

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0217U000969

Державний реєстраційний номер: 0112U000614

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 23-03-2017

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 4

Назва етапу: Вплив гіпоксії та модуляції енергетичного метаболізму на виживання клітин пухлин при голодуванні за індивідуальними амінокислотами.

Початок етапу: 01.2015

Закінчення етапу: 12.2015

Вид звітнього документа: Проміжний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут біології клітини НАН України

Код за ЄДРПОУ: 25255758

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління: Президія національної академії наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 0322 61 21 63, 0322 61 21 08

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

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

Код за ЄДРПОУ: 02033333

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

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: (044) 234-32-43

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.): 774.152
--

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Зміна експресії генів та активності ферментів вуглеводного та енергетичного метаболізму злоякісних клітин як засіб пригнічення пухлинного росту.

Назва роботи англійською:

Changes in expression of genes and activity of enzymes involved in carbohydrate and energy metabolism in malignant cells as mean of tumor growth suppression.

Реферат українською:

Проведено порівняльний аналіз впливу голодування за аргініном та іншими амінокислотами на експресію генів, що індукуються за умов гіпоксії на різних моделях пухлинних клітин. Аналіз свідчить, що при голодуванні за аргініном в пухлинних клітинах раку голови та шиї (SAS та FaDu) та раку товстого кишківника людини (HCT-116 та HT29), відбувається індукція експресії ряду генів, що відбувається і за умов стресу ендоплазматичного ретикулуму (ЕР), який розвивається при гіпоксії, а саме VEGF, ATF4, CHOP, GRP78. Подібні зміни експресії генів виявлені і у випадку дефіциту лейцину, лізину та метіоніну. Встановлено, що голодування за аргініном не впливає на рівень експресії транскрипційного фактора HIF-1 α , однак індукує акумуляцію транскрипту VEGF-A у трьох проаналізованих клітинних лініях, а саме SAS, HCT-116 та HT29. Аналіз клітин HCT-116 та HT29, культивованих у формі багатоклітинних сфероїдів, засвідчив, що збільшення кількості білка HIF-1 α відбувається в сфероїдах діаметром 400 μ m за відсутності аргініну, що є ознакою виникнення гіпоксії. У сфероїдах лінії HT29, що досягають розміру 650 μ m, відбувається інгібування MAPK та mTOR сигнальних шляхів, розвиток стресу ЕР та активація апоптозу. Нами не виявлено впливу CoCl₂ як індуктора гіпоксії в концентраціях 0.1 та 0.2 mM на проліферацію клітин HCT-116 та HT29, культивованих як в повноцінному, так і аргінін-дефіцитному середовищах. Проведено дослідження сигнальних механізмів, що контролюють енергетичний баланс клітини за дефіциту аргініну. Встановлено, що дефіцит аргініну впливає на функціонування сигнальних білків, таких як AMPK та S6, від яких залежить підтримання енергетичного гомеостазу в клітинах, наслідком чого є зниження трансляції та зупинка проліферації пухлинних клітин. Для комбінованої терапії пухлин на основі голодування за аргініном використано індуктор AMPK шляху антидіабетичний препарат метформін, який викликає зупинку клітинного циклу, активацію стресу ЕР та апоптоз. На повному середовищі метформін також впливає на активацію p38 MAPK, AMPK, S6 та зупинку проліферації досліджуваних клітин. Однак, кумулятивного ефекту на життєздатність пухлинних клітин при використанні метформіну в аргінін-дефіцитному середовищі нами не виявлено.

Реферат англійською:

A comparative analysis of the impact of arginine, leucine, lysine and methionine deficiencies on gene expression induced by hypoxia in the models of tumor cells was conducted in our department. Under arginine lacking in cells of the head and neck cancers (SAS and FaDu) and coloncancer cells (HCT-116 and HT29) it was shown the expression of number genes of endoplasmic reticulum stress (ER), which are also involved in hypoxia cell response, such as VEGF, ATF4, CHOP, GRP78. Deficiency of leucine, lysine and methionine, respectively, led to similar changes in gene's expression. It was revealed that arginine depletion had no effect on expression of the HIF-1 α transcription factor, but induced the accumulation of VEGF-A transcript in the analyzed cell lines, such as SAS, HCT-116 and HT29. Analysis of HCT-116 and HT29 multicellular spheroids, showed the increasing of the amount of HIF-1 α protein under arginine depletion in a spheroids with diameter of 400 μ m, which is a sign of hypoxia. In HT29 spheroids with sizes reaching to 650 μ m, the inhibition of mTOR and MAPK signaling pathways, development of ER stress and activation of the apoptosis were observed. We have not detected the impact of hypoxia inducer CoCl₂ in concentrations of 0.1 and 0.2 mM on proliferation of HCT-116 and HT29 cells, incubated both in nutrient-rich and arginine-deficient conditions. It was studied the status of key regulators of energy balance in cells such as AMPK

та S6 proteins, which are responsible for reduction of translation and stop the proliferation in tumor cells upon arginine deficiency. Usage the antidiabetic drug metformine, the AMPK inductor, resulted to activation of p38 MAPK, AMPK, S6 and stop the proliferation of cancer cells under nutrient-rich conditions but the cumulative effect on the viability of tumor cells using metformin upon arginine-depleted condition, we have not found.

Індекс УДК: 579.61/.62, 579.61+579.25+616-006

Коди тематичних рубрик: 34.27.29

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Сибірний Андрій Андрійович

Науковий ступінь:

Вчене звання:

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Нові підходи до лікування злоякісних новоутворень in vitro та in vivo на основі рекомбінантних ензимів та фармацевтичних засобів, що вибірково впливають на енергетичний метаболізм пухлин.

Назва НТП англійською: New approaches to treatment of malignant tumors in vitro and in vivo based on recombinant enzymes and drugs which selectively affecting the energy metabolism of tumors.

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати:

Галузь застосування: 85.14.0

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Проведено порівняльний аналіз впливу голодування за аргініном та іншими амінокислотами на експресію генів, що індуюються за умов гіпоксії на різних моделях пухлинних клітин. Встановлено, що дефіцит аргініну впливає на функціонування сигнальних білків, таких як AMPK та S6, від яких залежить підтримання енергетичного гомеостазу в клітинах, наслідком чого є зниження трансляції та зупинка проліферації пухлинних клітин. Для комбінованої терапії пухлин на основі голодування за аргініном використано індуктор AMPK шляху антидіабетичний препарат метформін, який викликає зупинку клітинного циклу, активацію стресу ER та апоптоз. Однак, кумулятивного ефекту на життєздатність пухлинних клітин при використанні метформіну в аргінін-дефіцитному середовищі нами не виявлено.

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: не визначені

Закінчення етапу:

Споживачі продукції: медичні заклади

Перспективні ринки: Україна та глобальний ринок

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. Bobak Ya., Kurlishchuk Yu., Vynnytska-Myronovska B., Grydzuk O., Shuvayeva G., Redowicz MJ., Kunz-Schughart L., Stasyk O. Arginine deprivation induces endoplasmic reticulum stress in human solid cancer cells //The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.- 2015. -V.70. - P. 29-38 (IF-4,046) 2. Stasyk O., Boretsky Yu., Gonchar M., Sibirny A. Recombinant arginine-degrading enzymes in metabolic anticancer therapy and bioanalytics //Cell Biology International. - 2015. - V.39. - Is.3. - P. 246-252 (IF - 1.933)

X. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Сибірний Андрій Андрійович

Перелік осіб-виконавців

Барська М.Л.

Бобак Я.П.

Вовк О.І.

Карацай О.В.

Курліщук Ю.В.

Маєвська О.М.

Сенчук О.Ю.

Сибірна Н.О.

Стасик О.В.

Стасик О.Г.

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Телефон

Реєстратор

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

