

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

**Az α_2 -adrenerg rendszer szerepe a terhes patkány uterus
működésének szabályozásában**

Ph.D. tézis összefoglaló

Gál Adrienn

Szeged
2009

Ph.D program: Gyógyszerhatástan, biofarmácia és klinikai gyógyszerészet

Programvezető: Dr. Falkay György MTA doktor

Intézet: Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

Témavezető: Dr. Gáspár Róbert Ph.D.

Szigorlati Bizottság:

Elnök:

Dr. Falkay György MTA doktor

Tagok:

Dr. Kovács László MTA doktor

Dr. Benyhe Sándor MTA doktor

Bíráló bizottság:

Elnök:

Dr. Bártfai György MTA doktor

Opponensek:

Dr. Tekes Kornélia MTA doktor

Dr. Kormányos Zsolt Ph.D.

Tag:

Dr. Vecsernyés Miklós Ph.D.

Titkár:

Dr. Vasas Andrea Ph.D.

Bevezetés

A koraszülés napjainkban a szülészeti gyakorlat egyik legnagyobb kihívása: gyakoriságát az elmúlt évek erőfeszítéseinek ellenére sem sikerült 10 % alá szorítani. A 32. gesztációs hét előtt született csecsemőknél kialakult komplikációk jelentős mértékben felelősek az élet egészét beárnyékoló, többnyire légző-, illetve idegrendszeri kórképek kialakulásáért. A születés idejének későbbre tolása a magzat túlélési esélyeit növeli, az éretlenségből adódó állapotok kialakulásának valószínűségét, súlyosságát csökkenti.

A koraszülés terápiáját segítő kutatások fő törekvése az uterus aktivitását befolyásoló új hatóanyagok és hatásmechanizmusok keresése. Az egyik ilyen új célpont lehet az α_2 -adrenerg rendszer. Az α_2 -adrenerg receptorok (α_2 -AR) a szimpatikus idegrendszerben első sorban mint autoregulátoros receptorok preszinaptikusan helyezkednek el és általában pertussis toxin (PTX) szenzitív G_i proteinhez kapcsoltnak működnek. Aktiválódásuk következtében adenilát-cikláz működése csökken, ami a ciklikus 3',5'-adenosin monofoszfát (cAMP) szint csökkenéséhez vezet. Emellett gátlódik a Ca^{2+} , valamint fokozódik a K^+ ioncsatornák vezetőképessége, melynek eredményeként a célsejt válaszkészsége mérséklődik.

Korábbiakban beszámoltak arról, hogy számos faj, így a patkány és a humán uterus simaizomzatában is megtalálhatóak az α_2 -AR-ok. A cervix vonatkozásában Kovács és munkatársai igazolták a funkcionálisan eltérő α_2 -AR altípusok jelenlétét a humán cervixben. A rendelkezésünkre álló altípus szelektív antagonisták lehetőséget nyújtanak arra, hogy segítségével megvizsgáljuk, hogy az α_2 -AR-ok játszanak-e szerepet a terhes patkány miometrium kontrakciók, illetve a cervix rezisztencia szabályozásában.

Célkitűzések

1. A miometriumban, illetve a cervixben expresszállódó α_2 -AR altípusok mRNS, illetve fehérje denzitásának kimutatása RT-PCR, illetve Western blot technikákkal
2. Izolált szervi vizsgálatok segítségével a miometrium kontraktilitás és a cervix rezisztencia befolyásolhatóságának vizsgálata altípus szelektív α_2 -AR antagonisták (BRL 44408 – α_{2A} -AR, ARC 239 – α_{2B} -AR, spiroxatrin – α_{2C} -AR) jelenlétében *in vitro*

3. A noradrenalin (NA) által stimulált szövetekben felszabaduló cAMP mérése az egyes receptor altípusokon
4. A hatásosnak bizonyuló hatóanyagok vizsgálata koraszülési modellből származó szöveteken, *in vitro*.

Módszerek

RT-PCR vizsgálatok

A vizsgált szöveteket folyékony nitrogénben lefagyasztottuk és felhasználásig $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A sejtek teljes RNS tartalmát guanídium-tiocianát-sav – fenol – kloroform extrakcióval vontuk ki. Az izopropanolos precipitációt követően az RNS mintákat hideg, 75%-os etanollal mostuk és szárítottuk. A PCR-reakciót az előzőekben kapott cDNS 5 μl -nyi mennyiségével, valamint 25 μl ReadyMix REDTaq PCR elegy, és 50 pM sense és antisense primerek segítségével hajtottuk végre. Az RT-PCR termékeket etídium-bromiddal festett, 2%-os agaróz gélen választottuk el és UV fényben detektáltuk. Az eredmények statisztikai elemzését ANOVA Newman-Keuls teszttel végeztük.

Western-blot vizsgálatok

Mintánként 20 μg fehérjét 10%-os nátrium-dodecilszulfát poliakrilamid gélen elektroforézisnek vetettünk alá. A fehérjét a nitrocellulóz membránra helyeztük át, fűlszárítással. Mosás után a membránt szobahőmérsékleten α_{2A} -, α_{2B} -, α_{2C} -AR és β -aktin poliklonális antitestekkel, blokkoló pufferben 1 órán át inkubáltuk. Az immunreaktív sávokat WesternBreeze Chromogenic Western blot immundetektáló kit segítségével láthatóvá tettük, majd meghatároztuk a minták optikai denzitását. Az eredmények statisztikai elemzését ANOVA Newman-Keuls teszttel végeztük.

Izolált szervi miometrium kontraktilitás vizsgálat

Kísérleteinkben nem terhes és késői terhes (22. nap) állatokat használtunk. A szöveteket a korábban leírtaknak megfelelően preparáltuk, inkubáltuk, majd az α_1 , illetve β hatások kiküszöbölése végett doxazozin (10^{-6} M) és propranolol (10^{-5} M) jelenlétében NA növekvő koncentrációival (10^{-8} M – $10^{-4.5}$ M) kumulatív dózis-hatás görbét vettünk fel. Mosás és

pihentetés után az altípus szelektív antagonistákkal (10^{-7} M) kezeltük a szöveteket, majd ismételten felvettük a NA dózis-hatás görbéket. Az antagonista hatására a görbe alatti terület (AUC) változásából következtettünk a kontroll AUC-hez viszonyítva. A görbék regisztrálását, az adatok rögzítését és feldolgozását ISOSYS DataAcquisition System segítségével végeztük. Az eredmények statisztikai elemzését a Prism 4.0. segítségével kétmintás t-próbával végeztük.

Hormonálisan indukált koraszülés modell

A koraszülési modellben az állatokat a terhesség 19. napján, reggel 9 órakor 3 mg/állat szubkután mifepristonnal, majd délután 0,5 mg/állat prostaglandin E_2 -vel kezeltük, melynek következtében az állatok a terhesség 20. napján, reggel 9 és 10 óra között koraszültek. A vizsgálatba vont szöveteket mindig a 20 nap reggel 9 órakor távolítottuk el, és NA-al stimuláltuk az adott altípus szelektív antagonista jelenlétében.

A cervix rezisztencia meghatározása

A 18, 20, 21 és 22 napos terhes állat leölését követően a cervixet eltávolítottuk, majd preparáltuk. A cervix rezisztencia mérésekor a szövet fokozatos nyújtásra adott relaxációs válaszát vizsgáltuk. A cervixet lépcsőzetesen, 1-től 12 grammos feszítési értékig nyújtottuk. Minden egyes feszítési érték beállítást 5 perc relaxációs idő követett. Értékeléskor a kezdeti nyújtás függvényében ábrázoltuk az 5 perccel később mért tenziót, a pontokra regressziós egyenest illesztettünk. Az egyenesek meredeksége jellemzi a cervix rezisztenciáját, a nagyobb meredekség nagyobb rezisztenciát jelent.

A nyújtási teszt kezdete előtt doxazozin (10^{-6} M), propranolol (10^{-5} M) valamint az egyes altípus szelektív antagonisták (10^{-6} M) jelenlétében inkubáltuk a szöveteket. A kontroll értékeket NA jelenlétében (10^{-5} M), vagy anélkül vettük fel.

A G_i fehérjét blokkoló PTX cervix rezisztenciára kifejtett hatásának vizsgálatokor a mintákat 400 ng/ml PTX-al 2 órán át inkubáltuk a feszítések előtt. Az adatokat Prism 4.0. számítógépes program segítségével értékeltük ki, az eredmények statisztikai értékelését ANOVA Newman-Keuls teszttel végeztük.

cAMP szint meghatározás

A mintákat izobutil-metilxantin (10^{-3} M), doxazozin, propranolol és a vizsgált altípus szelektív α_2 -antagonista jelenlétében 20 percig inkubáltuk. Ezt követően az miometrium esetében NA-al 10 percig, majd forskolinnal (10^{-5} M) további 10 percen át stimuláltuk. A cervix esetében az inkubáció után NA-al, majd forskolinnal, vagy csak forskolinnal

stimuláltunk. A G_i fehérjét blokkoló PTX cervix rezisztenciára kifejtett hatásának vizsgálatakor a mintákat 400 ng/ml PTX-al 2 órán át inkubáltuk a feszítések előtt. A képződött cAMP mennyiségének meghatározásához a szöveteket folyékony nitrogén alatt porítottuk, hideg 5%-os triklórecetsavval homogenizáltuk, majd 10 percen át 600 g-vel centrifugáltuk. A felülúszót vízzel telített éterrel kiráztuk, majd a vizes fázist -70°C -on tároltuk. A minták cAMP tartalmát Enzim Immunoassay Kit segítségével meghatároztuk, majd pmol/mg szövet egységben fejeztük ki. Az eredmények statisztikai elemzését ANOVA Neuman-Keuls teszttel végeztük.

Eredmények

RT-PCR vizsgálatok

RT-PCR vizsgálataink igazolták, hogy mindhárom α_2 -adrenerg receptor altípus mRNS kimutatható mind a nem terhes, mind pedig a 22 napos terhes patkány miometriumból, ez utóbbi esetben markáns α_{2B} -AR dominanciát mértünk. A cervix esetében minden vizsgálati napon igazoltuk az α_2 -AR altípusok mRNS-ének expresszióját, ugyanakkor az egyes receptor altípusok expressziójának mértéke a különböző terhességi napokon eltért egymástól. A 20. és 21. napokon minden altípus mRNS expressziójának fokozódását tapasztaltuk. A 22. napon ezzel szemben az α_{2A} és az α_{2B} altípusok mRNS expressziója nem változott, míg az α_{2C} receptor mRNS szintje nagy mértékben lecsökkent.

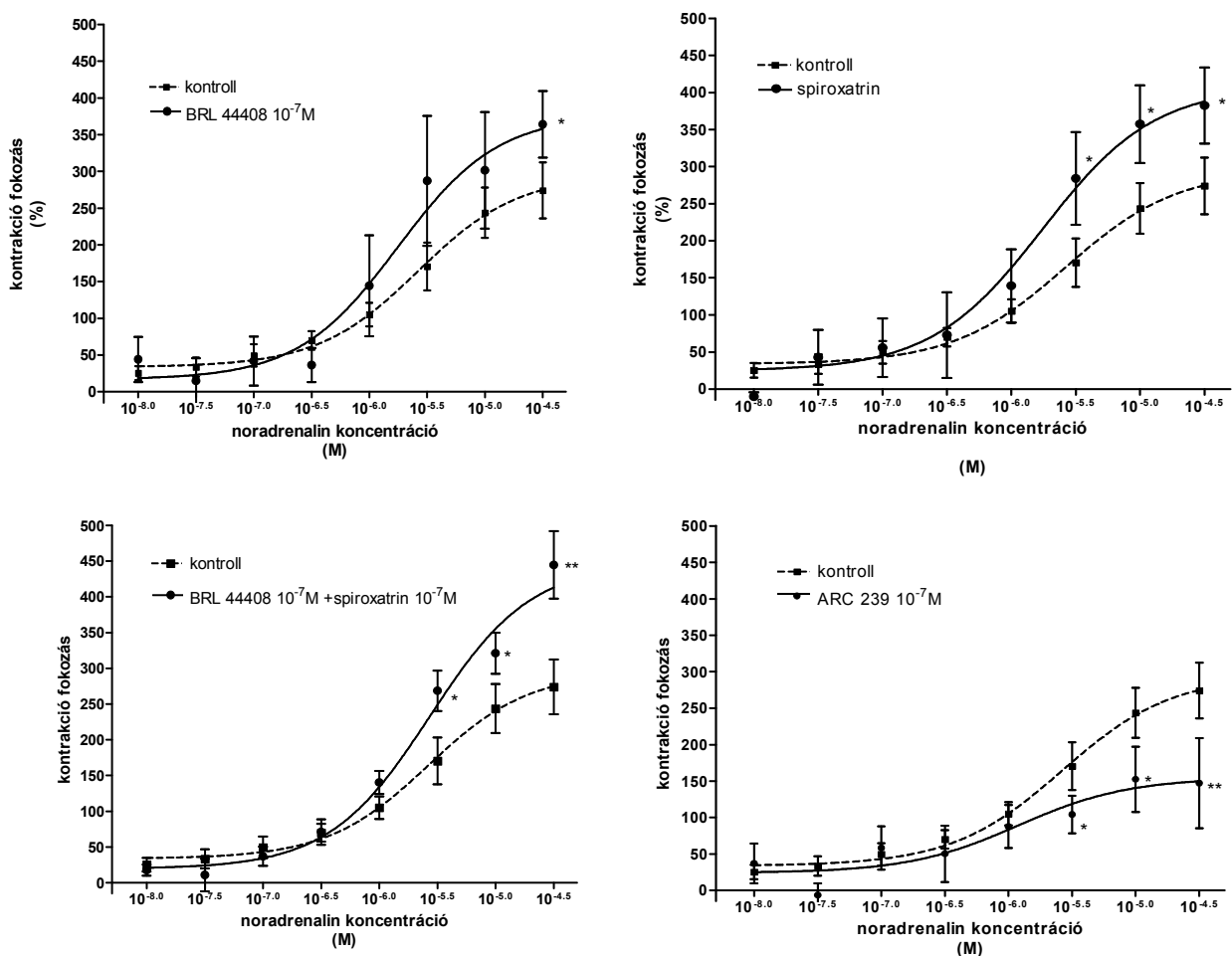
Western-blot vizsgálatok.

Western-blot vizsgálataiban mindhárom α_2 -adrenerg receptor altípus fehérjét kimutattuk a 22 napos terhes patkány méhizomzatból. Legnagyobb mennyiségben az α_{2B} -AR expresszáldott, míg az α_{2A} -AR fehérje optikai denzitása az α_{2C} -AR-hoz képest szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. A cervix esetében minden vizsgálati napon igazoltuk az α_2 -AR altípus fehérjék jelenlétét. A receptor fehérjék expressziója megnőtt a 21. napon, majd a 22. napon nagymértékben lecsökkent.

Izolált szervi vizsgálatok

Az α_2 -AR antagonisták hatása az miometrium kontrakciókra

A nem terhes miometriumon a NA nem fokozta a kontrakciókat. A 22 napos terhes szöveten a NA nagy mértékű kontrakció fokozódást okozott, mely hatást az α_{2A} -AR antagonista BRL 44408, az α_{2C} -AR antagonista, illetve e két hatóanyag kombinációja tovább növelt. Az $\alpha_{2B/C}$ -AR antagonista ARC 239 gátló hatást mutatott a kontroll görbéhez képest. (1. ábra)



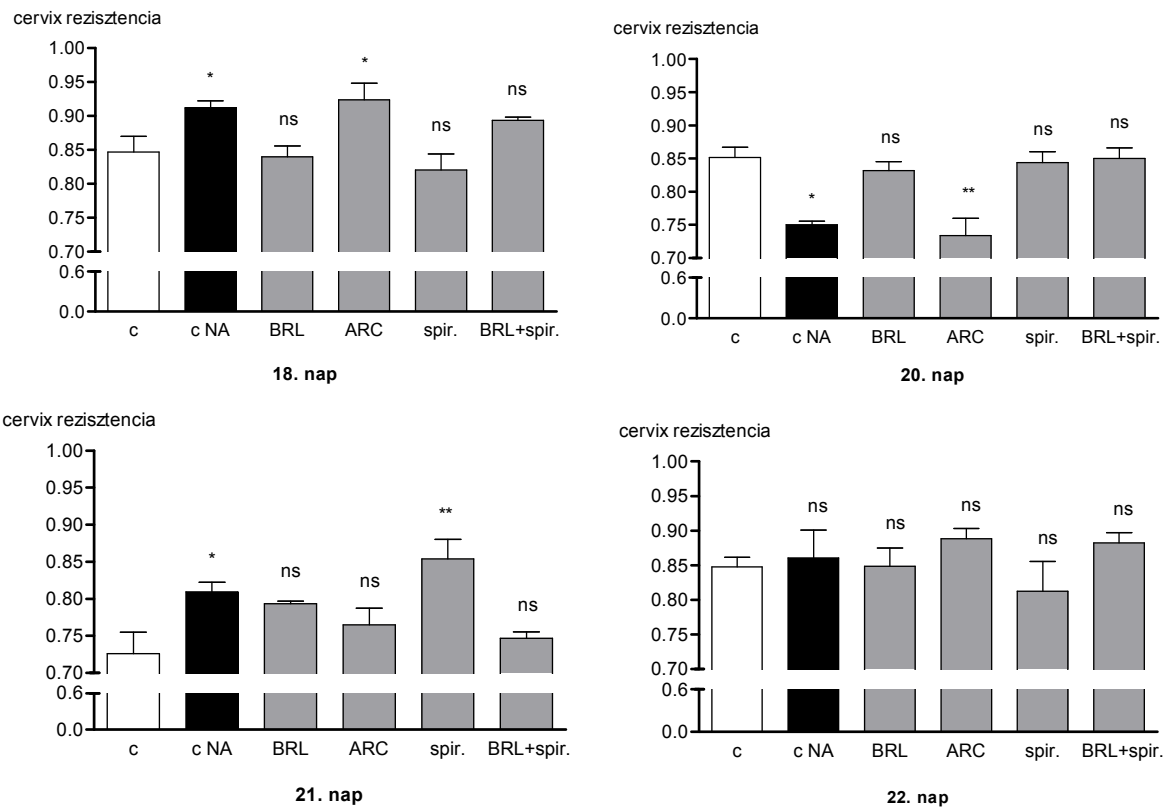
1. ábra: Az altípus szelektív α_2 -AR antagonisták hatása a NA-által kiváltott kontrakciókra (kontroll) 22 napos terhes patkány miometriumon, *in vitro* (n=8). *: p<0.05; **: p<0.01.

Az α_2 -AR antagonisták hatása hormonálisan indukált koraszülés modellből származó szöveteken

A NA-al kiváltott kontrakció fokozás mértéke ebben a kísérleti elrendezésben elmaradt a 22 napos terhes szöveteken tapasztaltaknál. Az ARC 239 blokkolta a NA által indukált kontrakciókat.

Az α_2 -AR antagonisták hatása a cervix rezisztenciára

A 18 napos terhes cervixben a NA fokozta a rezisztenciát (mindhárom α_2 -AR stimulációja), mely hatást az ARC 239 tovább fokozott (α_{2A} -AR stimuláció), míg a BRL 44408, a spiroxatrin, illetve e két anyag kombinációja felfüggesztette a NA hatását. A terhesség 20. napján a NA nagymértékű tónuscsökkenést eredményezett, mely hatás csupán az ARC 239 jelenlétében volt fenntartható. A 21. napon a NA fokozta a cervikális ellenállást, mely fokozó hatást egyedül a spiroxatrin tudott fenntartani ($\alpha_{2A/B}$ -AR stimuláció). A NA nem befolyásolta a tónust a terhesség 22. napján sem önállóan, sem pedig az antagonisták jelenlétében. (2. ábra)



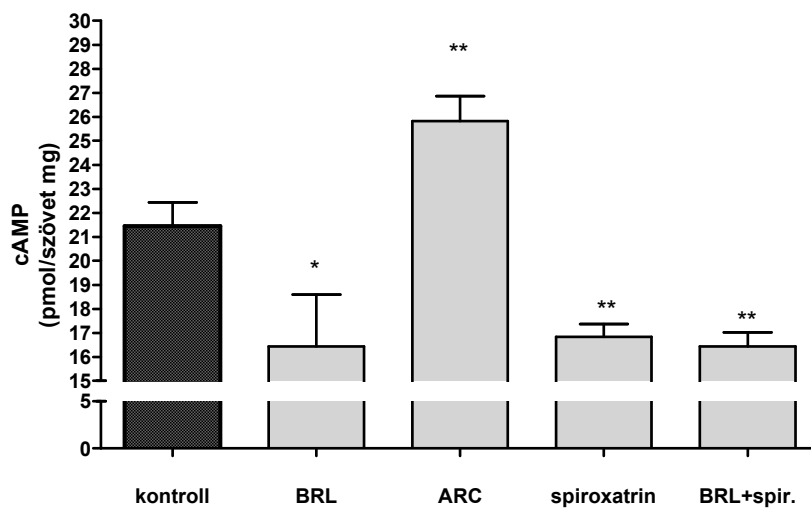
2. ábra: Az altípus szelektív α_2 -AR antagonisták hatása a cervix rezisztenciára 18, 20, 21 és 22 napos terhes patkányban *in vitro*. A fehér oszlopok a nem kezelt, a fekete oszlopok a noradrenalin kezelt, a szürke oszlopok pedig a NA és az antagonista által egyaránt kezelt cervixeken kapott eredményeket mutatják (n=6). *: p<0.05; **: p<0.01.

A 18. és 21. terhességi napon, a PTX önmagában is csökkentette a cervix rezisztenciát, valamint megszüntette a NA hatását mind önmagában, mind pedig az ARC 239 jelenlétében. A 20. napon a PTX előkezelés nem befolyásolta a rezisztenciát és a NA hatását.

cAMP vizsgálatok

Az α_2 -AR antagonisták hatása a miometriális cAMP szintre

cAMP vizsgálatainkban azt tapasztaltuk, hogy a szöveti cAMP szint változások teljes harmóniában voltak a funkcionális kísérletekben tapasztaltakkal. A 22 napos terhes méhszövetben az ARC 239 nagymértékben megnövelte, míg a többi antagonistista csökkentette a NA által stimulált szövet intracelluláris cAMP szintjét. (3. ábra)



3. ábra. Az altípus-szelektív α_2 -AR antagonisták hatása a NA által felszabadított miometriális cAMP mennyiségre (pmol/szövet mg \pm SEM) izobutil-metilxantin és forskolin (kontroll) jelenlétében 22 napos terhes patkányban ($n=6$). *: $p<0.05$; **: $p<0.01$.

Az α_2 -AR antagonisták hatása a cervikális cAMP szintre

A cervix esetében a NA és az ARC 239 kezelés szignifikánsan lecsökkentette az intracelluláris cAMP termelést a terhesség 18. napján, míg a 20. napon épp ellenkező hatást tapasztaltunk. Emelkedett cAMP szintet tapasztaltunk a NA hatására a terhesség 21. napján, de az ARC 239 nem befolyásolta szignifikánsan az intracelluláris cAMP mennyiségét. Nem tapasztaltunk szignifikáns változást a cAMP mennyiségében. a 22. terhességi napon.

A PTX jelenlétében végzett kísérletek ugyancsak követték az izolált szervi kísérletekben tapasztaltakat.

Megbeszélés

A terhesség és szülés alatti komplikációkat a miometrium korai kontrakciós tevékenysége, illetve a cervix abnormális érése okozhatják. Napjainkig számos receptor szerepét tisztázták a miometrium és cervix terhesség alatti működésében, ugyanakkor mindezidáig nem rendelkezünk kellő információval arra nézve, hogy miként befolyásolják az α_2 -receptor altípusok ezen rendszer működését.

RT-PCR és Western-blot vizsgálatainkban igazoltuk mindhárom α_2 -AR altípus jelenlétét a miometriumban és a cervixben is. Az altípus szelektív antagonisták jelenlétének funkcionális következményeit a szöveti cAMP mennyiségének változásaival párhuzamosan detektáltuk. Kísérleteinkben úgy találtuk, hogy az antagonisták jelenlétében a NA hatására bekövetkezett változások teljes összhangban voltak a szöveti cAMP szint változásaival.

Miometrium. Vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy a BRL 44408 jelenléte miatt bekövetkező α_{2A} -AR blokádnak a kontrakciók növekedéséhez vezet, melyből arra következtettünk, hogy az α_{2A} -AR altípuson gátló hatás mediálódik. Ugyanezt igazoltuk az α_{2C} -AR blokkoló spiroxatrin esetében is, azaz az α_{2C} altípusok is a kontrakciók gátlásáért felelősek. Kimutattuk, hogy az $\alpha_{2B/C}$ antagonista ARC 239 jelű vegyület gátolja a NA összehúzó hatását. Mindez alátámasztja azt az előbbi megállapítást, hogy az α_{2A} receptoron gátló hatás jelenik meg. Az α_{2B} altípusok szerepének tisztázására a BRL 44408 és a spiroxatrin segítségével blokkoltuk az α_{2A} és α_{2C} receptorokat, így csupán az α_{2B} receptorok maradtak szabadon. Ebben az esetben a NA hatása nagy mértékben felerősödött, mely azt bizonyítja, hogy az α_{2B} -AR altípusok kontrakció fokozásért felelősek. A NA által kiváltott kontrakció fokozó hatás a három α_2 -AR altípuson mediálódó hatás eredőjének tekinthető.

	Kontrakciós válasz		
	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
22. nap	↓	↑	↓

Mivel a cAMP csökkenése kontrakció fokozódással, míg megnövekedett szintje relaxációval jár, ezért a cAMP vizsgálataink magyarázzák az altípus szelektív antagonisták eltérő hatásait a NA által kiváltott kontrakciókra.

Végezetül az $\alpha_{2B/C}$ -szelektív ARC 239 hatását koraszüléssel szembeállított modellből származó szöveteken teszteltük, melynek jelentősége, hogy ebben az esetben valóban egy hiperkontraktilis szöveten vizsgáljuk a gátló hatású antagonista hatását. Az ARC 239 hatása a

NA-nal kiváltott kontrakciókra ismét meggyőzőnek bizonyult, így a vegyület ígéretes lehet a koraszülés terápiájában.

Cervix. Vizsgálataink során a 18. terhességi napon az ARC 239 jelenlétében megnövekedett cervikális ellenállást és ezzel párhuzamosan csökkent cAMP szintet tapasztaltunk, míg a 20. napon ezen hatás ellentétét figyeltük meg. Az α_2 -receptorok stimulációja miatt bekövetkező cAMP szint emelkedés meglehetősen ritka, ugyanakkor a terhesség képes előidézni az α_2 -receptorok G_i/G_s fehérjét aktiváló képességének megváltozását. Eredményeink alapján feltételeztük, hogy az α_2 -AR altípusok (elsősorban α_{2A} -AR) a terhes cervixben képesek G_s fehérjével is kapcsolódni. Ezen feltételezésünk igazolására PTX jelenlétében is elvégeztük a kísérleteket. A PTX blokkolja a G_i fehérjét, így alkalmazásával különbséget tudunk tenni az esetleges G_i , illetve G_s kapcsoltság között. A 18. napon a PTX jelenlétében a NA hatása önmagában (nem-szelektív α_2 -AR stimuláció) és az $\alpha_{2B/C}$ -receptor blokkoló ARC 239 jelenlétében (szelektív α_{2A} -AR stimuláció) egyaránt megszűnt, melyből arra következtettünk, hogy az α_{2A} -AR-on megjelenő agonista hatás G_i fehérjén keresztül mediálódik.. Ugyanakkor, a terhesség 20. napján a PTX előkezelés nem befolyásolta a NA és az ARC 239 hatását, illetve a cAMP szintek sem változtak, feltételezve, hogy ezen a napon az α_{2A} -adrenerg receptorok G_s fehérjével kapcsolódnak.

A 21. napon tapasztaltakból arra következtettünk, hogy ezen napon az α_{2A} - és az α_{2B} -receptorokon keresztül valósul meg a NA hatása. PTX kezelés után a mediálódó hatás megszűnt, miszerint az agonista hatás ezen a napon G_i fehérjén keresztül jelenik meg. A 22. gestációs napon tapasztalt hatástalanság mögött a receptorok G fehérje kapcsoltságának megszűnését sejtjük.

	α_{2A}		α_{2B}		α_{2C}	
	G fehérje kapcsoltság	rezisztencia	G fehérje kapcsoltság	rezisztencia	G fehérje kapcsoltság	rezisztencia
18. nap	G_i	↑	-	-	G_i	↑
20. nap	G_s	↓	-	-	G_s	↓
21. nap	G_i	↑	G_i	↑	-	-
22. nap	-	-	-	-	-	-

Mindezen eredmények fényében úgy gondoljuk, hogy bár az α_2 -AR antagonisták önálló alkalmazásával a teljes koraszülési folyamat nem állítható meg, a szelektív antagonisták bizonyos nagyobb hatékonyságú anyagokkal kombinálva klinikai jelentőséggel bírhatnak

Függelék

Az értekezés alapját képező közlemények:

1. Róbert Gáspár, **Adrienn Gál**, Márta Gálik, Eszter Ducza, Renáta Minorics, Zoltán Kolarovszki-Sipiczki, Anna Klukovits and George Falkay: Different roles of α_2 -AR subtypes in non-pregnant and late-pregnant uterine contractility in vitro in the rat. *Neurochemistry International* 2007; 51(5). 311-318. **IF.: 3,228**
2. **Adrienn Gál**, Eszter Ducza, Renáta Minorics, Anna Klukovits, Márta Gálik, George Falkay and Róbert Gáspár: The roles of α_2 -AR subtypes in the control of cervical resistance in the late-pregnant rat. *European Journal of Pharmacology* 2009; 615(1-3). 193-200. **IF.: 2,787**
3. **Gál Adrienn**, Kolarovszki-Sipiczki Zoltán, Gálik Márta, Ducza Eszter, Minorics Renáta, Klukovits Anna, Falkay György, Gáspár Róbert: Az ARC 239 hatása a miometrium és a cervix működésére patkányban, in vitro. *Acta Pharmaceutica Hungarica* 2009; 79(2). 75-80.

Egyéb közlemények:

1. Renáta Minorics, Róbert Gáspár, Adrienn Gál, Anna Klukovits and George Falkay: Progesterone decreases the relaxing effect of the β_3 -adrenergic receptor agonist BRL 37344 in the pregnant rat myometrium. *Reproduction* 2009; 138(2):383-390. **IF.: 3,073**
2. Maria N. Modica, Giuseppe Romeo, Loredana Salerno, Valeria Pittalà, Maria A. Siracusa, Ilario Mereghetti, Alfredo Cagnotto, Tiziana Mennini, Róbert Gáspár, **Adrienn Gál**, George Falkay, Márta Palkó, Gábor Maksay, Ferenc Fülöp: Synthesis and receptor binding of new thieno[2,3-d]-pyrimidines as selective ligands of 5-HT(3) receptors. *Archive der Pharmazie* 2008; 341. 333-343. **IF.: 1,429**

Az értekezéshez kapcsolódó kongresszusi absztraktok:

1. **A. Gál**, R. Gáspár, E. Ducza, R. Minorics, M. Gálik, A. Klukovits and G. Falkay: The roles of α_2 -AR subtypes in the control of cervical resistance in the late-pregnant rat. 2nd Meeting of the Diczfalussy Foundation: Prevention in Women's Health, September 30-October 1, 2008, Szeged, Hungary
2. **A Gál**, R. Gáspár, M. Gálik, E. Ducza, R. Minorics, Z. Kolarovszki-Sipiczki, A. Klukovits and G. Falkay: Different roles of α_2 -adrenergic receptor subtypes in the pregnant uterine contractility *in vitro* in the rat. The First Conference of PhD Students in Medicine and Pharmacy, July 9-11, 2008, Targu Mures, Romania
3. Gáspár R., Gálik M., **Gál A.**, Ducza E., Minorics R., Kolarovszki-Sipiczki Z., Falkay G.: Different roles of α_2 -adrenergic receptor subtypes in the pregnant uterine contractility in the rat. 15th World Congress of Pharmacology, July 2-7, 2006, Beijing, China
4. Gálik M., Gáspár R., **Gál A.**, Ducza E., Minorics R., Klukovits A., Kolarovszki-Sipiczki Z., Falkay Gy.: α_2 -adrenerg receptorok szerepe a terhes patkány uterus kontraktilitásában. XIII. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus, 2006 május 25-27, Budapest, Magyarország
5. Gáspár R., Kolarovszki-Sipiczki Z., **Gál A.**, Minorics R., Gálik M., Ducza E., Falkay G.: α_2 -AR subtypes as new targets for tocolytic therapy. 1st International Symposium in Hot topics & Controversies in Perinatal Medicine, June 16-19, 2005, Rhodes Island, Greece

Egyéb kongresszusi absztraktok:

1. R. Gáspár, I. Zupkó, **A. Gál**, G. Spiegl, G. Csík and G. Falkay: Effects of streptozotocin-induced diabetes on the uterine denervation and contractility in pregnant rats. The 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy (DIP 2009), March 26-28, 2009, Sorrento, Italy
2. R. Minorics, R. Gáspár, **A. Gál** and G. Falkay: Can the β_3 -adrenergic receptor be a novel target in the tocolytic therapy? 2nd Meeting of the Diczfalussy Foundation: Prevention in Women's Health, September 30 - October 1, 2008, Szeged, Hungary
3. Minorics R, Gáspár R, **Gál A**, Klukovits A, Falkay G.: Progesterone decreases the relaxing effect of BRL37344, a β_3 -adrenergic receptor agonist in the pregnant rat myometrium. Prevention in Women's Health 2nd Meeting of the Egon & Ann Diczfalussy Foundation 2008, September 30 - October 1, Szeged, Hungary.
4. R. Minorics, R. Gáspár, **A. Gál** and G. Falkay: Can the β_3 -adrenergic receptor be a novel target in the tocolytic therapy? EACPT 2007, August 28 – September 2, Amsterdam, The Netherlands