

Ph.D. értekezés tézisei

**SOD mimetikus Mitochondriális
Permeabilitás Tranzíció
inhibitorok prototípusának
kifejlesztése**

Dr. Bognár Zita

Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet

Orvostudományi Kar

Pécsi Tudományegyetem

Ph.D. Programvezető: Prof. Sümegi Balázs, DSc.

2007

Rövidítések jegyzéke:

mPT	Mitochondriális Permeabilitás Tranzíció
ROS	Reactive Oxygen Species
$\Delta\Psi$	Mitochondrial Membrane Potential
CsA.....	cyclosporine A
AiF.....	Apoptosis inducing faktor
EndoG	Endonuclease G
HO-3538.....	(2-Methyl-3-(3,5-diiodo-4-{2-[N-ethyl,N-(1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-ylmethyl) ethyl]}oxybenzoyl)benzofurane 2HCl só)
SCAV	1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-ylmethyl
SOD	Superoxide dismutase

Bevezetés

Az amiodarone (2-butyl-3-benzofuranyl 4-[2-(diethylamino)-ethoxy]-3,5-diiodophenylketone hydrochloride) egy III. kategóriájú antiarritmiás ágens, amit a klinikai gyakorlatban számos szívritmuszavar kezelésében használnak. Bizonyított jótékony hatása postischemiás szívek esetében is, mivel javítja a nagy energiájú foszfát metabolitok visszatérését, és mPT gátló hatással is rendelkezik.

Az amiodarone legjelentősebb metabolitja, a desethylamiodarone, szintén rendelkezik (III. típusú) antiarritmiás hatással. Ez a metabolit az amiodarone kezelést követően jelentős mértékű, még az amiodaronénál is magasabb halmozódást mutat a tüdőben. Vizsgálatok kimutatták, hogy a desethylamiodarone jelentősebb mértékben károsítja a tüdő sejtjeit, mint az amiodarone, így feltételezhető, hogy a desethylamiodaronnak jelentős szerepe van az amiodarone kezelés következtében kialakuló súlyos mellékhatásokban, mint a pulmonális fibrosis.

Tanulmányunk első felében azt kívántuk megvizsgálni, hogy az amiodaronnak és a desethylamiodaronnak milyen hatásai vannak a mPT-re és a szív energiaháztartására. Izolált patkány máj mitokondriumokon végeztünk permeabilitás tranzíciós vizsgálatokat mind amiodarone, mind desethylamiodarone különböző koncentrációival. Eredményeink szerint az amiodarone kis koncentrációban nagyfokú mPT gátló hatással rendelkezik, nagy koncentrációban viszont indukálja a mitokondriális duzzadást, és a mitokondriális membránpotenciál összeomlását okozza. A desethylamiodarone ezzel szemben nem birtokolja az amiodarone bifázisos tulajdonságait, kis koncentrációban nem gátolja a permeabilitás tranzíciót, nagy koncentrációban a tulajdonságai hasonlóak az amiodaronhoz, indukálja a mitokondriális duzzadást.

Megvizsgáltuk az amiodarone és a desethylamiodarone szívre gyakorolt hatásait. Langendorff-perfúzió során, patkány szíveket vizsgáltunk ^{31}P -NMR spektroszkópiával. Eredményeink szerint az amiodarone, szemben a desethylamiodaronnal a mitokondriális energia metabolizmusra pozitív, protektív hatású ischemia és reperfúzió alatt. A szívsejtekre és egyéb nem kardiális sejtekre gyakorolt hatásukat cardiomyocytá ill. májsejt sejt kultúrákon vizsgáltuk. Elmondhatjuk, hogy a desethylamiodarone sejtkárosító hatása jelentősebb az amiodaronénál. Elmondhatjuk, hogy az amiodarone alacsony koncentrációban a mitokondriumokra gyakorolt pozitív hatásai (mPT gátlás, ROS képződés gátlás,

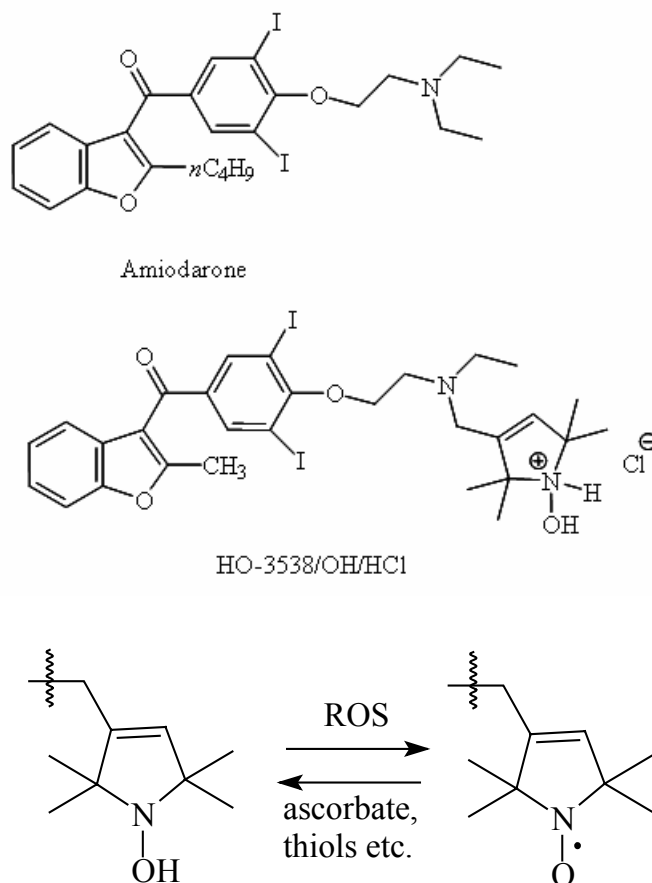
mitokondriális fehérjekiáramlás gátlás) miatt jótékony hatású a postischemiás szívekre. Feltételezéseink szerint az amiodarone pozitív tulajdonságaiért a szerkezetében egy amincsoporton található etil csoport lehet a felelős, mivel metabolitja a desethylamiodarone, nem mutat kardioprotektív és mitokondrium védő hatásokat. Feltételezzük, hogy a hosszas amiodaronkezelés következtében kialakuló mellékhatásokért az általunk is vizsgált metabolit, a desethylamiodarone felhalmozódása is felelős lehet.

Mivel az amiodarone előnyös tulajdonságai által nélkülözhetetlen az orvostudomány számára, a közelmúltban jelentős erőt fektettek különféle amiodarone analógok kifejlesztésébe. Az amiodarone molekula szerkezetének megváltoztatásával próbáltak olyan molekulákat keresni, melyek birtokolják az amiodarone mind a mitokondriumokra, mind a szívre gyakorolt pozitív hatásait, miközben elkerülhetővé válnak a negatív mellékhatások.

Prof. Hideg Kálmán és munkatársai által szintetizált és számunkra rendelkezésre bocsátott új amiodarone analógok lehetőséget jelentettek számunkra, hogy tulajdonságaikat megvizsgálva találjunk egy olyan új amiodarone analóg molekulát, mely megfelellhet elképzeléseinknek.

Tíznel több új analóg molekula hatásait vizsgáltuk a mitokondriális permeabilitás tranzícióra, és Langendorff perfundált szívekre. Ezen vizsgálataink eredményeként jutottunk el a HO3538 nevű molekulához, mely a legeffektívebb amiodarone-analóg molekulának tűnik.

A HO3538 szerkezetileg egy oldalláncban tér el az amiodaron molekulától. Az amiodarone Etyl oldalláncát helyettesítették egy 1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-ylmethyl oldallánccal, mely önmagában is gyökfogó tulajdonságokkal rendelkezik. (1. ábra)



Ábra. 1. Az amidarone a HO-3538 és a SCAV kémiai szerkezete

Az amidarone (2-butyl-3-benzofuranyl 4-[2-(diethylamino)-ethoxy]-3,5-diiodophenyl-ketone hydrochloride), a HO-3538 (2-Methyl-3-(3,5-diiodo-4-{2-[N-ethyl,N-(1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-ylmethyl) ethyl]}oxybenzoyl)benzofurane 2HCl só és az 1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-ylmethyl(SCAV) rész kémiai szerkezete

Összehasonlítottuk a HO3538 és az amidarone mitokondriumokra (mPT, fehérjekiáramlás), szívekre és sejtekre gyakorolt tulajdonságait. Eredményeink azt mutatták, hogy míg az amidarone csak kis koncentrációban védett a mitokondriális permeabilitás tranzícióval szemben, addig a HO3538 még magas, akár 100-200 μ mólos koncentrációban is védte a mitokondriumokat a duzzadástól. A HO3538nak ez a tulajdonsága támasztotta alá azt is, hogy mPT során a mitokondriumokból kiáramló fehérjék (mint CytochromC, Aif, EndoG) mennyisége is jobban csökkenthető volt nagy koncentrációjú HO3538 hozzáadásával, mint amidaronnal. Az ischemia-reperfúzió átesett szívekre is kedvező hatású volt a HO3538, 5-10 μ Mol koncentrációban hasonló hatásfokkal bírt, mint az amidarone. Sejt kultúrák

vizsgálatán jól demonstrálható volt a sejttúlélésre gyakorolt hatás. Míg az amiodarone nagy koncentrációban cytotoxikus tulajdonságokat mutatott, addig a HO3538 nem mutatkozott sejtkárosító hatásúnak. A HO3538 oldalláncának köszönhetően jelentős gyökfogó hatással is rendelkezik, ami lehetővé teszi számára a nagyobb fokú védelmet az oxidatív sejtkárosító hatásokkal szemben.

Reményeink szerint ez az új gyökfogó tulajdonságokkal rendelkező amiodarone analóg molekula, a HO3538, azonos vagy közel hasonló pozitív terápiás tulajdonságokkal rendelkezik majd, mind a kiindulási molekula, az amiodarone és feltételezzük, hogy a kezelés során kialakuló mellékhatásokat sikerül majd elkerülni a HO3538 alkalmazása során.

Anyagok és Módszerek

Anyagok. Cyclosporin A (CsA) –t a BIOMOL Research Laboratoriestól (Plymouth Meeting, PA). a Rhodamine 123 (Rh123), carboxy-H₂DCFDA and dihydrorhodamine123 (DRh123) a Molecular Probes-tól (Eugene, OR) vásároltunk. A desethylamiodaronet (Dea) Varró professor úrtól kaptunk (Gyógyyszerészeti Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, Szeged, Magyarország). Anti-cytochrome c monoclonal antitestet a Pharmingentől (San Diego, CA), az anti-AIF polyclonal antitestet az Oncogenetől (San Diego, CA) vásároltuk. HO-3538 (2-Methyl-3-(3,5-diiodo-4-{2-[N-ethyl,N-(1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-ylmethyl) ethyl]}oxybenzoyl)benzofurane)2HCl só) és egyéb újonnan szintetizált amiodarone analógokat Professzor Hideg Kálmántól (Szerves és Gyógyszerkémiai Intézet, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Magyarország) és munkacsoportjától kaptuk. Minden egyéb reagenst a kereskedelmileg elérhető legnagyobb tisztaságban alkalmaztunk.

Állatok. A Langendorff szívperfúzió során 300-350 grammos felnőtt, hím patkányok szívét használtuk. Minden állatkísérletet az állatok tartásával és használatával foglalkozó etikai alapelveknek megfelelően végeztünk.

Langendorff szívperfúzió. A kísérleti patkányokat 200 mg/ttkg ketamin intraperitoneális beadásával altattuk el, és 100 IU i.p. Na-heparinnal heparinizáltuk. A szíveket a Langendorff módszer szerint az aortán keresztül retrográd perfundáltuk amiodarone, HO 3538 illetve SCAV jelenlétében vagy azok nélkül. A perfúziós folyadék módosított, foszfátmentes Krebs-Henseleit puffer volt és pH-ját 7,4-re állítottuk. A 15 perces kimosási fázist követően a szíveket 10 percig normoxiás körülmények között perfundáltuk, majd az aorta beáramlási csövének az elzárásával 30 perces globális ischaemiát hoztunk létre, amit 15, 45 illetve 90 perces reperfúziós fázis követett. A vegyületeket a normoxiás fázis kezdetével adtuk a szívekhez.

NMR spektroszkópia. A ³¹P spektrumokat Varian UNITY INOVA 400 WB készülékkel detektáltuk. A perfundált szívek ³¹P méréseit (161,9 MHz) 37°C-on Z•SPEC 20 mm-es „broadband” mintavételi fejjel végeztük (Nalorac Co., Martinez, California, USA) a felvétel alatt WALTZ proton lecsatolást alkalmazva. A mező homogenitását a proton jel ($w_{1/2} = 10-15$ Hz) követésével állítottuk be. A spektrumokat 3 percenként gyűjtöttük, minden FID (free induction decay) jelben 120 tranziens összegyűjtésével.

Sejtkultúrák. PANC-1 human pankreas epithel carcinoma sejtek, BRL 3A patkány májsejtek, H9C2 egér kardiomiociták, H9C2 egér kardiomioblaszt sejtek, Jurkat sejtek, és WRL-68 human máj sejteket az American Type Culture Collection-től szereztük be, és 2 mM L-glutamint, 1% antibiotikum/antimikotikumot, valamint 10 % főtális borjúsavót tartalmazó DMEM médiumban inkubáltuk 37°C-on 5% CO₂ tartalmú atmoszférában. A sejteket 3 naponta passzáltuk.

Western blott analízis. Langendorff perfúzió átesett szíveket és sejtkultúrákból készített mintákat vizsgáltunk. Az analízishez 50 mg szövetmintát homogenizáltunk 500 µl 50 mM Tris, pH 7.80, és 500 µl 2x Laemmli mintapuffer keverékében, 5 percig forraltuk, majd lehűtés után 5 percig 10000 g-vel centrifugáltuk. A felülúszóból zsebenként 35 µg fehérjét vittünk fel 10%-os poliakrilamid géltre, és blotolást követően a nitrocellulóz membránt 3 % zsírmentes tejben 1:1000 arányban hígított primer antitest oldatban inkubáltuk 4°C-on egy éjszakán át. A második antitest tormagyökér peroxidáz-konjugált anti-nyúl vagy anti-egér IgG volt, a vizualizálást röntgenfilmen, SuperSignal West Pico chemiluminescent substrate (Pierce Chemical, Rockford, IL) használatával végeztük. A kísérleteket minimum háromszor ismételtük.

Izolált mitokondrium vizsgálata. Patkány májból standard módszerekkel (Schneider és mtsai, 1950; Sims, 1990) izoláltunk mitokondriumot, amelyet aztán Percoll-gradiens centrifugálással tisztítottunk (Sims, 1990). Az mPT-t az ezt kísérő duzzadás fényszórás-változásban megnyilvánuló követésével (Cassarino és mtsai, 1990), Rh123 felszabadulás fluoreszcenciás mérésével (Shimizu és mtsai, 1999), citokróm c (cyt-c) felszabadulás immuno-blotting technikával történő detektálásával és egy saját fejlesztésű enzimátikus módszerrel (Várbíró és mtsai, 2001) mutattuk ki.

Sejthalál mérése. A sejteket 96-lyukú tálcákon kezeltük, majd a médiumot lecseréltük 0.5% MTT⁺ tartalmú médiumra. További 3 órás inkubáció után Anthos Labtech 2010 ELISA leolvasóval 550nm hullámhosszon megmértük a képződött kék formazán festék mennyiségét, amely arányos volt az élő sejtek számával (Várbíró és mtsai, 2001)

Szabadgyök képződés kimutatása. Izolált mitokondriumban, sejtvonalakban és szövetekben a ROS termelését egyaránt nem fluoreszcens DRh123, C-400, vagy DRezorufin ROS hatására történő oxidálódása nyomán kialakuló fluoreszcencia mérésével határoztuk meg. A rezorufin

elsősorban a lipid fázis, míg a másik kettő a vizes fázisban keletkezett szabadgyökök meghatározására volt alkalmas (Szabados és mtsai, 1999; Várbíró és mtsai, 2001)

Nagy-nyomású folyadék-kromatográfia (HPLC). Az amiodaron és N-dezetilamiodaron koncentrációjának meghatározása az állatok plazmájából vagy szívizom szövetéből 30 perccel 20 mg/kg amiodaron i.p. adását követően UV fényelnyelés alapján történt korábban leírt elválasztási paraméterek alkalmazása mellett (Kannan és mtsai, 1987). A HO-3538 sejtfrakciókból történő méréséhez a standardokat és a mintákat acetonitrilben oldottuk. A minta oldatokat 150 μ l/h sebességgel juttattuk az ionforrásba egy PEEK kapillárison keresztül (Upchurch Scientific Inc., Oak Harbor, WA). A tömegdetektálást atmoszférikus elektropray ionizációs forrással felszerelt Bruker Esquire HCT ion csapda tömegspektrométerrel (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) végeztük. Szárítógázként 300 °C nitrogént alkalmaztunk 12 l/min folyási sebességgel, a nebulizer nyomását 20 psi-ra állítottuk. Az adatgyűjtéshez Smart Parameter Setting beállítást, 729 m/z céltömeget, 50-től 1200 m/z tartományt, 26000 m/z/s pásztázási sebességet és 200 ms pásztázási időt használtunk.

Statisztikai analízis. Variancia analízist végeztünk, és az összes adatot az átlag \pm S.E.M.-ként (a középérték közép hibája) adtuk meg. A párosítatlan Student-féle t teszttel ítéltük meg a szignifikáns különbségeket, és a 0,05 alatti p értékeket tekintettük szignifikánsnak.

Célkitűzések

- Megvizsgálni és összehasonlítani az amiodarone és legjelentősebb metabolitja, a desethylamiodarone mitokondriális permeabilitás tranzícióra gyakorolt hatásait.
- Elemezni, miként hat az amiodarone és a desethylamiodarone a szív energia-metabolizmusára.
- Különböző új amiodarone analóg vegyületek mPT-re és szív energia-metabolizmusra gyakorolt hatását megvizsgálni.
- Kiválasztani azt az analógot, mely a legkedvezőbb hatásokat mutatja és vizsgálni több kísérletes modellben.
- Igazolni, hogy az amiodarone szerkezetén alapuló új molekula dúsul a mitokondriumban és így ott képes gyökfogó hatást kifejteni.

Eredmények

- Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy az amiodarone mitokondriumra gyakorolt hatásai bifázisos jelleget mutatnak. A vegyület alacsony koncentrációban véd, míg magasabb koncentrációban toxikus hatásokat mutat. Fő metabolitjához a desethylamiodaronhoz hasonlóan CsA független mitokondriális duzzadást okoz.
- Az amiodarone és a desethylamiodarone hasonló antiaritmiás hatással rendelkezik, de csak az amiodarone mutat kardioprotektív hatásokat is. A hosszas amiodarone kezelés során kialakuló mellékhatásokért nagy részben a desethylamiodarone akkumulációja lehet a felelős. Vizsgálatainkkal igazoltunk, hogy ischemia-reperfúzió átesett szíveken alacsony koncentrációban az amiodarone a Desethylamiodaronnal szemben védő hatású.
- A vizsgált különféle újonnan szintetizált amiodarone analóg molekulák közül a HO 3538 bizonyult a legmegfelelőbbnek a további toxikológiai és farmakológiai vizsgálatok elvégzéséhez. A HO3538 szerkezetileg egy oldalláncban tér el az amiodaron molekulától, az etyl oldalláncot helyettesítették egy 1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-ylmethyl oldallánccal, mely önmagában is gyökfogy tulajdonságokkal rendelkezik..
- Az amiodaronehoz képest a HO 3538 sokkal kevésbé volt toxikus és a szívre gyakorolt hatásai is kedvezőbbek voltak. Igazoltuk, hogy mPT gátló tulajdonságain felül, a HO 3538 rendelkezik antioxidáns hatással is.
- Kvantitatív tömegspektroszkópiával igazoltuk, hogy a HO 3538 mitokondriumban akkumulálódik, ezáltal lehetővé válik, hogy a molekula a mitokondriális védelemben jelentős szerephez jusson. Kiváló citoprotektív és kardioprotektív hatásai alapján méltán várhatjuk, hogy a későbbiekben helyt kapjon majd a modern terápiában.

Referenciák:

Cassarino, D. S.; Parks, J. K.; Parker, W. D. Jr.; Bennett, J. P. Jr. : The parkinsonian neurotoxin MPP 1 opens the mitochondrial permeability transition pore and releases cytochrome c in isolated mitochondria via an oxidative mechanism. *Biochim. Biophys. Acta* **1453**:49–62, 1999

Kalai, T.; Varbiro, G.; Bogнар, Z.; Palfi, A.; Hanto, K.; Bogнар, B.; Osz, E.; Sumegi, B.; Hideg, K. Synthesis and evaluation of the permeability transition inhibitory characteristic of paramagnetic and diamagnetic amiodarone derivatives. *Bioorg Med Chem* **13**:2629-2636; 2005.

Kannan, R.; Miller, S.; Perez, V and Singh, BN Sensitive method for the measurement of amiodarone and desethylamiodarone in serum and tissue and its application to disposition studies. *J Chromatogr* **385**:225–232; 1987.

Schneider, W.C.; Hageboom, G.H. Cytochemical studies of mammalian tissues. III. Isocitric dehydrogenase and triphosphopyridine nucleotide-cytochrome c reductase of mouse liver. *J Biol Chem* **186**:417-427; 1950.

Schmitt, J. P.; Schunkert, H.; Birnbaum, D. E.; Aebert, H. Kinetics of heat shock protein 70 synthesis in the human heart after cold cardioplegic arrest. *Eurn J Cardio-Thor Surg* **22**:415-420; 2002.

Shimizu, S.; Narita, M.; Tsujimoto, Y.: Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC. *Nature* **399**:483–487, 1999

Sims, N.R. Rapid isolation of metabolically active mitochondria from rat brain and subregions using Percoll density gradient centrifugation. *J Neurochem* **55**:698-707; 1990.

Susin, S. A.; Lorenzo, H. K.; Zamzami, N.; Marzo, I.; Brenner, C.; Larochette, N.; Pre´vost, M.-C.; Alzari, P. M.; Kroemer, G.: Mitochondrial release of caspase-2 and -9 during the apoptotic process. *J. Exp. Med.* **189**:381–393, 1999

Szabados, E.; Fisher, M. G.; Gallyas, F. Jr.; Kispal, Gy.; Sumegi, B. Enhanced ADP-ribosylation and its diminution by lipoamide following ischemia-reperfusion in perfused rat heart. *Free Rad Biol Med* **27**:1103-1113; 1999.

Varbiro, G.; Veres, B.; Gallyas, F. Jr.; Sumegi, B. Direct effect of Taxol on free radical formation and mitochondrial permeability transition. *Free Rad Biol Med* **31**:548-558; 2001

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Sümegi Balázs professzor Úrnak és Ifj. Dr. Gallyas Ferenc docens Úrnak a támogatásukért és irányításukért. Köszönöm Dr. Várbíró Gábor adjunktus Úrnak a lelkes együttműködést, ötleteit, tanácsait, segítségét. Nagyon köszönöm Dr. Hideg Kálmán professzor Úrnak és csapatának, hogy új anyagok előállításával, jó ötletekkel segítettek és segítik továbbra is munkámat. Igazán hálás vagyok legközelebbi munkatársaimnak, Dr. Hantó Katalinnak, Szabó Alízna, Tapodi Antalnak, Dr. Pálfi Anitának és Dr. Szigeti Andrásnak, az együttműködésükért és segítségükért. Köszönöm a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet asszisztenseinek, technikusainak a segítségüket és tanácsaikat, melyek jelentősen megkönnyítették munkámat. Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a családomnak, anyukámnak, testvéremnek és férjemnek a biztatást és szeretet, mellyel mellettem állnak.

Publikációs lista

Disszertáció témaköréhez kapcsolódó publikációk:

Zita Bognar, Tamas Kalai, Anita Palfi, Katalin Hanto, Balazs Bognar, Laszlo Mark, Zoltan Szabo, Antal Tapodi, Balazs Radnai, Zsolt Sarszegi, Arpad Szanto, Ferenc Gallyas Jr., Kalman Hideg, Balazs Sumegi, Gabor Varbiro.: A novel SOD-mimetic permeability transition inhibitor agent protects ischemic heart by inhibiting both apoptotic and necrotic cell death. **Free Radical Biology & Medicine** (2006) 41:835–848 I.F.: 4.971

Kalai T., Varbiro G., **Bognar Z.**, Palfi A., Hanto K., Bognar B., Osz E., Sumegi B., Hideg K.: Synthesis and evaluation of the permeability transition inhibitory characteristics of paramagnetic and diamagnetic amiodarone derivatives. **Bioorg. and Med. Chem.** (2005) 13:2629-2636. I.F.: 2.286

Varbiro G., Toth A., Tapodi A., **Bognar Z.**, Veres B., Sumegi B., Gallyas F.: Protective effect of amiodarone but not N-desethylamiodarone on postischemic hearts by the inhibition of mitochondrial permeability transition. **J. Pharm. Exp. Ther.** (2003) 307:615-25.
I.F.: 4.337

Egyéb publikációk:

Tapodi A, Debreceni B, Hanto K, **Bognar Z**, Wittmann I, Gallyas F Jr, Varbiro G, Sumegi B.: Pivotal role of Akt activation in mitochondrial protection and cell survival by poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibition in oxidative stress. **J. Biol. Chem.** 2005 Oct 21;280 (42):35767-75. I.F.: 6.355

Sumegi B., Kovacs K., Veres B., Radnai B., Varbiro G., **Bognar Z.**, Toth A., Gallyas F. Jr.: Oxidative Stress and the Endoplasmic Reticulum. In: Benedetti A., Banhegyi G., Burchell A. (Eds). **Endoplasmic reticulum: A metabolic compartment.** IOS Press, (2005) pp.121-130.

Absztraktok, poszterek és előadások a disszertáció témakörében:

Varbiro G., **Bognar Z.**, Palfi A., Hanto K., Kalai T., Hideg K., Sumegi B.: The effect of amiodarone analogues on the mitochondrial apoptotic process. Evry, France. 3rd European Conference and Course – Advanced Methods for Industrial production Purification and Characterization of Gene Vectors. 2004 June 14-26

Bognar Z., Varbiro G., Palfi A., Hanto K., Kalai T., Hideg K., Sumegi B.: The protection of post-ischemic hearts by HO3538, a potent amiodarone analogue through inhibition of the mitochondrial apoptotic pathway, XXXIV. Membrán Transzport Konferencia, Sümeg, 2004. június 1-4.

Bognar Z., Varbiro G., Palfi A., Veres B., Tapodi A., Radnai B., Sumegi B.: An amiodarone analogue, HO3538 protects ischemic hearts by inhibiting the mitochondrial apoptotic pathway. Istanbul, Turkey. 4th European Workshop on Cell Death. 2004. May 11-16.

Bognár Z., Szántó Á., Szabó A., Hantó K., Ifj. Gallyas F., Sümegi B.: Egy módosított amiodarone analóg és az amiodarone szerepének összehasonlítása apoptotikus és nekrotikus sejthalálban. Biokémiai vándorgyűlés 2006 , Pécs, 2006. szept.

Arpad Szanto, **Zita Bognar**, Katalin Hanto,, Aliz Szabo, Viktoria Nemeth, Antal Tapodi, Kalman Hideg, Gabor Varbiro, Ferenc Gallyas Jr., Balazs Sumegi.: The protection of post-ischemic hearts by HO3538, a potent amiodarone analogue through inhibition of the mitochondrial apoptotic pathway, Cagliari, Italy, 14th Euroconferre on Apoptosis. 2006. Sept. 30 - Okt. 4.

Egyéb absztraktok, poszterek és előadások:

Dr. Nagy J., Pandur E., Szabó A., Montskó G., **Bognár Z.**, Sipos K.: A humán RNáz L Inhibitor szerepe a transzlációban, V. MagyarSejtanalitikai Konferencia, Budapest, 2006.05.04-06.

Radnai B., Veres B., Hantó K., Jakus P., Tapodi A., Várbíró G., **Bognár Z.**, Vető S. és Sümegi B.: Egy új PARP-gátló szer, a HO-3089 hatása az LPS stimulálta egér makrofág sejtvonalon, VI. Magyar Genetikai Kongresszus és XIII. Sejt- és Fejlődésbiológiai Napok Eger, 2005. április 10-12

Varbiro G., **Bognar Z.**, Veres B., Tapodi A., Radnai B., Sumegi B.: The effect of phosphatidic acid on the permeability transition and membrane potential in isolated rat liver mitochondria. (Abstract) **Gene Therapy** 11: S168-S168 72 Suppl. 1, (2004)

Bognar Z., Varbiro G., Veress B., Kovacs K., Osz E., Sumegi B.: The direct induction of mitochondrial free radical formation by Taxol. (Abstract) **Free Radical Research** 37;Suppl. 1:110 (2003)

Varbiro G., **Bognar Z.**, Radnai B., Tapodi A., Hanto K., Jakus P., Gallyas F.Jr., Sumegi B.: Poly (ADP) ribose polymerase inhibitors influence the Taxol induced cell death in cultured cells. Miami, USA. Miami Nature Biotechnology Winter Symposium. 2005 February 5-9.

Radnai B., Veres B., Varbiro G., Tapodi A., **Bognar Z.**, Sumegi B.: The role of 4HQ – a PARP1 inhibitor – on LPS stimulated murine macrophage cells. Dubrovnik, Croatia. FEBS Lecture Course on cellular signaling & 4th Dubrovnik Signaling Conference 2004. May 21-27.

Varbiro G., **Bognar Z.**, Veres B., Tapodi A., Radnai A., Sumegi B.: Phosphatidic acid induces permeability transition and the collapse of the membrane potential in isolated rat liver mitochondria. Istanbul, Turkey. 4th European Workshop on Cell Death. 2004. May 11-16.

Varbiro G., **Bognar Z.**, Veres B., Tapodi A., Radnai A., Sumegi B.: The effect of phosphatidic acid on the permeability transition and membrane potential in isolated rat liver mitochondria. Bellaterra, Spain. 2nd European Conference and Course – Towards clinical gene therapy: pre-clinical gene transfer assessment. 2004. February 1-14.

Varbiro G., **Bognar Z.**, Veres B., Tapodi A., Radnai A., Sumegi B.: The effect of phosphatidic acid on the permeability transition and membrane potential in isolated rat liver mitochondria. Madrid, Spain. CNIO Cancer Conference: Apoptosis and Cancer. 2003. December 1-3.

Bognar Z., Varbiro G., Veress B., Kovacs K., Osz E., Sumegi B.: The direct induction of mitochondrial free radical formation by Taxol. Ionannia, Greece, Free Radicals and Oxidative Stress: Chemistry, Biochemistry and Pathophysiological Implications. 2003. June 26-29.