

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0221U100409

Державний реєстраційний номер: 0117U004387

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 05-01-2021

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 4

Назва етапу: Аналіз впливу структурних аналогів аргініну та інших модуляторів mTOR сигнального шляху та регуляції трансляції білка на чутливість злоякісно трансформованих клітин до голодування за аргініном.

Початок етапу: 01.2020

Закінчення етапу: 12.2020

Вид звітнього документа: Проміжний 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.): 1607.752

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:

Досліджено вплив структурних аналогів аргініну рослинного походження, канаваніну та індоспіцину, та модуляторів mTOR - сигнального шляху і трансляції білків на ефективність комбінованої метаболічної терапії пухлинних клітин на основі голодування за аргініном. Зокрема, вперше показано, що індоспіцин селективно пригнічує життєздатність пухлинних клітин колоректального раку людини при голодуванні за аргініном, вбудовуючись у склад новосинтезованих білків, дерегулюючи mTOR - та MAPK - сигнальні шляхи та викликаючи стрес ендоплазматичного ретикулуму та апоптоз. Також встановлено, що інактивація про-проліферативної ERK та активація проапоптичної p38 MAPK може бути однією з причин протипухлинного впливу аналогів аргініну за умов дефіциту аргініну. При цьому не встановлено суттєвої ролі регуляції рівня онкобілка c-Myc, а також інгібування кінази MEK у відповіді клітин на комбіновану терапію. У той же час інгібітори mTOR рапаміцин та синтезу білка циклогексимід виявляли цитопротекторну дію за таких умов у клітин колоректального раку, але мали протилежний ефект у клітин карциноми яйників людини. Встановлено, що одночасна дія канаваніну та інгібітора автофагії хлорохіну значно індукує апоптичну загибель клітин карциноми яйників SKOV3. Також вперше показано, що конститутивна активація mTOR внаслідок нокауту гена репресора mTOR TSC2 підвищує чутливість клітин колоректальної карциноми SW480 до голодування за аргініном, а також сенситизує клітини до дії канаваніну. Отримані результати будуть використані для розробки нових підходів до комбінаційної терапії пухлин на основі голодування за аргініном. Ключові слова: пухлинні клітини людини, голодування за аргініном, структурні аналоги аргініну, модулятори mTOR - сигнального шляху та трансляції білка, життєздатність та виживання клітин, сигнальні шляхи клітини.

Реферат англійською:

The influence of plant origin structural analogues of arginine, canavanine and indospicin, and modulators of both mTOR - signaling pathway and protein translation on the effectiveness of combined metabolic therapy based on arginine starvation of tumour cell was studied. For the first time, it was shown that indospicin selectively inhibits the viability of human colorectal cancer tumor cells under starvation of arginine by integrating into newly synthesized proteins, deregulating mTOR and MAPK signaling pathways, and causing endoplasmic reticulum (ER) stress and apoptosis. It has also been found that inactivation of pro-proliferative ERK and activation of proapoptotic p38 MARK may be one of the causes of antitumor effects of arginine analogues when arginine deprived. The significant role of c-Myc cancer protein level regulation, as well as MEK kinase inhibition in cell response to combinational therapy, has not been established. At the same time, the mTOR inhibitor rapamycin and the protein synthesis inhibitor cycloheximide showed cytoprotective effects under such conditions in colorectal cancer cells but had the opposite effect in human ovarian cancer cells. It was found that the simultaneous action of canavanine and the inhibitor of autophagy chloroquine significantly induces apoptotic death of ovarian carcinoma cells SKOV3. It has also been shown for the first time that constitutive activation of mTOR by knockout of the gene of mTOR repressor TSC2 increases the sensitivity of colorectal carcinoma SW480 cells to starvation for arginine, as well as sensitizes cells to the action of canavanine. The obtained results will be used to develop new approaches to combination therapy of tumors based on arginine starvation. Key words: human tumor cells, arginine starvation,

structural analogues of arginine, modulators of mTOR – signaling pathway and protein translation, cell viability and survival, cell signaling pathways

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 підходи до підвищення ефективності метаболічної протипухлинної комбінованої ензимотерапії на основі дефіциту аргініну і структурних аналогів аргініну та модуляторів mTOR – сигнального шляху і трансляції білків

Назва НТП англійською: New approaches to increase the effectiveness of metabolic antitumor combinational enzyme therapy based on arginine deficiency and structural analogues of arginine and modulators of mTOR – signaling pathway and protein translation

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: Досліджено вплив структурних аналогів аргініну рослинного походження, канаваніну та індоспіцину, та модуляторів mTOR – сигнального шляху і трансляції білків (рапаміцину і циклогексиміду відповідно) на ефективність комбінованої метаболічної терапії пухлинних клітин на основі голодування за аргініном. Показано, що структурний аналог аргініну індоспіцин селективно пригнічує життєздатність пухлинних клітин колоректального раку людини при голодуванні за аргініном, вбудовуючись у склад новосинтезованих білків, дерегулюючи mTOR – та MAPK – сигнальні шляхи та викликаючи стрес ендоплазматичного ретикулуму та апоптоз. Також встановлено, що однією з причин протипухлинного впливу аналогів аргініну за умов дефіциту аргініну може бути інактивація про-проліферативної ERK та активація проапоптичної p38 MAPK. При цьому не встановлено суттєвої ролі регуляції рівня онкобілка c-Myc, а також інгібування кінази MEK у відповіді клітин на комбіновану терапію. У той же час інгібітор mTOR рапаміцин та інгібітор синтезу білка циклогексимід виявляли цитопротекторну дію за таких умов у клітин колоректального раку, але мали протилежний ефект у клітин карциноми яйників людини. Встановлено, що одночасна дія канаваніну та інгібітора автофагії хлорохіну значно індукує апоптичну загибель клітин карциноми яйників SKOV3. Також вперше показано, що конститутивна активація mTOR внаслідок нокауту гена репресора mTOR TSC2 підвищує чутливість клітин колоректальної карциноми SW480 до голодування за аргініном, а також сенситизує клітини до дії канаваніну.

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: Ні

Техніко-економічне обґрунтування: Ні

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.: 0

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

1.Chen O, Manig F, Lehmann L, Sorour N, Löck S, Yu Z, Dubrovskaya A, Baumann M, Kessler BM, Stasyk O, Kunz-Schughart LA. Dual role of ER stress in response to metabolic co-targeting and radiosensitivity in head and neck cancer cells. Cell Mol Life Sci. 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03704-7> (IF – 7.03) Q1. 2.Dinger T, Chen O, Dittfeld C, Hetze L, Hüther M, Wondrak M, Löck S, Eicheler W, Breier G, Kunz-Schughart L. Microenvironmentally-driven plasticity of CD44 isoform expression

X. 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)

Данилейченко Валерій Васильович

(д. мед. н.)

Маєвська Оксана Михайлівна

(к. б. н., 03.00.04)

Стасик Олег Володимирович

(д. б. н., 03.00.11)

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**

