

JUHÁSZ SZILVIA



Szegedi Biológiai Kutatóközpont
Genetikai Intézet
DNS Károsodás és Sejtmagi Dinamika Kutatócsoport

Cím: 6726 Szeged, Temesvári krt. 62.

BEMUTAKOZÁS

A kettős szálú DNS-törések a sejtek genomját érintő egyik legsúlyosabb károsodás. Ezek javítására két féle mechanizmus alakult ki: kanonikus nem homológ vég-összekapcsolódása (c-NHEJ) és a homológ rekombináció (HR).

A DNS-károsodás egyik legkorábbi eseménye a poli (ADP-riboz) polimeráz 1 (PARP1) aktiválása, amely a DNS-károsodásra adott válasz egyik fő szabályozója. A PARP1 DNS-károsodás-érzékelő és szignál-továbbító fehérje, amely szintetizálja a negatív töltésű, elágazó láncú poli (ADP-riboz) láncokat (PARiláció) az adott célfehérjéken. A PARiláció megkönnyíti a DNS-hiba javító faktorok és a kromatin szerkezetét alakító enzimek aktiválását és lokalizációját a sérült DNS szakaszhoz. Alig több mint egy évtizede fedezték fel, hogy a BRCA1 és BRCA2 gének mutációit hordozó daganatos sejteket a PARP-gátlók (PARPi) specifikusan elpusztítják. Ennek a szintetikus letalitásnak nagy preferenciája volt az onkológiában, mivel a BRCA1 vagy BRCA2 génekben ártalmas heterozigóta csírvonal-mutációk hordozóinak megnövekedett az emlő- és petefészekrák kialakulásának kockázata. Az FDA és az EMA szervezetek a közelmúltban engedélyezték a PARP inhibitorok a BRCA1 vagy BRCA2 mutációval rendelkező petefészekrákos betegeken történő alkalmazását.

A PARP-gátlók kétféle módon hathatnak: módosíthatják a DNS-károsodás javításának mechanizmusát vagy stimulálják a PARP-nak a DNS-hez történő csapdázását. Mind a PARP1, mind a BRCA fontos szerepet játszik a DNS-károsodás következtében elakadt replikációs villa mentésében. Ezen kívül az 53BP1 hiánya a BRCA1 mutáns sejtekben enyhíti a PARP-gátlókkal szembeni túlérzékenységet, az HR "helyreállításával". Ez mutatja, hogy a PARP1 szerepet játszik a HR és az NHEJ DNS-hiba javítási útvonalak közötti választásban. Az aktivált PARP1 PARilálódik, ami stimulálja a DNS-károsodás helyéről történő elmozdulást. Ezt a folyamatot a PARP blokkolók gátolják, így a PARP1 csapdázódik a DNS-sérülés helyénél, megakadályozva a DNS-hiba javítást. Kutatásaink során új szereplőket azonosítunk, amelyek befolyásolhatják a PARPi által közvetített szintetikus letalitást humán sejtekben. Ezeket a tényezőket a jellegzetes molekuláris biológiai vizsgálati módszerek segítségével jellemezzük, amelyek adatokkal szolgálnak a PARP-gátló szerek terápiás spektrumának kiterjesztéséhez.

ELSAJÁTÍTHATÓ TECHNIKÁK

Laboratóriumi technikák gerinces sejtvonalakhoz, ide tartozik a KO sejtvonalak létrehozása CRISPR segítségével, Western blot, ko-immunprecipitációs kísérletek, Southern blot, kromoszóma preparálás, kromatin frakcionálás, immunfestés, lézer alapú mikro-besugárzási vizsgálat, mikropórusokon keresztül történő besugárzási tesztek, SNAP-rendszer fehérjék lokalizációs vizsgálatához, a DNS-hiba javító folyamatok kinetikájának nyomon követése, a fluoreszcensen jelölt fehérjék élő sejttes képalkotása. In vitro technikák, ideértve a rekombináns DNS-technikákat, a fehérjetisztítást és a pull-down-vizsgálatokat.

VÁLOGATOTT KÖZLEMÉNYEK

Smith, R., Lebeauvin, T., **Juhász, S.**, Chapuis, C., D'Augustin, O., Dutertre, S., Burkovics, P., Biertümpfel, C., Timinszky, G., Huet, S. (2019) Poly(ADP-ribose)-dependent chromatin unfolding facilitates the association of DNA-binding proteins with DNA at sites of damage. **Nucleic Acids Res.** **47**: 11250.

Elbakry, A., **Juhász, S.**, Mathes, A., Löbrich, M. (2018) DNA repair synthesis and histone deposition partner during homologous recombination. **Mol Cell Oncol.** **5**: 1511210

Juhász, S., Elbakry, A., Mathes, A., Löbrich, M. (2018) ATRX Promotes DNA Repair Synthesis and Sister Chromatid Exchange during Homologous Recombination. **Mol Cell.** **71**: 11.

Biehs, R., Steinlage, M., Barton, O., **Juhász, S.**, Künzel, J., Spies, J., Shibata, A., Jeggo, P.A., Löbrich, M. (2017) DNA Double-Strand Break Resection Occurs during Non-homologous End Joining in G1 but Is Distinct from Resection during Homologous Recombination. **Mol Cell.** **65**: 671.

Burkovics, P., Dome, L., **Juhász, S.**, Altmannova, V., Sebesta, M., Pacesa, M., Fugger, K., Sorensen, C.S., Lee, M.Y., Haracska, L., Krejci, L. The PCNA-associated protein PARI negatively regulates homologous recombination via the inhibition of DNA repair synthesis. (2016) **Nucleic Acids Res.** **44**: 3176.