

## A SZABADGYÖK-KUTATÁS ÉVTIZEDEI

**A Debreceni Egyetem Vasculáris Biológiai Kutatócsoportjának eredményei az elmúlt 40 évben: a hem, mint toxikus, természetes vaskomplex hatásainak leírása, az ellene indukálódó hemoxigenáz/ferritin védelmi rendszer felfedezése, annak hatásai**

**Results of the Vascular Biological Research Group of the University of Debrecen in the past 40 years: description of effects of hem as a toxic, effects and discription of natural iron compound, detection of its counteracting hemoxigenase / ferritin defense system, its effects**

Prof.dr. Balla József<sup>1</sup>, Prof. dr. Balla György<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen,

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Debrecen,

[balla@med.unideb.hu](mailto:balla@med.unideb.hu)

*Initially submitted September 29, 2018; accepted for publication October 18, 2018*

### Abstract

The research group for Oxygen Toxicity Diseases in Premature Newborns was established at the University of Debrecen, Hungary in 1977. The aim of this research team was to study the relationship between free radical stress and antioxidant enzymes in retinopathy of prematurity in order to develop preventive strategies. Since the pathomechanism of this disorder is mainly vascular type leading to chronic deficiency, bad quality of life in adults, the group extended its research field to adult types of vascular disorders mainly to atherosclerosis, vascular calcification. The central program of their focus is the effects of free heme, released from heme proteins, on the vessel wall, heme stress and a special type of stress adaptations, i.e. heme oxygenase-ferritin, a protective mechanism in vascular disorders. Since this research is also a very significant public health issue, a new joint program was established, i.e. Research for Vascular Biology by the support of two departments, internal medicine and pediatric institutes. This way the group has more than 40 year old history with worldwide known scientific achievements, broad international and national collaborations in Europe and all over the world. Its research is supported by grants generating new ideas, research fields, publications in well-respected journals, moreover it is motivating new generation of young scientists.

**Kulcsszavak:** Koraszülöttek, vasculáris biológiai program, stress elleni adaptáció

**Keywords:** prenatüre newborns, Research for Vascular Biology, special type of stress adaptations

### *A reaktív oxigéngyökök szerepe a koraszülöttek érbetegségeiben*

A gyógyító, klinikai gyakorlatban mindez ideig a koraszülöttek hyperoxiája az egyetlen, ahol bizonyított az oxigén toxicitás, 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 a múlt század közepén az ellenőrizetlenül adott 100%-os oxigénkezelés eredményezte az első ROP epidémiát, majd a koraszülöttek túlélésének drámai javulása az ő esetükben a második ROP epidémiát okozta. Napjainkban az extrém éretlen

koraszülöttek oxigénkezelése során a beteg oxigenizációját nagyon szűk hemoglobin oxigénszaturációs határok között tartva nagymértékben megelőzhető a ROP kialakulása, akár progressziója is lassítható. Sajnos így is előfordul ROP, tehát vannak egyéni hajlamosító tényezők. Oxigén toxicitás transzitorikus fémek jelenlétében kifejezettebb, valamint ha csökkent az antioxidáns védelmi kapacitás. Laboratóriumunk az 1970-es években kapcsolódott be a szabadgyökök világának kutatásába, azzal a céllal, hogy a koraszülöttek érbetegségeinek prevencióját, 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 plazma koncentráció drámaian magasabb, mint jobb állapotban lévő társaiké (4). Ismerve, hogy a xantin oxidáz enzim e szubsztrátok jelenlétében szuperoxid aniont termel, adódott a hipotézis, hogy az oxigénkezelés mellett a magas hypoxantin/xantin plazma szint 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, valamint a klinikai gyakorlatban is elfogadottá tette az oxigén toxicitás létét.

#### *Az első RCT Magyarországon a neonatológia területén*

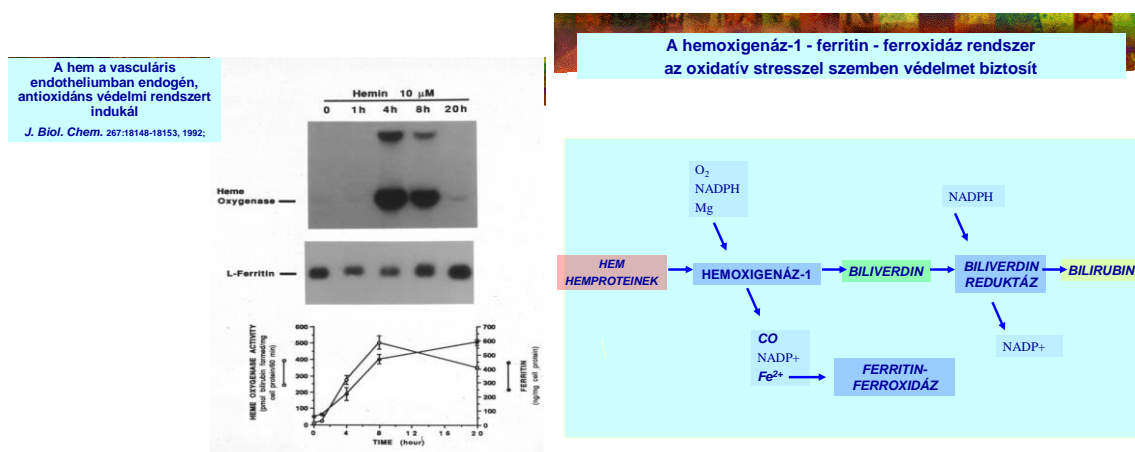
A reaktív oxigéngyökök transzitorikus fémek jelenlétében fejtik ki káros hatásukat. Eredményeink birtokában felvetettük, hogy a neonatális hyperbilirubinaemia kezelésében alkalmazott rézkeláló d-penicillaminak jótékony hatása lehet ROP prevencióban is. Ezért végeztük el az első magyar, randomizált, kettősvak, prospektív tanulmányt, mely igazolta feltevésünket (5,6,7). A d-penicillamin hatékonyan csökkentette a ROP incidenciáját 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 érbetegségeknél a megelőzése, kezelése, melyek életminőségüket meghatározzák.

A ROP-on túl a gyermekek életminőségét 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%.

Az erek oxigén toxicitása terén végzett három évtizedes tudományos munkánk eredeti leírásai nem csupán a vasculáris endotheliumra vonatkoznak, hanem igazak vesére, tüdőre, szívimomra, érelmeszesedéses szövetre és tumorokra is.

#### *A ROP és a BPD alap- és klinikai kutatási eredményei*

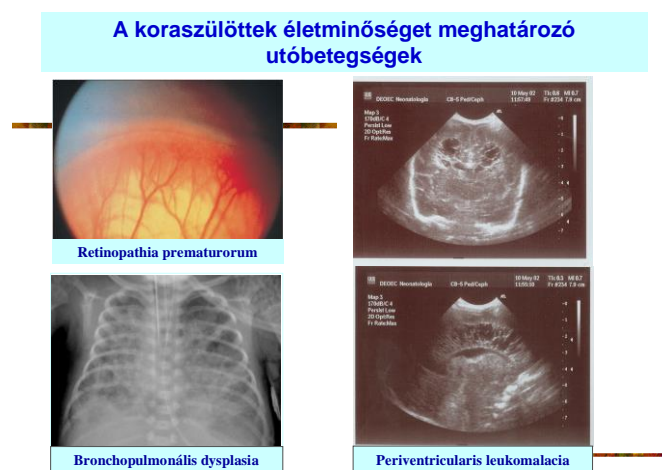
Az irodalomban mi vezettük be a hemotoxicitás fogalmát, ahol a hem és annak szabaddá váló vasa a biológia egyik legaktívabb sejt és szövetkárosodást előidéző ágense, mivel a redoxaktív vas reaktív szabadgyök-toxicitást katalizál (1. ábra) (8,9,10). Felfedeztük azt is, hogy a sejtek a reaktív oxigéngyökökkel szemben egy indukálható, endogén védelmi mechanizmussal rendelkeznek, ez a transzkripciós szinten regulálható hemoxigenáz-1 (HO-1) és a poszttranszkripciós szinten szabályozott ferritin rendszer (11-15). A rendszer antioxidáns hatásán túl befolyással bír sejtek, szövetek differenciálódására, anti-thrombotikus-, anti-apoptotikus- és anti-inflammatiós sajátosságaira.



**1. ábra. A hemstressz hatására endogén celluláris védelmi rendszer indukálódik.**

A hemoxigenáz-1 enzim transkripciósi módon, a ferritin posttranszlációisan 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 (J Biol Chem. 1992 Sep 5;267(25):18148-53.).

A koraszülöttek vasculáris betegségein túl, melyek a ROP mellett a BPD, az IVH/PVL, a NEC, a hemoxigenáz-ferritin rendszernek minden bizonnyal szerepe van a hypoxiás-ischaemiás megbetegedésében, a tüdő, a szív, a vese vasculáris károsodásában, sőt az intenzív ellátás akut betegségeiben. Ez utóbbiak például a hemolytikus uremiás syndroma, a thrombotikus thrombocytopeniás purpura, a disseminált intravasculáris coagulatio, de bármilyen ischaemiás-reperfusio jelenséggel társuló betegség is (2. ábra).



**2. ábra. Koraszülöttek krónikus, ér eredetű utóbetegségei**

Retinopathia prematurorum (ROP) szemfenékvizsgálattal végzett képe, ahol a retinális sánc képződés mellett neovascularisatio és vérzés látható. A bronchopulmonális dysplasia (BPD) röntgenképén atelectasiás és emphysema területek diffúz képe ábrázolódik. A tracheában nasotracheális tubus a mechanikus lélegeztetés miatt. A periventriculáris leukomalacia koponya ultrahangos képe, ahol a periventriculáris vasculáris germinális matrix súlyos cystás degenerációja ábrázolódik.

A koraszülöttek oxigén toxicitási betegsége már 40 éve foglalkoztat bennünket. A nemzetközi irodalomban elsőként mértünk antioxidáns enzimeket koraszülöttekben, és d-penicillammal hazánkban elsőként végeztünk klinikai randomizált, kettősvak, prospektív tanulmányt a retinopathia prematurorum

megelőzésre. 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 további vasculogenetikus faktorokat 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 kóros neovascularizációt indukál, a magas vasculáris növekedési faktorok következményeként. E faktorok, a vascular endothelial growth factor (VEGF), a hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) fehérjén át, ami a szöveti oxigén szint iránt érzékeny. 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 insulin-like growth factor I (IGF-I), jelenléte szinergista módon stimulálja a MAPK útvonalat és az endotheliális sejtek proliferációját. A pathológiás vasculogenesis a szervezet kritikus pontjain szöveti hypoxiát okozhat, így a retina szövelein túl az agy periventriculáris germinális matrix régiójában, a fejlődő tüdő-parenchymában sőt a bélrendszerben is.

Az elmúlt évtizedben jelentős erőfeszítés történt, hogy az alveolaris és vasculáris fejlődéshez hozzájáruló faktorokat és útvonalakat feltárják. Ezek közül az egyik legígéretesebb a pulmonalis endothel NO produkció és az ennek hatására fokozódó pulmonalis epithel VEGF termelés vizsgálata volt. Állatkísérletekben, melyek a fejletlen, koraszülött tüdőt modellezték, mind az adenovírussal a légúti hámsejtekbe juttatott plusz VEGF gén, mind az inhalatíván bejuttatott NO hatására emelkedő VEGF termelés eredménye egy harmónikusabb tüdőfejlődés és gazdagabb alveolaris érstruktúra lett. Sajnos az EURO NO Study-ban, mely klinikai vizsgálatban az extrém éretlen koraszülöttek inhalatív NO adagolásban részesültek az első két élethéten, nem igazolódott szignifikáns BPD csökkenés. Feltételezésünk szerint az 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 másíknál. Az intenzív ellátást igénylő kora- és érett újszülöttek túlélését majd későbbi életminőségét jelentősen központi idegrendszeri pathológiái is befolyásolják, úgymint periventriculáris agyvérzés, leukomalacia, következményes hydrocephalus és cerebrális bénulások. A VEGF koncentráció biomarkerként történő alkalmazására számos kísérlet történt gyulladással illetve ischaemiával társuló kórfolyamatokban. A hydrocephalus vonatkozásában talált emelkedett liquor VEGF szint magyarázatul az intracranialis nyomásfokozódás következményeként kialakult csökkent agyi vérátáramlás, szövödményes hypoxia és a liquor elfolyási akadály 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 illetve diagnosztikus agykamra és lumbalpunkció 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, IGF-1 szubsztitúció jelentősen csökkenti a BPD gyakoriságát, azonban nagyon meglepő módon, nem javítja a ROP prevencióját. Ez arra utal, hogy a ROP sokkal inkább oxigén toxicitási 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, amely 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 echocardiográfiai módszerek lehetővé teszik a disztolis funkció non-invazív megítélését, azonban az újszülött normálértékek még korlátozottan állnak rendelkezésre, az újszülöttkori doppler echocardiográfiai mérések eredményei sok tekintetben emlékeztetnek a felnőttkori diasztolis keringési elégtelenségben szenvedő betegek hasonló paramétereire. Diasztolis szívelégtelenségben szenvedő felnőttek szívizom biopsziás mintáinak vizsgálata során a szívizomsejtek passzíverő-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 disztolis szívelégtelenségben csökken a kontraktilis fehérjék foszforiláltsága. Sikerült igazolnunk, hogy valóban más a koraszülöttek és felnőttek myocardium kontraktilis fehérjéinek érzékenysége a reaktív oxigénradikális 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 fokozásából 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 vascularis endotheliális növekedési faktor (VEGF), gyulladáskeltő citokinek, ligandok, adhézions molekulák jelentős mértékben hypoxia hatására termelődnek daganatsejtekben, légúti hámsejtekben, alveoláris macrophagokban, neutrophil granulocytákban és simaizom sejtekben. Igazoltuk, hogy krónikus alveoláris, interstitiális tüdőbeteg gyermekekben a HIF-1 alfa függő VEGF fokozott mértékben van jelen a bronchoalveoláris mosással nyert léguti mintákban (18,19,20).

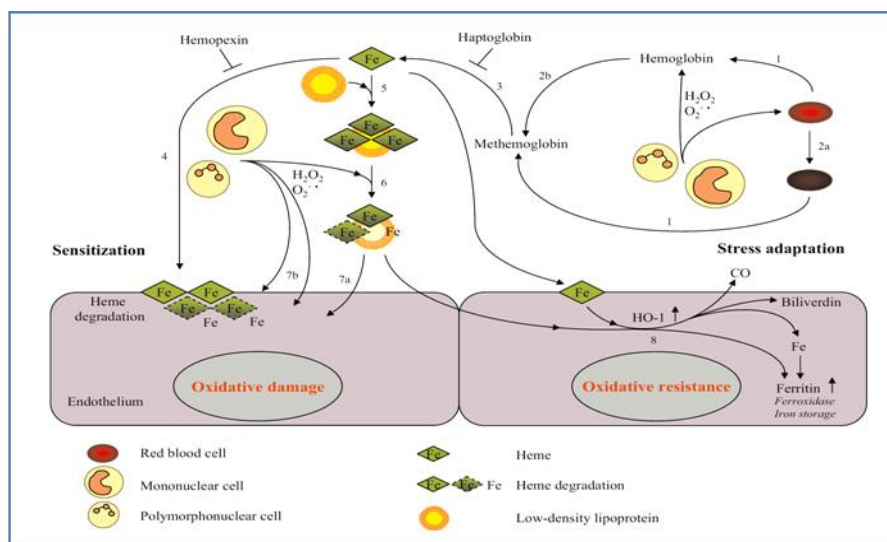
#### *A felnőttek érbetegsége népbetegség*

A felnőttek érbetegsége már gyermekkorban indul. Például a gyermekkorban induló elhízást az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO) 1997-ben betegségnek minősítette. 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 gyermekkorban elhízás jelentőségét az adja, hogy gyakorisága egyre számottevőbb, már ebben az életszakaszban észlelhetők lehetnek az elhízás anyagcsere-következményei és emellett gyakori a gyermekkorban elhízás átmenete a felnőttkori formába. Mindebből adódóan, a gyermekkorban 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 mutatható ki a lipid-szintek alakulása és az arteriális zsírlerakódás autopsziás lelete között. Kötelező a gyermek és felnőtt kori 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 halálóki tényezőre, az endothelium károsodása, illetve aktivációja, a simaizomsejtek calcifikációja, 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 hatása vas toxicitásnak köszönhető (8). A 8-hidroxi-kinolin vasat kötve lipofil vaskelettá alakul, ami az endothel sejtek lipid doménjeiben halmozódik fel. Ez az akkumuláció endogén és exogén reaktív oxigén specieszek (ROS) jelenlétében sejthalás okoz. E sejt-károsodás mechanizmusának felismerése vezetett el bennünket oda, hogy leírjuk, a szervezetben létezik endogén, lipofil, vastartalmú molekula, nevezetesen az esszenciális hem, amely az érfal sejtjeiben akkumulálódva ROS szembeni érzékenyítést hoz létre (3. ábra) (9). A hem az LDL partikulákkal is asszociálttá válik, 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, meggyengítik a hem fehérje kötődését (13). Endothelium és LDL irányába történő hemtranszfer tudunk kimutatni hemoglobin oxidációt követően. A hem érfalra és lipoproteinekre kifejtett hatását hem-stressznek neveztük el (21-22).



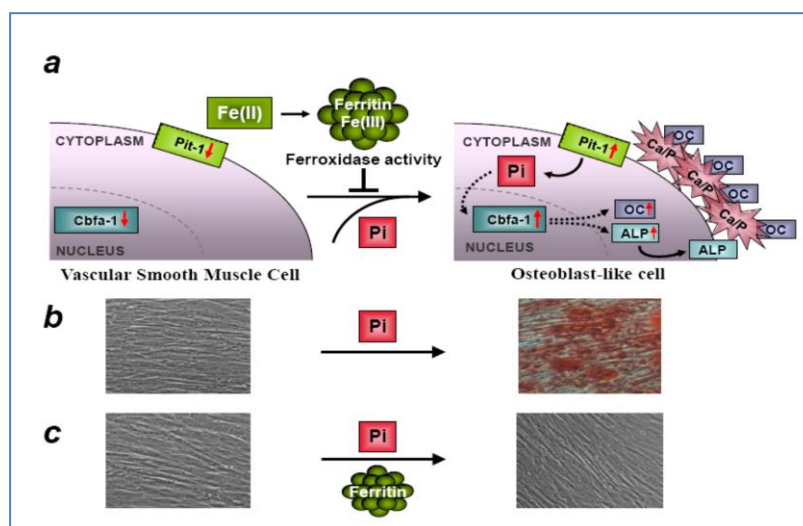
**3. ábra. A hemoglobin eredetű hem direkt és indirekt hatásai a vasculáris endothéliumra.** 1: A hemoglobin kiszabadulása a vörösvérsejtekből; 2a és b: A hemoglobin oxidációja; 3: a hem kiszabadulása a methemoglobinból; 4: a hem felvétele és az endothélium érzékenyítése oxidatív stresszel szemben; 5: a hem LDL általi felvétele; 6: az LDL oxidációja; 7a és b: oxidált LDL illetve leukocyta eredetű oxidatív stressz; 8: oxidatív stressz-adaptáció a hemoxigenáz(HO-1)/ferritin indukciója által (Antioxid Redox Signal. 2007 Dec;9(12):2119-37. Review.).

*A hem szerepe vasculáris simaizomsejtek kalcifikációjában és osteoblastos transzformációjában.*

A vasculáris kalcifikáció számos érbetegség pathogenezisében megfigyelhető, és súlyos klinikai következményekkel jár. A vasculáris kalcifikációnak kétféle megjelenési formája van, az intima kalcifikáció és a média kalcifikáció. A vasculáris kalcifikáció növeli az atherosclerotikus plakk ruptúrájának előfordulását, a myocardialis infarktusz valószínűségét, a coronária betegség kialakulását, az ischaemiás események számát perifériás érbetegségekben, valamint a cardiovascularis mortalitás kockázatát. A vasculáris kalcifikáció pontos mechanizmusa nem ismert, de az bizonyított, hogy az ásványi anyagok metabolizmusában bekövetkező abnormalitások (Ca, P, D vitamin) illetve a kalcifikációs inhibitorok szintjének csökkenése kóros szerepet játszanak kialakulásában. A jelenség hátterében a vasculáris simaizomsejtek (VSMC) osteoblastos transzformációja áll.

Végstádiumú veseelégtelenségben előforduló média kalcifikáció kialakulásáért nagy részben tehető felelőssé az emelkedett foszfát szint. A foszfát-indukálta média kalcifikáció során a VSMC felveszi a foszfátot a Pit-1 Na-dependens foszfát kotranszporterén keresztül. Az intracelluláris foszfát megemelkedése előidézi a core binding faktor-1 (Cbfa-1) transzkripciós faktor expressziójának megemelkedését. Ez egy osteoblast-specifikus transzkripciós faktor, mely részt vesz osteoblast specifikus fehérjék szintézisének regulációjában. A Cbfa-1 emelkedése maga után vonja az alkalikus foszfatáz, illetve az oszteokalcin, amely az egyik legfontosabb nem kollagén típusú extracelluláris mátrix fehérje expressziójának megemelkedését.

Igazoltuk, hogy a vasculáris simaizomsejtek kalcifikációját és osteoblastos transzformációját a hemoxipozíció, illetve a hemoxigenáz-ferritin rendszer alapvetően meghatározza (23,24). A hemoxigenáz-ferritin rendszer aktiválása megelőzi a kalcium depozíciót az extracelluláris matrixba, és gátolja a simaizomsejtek osteoblast irányú transzformációjában szerepet játszó gének foszfát indukcióját; ezek az alkalikus foszfatáz, oszteokalcin és Cbfa-1. A mineralizáció gátlásának közvetlen letéteményese a H-ferritin ferroxidáz aktivitása (4. ábra).



#### 4. ábra. A ferritin gátló hatása simaizomsejtek foszfát-indukálta oszteoblastos transzformációjára.

(a) A simaizomsejtek inorganikus foszfát (Pi) hatására bekövetkező transzformációjának sematikus illusztrációja. A piros nyilak az emelkedett Pi-ra adott választ jelzik. Az emelkedett Pi növeli a Pit-1 expresszióját, melynek következtében emelkedik a cytosoláris Pi koncentráció. Az emelkedett cytosoláris Pi koncentráció növeli a csont-specifikus transzkripciós faktor, a Cbfa1 expresszióját. Ennek következtében a Cbfa1 által szabályzott csontspecifikus fehérjék (pl. oszteokalcin, ALP) expressziója emelkedik. Az ALP szekréciója iniciálja a simaizomsejtek mineralizációját. A ferritin ferroxidáz aktivitásának köszönhetően a mineralizációs folyamat számos lépését gátolja. (b) Humán Aorta Simaizomsejtek (HAoSMC) foszfát indukálta mineralizációja. A Ca depozitumok Alizarin Red festése. (c) A ferritin hatása a HAoSMC Pi-indukálta mineralizációjára. Alizarin Red festés.

A kénhidrogén egy olyan gáz, amelyet a vasculáris simaizomsejtekben a cisztationin- $\gamma$ -liáz termel. Megfigyeltük, hogy az exogén kénhidrogén gátolja a foszfát indukálta simaizomsejt osteoblast irányú transzformációját és a kalcium depozíciót. A gáz csökkenti a foszfát felvételét és a foszfát által kiváltott nátrium-dependens-foszfat kotranszporter (Pit-1) szintjének emelkedését (25,26,27).

A cisztationin- $\gamma$ -liáz aktivitás gátlásával, az endogén kénhidrogén termelés csökkentésével, képesek voltunk fokozott osteoblastos transzformációt és mineralizációt előidézni. A krónikus vesebetegségben alacsony plazma H<sub>2</sub>S szinteket figyeltünk meg, melynek háttérében jelentősen csökkent cisztationin- $\gamma$ -liáz aktivitást tártunk fel. Összefoglalva: elsőként írtuk le, hogy a kénhidrogén a vasculáris simaizomsejtek foszfát-indukálta kalcifikációjának és osteoblastos irányú differenciálódásának az inhibitora, és krónikus

vesebetegségben a csökkent cisztationin-  $\gamma$ -liáz aktivitás következtében hiányállapot alakul ki. Ez a mechanizmus hozzájárulhat a felgyorsult érrelmeszesedés kialakulásához.

#### *A hem szerepe az atherosclerotikus plakk progressziójában.*

A hem atherosclerózisban játszott szerepét több kutatócsoport is vizsgálta *in vivo* körülmények között. Kimutatták, hogy a hem degradációjáért felelős enzim hiánya fokozza az atherosclerózist. Ezt a folyamatot megfigyelték humán HO-1 deficienciában, valamint HO-1 knock-out atherosclerotikus egérmodellekben is.

Tanulmányaink derítették fényt arra, hogy a vörösvértestek miután belépnek a lágy plakkba, ott azonnal szétesnek, és a kiszabaduló hemoglobin oxidálódik (5. ábra) (25).

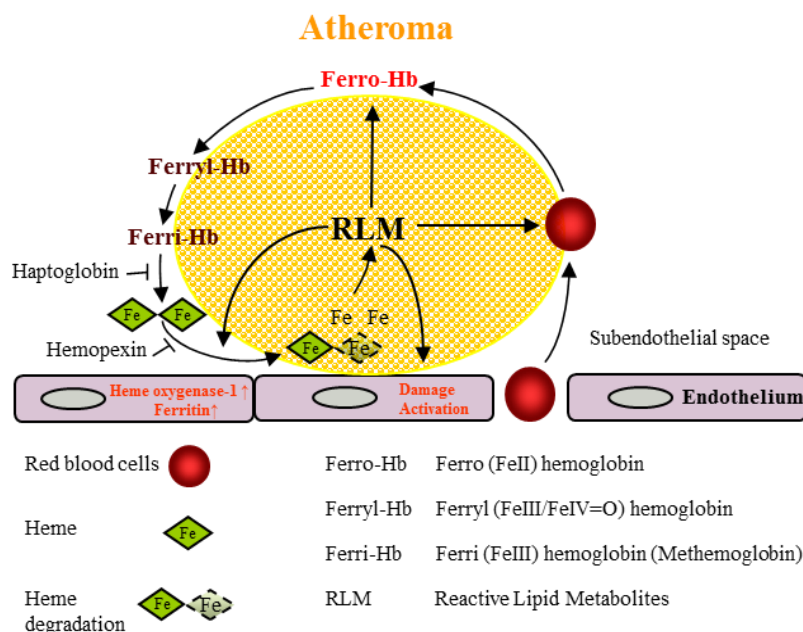


#### **5. ábra. Az érrelmeszesedés stádiumai.**

Egészséges ér, lágy plakk és bevérzett lágy plakk makroszkópos képe és hematoxin-eozin festése.

Az oxidáció eredményeképpen az érrelmeszesedés területén ferro (FeII) hemoglobinból ferri (FeIII) hemoglobin (methemoglobin), ferryl (FeIII/FeIV=O) hemoglobin és hemikróm keletkezik és halmozódik fel. Az oxidáció a hem-globin kötések gyengülésével hem-felszabadulást okoz. A szabadabbá váló hem a lipid fázisba történő beoldódás után hem-vas katalizálta oxidációs lánreakciót indít el, ami az interakciók rendkívüli mértékű felgyorsulásának köszönhetően, következményes endothelium károsodást eredményez. A lánreakciókban a hem porfirin gyűrűje elég, és a szabadabbá váló vas a plakk lipid doménjébe reked. A sejtekben a hemoxigenáz/ferritin védekező, illetve adaptációs rendszer jelenlétét és annak aktivációját is leírtuk.



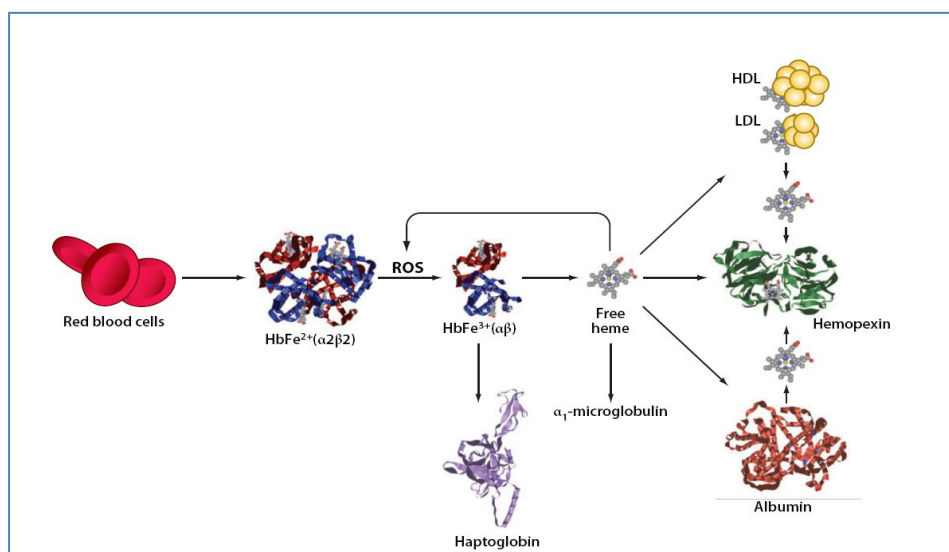


**6. ábra. Az atherogenezis vörösvérsejtek mediálta progressziója.** 1: A vörösvérsejtek infiltrációja az atherosclerotikus lézióba; 2: Vörösvérsejtek lízise és a hemoglobin kiszabadulása; 3: a hemoglobin oxidációja; 4: hem kiszabadulása az oxidált hemoglobinból; 5: az atheroma lipidek hem felvétele; 6: a lipidperoxidáció hem-mediálta felgyorsulása; 7: reaktív lipid mediátorok okozta endothel aktiváció és károsodás; 8: a hemoxigenáz/ferritin rendszer indukciója (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Jul;30(7):1347-53).

Bevérzett lágy plakkokat elemezve nagy mennyiségű ferrihemoglobin felhalmozódást észleltünk (28,29). Ezen molekulák 30%-a multimér formában volt jelen, és ezzel párhuzamosan a hemoglobin frakcióban ditirozin keresztkötések jelentek meg. A hemoglobin molekulák plakk lipid interakciója alatt ferryl (FeIII/FeIV=O)/ferri (FeIII) átalakulást észleltünk, ami következményes intramolekuláris elektronvándorlást idézett elő tirozil-gyökököt eredményezve (6. ábra).

*Védekező mechanizmusok a hem károsító hatásaival szemben.*

A hem/hem-vassal szemben szervezetünk számos védekező mechanizmussal rendelkezik (7. ábra) (30,31). A hem a szervezetünkben hemproteinek proszterikus csoportjaként van jelen. A hem az evolúció során konzerválódott struktúra, 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) proszterikus csoportja. Így a hem elleni védelem elsődleges molekulája a haptoglobin (Hp), mely egy akut fázis plazma fehérje. Fő funkciója a Hb keringésből való eltávolítása. A Hp-Hb komplexeket a keringésből a macrophágok távolítják el CD163 receptorukon keresztül. A macrophágokban a Hb-hem hemoxigenáz-1 által degradálódik, és a vas újra felhasználásra kerül. Ha a Hp protektív hatása kimerül, akkor a Hb oxidációja és a hem proszterikus 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 fázis 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.



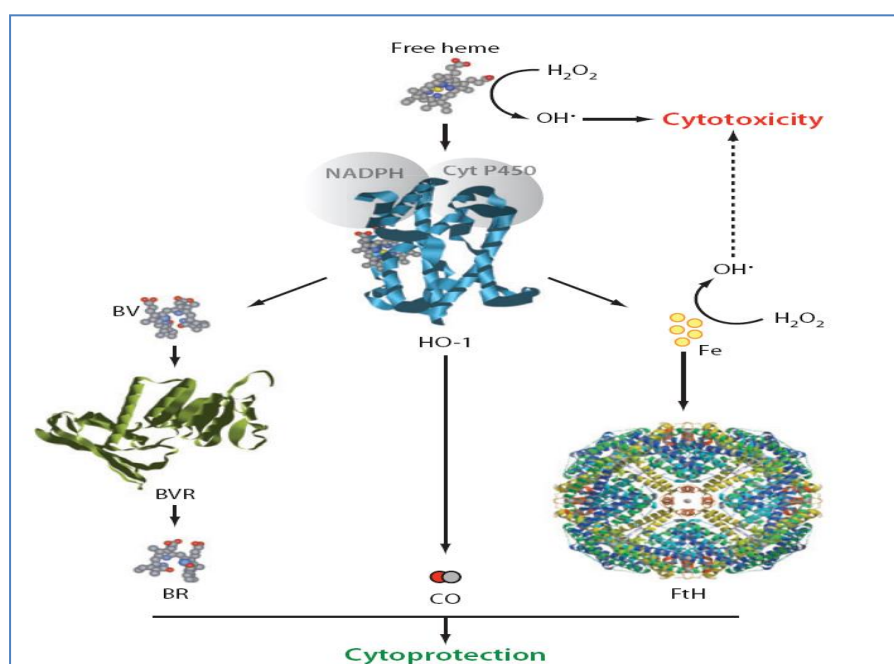
**7. ábra. A szabad hem szisztémás regulációja.** Homeosztázisban a vörösvérsejtekből kiszabaduló hemoglobint a haptoglobin köti meg. Hemolízissal járó patológiás esetekben a haptoglobin védő hatása kimerülhet, s akkor a hemoglobin akkumulálódik a plazmában, oxidálódik, majd ennek következtében elengedi hem csoportját. Az extracelluláris szabad hemet több plazma-komponens is képes megkötni. Ilyen például a hemopexin, az albumin, az  $\alpha_1$ -mikroglobulin, valamint lipoproteinek mint például az LDL vagy HDL.

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 vegyület a desferrioxamin B (DFO, Desferal). A Desferal használják akut vasmérgezésben vagy krónikus vastúlterhelésben, például ismételt vértranszfúziót követően, maláriás megbetegedések, gyulladásos betegségek, illetve akut leukémiák kezelésére is. A Desferal alkalmazásának két fő hátránya van: a hidrofíl összetevői miatt nem abszorbeálódik a gyomorban, tehát orálisan nem adható és a szérumban a féléletideje rövid, azaz gyorsan kiválasztódik a vesén keresztül. Ezért jelenleg is intenzív kutatások folynak olyan vegyületek kifejlesztésére, amelyek jobb terápiás tulajdonságokkal rendelkeznek.

Kísérleteinkben kimutattuk, hogy a DFO gátolja az LDL heme mediálta 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 (32,33,34). Vizsgálataink szerint a gomba eredetű extracelluláris sziderofórok és különösen a desferri-koprogén nagymértékben gátolják az LDL heme mediálta oxidációját. Kimutattuk, hogy az élelmiszeriparban 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 penészrel érlelt élelmiszerek (pl. sajtok) bizonyos körülmények között nagy mennyiségben tartalmazhatnak sziderofórokat, köztük koprogént, tehát ezek a gomba metabolitok évszázadok 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 válaszol (8. ábra). Ennek első leírója kutató laboratóriumunk (35-42). Hem-stressz hatására hemoxigenáz-ferritin rendszer aktiváció jön létre vasculáris endotheliumban, amely az ismételt hem-stressz károsító hatását semlegesíti. Rámutattunk arra, hogy ezen adaptáció alappillére a H-ferritin ferroxidáz aktivitása, és egyéb oxidatív stressz is aktiválja azt, közöttük az LDL oxidáció és a neutrophil leukocyták oxidatív robbanása. Továbbá az adaptáció nem csupán a hem-stresszel szemben nyilvánul meg, hanem egyéb ROS-sal szemben is. A rendszer által biztosított adaptáció háttérében 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, és a hem metabolitok közvetítésével számos sejt és szervrendszer homeosztázisa őrizhető meg.



**8. ábra. A hem/hemoxigenáz (HO-1)/ferritin rendszer.** A szabad hem reaktív, vastartalmanál fogva katalizálja a Fenton reakciót, melyben cytotoxikus hidroxil gyökök képződnek. A reaktív hem vas eliminációja magában foglalja a hem hemoxigenáz általi degradációját. A reakcióban biliverdin és szénmonoxid (CO) képződik, valamint a vas felszabadul. A vas ezután a ferritinben raktározódik, a biliverdint a biliverdin reduktáz bilirubinná konvertálja. A hem katabolizmus mindhárom végterméke; a bilirubin, a CO és a ferritin is cytoprotektív.

Felismertük, hogy a hem-stressz kiváltotta érkárosodással szembeni védelmet a kénhidrogén gáz, illetve a cisztationin- $\gamma$ -liáz aktivitás is képviseli. A kénhidrogén gátolja a lipoproteinek, így a low-density lipoprotein, továbbá az érlemezsedéses plakk lipid-molekuláinak hem-katalizálta oxidációját, ezáltal csökkenti többek között a kóros lipid metabolitok okozta endothelium aktivációt és a sejtkárosodást (43-44). A gáz reakcióba lép a bevérzett plakkban felszabaduló hemoglobinnal, annak hem-vas alegységével. A gyors reakciókinetikának köszönhetően, szemben a hidrogén peroxiddal, megakadályozza a ferril hem képződést, ami a fehérje gyökök kialakulásához szükségesek. Ennek köszönhetően nem keletkezik ferril-



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 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 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. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.096362>
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. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.11.6.1700>
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. <https://doi.org/10.1172/JCI115847>
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. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.20.9285>
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. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.015>
17. ALVARADO G, JENEY V, TÓTH A, CSŐSZ 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. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.158>
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. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21490>
19. NAGY B Jr, NAGY B, FILA L, CLARKE LA, GÖNCZY F, BEDE O, NAGY D, ÚJHELYI R, SZABÓ Á, ANGHÉLYI 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. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.04.006>
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. <https://doi.org/10.1159/000440888>
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. <https://doi.org/10.1182/blood.V100.3.879>
23. ZARJOU A, JENEY V, AROSIO P, POLI M, ANTAL-SZALMÁS P, AGARWAL A, BALLA G, BALLA J: Ferritin prevents calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol*, 20:1254-63, 2009. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008070788>
24. ZARJOU A, JENEY V, AROSIO P, POLI M, ZAVACZKI E, BALLA G, BALLA J: Ferritin ferroxidase activity: a potent inhibitor of osteogenesis. *J Bone Miner Res*, 25:164-72, 2010. <https://doi.org/10.1359/jbmr.091002>
25. NAGY E, EATON JW, JENEY V, SOARES MP, VARGA Z, GALAJDA Z, SZENTMIKLÓSI J, MÉHES G, CSONKA T, SMITH A, VERCELLOTTI GM, BALLA G, BALLA J: Red cells, hemoglobin, heme, iron, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30:1347-53, 2010. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.206433>
26. ZAVACZKI E, JENEY V, AGARWAL A, ZARJOU A, OROS M, KATKÓ M, VARGA Z, BALLA G, BALLA J: Hydrogen sulfide inhibits the calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Kidney Int*, 80:731-9, 2011. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.212>

27. OROS M, ZAVACZKI E, VADASZ C, JENEY V, TOSAKI A, LEKLI I, BALLA G, NAGY L, BALLA J: Ethanol increases phosphate-mediated mineralization and osteoblastic transformation of vascular smooth muscle cells. *J Cell Mol Med*, 16:2219-26, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01533.x>
28. POTOR L, BÁNYAI E, BECS G, SOARES MP, BALLA G, BALLA J, JENEY V: Atherogenesis may involve the prooxidant and proinflammatory effects of ferryl hemoglobin. *Oxid Med Cell Longev*, 2013:676425, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/676425>
29. BECS G, ZARJOU A, AGARWAL A, KOVÁCS KÉ, BECS Á, NYITRAI M, BALOGH E, BÁNYAI E, EATON JW, AROSIO P, POLI M, JENEY V, BALLA J, BALLA G: Pharmacological induction of ferritin prevents osteoblastic transformation of smooth muscle cells. *J Cell Mol Med*, 20:217-30, 2016. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12682>
30. 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*, 49:1030-43, 2015. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200500076>
31. BELCHER JD, BECKMAN JD, BALLA G, BALLA J, VERCELLOTTI G: Heme degradation and vascular injury. *Antioxid Redox Signal*, 12:233-48, 2010. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2822>
32. 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. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700467>
33. 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. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6029>
34. 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. <https://doi.org/10.1556/030.63.2016.029>
35. 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. <https://doi.org/10.1182/blood.V100.3.879>
36. 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*, 49:1030-43, 2005. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200500076>
37. 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.
38. BALLA J, JENEY V, VARGA Z, KOMÓDI E, NAGY E, BALLA G: Iron homeostasis in chronic inflammation. *Acta Physiol Hung*, 94:95-106, 2007. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.94.2007.1-2.9>
39. PAMPLONA A, FERREIRA A, BALLA J, JENEY V, BALLA G, EPIPHANIO 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. <https://doi.org/10.1038/nm1586>

40. BALLA J, BALLA G, LAKATOS B, JENEY V, SZENTMIHÁLYI K: Heme-iron in the human body. *Orv Hetil*, 148:1699-706, 2007. <https://doi.org/10.1556/OH.2007.28156>
41. 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 (Berl)*, 86:1097-111, 2008. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0368-5>
42. GREIL J, VERGA-FALZACAPPA MV, ECHNER NE, BEHNISCH W, BANDAPALLI OR, PECHANASKA 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. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147090>
43. JENEY V, KOMÓDI E, NAGY E, ZARJOU A, VERCELLOTTI GM, EATON JW, BALLA G, BALLA J: Suppression of hemin-mediated oxidation of low-density lipoprotein and subsequent endothelial reactions by hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S). *Free Radic Biol Med*, 46:616-623, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.11.018>
44. POTOR L, NAGY P, MÉHES G, HENDRIK Z, JENEY V, PETHŐ D, VASAS A, PÁLINKÁS A, BALOGH E, GYETVAI A, WHITEMAN M, TORREGROSSA R, WOOD E M, OLVASZTÓ S, NAGY P, BALLA Gy, and BALLA J: Hydrogen Sulfide Abrogates Hemoglobin-Lipid Interaction in Atherosclerotic Lesion. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 3812568, 16 pages, 2018.