

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**AZ ÖSZTROGÉN ÉS RALOXIFEN KÖZVETÍTETTE  
KARDIOVASZKULÁRIS PROTEKTÍV MECHANIZMUSOK**

**Pósa Anikó**



Témavezetők:

**Dr. Varga Csaba**  
egyetemi docens

**Dr. Gyöngyösi Mariann**  
egyetemi docens

**ifj. Dr. László Ferenc**  
egyetemi tanár

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

Szeged  
2008

## BEVEZETÉS

A hormonpótló kezelés összpulációs halálózásra gyakorolt egyik legjelentősebb hatása, a kardiovaszkuláris betegségek incidenciájának befolyásolása mintegy 20 éve áll intenzív kutatás alatt. A természetes vagy bilaterális ovariectómiából adódó mesterséges menopauzát követően ösztrogénkezelés hiányában viszont kétszer nagyobb a koronáriát érintő szívbetegségek kialakulásának veszélye, mint azokban a nőkben, akik ösztrogénkezelésben részesültek. Menopauzában az endotél funkciója meredeken romlani kezd: a 60 éves kor feletti nők endotélfüggő vazodilatációja eléri a férfiaknál észlelt szintet. Ma már jól ismert, hogy az érendotél csökkent vazodilatatív funkciója, a hypertonia, a hyperkoleszterinémia és az ateroszklerózis között szoros kapcsolat van, amely fokozott kardiovaszkuláris kockázathoz vezet. Menopauzában tehát az emelkedő szív- és érrendszeri betegségekből adódó halálózás hátterében az ösztrogénhiány következményeként kialakuló érendotél-diszfunkció fontos szerepet tölthet be. Mindezek alapján kézenfekvőnek tűnik, hogy menopauzában a hormonpótló terápia csökkenti a kardiovaszkuláris megbetegedések előfordulási gyakoriságát. A várakozásokkal ellentétben azonban olyan jól ismert, széleskörű randomizált klinikai vizsgálatok, mint a Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) és a Women's Health Initiative (WHI) nem igazolták a hormonpótlás kedvező hatását menopauzában. A két legfőbb problémát a rövid követési idő jelentette, illetve az, hogy a tanulmányba csak olyan nőket vontak be, akiknél már igazolt koronária betegség állt fenn, valamint életkoruk 65-70 év között volt.

A hosszútávú ösztrogénkezelés növeli az emlő- és endometrium karcinómák kialakulásának kockázatát. Ezért nagyszabású kutatómunka kezdődött annak érdekében, hogy olyan új vegyületeket találjanak, amelyek rendelkeznek az

ösztrogén jótékony tulajdonságaival, viszont nem szerepelnek a rákos megbetegedések rizikófaktoraiként.

A szelektív ösztrogénreceptor-moduláció (SERM) modern elképzelése ígéretes, mivel olyan hatóanyagok tervezése válik lehetővé, amelyek megőrzik ösztrogénagonista hatásukat a célzott szövetekben, mint a csontok, a keringési rendszer vagy a központi idegrendszer, de nem stimulálnak olyan szöveteket, mint az endometrium vagy az emlők, ahol az ösztrogének onkogénhatásúak lehetnek. Ilyen általunk is alkalmazott SERM vegyület a raloxifen.

A hem-oxigenáz (HO) enzimrendszer által termelt CO részt vesz az ösztrogén-közvetítette kardiovaszkuláris védelemben. A HO enzimrendszert különböző farmakonok indukálhatják ezáltal szerepet játszva különböző gyulladássos (5-amino-szalicilsav) és antiproliferatív (paclitaxel) védőmechanizmusokban. A paclitaxelt számos tulajdonsága teszi a ballon-angioplasztikát vagy stentbeültetést követő resztenózisban előforduló kiterjedt arteriális simaizomsejt-proliferáció elleni lokális hatóanyagterápia ígéretes jelöltjévé.

## **CÉLKITŰZÉSEK**

Az új generációs SERM vegyületek klinikai alkalmazása, mint a hormonpótló kezelés alternatívája, szóba jön a menopauza bizonyos állapotaiban. A SERM vegyületek hosszútávú alkalmazásának feltétele, hogy biztonságosak legyenek a menopauza után egyre gyakrabban jelentkező betegségekben, mint pl. az iszkémiás szívbetegségben, valamint egyes központi idegrendszeri elváltozásokban.

Vizsgálataink során a szexuálszteroid-hiány, illetve az ösztrogén-, valamint a raloxifenkezelés hatásait elemeztük.

1. Az ösztrogén hiány kardiovaszkuláris hatásának vizsgálata

1.1. Hogyan befolyásolja a hormonhiányos állapot a plazma AVP szintet, a bazális vérnyomást, illetve a szívizomizkémiaóra való hajlamot? Hogyan változik az AVP-re adott vérnyomásválasz, érkontrakció és szívperfúzió?

1.2. A hormonhiányos állapothoz viszonyítva az ösztradiol-monoterápia valamint raloxifen-szubsztitúció hogyan befolyásolja a plazma AVP szintet, a bazális vérnyomást, illetve a szívizomizkémiaóra való hajlamot, az AVP-re adott vérnyomásválaszt, aortakontrakciót és szívperfúziót?

1.3. Kísérleteink során vizsgáltuk a HO enzim ösztrogén-közvetítette kardiovaszkuláris szerepét.

2. Kardiovaszkuláris betegségek helyi gyógyszeres kezelésének vizsgálata

2.1. A dilatált artériafal és a környező szegmensek szöveti paclitaxelkoncentrációját meghatározva alá kívántuk támasztani a koronária artéria falába történő paclitaxel-felvételt hatóanyagelűlő ballonnal véghezvitt, egyes koronária artériaszegmenseket illetve bifurkációkat érintő kezelést követően.

**Távlati célok:** Annak igazolása, hogy a paclitaxel a HO enzimrendszerre kifejtett indukció által fejtí ki antiploriferatív hatását továbbá az ösztrogén közvetítette mechanizmus szerepének vizsgálata házi sertés modellben.

## **MÓDSZEREK**

### **Kísérletek menete, kezelése**

Kísérleteinket két szakaszra osztottuk. Egyik kísérletsorozatunkban azonos korú (10-12 hetes) 230-250g tömegű hím és nőtény Wistar patkányokat használtunk. A nőtényeket az ösztusz fázisuk reggelén és diösztrusz fázisban vizsgáltuk. Adott csoportjukon bilaterális ovariektómiát hajtottunk végre. Az ovariektomizált állatok egyes csoportjait két hetes estrofem- (E<sub>2</sub>: 0,10 mg/kg/nap, per os, naponta egyszer) illetve raloxifen- (R0,11: 0,11 mg/kg/nap;

R0,33: 0,33 mg/kg/nap; R1: 1,0 mg/kg/nap, per os, naponta egyszer) kezelésnek vetettük alá. A HO enzimek aktivitását ón-protoporfirin IX-cel gátoltuk le (SnPP: 30,0 µg/kg, s.c., pH 7,40, 24 és 1 órás előkezelés).

Kísérleteink másik szakaszában overnight éheztetés után 18-30 kg tömegű házi sertés koronária artériáinak -a bal oldali descending (LAD), bal oldali circumflex (LCx) és jobb oldali (RCA)- paclitaxel koncentrációit határoztuk meg 1,5, 12, 24 vagy 48 órával a Dior-ballon inflációt követően (2×30 s, 6 atm). Ezen túl 6 artérián bifurkációs intervenciókat végeztünk el a következő módon: elsőként az első fő, majd az oldalágat tágítottuk ki a Dior-ballonnal (6 atm, 2x30s), amit kissing ballon dilatáció követett.

A kísérlet során az állatok gondozása és laboratóriumi felhasználása az EU szabványaival összhangban és az intézet etikai bizottságának jóváhagyásával végeztük.

### **A plazma AVP szintjének meghatározása**

A plazma AVP szintjét radioimmunoassay (RIA) módszerrel mértük. Az AVP szinteket pg/ml-ben fejeztük ki.

### **Túlélő patkány aortagyűrű-kontrakció mérése**

Az aortafeszülés *in vitro* mérése ISOSYS számítógépes program segítségével történt. 2,0 µg/ml dózisú AVP-re adott aortakontrakciót vizsgáltuk, amit az aortagyűrű nyomásával fejeztünk ki (g/mg aortagyűrű).

### **HO enzim aktivitásmérése**

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

### **HO-1 enzim expressziós vizsgálat**

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

### **A bazális vérnyomás és az AVP-re adott válasz mérése**

Az állatokat 30 % uretánnal történő anesztézia (0,50 ml/100 g, i.p.) után fentolaminnal (10,0 mg/kg, i.p.) kezeltük, majd a vérnyomás stabilizálódását követően AVP injekciót (0,02; 0,06; 0,18  $\mu$ g/kg, i.v.) adtunk a laterális farokvénába. A vérnyomás-emelkedést (a maximális %-os emelkedés a bazális értékhez viszonyítva) a jobb oldali arteria carotisban mértük. Az eredményeket a HAEMOSYS program (Experimetria, UK, London) segítségével értékeltük.

### **Szívperfúzió mérése Langendorff szerint**

Az állatoknak a cervikális diszlokációt megelőzően 10-20 perccel heparin injekciót adtunk (500 IU, i.p.), majd a szívüket Langendorff perfúziós oszlopra helyeztük. Az AVP-re (1,0; 3,0; 10,0  $\mu$ g) adott válaszként megjelenő szívperfúziót 15 perces stabilizációs periódus elteltével mértük, és % -ban fejeztük ki a bazális értékkel összehasonlítva.

### **Adrenalin és fentolamin által kiváltott experimentális angina modell**

HEMOSYS számítógépes mérő és analizáló rendszer segítségével regisztráltuk az artériás középvérnyomást és a testfelszíni II. EKG-t. A szívizkémia meghatározásához az ST változását használtuk fel. Az epinefrin-fentolamin modellben egyetlen dózisnyi epinefrin (10,0  $\mu$ g/kg) majd 30 s elteltével  $\alpha$ -adrenoceptor antagonistá fentolamint (15,0 mg/kg) adtunk az állatok farki vénájába. Az ECG és vérnyomás változásait párhuzamosan követtük.

### **Paclitaxelkoncentráció meghatározás**

A plazma, LAD, LCx, és RCA paclitaxel koncentrációit high-performance liquid chromatography (HPLC) módszerrel határoztuk meg. A szöveti paclitaxel koncentrációt  $\mu\text{M/L}$ -ben fejeztük ki.

### **Statisztikai analízis**

Az adatok  $\text{átlag} \pm \text{S.E.M.}$ -ként vannak kifejezve. A Western-blot kísérletek eredményeit reprezentatív fényképeken mutatjuk be. A statisztikai szignifikanciát Mann W. féle teszttel állapítottuk meg, és az eltéréseket  $p < 0,05$  esetén tekintettük szignifikánsnak.

A sertés kísérletekben csoportok folytonos paramétereit  $\text{átlag} \pm \text{S.D.}$ -vel adtuk meg. Az egyes artériaszegmensekben (proximális, középső és disztális) mért szöveti paclitaxel koncentrációkat csoportosítottuk, és a csoportosított átlagértékeket hasonlítottuk össze páratlan t-teszttel. A különbségeket  $p < 0,05$  esetén tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai elemzést az SPSS for Windows version 11.5. programmal végeztük

## **EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE**

Kísérletes menopauzát követően az endogén ösztrogén hiánya emelkedett plazma AVP szintet, megnövekedett bazális vérnyomást és ST depressziót eredményezett, amiket hormonpótló vagy raloxifenkezeléssel normalizálni tudtunk. Ösztradiol- és raloxifenkezelés helyreállította az AVP-re adott válaszkésztséget mind szívben mind aortában, szignifikánsan csökkentve a szexuálszteroid hiányban észlelt emelkedett aortakontrakciót, illetve növelve szívperfúziót. E változás azt jelenti, hogy endogén ösztrogén hiányában növekszik a hipertónia kockázata, valamint hogy a hormonpótló kezelés után a vérnyomás normalizálódik. A túlélő patkányorta kontrakciójának mérése azt mutatja, hogy az AVP-re adott vaszkuláris válasz oka az ösztrogén és raloxifen direkt hatása az erek simaizomzatára. Eredményeink szerint az ovariektomizált

patkányokban a plazma AVP szintje és az artériás vérnyomás nő, a túlélő patkányorta kontrakciójának növekedése és a Langendorff szívperfúzió-csökkenés sokkal kifejezettebb, mint intakt nőstényekben. Az ösztrogénpótlás vagy raloxifenkezelés megszünteti az emelkedett vérnyomást és az AVP-re adott nagyobb presszor választ.

Az ösztrogén és a raloxifen a vazodilatációnak kedvez azzal, hogy egyrészt fokozza a NOS és HO enzimek expresszióját és aktivitását, valamint más vazodilatátorok felszabadulását, emellett csökkenti a vazokonstriktorok szintézisét és szekréciónak. Ezen megfigyeléseket alátámasztva azt találtuk, hogy az endogén ösztrogén hiánya visszaszorítja az erekben található NOS és HO enzimeket, ami következtetésünk szerint megmagyarázza az érrendszer AVP-el szembeni megnövekedett érzékenységét. A HO enzimek expressziója és aktivitása is szignifikánsan kisebb az ovariektomizált patkányok bal szívkamrájában, mint az intakt ösztrogén képzéssel rendelkező kontroll nőstényekben. Míg az ösztrogén hiányos állapot a HO enzim szintjét lecsökkenti, a két hétig tartó ösztrogén- vagy raloxifenkezelés a HO enzimek aktivitását és expresszióját visszaállította az intakt ösztrogén képzéssel rendelkező kontroll patkányokban tapasztalt szintre. Kísérleteink szívizomra vonatkozó adatai alapján a HO enzim expressziója szexuális dimorfizmust és ciklusdependenciát is mutatott. Hímekben szintén alacsonyabb aktivitást és expressziót tapasztaltunk összehasonlítva az ösztruszos nőstényekkel. A különböző ösztrogén telítettségi állapotokat vizsgálva azonban szignifikáns aktivitásbeli különbséget nem tapasztaltunk ösztruszos és diösztruszos fázis között. Az aorta HO-expresszióját tekintve teljesen ellentétes eredményre jutottunk, ami a szövettani különbözőséggel magyarázható.

A szívizom iszkémiára való hajlam csökkenésében mindkét, az ösztrogén közvetített módon up-regulált enzim, a NOS és HO egyaránt szerepet játszik. A nem szelektív NOS-gátló L-NAME kezelést követően, valamint HO-inhibitor (SnPP) kezelést alkalmazva a szívizom-iszkémia, a vérnyomás valamint a



szívperfúzóó is szignifikánsan súlyosbodott, amely eredmények alátámasztják az ösztrogén által közvetített NOS, valamint HO enzim szabályozó szerepét a kardiovaszkuláris védelemben

Adataink alapján feltételezzük, hogy ösztrogén- valamint raloxifenpótlás hatására nő mind az NO-szint, mind a HO reakciótermékeinek mennyisége, és ezek a mediátorok erősítik egymás kedvező hatását. Tehát a szív iszkémiával szembeni védelmét ez a két fő mechanizmus képviseli.

További kísérleteinkben igazoltuk hogy egy klinikumban is alkalmazott HO enzimrendszert indukáló, antiproliferatív hatású vegyület a paclitaxel rövid idő alatt képes olyan koncentrációban beépülni a koronáriákba, hogy kifejtse antiproliferatív hatását. Irodalmi adatok szerint a paclitaxel hatékonyan indukálja a HO-1 gén expresszióját. Jelen tanulmányban az artériafal paclitaxelkoncentrációját sertés koronária artériájának egyes, illetve bifurkációs szegmenseiben 1,5, 12, 24 és 48 órával a dilatációt követően meghatározva megerősítettük a paclitaxel Dior-ballonnal történő bejuttatásának hatékonyságát. A paclitaxel feltételezhetően a HO rendszeren keresztül fejti ki antiproliferatív hatását ezért távlati céljaink között szerepel ezen enzimrendszerrel való kapcsolat igazolása, továbbá az ösztrogén közvetítette hatás vizsgálata házi sertés állatmodelben

## **ÖSSZEFOGLALÁS**

Megfigyelésünk alapján a SERM raloxifen ösztrogén agonistaként viselkedett a HO enzimrendszer szabályozásában, ezáltal biztosítva a kardiovaszkuláris védelmet hormonhiányos állapotban.

Úgy tűnik, hogy az ösztradiol hatása a miogén tónusra endotélfüggő, egyrészt NO-szintézis által mediált válasz, másrészt eredményeink alapján elmondható,

hogy az ösztrogén és a raloxifen a HO enzimek up-regulációja révén is részt vesz a kardiovaszkuláris rendszer védelmi mechanizmusában.

Továbbá elmondható, hogy az endogén AVP szerepet játszhat a menopauza során tapasztalt fokozott érkontraktilitásban

A koronária artériába a vegyülettel bevont ballonnal történő rövid idejű, lokális paclitaxelbejuttatás a hatóanyag megfelelő szöveti koncentrációját képes biztosítani, ami alkalmas a koronária artériák neointimális növekedésének hatékony gátlására.

### Az értekezés alapjául szolgáló publikációk

Posa A, Hemetsberger R, Petnehazy Ö, Petراسi Zs, Testor M, Glogar D, Gyöngyösi M

Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries

Coronary Artery Disease (elfogadva, inpress)

*Impakt faktor: 1,507*

Whittle BJ, Varga C, Posa A, Molnar A, Collin M, Thiemermann C.

Reduction of experimental colitis in the rat by inhibitors of glycogen synthase Kinase-3  $\beta$

Br. J. Pharmacology 2006;147:575-82.

*Impakt faktor: 3,825*

Varga C, Laszlo F, Fritz P, Cavicchi M, Lamarque D, Horvath K, Posa 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;561(1-3):164-71.

*Impakt faktor: 2,432*

***Az értekezés alapjául szolgáló közlemények kumulatív impakt faktora: 7,764***

### Értekezéshez kapcsolódó közlemények

Barta A, Tarjan I, Kittel A, Horvath K, Posa A, Laszlo F, Kovacs A, Varga G, Zelles T, Whittle BJ.

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

Eur J Pharmacol. 2005;524:169-73.

*Impakt faktor: 2,432*

Czako L, Szabolcs A, Vajda A, Csati S, Venglovecz V, Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Tiszlavicz L, Csont T, Posa A, Berko A, Varga C, Varga Ilona S, Boros I, Lonovics J.

Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet aggravates necrotizing pancreatitis in rats.

Eur J Pharmacol. 2007;572:74-81.

*Impakt faktor: 2,432*

Szabolcs A, Tiszlavicz L, Kaszaki J, Posa A, Berko A, Varga IS, Boros I, Szüts V, Lonovics J, Takacs T.

Zerumbone exerts a beneficial effect on inflammatory parameters of cholecystokinin octapeptide-induced experimental pancreatitis but fails to improve histology.

Pancreas. 2007;35:249-55.

*Impakt faktor: 2,337*

Whittle BJ, Varga C, Berko A, Horvath K, Posa A, Riley JP, Lundeen KA, Fourie AM, Dunford PJ.

Attenuation of inflammation and cytokine production in rat colitis by a novel selective inhibitor of leukotriene A(4) hydrolase.

Br J Pharmacol. 2008;153:983-91.

*Impakt faktor: 3,825*

Horvath K, Varga C, Berko A, Posa A, Laszlo F, Whittle BJ.

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

Eur J Pharmacol. 2008;58:315-23.

*Impakt faktor: 2,432*

Hemetsberger R, Posa A, Pavo N, Farhan S, Csonka Cs, Csont T, Ferdinandy P, Garamvölgyi G, Petrasi Zs, Petnehazy Ö, Varga C, Pavo I Jr, Laszlo F Jr, Huber K, Wojta J, Glogar D, M Gyöngyösi.

Die involvierung des Nitric Oxids im kardioprotektiven Effekt des „early ischaemic preconditioning“ in Ischämie/Reperfusion Model in Schweinen.

Journal für Kardiologie (Inpress)

*Impakt faktor: 0,0*

*Az értekezéshez kapcsolódó közlemények kumulatív impakt faktora: 13,458*

*Összesített impakt faktor: 21,222*

## Konferencia absztraktok

### **Magyar Élettani Társaság Társaság LXVII. Vándorgyűlése (2003)**

#### **Poszter**

Effects of raloxifene and estradiol treatment on vasoconstriction caused by vasopressin in ovariectomized rats

László FA, Varga C, **Pósa A**, Molnár A, László F.

### **Magyar Endokrin és Anyagcsere Társaság XX. Kongresszusa (2004)**

#### **Poszter**

Investigation into the cardiovascular interaction of raloxifene and arginine vasopressin in rat

**Pósa A**, Horváth K, Varga C, László F, László FA.

### **Magyar Hypertonia Társaság XII. Kongresszusa (2004)**

#### **Poszter**

Effect of raloxifene on the activity of nitric oxide synthase and heme-oxygenase, on the basal blood pressure, aorta contraction and perfusion pressure of the heart in experimental menopause

Priger P, Molnár A, Varga C, László F, Molnár Z, László FA, Horváth K, Berkó A, Kordás K, **Pósa A**.

### **Magyar Kísérletes Klinikai farmakológiai Társaság VI. Kongresszusa (2005)**

#### **Előadás**

Raloxifene decreases the enhanced vasoconstriction caused by vasopressin in experimental menopause *in vivo* and *ex vivo* models

**Pósa A**, Priger P, Molnár A, Varga C, Molnár Z, Horváth K, Berkó A, Kordás K, László F, László FA.

The interaction of constitutive nitric oxide synthase and heme-oxygenase enzymes in the maintenance of the integrity of the vascular endothelium in male and female rats

Molnár Z, Priger P, **Pósa A**, Horváth K, Kordás K, Varga C, László FA, László F.

The endogenous estrogen protects rat heart against ischemia by the up-regulation of

heme-oxygenase

Priger P, Molnár Z, **Pósa A**, Horváth K, Kordás K, Varga C, László FA, László F.

**Magyar Kardiológusok Társaságának 2006. évi Tudományos Kongresszusa (2006)**

**Előadás**

Role of the estrogen caused up-regulation of heme-oxygenase enzyme in the protective mechanism of cardiovascular system

**Pósa A**, Horváth K, Varga C, Kordás K, Egresits J, Nemcsik J, László F.

**Magyar Endokrin és Anyagcsere Társaság XXI. Kongresszusa (2006)**

**Poszter**

Alterations in the expression of heme-oxygenase isoenzyme in the cardiovascular system at different states of estrogen fulness

Pécsi I, **Pósa A**, Berkó A, Varga C, László FA, Kordás K, László F.

**Magyar Élettani Társaság LXX. Kongresszusa (2006)**

**Poszter**

Decreasing of NFκB and inflammatory mediators by the inhibition of glycogene synthase-3β in the colon of rats

Varga C, Berkó A, Horváth K, **Pósa A**, Molnár A, Collin M, Thiemermann C and Whittle BJR.

**Előadás**

Raloxifene protects the cardiovascular system by increasing heme-oxygenase enzyme synthesis in experimental menopause

**Pósa A**, Pécsi I, Molnár Z, Priger P, Berkó A, Varga C, László FA, László F.

Role of the interaction of nitric oxid synthase and heme-oxygenase enzymes in the sexual dimorphism of the integrity of vascular endothelium

László F, Pécsi I, Molnár Z, Priger P, **Pósa A**, Berkó A, Horváth K, Varga C, László F.

Alterations of heme-oxygenase isoenzyme in the cardiovascular system at different states of estrogen fullness

Pécsi I, **Pósa A**, Berkó A, Varga C, László FA, László F.

Role of 5-aminio-salicylic acid caused glutathione decrease on the expression of heme oxygenase-1 in experimental colitis model of rats

Horváth K, László F, BJR Whittle, **Pósa A**, Molnár A, Berkó A, Varga C.

**Magyar Gasztroenterológiai Társaság 48. nagygyűlése (2006)**

**Poszter**

5-amino salicylic acid induced depletion of glutathione protects the colon against trinitrobenzene sulphonic acid injury through heme-oxygenase-1 enzyme expression

Horváth K, László F, BJR Whittle, **Pósa A**, Molnár A, Berkó A, Varga C.

**Előadás**

Hyperlipidemia aggravates necrotizing pancreatitis via altered nitric oxide synthase in rat

Czakó I, Szabolcs A, Tiszlavicz L, Csont T, Berkó A, **Pósa A**, Varga C, Lonovics J.

Beneficial effect of zerumbone on cholecystokinin-octapeptide induced acute pancreatitis in rat

Szabolcs A, Tiszlavicz L, Kaszaki J, Varga C, **Pósa A**, Berkó A, Lonovics J, Takács T.

**Digestive Disease Week (DDW), American Gastroenterological Association (AGA) (2006)**

**Poszter**

Modulation of rat colonic TNF $\alpha$ , iNOS and acute colitis through down-regulation of NF $\kappa$ B by glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inhibition.

BJR Whittle, Varga C, Berkó A, **Pósa A**, Molnar A, Collin M & Thiermann C.

**12th Meeting of the European NeuroEndocrine Association (Enea) (2006)**

**Poszter**

Time and concentration-dependent interaction between glutathione and hemoxigenase-1 enzyme: an *in vitro* and *in vivo* study.

Horváth K, László F, BJR Whittle, **Pósa A**, Molnar A, Berkó A, Varga C.

**European Society of Cardiology (2007)**

**Poszter**

Involvement of Nitric Oxide in the Cardioprotective Effect of Early Ischemic Preconditioning in the Reperfusion Phase in Pigs

Hemetsberger R, **Posa A**, Farhan S, Csonka Cs, Csont T, Ferdinandy P, Garamvölgyi R, Petrási Zs, Petnehazy Ö, Varga C, Laszlo F jr, Huber K, Wojta J, Glogar D, Gyöngyösi M.

## NYILATKOZAT

Kijelentjük, hogy Pósa Anikó

Posa A, Hemetsberger R, Petnehazy Ö, Petrasi Zs, Testor M, Glogar D, Gyöngyösi M

Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries

Coronary Artery Disease (elfogadva, inpress)

*Impakt faktor: 1,507*

Whittle BJ, Varga C, Posa A, Molnar A, Collin M, Thiemermann C.

Reduction of experimental colitis in the rat by inhibitors of glycogen synthase Kinase-3  $\beta$

Br. J. Pharmacology 2006 Mar;147:575-82

*Impakt faktor: 3,825*

Varga C, Laszlo F, Fritz P, Cavicchi M, Lamarque D, Horvath K, Posa 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 Apr 30;561(1-3):164-71

*Impakt faktor: 2,432*

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. május 13.

Petneházy Örs

Petrási Zsolt

Mariann Gyöngyösi

Varga Csaba

ifj. László Ferenc

Molnár Andor

Horváth Krisztina

Anikó Berkó

Fritz Péter