

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Prof. RNDr. Pavol Miškovský, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: APVV-20-036104
Názov projektu: Fotodynamická terapia rakoviny v kontexte nových poznatkov na molekulovej úrovni: Mechanizmus protinádorovej aktivity fotoaktívnych hydroxychinónov	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Prírodovedecká fakulta, Univerzita P. J. Šafárika, Košice
	Medzinárodné laserové centrum, Bratislava
	Klinika TBC a respiračných chorôb, FNLP, Košice
	Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, UK Bratislava
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	BioMoCeTi, Université Paris VI, Francúzsko
	Department of Physical Chemistry, Iowa State University, Ames, USA
	CBM CNRS Orleans, Francúzsko,

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	0
--	---

Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	Kocanova, S., P. Miskovsky, T. Hornakova, J. Hritz, D. Jancura, D. Chorvat Jr., A. Mateasik, J. Ulicny, M. Refregiers and J.-C. Maurizot (2006) Characterization of the interaction of hypericin with protein kinase C in U-87 MG human glioma cells. <i>Photochem. Photobiol.</i> 82(3) , 720-728, 2006
	S. Kascakova, M. Refregiers, D. Jancura, F. Sureau, J.-C. Maurizot and P. Miskovsky Fluorescence Spectroscopic Study of Hypericin-photosensitized Oxidation of Low-density Lipoproteins <i>Photochemistry and Photobiology</i> 81/6, 1395 (2005)
	S. Kascakova, Z. Nadova, A. Mateasik, J. Mikes, V. Huntosova, M. Refregiers, F. Sureau, J. C. Maurizot, P. Miskovsky and D. Jancura; High Level of Low-Density Lipoprotein Receptors Enhance Hypericin Uptake by U-87 MG Cells in the Presence of <i>Photochem. Photobiol.</i> 84, 120-127, 2008
	P. Mukherjee, R. Adhikary, M. Halder, J. W. Petrich, and Pavol Miskovsky Accumulation and Interaction of Hypericin in Low Density Lipoprotein (LDL): A Photophysical Study, <i>Photochem. Photobiol.</i> 83, v tlači 2008 (on line publikácia 2007 Published article online: 16-Nov-2007, doi: 10.1111/j.1751-1097.2007.00234.x)
	T. Tokár, J. Uličný: Simple extensible model of caspase activation, <i>Journal Biol. Chem.</i> zaslané 2007

V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:	Výsledky projektu sa v strednodobom výhlade môžu uplatniť vo zvýšení účinnosti (predovšetkým selektivite) liečby nádorových ochorení.
---	---

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas ku zverejneniu údajov v nej uvedených.

Podpis riešiteľa:

Dátum: .29. 1. 2008....

Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo: APVV-20-036104

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

V projekte bolo ukázané, že:

- ✓ LDL ako transportná molekula je schopná naakumulovať stovky molekúl hypericínu (Hyp)
- ✓ Hyp sa do pomeru 30:1 (Hyp/LDL) nachádza v LDL v monoménej a teda biologicky aktívnej forme
- ✓ Hyp naviazany na LDL vo vysokej koncentrácii sa dostáva vo väčšom množstve do nádorových buniek ako v prípade jeho jednoduchej difúzie cez membránu
- ✓ zvýšenie expresie LDL receptorov nádorových buniek vedie k zvýšiemu záchytu Hyp v nádorových bunkách (pre LDL transportný systém).
- ✓ Pre LDL transportný systém dochádza k zmene vnútrobunkovej lokalizácie Hyp. Ten sa preferenčne viaže na lysosomy.
- ✓ Hyp fotoaktiváciou inhibuje PKC, čo môže byť jeden z mechanizmov indukcie apoptózy

Zaviedli sme jednoduchý rozšíriteľný prediktívny model aktivácie kaspázovej kaskády ako spoločného bodu ku ktorému konvergujú ako extracelulárne tak aj intracelulárne vetvy apoptózy. Tento model, založený na experimentálnych dátach z HeLa buniek korektné reprodukuje charakteristické črty dynamiky kaspázovej kaskády a tvorí základ pre ďalšiu prácu zameranú na špecifické rozšírenie modelu smerom k dráham aktivovaným fotooxidatívnym stresom.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

In the project it was shown, that:

- ✓ LDL as transport molecule is capable to be preloaded by hundreds of hypericin (Hyp) molecules
- ✓ up to the ratio 30:1 (Hyp:LDL), Hyp is bounded to LDL as monomer, it means biologically active molecule
- ✓ Hyp in the complex with LDL (for the high Hyp/LDL ratio) is accumulated in higher amount in the cancer cells as in the case of simple diffusion thru cell membrane
- ✓ increasing of the LDL receptors expression at the surface of cancer cells, leads to a higher Hyp targeting to these cells (for LDL delivery system)
- ✓ for the LDL delivery system a lysosomal localization of Hyp is observed
- ✓ Hyp photoactivation leads to the PKC inhibition, which could be one of the mechanisms of the apoptosis initialization

We introduced a simple and extensible quantitative model of caspase activation process as a point of convergence of both intracellular and extra-cellular stimulation. This model based on experimental date from HeLa cells reproduces correctly characteristic futures of the caspase cascade dynamics. The model forms a basis for the next work focused on its generalization towards the description of signaling cell pathways modified by photo-oxidative stress

Podpis riešiteľa: