

Folyamatban levő Ph.D. munkák

1.

Témavezető: Timinszky Gyula

Doktori Iskola: SZTE TTIK Biológia Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Hasan Mamar

Témacím: Az ALC1 szerepe a PARP gátlókkal szembeni rezisztencia kialakulásában

A kutatási téma leírása: A személyre szabott orvoslás az egyik legígéretesebb stratégia a rácterápiában, ami olyan új gyógyszereket jelent, amelyek kifejezetten bizonyos genetikai változásokat hordozó rákos sejteket pusztítanak el az egészséges sejtek károsítása nélkül. Ilyen gyógyszerek közé tartoznak a poli(ADP-ribóz) polimeráz gátlók (PARPi). A PARP gátlók hatékonyak a BRCA1 vagy BRCA2 mutációt hordozó rákos sejtek elpusztításában. Más szintén PARPi-érzékeny génmutációkat azonosítva a PARP gátlók terápiás spektruma bővíthető. Ezért egy a genom egészére kiterjedő génkiütéses szűrést végeztünk azon új gének azonosítására, melyek mutáció PARPi érzékenységet okoznak. Ennek a PhD projektnek az a célja, hogy feltárjuk az újonnan azonosított és a már ismert gének közötti kölcsönhatásokat és megismerjük a PARP gátlókkal szembeni rezisztencia kialakulásának molekuláris mechanizmusait. A kutatásaink elsősorban az ALC1 fehérjére összpontosítanak, ami egy PARP-aktivált kromatin-átalakító enzim és onkogén. Megvizsgáljuk, hogyan vezet az ALC1 aktivitás PARPi rezisztenciához, és további célunk olyan ALC1 specifikus inhibitorokat azonosítani, amelyeket a jövőben az betegágy mellett lehet használni a rák elleni küzdelemben.

2.

Témavezető: Timinszky Gyula

Doktori Iskola: SZTE ÁOK Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Mérey Mihály

Témacím: Az EGFR jelátviteli útvonal és a mono-ADP-ribosil hidrolázok (MacroD2/TARG1) kapcsolata humán oszteoszarkóma sejtvonalakban

A kutatási téma leírása: A daganatok egyik jellemzője a zabolátlan sejtosztódás, ami gyakran olyan sejtfelszíni receptorok túlműködése miatt jön létre, mint az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR), amik normál körülmények között csupán növekedésserkentő jelek hatására kapcsolnak be. Kutatók szintetikus letalitást mutattak ki az EGFR és PARP gátlószerek között tripla negatív emlőrák esetében, ami a mellrákok egy igen agresszív fajtája. De a szintetikus letalitásért felelős molekuláris mechanizmusokra nem ismertek. Az ADP-

riboziláció, egy poszttranszlációs módosítás, ami a DNS javításától kezdve, a transzkripción és sejtproliferáción át a sejthalálig számos folyamatot szabályoz. A MacroD2 gén egy enzimet kódol, ami ADP-ribózt képes a fehérjéről eltávolítani. Mutációi vagy túlműködése gyakran megfigyelhető daganatokban. Vizsgálataink azt mutatták, hogy azok a sejtek, melyekből hiányzik a MacroD2 (KO sejtek), egy sor rákterápiában használatos hatóanyag közül különösen az EGFR útvonalat gátló szerekre érzékenyek. Munkánk során az ADP-riboziláció, azon belül pedig a MacroD2 és a TARG1 enzimek hatását vizsgáljuk az EGFR jelátviteli útvonalra humán oszteoszarkóma (U2OS) sejtvonalakban fiziológias körülmények között, valamint epidermális növekedési faktor (EGF) stimuláció hatására. A receptor internalizációját és sejtben belüli elhelyezkedését a különböző kondíciók hatására, illetve különböző sejtvonalakban, többféle molekuláris labor technikákat alkalmazva elemezzük. Célunk, hogy részleteiben megismerjük az EGFR jelátviteli útvonal ADP-riboziláció általi szabályozását, és feltárjuk a mögöttük rejlő molekuláris mechanizmusokat.

3.

Témavezető: Timinszky Gyula

Doktori Iskola: SZTE ÁOK Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Alexandra Mihut

Témacím: A MacroD2 fehérje DNS hibajavításban betöltött szerepének vizsgálata

A kutatási téma leírása: Az ADP-riboziláció egy poszttranszlációs módosítás, aminek fontos szerepe van számos sejtes folyamatban, mint például a DNS hibajavításban is. A makrodomének ősi, evolúciósan konzervált ADP-ribóz kötő fehérje domének. A MacroD2 egyike azon makrodoménnel rendelkező fehérjéknek, melyek képesek az ADP-ribózt eltávolítani a célfehérjéről. A MacroD2 DNS hibajavításban betöltött szerepére utal, hogy felhalmozódik a DNS sérülés helyén. Több rákkutatással foglalkozó tanulmány is összefüggést talált a MACROD2 gén hiánya és a DNS hibajavítási defektusok és genom instabilitás között. Továbbá kísérleteink során felfedeztük, hogy a MacroD2 fehérje DNS károsodás hatására a sejtmagból exportálódik. Azonban a MacroD2 pontos szabályozása és a DNS hibajavításban betöltött szerepe nem ismert. A PhD projekt során modern tömegspektrometriás vizsgálatokkal fogjuk azonosítani a MacroD2 célfehérjéit és szabályozóit, majd az azonosított jelölteket sejtbiológiai módszerekkel fogjuk tanulmányozni.