

**Ph.D. értekezés tézisei**

**PARP-1 indukált AKT aktiváció  
szerepe a citosztatikum  
rezisztenciában**



**Dr. Szántó Árpád  
Urológiai Klinika  
Orvostudományi Kar  
Pécsi Tudományegyetem**

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

**2008**



## Rövidítések jegyzéke:

PARP .....	poly(ADP-ribose) polymerase
PAR .....	poly(ADP-ribose)
PARP-DBD .....	N-terminal DNS kötő domainje aPARP-nak
siRNA .....	kis interferáló RNS
FCS .....	fötáis calf serum
BRCA1/2 .....	mellrák asszociált gén-1 és -2
FKHR .....	forkhead homolog rhabdomyosarcoma transkripció faktorok
JNK .....	c-Jun N-terminal kináz
FOXO3a .....	Forkhead-related transkripció faktor
GFP .....	green fluorescent protein
Akt/PKB .....	protein kináz B
GSK .....	glikogén szintáz kináz
MTT .....	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide
ECL .....	enhanced chemiluminescence
PAR .....	poly(ADP-ribose)
PI3-kinase .....	phosphatidylinositol 3-kináz
MPT .....	Mitochondriális Permeabilitás Tranzíció

## Bevezetés

A nukleáris poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) enzim DNS károsodások esetén aktiválódik(1). A DNS egyes illetve kettős szálú törése indukálja az elágazó láncú ADP-ribóz polimerek képződését, melyek nukleáris fehérjékhez, mint például a hisztonok, vagy magához a PARP enzimhez kapcsolódnak. Ennek a folyamatnak az aktiválódása a DNS repair korai jele. Kutatások bizonyították a PARP-1 enzim oxidatív stresszben nyújtott védő hatását is.(2) Ezek alapján feltételezhetjük, hogy a PARP-1 enzim gátlása fogékonyabbá teszi a sejteket DNS károsító hatások iránt (3). A PARP-1 inhibitorok e késői hatásának oka feltehetően a PARP-1 enzim DNS-károsodást érzékelő funkciójának elvesztése. Csökken a PARP-1 egyes, illetve kettős szálú DNS törések érzékelése, és javul a DNS repair hatékonysága és a sejt túlélés. Kimutatták, hogy mellrák sejtek gén1és 2 (BRCA 1,2) károsodással különösen érzékenyek a PARP gátlásra, mivel ezekben, a sejtekben hibás a kettős szálú DNS törések repair mechanizmusa(4). Ezen adatok alapján elmondható, hogy a PARP-1 enzim gátlása hatékony terápiás stratégia lehet, nemcsak a BRCA mutációval rendelkező tumoroknál, hanem olyan egyéb tumorok esetében is, ahol a homológ rekombinációs DNS repair útvonal valamiként károsodott (5). Mindemellett az is bizonyított, hogy a PARP enzim gátlása során különböző foszforilációs folyamatok is aktiválódnak, melyek különböző szövetekben az AKT aktiválásához vezetnek (6,7,8). Ennek hatására fennáll a lehetőség, hogy a tumor terápiában a PARP inhibitorok hatására aktiválódik a phosphatidylinositol-3 kináz (PI-3K)/AKT jelátviteli útvonal, mely olyan folyamatok inaktiválásához vezethet, mint a glikogén szintáz kináz-3, caspase-3, caspase-9, BAD vagy forkhead homológ rhabdomiosarkóma(FKHR) transzkripciós faktor (9), minek következtében citosztatikum rezisztencia alakulhat ki. A Taxol egy széles körben alkalmazott citosztatikum. Hatásmechanizmusát a tubulin dimerek stabilizációján keresztül fejti ki, ezáltal a sejteket G2-M fázisban tartja (10,11,12). A Taxol

hatásainak kialakulásában a kináz rendszerek aktiválása (13) is fontos szerepet játszik. Ezek segítségével szabályozható a tumor szuppresszor gének és a citokinek expressziója (14). Kimutatták, hogy a paclitaxel Raf-1 kináz aktiválódását is okozza, mely a bcl-2 anti-apoptotikus fehérje foszforilációjáért, és ez által inaktiválódásáért felelős. Ezáltal a Taxolnak direkt mitokondriális hatása is van. Ezek mellett a paclitaxel citoszólikus  $Ca^{2+}$  szint változásokat indukál (15), kiválthat mitokondriális permeabilitás tranzíciót, nagyszámú reaktív oxigén szabadgyök képződést is generálhat a tumor sejtek cytochrom oxidase komplexén(16). A Taxol indukálta sejthalál folyamatában fontos szerepet játszik a c-Jun N-terminal kináz (JNK) aktiválása, amely az AKT aktivizáció gátlásán keresztül és a forkhead kapcsolt transzkripció faktorok nukleáris akkumulációján keresztül fejt ki hatását. A FOXO3a nukleáris transzlokációja (17) elősegíti az apoptózis indukáló faktor a Bim, egy kizárólag BH-3 domént tartalmazó Bcl-2 proapoptotikus fehérje, expresszióját (18). Bizonyított, hogy az AKT overexpresszió védő hatású a Taxol indukálta sejthalálban. Ebben a folyamatban talán az AKT függő FOXO foszforiláció játszik szerepet, amely stabilizálja a 14-3-3-fehéje FOXO kötődését, és ez által meggátolja annak nukleáris transzportját (19). Ennek következtében gátlódik a FOXO függő gének, mint például Bim transzkripciója (20). Munkánk során bizonyítjuk, hogy a PARP-1 gátlása paclitaxel indukálta sejthalál rezisztenciát okoz tumor sejtekben, és hogy ebben a folyamatban különösen fontos szerepe van a PI3K/Akt jelátviteli útvonal aktiválásának. Munkánk során nagy hangsúlyt fektettünk a T24 hólyagtumor sejtek vizsgálatára. Taxol alapú kemoterápia napjaink egyik legfontosabb salvage terápiája az urotélium daganatainak (21). Ahhoz, hogy a Taxol fontosabb szerepet kaphasson a hólyagtumorok kezelésében fontos, lenne a Taxol rezisztenciájának csökkentése. Vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy T24 hólyagtumor sejteken a paclitaxel rezisztencia fontos oka lehet az AKT foszforiláció hatására történt BAD foszforiláció is, valamint a mitokondriális membránrendszer integritásának fennmaradása.

## Célkitűzések

1. Vizsgálni kívántuk, hogy igaz-e az a nézet, miszerint a Taxol közvetve indukál mitokondriális permeabilitás tranzíciót, cytochrome-c kiáramlást, caspase-3 -, és PARP aktivációt.
2. Kísérleteink során szeretnénk volna paclitaxel terápia rezisztenciát indukálni. Korábbi munkáink és irodalmi adatok szerint adott körülmények között a PARP-inhibitorok képesek sejtvédő hatást mutatni. A PARP-1 enzim gátlásán keresztül kiváltott citoprotektív hatást vizsgáltuk különböző sejtvonalakon.
3. Ki akartuk deríteni, hogy milyen lehetséges folyamatok játszanak szerepet a PARP-1 inhibíció citoprotektív hatásában. Vizsgáltuk a  $\text{NAD}^+$  és az ATP depléciót és a különböző jelátviteli útvonalakat.
4. Mivel hólyagtumor esetében gyakori a Taxol rezisztencia, T24 humán tranzicionális sejtés hólyagtumor sejtvonalon vizsgáltuk, hogy miként befolyásolja a sejtek túlélését a PI3K/AKT jelátviteli útvonal aktiválása illetve gátlása. Munkánk során a PI3K/AKT útvonal aktiválásához egy PARP-1 gátló molekulát (PJ 34) használtunk, míg e jelátviteli útvonal gátlására speciális, a kereskedelmi forgalomban kapható inhibitor használtunk. (LY294002)
5. Kíváncsiak voltunk, hogy létezik-e kapcsolat a PI3K/AKT jelátviteli útvonal aktivitása és a mitochondriális apoptotikus útvonal aktivitása között T24 hólyagtumor sejtekben. Ezért vizsgáltuk a BAD foszforilációt, a cytochrome-c kiáramlást és a caspase-3 aktivitást.

## **Anyagok és Módszerek**

**Anyagok:** Phosphatidylinositol-3 kináz (PI-3K) inhibitor LY-294002, poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1) inhibitor PJ-34, protease inhibitor cocktail, és a sejt kultúrához szükséges anyagok a Sigma-Aldrich Kft (Budapest, Hungary) származtak. A vizsgálatok során a következő antitesteket használtuk: anti-Akt, anti-phospho-Akt, anti-phospho-glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK), anti-phospho Bad, anti-Bad (Cell Signalling Technology, Beverly, MA); anti-egér IgG és anti-nyúl IgG (Sigma-Aldrich Kft, Budapest, Hungary)

**Állatok.** Kísérleteink során Wistar patkányokkal dolgoztunk, melyeket a Charles River Hungary Breeding Ltd.-től vásároltunk. (Budapest, Magyarország). Minden állatkísérletet az állatok tartásával és használatával foglalkozó etikai alapelveknek megfelelően végeztünk.

**Sejtkultúrák.** T24 human hólyag carcinoma sejteket és Hela human méhnyakrák 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% CO<sub>2</sub> tartalmú atmoszférában. A sejteket 3 naponta passzáltuk.

**Western blott analízis.** Sejtkultúrákból készített mintákat vizsgáltunk. A szükséges kezelések után a sejteket homogenizáltunk 500  $\mu$ l 50 mM Tris, pH 7.80, és 500  $\mu$ l 2x Laemmli mintapuffer keverékében, 5 percig forraltuk, majd lehűtés után 5 percig 10000 g-vel centrifugáltuk. A felülúszóból zsebenként 35  $\mu$ g fehérjét vittünk fel 10%-os poliakrilamid gélre, és blottolást 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 (22) izoláltunk mitokondriumot, amelyet aztán Percoll-gradienscentrifugálással tisztítottunk. Az MPT-t az ezt kísérő duzzadást fényszórás-változásban megnyilvánuló követésével, citokróm-c (cyt-c) felszabadulást immuno-blotting technikával történő detektálásával és egy saját fejlesztésű enzimikus módszerrel (22) mutattuk ki.

**Sejthalál mérése.** A sejteket  $10^4$  sejt per well sűrűségben 96-lyukú tálcákon kezeltük, paclitaxellel, PJ34-el és LY-294002-el a kísérleteknek megfelelő koncentrációkban illetve ideig. (lásd ábraalírások) majd a médiumot lecseréltük 0.5% MTT<sup>+</sup> 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.

**Caspase-3 aktivitás vizsgálat.** A sejteket paclitaxellel kezeltük PJ-34 és/vagy LY294002 (PI3K inhibitor) jelenlétében vagy hiányában. Kezeléseket követően a sejteket homogenizáltuk és a protokolnak (22) megfelelően fluoreszcens festékkel detektáltuk a caspase-3 aktivitás változásait. Kísérleteinket háromszor ismételtünk.



**Nagy-nyomású folyadék-kromatográfia (HPLC).** A minta oldatokat 150  $\mu$ 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.

## Eredmények

1. A tumor terápiában, széles körben alkalmazott vegyületről, a Taxolról, kimutattuk, hogy  $\mu\text{M}$ -os koncentráció tartományban, magas citochrome-c kiáramlás, caspase-3 aktivitás és PARP-1 aktiváció mellett, mitochondriális permeabilitás tranzíciót okoz.
2. Kimutattuk, hogy a PARP-1 enzim gátlásával csökkenthető a Taxol citotoxikus hatása is. Taxol kezelés hatására, a vizsgált összes koncentrációban, a kontroll sejtek mindegyike nagyobb érzékenységet mutatott, mint a csökkentett PARP-1 aktivitással rendelkezők.
3. Bebizonyítottuk, hogy a PARP-1 gátlás által indukált AKT aktiváció jelentős szerepet játszik a PARP gátlók citoprotektív hatásában. Kimutattuk, hogy a PARP gátlók citoprotektív hatása két különböző folyamaton keresztül érvényesül. Egyrészt a sejt energiaháztartásának fenntartásán keresztül, másrészt a PI3K/AKT, ismert túlélő jelátviteli útvonal, aktiválásán keresztül.
4. T24, humán hólyagtumor sejtvonalon, a PI3K/AKT jelátviteli útvonal PJ 34-el történt aktivációja jelentősen gátolta a Taxol citotoxikus hatásának kialakulását. A specifikus phosphoinozitol-3 kináz gátló, ezzel szemben jelentősen növelte a Taxol sejtpusztító hatását. Ez a felfedezés lehetőséget nyújthat a közeljövőben arra, hogy a hólyagtumor kezelésben mindeddig háttérbe szorult Taxol kezelés, kiegészítve valamilyen AKT inhibitor kezeléssel, nagyobb teret nyerjen.
5. Vizsgálataink során bizonyítottuk, hogy hólyagtumor sejtek esetében a Taxol rezisztencia fontos oka a PI3K/AKT jelátviteli út által indukált BAD foszforiláció. A rezisztencia kialakulásában tehát kiemelkedően fontos a mitokondriális membránrendszer integritásának fennmaradása.

## Referenciák:

1. Virag L, Szabo C.: The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors, *Pharmacol. Rev.* 2002, 54:375-429.
2. Halmosi R, Berente Z, Osz E, Toth K, Literati-Nagy P, Sumegi B.: Effect of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors on the ischemia-reperfusion-induced oxidative cell damage and mitochondrial metabolism in Langendorff heart perfusion system, *Mo. Pharmacol.* 2001, 59:1497-1505.
3. Oliveira NG, Castro MA, Rodrigues S, Goncalves IC, Martins C, Toscano Rico JM, Rueff J.: Effect of poly(ADP-ribosyl)ation inhibitors on the genotoxic effects of the boron neutron capture reaction, *Muta. Res.* 2005.583:36-48.
4. De Soto JA, Wang X, Tominaga Y, Wang RH, Cao L, Qiao W, Li C, Xu X, Skoumbourdis AP, Prindiville SA, Thomas CJ, Deng CX.: The inhibition and treatment of breast cancer with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1) inhibitors, *Int. J. Biol. Sci.* 2006,2:179-185.
5. Bowman KJ, Newell DR, Calvert AH, Curtin NJ.: Differential effects of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor NU1025 on topoisomerase I and II inhibitor cytotoxicity in L1210 cells in vitro. *Br. J. Cancer* 2001,84:106-112.
6. Veres B, Gallyas Jr. F, Varbiro G, Berente Z, Osz E, Szekeres G, Szabo C, B.Sumegi.: Decrease of the inflammatory response and induction of the Akt/protein kinase B pathway by poly-(ADP-ribose) polymerase 1 inhibitor in endotoxin-induced septic shock, *Biochem. Pharmacol.* 2003,65:1115-1128.
7. Veres B, Radnai B, Gallyas Jr F, Varbiro G, Berente Z, Osz E, Sumegi B.: Regulation of kinase cascades and transcription factors by a poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor, 4-hydroxyquinazoline, in lipopolysaccharide-induced inflammation in mice, *J. Pharm. Exp. Ther.* 2004,310:247-255.

8. Tapodi A, Debreceni B, Hanto K, Bogнар Z, Wittman I, Gallyas Jr F, 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.* 2005,280:35767-35775.
9. Birkenkamp KU, Coffey P.J.: FOXO transcription factors as regulators of immune homeostasis: molecules to die for?, *J. Immunol.* 2003,171:1623-1629.
10. Torres K, Horwitz S.B.: Mechanisms of Taxol-induced cell death are concentration dependent, *Cancer Res.* 1998,58:3620-3626.
11. Blagosklonny MV, Fojo T.: Molecular effects of paclitaxel: myths and reality (a critical review), *Int. J. Cancer* 1999,83:151-156.
12. Wang TH, Wang HS, Soong YK.: Paclitaxel-induced cell death: where the cell cycle and apoptosis come together, *Cancer* 2000,88:2619-2628.
13. McDaid HM, Lopez-Barcons L, Grossman A, Lia M, Keller S, Perez-Soler R, Horwitz SB.: Enhancement of the therapeutic efficacy of taxol by the mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor CI-1040 in nude mice bearing human heterotransplants, *Cancer Res* 2005,65:2854-2860.
14. Sunters S, Fernandez de Mattos, Stahl M, Brosens JJ, Zoumpoulidou G, Saunders CA, Coffey PJ, Medema RH, Coombes RC, Lam EW.: FoxO3a transcriptional regulation of Bim controls apoptosis in paclitaxel-treated breast cancer cell lines, *J Biol Chem.* 2003,278:49795-49805.
15. Boehmerle W, Splittgerber U, Lazarus MB, McKenzie K, Johnston M, Austin DJ, Ehrlich BE.: Paclitaxel induces calcium oscillations via an inositol 1,4,5-trisphosphate receptor and neuronal calcium sensor 1-dependent mechanism, *Proc. Natl. Acad Sci. USA* 2006,103:18356-18361.

16. Varbiro G, Veres B, Gallyas Jr F, Sumegi.: Direct effect of Taxol on free radical formation and mitochondrial permeability transition, *Free Rad. Biol. Med.* 2001,31:548-558.
17. Sunters PA, Madureira KM, Pomeranz M, Aubert JJ, Brosens SJ, Cook BM, Burgering RC, Lam EW.: Paclitaxel-induced nuclear translocation of FOXO3a in breast cancer cells is mediated by c-Jun NH2-terminal kinase and Akt, *Cancer Res.* 2006,66:212-220.
18. Van Der Heide LP, Hoekman MF, Smidt MP.: The ins and outs of FoxO shuttling: mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation, *Biochem J.* 2004,380:297-309.
19. VanderWeele DJ, Zhou R, Rudin CM.: Akt up-regulation increases resistance to microtubule-directed chemotherapeutic agents through mammalian target of rapamycin, *Mol. Cancer Ther.* 2004,3:1605-1613.
20. Luhn P, Wang H, Marcus AI, Fu H.: Identification of FAKTS as a novel 14-3-3-associated nuclear protein, *Proteins* 2007,67:479-489.
21. Geczi L: Modern chemotherapy of invasive bladder cancer. *Magy Onkol* 2007,51(2):133-8.
22. Bognar Z, Kalai T, Palfi A, Hanto K, Bognar B, Szabo Z, Mark L, Tapodi A, Radnai B, Sarszegi Z, Szanto A, Gallyas Jr F, Hideg K, Sumegi B, Varbiro G.: A novel SOD-mimetic permeability transition inhibitor agent protects ischemic heart by inhibiting both apoptotic and necrotic cell death, *Free Rad. Biol. Med.* 2006, 41:835-848.

## 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 és Dr. Bognár Zita adjunktus asszonynak a lelkes együttműködést, ötleteiket, tanácsaikat és segítségüket. Köszönöm Dr. Farkas László professzor Úrnak és közvetlen munkatársaimnak, hogy lehetővé tették számomra az időt a biokémiai intézeti kutatómunkához. Igazán hálás vagyok a biokémia intézetbeli legközelebbi munkatársaimnak, Szabó Alízna, Dr. Tapodi Antalnak, Dr. Kovács Krisztinának, Dr. Szigeti Andrásnak és Dr. Márk Lászlónak, 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, feleségemnek és sógornőmnek a segítséget, biztatást és szeretetet, mellyel mellettem állnak.

## Publikációs lista

### Disszertációhoz kapcsolódó publikációk:

**Szanto A.**, Bogнар Z., Szigeti A., Szabo A., Farkas L., Gallyas Jr.F.: Critical role of BAD phosphorylation by AKT in cytostatic resistance of human bladder cancer cells Anticancer Res. In press

Bognar Z, Kalai T, Palfi A, Hanto K, Bogнар B, Mark L, Szabo Z, Tapodi A, Radnai B, Sarszegi Z, **Szanto A.**, Gallyas F Jr, Hideg K, Sumegi B, Varbiro G.: A novel SOD-mimetic permeability transition inhibitor agent protects ischemic heart by inhibiting both apoptotic and necrotic cell death. Free Radic Biol Med. 2006 Sep 1;41(5):835-48.

### Egyéb publikációk:

Hübler J.; **Szántó A.** Re: malignant extragastrointestinal stromal tumor of bladder. J Urol. 2004 Mar;171(3):1244

Hübler J.; **Szántó A.**; Könyves K. Methylene blue as a means of treatment for priapism caused by intracavernous injection to combat erectile dysfunction. Int Urol Nephrol. 2003;35(4):519-21

Polyák L., Somogyi L., **Szántó Á.**: A hólyagtumor és más szervben fellépő primer daganat együttes előfordulásáról. Magyar Urológia, 1, 71-73, 1989

**Szántó Á.**, Somogyi L., Polyák L., Baranyai F.: Fiatalkori hólyagtumороk. Magyar Onkológia 34, 127-130, 1990.

Somogyi L., **Szántó Á.**, Polyák L.: Miért késik a primer hólyagtumороk felsimerése? Medicus Universalis, 24, 273-274, 1991.

Somogyi L., Polyák L., **Szántó Á.**: Tartós, localis BCG kezelés a felületes hólyagtumороk recidiva profilaxisában. Magyar Urológia, 3, 107-112, 1991.

Somogyi L., **Szántó Á.**, Polyák L.: Long-term BCG Immune Therapy of Superficial Bladder Tumors. International Urology and Nephrology, 24, 131-137, 1992.

Somogyi L., Götz F., Polyák L., **Szántó Á.**: A hólyagnyaki rezekció Korth-trokárral. Magyar Urológia, 4, 77-80, 1992.

Somogyi L., **Szántó Á.**, Polyák L., Drinóczi .: BCG immunotherápia a felületes hólyagtumороk adjuváns kezelésében., Orvosi Hetilap, 134, 1851-1856, 1993.

Somogyi L., **Szántó Á.**, Polyák L.: A felületes hólyagtumороk BCG kezelésének kockázata: mellékhatások és szövődmények., Lege Artis Medicinae, 3/5, 440-446, 1993.

**Szántó Á.**, Somogyi L., Fábos Z., Polyák L.: A video-TUR alkalmazásával szerzett első tapasztalataink., Lege Artis Medicinae, 4/2, 154-157, 1994.

Somogyi L., Polyák L., **Szántó Á.**: A felületes hólyagtumorok adjuváns kezelése Connaught BCG vaccina alkalmazásával., Magyar Urológia, 8, 62-66, 1996.

**Szántó Á.**, Somogyi L., Gözt F., Gömöri É.: Retroperitoneális Castlemann tumor Magyar Urológia, 10/3., 351-354, 1998.

**Szántó Á.**: A katéterezés javallata, technikája, módszerei. Családorvosi Vademecum–Urológia, POTE Továbbképző Központ 1997, 189-207.

**Szántó Á.**: A leggyakoribb ambulanter elvégezhető urológiai műtétek és beavatkozások. Családorvosi Vademecum- Urológia, POTE Továbbképző Központ 1997, 207-221.

**Disszertációhoz kapcsolódó egyéb poszterek, absztraktok előadások:**

Szabó A.; Bognár Z.; **Szántó Á.**; Hocsák E.; Hantó K.; Pandur E.; Nagy J.; Poór V.; Sümegi B. Induction of NfKB dependent COX-2 expression in liver cells by amiodarone 36. Membrán-transzport Konferencia, Sümeg, 2006. Május

**Szántó Á.**; Szabó A.; Bognár Z.; Tapodi A.; Jakus P.; Vető S.; Tucsek Zs.; Poór V., Sümegi B. Inhibition of P ARP influence the taxol induced cell death in cultured cells 36. Membrán-transzport Konferencia - Sümeg, 2006. Május

**Szántó Á.**; Bognár Z.; Hantó K.; Szabó A.; Németh V.; Tapodi A.; Hideg K.; Várbiró G.; Ifj. Gallyas F.; Sümegi B. The protection of post-ischemic hearts by H03538, a potent amiodarone analogue through inhibition of the mitochondrial apoptotic pathway 14.Euroconference on Apoptosis - Szardínia - 2006 szept 29- okt. 4

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

**Szántó Á.**; Bognár Z.; Szabó A.; Ifj. Gallyas F. Miként befolyásolja a Poly-(ADP-Ribose) Polymerase gátlása a Taxol indukálta sejthalált sejtkultúrákban? Magyar Urológusok Társasága XIII. Kongresszusa Siófok 2006. nov.. 2-4.

Szabó A.; Bognár Z.; **Szántó Á.**; Tapodi A.; Solti I.; Kovács K.; ifj. Gallyas F.; Sümegi B. Ho-3538, egy új SOD mimetikus mPT inhibitor amiodarone analóg molekula Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság IV. Konferenciája, Pécs 2007.10.11-2007.10.13

Tapodi A.; Bognár Z.; Szabó A.; Bognár E.; **Szántó Á.**; Gallyas F.Jr.; Sümegi B. Role of MAP kinases and Akt in the cytoprotective effect of PARP-1 inhibition and the regulation of Oxidative Stress induced necrotic cell death. 15.Euroconference on Apoptosis- Portoroz. 2007. okt. 27-30.

Bognár Z.; **Szántó Á.**; Hantó K.; Szabó A.; Tapodi A.; Radnai B.; Gallyas F Jr.; Kovács K.; Bognár R.; Sümegi B. Development of the prototype of SOD mimetic mPT inhibitors 15.Euroconference on Apoptosis- Portoroz. 2007. okt. 27-30.



**Szanto A.;** SzaboA.; Bognar Z.; Bognar R.; Tucsek Zs.; Solti I.; BognarE.; Tapodi A.; Debreceni B.; Gallyas F Jr.; Sumegi B. PARP-1 inhibition-induced activation of PI-3-kinase-Akt pathway by treatment of Taxol15.Euroconference on Apoptosis- Portoroz. 2007. okt. 27-30.

**Egyéb poszterek, absztraktok és előadások:**

**Szántó Á.,** Jávora A., Somogyi L.,Götz F.: A C reaktiv protein( CRP) jelentősége az urológiai infekciók és posztoperatív szövődmények korai felismerésében. MUT (Magyar Urológusok Társasága) IX. Kongresszus, Budapest, 1994.

**Szántó Á.,** Somogyi L., Fábos Z.,Polyák L.: A video-TUR, MUT IX. Kongresszus, Budapest, 1994.( video)

**Szántó Á.;** Somogyi L.;Götz F.: A video-TUR, előnyök hátrányok MUT Továbbképző Konferencia- Budapest, 1997.

**Szántó Á.;** Somogyi L;Götz F.: A video-TUR alkalmazásával szerzett tapasztalataink Magyar Endourológusok Társasága Továbbképző Konferencia- Budapest, 1999.

**Szántó Á.,** Málovics I.,Raut E., Götz F.: Egy éves infekciókontroll program tapasztalatai a POTE Urológiai Klinikán, VII. Kecskeméti Urológus Napok, 1999.

**Szántó Á.,** Farkas L., Török A.,Székely J.: Felelőtlenség szülte szövődmény pénisz protézis implantációt követően, MUT XI.Kongresszus, Pécs 2000.( poszter)

**Szántó Á.,** Farkas L., Fábos Z.: Tazocin alkalmazásával szerzett klinikai tapasztalataink MUT XI. Kongresszus, Pécs 2000.

**Szántó Á.:** Alfa-blokkolók- új tudományos felvetések, terápiás lehetőségek Bajai Kórház Ünnepi Tudományos Ülése- Baja, 2001.

**Szántó Á.:** Alfa blokkolók, a doxazosin klinikuma Akadály nélkül a BPH kezelésében- Interdiszciplináris fórum, Pécs, 2002.

**Szántó Á . ,**Fábos Z.: Cardiovascularis betegségek és az erectilis dysfunctio kapcsolata Cardiovascularis betegségek kezelésének komplex szemlélete- Interdiszciplináris Fórum – PAB Székház , Pécs 2003.

**Szántó Á.,** Jávorházy A, Farkas L.: Szempontok a BPH konzervatív kezeléséhez, V. Huth Tivadar Urológus Napok Pécs, 2005.

**Szántó Á.,** Nem komplikált alsó húgyuti infekciók epidemiológiája, az ARESC vizsgálat magyarországi következtetései. A Dombóvári Szent Lukács Eü. KHT. Urológiai Osztályának 30. éves jubileumi konferenciája, Bika 2006. okt.12-14.

**Szántó Á.;** Sülcz I.; Balló A.; Farkas L. Az erectilis funkció megőrzésének lehetőségei saját gyakorlatunkban radikális retropubikus prosztatomektómiát követően MUT XIII. Kongresszusa Siófok, 2006. nov. 2-4.

**Szántó Á.** A prosztaták hormonkezelése- a kezelés hatékonyságának régi, új szempontjai. MUT XIII. Kongresszusa Siófok, 2006. nov. 2-4.

**Szántó Á.** A HPV vírus urológiai jelentősége. Multidiszciplináris konferencia a PAB (Pécsi Akadémiai Bizottság) szervezésében. , Pécs 2007. szept.

Fariborz Bagheri.;E. Holman.; **Á. Szántó.**; Cs. Pusztai.; L.Farkas: Laparoscopic repair of retrocaval ureter: our experience and literature review  
World Congress of Endourology Cancun – Mexico, 2007. október 10-11.

**Szántó Á.** A metabolikus szindróma és az „aging male”.  
III. Lilly Akadémia Balatonfüred 2007. nov.

**Szántó Á.** Az idősödő férfiak csonttritkulása, avagy a medicina egy régi-új kihívása. Servier Csontklub Multidiszciplináris Konferencia, Pécs 2008. március

**Szántó Á.** A heredaganatos betegek fertilitási kérdései VI. Huth Tivadar Urológus Napok Pécs 2008. június 19-20.

**Szántó Á.** Bicalutamid: Az első 15 év története VI. Huth Tivadar Urológus Napok Pécs 2008. június 19-20.

**Szántó Á.** Az invazív hólyagdaganatok radikális sebészeti megközelítése. Magyar Onkológusok Társasága Dunántúli Szekciója X. Tudományos Vándorgyűlése Visegrád 2008. augusztus 29-31.

**Szántó Á.** ESBL pozitív baktériumok szerepe az urológiában IV. Lilly Akadémia Balatonfüred, 2008. szept. 26-27.