

VIRÁG LÁSZLÓ



Debreceni Egyetem
Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Vegytani Intézet

Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

KUTATÁSI TERÜLET BEMUTATÁSA

Kutatócsoportunk fő profilja az oxidatív stressz és a poli-ADP-ribozilációsfehérjemódosítás kapcsolatának vizsgálata különböző sejtes rendszerekben és állatmodellekben. Az élő szervezetek közös jellemzője, hogy sejtlegzés során felhasznált oxigénből kis mértékben különböző szabad gyökök és egyéb, nemgyöktermészetű reaktív intermedierek is keletkeznek. Ezeknek az oxigénszármazékoknak fontos, sejtélettaniszabályozó szerepük is lehet, de kóros körülmények között, például gyulladásokban, az érelzáródást követően meginduló reperfüzió során (pl. szívinfarktusban vagy agyi érkatasztrófákban) túltermelődésükkel nem tudja felvenni a küzdelmet az antioxidáns rendszer, és ezért szövetkárosodást okoznak. Az oxidatív károsodás során a lipidek peroxidációján és a fehérjék oxidációján kívül a DNS-ben istörések keletkeznek, melyek felismeréséért főleg a poli(ADP-ribóz) polimeráz-1 (PARP1) enzim felelős, mely NAD-ból származó ADP-ribóz egységeket polimerizálva és fehérjékhez „ragasztva” jelöli meg a DNS töréseket a hibajavító rendszer számára. A DNS hibajavításban betöltött szerepe révén az enzim egytúlélési faktor, de – érdekes módon – ha a DNS károsodás javíthatatlanul súlyos, akkor a PARP1 túlműködése egy poli(ADP-ribóz) függő sejtthalál út vonalat indít el, melyet parthanatosnak nevezünk. Ezen sejtthalálban betöltött kettős szerepén kívül a PARP1 számos, DNS töréstől független funkcióval is bír, melyek közül kiemelendő a transzkripció szabályozó szerepe. A 17 tagú PARP enzimes család tagjainak összessége révén az ADP-riboziláció szinte minden fontos sejt funkció szabályozásában érintett. Ebben a témakörben kutatócsoportunk sokrétű és sokszínű kutatási projekteken dolgozik, melyek közül kiemelendő a redox egyensúly és a PARP enzimek szerepének vizsgálata szöveti makrofágokban, daganatsejtek terápia rezisztenciájában, sejtthalál modellekben, gyulladásos folyamatokban és daganat-gazdaszervezet interakciókban. A kutatási programunk szerves része olyan molekulák azonosítása nagyáteresztőképességű szűrésekkel, melyek a fenti folyamatokra fejtik ki hatásaikat.

ELSAJÁTÍTHATÓ TECHNIKÁK

Az általunk alkalmazott technikák felölelik a biokémia, a sejt és molekuláris biológia, valamint a farmakológia szinte

teljes tárházát. A sejtthalál jellemzésére használható morfológiai és funkcionális vizsgálatok, konfokális mikroszkópia, a géninaktiváció, az összejt kultúrák, daganatsejt-immunsejt (pl. természetes ölösejt, makrofág) kokultúra, 3D sejt kultúráklétrehozásais szerepelnek a repertoírunkban. Foglalkozunk a makrofágok átprogramozásával és olyan kiméra antigénreceptorok tervezésével ésmakrofágokon történő kifejezésével, melyekkel e sejtek daganatellenes hatásai kiaknázhatók. AHTS (high-throughput screening) és a képkötésen alapuló HCS (high-content screening) technológiák molekulakönyvtárak szűrését végezzük potenciális gyógyszerjelölt vegyületek azonosítására.

VÁLOGATOTT KÖZLEMÉNYEK

Garcia, Soriano, F*, **Virág, L***, Jagtap, P., Szabó, E., Mabley, JG., Liaudet, L., Marton, A., Hoyt, DG., Murthy, KG., Salzman, AL., Southan, GJ., Szabó, C. (2001) Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med.* **7**: 108-13. (*megosztott első szerzők)

Erdélyi, K., Bai, P., Kovács, I., Szabó, E., Mocsár, G., Kakuk, A., Szabó, C., Gergely, P., **Virág, L.** (2009) Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells. *FASEB J* **23**: 3553-63.

Géhl, Z., Bakondi, E., Resch, M.D., Hegedűs, C., Kovács, K., Lakatos, P., Szabó, A., Nagy, Z., **Virág, L.** (2016) Diabetes-induced oxidative stress in the vitreous humor. *Redox Biol* **9**: 100-103.

Kiss, A., Ráduly, A.P., Regdon, Z., Polgár, Z., Tarapcsák, S., Sturniolo, I., El-Hamoly, T., **Virág, L***, Hegedűs, C*. (2020) Targeting Nuclear NAD⁺ Synthesis Inhibits DNA Repair, Impairs Metabolic Adaptation and Increases Chemosensitivity of U-2OS Osteosarcoma Cells. *Cancers* **12**: 1180. (*megosztott levelező szerzők)

Regdon, Z., Demény, M.A., Kovács, K., Hajnády, Z., Nagy-Pénzes, M., Bakondi, E., Kiss, A., Hegedűs, C., **Virág, L.** (2021) High-content screening identifies inhibitors of oxidative stress-induced parthanatos: cytoprotective and anti-inflammatory effects of ciclopirox. *Br J Pharmacol* **178**: 1095-1113.