

A fő céljai a jelen projectnek a nekrotikus, apoptotikus és autofágiás sejthalállal összefüggő szignáltranszdukciós folyamatok mechanizmusainak az elemzése, s azok farmakológiailag kedvező irányú befolyásolhatóságai voltak szívizomkárosodásokat követően preklinikai állatkísérletes modellek alkalmazásával, összefüggésben az aritmiák illetve a hirtelen szívhalál kialakulásával összefüggésben. Kísérleteinkhez izolált patkányszíveket és sejtvonalakat használtunk fel. A jelen pályázat kivitelezéséhez hozzájárult kiemelkedő mértékben az NKFIH-OTKA finanszírozási támogatás személyi és dologi költségek tekintetében egyaránt. A pályázat időtartama alatt négy fő nyerte el a Ph.D. fokozatát (Gyöngyösi Alexandra, Szabados-Fürjes Peter, Czeglédi András, Zilinyi Rita) akik részben Magyarországon részben pedig külföldi vállalatoknál folytatják a munkájukat. Az készült angolnyelvű publikációk a publikációk listájában megtekinthetők, amelye "open access" formában az érdeklődők számára hozzáférhetők. Végezetül megköszönjük az NKFIH-OTKA anyagi támogatását, amely nélkül a Ph.D. fokozatok elnyerése nem valósulhatott volna meg.

The main directions of the research project tried to give some new insights into the processes of necrosis-, apoptosis- and autophagy-induced signalings and cell deaths in the myocardium. Several pharmacological interventions were also investigated, during the project's period, to prevent necrosis-, apoptosis- and autophagy-induced cell deaths in nondiabetic and diabetic myocardial tissues. The general support of this NKFIH-OTKA project significantly contributed to the support of the salaries of technicians, Ph.D. students, and staff members of the Department of Pharmacology, School of Pharmacy. Several chemicals, animals, and laboratory devices were also purchased from the available financial support to make a continuous investigation of various cardiovascular diseases, including the sudden cardiac death and arrhythmogenesis in preclinical animal models. The publications, please, see the publication list, during the granted period of this project led to the issue of four Ph.D. degrees (Gyongyosi Alexandra, Szabados-Furjes Peter, Czeglédi András, Zilinyi Rita). Thus, some of our researchers have the potential to attain international recognition by exploiting the possibilities provided through several collaborations in Hungary and abroad as well in years to come. We thank for the generous support of this NKFIH-OTKA grant application, and believing that without this financial support, the scope and aims of our research project should not have been completed.

Publications:

1. Szoke K, Bodi B, Hendrik Z, Czompa A, Gyongyosi A, Haines DD, Papp Z, Tosaki A, Lekli I. Rapamycin effects on life span, expression of the anti-aging klotho protein and autophagy-associated proteins in elderly mice. *Oxidative Med Cell Longevity*, 2022, submitted.
2. Gyongyosi A., Verner V., Bereczki I., Kiss-Szikszai A., Zilinyi R., Tosaki A, Bak I., Borbas A., Herczegh P., Lekli I. Basic Pharmacological Characterizations of EV-34, a new H2S-Releasing Ibuprofen Derivative. *Molecules*, 2021, 26: 3 Paper: 599, 12 p.
DOI: 10.3390/molecules26030599 IF: 4.411
3. Haines DD, Tosaki A. Heme Degradation in Pathophysiology of and Countermeasures to Inflammation-Associated Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 18;21(24):9698.
doi:10.3390/ijms21249698. PMID: 33353225. IF: 4.556
4. Tosaki A. ArrhythmoGenoPharmacotherapy, *Front Pharmacol*, doi: 10.3389/fphar.2020.00616. eCollection 2020. PMID: 32477118, PMCID: PMC7235280, IF: 4.225
5. Szőke K, Czompa A, Lekli I, Szabados-Fürjesi P, Herczeg M, Csávás M, Borbás A, Herczegh P, Tószaki Á. *Data Brief*. 2019 Jun 12;25:104146. doi: 10.1016/j.dib.2019.104146. eCollection 2019 Aug. IF: 0.970
6. Czegledi A, Tosaki A, Gyongyosi A, Zilinyi R, Tosaki A, Lekli I. Electrically-Induced Ventricular Fibrillation Alters Cardiovascular Function and Expression of Apoptotic and Autophagic Proteins in Rat Hearts. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 2;20(7). pii: E1628. doi: 10.3390/ijms20071628. IF: 4.556
7. Gyongyosi A, Szoke K, Fenyvesi F, Fejes Z, Debreceni IB, Nagy B Jr, Tosaki A, Lekli I. Inhibited autophagy may contribute to heme toxicity in cardiomyoblast cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Apr 16;511(4):732-738. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.140. Epub 2019 Mar 1. IF: 2.985
8. Gyongyosi A, Zilinyi R, Czegledi A, Tosaki A, Tosaki A, Lekli I. 2019. The role of autophagy and death pathways in dose-dependent isoproterenol-induced cardiotoxicity. *Curr Pharm Des*. Jun 19. doi: 10.2174/1381612825666190619145025. [Epub ahead of print]. PMID:31258063 IF: 2.208
9. Gyongyosi A, Terraneo L, Bianciardi P, Tosaki A, Lekli I, Samaja M. The Impact of Moderate Chronic Hypoxia and Hyperoxia on the Level of Apoptotic and Autophagic Proteins in Myocardial Tissue. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Aug 16;2018:5786742. doi: 10.1155/2018/5786742. eCollection 2018. IF: 4.868

10. Barta T, Tosaki A, Haines D, Balla G, Lekli I, Tosaki A. Endothelin-1-induced hypertrophic alterations and heme oxygenase-1 expression in cardiomyoblasts are counteracted by beta estradiol: in vitro and in vivo studies. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2018 Apr;391(4):371-383. doi: 10.1007/s00210-018-1462-z. Epub 2018 Jan 21. IF: 2.058
11. Szabados-Furjesi P, Pajtas D, Barta A, Csepanyi E, Kiss-Szikszai A, Tosaki A, Bak I. Synthesis, in Vitro Biological Evaluation, and Oxidative Transformation of New Flavonol Derivatives: The Possible Role of the Phenyl-N,N-Dimethylamino Group. *Molecules*. 2018 Nov 30;23(12):3161. doi: 10.3390/molecules23123161. IF: 3.06
12. Csepanyi E, Czompa A, Szabados-Furjesi P, Lekli I, Balla J, Balla G, Tosaki A, Bak I. The Effects of Long-Term, Low- and High-Dose Beta-Carotene Treatment in Zucker Diabetic Fatty Rats: The Role of HO-1. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 10;19(4):1132 .doi:10.3390/ijms19041132. IF: 4.183
13. Czompa A, Szoke K, Prokisch J, Gyongyosi A, Bak I, Balla G, Tosaki A, Lekli I. Aged (Black) versus Raw Garlic against Ischemia/Reperfusion-Induced Cardiac Complications. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 28;19(4):1017. doi: 10.3390/ijms19041017. IF: 4.183
14. Haines D, Tosaki A. Emerging Clinical Applications of Heme Oxygenase. *Curr Pharm Des*. 2018;24(20):2227-2228. doi: 10.2174/138161282420180907151444. IF: 2.412
15. Zilinyi R, Czompa A, Czegledi A, Gajtko A, Pituk D, Lekli I, Tosaki A. The Cardioprotective Effect of Metformin in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: The Role of Autophagy. *Molecules*. 2018 May 15;23(5):1184. doi: 10.3390/molecules23051184. IF: 3.06