

**A SZÍVIZOM STRESSZADAPTÁCIÓJA:
A HIPERLIPIDÉMIA SZEREPE**

Kocsis-Fodor Gabriella

Ph.D. tézis összefoglaló

Kardiovaszkuláris Kutatócsoport
Biokémiai Intézet
Általános Orvostudományi Kar
Szegei Tudományegyetem

2010

Bevezetés

Az elmúlt néhány évtizedben a fejlett országokban világossá vált, hogy a testmozgás hiánya, a stresszes környezet, a "nyugati típusú" étrend és egyéb tényezők hiperlipidémia illetőleg atheroszklerózis kialakulásához vezethetnek, mely utóbbi két állapotot az iszkémiás szívbetegség fő rizikótényezői között tartják számon. A megbetegedési statisztikák élén állnak az iszkémiás szívbetegségek, melyek közül az akut miokardiális infarktus a vezető halálokok közé tartozik. Iszkémia során a sejtek funkcionális károsodása, majd sejtelhalás következik be. Az időben megindított reperfúzió az iszkémiát akutan elszenvedő szívizom túlélése szempontjából elengedhetetlen, ugyanakkor a reperfúzió következtében sajátos formában szívizom sérülés, úgynevezett reperfúziós károsodás tapasztalható. Ismert azonban a szívizom azon figyelemre méltó képessége, hogy alkalmazkodni képes az iszkémia/reperfúziós (I/R) inzultushoz.

Az iszkémiás prekondicionálás (IPC) rövid idejű I/R-s periódusok alkalmazása, mely képes megvédeni a szívizomzatot egy későbbi, hosszabb ideig tartó iszkémiás periódussal, és az azt követő I/R-s károsodással szemben. Az IPC védő hatásának köszönhetően csökken mind a miokardiális infarktus mérete, mind a kamrai aritmiák gyakorisága, és a reperfúzió során javuló kamra funkció tapasztalható. Klinikai megfigyelések és állatkísérletek is igazolták az IPC kardioprotektív hatását.

Az endogén adaptációs folyamatok természetüknél fogva igen összetettek, azonban pontos mechanizmusuk az intenzív kutatások ellenére máig nem ismert. Az IPC a szívizomban különböző jelátviteli utakat indukál, amelyek számos sejtfelszíni receptorra, mint például az adenozin, a bradikinin és az opioidok receptorára, jelátvivő kinázokra (mint a PI3K-Akt-eNOS-ra, a 42/44kDa-os ERK1/2-re a MAPK család tagjára, a PKC-re, a PKG-re, stb.), valamint mitokondriális komponensekre gyakorol hatást egy iszkémiás epizódot

megelőzően. A reperfüziót követő oxigén túlkínálatból származó reaktív oxigén intermedierek, köztük a szuperoxid anion, hozzájárulnak az oxidatív stresszhez. A NO és a szuperoxid anion diffúzió limitált, nagyon gyors reakciójával keletkeznek a nitrozatív stressz igen reaktív molekulái, melyek közül a peroxinitrit az egyik legjelentősebb. Az IPC a későbbi, hosszabb ideig tartó iszkémiát követő reperfüzió során a NO és a szuperoxid anion képződését, és így a peroxinitrit keletkezését jelentősen csökkenti. A prekondicionáló stimulusok során kisebb mértékben szintetizálódnak igen reaktív intermedierek, amelyek mérsékelt oxidatív/nitrozatív stressz létrehozásával indítják be a celluláris jelátviteli folyamatokat.

Az iszkémiás poszt-kondicionálást (IPost) a lépcsőzetesen megindított reperfüzió jellemzi egy hosszabb ideig tartó iszkémiás periódust követően, éppen ezért szóba jöhet klinikai alkalmazhatósága a gyakorlatban. Az IPost molekuláris hatásmechanizmusa egyelőre tisztázatlan, azonban számos kutatócsoport megállapította, hogy az IPost védelem kialakításában szerepet játszó folyamatok összefüggésbe hozhatók az IPC feltételezett mechanizmusaival. További feltételezések szerint a reperfüzió indukálta túlélő kinázok (RISK) jelátviteli folyamata magában foglal különböző szignál utakat, (mint pl.: PI3K/Akt, glikogén-szintáz-3-béta és MEK1/2-ERK1/2), melyek aktiválódnak, és így szerepet játszhatnak mind az IPC, mind az IPost által kiváltott szívizom-védelem kialakításában a reperfüzió során.

A szívizom iszkémiás stresszadaptáció mindkét formájának hatékonyságát bizonyos kockázati tényezők befolyásolhatják. Munkacsoportunk és más munkacsoportok is kimutatták állatkísérletes és klinikai vizsgálatok során, hogy csökken az IPC védő hatása hiperlipidémiában. Úgy tűnik azonban, hogy a koleszterindús diéta következményei függetlenek az érfal károsodásától. Feltételezhetően a hiperlipidémia direkt szív hatásaiiban számos mechanizmus játszik szerepet, ilyen pl.: a

mevalonát útvonal gátlása, a NO biológiai hozzáférhetőségének csökkenése, a szabadgyök és a peroxinitrit képződés növekedése.

Munkacsoportunk kimutatta DNS-chip technika segítségével, hogy patkány szívizomban hogyan változik a génkifejeződési mintázat magas koleszterin tartalmú táp hatására. Független kísérletben megvizsgáltuk az IPC hatását az I/R-indukálta génkifejeződésre DNS-chip technikával. Még nem ismert azonban, hogy az I/R és az IPC hatására kialakuló génexpressziós mintázat hogyan változik a koleszterindús diéta során. Ezért, első tanulmányunkban ennek a vizsgálatát tűztük ki célul az oxidatív/nitrozatív stresszhez és a mevalonát anyagcsereúthoz kapcsolódó gének vonatkozásában.

Munkacsoportunk korábban patkányban kimutatta, hogy hiperlipidémiában emelkedik az oxidatív/nitrozatív stressz, ami mérsékelt kontraktilitási zavarhoz vezet. További tanulmányok szükségesek azonban annak feltérképezésére, hogy a hiperkoleszterinémia vagy a hipertrigliceridémia felelős az oxidatív/nitrozatív stresszért, és annak káros hatásaiért magas koleszterin tartalmú diéta esetén. Ezt a hipotézist vizsgáltuk második tanulmányunkban humán apolipoprotein B-100 (apoB-100) transzgenikus egér modellben.

A hiperlipidémia kezelésében és az érlemeszesedés okozta iszkémiás szívbetegség megelőzésében a koleszterinszint-csökkentő sztatinok széles körben alkalmazott gyógyszerek. Számos nagy klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a krónikus sztatin kezelés hatásosan csökkenti a szérum koleszterinszintet és jelentősen mérsékli a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. Mivel a sztatinok jótékony hatását megfigyelték a normokoleszterinémiás betegeken is, így a sztatinok széleskörű koleszterintől független védő hatását feltételezték, köztük plakk stabilizáló, az endotél funkcióját helyreállító és szabadgyök fogó, valamint antiproliferatív, antiiszkémiás, gyulladáscsökkentő, és antiapoptotikus hatásokat. Másrészt

viszont jól ismert, hogy a krónikus sztatín kezelésnek számos extrahepatikus káros mellékhatása van, mint például a miopátia és rhabdomiolízis. Ezen káros mellékhatások mechanizmusa jelenleg még nem teljesen tisztázott. Munkacsoportunk korábban kimutatta, hogy a koleszterin-gazdag étrenden tartott állatokban nem érvényesül az IPC jótékony hatása, ami azonban farnezol (koleszterin szintézis közti termék) kezeléssel visszaállítható. A sztatínok az exogén koleszterinhez hasonlóan a koleszterin szintézis kulcsenzimén, a HMG-KoA reduktáz enzim gátlásán keresztül legátolják az endogén koleszterin szintézis összes köztitermékének szintézisét is. Ezek az eredmények felvetik annak a lehetőségét, hogy a sztatínok interferálnak az endogén adaptációs mechanizmusokkal, ezért harmadik tanulmányunkban ezt a hipotézist vizsgáltuk.

Célkitűzés

Az értekezésben taglalt tanulmányok révén a hiperlipidémia és a miokardium iszkémiás stresszadaptáció összefüggéseiben kívántuk ismereteinket gyarapítani.

1. Első tanulmányunk célja volt megvizsgálni a koleszterindús diéta hatását az I/R- és IPC-indukálta génexpressziós változásokra egér szívizomzaton. Munkánk során az oxidatív/nitrozatív stresszhez és a mevalonát anyagcsere úthoz kapcsolódó génekre koncentráltunk.

2. Második tanulmányunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy vajon a hiperlipidémiában emelkedett oxidatív/nitrozatív stresszért, és ennek következtében kialakult mérsékelt szívfunkciós károsodásért a hiperkoleszterinémiát, vagy a hipertrigliceridémiát tehetjük-e felelőssé.

3. Harmadik tanulmányunk célja megvizsgálni, hogy a koleszterincsökkentő sztatínok akut vagy krónikus alkalmazása befolyásolja-e a szív endogén adaptációs mechanizmusait, az IPC-t vagy az IPost-ot.

Módszerek

Kísérleti elrendezések

Tanulmány 1

QRT-PCR módszerrel vizsgáltuk a koleszterindús diéta hatását az I/R- és az IPC-indukálta génexpressziós változásokra az oxidatív/nitrozatív stresszben szerepet játszó enzimek, és a mevalonát anyagcsere útvonalban szereplő néhány enzim vonatkozásában. Ezért hím C57BL/6 egerek egyik csoportját 2% koleszterinnel dúsított, másik csoportját normál táppal etettünk 8 hétig. A diéta végén a szíveket izoláltuk, majd a szívek egy csoportját 155 perc aerob perfúciónak tettük ki. A szívek két-két csoportján 5 perc I/R-s ciklusokkal létrehozott IPC-, vagy non-IPC perfúziót követően 30 perc globál iszkémiát hoztunk létre, majd a 2 órás reperfúzió végén a szíveket lefagyasztottuk, és -80°C -on tároltuk az mRNS izolálásig.

Tanulmány 2

Célul tűztük ki, hogy tanulmányozzuk a hiperlipidémia okozta oxidatív/nitrozatív stressz mechanizmusát transzgenikus egér modellben. Vizsgáltuk továbbá, hogy a magas szérumban koleszterinszint vagy a magas szérumban trigliceridszint a felelős a szívfunkció károsodásáért hiperlipidémiában. Ezért humán apoB-100 transzgenikus egereket normál tápon tartva hipertrigliceridémia modellként használtunk, míg humán apoB-100 egerek másik csoportját koleszterindús táppal etetve pedig hiperkoleszterinémia modellként váltak felhasználhatóvá. A vad típusú és a humán apoB-100 transzgenikus egereket 17-19 hétig etettük 2% koleszterinnel dúsított, vagy normál táppal, majd a diéta végén a szívüket izoláltuk, és funkcionális méréseket követően lefagyasztottuk. A miokardiális oxidatív/nitrozatív stressz jellemzésére a fagyasztott szívizomszövetből biokémiai vizsgálatokat végeztünk. A koleszterindús táppal etetett és a normál tápon tartott humán apoB-100 transzgenikus egerek egy-egy csoportját FeTPPS kezelésben részesítettük a szívek izolálásáért.

megelőzően. Célunk ezzel a peroxinitrit elbontását katalizáló vas komplexszel az nitrozatív stressz oki szerepének tisztázása volt a miokardiális diszfunkció létrejöttében.

Tanulmány 3

Mivel a sztatinok hatásos koleszterincsökkentő szerek, a klinikumban gyakran alkalmazzák őket a miokardiális infarktus prevenciójában. Azért fontos tesztelni e preventív szerek hatását a szívizom endogén adaptációs mechanizmusaira, mivel ugyanabban a betegpopulációban, ahol már koleszterincsökkentőként használják őket, hosszútávon esetleg szóba jöhet a szív endogén adaptációs védelmének klinikai kiaknázása. Harmadik tanulmányunkban a koleszterincsökkentő sztatinok akut vagy krónikus alkalmazásának hatását vizsgáltuk a szívizom adaptációs mechanizmusaira. Ezért hím Wistar patkányok egy csoportját i) vivőanyaggal előkezeltük, majd szívüket Krebs-Henseleit (KH) oldattal perfundáltuk, egy másik csoportját ii) *per os* 15 mg/kg/nap lovasztatinnal előkezeltük, majd szívüket KH oldattal perfundáltuk, egy harmadik csoportját iii) vivőanyaggal előkezeltük, majd szívüket 50 $\mu\text{mol/L}$ lovasztatint is tartalmazó KH oldattal perfundáltuk. Az előkezeléseket 12 napig végeztük. Mindhárom csoportot perfúziós protokoll alapján nem kondicionált, prekondicionált, és poszt kondicionált csoportokra osztottuk tovább. Az IPC-t 5 perces I/R-s ciklussal végeztük a teszt-iszkémiát megelőzően. Az IPost-ot a teszt-iszkémiát követő reperfúzió első két percében alkalmazott 10 másodperces I/R-s ciklussal váltottuk ki. Teszt-iszkémiaként 30 perces koronária okklúziót alkalmaztunk, majd 2 óra reperfúzió végén meghatároztuk az infarktus méretét. Külön kísérletben i) vivőanyag, ii) krónikus lovasztatinnal, iii) akut lovasztatinnal kezelt csoportokból bazális miokardiális koenzim Q9 szintet mértünk illetőleg az Akt és az ERK fehérjék foszforilációját tanulmányoztuk.

Eredmények és megbeszélés

Tanulmány 1

A koleszterindús diéta hatása az I/R- és az IPC-által kiváltott kardiális génexpressziós mintázatra egérben

Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a koleszterindús diéta hatását az I/R- és az IPC-által kiváltott miokardiális génexpressziós mintázatra egérben. Tanulmányunkat az oxidatív/nitrozatív stressz jelátviteli útvonalban és a mevalonát anyagcsereútban résztvevő enzimek génjeire összpontosítottuk.

Először az oxidatív stressz létrehozásában legjelentősebb enzimek mRNS mennyiségét hasonlítottuk össze. Normál étrenden tartott állatokban mind az I/R, mind az IPC erőteljes, és többnyire ellentétes szignifikáns változást indukált az általunk vizsgált szuperoxid-termelő enzimek (XOR, Phox1, Phox4), főleg a Phox1 izoenzim mRNS mennyiségében. Ellenben a koleszterin-gazdag étrenden tartott állatokban sem az I/R, sem az IPC nem hozta létre a normál étrenden megfigyelt változásokat. Phox4 izoenzim esetén a koleszterindús diéta az IPC-ben indukálódó mRNS változást megfordította. Szuperoxid elimináló enzimek közül a SOD izoenzimeinek (SOD1, 2, 3) mRNS szintű változását vizsgáltuk. Míg az I/R a SOD1, és SOD2 izoenzimek mRNS mennyiségében, addig az IPC a SOD3 izoenzim mRNS mennyiségében volt képes változást indukálni normál étrenden tartott állatok szívizomszövetén. Ezek a változások a koleszterindús diéta alkalmazásakor nem jöttek létre, sőt a SOD3 esetében ellenkező irányú expressziós változást tapasztaltunk. Egyes tanulmányok, beszámoltak arról, hogy mind az IPC, mind a gyógyszeres prekondicionálás megemelte a SOD2 génexpresszióját, így ez a változás IPC hatására a normál diétán tartott állatok szívében várható lett volna.

A NO termelő enzimek génexpressziós mintázatában bekövetkező változások képet adhatnak a nitrozatív stressz

mRNS szintű változásaira. A normál étrenden tartott állatokban mind az I/R, mind az IPC erőteljes, ellentétes irányú változást indukált a NOS izoenzimek (NOS1, 2, 3) mRNS kardiális mennyiségében. Szemben a normál diétán tartott állatokban megfigyeltekkel, a koleszterindús diétán tartott állatokban az IPC nem befolyásolta a NOS izoenzimek transzkripcióját. Az eredmények azt mutatják, hogy a koleszterindús diétán nevelt állatokban az eNOS gének szabályozásában zavarok keletkeztek, amelyek módosíthatják az IPC kiváltó ingerit, és ezért az adaptációs választ a szívben. Normál étrendű állatokban I/R-ban csökkenést tapasztaltunk minden egyes olyan gén esetében, amelynek kifejeződése változott, így az MMP2 gén kifejeződésében is, mely a nitrozatív stressz egy lehetséges effektora.

Az I/R, és az IPC hatására sem a normál étrenden tartott állatokban, sem a 2% koleszterindús táppal etetett állatokban nem találtunk változást a mevalonát anyagcsereúthoz köthető gének expressziójában. Normál étrenden tartott állatokban mind I/R-ban, mind IPC-ban szignifikánsan és ellentétesen változott kizárólag a mevalonát anyagcsereút kulcsenzimének, a HMG-KoA reduktáznak az mRNS mennyisége. Szemben a normál diétán tartott állatokban megfigyeltekkel, a koleszterindús diétán tartott állatokban az IPC erőteljes, ellentétes irányú változást indukált a HMG-KoA reduktáz enzim mRNS miokardiális mennyiségében.

Tanulmány 2

Transzgenikus egerek szérum lipidprofiljának változása

Megvizsgáltuk a szérum lipid szinteket a normál étrenden tartott és a 2% koleszterinnel dúsított táppal etetett vad típusú és humán apoB-100 transzgén egerekben. Koleszterinben gazdag diéta eredményeként megnő a szérum összkoleszterin- és az LDL-koleszterinszint a humán apoB-100 transzgenikus egerekben. Ezzel szemben a koleszterinben gazdag diéta nem

okoz változást az összkoleszterinszintben és az LDL-koleszterinszintben a vad típusú egerekben. A HDL-koleszterin egyik csoportban sem változott jelentősen. A szérum trigliceridszint jelentősen megemelkedett a hagyományos étrenddel táplált apoB-100 transzgenikus állatokban a vad típusúakhoz képest. Koleszterinben gazdag étrend nem volt hatással a szérum trigliceridszintre a vad típusú egerekben, azonban ugyanez a diéta normalizálta az apoB-100 transzgenikus állatok trigliceridszintjét.

Szöveti szuperoxid és NAD(P)H oxidáz aktivitása transzgenikus és vad típusú egerekben

Annak felmérése érdekében, hogy a szívben mekkora az oxidatív/nitrozatív stressz mértéke, elemeztük a szívizom szuperoxid és NO tartalmát, valamint a szuperoxid termelő enzimek és a legfontosabb antioxidáns enzim, a SOD aktivitását. Korábban munkacsoportunk kimutatta, hogy emelkedik a szöveti szuperoxidszint patkányban 8 hetes 2% koleszterinnel dúsított diéta hatására. Várakozásainknak megfelelően a szöveti szuperoxid mennyisége szignifikánsan magasabbnak bizonyult a koleszterindús táppal etetett transzgenikus egerekben. Bizonyítottuk, hogy a koleszterindús diétán tartott apoB-100 transzgenikus egerekben is megfigyelhető megemelkedett szuperoxid termelődésért részben a NADPH-oxidáz emelkedett aktivitása a felelős. A szöveti szuperoxid mennyisége a többi csoportban szignifikánsan nem változott.

A hiperkoleszterinémia által indukált oxidatív/nitrozatív stressz miokardiális diszfunkcióhoz vezet

A bal kamra pumpafunkcióját az aorta áramlás mérésével jellemeztük. Az apoB-100 transzgén nem változtatta meg az aorta átáramlást normál étrenden tartott állatokban. A koleszterin gazdag étrend vad típusú egerekben nem befolyásolta az aorta átáramlását, míg humán apoB-100

transzgenikus egerekben jelentősen rontotta azt. A transzgenikus egerek további két csoportja a szív izolációját megelőzően peroxinitrit bontó FeTPPS kezelésben részesültek. Az FeTPPS előkezelés jelentősen javította az aorta átáramlást koleszterin gazdag étrenden nevelt apoB-100 transzgenikus egerekben. Ez arra utal, hogy a peroxinitrit képződés ezen egerek szívműködésére káros hatást gyakorol. Adataink is azt mutatják, hogy a megnövekedett szuperoxid képződés felelős a megnövekedett peroxinitrit képződésért ezekben a szívekben, mivel sem a NOS aktivitása, sem a szív NO-tartalma nem mutatott semmilyen változást egyik kezelési csoportban sem. Megállapíthatjuk, hogy a hiperkoleszterinémia, és nem a hipertrigliceridémia fokozza a miokardiális oxidatív/nitrozatív stresszt, ami a szívizom működési zavarához vezet. Következésképpen a szérum koleszterinszint farmakológiai eszközökkel való csökkentése és/vagy az oxidatív/nitrozatív stressz csökkentése hatékony kardioprotekcióhoz vezethet hiperkoleszterinémiában.

Tanulmány 3

Prekondicionálás és posztkondicionálás infarktusra gyakorolt hatása akut vagy krónikus lovasztatin kezelés mellett

Annak érdekében, hogy ellenőrizzük az akut és krónikus lovasztatin kezelés hatását az I/R-ra és az iszkémiás endogén adaptációra, a megfelelő in vivo előkezelés és ex vivo perfúziós protokoll alkalmazása után mértük az infarktus méretét patkány szívbén. Mind az IPC-ban, mind az IPost-ban az infarktus mérete jelentősen csökkent a vivőanyaggal kezelt csoportokban. Míg a krónikus lovasztatin kezelés csökkentette az infarktus méretét a nem-kondicionált csoportban, addig nem befolyásolta az IPC infarktus méretet csökkentő hatását, de gátolta az IPost védő hatását. Az akut lovasztatin kezelés nem csökkentette jelentős mértékben az infarktus méretét a nem-kondicionált csoportban, azonban megszüntette az IPC infarktus méretet

csökkentő hatását, ugyanakkor az IPost védő hatását nem befolyásolta. Az a tény, hogy a krónikus lovasztatin kezelés önmagában kardioprotektív, és az IPost elvesztette védő hatását az infarktus méretére nézve krónikus lovasztatin kezelés mellett azt mutatja, hogy a krónikus sztatin kezelés és az IPost indukálta celluláris jelátvitel antagonistá hatása. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy mind az akut, mind a krónikus lovasztatin kezelés megzavarják a különböző sejtszintű mechanizmusokat, melyek megváltoztathatják a szívizom adaptációs védelmét.

Prekondicionálás és posztkondicionálás RISK jelpályára és a mevalonát anyagcsereútra gyakorolt hatása akut illetve krónikus lovasztatin kezelés mellett

Külön kísérletben mértük a szív koenzim Q9 tartalmát, valamint az Akt, és a p42 MAPK/ERK foszforilációjának mértékét patkány szívben annak érdekében, hogy betekintést nyerjünk az eltérő lovasztatin kezelés hatására létrejövő molekuláris változásokba. Mind a krónikus, mind az akut lovasztatin kezelés szignifikánsan csökkentette a szívizom koenzim Q9 szintjét, és csökkentette az Akt foszforilációját. A p42 MAPK/ERK foszforilációja nőtt akut lovasztatin kezelés hatására, míg ezt a krónikus lovasztatin kezelés nem befolyásolta. Mivel az Akt foszforilációja túlélési jelként ismert, a csökkent Akt foszforiláció hozzájárulhat a lovasztatin kezelés során létrejövő endogén adaptáció sérüléséhez. Feltételezhetően mind az akut és a krónikus lovasztatin kezeléseknél p42 MAPK/ERK-re gyakorolt hatásában jelentkező különbség, mind a mevalonát függő mechanizmusokban bekövetkező változások komoly szerepet játszhatnak a miokardium iszkémiás adaptációjának károsodásában.

A tézisben összefoglalt új eredmények

1. Az I/R-, és az IPC hatására indukálódott génextpressziós mintázat módosulása figyelhető meg koleszterindús diéta következtében a NO és a reaktív oxigén szabadgyök termelő enzimek, valamint a mevalonát anyagcsereút enzimeinek vonatkozásában.

2. A hiperkoleszterinémia és nem a hipertrigliceridémia tehető felelőssé a hiperlipidémiában kialakuló oxidatív/nitrozatív stresszért és az azt követő kamrai funkciózavarért.

3. A prekondicionálás infarktus méretet csökkentő hatása gátlódik akut lovasztatin kezelés hatására, míg a krónikus lovasztatin kezelés mérsékli a posztkondicionálás kardioprotektív hatását.

Rövidítések jegyzéke:

Akt: protein kináz B, apoB-100: apolipoprotein B-100, ERK1/2, p42/p44 MAPK: 42/44 kDa-os mitogén-aktivált protein kináz, eNOS: endoteliális nitrogén-monoxid szintáz, FeTPPS: 5,10,15,20-tetrakis-(4-szulfonofenilporfirinát) vas(III)-klorid komplex, HDL: nagy sűrűségű lipoprotein, HMG-KoA: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A, IPC: iszkémiás prekondicionálás, IPost: iszkémiás posztkondicionálás, I/R: iszkémia-reperfúzió, KH: Krebs-Henseleit, LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein, MEK: mitogén-aktivált protein kináz kináz, MMP: mátrix-metalloproteináz, MnSOD: mangán szuperoxid-dizmutáz, NADPH: redukált nikotinsavamid-adenin-dinukleotid-foszfát, NO: nitrogén-monoxid, PI3K: foszfatidil-inozitol-3-kináz, PKC: protein kináz C, PKG: protein kináz G, qRT-PCR: kvantitatív valós idejű reverz transzkripciót követő polimeráz láncreakció, RISK: reperfúzió indukálta túlélő kinázok, XOR: xantin-oxidoreduktáz, Phox1, 2: NADPH-oxidáz enzimkomplex 1, 2 komponensek

Köszönetnyilvánítás

Ezeket a vizsgálatokat a magyar Egészségügyi Minisztérium (ETT 597/2006, ETT 515/2003), a Gazdasági és Közlekedési Alap (GVOP-TST0095/2004), a Magyar Tudományos Kutatási Alap (OTKA F 046810, T046417), a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal (NKTH-RET2004, RET OMFB-00067/2005, Asbóth 2005, Jedlik NKFP-A1-2006-0029, Jedlik-Med-Food, 2006ALAP1-00088/2006 NKTH, NKFP-07 -1-ES2HEART), valamint a Tudományos és Technológiai Alapítvány (ZA-35/2006) támogatta.

Köszönöm Prof. Dux Lászlónak, hogy lehetőséget biztosított számomra, hogy PhD éveim alatt a Biokémiai Intézetben gyarapíthassam tudásom. Köszönöm Prof. Ferdinandy Péternek nagy tapasztalatú szakmai irányítását a Kardiiovaszkuláris Kutatócsoportban, és köszönöm, hogy lehetőséget nyújtott számomra számos kutatási témába bekapcsolódni a diákköri és később a PhD éveim alatt.

Nagyon hálás vagyok témavezetőmnek, Dr. Csont Tamásnak kutatási munkám során nyújtott hasznos javaslataiért és kifogyhatatlan szakmai útmutatásáért a diákköri és PhD éveim során.

Különösen hálás vagyok Dr. Csonka Csabának, Dr. Görbe Anikónak, Dr. Keresztes Margónak, Dr. Bencsik Péternek, Dr. Murlasits Zsoltnak, Dr. Varga Zoltánnak, Dr. Szűcs Gergőnek, Dr. Kupai Krisztinának, Dr. Fekete Veronikának, Dr. Giricz Zoltánnak, Dr. Ónody Annamáriának, Pipis Juditnak, Török Szilviának, Pálóczi Jánosnak, Kovács Juditnak és az SZTE, ÁOK, Biokémiai Intézet összes munkatársának és diákkörös hallgatóinak a szakmai segítségért, a lelkes és kiváló munkájukért.

Köszönöm Dr. Molnár Évának és Dr. Janáky Tamásnak az SZTE, ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet munkatársainak Faragó Nórának és Dr. Puskás G. Lászlónak, a Szegedi Biológiai Központ Funkcionális Genomika Laboratórium tagjainak, valamint Dr. Bereczki Erikának és Dr. Sántha Miklósnak, az Állat Genetikai és Molekuláris Neurobiológiai Laboratórium munkatársainak a gyümölcsöző együttműködést.

Végül, de nem utolsó sorban nagyon hálás vagyok egész családomnak a támogatásért; különös tekintettel férjemnek, Kocsis Vilmosnak, aki végig támogatott és hitt bennem; és nagyon hálás vagyok gyermekeimnek, Ádámnak, Gergőnek, Panninak türelmükért.

Publikációs lista

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények:

I. **Kocsis GF**, Csont T, Varga-Orvos Z, Puskás LG, Murlasits Z, Ferdinandy P. Expression of genes related to oxidative/nitrosative stress in mouse hearts: effect of preconditioning and cholesterol diet. *Medical Sci Mon.* 2010; 16: BR32-9. [IF: 1.514]

II. Csont T, Bereczki E, Bencsik P, **Fodor G**, Görbe A, Zvara A, Csonka C, Puskás LG, Sántha M, Ferdinandy P. Hypercholesterolemia increases myocardial oxidative and nitrosative stress thereby leading to cardiac dysfunction in apoB-100 transgenic mice. *Cardiovasc Res.* 2007; 76: 100-9. [IF: 6.127]

III. **Kocsis GF**, Pipis J, Fekete V, Kovacs-Simon A, Odendaal L, Molnar E, Giricz Z, Janaky T, van Rooyen J, Csont T, Ferdinandy P. Lovastatin interferes with the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning and postconditioning in rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294: H2406–H2409. [IF: 3.724]

IV. Faragó N, **Kocsis GF**, Fehér LZ, Csont T, Hackler L Jr, Varga-Orvos Z, Csonka C, Kelemen JZ, Ferdinandy P, Puskás LG. Gene and protein expression changes in response to normoxic perfusion in mouse hearts. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2008; 57: 145-54. [IF: -]

A doktori értekezésben felhasznált publikációk IF összege: **11.365**

A doktori értekezésben fel nem használt közlemények:

I. Csonka C, Kupai K, **Kocsis GF**, Novák G, Fekete V, Bencsik P, Csont T, Ferdinandy P. Measurement of myocardial infarct size in preclinical studies. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2010; (doi:10.1016/j.vascn.2010.02.014). [IF: -]

II. Lakkisto P, Csonka C, **Fodor G**, Bencsik P, Voipio-Pulkki LM, Ferdinandy P, Pulkki K. The heme oxygenase inducer hemin protects against cardiac dysfunction and ventricular fibrillation in ischaemic/reperfused rat hearts: role of connexin 43. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009; 69:209-18. [IF: 1.235]

III. Turan N, Csonka C, Csont T, Giricz Z, **Fodor G**, Bencsik P, Gyöngyösi M, Cakici I, Ferdinandy P. The role of peroxynitrite in chemical preconditioning with 3-nitropropionic acid in rat hearts. *Cardiovasc Res*. 2006; 70: 384-90. [IF: 6.127]

IV. Zvara A, Bencsik P, **Fodor G**, Csont T, Hackler L Jr, Dux M, Füst S, Jancsó G, Puskás LG, Ferdinandy P. Capsaicin-sensitive sensory neurons regulate myocardial function and gene expression pattern of rat hearts: a DNA microarray study. *FASEB J*. 2006; 20: 160-2. [IF: 6.721]

V. Szekeres M, **Fodor G**, Fazekas A, Radnai M, Turzó K, Dékány I. Formation of octacalcium phosphate by heterogeneous nucleation on titania surface. *COLLOID POLYM SCI*. 2005; 283: 587-592. [IF: 1.249]

VI. Szekeres M, **Fodor G**, Radnai M, Turzó K, Dékány I, Fazekas A. Formation of crystalline calcium phosphate coating on the titanium dioxide layer of dental implants' surface. *Fogorv Sz*. 2002; 95: 209-14.

A szerző összes publikációjának IF összege: 26.697