

A poli(ADP-ribóz)polimeráz gátlás kardioprotektív hatása

Ph.D. tézis

Szerző: Dr. Bartha Éva

Programvezető: Prof. Dr. Tóth Kálmán

Témavezető: Prof. Dr. Sümegi Balázs
Dr. Halmosi Róbert, Ph.D.

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pécs

2010.

Rövidítések jegyzéke

AIF	apoptózist indukáló faktor
BNP	B-típusú nátriuretikus peptid
BW	testtömeg
CFY	CFY Sprague-Dawley rat
DAP	diasztolés artériás nyomás
EF	ejekciós frakció
ERK 1/2	extracelluláris szignál-regulált kináz
FS	frakcionális rövidülés
GSK-3 β	glikogén szintáz kináz-3 β
HF	szívelégtelenség
IR	iszkémia-reperfúzió
ISO	izoproterenol hidroklorid
IVS (d)	interventrikuláris szeptum vastagsága diasztole során
IVS (s)	interventrikuláris szeptum vastagsága szisztole során
JNK	c-jun N-terminális kináz
LVEDV	bal kamrai vég-diasztolés térfogat
LVESV	bal kamrai vég-szisztolés térfogat
LVID (d)	bal kamrai vég-diasztolés átmérő
LVID (s)	bal kamrai vég-szisztolés átmérő
MAP	átlagos artériás nyomás
MAPK	mitogén aktiválta protein kináz
MTT	3-[4,5-dimetitiazol-2-yl]-2,5-difeniltetrazolium bromid
NAD ⁺	nikototinamid adenin dinukleotid
NIH	National Institute of Health
NOS	nitrogén monoxid szintáz
PAR	poli(ADP-ribóz)polimerek
PARP	poli(ADP-ribóz)polimeráz
PI3K	foszfatidilinozitol-3-kináz
PKC	protein kináz C
PW (d)	bal kamra hatsó falának vastagsága diasztolében
PW (s)	bal kamra hátsó falának vastagsága szisztolében
PTP	permeabilitási tranzíciós pórus
ROS	reaktív oxigén szabadgyök
RWT	relatív falvastagság
SAP	szisztolés artériás nyomás
SEM	az átlag standard hibája
SHR	spontán hipertenzív patkány
TBS	TRIS-pufferelt sóoldat
TL	jobb tibia hossza
WV	kamrák tömege

Bevezetés

Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy oxigén és nitrogén szabadgyökök keletkeznek a szívizomsejtekben és az endothel sejtekben különféle betegségek során, többek között akut koronária szindrómákban, a szívelégtelenség és a kardiomiopátiák különböző formáiban, keringési sokkban, a szív és érrendszer öregedése során, a cukorbetegség szövődményeiben, szívizom hipertrófiában, ateroszklerózisban és a sérülést követő vaszkuláris remodelingben.

A ROS egyik legfontosabb forrása a szívizomban a mitokondriális légzési lánc, mely kisebb mértékben iszkémia során is, de igazán nagy mennyiségben reperfüzió során termel szabad gyököket. Ezek a szabadgyökök oxidatív DNS károsodást okoznak és ezen keresztül a PARP enzim következményes aktiválódását.

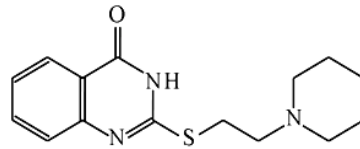
A PARP-1 enzim funkciója, hogy érzékelje a DNS károsodást és a jelátvitelben résztvevőként kötődjön mind az egyes, mind a kettős szálú DNS törésekhez. A károsodott DNS-hez kötődve a PARP-1 homodimereket formál és katalizálja a NAD⁺ hasítását nikotinamidra és ADP-ribózra, hogy hosszú ADP-ribóz polimereket építsen fel, melyeket a sérült DNS-szakaszokhoz és különféle fehérjékhez kapcsol.

A szabadgyökök sejtkárosító hatásukat többféle úton fejtik ki: lipid peroxidációt, protein nitrációt és oxidációt, valamint oxidatív DNS károsodást okoznak, ezen kívül aktiválják a mátrix metalloproteinázok aktivitását és több enzim inaktíválnak. A szívben a ROS-ok sejtkárosítást, a szívizomzat stunningját, arrhythmiát, a kalcium tranziens és a kontraktilitás csökkenését, emelkedett diasztolés kalcium szintet és az intracelluláris ATP szint csökkenését okoznak.

Többféle fiziológiai, farmakológiai és patológiai stimulus okozhatja a szívizom hipertrófiáját, ilyen például több jelátviteli útvonal megváltozása, például a G-protein-kapcsolt receptorok változása, a small G protein, a MAPK, a PKC, a calcineurin, kalmodulin és több más jelátviteli út változása. A szívizom hipertrófiáját okozó jelátviteli útvonal pedig végül szívelégtelenséget okoznak. Több tanulmány utal arra, hogy a PARP gátlók kedvezően tudják befolyásolni ezen jelátviteli útvonalakat a HF egyes formáiban, keringési sokkban, a szív és érrendszer öregedésében, a cukorbetegség szövődményeiben, szívizom hipertrófiában, ateroszklerosisban, az erek átépülésében sérülést követően, illetve a miokardiális IR alatt.

Munkámban kétféle modellt használtam, hogy megvizsgáljam a PARP gátlók sejten belüli jelátvitelre, illetve a myocardium bizonyos morfológiai és a funkcionális paramétereire kifejtett

hatását patkányban. Először posztinfarktusos szívelégtelenség modellben vizsgáltam a PARP gátlás in vivo hatását, majd SHR-ek nem kompenzált fázisában.



1. Ábra: Az L-2286 ((2-((2-Piperidin-1-ylethil)tio)quinazolin-4(3H)-egy) szerkezeti képlete.

Célkitűzések

A kísérletek célja az volt, hogy bizonyítsa a PARP gátlás in vivo protektív hatását.

1. A PARP gátlás kardioprotektív hatását a következő módszerekkel vizsgáltuk:

- a) Megvizsgáltuk, hogy a PARP gátló L-2286 csökkenti-e posztinfarktusos szívelégtelenség kialakulását, illetve ezt milyen jelátviteli utak módosításával teszi.
- b) Megvizsgáltuk, hogy vajon az L-2286 hosszan tartó alkalmazása megelőzi-e a magas vérnyomás okozta szívelégtelenség kialakulását.
- c) A PARP-gátlás kardioprotektív hatását ACE-gátlók hatásával hasonlítottuk össze posztinfarktusos szívelégtelenség kialakulásával szemben.

A következő paramétereket vizsgáltuk, hogy bizonyítsuk az L-2286 kardioprotektív hatását:

- a) az intersticiális fibrózis mennyiségét szövettani metszeteken
- b) a PI3K/Akt-1/GSK-3 β , MAPK, PKC kaszkádok foszforilációját (aktivitását) Western blottal
- c) a szív funkcionális paramétereit nagy felbontású ultrahangos készülékkel

2. Eszközök és módszerek

Posztinfarktusos szívelégtelenség model

Hím CFY Sprague-Dawley patkányokat alkalmaztunk a kísérletben. A MI-t 120 mg/kg ISO subcutan adásával idéztük elő (két egymást követő napon adva), míg a kontroll állatok fiziológias sóoldatot kaptak (1ml/kg). 24 órával a második injekció után a túlélő patkányokat véletlenszerűen két csoportra osztottuk, az egyik csoport 5 mg/kg/nap L-2286-ot kapott (Prof. Dr. Hideg Kálmán ajándéka), mely egy vízoldékony PARP-gátló (ISO+L) vagy 10 mg/kg/d enalapril maleátot (ISO+E), vagy vizet (ISO). A negyedik csoport kortárs kontroll volt (C).

Hipertenzív szívelégtelenség modell

Hím 30 hetes, hipertrófiás - még a kompenzatórikus fázisban lévő - SHR-eket véletlenszerűen két csoportra osztottunk. Az egyik csoport nem kapott kezelést (SHR-C), míg a másik csoport L-2286-ot kapott (vízoldékony PARP-gátló) 5 mg/kg/nap 46 hétig (SHR-L). A harmadik csoport kortárs normotenzív kontroll volt (CFY).

A kísérletek megfeleltek az U.S. National Institutes of Health (NIH Publication No. 85-23, felülvizsgált 1996) által előírt Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, valamint a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Állatkísérleteket Vizsgáló Bizottsága által elfogadottak voltak.

Gravimetriás paraméterek

Az állatokat ketamin hidroklorid túladagolásával altattuk túl, melyet intraperitonealisan adtuk nátrium heparinnal együtt. A pitvarokat és a nagy ereket leválasztottuk a kamrákról, megmértük a kamrák tömegét, ezt normalizáltuk a testtömegre és a jobb sípcsont hosszára (szívizom hipertrófia mértékét jelzi). A nedves tüdő/száraz tüdő hányadosát is megmértük (tüdőpangást jelzi).

Invazív vérnyomásmérés

Minden kezelési csoportból öt patkányt a hipertenzív szívelégtelenség modellben ketamin hidrokloriddal (i.p.) elaltattunk és polietilén katétert vezetünk a bal comb artériába. A vérnyomást CardioMed Systemmel mértük meg (CM-2005).

Plazma B-típusú nátriuretikus peptid szint meghatározása

A vérmintákat EDTA-t tartalmazó Lavender Vacutainer csövekbe vettük le. A plazma B-típusú nátriuretikus peptid-45 szintjét (BNP-45) enzimátikus immunoassay módszerrel mértük meg.

Szövettan

Formalinban fixált kamrákat lemetszettük és paraffinba ágyasztuk. 5 µm vastagságú metszeteket vágunk a bázistól a csúcsig. Az 1 mm-enként nyert szeleteket megfestettük. A metszeteket pikroszirusz vörössel vagy Masson trikróm festésével festettük meg, hogy detektáljuk az intersticiális fibrózis mértékét. A metszeteket NIH ImageJ program segítségével elemeztük.

Western blot analízis

A szív mintákból 50 mg-ot jéghideg homogenizáló pufferben dolgoztuk fel, amely 8-as pH-ju 50 mM-os Tris puffert tartalmazott (valamint 1:100-szoros hígításban 50 mM nátrium metavanadátot) és 2x-es töménységű SDS-poliakrilamid gél elektroforézis minta pufferben folytattuk tovább a feldolgozást. A nátrium metavanadátot foszfatáz inhibitoroként használtuk. A fehérjéket 10 vagy 12%-os SDS-poliakrilamid gélben választottuk szét. Blokkolás után (2h 3%-os zsírmentes tejjel Tris pufferrált sóoldatban) a membránokat egy éjszakán át 4°C-on az elsődleges antitesttel inkubáltuk, majd másnap a másodlagos antitesttel. A kialakult komplexeket az „enhanced” kemilumineszcencia módszerével tettük láthatóvá. Szkennelés után az eredményeket a NIH ImageJ program segítségével értékeltük.

A szívfunkciók noninvazív mérése

A kísérletek elején az összes patkányt megvizsgáltuk szívultrahanggal, hogy az esetleges kardiális abnormalitással bíró állatokat kizárjuk a vizsgálatból. A mellkason keresztüli kétdimenziós szívultrahangos vizsgálatokat inhalációs anesztézia segítségével végeztük a kísérlet kezdetén és az eutanázia napján. A patkányokat 1,5% izoflurán és 98,5% oxigén keverékével altattuk. A mellkasukat leszórtelenítettük, akusztikus gélt tettünk rá és melegítő padot használtunk, hogy fenntartsuk a normális hőmérsékletüket. Az állatokat bal oldali oldalfekvő pozícióban vizsgáltuk. A szív dimenzióit és funkcióit a rövid és hossz tengelyi metszetekből vizsgáltuk a középső papilláris szintjében VEVO 770 nagy felbontású ultrahang rendszerrel (VisualSonics, Toronto, Canada) 25 MHz-es transzducerrel.

3. Következtetések

3.1. A PARP gátlás kardioprotektív hatása posztinfarktusos szívelégtelenség modellben

Kísérletünk megerősítette a munkacsoportunk által korábban már leírt eredményt, hogy a PARP-gátlóknak védő hatása van posztinfarktusos remodelinggel szemben. Jelenlegi tanulmányunk írta azonban le először, hogy a PARP gátlás aktiválhatja az Akt-1/GSK-3 β túlélést segítő jelátviteli útvonalat a posztinfarktusos szívelégtelenségben. Ezen kívül összehasonlítottuk a PARP gátlás hatását az ACE gátlás hatásával is.

Egyre több eredmény szól amellett, hogy a PI3K/Akt jelátviteli útvonal elősegíti az adaptív szívizom hipertrófia kialakulását úgy, hogy a szívizom sejtek aktivációja a PI3K/Akt aktiválása által nem vezet maladaptív hipertrófiához. Az ACE gátlás szintén befolyásolta az Akt-1 aktivációját. Kísérletünkben az ISO az Akt-1^{Ser473} foszforilációját fokozta és ezt a PARP és ACE gátlás tovább növelte. Az L-2286-os PARP gátló szignifikánsan nagyobb Akt-1 aktivációt okozott, mint az enalapril. A GSK-3 β ^{Ser9} legnagyobb foszforilációja (tehát a gátlása) az L-2286-tal kezelt csoportban volt. Az enalapril szignifikánsan kisebb GSK-3 β ^{Ser9} gátlást okozott.

A MAPK közé tartozó ERK, JNK, és p38 aktiválható az AngII által. A MAPK pontos szerepe még mindig vitatott a krónikus HF-ben. Az ERK1/²Thr183-Tyr185 mérsékelt foszforilációját csökkentette az ISO kezelés, az összes többi kezelés viszont növelte. Korábbi eredmények leírták, hogy az ERK1/2 aktivációja koncentrikus szívizom hipertrófiát okoz megnövekedett szívfunkcióval és egerekben a MEK1-ERK2 megvédi a szívet az iszkémia által indukált apoptózistól. Kísérletünkben az ISO kezelt csoportban a p38^{Thr180-Gly-Tyr182} kissé volt csak foszforilálva és a többi kezelés szignifikánsan növelte a p38^{Thr180-Gly-Tyr182} foszforilációját. A JNK esetében az ISO alkalmazása szignifikánsan csökkentette a foszforilációt és mind az L-2286, mind az enalapril kezelés növelte a JNK aktivációját.

A PKC pan β II^{Ser660} és a PKC α/β II^{Thr638/641} foszforilációja fokozódott az ISO okozta MI-ben, de ez csökkent PARP vagy ACE gátlás alkalmazásával. A PARP gátló L-2286 hatásosabban csökkentette a prohipertrófikus PKC α/β aktivációját, mint az ACE-inhibitor enalapril. Nagyon hasonló foszforilációs eredményeket kaptunk a PKC δ ^{Thr505} és a PKC ζ/λ ^{Thr410/403} esetében. A PKC ϵ ^{Ser729} többféle stressz hatására is aktiválódhat. Tanulmányunkban a PARP

gátlás pozitív hatást (aktivációt) gyakorolt, ami a stressz helyzetekben az adaptív változásokért felelős, míg más PKC ($-\alpha$, $-\beta$, $-\zeta$, $-\delta$) izoformák szintje csökkent, amelyek a maladaptív hipertrófiáért és a remodelingért felelősek a posztinfarktuszos állatokban.

Az általunk használt posztinfarktuszos modellben a szívultrahangos paraméterek - szisztolés LV funkció, fal vastagság, LVESV, LVEDV - rosszabbodtak voltak az ISO kezelt csoportban, mint a kontrol állatokban. Ezt a különbséget a kialakult miokardiális fibrózis és a szívizom sejtek hipertrófiája okozhatta. Az enalapril kezelés is szignifikánsan csökkentette ezt a rosszabbodást, de a PARP-gátló kezelés sokkal kedvezőbben hatott rá. Érdekes módon, a LVEDV változatlan maradt az ACE és a PARP gátló kezelés ellenére. A PARP inhibitor L-2286 valószínűleg a túlélést segítő jelátviteli útvonalak (különösen az Akt-1/GSK-3 β , PKC- ϵ) aktiválásával és a prohipertrófikus útvonalak gátlása révén (PKC $-\alpha/\beta$, $-\zeta/\lambda, \delta$) fejti ki kedvező hatását.

3.2. L-2286 hosszantartó alkalmazásának hatása a magas vérnyomás okozta szívelégtelenségre

Második kísérletünk legfőbb eredménye az volt, hogy bizonyítottuk, a nukleáris PARP enzim gátlásával csökkenthető a nukleáris proteinek ADP-ribozilációja, kedvezően befolyásolhatóak a megváltozott jelátviteli útvonalak és ezzel megelőzhető a hipertenzív kardiopathia végstádiumú szívelégtelenségbe való átmenete, mert megtartható a szív struktúrája és funkciója is. SHR-t használtunk kísérletünkben, amely a magas vérnyomás állatmodellje és sok tekintetben hasonló az emberi esszenciális hipertóniához. Kísérletünket az SHR-ekkel a hipertenzív kardiopátia kompenzált fázisában kezdtük, amikor a balkamra hypertrophia markáns jelei voltak már észlelhetők (30 hetes korukban) és a vizsgálat végén, 46 hét elteltével a szívelégtelenség nyilvánvaló jeleit detektáltuk bennük. A hosszantartó magas vérnyomás hatására kialakuló szívelégtelenség az irodalom alapján különböző mechanizmusokkal magyarázható, de az oxidatív stressz és a jelátviteli utak abnormális változásai állnak a betegség hátterében az általánosan elfogadott magyarázatok szerint. Emberi mintákban és állat modellekben is a magas vérnyomás együtt jár az oxidatív stressz kialakulásával az érrendszerben, azaz a ROS nagyobb mennyiségű termelésével, ami lehet az oka és a következménye is a hipertóniának.

Tanulmányunkban megvizsgáltuk a PARP gátlás hatását SHR-ken, akik kardiális hipertrófiával, fibrózissal rendelkeztek már a magas mechanikus és oxidatív stressznek köszönhetően, de a vizsgálat elején szívelégtelenség még nem alakult ki náluk, azonban a vizsgálat végére a kezeletlen csoportban a szívelégtelenség típusos jeleit (gravimetriás paraméterek, naponta megfigyelés) mutatták.

Kísérletünkben a plazma-BNP szintje mindkét SHR csoportban magasabb volt. A szívizom sejtek általi megemelkedett BNP termelés és kibocsátás a hipertóniában kompenzatórikusnak tűnik a kamrai túlterhelés miatt. A Framingham tanulmány kimutatta azonban, hogy az emelkedett plazma-BNP fontos prognosztikai faktor szívelégtelenségben. Ezt az eltérést a PARP gátlás képes volt csökkenteni és ezzel együtt a kezelt csoport túlélése is javult. Ha a szív hosszabb periódusokon át emelkedett terheléssel találkozik, akkor hipertrófiás megnagyobbodással válaszol a megnövekedett követelményekre. Sokféle jelátviteli szabályozó képes befolyásolni a szívizom tömegét, beleértve olyanokat is, amelyek képesek befolyásolni a gén expressziót, az apoptózist, citokinek felszabadulását és a növekedési hormonok/faktorok jelátvitelét. Egyikük az Akt-1/GSK-3 β útvonal, melyet a PARP-gátló kezelés kedvezően befolyásolta. Tanulmányunkban az SHR-C csoport kisebb mértékű Akt-1/GSK-3 β foszforilációját növelte a PARP-inhibitor. Az Akt-1 közismerten központi szerepet játszik a fiziológias hipertrófia kifejlődésében, de fontos szerepe van a kardiális angiogenezisben is, a „mammalian target of rapamycin” (mTOR) aktiválásán keresztül. Valószínűleg a nem megfelelő angiogenezis alapvető fontosságú LVH szívelégtelenséggé alakulásához. A PARP-gátlók védő szerepe a LVH szívelégtelenséggé fejlődésében részben az Akt-1/mTOR útvonalon történhet. A MAPK-ok általánosan expresszált és a szívben kifejtett hatásukat intenzíven tanulmányozzák. Egyre több kísérlet arra utal, hogy a MAPK kaskád komplex befolyásolása eredményes megközelítés lehet a szívizom sejtek hipertrófiája és a HF kezelésében. Tanulmányunkban az SHR-C-ben található emelkedett p38, JNK aktiváció csökkent, míg az ERK aktivációja növekedett az L-2286 hatására. Míg az ERK-et leginkább növekedési válaszokkal kapcsolatba hozzák összefüggésbe, addig a p38 és a JNK-ot sejtkárosító hatásokkal.

Az ERK aktivációja szívizom hipertrófiát és nagyobb túlélést eredményez, a gátlása szívizomsejtek apoptózisához járul hozzá. A szívspecifikus, folyamatosan aktivált MEK1 segíti a szívizom hipertrófia kifejlődését a szívfunkciók gyengülése nélkül, vagy az állatok

hosszú távú túlélését, ez arra utal, hogy az ERK aktivitása a kompenzált hipertrófia kialakulását okozza. Tanulmányunkban, a PKC pan β^{Ser660} , $\alpha/\beta^{\text{Thr638/641}}$, δ^{Thr505} és a $\zeta/\lambda^{\text{Thr401/403}}$ foszforilációja csökkent a PARP gátlás miatt az SHR-L csoportban, az SHR-C csoporthoz viszonyítva. Számos tanulmány szerint a PKC α és β szerepet játszik a kardiális hipertrófia és a HF kialakulásában. A PKC ϵ aktivitását növelte az L-2286 kezelés. Kísérletünkben nem volt különbség a LV szisztolés funkciókban (EF, FS) kezdetben (30 hetes korban). Ezek a paraméterek megmaradtak a CFY és az SHR-L csoportban, de csökkentek az SHR-C csoportban a kísérlet végére. Az L-2286 növelte az EF-et a vég-szisztolés átmérők csökkentésével. A hipertónia kialakulása során a balkamra geometriája megváltozik a megnövekedett nyomás és térfogat terhelés miatt, adaptációként. A magas vérnyomásban szenvedőknek az LV geometriája négyféle osztályba sorolható az LV tömeg index és az RWT alapján. Az osztályozás alapján excentrikus hipertrófiát figyelhettünk meg az SHR-C csoportban (nagyobb LV tömeg/BW és normál RWT), míg az L-2286 adása megőrizte a koncentrikus hipertrófia (nagyobb LV tömeg/BW és nagyobb RWT) állapotát, amit a kísérlet kezdetén mindkét SHR csoportban tapasztaltunk. Tehát, az L-2286 hatástalansága a szeptum és a PW vastagság csökkentésére kedvező hatásként fogható fel, mert így hozzájárult a koncentrikus hipertrófia fenntartásához.

4. Összefoglalás

Az elmúlt két évtized során in vitro tanulmányok és preklinikai betegségmodellek eredményei azt mutatták, hogy a reaktív oxigén és nitrogén szabad gyökök alapvető fontosságúak szívizom hipertrófia, szívelégtelenség, kardiomiopátiák és kardiovaszkuláris öregedés során a károsodások kialakításában. Ezen állatmodellekben az antioxidáns hatású PARP-gátló kezelésnek szignifikáns védő hatása volt. Ezért újabb és újabb antioxidánsok és PARP-gátlók fejlesztése, valamint preklinikai vizsgálatai indultak el különféle kardiovaszkuláris és egyéb betegség modellekben.

Kísérleteinkben a PARP-gátló L-2286 kedvezően befolyásolta posztinfarktusos remodellinget és lassította a hypertenzív szívelégtelenség kialakulását. Ezen hatások hátterében pedig a PI-3-kináz-Akt-1^{Ser473} és a PKC ϵ^{Ser729} jelátviteli utakra kifejtett kedvező hatás áll.

Köszönetnyilvánítás

Kísérleteinket a Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetben, valamint az I. sz. Belgyógyászati Klinikán végeztük, a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán 2005 és 2008 között.

Szeretnék köszönetet mondani tanáromnak és programvezetőmnek, Prof. Dr. Tóth Kálmánnak, aki irányította tanulmányaimat, támogatott és hasznos tanácsokkal látott el.

Köszönetet mondok Prof. Sümegi Baláznak, aki a biokémiai gondolkodásra tanított. A PARP gátlók terén segítette munkámat és zavartalan körülményeket biztosított számomra intézetében.

Igazán hálás vagyok Prof. Hideg Kálmánnak, aki a szabadgyökök okozta károsodások kialakulására tanított meg és irányította a munkámat a PARP gátlók kardioprotektív hatásának tanulmányozásában.

Köszönettel tartozok Dr. Halmosi Róbertnek kitűnő munkájáért és az echokardiográfiás vizsgálatokban végzett segítségéért.

Köszönettel tartozok még Dr. Habon Tamásnak, Dr. Szabados Eszternek, Solti Izabellának, Dr. N. Kiss Gyöngyinek, Plózer Enikőnek, Szabó Alízna, Bognár Eszternek, Dr. Kereskai Lászlónak, Dr. Kálmán Endrének. Hálás vagyok Horváth Bertalannak, Girán Lászlónak, Pásztor Istvánnának, Halász Helénának a laboratóriumi munkában nyújtott segítségért.

Köszönöm az összes barátomnak, a családomnak a bátorítást, melyet tanulmányaim és munkám során nyújtottak.

A disszertációval kapcsolatos közlemények

BARTHA E, KISS GN, KALMAN E, KULCSÁR G, KÁLAI T, HIDEG K, HABON T, SUMEGI B, TOTH K, HALMOSI R. Effect of L-2286, a poly(ADP-ribose)polymerase inhibitor and enalapril on myocardial remodeling and heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 2008;52:253-61. (IF: 2.023)

BARTHA E, SOLTI I, KERESKAI L, LANTOS J, PLOZER E, MAGYAR K, SZABADOS E, KÁLAI T, HIDEG K, HALMOSI R, SUMEGI B, TOTH K. PARP inhibition delays transition of hypertensive cardiopathy to heart failure in spontaneously hypertensive rats. Cardiovasc Res 2009; 83:501-510. (IF: 5.947)

Egyéb közlemények

PÁLFI A, TÓTH A, KULCSÁR G, HANTÓ K, DERES P, BARTHA É, HALMOSI R, SZABADOS E, CZOPF L, KÁLAI T, HIDEG K, SÜMEGI B, TÓTH K. The role of Akt and MAP kinase systems in the protective effect of PARP inhibition in Langendorff perfused and in isoproterenol damaged rat hearts. J Pharmacol Exp Ther 2005;315:273-82. (IF: 4,335)

PALFI A, BARTHA E, CZOPF L, MARK L, GALLYAS F Jr, VERES B, KALMAN E, PAJOR L, TOTH K, OHMACHT R, SUMEGI B. Alcohol-free red wine inhibits isoproterenol-induced cardiac remodeling in rats by the regulation of Akt1 and protein kinase C alpha/beta II. J Nutr Biochem 2009;6:418-425. (IF:3.507)

Előadáskivonatok

GY N KISS, P DERES, K HANTO, E BOGNAR, E BARTHA, B SUMEGI, Z BERENTE: Do PARP inhibitors affect myocardial metabolism? Barcelona, Spain, Annual Congress of European Society of Cardiology and World Congress of Cardiology, Sep 2-6., 2006, Barcelona, Spain. Abstract book 199.

BARTHA E, PALFI A, MARK L, KISS GN, HALMOSI R, SZABADOS E, KALMAN E, TOTH K, SUMEGI B. Effect of alcohol-free red wine extract on isoproterenol induced cardiac remodeling in rats. Pecs, Hungary, Vth Congress of International Symposium on Myocardial Cytoprotection, Sept 27-30, 2006, Pécs, Hungary.

BARTHA É, PÁLFI A, MÁRK L, KISS GN, HALMOSI R, SZABADOS E, SÜMEGI B. Alkoholmentes vörösbor-kivonat hatása az isoproterenol által kiváltott miokardiális remodellingre és egészséges patkányszívre. Magyar Kardiológusok Társasága 2007. évi Tudományos Kongresszusa, 2007. május 9-12., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. A, 2007;37:A34.

HALMOSI R, BARTHA É, PÁLFI A, KÁLMÁN E, HIDEG K, SÜMEGI B, TÓTH K. PARP-gátlók és ACE-inhibitorok hatása az isoproterenol-indukálta szívelégtelenség progressziójára. Magyar Kardiológusok Társasága 2007. évi Tudományos Kongresszusa, 2007. május 9-12., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. A, 2007;37:A17.

E BARTHA, R HALMOSI, GY Kulcsár, GY N KISS, E KALMAN, B SUMEGI, T KÁLAI, K HIDEG, K Toth: Effect of PARP inhibitors and ACE inhibitors on the progression of isoproterenol-induced heart failure. Annual Congress of European Society of Cardiology, Sept 1-5, 2007, Vienna, Austria. Abstract book 59.

BARTHA É, HALMOSI R, SOLTI I, PÁLFI A, KÁLMÁN E, SÜMEGI B, KÁLAI T, HIDEG K, TÓTH K. PARP- és ACE-gátlók kedvező hatása az isoproterenol-indukálta szívelégtelenség progressziójára. Magyar Szabadgyök Kutató Társaság IV. Kongresszusa, 2007. október 11-13., Pécs, Folia Hepatologica Suppl. 3, 2008:11:10.

BARTHA É, MAGYAR K, SOLTI I, KOVÁCS K, HIDEG K, SÜMEGI B, HALMOSI R, TÓTH K. Poli(ADP-ribóz)polimeráz enzim gátlásának hatása fiatal spontán hipertenzív patkány szívekre. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. évi Tudományos Kongresszusa, 2008. május 7-10., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. B, 2008;38:B8.

E. BOGNAR, GY. N. KISS, ZS. SARSZEGI, E. BARTHA, I. SOLTI, B. SUMEGI, Z. BERENTE. Ploy(ADP-ribose)Polymerase (PARP) inhibitor HO3089 enhanced post ischemic, myocardial glucose uptake mostly by activation of AMP-activated protein kinase (AMPK)., World Congress of Cardiology 2008, May 18-21., 2008, Buenos Aires, Argentina. Circulation 2008;e162-e413, 73, P410.

E. BARTHA, R. HALMOSI, I. SOLTI, E. BOGNAR, K. KOVACS, T. HABON, T. KÁLAI, B. SUMEGI, K. HIDEG, K. TOTH. Effect of PARP inhibition on young spontaneously

hypertensive rat (SHR) hearts. Buenos Aires, Argentina, World Congress of Cardiology 2008, May 18-21., 2008, Buenos Aires, Argetina. Circulation;e162-e413, 84, P468.

BARTHA E, MAGYAR K, SOLTI I, KERESKAI L, KALAI T, HALMOSI R, HIDEG K, SUMEGI B, TOTH K. Protective effect of a quinazoline-type poly(ADP-Ribose)polymerase inhibitor against the development of hypertensive cardiomyopathy and heart failure. Scientific Session 2008 of American Heart Association, November 8-12, 2008, New Orleans, USA, Circulation, 2008;118:S_946, Abstract book 359.

RÁBAI M, PÁLFI A, BARTHA É, TÓTH A, MAGYAR K, SÜMEGI B, TÓTH K. Vörösbor és alkoholmentes vörösbor-kivonat protektív hatásai állatkísérletes és in vitro hemoreológiai modellekben. Magyar Kardiológusok Társasága 2009. évi Tudományos Kongresszusa, 2009. május 6-9., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. B, 2009;39:A74.

BARTHA É, SOLTI I, KERESKAI L, PLÓZER E, MAGYAR K, LANTOS J, KÁLAI T, HIDEG K, SÜMEGI B, TÓTH K. A PARP-gátlás késlelteti a szívelégtelenség kialakulását spontán hipertenzív patkánymodellben. Magyar Kardiológusok Társasága 2009. évi Tudományos Kongresszusa, 2009. május 6-9., Balatonfüred, Card. Hung. Suppl. B, 2009;39:A39.

BARTHA E, SOLTI I, KERESKAI L, PLOZER E, MAGYAR K, KALAI T, HIDEG K, SUMEGI B, TOTH K, HALMOSI R. Protective effect of a quinasoline-type poly(ADP-ribose)polymerase inhibitor against the development of hypertensive cardiopathy. Barcelona, Spain, Annual Congress of European Society of Cardiology, Aug 29- Sep 2., 2009, Barcelona, Spain. Abstract book 141.