



ÖSSZEFOGLALÓ

1087/2/2017/TT

Balla György, az MTA rendes tagja

A hemstressz szerepe az érbetegségek kórlefolyásában. Adaptációs mechanizmusok.

Intravaszkuláris hemolízis vagy szöveti vérzések során felszabaduló szabad hem és hemoglobin patofiziológiai jelentőségével az irodalomban kutatócsoportunk foglalkozott elsőként. Mindeztidáig a vörösvértestekből kiszabadult hemoglobint még azokban a betegségekben is ártalmatlan mellékszereplőnek vélték, ahol a magas szöveti vaskoncentráció már ismert volt, és a reaktív oxigén metabolitokat a kórfolyamat részének tekintették. Azt a kérdést azonban nem tudták megmagyarázni, honnan és hogyan kerül a vas az arterioszklerotikus erek falába, a rhabdomyolysisben szenvedők veséjébe, a hemosziderint tartalmazó szívizomba, a magsárgaságban szenvedő újszülöttek agyi ganglionjaiba vagy akár a maláriás beteg központi idegrendszerébe.

Mi igazoltuk először, hogy a sejtek, szövetek számára a szabad hem toxikus. Világszerte elindult a hemtoxicitás kutatása, értelmet kapott a korábban felfedezett hemopexin plazmában mért magas koncentrációja, ugyanis fényt derítettünk a hem elleni védelmi funkciójára. Lényeges eredményünk annak felfedezése, hogy minden sejt hemtoxicitás elleni védelmi stratégiával rendelkezik, ami indukálható, és transzkripció és transzlációs mechanizmusokon keresztül szabályozott fehérjék alkotják. Két legfontosabb képviselőjük a hemoxigenáz enzim és a vasat inaktiváló H-ferritin. Ezzel, öcsémmel, Balla Józseffel, egy új stressz-adaptációs tudományterületet indítottunk útjára. Miért nem került korábban a figyelem középpontjába a hem? Azért, mert toxicitása során rapidan degradálódik, hátrahagyva a szövet károsodását és a szabad vasat, ami az akut hemhatás lábnyoma, krónikusan pedig a hemoxigenáz-ferritin rendszert, egy protektív és indikátor szereppel is bíró celluláris választ.

Az alapkutatás mellett két főbb irányt mutat vaszkuláris kutatólaboratóriumunk tevékenysége. Gyermekekben hemoxigenáz hiánnyal, gombasziderofórok védelmi hatásával, a koraszülöttek vérzéses betegségeivel és a myocardiumra gyakorolt hemhatással foglalkozunk, felnőttek esetében az arterioszklerózist és a szöveti kalcifikációt tanulmányozzuk. Megállapítottuk, hogy a hemoxigenáz hiány érbetegséggel jár, amit különleges inflammáció követ. A gombák zsírolékony sziderforjai állatmodellben is érvédő hatással bírnak. A hem mellett tanulmányozva a hemoglobin oxidatív módosulási formáit kimutattuk mind a hemtoxiciási jelenséget, mind pedig az inflammációt, az utóbbi a ferrilhemoglobin hatása. Újszülöttek agyvérzésében megtaláltuk a ferrilhemoglobint, ami a vérzést követő gyulladásos reakció legfőbb oka. Myocardium esetében igazoltuk, hogy a szabad hem a legtoxikusabb ismert vaskomplex. Érelmeszesedésben igazoltuk a ferrilhemoglobin jelenlétét az érfalban, ami magyarázatul szolgálhat, miért van egyszerre jelen egy oxidatív lipidmódosulás és az inflammáció. Az érelmeszesedés kalcifikáció mechanizmusának kutatása során igazoltuk, hogy a hemoxigenáz-ferritin rendszer ebben az esetben is védelmi funkció, melynek hatásmechanizmusát tisztáztuk.

Kutatásaink során jelenleg úgy véljük, hogy a hemoglobin és a hem a sejtek károsodást két úton okozza, az általunk hemoptózisnak nevezett sejthalál révén, valamint a globin mediálta inflammáció útján. Reméljük, eredményeikre támaszkodva, új hatásmechanizmusú sejtvédő és antiinflammációs preventív és terápiás eljárásokat tudunk kifejleszteni.

Székfoglaló előadás: 2017. március 22.