

Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0225U003730

Державний реєстраційний номер: 0124U003513

Відкрита

Дата реєстрації: 09-08-2025



1. Етапи виконання

Номер етапу: 1

Назва етапу: Дослідження низхідних сигнальних шляхів p53 та індукції ER стресу за дії тіосемікарбазонів COTI-2, COTI-NMe2 та KP1550 у злоякісних клітинах з різним функціональним станом TP53

Початок етапу: 05-2024

Закінчення етапу: 12-2024

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

2. Виконавець

Назва організації: Інститут біології клітини Національної академії наук України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 25255758

Підпорядкованість: Національна академія наук України

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

Телефон: 380322612108

Телефон: 380322728508

Телефон: 380322740363

E-mail: institut@biochem.lviv.ua

3. Власник результатів НДДКР (продукції)

Назва організації: Міністерство освіти і науки України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 38621185

Адреса: проспект Берестейський, буд. 10, м. Київ, 01135, Україна

Підпорядкованість: Кабінет Міністрів України

Телефон: 380444813221

E-mail: mon@mon.gov.ua

WWW: <https://mon.gov.ua/ua>

Назва організації: Інститут біології клітини Національної академії наук України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 25255758

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

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Телефон: 380322612108

Телефон: 380322728508

Телефон: 380322740363

E-mail: institut@biochem.lviv.ua

4. Джерела та напрями фінансування

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

КПКВК: 2201380

Напрямок фінансування: 2.5 - програми і проекти у сфері міжнародного науково-технічного співробітництва

Джерела фінансування

Джерело фінансування: 7713 - кошти держбюджету

Фактичний обсяг фінансування за звітний етап: 199.000 тис. грн.

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

Подвійна дія на специфічні вразливості злоякісних клітин новими похідними тіосемікарбазону

Назва роботи (англ)

Dual targeting of tumor-specific vulnerabilities by novel thiosemicarbazone derivatives

Реферат (укр)

Досліджено часо-залежні зміни у експресії білків, залучених у ЕР стресі та апоптозі, у злоякісних клітинах раку прямої кишки з різним статусом TP53 за дії новітніх п-N-гетероциклічних похідних тіосемікарбазонів. Продемонстровано, що базовим механізмом дії цих сполук є стрес ендоплазматичного ретикулуму, що проявляється за ранньою активацією фосфорильованої форми кінази ERK 1/2 уже на 6-у годину, та транскрипційного фактора eIF2a – на 12-у годину. Цей процес супроводжувався різким зростанням експресії білка-регулятора клітинного циклу p21Waf1/Cip1 вже на 6-у годину дії усіх досліджуваних речовин, що вказує на зупинку клітин у фазі G1 клітинного циклу. Нами не було виявлено змін у експресії білка Вах, тоді як незначне розщеплення білка PARP-1 проявлялося аж на 24 годину дії досліджуваних речовин. Все це вказує на слабку індукцію апоптозу низькими дозами тіосемікарбазонів у злоякісних клітинах. За допомогою флуоресцентної мікроскопії було виявлено масову вакуолізацію цитозолу клітин-мішеней за дії цих сполук, що є типовою ознакою ще однієї форми клітинної загибелі – параптозу. Цей процес відбувався незалежно від статусу TP53 у досліджуваних клітинних лініях. Подальше збільшення концентрацій досліджуваних тіосемікарбазонів з 10 до 25 мкМ суттєво змінювало їх механізм дії. При цьому спостерігалось різке часо-залежне зростання продукції білка p53, яке було особливо вираженим у злоякісних клітинах з мутаціями цього гену. Цей феномен супроводжувався зниженням експресії безпосередньої мішені p53 – білка p21Waf1/Cip1, та ранньою появою розщепленої форми білка PARP-1 вже на 6-у годину дії у клітинах з мутаціями TP53, що є типовою ознакою переходу клітини від зупинки клітинного циклу до апоптозу. Це вказує на «перемикання» між ЕР стресом і апоптозом за дії високих доз досліджуваних тіосемікарбазонів завдяки функціональній реактивації ними мутантної форми білка p53.

Реферат (англ)

Time-dependent changes in expression of proteins involved in ER stress and apoptosis in colon cancer cells with different TP53 status under the action of novel α -N-heterocyclic thiocarbazone derivatives were investigated. It was demonstrated that basic mechanism of action of these compounds is endoplasmic reticulum stress, manifested by the early activation of the phosphorylated form of ERK 1/2 kinase already at 6 hours and the transcription factor eIF2a at 12 hours. This process was accompanied by a sharp increase in the expression of the cell cycle regulator protein p21Waf1/Cip1 already at the 6h timepoint, indicating cell growth arrest in the G1 phase of the cell cycle. We did not detect any changes in the expression of the Bax protein, while a slight cleavage of the PARP-1 protein was observed only at 24 hours of exposure to the studied substances. All this indicates a weak induction of apoptosis by low doses of thiosemicarbazones in tumor cells. Fluorescence microscopy revealed massive vacuolization of the cytosol of target cells under the action of these compounds, which is a typical sign of another form of cell death – paraptosis. This process occurred regardless of the TP53 status in the studied cell lines. A further increase in the concentrations of thiocarbazones from 10 to 25 μ M significantly changed their mode of action. We observed a sharp time-dependent increase in p53 protein level, which was particularly pronounced in tumor cells with TP53 mutations. This phenomenon was accompanied by a decrease in the expression of the direct target of p53 – the p21Waf1/Cip1 protein, and the early appearance of the cleaved form of the PARP-1 protein as early as the 6h in cells with TP53 mutations, which is a typical sign of the transition of the cell from cell cycle arrest to apoptosis. This indicates a “switch” between ER stress and apoptosis under the action of high doses of the studied thiocarbazones due to functional reactivation of mutant form of p53 protein.

Індекс УДК: 577.2:616-006

Коди тематичних рубрик НТІ: 34.15.51

6. Науково-технічна продукція (НТП)

НТП 1

Назва продукції (укр): Протоколи досліджень механізмів протипухлинної активності новітніх тіосемікарбазонів

Назва продукції (англ): Protocols of studies on the mechanisms of antitumor activity of the novel thiosemicarbazones

Очікувані результати: Методичні документи

Галузь застосування: експериментальна онкологія, фармакологія

Опис продукції (укр): Результати досліджень сигнальних шляхів ЕР стресу і апоптозу (Вестерн-блот аналіз, флуоресцентна мікроскопія) у злоякісних клітинах з різним статусом TP53 за дії новітніх похідних тіосемікарбазонів

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

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Не впроваджено

Строки впровадження:

Виробник продукції: Інститут біології клітини НАН України

Споживачі продукції: фармацевтичні компанії, установи МОЗ України

Перспективні ринки: Україна, ЄС

Права інтелектуальної власності: «Ноу-хау»

Форми та умови передачі продукції: Продаж «Ноу-хау», Навчання персоналу, Спільні НДДКР

7. Бібліографічний опис

Klishch M., Skorokhyd N., Panchuk R., Stoika R. Biochemical and cellular mechanisms of immunogenic cell death // Ukr. Biochem. J. 2024. – Vol. 96, N 6. – P. 5-16. <https://doi.org/10.15407/ubj96.06.005>

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 12

Мова звіту: Українська

Кількість файлів у звіті: 1

9. Заключні відомості

Перелік осіб-виконавців

Панчук Ростислав Русланович (д. б. н.)

Скорохід Надія Романівна (д.філософ)

Керівник організації:

Сибірний Андрій Андрійович (д. б. н., академік НАН України)

Керівники роботи:

Стойка Ростислав Степанович (д.б.н., професор, член-кор.)

**Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрІНТЕІ**



Юрченко Т.А.