

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-ribozilációs fehérje módosítás kapcsolatának vizsgálata különböző sejtrendszerekben és állatmodellekben. Az élő szervezetek közös jellemzője, hogy a sejtlegzés során felhasznált oxigénből kis mértékben különböző szabad gyökök és egyéb, nem gyöktermészetű reaktív intermedierek is keletkeznek. Ezeknek az oxigénszármazékoknak fontos, sejtéletteni szabályozó szerepük is lehet, de káros körülmények között, például gyulladáásokban, az érelzáródást követően meginduló reperfüzió során (pl. szívinfarktuszban vagy agyi érkatasztrófákban) túlermelődésükkel 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 is törések 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 egy túlélési 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 a sejtthalálban betöltött kettős szerepén kívül a PARP1 számos, DNS töréstől független funkcióval is bír, melyek közül kiemelendő a transzkripciós szabályozó szerepe. A 17 tagú PARP enzimes család tagjainak összessége révén az ADP-riboziláció szinte minden fontos sejtfunkció 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, gyulladási folyamatokban és daganat-gazdaszervezet interakciókban. A kutatási programunk szerves része olyan molekulák azonosítása nagy áteresztőképességű 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 őssejt kultúrák, daganatsejt-immunsejt (pl. természetes ölüsejt, makrofág) kokultúra, 3D sejt-kultúrák létrehozása is szerepelnek a repertoírunkban. Foglalkozunk a makrofágok átprogramozásával és olyan kiméra antigénreceptorok tervezésével és makrofágokon történő kifejezésével, melyekkel e sejtek daganatellenes hatásai kiaknázzhatók. AHTS (high-throughput screening) és a ké-palkotáson alapuló HCS (high-content screening) technológiákkal 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.