

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0040-10**  
**Hypericín: biotechnológia, signalóm, fotodynamická terapia**

Zodpovedný riešiteľ **prof. RNDr. Peter Fedoročko, CSc.**  
Príjemca **Univerzita P.J. Šafárika v Košiciach**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Univerzita P.J. Šafárika v Košiciach, Prírodovedecká fakulta
2. Univerzita Komenského, Bratislava, Prírodovedecká fakulta
3. Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava
- 4.
- 5.

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Leibniz Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research, Gatersleben, Germany
2. Adam Mickiewicz University, Poznan, Poland
3. Technical University, Dortmund, Germany

### Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

### Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Košuth J., Hrehorová D., Jaskolski M., Čellárová E.: Stress-induced expression and structure of the putative gene hyp-1 for hypericin biosynthesis. Plant Cell Tiss. Org. Cult. 114, 207-216, 2013
2. Skyba M., Petijová L., Košuth J., Petrova Koleva D., Gancheva Ganeva Ts., Kapchina-Toteva V., Čellárová E.: Oxidative stress and antioxidant response in Hypericum perforatum L. plants subjected to low temperature treatment. J. Plant Physiol. 169, 955-964, 2012
3. Mikešová L., Mikeš J., Valeková B., Gyurászová K., Čulka L., Vargová J., Koval' J., Fedoročko P.: Conjunction of glutathione level, NAD(P)H/FAD redox potential and hypericin content as a potential factor affecting colon cancer cells-resistance to photodynamic therapy with hypericin. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 10, 470-483, 2013

4. Šemeláková M., Mikeš J., Jendželovský R., Fedoročko P.: The pro-apoptotic and anti-invasive effects of hypericin-mediated photodynamic therapy are enhanced by hyperforin or aristoforin in HT-29 colon adenocarcinoma cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 117: 115-125, 2012

5. Jendželovská Z., Jendželovský R., Hilovská L., Kovaľ J., Mikeš J., Fedoročko P.: Single pre-treatment with hypericin, a St. John's wort secondary metabolite, attenuates cisplatin- and mitoxantrone-induced cell death in A2780, A2780cis and HL-60 cells. *Toxicology in Vitro* 28, 1259-1273, 2014

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

V biotechnológii a fotodynamickéj terapii a diagnostike nádorov.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku** (max. 20 riadkov)

V rámci riešenia projektu sa dosiahli originálne výsledky v oblasti regulácie organogenézy dosiaľ neštudovaných zástupcov rodu *Hypericum* v podmienkach in vitro, stimulácie sekundárneho metabolizmu pomocou biotických a abiotických elicítov a optimalizácie heterológnych transformačných systémov na validáciu kandidátnych génov biosyntézy profilujúcich bioaktívnych látok z vybraných zástupcov rodu *Hypericum*. Tieto výsledky sú základom pre novú stratégiu výskumu genetickej a epigenetickej regulácie ich biosyntézy.

Otestovali sme potenciálny genotoxický/antigenotoxický účinok fotoaktivovaného hypericínu a jeho prekursora emodínu. Potvrdili sme genotoxický účinok fotoaktivovaného hypericínu na ľudské lymfocyty. V prípade emodínu sme genotoxický účinok pozorovali nielen u fotoaktivovaného, ale aj u nefotoaktivovaného emodínu. Amesov test odhalil mutagénny účinok emodínu pri všetkých testovaných kmeňoch. V prípade nefotoaktivovaného ani fotoaktivovaného hypericínu sme nezaznamenali mutagénny účinok.

Štúdium mechanizmov vzniku liekových interakcií v nádorových bunkách poukázalo na negatívny dôsledok kombinácie chemoterapeutík s hypericínom prostredníctvom modulácie ABC transportných proteínov. Výskum protinádorových účinkov fotodynamickéj terapie s hypericínom rozšíril poznatky v danej oblasti na niekoľkých úrovniach. Bol objasnený mechanizmus bunkovej smrti indukovanej svetlom aktivovaným hypericínom z hľadiska nekaspázových molekúl, redoxného stavu bunky a tiež ABC transportérov. Okrem toho bol odhalený protinádorový účinok kombinácií viacerých látok s fotoaktívnym hypericínom.

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku** (max. 20 riadkov)

Original results in the field of regulation of organogenesis in vitro in some representatives of the genus *Hypericum*, stimulation of secondary metabolism by biotic and abiotic elicitors and optimisation of heterologous transformation systems for validation of candidate genes involved in biosynthesis of profiling secondary metabolites in *Hypericum* spp. were achieved. These results form basis for new research strategy of genetic and epigenetic regulation of their biosynthesis.

We tested potential genotoxic/antigenotoxic effects photoactivated hypericin and its precursor emodin. Genotoxic effect of photoactivated hypericin on human lymphocytes was proved. Genotoxic effect was confirmed also for both photoactivated and non-photoactivated emodin. Ames test revealed mutagenic effect of emodin for all strains tested. Mutagenic effect was observed neither for non-photoactivated nor photoactivated hypericin.

The study of mechanisms of drug interactions revealed the negative impact of combination of chemotherapeutic drugs and hypericin mediated by modulation of ABC transporters. Our research also contributes to better understanding of anticancer action of hypericin-mediated photodynamic therapy. The role of caspase independent cell death, redox state and ABC transporters in response of cancer cell to activated hypericin was clarified. Moreover, the

anticancer activity of several drug combinations was revealed.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

**Zodpovedný riešiteľ**

prof. RNDr. Peter Fedoročko, CSc.

V Košiciach 11. 11. 2014

**Štatutárny zástupca príjemcu**

prof. MUDr. Ladislav Mirossay, DrSc.

V Košiciach 11. 11. 2014

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu