

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0221U106908

Державний реєстраційний номер: 0117U004387

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 22-12-2021

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 5

Назва етапу: Тестування ефективності нових комбінаційних методів терапії на моделях трансформованих клітин з різною чутливістю до голодування за аргініном *in vitro* та на експериментальних моделях *in vivo*.

Початок етапу: 01.2021

Закінчення етапу: 12.2021

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

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

Код за ЄДРПОУ: 25255758

Місцезнаходження: вул. Драгоманова, буд. 14/16, м. Львів, Львівська обл., 79005, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380322612108, 380322728508, 380322740363

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.): 2330.176

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Розробка методів комбінаційної ензимо- та хіміотерапії злоякісно трансформованих клітин людини з використанням аргінін-деградуючих ферментів

Назва роботи англійською:

Development of methods for combined enzyme therapy and chemotherapy of malignantly transformed human cells using arginine-degrading enzymes

Реферат українською:

У відділі сигнальних механізмів клітини Інституту біології клітини НАН України проводились дослідження, спрямовані на підвищення ефективності метаболічної терапії на основі голодування за аргініном щодо злоякісних клітин різних типів. Зокрема, з метою вивчення молекулярних механізмів набутої резистентності, шляхом повторюваних раундів інкубації клітин у середовищі із рекомбінантною аргіназою було вперше селекціоновано сублінії клітин раку голови та шиї з різною чутливістю до голодування за аргініном. Проведено порівняльний аналіз умовно резистентної до голодування за аргініном сублінії SAS-R9 та вихідної "батьківської" лінії раку голови та шиї SAS за рядом функціональних параметрів (життєздатність клітин за умов дефіциту аргініну, залишковий проліферативний потенціал, рухливість та інвазивність, маркери сигнальних механізмів). Встановлено, що адаптована до голодування сублінія SAS-R9 виявляла підвищений клоногенний потенціал та інвазивні властивості, а також підвищену експресію маркерів епітеліально-мезенхімального переходу. Також було досліджено ефекти комбінаційних методів метаболічної терапії із використанням структурних аналогів аргініну, канаваніну чи індоспіцину, на моделі клітин меланоми миші B16F10 *in vitro*. Встановлено, що клітини B16F10 є загалом більш резистентними до такої терапії у порівнянні із клітинами меланоми людини. В експериментах *in vivo* було апробовано комбіновану схему терапії на основі препаратів пегільованої аргінази і канаваніну та проаналізовано, чи дія цих чинників здатна викликати ознаки гострої токсичності у експериментальних тварин. Дослідження на лабораторних мишах C57/Bl6 з інокульованою мишачою меланомаю B16F10 виявили, що комбінована терапія на основі аргінази та низьких доз канаваніну не є токсичною для організму тварин та веде до суттєвого пригнічення росту меланоми. Отримані результати будуть використані у ході подальшої розробки та тестування комбінаційної терапії пухлин на основі голодування за амінокислотами.

Реферат англійською:

The Department of Cell Signaling of the Institute of Cell Biology of the National Academy of Sciences of Ukraine conducted the studies to improve the effectiveness of metabolic therapy based on arginine starvation for malignant cells of different types. In particular, to investigate the molecular mechanisms of acquired resistance, through repeated rounds of cell incubation in culture medium with added recombinant arginase for the first time were selected sublines of head and neck cancer cells with different sensitivity to arginine starvation. A comparative analysis of conditionally resistant to arginine starvation subline SAS-R9 and the original "parent" line of head and neck cancer SAS cells on several functional parameters we performed. The fasting-adapted subline SAS-R9 was found to show an increased clonogenic potential and invasive properties, as well as an increased expression of markers of epithelial-mesenchymal transition. The effects of combinational metabolic therapy using structural analogues of arginine (canavanine or indospicin) on the model of B16F10 mouse melanoma cells *in vitro* were also studied. B16F10 cells were generally more resistant to such kind of therapy than human melanoma cells. The combination regimen based on pegylated arginase and canavanine was tested *in vivo* experiments and analysed whether these factors could cause signs of acute toxicity in experimental animals. Our studies on C57/Bl6 laboratory mice with implanted B16F10 mouse melanoma have shown that combination therapy based on arginase and low doses of canavanine is non-toxic to animals and significantly inhibits melanoma growth. The

obtained results will be used in the further development and testing of combination antitumor therapy based on amino acid starvation.

Індекс УДК: 577.2:616-006, 579.61+ 579.25+616-006

Коди тематичних рубрик: 34.15.51

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Стасик Олег Володимирович

Науковий ступінь: д. б. н.

Вчене звання: с.д.

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Нові відомості про вплив аналогів аргініну у комбінації з рекомбінантною аргіназою на проліферативні характеристики експериментальних моделей злоякісно-трансформованих клітин in vitro та in vivo

Назва НТП англійською: New data on the effect of arginine analogues in combination with recombinant arginase on the proliferative characteristics of experimental models of malignantly transformed cells in vitro and in vivo

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: Дослідження й експериментальні розробки у сфері природничих і медичних наук

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Встановлено, що адаптована до голодування сублінія раку голови та шиї SAS-R9 виявляла підвищений клоногенний потенціал та інвазивні властивості, а також підвищену експресію маркерів епітеліально-мезенхімального переходу. Дослідження комбінаційної метаболічної терапії із використанням структурних аналогів аргініну, канаваніну чи індоспіцину, на моделі клітин меланоми миші B16F10 in vitro показали, що клітини B16F10 є загалом більш резистентними до такої терапії у порівнянні із клітинами меланоми людини. Експерименти in vivo на лабораторних мишах C57/Bl6 з інокульованою мишачою меланою B16F10 виявили, що апробована комбінована терапія на основі пегільованої аргінази та низьких доз канаваніну не є токсичною для організму тварин та веде до суттєвого пригнічення росту меланоми.

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

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу:

Закінчення етапу:

Споживачі продукції:

Перспективні ринки:

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

1. Chen O., Michlíková S., Eckhardt L., Wondrak M., De Mendoza A.M., Krause M., McLeod D.D., Kunz-Schughart L.A. Efficient Heat Shock Response Affects Hyperthermia-Induced Radiosensitization in a Tumor Spheroid Control Probability Assay. *Cancers (Basel)*. 2021, Vol. 13 (13), P. 3168. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13133168> (IF – 6.639) Q1
2. Chen O., Manig F., Lehmann L., Sorour N., Löck S., Yu Z., Dubrovskaya A., Baumann M., Kessler B.M., Stasyk O., Kunz-Schughart L.A. Dual role of ER stress in response to metabolic co-targeting and radiosensitivity in head and neck cancer cells. *Cell Mol Life Sci*. 2021, Vol. 78, P. 3021–3044. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03704-7> (IF – 9.261) Q1
3. Mukha A., Kahya U., Linge A., Chen O. et al. GLS-driven glutamine catabolism contributes to prostate cancer radiosensitivity by regulating the redox state, stemness and ATG5-mediated autophagy. *Theranostics* 2021, Vol. 11 (16), P.7844–7868. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.58655> (IF – 11.556) Q1
4. Shuvayeva G.Y., Bobak Y.P., Vovk O.I., Kunz-Schughart L.A., Fletcher M.T., Stasyk O.V. Indospicine combined with arginine deprivation triggers cancer cell death via caspase-dependent apoptosis. *Cell Biol. Int.* 2021, Vol. 45(3), P. 518–527. doi: <https://doi.org/10.1002/cbin.11321> (IF – 3.23) Q2
5. Hrushanyk N.V., Fedorko Y.I., Stasyk O.V., Stasyk O.G. Construction of model strain of yeast *Saccharomyces cerevisiae* with regulated expression of recombinant human alpha-synuclein. *Biol. Stud.* 2021. V. 15, N 3. – P. 41–50. <https://dx.doi.org/10.30970/sbi.1503.663>

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Сибірний Андрій Андрійович

д. б. н., 03.00.07, 03.00.11

Перелік осіб-виконавців

Бобак Ярослав Петрович

(к.б.н., 03.00.15)

Вовк Олена Іванівна

(к. б. н., 03.00.11)

Груба Олена Іванівна

Данилейченко Валерій Васильович

(д.мед.н., 03.00.07)

Поліщук Нікіта Валентинович

Стасик Олена Георгіївна

(к. б. н., 091)

Чень Олег Ігорович

(к. б. н., 03.00.04)

Чернишук Світлана Василівна

Шуваєва Галина Юріївна

(к. б. н., 03.00.11)

Відповідальний за підготовку облікових документів

Вовк О.І.

Телефон

+38 (032) 261-21-46

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

