

MOLEKULÁRNA CYTOLÓGIA

Využitie nanočastíc na báze uhlíka vo fotodynamickej terapii s hypericínom

školiť: prof. RNDr. Peter Fedoročko, CSc.

konzultant: RNDr. Rastislav Jendželovský, PhD.

forma štúdia: denná

Anotácia: Nanočastice sú pre svoje zaujímavé vlastnosti a možné využitie v onkológii predmetom intenzívneho vedeckého skúmania. Účinnosť niektorých protinádorových liekov môže byť ovplyvnená zníženou rozpustnosťou vo vodnom prostredí, slabou priepustnosťou do buniek a vysokým efluxom z buniek. Z tohto dôvodu už boli v praxi testované rôzne typy nanonosičov liečiv (napr. lipozómy, polymérne micely, dendriméry, superparamagnetické kryštály oxidu železa a koloidné zlato) s cieľom zvýšiť selektivitu liečiva a minimalizovať tak vedľajšie účinky protinádorových liečiv. Vhodným subjektom do kombinácie s nanočasticami sa ukazuje byť hypericín, prírodný fotosenzibilizátor vyznačujúci sa vysokou produkciou kyslíkových radikálov, avšak vďaka svojej hydrofóbnosti aj zníženou systémovou dostupnosťou. Cieľom dizertačnej práce bude zistiť, či je aplikácia nanočastíc na báze uhlíka pre zdravú bunku bezpečná a ako dokáže použitie nanotechnológie ovplyvniť množstvo hypericínu a účinok fotodynamickej terapie v nádorových bunkách a mikronádoroch.

Hlavnou náplňou práce doktoranda bude:

kultivácia nádorových bunkových línií

ex ovo kultivácia embryí prepelice japonskej (*Coturnix japonica*)

príprava solídnych mikronádorov na CAM

analýza vplyvu nanočastíc na vybrané fyziologické parametre fibroblastov a CAM membrány

analýza vplyvu nanočastíc na vybrané fyziologické parametre nádorových buniek

identifikácia schopnosti nanočastíc viazať hypericín a ovplyvňovať jeho prenos do buniek

analýza obsahu hypericínu v nádorových bunkách a bunkách mikronádorov s využitím metód prietokovej cytometrie a konfokálnej mikroskopie

analýza vplyvu kombinovaného účinku nanočastíc a fotoaktivovaného hypericínu na vybrané fyziologické parametre nádorových buniek

Literatúra:

Sharma K. S., Chiang Y. L., Hamblin R. M. Photodynamic therapy with fullerenes in vivo: reality or a dream? *Nanomedicine* (Lond.), 2011, vol. 6, p. 1813-1825.

Huang Y-Y., Sharma K. S., Dai T., Chung H., Yaroslavsky A., Garcia-Diaz M., Chang J., Chiang Y. L., Hamblin R. M. Can nanotechnology potentiate photodynamic therapy? *Nanotechnology Reviews*, 2012, vol. 1, p. 111-146.

Gurunathan S., Kang M-H., Qasim M., Kim J-H. Nanoparticle-Mediated Combination Therapy: Two-in-One Approach for Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, 3264, p. 1-37.

Jendželovská Z., Jendželovský R., Kuchárová B., Fedoročko P. Hypericin in the light and in the dark: two sides of the same coin. *Frontiers in Plant Science*, 2016, vol. 7, p. 1-20.

Jendželovský R., Jendželovská Z., Kuchárová B., Fedoročko P. Breast cancer resistance protein is the enemy of hypericin accumulation and toxicity of hypericin-mediated photodynamic therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2019, 109, p. 2173-2181.

Majerník M., Jendželovský R., Babinčák M., Košuth J., Ševc J., Gombalová T. Z., Jendželovská Z., Buríková M., Fedoročko P. Novel insights into the effect of hyperforin and photodynamic therapy with hypericin on chosen angiogenic factors in colorectal micro-tumors created on chorioallantoic membrane. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, 3004, p. 1-24.

Prezenzitizácia nádorových buniek aktiváciou receptora smrti

školiteľ: prof. RNDr. Peter Fedoročko, CSc.

konzultant: RNDr. Rastislav Jendželovský, PhD.

forma štúdia: denná

Anotácia: Skyrín je pravdepodobným prekursorom v syntéze hypericínu. Na základe podobnosti v chemickej štruktúre existuje predpoklad, že by podobne ako fotoaktivovaný hypericín mohol inhibovať proliferáciu nádorových buniek a indukovať bunkovú smrť. Z našich predbežných výsledkov vyplýva, že skyrín popri svojej antiproliferačnej aktivite indukuje expresiu receptora smrti DR5 nielen za normoxických, ale aj za hypoxických podmienok. Cieľom dizertačnej práce bude preto overiť potenciál skyrínu aktivovať vonkajšiu receptorovú dráhu apoptózy a využiť ho v prospech následne aplikovaného experimentálneho protinádorového postupu.

Hlavnou náplňou práce doktoranda bude:

kultivácia nádorových bunkových línií

ex ovo kultivácia embryí prepelice japonskej (*Coturnix japonica*)

príprava solídnych mikronádorov na CAM

stanovenie hladiny mRNA a proteínov zapojených do vonkajšej receptorovej dráhy apoptózy

analýza vplyvu aktivácie DR5 na vybrané fyziologické parametre fibroblastov a cievy CAM

analýza vplyvu aktivácie DR5 a následne aplikovaných potenciálnych protinádorových postupov (TRAIL, resveratrol, sulforaphane) na proliferáciu a indukciu bunkovej smrti nádorových buniek a buniek mikronádorov CAM s využitím metód prietokovej cytometrie a konfokálnej mikroskopie

Literatúra:

Elrod H. A., Sun S. Y. Modulation of death receptors by cancer therapeutic agents. *Cancer Biol Ther*, 2008, vol. 7, p. 163-173.

Koul M., Meena S., Kumar A., Sharma P. R., Singamaneni V., Riyaz-Ul-Hassan S., Hamid A., Chaubey A., Prabhakar A., Gupta P., Singh S. Secondary Metabolites from Endophytic Fungus *Penicillium pinophilum* Induce ROS-Mediated Apoptosis through Mitochondrial Pathway in Pancreatic Cancer Cells. *Planta Medica*, 2016, vol. 82, p. 344-355.

Wang C., Jin Q., Yang S., Zhang D., Wang Q., Li J., Song S., Sun Z., Ni Y., Zhang J., Yin Z. Synthesis and Evaluation of ¹³¹I-Skyrin as a Necrosis Avid Agent for Potential Targeted Radionuclide Therapy of Solid Tumors. *Molecular Pharmaceutics*, 2016, vol. 13, p. 180-189.

Majerník M., Jendželovský R., Babinčák M., Košuth J., Ševc J., Gombalová T. Z., Jendželovská Z., Buríková M., Fedoročko P. Novel insights into the effect of hyperforin and photodynamic therapy with hypericin on chosen angiogenic factors in colorectal micro-tumors created on chorioallantoic membrane. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, 3004, p. 1-24.

Úloha extracelulárnej matrix (ECM) pri tvorbe mikroprostredia v subependýmovej oblasti miechy potkana počas vývoja

školiteľ: doc. RNDr. Zuzana Daxnerová, CSc.

forma štúdia: denná

Anotácia: Cieľom práce je odhaliť zmeny v extracelulárnej matrix a jej úlohu v subependýmovej oblasti miechy potkana počas perinatálneho vývoja CNS pomocou molekulárnych metód a na ultraštruktúrálnej úrovni.