

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-14-0154****Transkriptóm, metabolóm a signalóm bioaktívnych látok s protinádorovým účinkom v rode *Hypericum***Zodpovedný riešiteľ **prof. RNDr. Eva Čellárová, DrSc.**Príjemca **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach - Prírodovedecká fakulta**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach, Prírodovedecká fakulta, Ústav biologických a ekologických vied, Katedra genetiky

Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra genetiky

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

Technická univerzita v Dortmunde, Nemecko

Biofyzikálny ústav AV ČR v Brne, Česká republika

Ústav bioorganickej chémie Poľskej akadémie vied v Poznani, Poľsko

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

Žiadne.

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

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. In *Biomed Pharmacother.*, 2019, 109:2173-2181. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.084.Majerník, M., Jendželovský, R., Babinčák M., Košuth J., Ševc, J., Tonelli Gombalová 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 microtumors created on chorioallantoic membrane. In *Int J Mol Sci.*, 2019, 20:3004. doi:10.3390/ijms20123004Bálintová, M., Bruňáková K., Petijová L., Čellárová E.: Targeted metabolomics profiling reveals interspecific variation in the genus *Hypericum* in response to biotic elicitors. In *Plant Physiol. Bioch.* 2019, 135: 348-358. doi: 10.1016/j.plaphy.2018.12.024Kimáková, K; Kimáková, A; Idkowiak, J; Stobiecki, M; Rodziewicz, P; Marczak, L; Čellárová, E: Phenotyping the genus *Hypericum* by secondary metabolite profiling: emodin vs. skyrin, two possible key intermediates in hypericin biosynthesis. In *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2018, 410:7689–7699. DOI: 10.1007/s00216-018-1384-0Kimáková, K; Petijová, L; Bruňáková, K; Čellárová, E: Relation between hypericin content and morphometric leaf parameters in *Hypericum* spp.: A case of cubic degree polynomial

function. In *Plant Science*, 2018, 271:94-99. DOI: 10.1016/j.plantsci.2018.03.019

Henzelyová, J; Čellárová, E: Modulation of naphthodianthrone biosynthesis in hairy root-derived *Hypericum tomentosum* regenerants. In *Acta Physiologiae Plantarum*, 2018, 40:82. DOI: 10.1007/s11738-018-2664-1

Šemeláková, M; Sačková, V; Fedoročko, P: The potential of hypericin and hyperforin for antiadhesion therapy to prevent metastasis of parental and oxaliplatin-resistant human adenocarcinoma cells (HT-29). In *Anti-Cancer Drugs*, 2018, 29:983-994. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000676

Vargová, J; Mikeš, J; Jendželovský, R; Mikešová, L; Kuchárová, B; Čulka, L; Fedr, R; Remšík, J; Souček, K; Kozubík, A; Fedoročko, P: Hypericin affects cancer side populations via competitive inhibition of BCRP. In *Biomed Pharmacother.*, 2018, 99:511-522. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.074.

Nigutová, K; Kusari, S; Sezgin, S; Petijová, L; Henzelyová, J; Bálintová, M; Spiteller, M; Čellárová, E: Chemometric evaluation of hypericin and related phytochemicals in 17 in vitro cultured *Hypericum* species, hairy root cultures and hairy root-derived transgenic plants. In *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2019, 71:46-57 DOI: 10.1111/jphp.12782

Durovcova, I; Spackova, J; Puskar, M; Galova, E; Sevcovicova, A.: Bisphenol A as an environmental pollutant with dual genotoxic and DNA-protective effects. In *Neuroendocrinology Letters*, 2018, 39:294-298.

Bruňáková, K., Čellárová, E.: Modulation of anthraquinones and phloroglucinols biosynthesis in *Hypericum* spp. by cryogenic treatment. In: *Journal of Biotechnology*. 2017, 251:59-67.

Nigutová, K., Kusari, S., Sezgin, S., Petijová, L., Henzelyová, J., Bálintová, M., Spiteller, M., Čellárová, E.: Chemometric evaluation of hypericin and related phytochemicals in 17 in vitro cultured *Hypericum* species, hairy root cultures and hairy root-derived transgenic plants. In: *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2017, doi: 10.1111/jphp.12782.

Imreova, P., Feruszova, J., Kyzek, S., Bodnarova, K., Zduriencikova, M., Kozics, K., Mucaji, P., Galova, E., Sevcovicova, A., Miadokova, E., Chalupa, I.: Hyperforin Exhibits Antigenotoxic Activity on Human and Bacterial Cells. *Molecules*. 2017, 22:167; doi:10.3390/molecules22010167

Halaburková, A., Jendželovský, R., Kovaľ, J., Herceg, Z., Fedoročko, P., Ghantous A.: Histone deacetylase inhibitors potentiate photodynamic therapy in colon cancer cells marked by chromatin-mediated epigenetic regulation of *cdnk1a*. In: *Clinical Epigenetics*, 2017, 9:62

Feruszová, J., Imreová, P., Bodnárová, K., Ševčovičová, A., Kyzek, S., Chalupa, I., Gálová, E., Miadoková, E. Photoactivated hypericin is not genotoxic. In *General Physiology and Biophysics*. 2016, 35:223-30.

Kucharíková, A., Kusari, S., Sezgin, S., Spiteller, M., Čellárová, E.: Occurrence and distribution of phytochemicals in the leaves of 17 in vitro cultured *Hypericum* spp. adapted to outdoor conditions In: *Frontiers in Plant Science*. 2016), 7: art.no. 1616.

Kucharíková, A., Kimáková, K., Janfelt, K., Čellárová, E.: Interspecific variation in localization of hypericins and phloroglucinols in the genus *Hypericum* as revealed by desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging In: *Physiologia Plantarum*. 2016, 157:2-12.

Soták, M., Czeranková, O., Klein, D., Jurčacková, Z., Li, L., Čellárová, E.: Comparative transcriptome reconstruction of four *Hypericum* species focused on hypericin biosynthesis. In: *Frontiers in Plant Science*. 2016, 7: art. no. 1039.

Soták, M., Czeranková, O., Klein, D., Nigutová, K., Altschied, L., Li, L., Jose, A., Syrkin Wurtele, E., Čellárová, E.: Differentially expressed genes in hypericin-containing *Hypericum perforatum* leaf tissues as revealed by de novo assembly of RNA-seq. In: *Plant Molecular Biology Reporter*. 2016, 34:1027-1041

Jendželovská, Z., Jendželovský, R., Fedoročko, P.: Hypericin in the light and in the dark: two sides of the same coin In: *Frontiers in Plant Science*, 2016, 7: art. no. 560

Šemeláková, M., Jendželovský, R., Fedoročko, P.: Drug membrane transporters and CYP3A4 are affected by hypericin, hyperforin or aristoforin in colon adenocarcinoma cells / *n*: *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2016, 81:38–47

Zubrická D., Mišianiková, A., Henzelyová, D., Valletta A., De Angelis, G., D'Auria F. D., Simonetti, G., Pasqua, G., Čellárová, E.: Bioactive xanthenes from roots, hairy roots and cell suspension cultures of some *Hypericum* species and antifungal activity against *Candida*

## Uplatnenie výsledkov projektu

Uplatnenie výsledkov projektu je v biomedicíne a v biotechnológii.

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

Komplexná metabolická a transkriptomická analýza prírodných producentov farmakodynamických látok s protinádorovým účinkom v rode *Hypericum* umožnila návrh novej alternatívnej biosynthetickej dráhy fotoaktívneho hypericínu a identifikovala množinu kandidátnych génov v biosyntéze hypericínu, hyperforínu a melatonínu. Tieto výsledky sú základom pre návrh perspektívnej biotechnologickej alternatívy produkcie týchto látok. Výskum zameraný na objasnenie mechanizmov protinádorového potenciálu hypericínu odhalil zatiaľ nepopísané vlastnosti jednak svetlom aktivovaného, ako aj neaktivovaného hypericínu pôsobiaceho samostatne, resp. s inými prírodnými látkami na viacerých experimentálnych modeloch *in vitro*. Potvrdili sme antimetastatické účinky hyperforínu a svetlom aktivovaného hypericínu, a taktiež chemosenzitizujúci a imunostimulačný efekt svetlom aktivovaného hypericínu a manumycínu A. Okrem toho sme zdokumentovali významnú úlohu proteínu BCRP v rezistencii nádorových buniek na účinok fotodynamickej terapie s hypericínom. Analýza potenciálneho genotoxického/antigenotoxického účinku nefotoaktivovaného, resp. fotoaktivovaného hypericínu, hyperforínu a manumycínu A aplikovaných samostatne alebo v kombinácii poukázali na skutočnosť, že sledované fytozlučieniny nemali genotoxický účinok. Navyše hyperforín vykazoval antiklastogénny účinok voči benzo(a)pyrénu a cis-platine. Tento poznatok je významný pre praktickú aplikáciu v medicíne, pretože hyperforín môže eliminovať účinok cytostatika cis-platiny v prípade liečby depresie onkologických pacientov.

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

Complex metabolome and transcriptome analysis of natural sources of pharmacodynamics anticancer compounds from the genus *Hypericum* led to design of new alternative biosynthetic pathway of the photoactive pigment hypericin and enabled to identify set of candidate genes in biosynthesis of hypericin, hyperforin and melatonin. These results form a basis for design of perspective biotechnological alternative of these compounds. The research aimed at determination of anticancer mechanisms of hypericin revealed an unknown properties both, the light activated and non-activated hypericin alone and/or in combination with other natural agents on several experimental *in vitro* models. We confirmed the antimetastatic potential of hyperforin and light activated hypericin, and the chemosensitising and immunostimulatory effect of light activated hypericin and manumycin A. Besides, we documented an important role of BCRP protein in resistance of cancer cells to hypericin-mediated photodynamic therapy. Experiments aimed at analysis of genotoxic/antogenotoxic effect of non-photoactivated or photoactivated hypericin, hyperforin and manumycin A applied alone or in combination showed that these phytochemicals do not have phototoxic effect. Moreover, hyperforin showed anticlastogenic effect against benzo(a)pyrene and cisplatin. This finding is very important for practical application in medicine as hyperforin can eliminate the effect of cisplatin when used as antidepressant for oncological patients.