Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0419U003158

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 01-07-2019

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Горак Ірина Романівна
2. Горак Ірина Романівна

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.04

Назва наукової спеціальності: Біохімія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 24-06-2019

Спеціальність за освітою: Біологія

Місце роботи здобувача: Інститут біохімії ім. О.В.Паладіна Національної Академії Наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, 9, м. Київ, Київ, 01030, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.240.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут біохімії ім. О.В.Паладіна Національної Академії Наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, 9, м. Київ, Київ, 01030, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут біохімії ім. О.В.Паладіна Національної Академії Наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, 9, м. Київ, Київ, 01030, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.27.31

Тема дисертації:

1. Роль адаптерного протеїну Ruk/CIN85 у контролі міграції й інвазії пухлинних клітин in vitro та in vivo

2. Role of adaptor protein Ruk/CIN85 in the control of migration and invasion of cancer cells in vitro and in vivo

Реферат/анотація:

1. Дисертаційна робота присвячена дослідженню молекулярних механізмів, залежних від адаптерного протеїну Ruk/CIN85, що забезпечують контроль процесів міграції й інвазії пухлинних клітин на моделях in vitro та in vivo. Було одержано сублінії клітин аденокарциноми грудної залози миші лінії 4T1 зі стабільною надекспресією та пригніченою експресією адаптерного протеїну Ruk/CIN85. Продемонстровано, що надекспресія адаптерного протеїну Ruk/CIN85 у клітинах лінії 4T1 супроводжується зниженням їх проліферативного потенціалу та адгезивності й посиленням рухливості та інвазивності in vitro, тоді як пригнічення експресії Ruk/CIN85 у клітинах лінії 4T1 спричиняє протилежно скеровані ефекти. Вперше охарактеризовано зміни транскриптому пухлинних клітин з різними рівнями експресії цього адаптера і виявлено, що Ruk/CIN85 модулює експресію низки генів, залучених до процесів міграції та інвазії, в тому числі віментину, Е-кадгерину, транскрипційних факторів Twist1, Snai1, Zeb1/2, матриксних металопротеїназ

MMP-2, MMP-9, факторів репрограмування Klf4, Oct4, Nanog. Вперше показано, що рівень експресії Ruk/CIN85 негативно корелює з активністю матриксних металопротеїназ MMP-2 і MMP-9. Активація цих металопротеїназ супроводжується пригніченням інвазивності клітин лінії 4T1 з пригніченою експресією Ruk/CIN85, ймовірно, за рахунок продукування ангіостатинів. Виявлено ознаки амебоїдного типу міграції у клітин 4T1 з надекспресією Ruk/CIN85: пригнічення перицелюлярного протеолізу, округла форма клітин, наявність кортикального актинового кільця та вип'ячувань мембрани, підвищена активність і експресія лізилоксидази. Встановлено, що клітини лінії 4T1 з надекспресією Ruk/CIN85 характеризуються посиленням прояву ознак ракових стовбурових клітин, таких як здатність до росту в неприкріпленому стані та самовідтворення, експресія специфічних поверхневих маркерів, підвищена резистентність до доксорубіцину. Надекспресія Ruk/CIN85 у клітинах лінії 4T1 супроводжується посиленням їх здатності до екстравазування та метастазування в легені, тоді як down-регулювання Ruk/CIN85, навпаки, веде до практично повного пригнічення цих процесів. Встановлено, що в легеневих метастазах Ruk/CIN85 індукує мезенхімно-епітелійний перехід, асоційований з посиленням проліферативної активності пухлинних клітин. Одержані результати свідчать про те, що клітини з надекспресією Ruk/CIN85 характеризуються підвищеною епітелійно-мезенхімною/мезенхімно-амебоїдною пластичністю, яка й лежить в основі посиленої інвазивності й метастазування, тоді як клітини 4T1 з пригніченням Ruk/CIN85 втрачають пластичність і перебувають у гомогенному епітелійному стані.

2. This PhD thesis is aimed to investigate molecular mechanisms dependent on adaptor protein Ruk/CIN85 that control migration and invasion of cancer cells in vitro and in vivo. Murine breast adenocarcinoma 4T1 cells sublines with stable overexpression or knockdown of Ruk/CIN85 were generated. It was demonstrated that Ruk/CIN85 overexpression in sublines of 4T1 cells is accompanied by decreased proliferative potential and adhesiveness as well as increased motility and invasiveness in vitro, while Ruk/CIN85 downregulation leads to opposite effects. For the first time transcriptome analysis of cancer cells with different Ruk/CIN85 expression levels was performed. It revealed that adaptor protein Ruk/CIN85 modulates the expression of a number of genes involved in cancer cells migration and invasion, including transcription factors Twist1, Snai1, Zeb1/2, matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, reprogramming factors Klf4, Oct4, Nanog. Ruk/CIN85 expression level in 4T1 cells correlates negatively with MMP-2 and MMP-9 activities. Activation of these enzymes inhibits invasion of Ruk/CIN85-downregulated cells via angiostatin production. The features of amoeboid-like motility in Ruk/CIN85-overexpressing 4T1 cells such as abrogated pericellular proteolysis, rounded cell shape, presense of cortical actin ring and membrane blebs, increased lysyl oxydase expression and activity were found. Ruk/CIN85 overexpression in 4T1 cells was demonstrated to potentiate cancer stem cells properties, such as anchorage-independent growth, self-renewal, expression of specific surface markers, doxorubicin resistance. It was found that overexpression of adaptor protein Ruk/CIN85 in 4T1 cells is accompanied by elevated extravasation and lung metastasis, while Ruk/CIN85 knockdown results in considerable quenching of metastatic potential. In the pulmonary metastases Ruk/CIN85 induces mesenchymal-epithelial transition, associated with enhanced proliferative activity of cancer cells. The data obtained indicate that Ruk/CIN85-overexpressing 4T1 cells are characterized by potentiation of epithelial-mesenchymal/mesenchymal-amoeboid plasticity, underlying increased cancer cells invasion and metastasis. Ruk/CIN85-downregulated cells lack such plasticity and acquire homogenous epithelial-like state.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Дробот Людмила Борисівна

2. Drobot Liudmyla B.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Риндич Алла Володимирівна

2. Rynditch Alla V.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гарманчук Людмила Василівна

2. Garmanhuk Ludmila V.

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Костерін Сергій Олексійович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Костерін Сергій Олексійович
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Т.А.