

Hogyan érinti a stressz az érrendszerünket?

Balla György

orvos, neonatológus, akadémikus, egyetemi tanár
Debreceni Egyetem, Debrecen¹

Összefoglaló

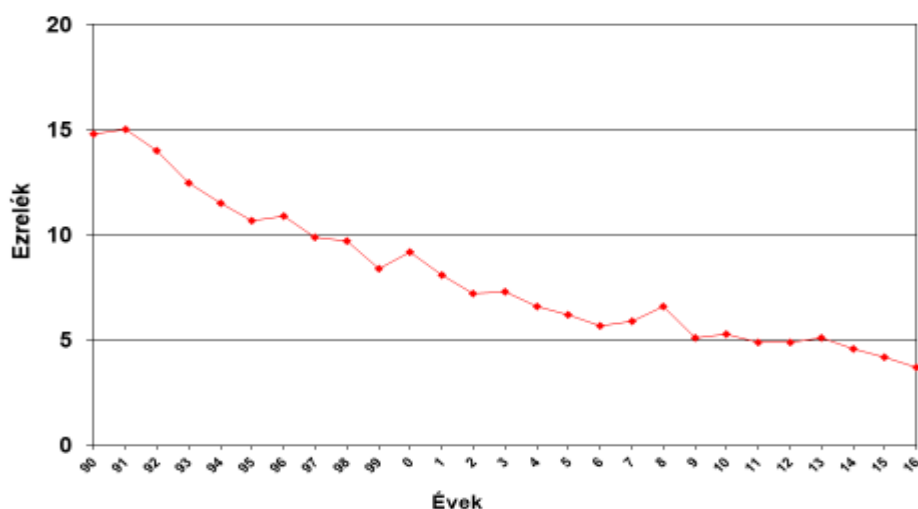
1977-ben alakult meg a Debreceni Egyetemen a koraszülöttek oxigéntoxicitási betegségeit kutató csoport, melynek kezdetben a koraszülöttek antioxidáns enzimjeinek, reaktív oxigéngyök-stresszének vizsgálata volt a célja, majd a retinopathia prematurorum megelőzésére koncentrált. Mivel a koraszülöttek érbetegségei több szerv hosszú távú károsodását eredményezhetik, sőt az életminőség romlása következtében elvezetnek a felnőttkorig, a csoport kiterjesztette kutatásait a felnőttkor érbetegségeire, elsősorban az érlelmeszesedésre is. Alapkutatási programja a hemproteinekből kiszabaduló hemnek az érfalra gyakorolt stressze, az e stressz elleni adaptáció mechanizmusának a kutatására terjed ki. A Magyar Tudományos Akadémia által támogatott vascular-biológiai kutatások eredményei új kutatási irányokat hoztak létre a nemzetközi tudományos életben.

A reaktív oxigéngyökök szerepe a koraszülöttek érbetegségeiben

A gyógyító, klinikai gyakorlatban mindez ideig a koraszülöttek hyperoxiája az egyetlen, ahol bizonyított az oxigéntoxicitás, ugyanis az oxigénkezelés szigorú elvek alapján történő alkalmazása olyan súlyos betegségek megelőzését eredményezi, mint a retinopathia prematurorum (ROP) és a bronchopulmonális dysplasia (BPD). Az akár újszülött vaksághoz is vezető ROP tömeges jelentkezése a múlt század közepén az ellenőrizetlenül adott 100%-os oxigénkezelés következményeként eredményezte az első ROP epidémiát, majd a koraszülöttek túlélésének drámai javulása az ő esetükben a második ROP epidémiát okozta. Mivel – elsősorban a javuló koraszülött-ellátás következtében – hazánkban is drámain javult a csecsemők túlélése, a gyermekek életminőségének javítása is kötelességünk (1. ábra).

¹ A DAB 2018. évi *Pro Scientia* díjával kitüntetett kutató előadása.

Magyar csecsemőhalálozás



1. ábra. A magyar csecsemőhalálozás alakulása 1990 óta. A KSH adatbázisa alapján

Természetes, hogy Debrecenben hatalmas munkát fejtettünk ki mind a gyógyítás, mind a kutatás terén. Napjainkban az extrém éretlen koraszülöttek oxigénkezelése során a beteg oxigenizációját nagyon szűk hemoglobin-oxigénszaturációs határok között tartva jelentős mértékben megelőzhető a ROP kialakulása, akár progressziója is lassítható. Sajnos így is előfordul ROP, tehát vannak egyéni hajlamosító tényezők. Az oxigéntoxicitás kifejezettebbem jelentkezik átmeneti fémek jelenlétében, valamint ha csökkent az antioxidáns védelmi kapacitás. Laboratóriumunk az 1970-es években kapcsolódott be a szabad gyökök világának kutatásába, azzal a céllal, hogy a koraszülöttek érbetegségeinek megelőzését, terápiáját segítse.

A koraszülöttek oxigén toxicitási sajátosságai

A fehérvérsejtek vizsgálatát reaktív oxigén szabadgyök termelési képességük miatt indítottuk el (1,2). Igazoltuk, hogy a koraszülöttek neutrophil granulocytáinak antioxidáns szuperoxid-dizmutáz aktivitása kisebb, mint érett társaiké (3). Azt is kimutattuk, hogy súlyos állapotban lévő koraszülöttekben a hipoxantin/xantin plazmakoncentráció drámaian magasabb, mint jobb állapotban lévő társaiké (4). Ismerve, hogy a xantin oxidáz enzim e szubsztrátok jelenlét-

ében szuperoxid aniont termel, adódott a hipotézis, hogy az oxigénkezelés mellett a magas hypoxantin/xantin plazmaszint és a csökkent mennyiségű antioxidáns enzim, a szuperoxid dizmutáz, rizikófaktorok a ROP tekintetében. Az oxigénkezelés szigorú ellenőrzése mára már bizonyította, hogy ROP esetében hatékony prevenció eszköz, ugyanakkor a klinikai gyakorlatban is elfogadottá tette az oxigéntoxicitás létét.

Az első RCT Magyarországon a neonatológia területén

Eredményeink birtokában felvetettük, hogy mivel a neonatális hyperbilirubinemia kezelésében alkalmazott reaktív oxigéngyökök átmeneti fémek jelenlétében fejtik ki káros hatásukat, a rézkelátó d-penicillaminnak jótékony hatása lehet ROP-prevencióban is. Ezért végeztük el az első magyar randomizált, kettősvak, prospektív vizsgálatot, mely igazolta feltevésünket (5,6,7). A d-penicillamin hatékonyan csökkentette a ROP előfordulását a kezelt csoportban a kontrollal szemben. Ezzel hazánkban is elindítottuk azt a szemléletet, hogy nem csupán a koraszülöttek túlélési arányának javítása a fontos, hanem azon érbetegségeknek a megelőzése, kezelése is, melyek életminőségüket meghatározzák.

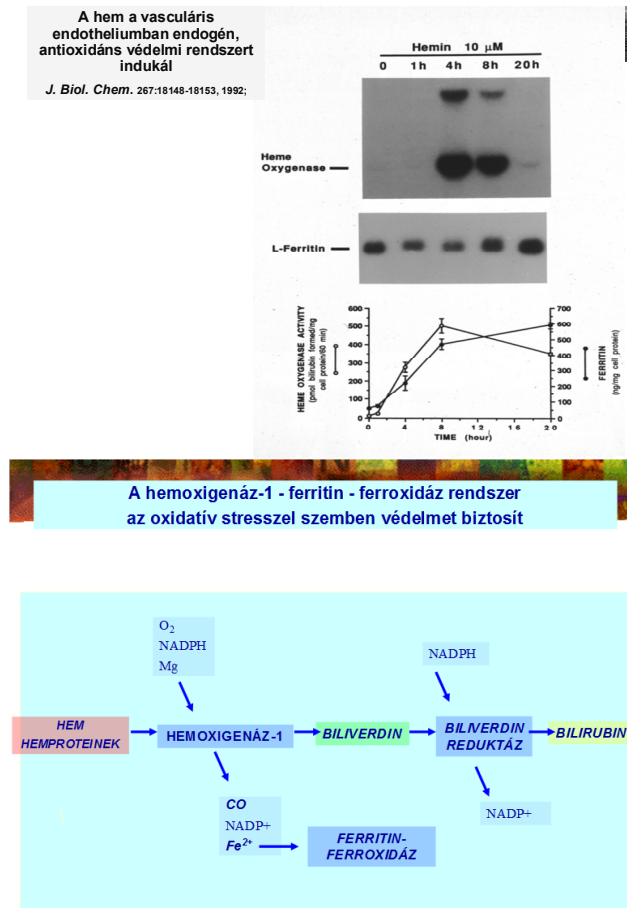
A gyermekek életminőségét a ROP-on kívül kiemelkedő módon befolyásolja az idegrendszer károsodását előidéző intraventriculáris vérzés, a periventriculáris leukomalacia, a bronchopulmonális dysplasia, az enterocolitis necroticans, és érett újszülöttekben az ischaemiás-hypoxiás károsodások. E kérdések sajnos még ma is aktuálisak, a gyermekvaktság leggyakoribb oka a koraszülöttek szembetegsége, a ROP végső stádiuma, a retrolentális fibroplasia (RLF). A BPD az éretlen populációban 50–90%, a súlyos BPD általában több mint 15%. A periventriculáris-intraventriculáris hemorrhagia (IVH) és a periventriculáris leukomalacia (PVL) 1000 g születési súly alatt enyhe formában 30–40%-os gyakoriságú, súlyos stádiuma 10–15% gyakorisággal fordul elő.

Az erek oxigéntoxicitása terén végzett három évtizedes tudományos munkánk eredeti megállapításai nem csupán a vasculáris endotheliumra vonatkoznak, hanem igazak vesére, tüdőre, szívizomra, érlelmeszesedéses szövetre és tumorokra is.

A ROP és a BPD alap- és klinikai kutatásának eredményei

Az irodalomban mi vezettük be a hemtoxicitás fogalmát, ahol a hem és annak szabaddá váló vastartalma a biológia egyik legaktívabb sejt- és szövetkárosodást előidéző ágense, mivel a redoxaktív vas reaktív szabadgyök-toxicitást katalizál (2. ábra) (8, 9, 10). Felfedeztük azt is, hogy a sejtek a reaktív oxigéngyökökkel szemben egy indukálható, endogén védelmi mechanizmussal rendelkeznek, ez a transzkripció szinten regulálható hemoxigenáz-1 (HO-1) és a poszttranszkripció szinten szabályozott ferritin rendszer (11–15). A rendszer antioxidáns hatásán

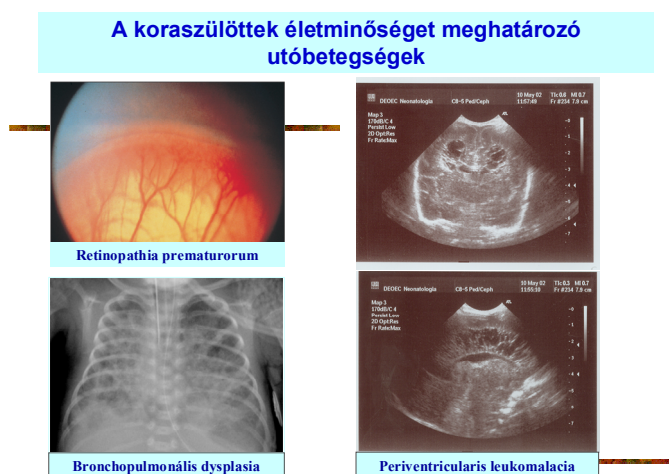
kívül képes befolyásolni sejtek, szövetek differenciálódását, anti-thrombotikus-, anti-apoptotikus- és anti-inflammatiós sajátosságait is.



2. ábra. A hemstressz hatására endogén celluláris védelmi rendszer indukálódik. A hemoxigenáz-1 enzim transcriptiós módon, a ferritin posttranszlációs módon ér el hatalmas intracelluláris koncentrációt. Eredmény: a toxikus hem katabolizmusa, az antioxidáns biliverdin és bilirubin képződése. A keletkezett szénmonoxidnak számos jótékony celluláris hatását ismerjük. A felszabadult szabad vasat a ferritin biztonságosan raktározza.

A koraszülöttek vasculáris betegségein kívül, melyek a ROP mellett a BPD, az IVH/PVL, a NEC, a hemoxigenáz-ferritin rendszernek minden bizonnyal szerepe van a hypoxiás-ischaemiás megbetegedésekben, a tüdő, a szív, a vese vasculáris károsodásában, sőt az intenzív ellátás akut betegségeiben is. Ez utóbbiak például a hemolytikus uremiás szindróma, a thrombotikus thrombocytopen-

niás purpura, a disseminált intravasculáris coagulatio, de bármilyen ischaemiás-reperfusios jelenséggel társuló betegség is (3. ábra).



3. ábra. Koraszülöttek krónikus, ér eredetű utóbetegségei. Retinopathia prematurorum (ROP) szemfenék-vizsgálattal létrehozott képe, ahol a retinális sáncképződés mellett neovascularisatio és vérzés látható. A bronchopulmonális dysplasia (BPD) röntgenképén atelectasiás és emphysema területek diffúz képe jelenik meg. A tracheában a mechanikus lélegeztetés miatt nasotracheális tubus látható. A periventricularis leukomalacia koponya ultrahangos képe, ahol a periventricularis vasculáris germinális matrix súlyos cystás degenerációja jelentkezik.

A koraszülöttek oxigéntoxicitási betegsége már negyven éve foglalkoztat bennünket. A nemzetközi irodalomban elsőként mértünk antioxidáns enzimeket koraszülöttekben, és d-penicillamminal hazánkban elsőként végeztünk klinikai randomizált, kettősvak, prospektív vizsgálatot a retinopathia prematurorum megelőzésére. Kutatócsoportunk korai munkáinak minőségét és nemzetközi hatását jelzi, hogy amerikai szerzők 25 évvel később megerősítették vizsgálatainkat.

A kérdéskör szélesebb áttekintésénél meg kell említeni, hogy vasculáris biológiai kutatólaboratóriumunk a hemoxigenáz-ferritin rendszer mellett olyan további vasculogenetikus tényezőket is vizsgál, melyek szerepet játszhatnak a koraszülöttek érbetegségeiben. Az oxigénterápia és az endothelium között szoros kapcsolat áll fenn: a kezdeti relatív hyperoxia a retina ereződését apoptózisba viszi, később a kialakult lokális hypoxia káros neovascularizációt indukál a magas vasculáris növekedési faktorok következményeként. E faktorok a *vascular endothelial growth factor* (VEGF), amelynek szintjét a szöveti oxigénszint iránt

érzékeny hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) fehérje szabályozza. Szöveti hypoxia miatt a HIF-1 aktiválódik, jelentős VEGF-szintézis lép fel, receptorai fokozottan expresszálódnak, kóros vasculo-neogenesis indul be a korábban hypoxiát szenvedett lokális, retinális régiókban. A VEGF, elsősorban a HIF-1 által indukálva, a MAPK útvonalon át vezet sejtproliferációhoz. A vasculogenesisben a VEGF hatásának kifejlődéséhez szükséges inzulinszerű növekedési tényező [*insulin-like growth factor I (IGF-I)*] jelenléte szinergista módon stimulálja a MAPK útvonalat és az endotheliális sejtek proliferációját. A patológiás vasculogenesis a szervezet kritikus pontjain szöveti hypoxiát okozhat, így a retina szövelein kívül az agy periventriculáris-germinalis matrix régiójában, a fejlődő tüdő-parenchymában sőt a bélrendszerben is.

Az elmúlt évtizedben jelentős erőfeszítések történtek, hogy az alveolaris és vascularis fejlődéshez hozzájáruló, ható tényezőket és útvonalakat feltárják. Ezek közül az egyik legígéretesebb a pulmonalis endothel NO (nitrogén-monoxid) produkció és az ennek hatására fokozódó pulmonalis epithel VEGF termelés vizsgálata volt. Állatkísérletekben, melyek a fejletlen, koraszülött tüdőt modellezték, mind az adenovírusal a légúti hámsejtekbe juttatott többletmennyiségű VEGF gén, mind az inhalatív módon bejuttatott NO hatására emelkedő VEGF termelés eredménye egy harmónikusabb tüdőfejlődés és gazdagabb alveolaris érstruktúra lett. Sajnos az EURO NO Study-ban, amely klinikai vizsgálat során az extrém éretlen koraszülöttek inhalatív NO adagolásban részesültek életük első két hetében, nem igazolódott szignifikáns BPD csökkenés. Feltételezésünk szerint a NO kedvező hatását maszkírozhatta a háttérben meghúzódó nagy genetikai diverzitás. Minden klinikus előtt régen ismert jelenség, hogy ugyanaz a noxa egyik embernél jelentősebb kórélettani változásokat hoz létre, mint a másikonál. Az intenzív ellátást igénylő kora- és érett újszülöttek túlélését, majd későbbi életminőségét központi idegrendszeri megbetegedések, mint periventriculáris agyvérzés, leukomalacia, következményes hydrocephalus és cerebrális bénulások is jelentősen befolyásolják. A VEGF-koncentráció biomarkerként történő alkalmazására számos kísérlet történt gyulladással illetve ischaemiával társuló kórfolyamatokban. A hydrocephalus vonatkozásában talált emelkedett liquor VEGF szint magyarázatául az intracranialis nyomásfokozódás következményeként kialakult csökkent agyi vérátáramlás, szövödményes hypoxia és a liquor-elfolyás akadályozottsága talaján létrejövő VEGF-akkumuláció egyaránt szolgálhat. A koraszülöttek posthaemorrhgiás hydrocephalusa (PHHC) esetében a korai radiológiai eltérések alapján a neurológiai károsodás mértéke egyértelműen nem becsülhető meg. Jelenleg ebben a betegcsoportban a neurológiai kimenetel meghatározására nem állnak rendelkezésre megbízható biomarkerek. A cerebrospinalis folyadék (CSF) VEGF-koncentrációjának prognosztikai szerepét prospektív módon tanulmányozzuk, azaz a PHHC miatt kezelt koraszülöttek tehermentesítő vagy diagnosztikus agykamra- és lumbálpunkció

alkalmával nyert liquor mintáinak analízisét, a VEGF szint, hemoxigenáz-ferritin expressio és hemoglobin oxidációs profil meghatározását végezzük. Az IGF-1 tekintetében is nagyon pozitív választ várunk. Az előzetes klinikai vizsgálatok ígéretesek, az IGF-1 szubsztitúció jelentősen csökkenti a BPD gyakoriságát, azonban nagyon meglepő módon, a ROP prevencióját nem javítja. Ez arra utal, hogy a ROP sokkal inkább oxigéntoxicitási betegség, mint a BPD.

A koraszülöttek myocardiumának vizsgálata

A központi idegrendszerhez hasonlóan a kora- és érett újszülöttek keringése is meghatározza a túlélést és annak minőségét. A megszületés pillanatától alapvető funkcionális változások állnak be a keringés tekintetében. A magzati életben a kamrák között centrális kapcsolat van, így nem is lehetséges külön-külön meghatározni az általuk biztosított perctérfogatot. A kombinált magzati kamrai perctérfogat nagyjából megegyezik a kamrák külön-külön mérhető postnatalis perctérfogatával. Az érett újszülöttek esetében ez 200 ml/kg/perc, ami a felnőttkorinak kétszerese. A születéskor jelentkező drámai perctérfogat-emelkedés különös figyelmet érdemel annak tükrében, hogy a magzati életben a kombinált perctérfogatot nem lehet erre a szintre emelni. A magzati myocardium meglehetősen merev a felnőttkorhoz képest, azaz a magzati szív esetében volumen-infúzió nem jár lényeges verőtérfogat+emelkedéssel. A Frank–Starling mechanizmus drámai limitációja még újszülött korban is megfigyelhető. Az okok összetettek és az egyes tényezők relatív jelentősége részleteiben még nem ismert. A doppler-echocardiográfias módszerek lehetővé teszik a disztolés funkció non-invazív megítélését, azonban újszülött kori normálértékek még csak korlátozottan állnak rendelkezésre. Az újszülöttkori doppler-echocardiographias mérések eredményei sok tekintetben emlékeztetnek a felnőttkori diasztolés keringési elégtelenségben szenvedő betegek hasonló paramétereire. Diasztolés szívelégtelenségben szenvedő felnőttek szívizom-biopsziás mintáinak vizsgálata során a szívizomsejtek passzív-erő-értékei szignifikánsan nagyobbak, mint az egészséges kontrollokéi. A jelenséget valószínűleg az magyarázza, hogy a titin, a myofilamentális struktúrfehérje merevebb, N2B izoformájának az expressziója növekszik a rugalmasabb N2BA rovására. Emellett az is felmerült, hogy a disztolés szívelégtelenségben csökken a kontraktilis fehérjék foszforiláltsága. Sikerült igazolnunk, hogy valóban más a koraszülöttek és felnőttek myocardium-kontraktilis fehérjéinek érzékenysége a reaktív oxigéngyökök toxicitásával szemben (16). Sőt azt is kimutattuk, hogy a hem ebben a folyamatban extrém fontos szerepet játszik a szívizom passzív erejének jelentős befolyásolása révén (17). A folyamat lényege a hem katalizálta szabadgyökös reakció fokozódásából adódik, és számos kontraktilis fehérje funkcióját negatívan érinti. Ezzel az alapmegfigyeléssel bevezettük a myocardium hem-toxicitásának fogalmát, szélesítettük a hem pathophysiológiai jelentőségét.

Vasculáris növekedési faktorok krónikus tüdőbetegségeknél

A vasculáris-endotheliális növekedési faktor (VEGF), továbbá gyulladáskeltő citokinek, ligandok, adhéziós molekulák jelentős mértékben termelődnek hypoxia hatására daganatsejtekben, légúti hámsejtekben, alveoláris macrophagokban, neutrophil granulocytákban és simaizom sejtekben. Igazoltuk, hogy krónikus alveoláris, intersticiális tüdőbeteg gyermekekben a HIF-1 alfa-függő VEGF fokozott mértékben van jelen a bronchoalveoláris mosással nyert légúti mintákban (18, 19, 20).

A felnőttek érbetegsége népbetegség

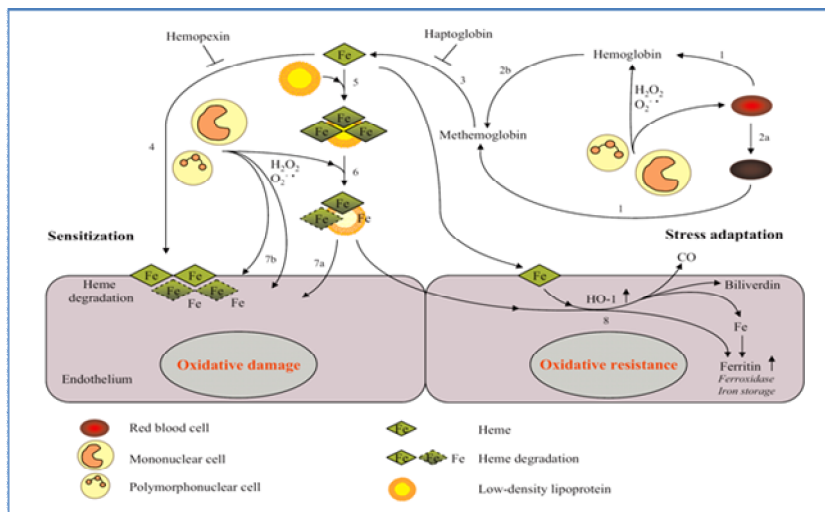
A felnőttek érbetegsége már gyermekkorban indul. Ezek alapját képezheti a gyermekkorban induló elhízás, amelyet az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO) 1997-ben betegségnek minősített. A gazdaságilag fejlett és közepesen fejlett országokban az elhízás a leggyakoribb táplálkozási betegség, ami populációs vizsgálatok adatai szerint káros következményei révén az érintettek élettartamát a testsúlyfelesleg mértékével arányosan megrövidíti. A gyermekkori elhízás jelentőségét az adja, hogy gyakorisága egyre számottevőbb, már ebben az életszakaszban észlelhetők lehetnek az elhízás anyagcserekövetkezményei és emellett gyakori a gyermekkori elhízás átmenete a felnőttkori formába. Mindebből adódóan, a gyermekkori elhízás a felnőttkori atheroscleroticus eredetű betegségek és a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) rizikótényezőjének tekinthető. Az atherosclerosis folyamata már a gyermekkorban kezdetét veszi, s összefüggés mutatatható ki a lipid-szintek alakulása és az arteriális zsírlerakódás autopsziás lelete között. Kötelező a gyermek- és felnőttkori érbetegségek közös pathomechanizmusainak kutatása, hiszen a prevenció nem áll meg a felnőtté válás küszöbén, és a hatékony terápia megkezdendő akár újszülött korban is.

Az érbetegségek kialakulását – különös tekintettel az érlemezésedésre (atherosclerosis, media sclerosis, calciphylaxis) mint vezető halálhatalmi tényezőre – az endothelium károsodása, illetve aktivációja, a simaizomsejtek kalcifikációja illetve mineralizációja, az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) oxidációja, és a módosult fehérjék immunogenitása alapvetően meghatározza.

A hem szerepe az endothelium károsodásában és az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) oxidációjában.

A kilencvenes évek elején kutatócsoportunk megfigyelte, hogy a 8-hidroxi-kinolin károsítja az ér-endotheliumot, és ez a hatás a vas toxicitásának köszönhető (8). A 8-hidroxi-kinolin vasat kötve lipofil vaskeláttá alakul, ami az endothel

sejtek lipid doménjeiben halmozódik fel. Ez az akkumuláció endogén és exogén reaktív oxigén specieszek (ROS) jelenlétében sejtelhalást okoz. E sejtkárosodás mechanizmusának felismerése vezetett el bennünket oda, hogy leírjuk: a szervezetben létezik olyan endogén, lipofil, vastartalmú molekula, nevezetesen az esszenciális hem, amely az érfal sejtjeiben akkumulálódva ROS szembeni érzékenyítést hoz létre (4. ábra) (9). A hem az LDL partikulákkal is asszociálódik, ezáltal annak oxidációját, az apolipoprotein B-100 módosulását, töltésének és szerkezetének megváltozását és fragmentálódását idézi elő (10). A hemproteinek hemforrásként viselkedhetnek, ami annak köszönhető, hogy oxidációjuk, különösen igaz ez a hemoglobinnra, meggyengíti a hem fehérje kötődését (13). Endothelium és LDL irányába történő hemtranszferet tudunk kimutatni hemoglobin-oxidációt követően. A hem érfalra és lipoproteinekre kifejtett hatását hemstressznek neveztük el (21, 22).



4. ábra. A hemoglobin eredetű hem direkt és indirekt hatásai a vasculáris endothéliumra. 1: A hemoglobin kiszabadulása a vörösvérsejtekből; 2a és b: A hemoglobin oxidációja; 3: a hem kiszabadulása a methemoglobinnal; 4: a hem felvétele és az endothélium érzékenyítése oxidatív stresszel szemben; 5: a hem LDL általi felvétele; 6: az LDL oxidációja; 7a és b: oxidált LDL illetve leukocytá eredetű oxidatív stressz; 8: oxidatív stressz-adaptáció a hemoxigenáz(HO-1)/ferritin indukciója által.

Védekező mechanizmusok a hem károsító hatásaival szemben.

A hem/hem-vassal szemben szervezetünk számos védekező mechanizmussal rendelkezik (4. ábra) (23,324). A hem a szervezetünkben hemproteinek proszretikus csoportjaként van jelen. A hem az evolúció során konzerválódott struk-

túra, mely lehetővé teszi a Fe(II) ionok katalitikusan aktív formában való beépülését fehérjékbe. A hem nagy része szervezetünkben a vörösvérsejtekben található, mint a hemoglobin (Hb) proszтетikus csoportja. Így a hem elleni védelem elsődleges molekulája a haptoglobin (Hp), mely egy akut fázisban jelenlévő plazmafehérje. Fő funkciója a Hb keringésből való eltávolítása. A Hp-Hb komplexeket a keringésből a macrophágok távolítják el CD163 receptorokon keresztül. A makrofágokban a Hb-hem hemoxigenáz-1 által degradálódik, és a vas újra felhasználásra kerül. Ha a Hp protektív hatása kimerül, a Hb oxidációja és a hem proszтетikus csoport kiszabadulása a fehérjéből már a plazmában bekövetkezhet. Ekkor nyer fontosságot a plazmában található hem elleni másodlagos védelmi vonal, a hemopexin (Hx). A hemopexin akut fázisú hemkötő fehérje, és a plazmából a hemet a macrophágok által eliminálja CD91 receptor mediálta endocitózissal, melyet a hem hemoxigenáz mediálta degradációja, majd a vas újrahasznosítása követ.

Egyes patológiás állapotokban a szervezet védekező mechanizmusa nem biztosít elégséges védelmet a Hb/hem/vassal szemben. Ide tartoznak a különféle hemoglobinopátiák vagy a malária. Ezekben a betegségekben régóta alkalmaznak mikrobiális eredetű vaskelálókat, úgynevezett sziderofórokat. A sziderofórok olyan mikrobák által termelt, kis molekulatömegű vegyületek, melyek a Fe(III) ionokkal igen stabil komplexet képeznek. A gyógyászatban leggyakrabban alkalmazott ilyen vegyület a desferrioxamin B (DFO, Desferal). A Desferalt használják akut vasmérgezésben vagy krónikus vastúlterhelésben, például ismételt vértranszfúziót követően, maláriás megbetegedések, gyulladással járó betegségek, illetve akut leukémia kezelésére is. A Desferal alkalmazásának két fő hátránya van: hidrofil összetevői miatt nem abszorbeálódik a gyomorban, tehát orálisan nem adható és a szérumban a fél-életideje rövid, azaz gyorsan kiválasztódik a vesén keresztül. Ezért jelenleg is intenzív kutatások folynak olyan vegyületek kifejlesztésére, amelyek kedvezőbb terápiás tulajdonságokkal rendelkeznek.

Kísérleteinkben kimutattuk, hogy a DFO gátolja az LDL hem-közvetített oxidációját, így ez a rendszer alkalmas potenciális, a hem károsító hatásával szemben protektív sziderofórok tesztelésére. Számos, a DE TEK Mikrobiológiai és Biotechnológiai Tanszéken izolált és tisztított, gomba eredetű sziderofór LDL-oxidációt gátló hatását vizsgáltuk (25,26,27). Vizsgálataink szerint a gombaeredetű extracelluláris sziderofórok és különösen a desferri-koprogén nagymértékben gátolják az LDL heme mediálta oxidációját. Kimutattuk, hogy az ételmiszeriparban használt valamennyi fonalas Ascomycota (pl. *Penicillium candidum*, *P. camamberti*, *P. roqueforti*, *P. nalgiovense*, *P. chrysogenum*, *Aspergillus oryzae*, *A. sojae*, *Neurospora sitophila*) termel különféle extracelluláris sziderofórt, köztük koprogént is. Egyes penészszel érlelt élelmiszerek (pl. sajtok) bizonyos körülmények között nagy mennyiségben tartalmazhatnak sziderofórokat, köztük koprogént, tehát ezek a gomba-metabolitok évszá-

zadok óta rendszeresen részét képezik étrendünknek. Kutatásaink igazolták, hogy a koprogén – sok más sziderofórral ellentétben – képes a tápcsatornából felszívódni, így akár gyógyszerként, akár funkcionális élelmiszeradalékként való alkalmazását lehetségesnek tartjuk.

Hem mediálta oxidatív stressz-adaptáció.

A hem-stresszre bekövetkező károsító folyamatokkal szemben a sejtek, szervek és a szervezet adaptációs mechanizmusokkal válaszolnak. Ennek első leírása kutatólaboratóriumunkban történt (28–35). Hem-stressz hatására hemoxigenáz-ferritin rendszeraktiváció jön létre a vasculáris endotheliumban, ami az ismételt hem-stressz károsító hatását semlegesíti. Rámutattunk arra, hogy ezen adaptáció alappillére a H-ferritin ferroxidáz aktivitása, és egyéb oxidatív stressz, köztük az LDL oxidáció és a neutrophil leukocyták oxidatív robbanása is aktiválja azt. Továbbá az adaptáció nem csupán a hem-stresszel szemben nyilvánul meg, hanem egyéb ROS-sal szemben is. A rendszer által biztosított adaptáció hátterében egyéb letéteményesek, nevezetesen a hem-szekvesztráció, a biliverdin és bilirubin generáció, szénmonoxid felszabadulás érhető tetten. Mára igazolást nyert, hogy a hemoxigenáz-ferritin rendszer aktivitása révén, a hem-metabolitok közvetítésével számos sejt és szervrendszer homeosztázisa őrizhető meg.

A kutatási terület elindítójaként örömmel látjuk, hogy ma már rendszeres nemzetközi kongresszusok szerveződnek, többek között a mi irányításunkkal (International Meetings on Heme Oxygenases and Related Enzymes: <http://www.hemeoxygenase.org/>). A hem-stressz által előidézett érrendszeri hatások sejt- és molekuláris szintű feltárása áttörést eredményezhet a koraszülöttek érbetegségei, az atherosclerosis kórfolyamatainak megértésében, hatékonyabb megelőzésében és kezelésében.

Irodalom

1. Karmazsin L, Makay A, Balla G: *Lymphocyte subpopulations and development of immune functions in the newborn baby*. Acta Paediatr. Acad. Sci. Hung., 19:303–14, 1978.
2. Karmazsin L, Balla G, Szöllösi J: *Cellular esterase activity: estimation by fluorescein diacetate hydrolysis*. Acta Paediatr Acad Sci Hung, 20:249–53, 1979.
3. Balla G, Makay A, Szabó L, Karmazsin L: *Superoxide dismutase activity of polymorphonuclear leukocytes in newborn infants*. Acta Paediatr. Acad. Sci. Hung., 22:201–9, 1981.
4. Karmazsin L, Balla G: *Plasma hypoxanthine and xanthine levels in the early newborn period in problem-free preterm babies and those with idiopathic respiratory distress syndrome*. Acta Paediatr. Acad. Sci. Hung., 26:1–9, 1985.

5. Lakatos L, Hatvani I, Oroszlán G, Balla G, Karmazsin L, Alaka O, Kincses E, Szabó I, Lakatos Z: *Controlled trial of D-penicilamine to prevent retinopathy of prematurity*. Acta Paediatr. Acad. Sci. Hung., 27:47–56, 1986.
6. Karmazsin L, Balla G: *Pharmacological protection against free radical induced retrolental fibroplasia*, In: Biomedicine of Free Radicals and Antioxidants (Ed: Muquel J) CRC Press Inc., Boca Raton, FL, 1988.
7. Lakatos L, Vekerdy Zs, Balla G, Oroszlán G: *An international replication, and the need for long-term follow-up studies*. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed, 91:F463–468, 2006.
8. Balla G, Vercellotti GM, Eaton JW, Jacob HS: *Iron loading of endothelial cells augments oxidant damage*. J. Lab. Clin. Med., 116:546–554, 1990.
9. Balla G, Vercellotti GM, Muller-Eberhard U, Eaton JW, Jacob HS: *Exposure of endothelial cells to free heme potentiates damage mediated by granulocytes and toxic oxygen species*. Lab. Invest., 64:648–655, 1991.
10. Balla G, Jacob HS, Eaton JW, Belcher JD, Vercellotti GM: *Hemin: a possible physiologic mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial injury*. Arteriosclerosis Thrombosis, 11:1700–1711, 1991.
11. Balla G, Jacob HS, Balla J, Rosenberg M, Nath K, Apple F, Eaton JW, Vercellotti GM: *Ferritin: A cytoprotective antioxidant strategem of endothelium*. J. Biol. Chem., 267:18148–18153, 1992.
12. Nath KA, Balla G, Vercellotti GM, Balla J, Jacob HS, Levitt MD, Rosenberg ME: *Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat*. J. Clin. Invest., 90:267–70, 1992.
13. Balla J, Jacob HS, Balla G, Nath K, Eaton JW, Vercellotti GM: *Endothelial cell heme uptake from heme proteins: Induction of sensitization and desensitization to oxidant damage*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:9285–9289, 1993.
14. Cermak J, Balla J, Jacob HS, Balla G, Enright H, Nath K, Vercellotti GM: *Tumor cell heme uptake induces ferritin synthesis resulting in altered oxidant sensitivity: Possible role in chemotherapy efficacy*. Cancer Research, 53:5308–5313, 1993.
15. Balla J, Nath KA, Balla G, Juckett M, Jacob HS, Vercellotti GM: *Endothelial cell heme oxygenase and ferritin induction in rat lung by hemoglobin in vivo*. Am. J. Physiol., 268:L321–L327, 1995.
16. Bódi B, Tóth EP, Nagy L, Tóth A, Mártha L, Kovács Á, Balla G, Kovács T, Papp Z: *Titin isoforms are increasingly protected against oxidative modifications in developing rat cardiomyocytes*. Free Radic. Biol. Med., 113:224–235, 2017.
17. Alvarado G, Jeney V, Tóth A, Csósz É, Kalló G, Huynh AT, Hajnal C, Kalász J, Pásztor ET, Édes I, Gram M, Akerström B, Smith A, Eaton JW, Balla G, Papp Z, Balla J: *Heme-induced contractile dysfunction in human cardiomyocytes caused by oxidant damage to thick filament proteins*. Free Radic. Biol. Med, 89:248–62, 2015.
18. Balogh E, Nagy B Jr, Gyetvai Á, Bene Z, Hendrik Z, Jeney V, Nagy P, Papp Á, Balla J, Balla G, Kappelmayer J, Nagy B: *Impaired immunosuppressive effect of bronchoalveolar mesenchymal stem cells in hypersensitivity pneumonitis: Preliminary findings*. Cytometry B. Clin. Cytom. Oct. 28. doi: 10.1002/cyto.b.21490, 2016.
19. Nagy B Jr, Nagy B, Fila L, Clarke LA, Gönczy F, Bede O, Nagy D, Újhelyi R, Szabó Á, Anghelyi A, Major M, Bene Z, Fejes Z, Antal-Szalmás P, Bhattoa HP,

- Balla G, Kappelmayer J, Amaral MD, Macek M Jr, Balogh I: *Human epididymis protein 4: A novel serum inflammatory biomarker in cystic fibrosis*. Chest, 150:661–72, 2016.
20. Papp Á, Bene Z, Gáspár I, Nagy B Jr, Kádár L, Márialigeti T, Bánfi A, Baktai G, Balla G, Nagy B: *Decreased VEGF level is associated with elevated ferritin concentration in bronchoalveolar lavage fluid of children with interstitial lung diseases*. Respiration, 90:443–50, 2015.
 21. Balla J, Balla G, Jeney V, Kakuk G, Jacob HS and Vercellotti GM: *Ferriporphyrins and endothelium: a 2-edged sword – promotion of oxidation and induction of cytoprotectants*. Blood, 95:3442–3450, 2000.
 22. Jeney V, Balla J, Yachie A, Varga Z, Vercellotti GM, Eaton JW, Balla G: *Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme*. Blood, 100: 879–887, 2002.
 23. Balla J, Vercellotti GM, Jeney V, Yachie A, Varga Z, Eaton JW, Balla G: *Heme, heme oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury*. Mol. Nutr. Food Res., 49:10300002-70604353-11003283–43, 2015.
 24. Belcher JD, Beckman JD, Balla G, Balla J, Vercellotti G: *Heme degradation and vascular injury*. Antioxid Redox Signal, 12:233–48, 2010.
 25. Pócsi I, Jeney V, Kertai P, Pócsi I, Emri T, Gyémánt G, Fésüs L, Balla J, Balla G: *Fungal siderophores function as protective agents of LDL oxidation and are promising anti-atherosclerotic metabolites in functional food*. Mol. Nutr. Food Res., 52:1434–47, 2008.
 26. Emri T, Tóth V, Nagy CT, Nagy G, Pócsi I, Gyémánt G, Antal K, Balla J, Balla G, Román G, Kovács I, Pócsi I: *Towards high-siderophore-content foods: optimisation of coprogen production in submerged cultures of Penicillium nalgiovense*. J. Sci. Food Agric., 93:2221–8, 2013.
 27. Gáll T, Lehoczki G, Gyémánt G, Emri T, Szigeti ZM, Balla G, Balla J, Pócsi I: *Optimization of desferrioxamine E production by Streptomyces parvulus*. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 63:475–489, 2016.
 28. Jeney V, Balla J, Yachie A, Varga Z, Vercellotti GM, Eaton JW, Balla G: *Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme*. Blood, 100:879–87, 2002.
 29. Balla J, Vercellotti GM, Jeney V, Yachie A, Varga Z, Eaton JW, Balla G: *Heme, heme oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury*. Mol. Nutr. Food Res., 49:10300002-70604353-11003283–43, 2005.
 30. Nagy E, Jeney V, Yachie A, Szabó RP, Wagner O, Vercellotti GM, Eaton JW, Balla G, Balla J: *Oxidation of hemoglobin by lipid hydroperoxide associated with low-density lipoprotein (LDL) and increased cytotoxic effect by LDL oxidation in heme oxygenase-1 (HO-1) deficiency*. Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand), 51:377-85, 2005.
 31. Balla J, Jeney V, Varga Z, Komódi E, Nagy E, Balla G: *Iron homeostasis in chronic inflammation*. Acta Physiol. Hung., 94:95–106, 2007.
 32. Pamplona A, Ferreira A, Balla J, Jeney V, Balla G, Epiphanyo S, Chora A, Rodrigues CD, Gregoire IP, Cunha-Rodrigues M, Portugal S, Soares MP, Mota MM: *Heme oxygenase-1 and carbon monoxide suppress the pathogenesis of experimental cerebral malaria*. Nat. Med., 13:703–10, 2007.
 33. Balla J, Balla G, Lakatos B, Jeney V, Szentmihályi K: *Heme-iron in the human body*. Orvosi Hetilap, 148:1699–706, 2007.

-
34. Ferreira A, Balla J, Jeney V, Soares MP: *A central role for free heme in the pathogenesis of severe malaria: the missing link?* J. Mol. Med. (Berlin), 86:1097–111, 2008.
 35. Greil J, Verga-Falzacappa MV, Echner NE, Behnisch W, Bandapalli OR, Pechanska P, Immenschuh S, Vijayan V, Balla J, Tsukahara H, Schneider M, Janka G, Claus M, Longerich T, Muckenthaler MU, Kulozik AE: *Mutating heme oxygenase-1 into a peroxidase causes a defect in bilirubin synthesis associated with microcytic anemia and severe hyperinflammation.* Haematologica, 101:e436–e439, 2016.