

TÉZISEK

**KÍSÉRLETES GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG MODELL
HATÁSMECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA**

Horváth Krisztina

Témavezetők:

Dr. Varga Csaba
egyetemi docens

ifj. Dr. László Ferenc
egyetemi tanár

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Természettudományi és Informatikai Kar
Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék

Szeged
2008

BEVEZETÉS

Napjaink egyre gyakrabban előforduló betegségei közé tartoznak a különböző gyulladáshoz vezető bélbetegségek (inflammatory bowel diseases – IBD). Ezeknek a betegségeknek két alapvető típusa van. Az egyik a colitis ulcerosa, a másik pedig a Crohn betegség. Alapvető különbség a két típus között, hogy a colitis ulcerosa csak a vastagbélben fordul elő, és a gyulladáshoz vezető reakció csak a nyálkahártyára lokalizálódik. Ezzel ellentétben a Crohn betegség esetén a bélfal minden rétege érintett a gyulladáshoz, és a betegség az emésztőrendszer bármely szakaszán kialakulhat.

Ezeknek a betegségeknek a pontos etiológiája a mai napig ismeretlen. Számos tényező hatását feltételezik a betegségek kialakulásában. Az egyre nagyobb számban rendelkezésünkre álló adatok azt mutatják, hogy több egymással kölcsönható tényező befolyásolja a kialakulásukat. Ilyen tényezők például a genetikai hajlam, a környezeti tényezők (táplálkozás, dohányzás), a bélflóra, a különböző immunfolyamatok és a gyulladáshoz vezető szabályozásában szerepet játszó faktorok, valamint az oxidatív stressz.

Az oxidatív stressz során keletkező reaktív oxigén gyökök képződését, számos gyulladáshoz vezető és gyulladáscsökkentő faktor képes modulálni. Az oxidatív stresszrel összefüggésben a különböző antioxidáns enzimrendszereknek fontos szerepük lehet a gyulladáshoz vezető folyamatok csökkentésében. Ilyen enzimrendszer például a hem-oxigenáz enzimrendszer, amelynek egyik képviselője a hem-oxigenáz-1 enzim (HO-1).

A gyulladáshoz vezető bélbetegségek kezelésében az elsődleges cél a betegség tüneteinek enyhítése, az esetleges szövődmények gyógyítása és a gyógyult állapot fenntartása. A gyógyszeres kezelések módja a betegség súlyossága és megjelenésének helye szerint eltérő lehet. A betegségek kezelésében súlyosságuktól függően alkalmaznak szalicilsav-származékokat, kortikoszteroidokat, immun-szuppresszorokat, antibiotikumokat, és egyéb

biológiai hatóanyagokat. Az enyhébb típusú megbetegedések első vonalbeli gyógyszerei a különböző szalicilsav-származékok, amelyeknek a hatóanyaga az 5-amino-szalicilsav (5-ASA). Az 5-ASA-t különböző gyógyszerek alapanyagaként, már hosszú idő óta alkalmazzák, de az hogy pontosan milyen mechanizmusokon keresztül fejt ki a hatását a mai napig ismeretlen. Irodalmi adatokat tanulmányozva az 5-ASA származékokról ugyanakkor elképzelhető, hogy vannak antioxidáns tulajdonságaik is, amely szerintünk - legalábbis részlegesen - szerepet játszhat a HO-1 enzim indukciójában.

Munkánk során egy ismert colitis modell hatásmechanizmusának vizsgálatával azt tűztük ki célul, hogy jobban megismerjük a gyulladási folyamatokban résztvevő védelmi rendszer, a HO rendszer szerepét, és ez által pontosabb képet kapjunk a betegség enyhítésében potenciálisan szerepet játszó folyamatokról.

CÉLKITŰZÉSEK

Kísérleteinkben egy jól ismert, és széles körben elfogadott vastagbélgyulladásos modellt, a 2,4,6-trinitrobenzén-szulfonsav (TNBS) modellt alkalmaztuk patkányokban.

A kísérletek első szakaszában vizsgáltuk, hogy

- hogyan változik a HO enzimek aktivitása és a HO-1 expressziója, az idő függvényében.
- a különböző HO indukcióját (hem, kadmium-klorid), és gátlását (cinkprotoporphirin-ZnPP) kiváltó anyagok hatására ezen eredmények illetve a gyulladásos paraméterek (lézió kiterjedése, mieloperoxidáz (MPO) aktivitás) hogyan módosulnak.

Munkánk következő szakaszában az IBD kezelésére használt klasszikus készítménynek, az 5-ASA-nak a hatásmechanizmusát tanulmányoztuk.

- Vizsgáltuk az 5-ASA hatását a TNBS okozta gyulladásos paraméterekre (léziók kiterjedése, colonsúly, MPO aktivitás, tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) szint).
- A következő lépésben az 5-ASA HO-1 enzim expressziójára és a hemoxigenáz enzim (HO) aktivitásra kifejtett hatását tanulmányoztuk.
- Végül megvizsgáltuk, hogy az 5-ASA hatását hogyan befolyásolja egy HO aktivitás gátló anyag (ZnPP). Itt is mértük a gyulladásos paramétereket (léziók kiterjedése, MPO aktivitás), valamint a HO aktivitást.

MÓDSZEREK

Kísérletek menete, kezelések

Kísérleteinket két szakaszra osztottuk. Mindkét kísérletsorozat során 200-250 gramm közötti hím Wistar patkányokkal dolgoztunk. Az állatoknál a Crohn betegség gyulladáshoz vezető tüneteit jól reprodukáló TNBS modellt alkalmaztuk. Ennek során a gyulladást egy erős savval, a 2,4,6-trinitrobenzén-szulfonsavval (30 mg/ 250 µl 50 %-os etanol/állat) idéztük elő az állatoknál intracolónálisan (i.c.) egy 8 cm hosszú, polietilén kanül segítségével. Az állatok a TNBS kezelést megelőzően 12 órával éheztetve voltak.

A kísérletek első sorozatánál az állatok hem (30 µmol/kg), ZnPP (50 µmol/kg), és kadmium-klorid (CdCl₂; 2 mg/kg) kezelést kaptak sub cutan (s.c.) injekcióval 18 órával a TNBS kezelést megelőzően, a TNBS beadása előtt közvetlenül, valamint azt követően minden nap egyszer az 1-10 napos kezeléseknél. A hemet, a ZnPP-t először nátrium- hidroxidban (0,1 N) majd nátrium-kloridban (0,9 %) oldottuk fel és a pH-jukat 7.4-es értékre állítottuk be, úgy, hogy a törzsoldat koncentrációja 0,5 mg/ml legyen. A kadmium- kloridot desztillált vízben oldottuk fel.

Kísérleteink második részében 48 órás TNBS (10 mg) modellt alkalmaztunk.

Az 5-ASA különböző dózisaival (8.3, 25, 75 mg/kg; 250 µl 1% carboxymethyl-cellulose (CMC)/nap; i.c.) a TNBS kezelést megelőzően 24 órával, 3 órával és a TNBS kezelést követően 24 órával kezeltük az állatokat. A ZnPP (50 µmol/kg) a TNBS kezelést megelőzően 18 órával, közvetlenül a TNBS kezelést megelőzően és az azt követő napon végeztük el sub cutan injekcióval.

Nyálkahártyagyulladás paramétereinek vizsgálata

Lézió meghatározás planimetrás analízissel

Minden csoportnál cervikális diszlokációt követően az állatok hasfalát felnyitva a végbéltől számított 8 cm-es szakaszt kivágtuk az állatokból, hosszanti irányban felvágtuk és hideg foszfát pufferben (pH 7.4) átmosva kifeszítettük. Minden ilyen bélszakaszról fényképet készítettünk digitális fényképezőgép (Samsung, Digimax 340) segítségével. Ezt követően a bélszakaszokat hosszanti irányban elvágtuk, lemértük a súlyukat és folyékony nitrogénben lefagyasztottuk, majd a további vizsgálatokig $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

A bélszakaszokról készített képeken egy számítógépes program (Scion Image B 4.0.2) segítségével lemértük a keletkezett gyulladások százalékos kiterjedését, a 8 cm-es bélszakaszhoz viszonyítva.

Mieloperoxidáz aktivitásmérés

Különböző gyulladással járó folyamatok jellemzésére használják a mieloperoxidáz (MPO) aktivitás mérését. Ennek az enzimnek a mennyisége a neutrofil granulociták infiltrációjakor megemelkedik, és mennyisége jól jellemzi a gyulladások mértékét. Eredményeinket mU/g nedves szövet vagy mU/mg fehérjére vonatkoztattuk.

TNF-alfa szint meghatározás Eliza módszerrel

A TNF- α mennyisége a gyulladások egyik legjellemzőbb paramétere, így alkalmas a gyulladások mértékének leírására. Kísérleteinkben a Hycult biotechnology b.v. (Hbt) patkány TNF-alfa HK102-es számú Eliza kitesztet használtuk. Eredményeinket pg/mg fehérjére értékében tüntettük fel.

HO-1 enzim expressziós vizsgálat

A hem-oxigenáz-1 enzim expressziójának mérését Western blot segítségével végeztük. A kísérletek eredményeit denzitometriás analízis után százalékos értékben fejeztük ki.

HO enzim aktivitásmérés

A hem-oxigenáz aktivitásmérésnél a hem átalakulása során keletkező bilirubin szintet mértük spektrofotometriás módszerrel. Eredményeinket nM Bilirubin/óra/mg fehérjére vonatkoztattuk.

Fehérjetartalom mérés

A fehérjemérésnél Bradford módszerét alkalmaztuk. Eredményeinket mg/ml fehérjekoncentrációban adtuk meg.

Statisztikai analízis

Eredményeink értékelése során a kétmintás student „t” és a Bonferroni teszteket alkalmaztuk.

EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

Kísérleteink során HO-1 expresszió és HO aktivitás növekedése már a TNBS oldószereként használt 50 %-os etanol adásakor is megfigyelhető volt. Ez az etanol által kiváltott hatás feltehetően segít magyarázatot adni a TNBS kezelésre bekövetkező korai kétszakaszos HO aktivitásváltozásra. Eredményeink arra is utalhatnak, hogy a HO-1 indukciója egy általános stresszre adott válasz, amit különböző anyagokkal ki lehet váltani, bár ennek a feltételezésnek az igazolása még további vizsgálatokat igényel.

Kísérleteink során a HO endogén szubsztrátjának, a hemnek (ami ismert HO indukáló szer) napi adagolásával HO-1 indukciót és HO enzimaktivitás fokozódást tapasztaltunk. Ezek a változások a lézió kiterjedésének szignifikáns csökkenésében is megnyilvánultak, és az MPO aktivitás is csökkent. A hem hasonló védelmi szerepét tapasztaltuk TNBS modellben egy nehézfém, a kadmium-klorid adását követően. A hem megfigyelt hatásai egy pathofiziológiai mechanizmusra utalhatnak, amelyben ezek az endogén faktorok szerepet játszhatnak többek között a reaktív oxigén gyökökön keresztül, növelve a HO aktivitást, és így csökkentve a gyulladási folyamatokat. Ezek a folyamatok azonban még nem teljesen ismertek.

A HO-1 indukció hatásával ellentétben, egy nem fiziológias metalloporfirin, a HO aktivitás gátló cink-protoporfirin (ZnPP) adásával jelentős súlyosbodást tapasztaltunk a gyulladások kiterjedésében, mivel a gyulladás kiterjedése 80 % feletti értéket mutatott a vizsgált területen. Ez a kezelés egyben MPO aktivitásbeli növekedést is eredményezett. A HO aktivitás gátlása a ZnPP hatására az egész 10 napos kezelés ideje alatt megfigyelhető volt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a HO-1 pathofiziológiai indukciója colitis modellben valóban moduláló szereppel bír a gyulladás súlyosságának mértékében mind akut, mind krónikus periódusokban.

Munkánk során az 5-ASA 8,3 és 75 mg/kg közötti dózisait alkalmaztuk intracolónálisan. A gyógyszer hatásának szemléletesebb bizonyítására a TNBS dózisát lecsökkentettük. A 10 mg-os dózis még jelentős gyulladásokat okoz, de ezek a kezelt állatok érzékenyebben reagáltak a gyógyszeres kezelésre. 24 óras előkezelés után a TNBS kezelést követően naponta adagoltuk az 5-ASA-t. A léziók kiterjedésének szignifikáns csökkenését, és a colon súly emelkedését tapasztaltunk minden alkalmazott dózis esetében. Mindezek mellett a neutrofil granulociták infiltrációjára utaló MPO szint szignifikánsan csökkent a két magasabb dózis alkalmazásánál. Vizsgáltuk az 5-ASA hatását egy másik fontos gyulladási paraméter a TNF- α szintek változásaira, mind kontroll, mind TNBS kezelt állatokban. Azt tapasztaltuk, hogy az 5-ASA kezelés csökkentette a TNF- α szinteket, már kontroll esetben is. A TNBS kezelt állatoknál az 5-ASA kezelés hatására nagy mértékű csökkenés következett be a TNF- α szintekben.

A munkánk utolsó részében az 5-ASA dózisainak intracolónális adásával a HO aktivitás dóziszfüggően emelkedett a gyulladt vastagbélben. A legmagasabb alkalmazott dózisban az 5-ASA megközelítőleg kétszeres növekedést eredményezett a HO aktivitás változásában. Ez a dózis a HO-1 expressziójában is szignifikáns emelkedést okozott TNBS kezelt állatokban, utalva arra a tényre, hogy a megemelkedett HO aktivitás sokkal inkább a fokozott enzim expresszió következménye, mintsem egyszerűen egy helyi kofaktor hatás, vagy az 5-ASA facilitált reakciója az adott enzimre.

Mindezeket túl meg kell említenünk, hogy a kizárólag 5-ASA kezelt állatoknál, önmagában is képes volt az 5-ASA szignifikánsan megemelni a HO-1 fehérje expresszióját, és a HO enzim aktivitást. Az 5-ASA ezen direkt hatásai a heme, nehézfémeken, a nitrogén-monoxid donorokon és a szabadgyökökön kívül további indukáló anyagok csoportjaira is utalhatnak. Azok a folyamatok, amelyek képesek ennek a hősokk fehérjének ilyen indukciójára még kevésbé ismertek.

A HO aktivitás gátló ZnPP kezelés gátolta az 5-ASA kezelés hatását. Megszüntette az 5-ASA által kiváltott csökkenést a lézió kiterjedésében és az MPO aktivitásban. Habár a ZnPP aspecifikus hatásai a gyulladásra vagy az 5-ASA által kifejtett védelemre nem zárhatóak ki teljesen, a kapott eredmények azt a feltételezést erősítik, hogy az 5-ASA pozitív hatását részben a HO aktivitás fokozásán keresztül fejti ki.

ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk során igazoltuk az antioxidáns és gyulladáscsökkentő HO-1 enzim korai indukcióját a TNBS-indukálta colitis modellben. Továbbá két különböző hatásmechanizmusú HO-1 protein expressziót és HO aktivitást fokozó szerrel (hem, CdCl₂) sikerült a vastagbél nyálkahártya gyulladás mértékét csökkenteni. Ezen kívül azt találtuk, hogy specifikus HO enzim aktivitást gátló anyaggal (ZnPP) a bélgyulladás mértéke fokozható.

TNBS modellben igazoltuk az 5-ASA protektív szerepét. Sikerült kimutatnunk, hogy az 5-ASA szignifikánsan indukálja a HO rendszert. Az 5-ASA védő hatását a HO aktivitás gátló ZnPP lecsökkentette.

A fentiek alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a HO rendszer fontos védelmi szerepet tölt be a TNBS indukálta vastagbél gyulladás során patkányban. Az 5-ASA protektív hatását részben a HO rendszer aktiválásán keresztül fejti ki.

Ezek az eredmények és a további vizsgálatok új célpontokat jelenthetnek a klasszikus aminoszalicilátok célzott fejlesztésével a gyulladásos bélbetegségek elleni hatékonyabb küzdelemben.

Az értekezésben tárgyalt saját közlemények:

Varga Cs, László F, Fritz P, Cavicchi M, Lamarque D, **Horváth K**, Pósa A, Berko A, Whittle BJ.

Modulation by heme and zinc protoporphyrin of colonic heme oxygenase-1 and experimental inflammatory bowel disease in the rat.

Eur J Pharmacol. 2007 Jan 20; 561,164

Impakt faktor: 2,522

K., Horváth, Cs., Varga, , A., Berkó, A., Pósa, F., László, B. J. Whittle

The involvement of heme oxygenase-1 activity in the therapeutic actions of 5-aminosalicylic acid in rat colitis

Eur J Pharmacol. 2007 (közlésre elfogadva)

Impakt faktor: 2,522

Az értekezésben nem tárgyalt közlemények:

BJR Whittle, Cs Varga, A Berkó, **K Horváth**, A Posa, JP Riley, KA Lundeen, AM Fourie and PJ Dunford

Attenuation of inflammation and cytokine production in rat colitis by a novel selective inhibitor of leukotriene A₄ hydrolase

British J Pharmacol. 2007 (közlésre elfogadva)

Impakt faktor: 3,825

Barta A, Tarján I, Kittel A, **Horváth K**, Pósa A, László F, Kovács A, Varga G, Zelles T, Whittle BJ.

Endotoxin can decrease isolated rat parotid acinar cell amylase secretion in a nitric oxide-independent manner.

Eur J Pharmacol. 2005 Nov 7;524(1-3):169-73.

Impakt faktor: 2,432

Varga Cs, **Horváth K**, Berkó A, Thurmond RL, Dunford PJ, Whittle BJ.

Inhibitory effects of histamine H₄ receptor antagonists on experimental colitis in the rat.

Eur J Pharmacol. 2005 Oct 17;522(1-3):130-8.

Impakt faktor: 2,432

Előadások és poszterek listája

1. Varga Csaba, **Horváth Krisztina**

5-aminoszalicilsav hatásmechanizmusának vizsgálata patkányban.
Magyar Élettani Társaság (MÉT) LXVII vándorgyűlése, Pécs, 2003.
június 2-4

2. Pósa Anikó, **Horváth Krisztina**, Varga Csaba, László Ferenc, Pávó Imre, László Ferenc A.;

Raloxifen és arginin vazopresszin kardiovaszkuláris interakciójának
vizsgálata patkányban
A Magyar Endokrin és Anyagcsere Társaság (MEAT) XX. Kongresszusa,
Szolnok, 2004 május 20-22.

3. Pósa Anikó, Priger Petra, Molnár Andor, Varga Csaba, Molnár Zita, **Horváth Krisztina**, Berkó Anikó, Kordás Krisztina*, László Ferenc, ifj. László Ferenc

A Raloxifen csökkenti a vazopresszin okozta fokozott vazokonstriktiót
kísérletes menopauzában in vivo és ex vivo modellekben
Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MGYT) VI.
Kongresszusa
Debrecen, 2004. december 9-11.

4. Varga Csaba, **Horváth Krisztina**, Cavicchi Maryan, Lamarque Dominique, Delchier Jean Charles, Whittle Brendan, ifj. László Ferenc

A Glutathione szint szerepe a hemoxigenáz-1 enzim indukciójában humán
bél epithél sejtvonalon
Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MGYT) VI.
Kongresszusa
Debrecen, 2004. december 9-11.

5. Berkó Anikó, **Horváth Krisztina**, Whittle Brendan, ifj. László Ferenc, Varga Csaba

Az endogén ösztrogén védő szerepe TNBS kiváltotta
vastagbélgyulladásban
Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MGYT) VI.
Kongresszusa
Debrecen, 2004. december 9-11.

- 6. Horváth Krisztina**, ifj. László Ferenc, Whittle Brendan, Varga Csaba
Az 5-aminoszalicilsav hemoxigenáz-1 enzim indukció útján véd Crohn betegség modellben
Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MGYT) VI. Kongresszusa
Debrecen, 2004. december 9-11.
- 7. Priger Petra**, Molnár Zita, Pósa Anikó, **Horváth Krisztina**, Kordás Krisztina, Varga Csaba, László Ferenc, ifj. László Ferenc
Az endogén ösztrogén, hemoxigenáz enzim up reguláció révén védi a szívet ischémiával szemben patkányban
Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MGYT) VI. Kongresszusa
Debrecen, 2004. december 9-11.
- 8. Molnár Zita**, Priger Petra, Pósa Anikó, **Horváth Krisztina**, Kordás Krisztina, Varga Csaba, László Ferenc, ifj. László Ferenc
A konstitutív nitrogénmonoxid szintáz és hemoxigenáz enzimek interakciója a vaszkuláris endotélium integritása fenntartásában hím és nőstény patkányokban
Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MGYT) VI. Kongresszusa
Debrecen, 2004. december 9-11.
- 9. Berkó Anikó**, **Horváth Krisztina**, Whittle Brendan J., ifj. László Ferenc, Varga Csaba
Az endogén ösztrogén védő szerepe TNBS kiváltotta vastagbélgyulladásokban
Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) 47. Nagygyűlése;
Balatonaliga 2005. június 7-11.
- 10. Varga Cs.**, **Horváth K.**, Cavicchi M., Lamarque D., Delchier J., Kiss J., Whittle B.J.R, László F.,
Role of glutathione in the induction of hemoxygenase-1 enzyme in intestinal epithelial cells.
Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) 47. Nagygyűlése;
Balatonaliga 2005. június 7-11.
- 11. Horváth K.**, László F., Kordás K., Kiss J., Whittle B., Varga Cs.
5-amino salicylic acid protects the colon against trinitrobenzene sulphonic acid injury through hemoxygenase-1 enzyme induction
Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) 47. Nagygyűlése;
Balatonaliga 2005. június 7-11.

- 12. K. Horváth**, F László, B. J. R. Whittle, A. Pósa, A. Molnár, A. Berkó, Cs. Varga
5.amino salicylic acid induced depletion of glutathione protects the colon against trinitrobenzene sulphonic acid injury through heme oxygenase-1 enzyme expression
Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) 48. Nagygyűlése;
Szeged, 2006. június 17-21.
- 13.** László Ferenc, Pécsi Ildikó, Molnár Andor., Priger Petra, Pósa Anikó, Berkó Anikó, **Horváth Krisztina**, Varga Csaba, László Ferenc A.
A nitrogénmonoxid szintáz és hemoxigenáz enzim interakció szerepe a vaszkuláris endotélium integritásának szexuális dimorfizmusában
Magyar Élettani Társaság (MÉT) LXX. Vándorgyűlése
Szeged, 2006. június 7-9.
- 14. Horváth, K.**, László, F., B.J.R. Whittle, Pósa, A., Molnár, A., Berkó, A., Varga Cs.
Az 5-amino-szalicilsav által kiváltott glutation szint csökkenés szerepe patkányokban, a hem-oxigenáz-1 enzim expressziójára kísérletes colitis modellben.
Magyar Élettani Társaság (MÉT) LXX. Vándorgyűlése
Szeged, 2006. június 7-9.
- 15.** Varga, Cs., Berkó, A., **Horváth, K.**, Pósa, A., Molnár, A., Collin, M., Thiemermann, C., Whittle, B.J.R.
Az NF-KB és a gyulladáskeltő mediátorok csökkentése a glikogén szintetáz kináz-3B gátlásával a patkányok vastagbelében.
Magyar Élettani Társaság (MÉT) LXX. Vándorgyűlése
Szeged, 2006. június 7-9.
- 16. K., Horváth**, F., László, B.J.R., Whittle, A., Pósa, A., Molnár, A., Berkó, Cs. Varga
Time-dependent interaction between glutathione and hem-oxygenase-1 enzyme: an in vitro and in vivo study.
12th Meeting of the European Neuroendocrine Association (ENEA)
October 21-24, 2006, Athen Greece
- 17.** B.J.R. Whittle, Cs. Varga, A., Berkó, **K., Horváth**, A., Pósa, A., Molnár, C. Thiemermann.
Attenuation of indomethacin-induced rat lesions, TNF α -production and iNOS activity by TDZD-8, an inhibitor of glycogen synthase kinase-3 β .
Digestive Diseases Week, Washington May 19-24, 2007, U.S.A.

18. B.J.R. Whittle, A., Pósa, A., Berkó, **K.**, **Horváth**, A., Molnár, F. László, Cs. Varga

Unexpected efficacy on the humanised TNF- α antibody, infliximab, in an acute and a chronic model of rat colitis.

Digestive Diseases Week, Washington May 19-24, 2007, U.S.A.

NYILATKOZAT

Kijelentjük, hogy Horváth Krisztina

Varga Cs, László F, Fritz P, Cavicchi M, Lamarque D, **Horváth K**, Pósa A, Berko A, Whittle BJ.

Modulation by heme and zinc protoporphyrin of colonic heme oxygenase-1 and experimental inflammatory bowel disease in the rat.

Eur J Pharmacol. 2007 Jan 20; 561,164

K., Horváth, Cs., Varga, A., Berkó, A., Pósa, F., László, B. J. Whittle

The involvement of heme oxygenase-1 activity in the therapeutic actions of 5-aminosalicylic acid in rat colitis

Eur J Pharmacol. 2007 (közlésre elfogadva),

címmel megjelent közleményekben végzett munkája meghatározó jelentőségű, s ezen közleményeket mindeddig nem használtuk fel tudományos fokozat (Ph.D.) megszerzésére, mint ahogyan azt a jövőben sem fogjuk tenni.

Szeged, 2008. január 28.

Dr. Varga Csaba

ifj. László Ferenc

Fritz Péter

Whittle BJ.

Cavicchi M.

Lamarque D.

Pósa Anikó

Berkó Anikó