

A mitokondriális permeabilitás tranzíció jelentősége a sejthalál szabályozásában

PhD tézis

Szabó Alíz

Programvezető: Prof. Sümegei Balázs D.Sc.

**Pécsi Tudományegyetem, Ált. Orvostudományi Kar
Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet**

Pécs

2011

Rövidítések

ANT	adenin nukleotid transzlokáz
ATP	adenozin-trifoszfát
Bcl-2	B-sejtes limfóma
BH	Bcl-2 homológia
CsA	ciklosporin A
CypD	ciklofilin D
$\Delta\psi$	mitokondriális membrán potenciál
H ₂ O ₂	hidrogén-peroxid
JNK	c-Jun N-terminális kináz
MPT	mitokondriális permeabilitás tranzíció
PARP	poli(ADP-ribóz)polimeráz
SOD	szuperoxid-dizmutáz
VDAC	feszültség függő anion csatorna

Bevezetés

Jól ismert, hogy a sejthalál és a túlélés közötti egyensúly felborulása különböző betegségek (például tumor, autoimmun betegségek, neurodegeneratív kórképek) kialakulásához vezet. A sejthalál folyamatok befolyásolása lehetőséget nyújthat ezen betegségek kezelésére. A betegség természetétől függően mind a sejthalál aktiválása, mind a gátlása hatékony lehet a klinikus számára.

Az apoptózist, vagy programozott sejthalált számos faktor aktiválhatja. A mitokondriumok kulcsszerepet játszanak az apoptózis folyamatában; károsodásuk - amely magában foglalja a mitokondriális membrán permeabilizációját – számos eseményt aktivál, amely sejthalálhoz vezet.

A mitokondriális kutatásban bekövetkező fejlődés során fokozódott gyógyszerészeti törekvések egy új terület, a “mitokondriális medicina” kialakulásához vezettek. A biológiailag aktív molekulák élő sejtek mitokondriumaiba juttatása utat nyithat a mitokondriális funkciók befolyásolásához, amely talán a sejtek szelektív védelmét, javítását vagy megsemmisítését eredményezheti.

Korábban számos különböző szerkezetű ciklikus nitroxid csoporttal rendelkező molekulát szintetizáltunk, melyek SOD mimetikus jellemzőit igazoltuk, továbbá néhány esetben kimutattuk, hogy citoprotektív hatással bírnak. A jelen dolgozatban új, apoláros mitokondriumba irányított trifenilfoszfónium származékok (SOD mimetikumok) és PARP gátlók mitokondriális hatásait vizsgáltuk különböző kísérleti körülmények között, hogy esetleges terápiás alkalmazhatóságukra fényt derítsünk.

A mitokondriumok szerepe a sejthalálban

A mitokondriumok kulcsszerepet játszanak a sejtek bioenergetikai státuszának fenntartásában, továbbá van egy másik kiemelkedő funkciójuk is: a sejthalál folyamatainak szabályozása. Ezek a sejthalál folyamatok régóta fontos célpontjai a gyógyszerfejlesztésnek. Több tanulmány kimutatta, hogy az apoptózis indukciója szoros összefüggésben van számos kémiai vegyület tumorelleses hatásával. Továbbá a rákos sejtek kemorezisztenciája hátterében gyakran a sérült apoptotikus útvonalak állnak. Ezért az alternatív mitokondriális sejthalál mechanizmusok, mint például a mitokondriális permeabilitás tranzíció indukálta nekrozis vagy az autofágia fontos szerepet játszhatnak a tumor ellenes terápiában.

A mitokondriális permeabilitás tranzíció (MPT)

Az MPT pórusról – amely egy nem specifikus csatorna - eredetileg azt gondolták, hogy mindkét mitokondriális membránt átíveli, és felelős a sejthalállal kapcsolatos megnövekedett mitokondriális permeabilitásért. A pórus áteresztőképessége 1,5 kDa. Nyitása a protonok egyensúlyát eredményezi a belső membrán két oldalán, így összeomlik a membránpotenciál, és leáll az ATP szintézis. A víz beáramlása a mitokondriumok duzzadását eredményezi, ami egy bizonyos pont után a külső membrán szakadásához vezethet.

Az MPT pórus összetétele vitatott. Biokémiai és farmakológiai tanulmányok alapján a következő komponenseket tartalmazza: a külső membránban elhelyezkedő feszültség függő anion csatornát (VDAC), a belső membránban lokalizálódó adenin nukleotid transzlokázt (ANT) és a mátrixban lévő ciklofilin D-t (CypD). Azonban újabb genetikai knockout vizsgálatok kétségbe vonják a fenti modell helyességét. Ugyanis az ANT, VDAC és CypD hiányos mitokondriumokban is indukálható MPT.

A Bcl-2 család

A Bcl-2 a legalább egy Bcl-2 homológia régiót (BH) tartalmazó fehérjecsalád prototípusa. A család tagjai három csoportba sorolhatók: mind a négy BH doménnel (BH1234) rendelkező antiapoptotikus multidomén fehérjék (pl. Bcl-2 és Bcl-X_L); három BH domént (BH123) tartalmazó proapoptotikus multidomén fehérjék (pl. Bax, Bak), és a csak BH3 domént tartalmazó proapoptotikus fehérjék (pl. Bid, Bad). A Bcl-2 szerű fehérjék hatásának fő helyszíne a mitokondrium membrán. A BH1234 fehérjék rendszerint a külső membránban tartózkodnak, ahol védik a mitokondriumot a mitokondriális membrán permeabilizáció ellen. Néhány irodalmi adat azt mutatja, hogy a Bcl-2 és Bcl-X_L kölcsönhatásba léphet az ANT-vel (adenin nukleotid transzlokáz) és a VDAC-vel (feszültség függő anion csatorna).

PARP gátlók

A nukleáris poli(ADP-ribóz) polimeráz-1 enzim DNS károsodások esetén aktiválódik. A DNS egyes illetve kettős szálú törése elágazó láncú ADP-ribóz polimerek képződéséhez vezet, melyek számos nukleáris fehérjéhez (pl. hisztonok), vagy magához a PARP-hoz kapcsolódnak. Ez a folyamat a DNS repair egy korai eseménye. A PARP enzim overaktivációja azonban celluláris NAD⁺ és ATP hiányhoz vezethet, amely a sejtek működési zavarát, majd nekrozist eredményez. Mivel DNS károsodás hiányában a PARP enzim nem

szükséges a túléléshez, a PARP-1 gátlása ígéretes célpontnak tűnik a gyulladással, ischémiával és tumor terápiával kapcsolatos gyógyszerfejlesztés során.

Habár számos irodalmi adat alátámasztja, hogy a PARP-1 gátlása véd az oxidatív stresszel szemben, újabb tanulmányok kimutatták, hogy a PARP-1 gátlása érzékenyíti a sejteket a DNS károsító ágensekre.

Korábbi tanulmányaink során azt tapasztaltuk, hogy a kardiovaszkuláris gyógyszerek, mint például a mexiletin, amiodaron vagy trimetazidin nitroxid prekuzorral történő módosítása során az eredeti molekula antioxidáns és szabadgyökfogó aktivitásra tett szert. Jelen tanulmányban nitroxidokkal és a sztérikusan gátolt amin prekuzoraikkal kombináltuk a PARP gátlókat, ugyanis ismert, hogy a PARP aktivációból származó legtöbb károsító folyamat háttérben a reaktív oxigén és nitrogén szabadgyökök állnak. Ezen típusú vegyületek nemcsak a poli-ADP-ribosilációt gátolják, hanem egyidejűleg elnyomják vagy csökkentik a reaktív oxigén és nitrogén szabadgyökök károsító hatását.

Mitokondriumba irányított trifenil-foszfónium származékok

Számos kutatócsoport kimutatta, hogy a tumor sejtek szignifikánsan magasabb mitokondriális membrán potenciállal ($\Delta\Psi_m$) rendelkeznek, mint a normál sejtek. Ha mind a plazma, mind a mitokondriális transzmembrán potenciál negatív, a kation tulajdonságú molekulák át tudnak jutni ezeken a membránokon, így fel tudnak halmozódni a tumor sejtek mitokondriumaiban. Az E vitamin, ubikinon, N-tert-butil- α -fenilnitron és újabban a nitroxidok trifenilfoszfónium származékai voltak az első antioxidáns molekulák, amelyekről kimutatták, hogy túlnyomórészt a mitokondriumban lokalizálódnak. Ezek a korábbi kísérletek azt mutatták, hogy a mitokondriumba irányított antioxidánsok nagyobb citoprotektív hatással rendelkezhetnek különösen az apotózissal szemben.

A lipofil szerves kationokat, mint például a rodamin123-at vagy a ^3H -tetrafenilfoszfóniumot a tumor sejtek mitokondriális potenciáljának mérésére használták. Habár a mitokondriumba irányított trifenilfoszfónium származékok korlátozott tumor specificitással rendelkeznek, a citosztikus vegyületek mitokondriumba irányításának terápiás jelentősége lehet.

Célkitűzés

Munkánk során számos SOD mimetikus aktivitású PARP-1 gátló vegyületet (benzimidazol származékot) szintetizáltunk. Ezért jelen tanulmány célja a következő:

- Ezen molekulák PARP aktivációra és H₂O₂ indukálta sejthalálra gyakorolt gátló hatásának vizsgálata
- Antioxidáns hatásuk/ szabadgyök fogó képességük analízise
- Oxidatív metabolizmusuk tisztázása patkány modellen
- A PARP gátlás és az antioxidáns hatás közötti kapcsolat felderítése

Korábban számos mitokondriumba irányító trifenilfoszfónium csoporttal rendelkező antioxidáns molekuláról kimutatták, hogy még alacsonyabb koncentrációban is jóval hatékonyabbak, mint szubsztituátlan párjaik. Új, mitokondriumba irányított SOD mimetikus nitroxidok trifenilfoszfónium származékainak vizsgálata során azonban megfigyeltük, hogy a hidrofóbicitásuk hosszú apoláros oldallánccal történő megváltoztatása megszüntette citoprotektív hatásukat, ugyanis mikromolos koncentrációban sejthalált indukáltak. Ezért jelen tanulmány további célja a következő:

- A HO-3814 mitokondriális felhalmozódásának igazolása
- A hidrofób módosítás sejthalálra gyakorolt hatásának vizsgálata tumoros sejtvonalakon
- Az apoláros SOD mimetikum (HO-3814) és ismert citosztatikumok hatásának összevetése tumoros sejtvonalakon
- A HO-3814 indukálta sejthalál típusának azonosítása
- A citotoxicitás hatásmechanizmusainak felderítése
- A HO-3814 mitokondriális permeabilitás tranzícióra és mitokondriális membrán potenciálra ($\Delta\Psi_m$) gyakorolt hatásának vizsgálata
- A ciklofilin D szupressziójának hatása a HO-3814 indukálta sejthalálra és mitokondriális depolarizációra
- A Bcl-2 overexpresszió hatása a HO-3814 indukálta sejthalálra és mitokondriális depolarizációra

Konklúzió

A benzimidazol származékok PARP aktivációra és H₂O₂ indukálta sejthalálra gyakorolt gátló hatása

Megállapítottuk, hogy a vizsgált vegyületek közül a **3h** és **4h** bizonyultak a leghatékonyabbnak PARP gátlás szempontjából. Alacsony összefüggést találtunk a PARP és sejthalál gátló hatás között.

Antioxidáns hatásuk/ szabadgyök fogó képességük

Kimutattuk, hogy a **4h** vegyület a legjobb antioxidáns a vizsgált molekulák közül.

Oxidatív metabolizmusuk

Megfigyeltük, hogy a PARP inhibitor **4h** szterikusan gátolt szekunder amin része **3h** nitroxiddá oxidálódott, míg a **3h** nitroxid és hidroxiaminja egyensúlyban voltak a patkány modellben.

A PARP gátlás és az antioxidáns hatás közötti kapcsolat

Azt találtuk, hogy a PARP gátlás és az antioxidáns vizsgálatok eredményei nem állnak összefüggésben egymással. A sejthalál gátlása tehát nemcsak a PARP enzim gátlásán alapszik, hanem a szabadgyök fogó hatástól is függ.

Összefoglalva, ezen eredmények alapján egy antioxidáns nitroxid vagy nitroxid prekursor kombinálása egy PARP gátló molekulával képes csökkenteni vagy megszüntetni a reaktív oxigén vagy nitrogén szabadgyökök előidézte káros folyamatokat. Ebben a tekintetben ezeknek a vegyületeknek terápiás jelentősége lehet a jövőben, azonban ehhez még további biológiai vizsgálatok szükségesek.

A HO-3814 intracelluláris lokalizációja

Igazoltuk, hogy a vizsgált vegyület a mitokondriumban akkumulálódott.

A hidrofób módosítás sejthalálra gyakorolt hatása tumoros sejtvonalakon

Elsőként szolgáltatunk bizonyítékot arra, hogy a mitokondriumba irányított SOD mimetikumok lipofilitásának növelése megfordította citoprotektív tulajdonságukat, és citotoxikussá váltak.

A HO-3814 és ismert citosztatikumok hatásának összevetése tumoros sejtvonalakon

Kimutattuk, hogy a PANC-1 sejtek sokkal érzékenyebbek voltak HO-3814-re, mint ciszplatinra. Mivel a gemcitabin az elsődlegesen alkalmazott citosztatikum a hasnyálmirigy tumor terápiában, teszteltük a PANC-1 sejtek gemcitabinnal szembeni érzékenyégét is. Azt találtuk, hogy a gemcitabin kísérleti körülményeink között az alkalmazott legmagasabb koncentrációban is csak kismértékben tudta csökkenteni a sejtek túlélését. Ezek az adatok azt sugallják, hogy az apoláros, mitokondriumba irányított SOD mimetikumoknak terápiás jelentősége lehet a pankreász tumorok kezelésében.

A HO-3814 indukálta sejthalál típusának azonosítása

Megállapítottuk, hogy a HO-3814 indukálta sejthalál túlnyomórészt nekrotikus volt.

A HO-3814 citotoxicitásának hatásmechanizmusa

Különböző kináz inhibitorok (p38, JNK, ERK, AKT inhibitorok), kaspáz III inhibitor, N-acetil-cisztein, PARP inhibitor (HO-3089), valamint az MPT inhibitor CSA jelenlétében vizsgáltuk a HO-3814 PANC-1 sejtek túlélésére gyakorolt hatását. Azt tapasztaltuk, hogy egyik inhibitor sem tudta csökkenteni a HO-3814 indukálta sejthalál mértékét. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az apoláros SOD mimetikum nem ezeken az ismert útvonalakon keresztül hat.

A HO-3814 mitokondriális hatása

Kimutattuk, hogy a HO-3814 mitokondriális duzzadást és membrán depolarizációt indukált, mely nem volt gátolható ciklosporin A-val, jelezve, hogy a ciklofilin D valószínűleg nem érintett a mitokondriális permeabilitás tranzícióban.

- **A ciklofilin D szupressziójának hatása a HO-3814 indukálta sejthalálra és mitokondriális depolarizációra**

Kimutattuk, hogy a ciklofilin D szupressziója nem volt hatással a HO-3814 indukálta sejthalálra és mitokondriális depolarizációra, alátámasztva az izolált mitokondriumon kapott eredményeinket.

A Bcl-2 overexpressziójának hatása a HO-3814 indukálta sejthalálra és mitokondriális depolarizációra

Megállapítottuk, hogy a Bcl-2 overexpresszója csökkentette a HO-3814 citotoxikus hatását. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a HO-3814 a mitokondriális külső és belső membránrendszert destabilizálja, amely a membránpotenciál összeomlásához, végül nekrotikus sejthalálhoz vezet.

Összefoglalva, ezen eredmények alapján bizonyítékot szolgáltatunk arra, hogy a mitokondriumba irányított SOD mimetikumok hidrofóbicitásának növelése megváltoztatta citoprotektív tulajdonságukat, és a mitokondriális membránrendszer permeabilizálásán keresztül nekrotikus sejthalálhoz vezetett. Mivel különféle tumoros sejtek kemorezisztenciájáért gyakran a sérült apoptotikus mechanizmusok a felelősek, a nekrozist indukáló apoláros mitokondriumba irányított SOD mimetikumoknak terápiás jelentőségük lehet a jövőben.

Köszönetnyilvánítás

Munkánkat az AOKKA--34039-1/2009 és 34039-23/2009, valamint az OTKA 68469, K-73738 és K81123 támogatták.

Köszönettel tartozom Dr. Sümegi Balázs és Dr. Gallyas Ferenc Professzor uraknak, akik gyakorlati tanácsaikkal és gondolatébresztő ötleteikkel segítették munkámat, illetve lehetővé tették, hogy kísérleteimet a Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetben végezhessem.

Köszönöm kollégáimnak, Kovács Krisztinának, Bognár Zitának, Bognár Eszternek, Hocsák Enikőnek és Mester Lászlónak a közös munkát valamint a vidám és baráti hangulatban eltöltött időt.

Köszönöm Halász Heléna, Pásztor Istvánné Anna, Girán László és Horváth Bertalan asszisztensek segítségét.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Dr. Hideg Kálmán és Dr. Kálai Tamás Professzor uraknak valamint Balog Máriának, hogy megszintetizálták és rendelkezésünkre bocsátották a dolgozatban bemutatott vegyületeket.

Publications/Publikációk

Publications related to the thesis / Dolgozathoz kapcsolódó publikációk:

1. **Aliz Szabo**, Maria Balog, Laszlo Mark, Gergely Montsko, Zsuzsanna Turi, Ferenc Gallyas Jr., Balazs Sumegi, Tamas Kalai, Kalman Hideg, Krisztina Kovacs. Induction of mitochondrial destabilization and necrotic cell death by apolar mitochondria-directed SOD mimetics. *Mitochondrion*. 2011 May; 11(3):476-487. **IF: 4,145 (2010)**
2. Tamas Kalai, Maria Balog, **Aliz Szabo**, Gergely Gulyas, Jozsef Jeko, Balazs Sumegi, Kalman Hideg. New Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 Inhibitors with Antioxidant Activity Based on 4-Carboxamidobenzimidazole-2-ylpyrroline and -tetrahydropyridine Nitroxides and Their Precursors. *J Med Chem*. 2009 Mar 26; 52(6):1619-1629. **IF: 4,802 (2009)**

Further publications / További publikációk

1. Arpad Szanto, Eva E Hellebrand, Zita Bogнар, Zsuzsanna Tucsek, **Aliz Szabo**, Ferenc Gallyas Jr., Balazs Sumegi, Gabor Varbiro. PARP-1 inhibition-induced activation of PI-3-kinase-Akt pathway promotes resistance to taxol. *Biochem Pharmacol*. 2009 Apr 15; 77(8):1348-1357. **IF: 4,237 (2009)**
2. Arpad Szanto, Zita Bogнар, Andras Szigeti, **Aliz Szabo**, Laszlo Farkas, Ferenc Gallyas Jr. Critical role of bad phosphorylation by Akt in cytostatic resistance of human bladder cancer cells. *Anticancer Res*. 2009 Jan; (1):159-164. **IF: 1,428 (2009)**
3. Krisztina Kovacs, Katalin Hanto, Zita Bogнар, Antal Tapodi, Eszter Bogнар, Gyongyi N. Kiss, **Aliz Szabo**, Gabor Rappai, Tamas Kiss, Balazs Sumegi, Ferenc Gallyas Jr. Prevalent role of Akt and ERK activation in cardioprotective effect of Ca²⁺ channel- and beta-adrenergic receptor blockers. *Mol Cell Biochem*. 2009Jan; 321(1-2):155-164. **IF: 1,896 (2009)**
4. Laszlo Mester, **Aliz Szabo**, Tamas Atlasz, Krisztina Szabadfi, Dora Reglodi, Peter Kiss, Boglarka Racz, Andrea Tamas, Ferenc Gallyas Jr., Balazs Sumegi, Eniko Hocsak, Robert Gabriel, Krisztina Kovacs. Protection against chronic hypoperfusion-induced retinal neurodegeneration by PARP inhibition via activation of PI-3-kinase Akt pathway and suppression of JNK and p38 MAP kinases. *Neurotox Res*. 2009 Jul; 16(1):68-76. **IF: 2,439 (2009)**

5. Gabriella Horvath, Boglarka Racz, Dora Reglodi, Krisztina Kovacs, Peter Kiss, Ferenc Gallyas Jr, Zita Bogнар, **Aliz Szabo**, Tamas Magyarlaki, Eszter Laszlo, Andrea Lubics, Andrea Tamas, Gabor Toth, Peter Szakaly. Effects of PACAP on mitochondrial apoptotic pathways and cytokine expression in rats subjected to renal ischemia/reperfusion. *J Mol Neurosci*. 2010 Nov; 42(3):411-418. **IF: 2,720 (2009)**
6. Krisztina Szabadfi, Laszlo Mester, Dora Reglodi, Peter Kiss, Norbert Babai, Boglarka Racz, Krisztina Kovacs, **Aliz Szabo**, Andrea Tamas, Robert Gabriel, Tamas Atlasz. Novel neuroprotective strategies in ischemic retinal lesions. *Int J Mol Sci*. 2010 Feb 3; 11(2):544-61. **IF: 1,387 (2009)**
7. Eniko Hocsak, Boglarka Racz, **Aliz Szabo**, Eva Pozsgai, Andras Szigeti, Edit Szigeti, Ferenc Gallyas Jr, Balazs Sumegi, Szaniszló Javor, Szabolcs Bellyei. TIP47 confers resistance to taxol-induced cell death by preventing the nuclear translocation of AIF and Endonuclease G. *Eur J Cell Biol*. 2010 Nov; 89(11):853-61. **IF: 3,314 (2009)**
8. Eniko Hocsak, Boglarka Racz, **Aliz Szabo**, Laszlo Mester, Edit Rapolti, Eva Pozsgai, Szaniszló Javor, Szabolcs Bellyei, Ferenc Gallyas Jr, Balazs Sumegi, Andras Szigeti. TIP47 protects mitochondrial membrane integrity and inhibits oxidative-stress-induced cell death. *FEBS Lett*. 2010 May 25. [Epub ahead of print] **IF: 3,541 (2009)**
9. Krisztian Banyai, Jon R. Gentsch, Vito Martella, Agnes Bogdan, Viktoria Havasi, Peter Kisfali, **Aliz Szabo**, Ilona Mihaly, Peter Molnar, Bela Melegh, Gyorgy Szucs. Trends in the epidemiology of human G1P[8] rotaviruses: a hungarian study. *J Infect Dis*. 2009 Nov; 1:S222-S227. **IF: 5,865**

Total IF: 35,771

Total citations:30

Abstracts / Absztraktok

1. Jakus Péter, Farkas Viktória, **Szabó Alíz**, Sándor Attila: A glikogén szintáz kináz-3 egy új szerepe: a zsírsavszintézis szabályozása az acetyl-CoA karboxiláz foszforilezése révén. 35. Membrán-transzport Konferencia, Sümeg, 2005. május 24-27.
2. **Aliz Szabo**, Zita Bogнар, Arpad Szanto, Eniko Hocsak, Katalin Hanto, Edina Pandur, Judit Nagy, Viktor Poor, Balazs Sumegi: Induction of NfκB dependent COX-2 expression in liver cells by amiodarone. 36. Membrán-transzport Konferencia, Sümeg, 2006. május.

3. Pandur Edina, **Szabó Alíz**, Montskó Gergely, Radnai Balázs, Sipos Katalin: A hepcidin expressziójának intacelluláris szabályozása. Sejtanalitika Konferencia, Budapest, 2006. május 4-6.
4. Antal Tapodi, Katalin Hanto, Izabella Solti, **Aliz Szabo**, Gabor Varbiro, Ferenc Gallyas Jr., Kalman Hideg, Balazs Sumegi: Functional inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase by siRNA technique. RNAi 2006: Advances in RNA Interference Research- Oxford, 2006. március 22-23.
5. Tucsek Zsuzsanna, Radnai Balázs, Szabó Zoltán, Dolowschiák Tamás, Hocsák Enikő, **Szabó Alíz**, Solti Izabella, Bognár Eszter, Vető Sára, ifj. Gallyas Ferenc, Lóránd Tamás és Sümegi Balázs: A PJ34 protektív hatása az IK11 indukálta oxidatív stresszben HepG2 sejtvonalon. 36. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 2006. május 23-26.
6. Arpad Szanto, **Aliz Szabo**, Zita Bognar, Antal Tapodi, Peter Jakus, Sara Veto, Zsuzsanna Tucsek, Viktor Poor, Balazs Sumegi: Inhibition of PARP influence the taxol induced cell death in cultured cells: 36. Membrán-transzport Konferencia, Sümeg, 2006. május.
7. Hocsák Enikő, Bellyei Szabolcs, Szigeti András, Boronkai Árpád, Tucsek Zsuzsanna, **Szabó Alíz**, Vető Sára, Berki Timea, Sümegi Balázs: A PP17B fehérje strukturális és funkcionális vizsgálatai. 36. Membrán-transzport Konferencia, Sümeg, 2006. május.
8. Sara Veto, Izabella Solti, **Aliz Szabo**, Zsuzsanna Tucsek, Viktoria Nemeth, Eniko Hocsak, Balazs Veres, Zoltan Berente, Balazs Sumegi: Involvement of AKT/protein kinase B pathway induction in the protective effect of poly-(ADP-ribose) polymerase 1 inhibition in endotoxin-induced septic sock. 36. Membrán-transzport Konferencia, Sümeg, 2006. május.
9. Nagy Judit, Pandur Edina, **Szabó Alíz**, Montskó Gergely, Bognár Zita, Peti Attila, Sipos Katalin: A ferroportin egy hepcidin hormon által szabályozott vas transzporter. 36. Membrán-transzport Konferencia, Sümeg, 2006. május.
10. Pandur Edina, Nagy Judit, **Szabó Alíz**, Montskó Gergely, Sipos Katalin: A mitokondrium jelentősége a transláció szabályozásában humán sejtekben 36. Membrán-transzport Konferencia , Sümeg, 2006. május.
11. Nagy Judit, Pandur Edina, **Szabó Alíz**, Montskó Gergely, Bognár Zita, Sipos Katalin: A humán RNáz L Inhibitor szerepe a translációban **Sejtanalitika Konferencia**, Budapest, 2006. május 4-6.
12. Pandur Edina, **Szabó Alíz**, Montskó Gergely, Radnai Balázs, Sipos Katalin: A hepcidin expressziójának intacelluláris szabályozása. Sejtanalitika Konferencia, Budapest, 2006. május 4-6.

13. Bognár Zita, Szántó Árpád, **Szabó Alíz**, Hantó Katalin, Ifj. Gallyas Ferenc, Sümegi Balázs: Egy módosított amiodarone analóg és az amiodarone szerepének összehasonlítása apoptotikus és nekrotikus sejthalálban. Biokémiai vándorgyűlés 2006, Pécs, 2006 szept.
14. **Szabó Alíz**, Bognár Zita.; Szántó Árpád.; Tapodi Aatal.; Solti Izabella.; Kovács Krisztina.; ifj. Gallyas Ferenc.; Sümegi Balázs: HO-3538, egy új SOD mimetikus mPT inhibitor amiodarone analóg molekula. Magyar Szabadgyök Kutató Társaság IV. Konferenciája, Pécs, 2007. október 11-13.
15. **Szabó Alíz**, Rápolti Edit, Gál Janka, Balog Mária, Kiss Tamás, Kálai Tamás, Sümegi Balázs, Hideg Kálmán: Mitokondrium permeabilizáció és sejthalál kiváltása mitokondriumba irányított SOD mimetikumokkal. 39. Membrán-transzport Konferencia, Sümeg, 2009. május 19-22

Presentations / Előadások

1. Ifj. Gallyas Ferenc, Bognár Zita, Radnai Balázs, Tapodi Antal, Hantó Katalin, **Szabó Alíz**, Poór Viktor, Jakus Péter, Várbíró Gábor, Sümegi Balázs: Poly-(ADP-ribose)polymerase inhibitors influence the taxol induced cell death in cultured cells. PARP 2005, Newcastle- October 2005.
2. Balazs Sumegi, Sara Veto, Zsuzsanna Tucsek, Izabella Solti, Eniko Hocsak, Eszter Bognar, **Aliz Szabo**, Ferenc Gallyas Jr.: PARP and inflammatory and kinase pathways: relevance for endotoxic shock. Semmelweis Symposium-Nitric Oxide and Nitrosative Stress in the Cardiovascular System, Thermal Hotel Helia, Budapest, Hungary, October 29-31 2006.
3. **Szabó Alíz**, Kovács Krisztina, Bognár Eszter, N. Kiss Gyöngyi, Sümegi Balázs, ifj. Gallyas Ferenc: AKT és ERK aktiváció univerzális szerepe a poli(ADP-ribóz)polimeráz inhibitorok, Ca²⁺ csatorna blokkolók kardioprotektív hatásában. Biokémiai vándorgyűlés 2007, Debrecen, 2007. augusztus 26-29.
4. **Szabó Alíz**, Kiss Tamás, Jancsó Gábor, Wéber György, Róth Erzsébet, Bognár Zita, Kovács Krisztina, Ifj. Gallyas Ferenc: A poszt kondicionálás hatása a jelátviteli útvonalak aktivitására különböző szövetekben hasi aorta műtétet követő reperfüzió során. MKT 2008. évi Kongresszusa, Balatonfüred, 2008. május 8-10.

5. Hocsák Enikő, Mester László, **Szabó Alíz**, Kovács Krisztina, Szigeti András, Bellyei Szabolcs, Sümegi Balázs, ifj. Gallyas Ferenc: Mitokondrium mediálta sejthalál indukciója egy új BH3 domént tartalmazó fehérjével. Magyar Humángenetikai Társaság VII. Kongresszusa, Pécs, 2008. július 11-13.
6. Mester László, Hocsák Enikő, **Szabó Alíz**, Kovács Krisztina, Bellyei Szabolcs, Szigeti András, Boronkai Árpád, Pozsgai Éva, ifj. Gallyas Ferenc, Sümegi Balázs: Egy új-16.2 kD- kis hőszokk fehérje azonosítása és a jelátviteli folyamatokra gyakorolt szerepének vizsgálata. Magyar Humángenetikai Társaság VII. Kongresszusa, Pécs, 2008. július 11-13.
7. **Szabó Alíz**, Balog Mária, Kovács Krisztina, Kiss Tamás, Kálai Tamás, Sümegi Balázs, Hideg Kálmán: Mitokondrium permeabilizáció és sejthalál kiváltása mitokondriumba irányított SOD mimetikumokkal. Biológus Doktoranduszok Konferenciája, Pécs, 2009. november 12-13.
8. **Szabó Alíz**, Kovács Krisztina, Balog Mária, Kálai Tamás, Hideg Kálmán, ifj. Gallyas Ferenc, Sümegi Balázs: Mitokondriális destabilizáció és sejthalál indukciója mitokondriumba irányított apoláris SOD mimetikummal. 40. Membrán-transzport Konferencia, Sümeg, 2010. május 18-21.
9. **Szabó Alíz**, Kovács Krisztina, Balog Mária, Kálai Tamás, Hideg Kálmán, ifj. Gallyas Ferenc, Sümegi Balázs: Triarilfoszfónium vegyületek mitokondriális hatása. A Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi és Egészségtudományi Szakosztályának Ülése, Pécs, 2011. március 7.