

MOLEKULÁRNA CYTOLÓGIA

Poznámka: v čase nástupu na štúdium bude po zosúladení študijných programov tento program mať názov **Molekulárna cytológia a genetika**

Identifikácia molekulárnych mechanizmov asociovaných s indukciou vybraných angiogénnych faktorov po aplikácii fotodynamickej terapie s hypericínom v bunkách kolorektálneho karcinómu.

školiťel: prof. RNDr. Peter Fedoročko, CSc.

konzultant: RNDr. Martin Majerník, PhD.

forma štúdia: denná

Anotácia: Fotodynamická terapia (PDT) predstavuje sľubnú alternatívu ku konvenčne využívaným terapeutickým postupom ako je chemoterapia a rádioterapia. Je tomu tak hlavne preto, že väčšina fotosenzibilizátorov sa prioritne akumuluje v nádorových bunkách pričom ich celková toxicita na organizmus je nízka. Aj napriek množstvu výhod, výsledky našich analýz ako aj výsledky prezentované inými autormi poukazujú na skutočnosť, že PDT môže predstavovať impulz pre rozvoj patologickej angiogenézy v takto ovplyvnených bunkách. Samotná PDT v bunkách resp. tkanivách indukuje oxidatívny stres, čo môže byť asociované s aktiváciou hypoxiou indukovaného faktora 1 (HIF-1). V tomto kontexte, môže práve HIF-1 plniť ústrednú úlohu v zmieňovanom mechanizme indukcie angiogenézy v ovplyvnených bunkách. Cieľom dizertačnej práce bude overiť zapojenie HIF-1 a ďalších signálnych dráh (MAPK, PI3K/AKT) v indukcii angiogenézy vo vybraných nádorových bunkových líniách odvodených od kolorektálneho karcinómu.

Hlavnou náplňou práce doktoranda bude:

- kultivácia nádorových bunkových línií
- stanovenie hladiny mRNA a proteínov zapojených do regulácie vybraných rastových faktorov v bunkách ovplyvnených PDT s hypericínom (HIF-1 α , HIF-2 α , p38, PI3K, AKT)
- stanovenie hladiny mRNA a proteínov vybraných rastových faktorov (VEGF, FGF-2, PDGF-A, PD-ECGF) v bunkách ovplyvnených PDT s hypericínom v kombinácii s vybranými inhibítormi signálnych dráh, čo je spojené so samotnou identifikáciou regulačných mechanizmov spoluzodpovedných za angiogénny stimul
- *ex ovo* kultivácia embryí prepelice japonskej (*Coturnix japonica*)
- aplikácia nádorových buniek (ovplyvnených a neovplyvnených vybraným inhibítormi signálnej dráhy) na chorioalantoickú membránu prepelice japonskej (*Coturnix japonica*) a následná časová analýza angiogénneho potenciálu s využitím mikroskopických metód

Literatúra:

1. Majerník M. et al.: Novel insights into the effect of hyperforin and photodynamic therapy with hypericin on chosen angiogenic factors in colorectal micro-tumors created on chorioalantoic membrane. International Journal of Molecular Sciences, 2019, vol. 20, p. 1-24.
2. Bhuvanewari R. et al.: Hypericin-mediated photodynamic therapy in combination with Avastin (bevacizumab) improves tumor response by downregulating

angiogenic proteins. Photochemical and Photobiological Sciences, 2007, vol. 6, p.1234-1245.

3. Yee K.K.L. et al.: Anti-angiogenic effects of Hypericin-photodynamic therapy in combination with Celebrex in the treatment of human nasopharyngeal carcinoma. International Journal of Molecular Medicine, 2005, vol. 16, p. 993-1002.
4. Solban N. et al.: Mechanistic investigation and implication of photodynamic therapy induction of vascular endothelial growth factor in prostate cancer. Cancer Research, 2006, vol. 11, p. 5633-5640.

Nanočastice vo fotodynamickej terapii s hypericínom.

školiťel': doc. 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 nano-nosičov 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 (Fe_3O_4 ; $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$; PLA) 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:

1. Sharma K. S. et al.: Photodynamic therapy with fullerenes in vivo: reality or a dream? Nanomedicine (Lond.), 2011, vol. 6, p. 1813-1825.
2. Huang Y-Y. et al.: Can nanotechnology potentiate photodynamic therapy? Nanotechnology Reviews, 2012, vol. 1, p. 111-146.

3. Gurunathan S. et al.: Nanoparticle-Mediated Combination Therapy: Two-in-One Approach for Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, 3264, p. 1-37.
4. Jendželovská Z. et al.: Hypericin in the light and in the dark: two sides of the same coin. *Frontiers in Plant Science*, 2016, vol. 7, p. 1-20.
5. Jendželovský R. et al.: 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.
6. Majerník M. et al.: 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.

Charakterizácia mikroprostredia subventrikulárnej zóny bočných komôr mozgu vo vzťahu k postnatálnej neurogenéze.

školiťel: doc. RNDr. Juraj Ševc, PhD.

forma štúdia: denná

Anotácia: Cieľom dizertačnej práce je analýza vybraných morfogénov a rastových faktorov viazaných vo fraktónoch a ich vplyv na aktivitu okolitých buniek (B-, C-, A- a E- bunky) vo ventrikulárnej a subventrikulárnej zóne bočných komôr mozgu počas ontogenézy potkana. Porovnaním zastúpenia morfogénov a rastových faktorov viazaných vo fraktónoch v mieche, v ktorej neurogenéza v postnatálnom období neprebíha, budú identifikované morfogény a rastové faktory, ktoré majú zásadný vplyv na postnatálnu neurogenézu v bočných komorách mozgu.