина Анна Петрівна

(к. б. н., старший науковий співробітник, 03.00.22)

Відповідальний за підготовку

Санченко Ольга Миколаївна

облікових документів

Телефон

+380442000326

Реєстратор

Юрченко Тетяна Анатоліївна

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**

Юрченко Тетяна Анатоліївна

