

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**VAS-PORFIRINEK ÉS HEM-PROTEINEK HATÁSÁRA
KIALAKULÓ OXIDATÍV STRESSZ-INDUKCIÓ ÉS
STRESSZ-ADAPTÁCIÓ**

JENEY VIKTÓRIA

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum

Debrecen, 2002

**VAS-PORFIRINEK ÉS HEM-PROTEINEK HATÁSÁRA
KIALAKULÓ OXIDATÍV STRESSZ-INDUKCIÓ ÉS
STRESSZ-ADAPTÁCIÓ**

JENEY VIKTÓRIA

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Balla József

egyetemi docens

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Debrecen, 2002

1. BEVEZETÉS

Az oxidatív sejtkárosodás számos betegségben megfigyelhető. A reaktív oxigéngyökök az intracelluáris vassal együttműködve fejtik ki károsító hatásukat. A vas azon formái károsak elsősorban, melyek be tudnak lépni a sejtek lipid doménjeibe. A vas lipofil kelátképzőkkel komplex formában az endothelium lipid membránjaiban akkumulálódik, ezáltal a sejtek sokkal érzékenyebbé válnak mind endogén, mind exogén oxidatív stresszel szemben.

A hem számtalan élettani funkcióval rendelkező hidrofób vaskomplex, mely patológiás körülmények között azonban az intakt endothelium hidrofób doménjeiben koncentrálódhat, miáltal a reaktív oxigén-intermedierek károsító hatása megsokszorozódik.

A hem az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) oxidációját is katalizálja. Az LDL oxidatív módosulása központi szerepet játszik az érlemezésedés patomechanizmusában. Az oxidált LDL citotoxikus az endoteliális sejtekre, adhéziós molekulák expresszióját fokozza, serkenti kemotaktikus anyagok elválasztását, monociták akkumulációját és habos sejtek képződését eredményezi, befolyásolja a vaszkuláris tónust, növekedésifaktor termelést és kollagén szintézist indukál és immunogén.

Az endoteliális sejtek a hemmel illetve hem mediálta lipid-peroxidációval szemben hem-oxigenáz és ferritin indukcióval védekeznek. A hem-oxigenáz (HO) a hemdegradáció első lépését katalizálja. Felnyitja a porfirin gyűrűt, melyből biliverdin és szénmonoxid (CO) képződik, és a vas szabadná válik. Három gén kódolja a hem-oxigenáz 3 izoenzimét. A HO-1 egy transzkripciós szinten indukálódó 32.8 kD tömegű stresszfehérje, melynek a hemen kívül számos induktora van; nehézfémek, citokinek, oxidatív stressz. A hem-oxigenáz-2 és a hem-oxigenáz-3 konstitutív módon expresszálódik. A hem-oxigenáz által katalizált hemdegradáció egyik terméke a biliverdinből képződő bilirubin, mely antioxidáns tulajdonságú. A másik termék a CO, melynek

élettani tulajdonságai sokban hasonlítanak a NO-ra. Stimulálja a cGMP képződését, elősegíti az érfal relaxációját, és gátolja a thrombocita aktivációt. A ferritin az intracelluláris vas tárolására specializálódott fehérje, melynek 1 mólja 4500 mól vas iont képes raktározni. Globuláris, 24 alegységből álló multimer. Az alegységeknek két típusa van; a könnyű és a nehéz lánc, melyek közül a nehéz láncnak ferroxidáz aktivitása van. A ferritin szintézisét az intracelluláris vas poszttranszkripciós szinten szabályozza. A HO-1 központi fontosságára utal egy nemrég publikált eset egy HO-1 deficiens gyerekről, akinek súlyos endotheliális sejtkárosodása volt. Hasonló endothel károsodást, máj és vesetoxicitást írtak le HO-1 knock-out egereknél. A HO-1 deficiencia humán eseténél és az egérben is magas volt a plazma hemkoncentrációja.

A hem általában fehérjéhez kötötten fordul elő az emberi szervezetben. Balla és munkacsoportja korábbi munkájukban bizonyították, hogy a methemoglobin a hemhez hasonlóan szenzitizálja az endotheliális sejteket oxidatív stresszel szemben. Az endotheliális sejtekben hosszan tartó szubletális dózisú methemoglobin kezelés hatására kialakul a hem-oxigenáz-1 és ferritin indukción alapuló antioxidáns védelem. Azonban a methemoglobinban lévő hem csoport disszociációjának gátlásával elmarad az oxidatív stresszel szembeni szenzitizáló, és a génindukción alapuló protektív hatás is.

Számos hemproteinről bebizonyították, hogy előidézi az LDL oxidatív modifikációját, bár a mechanizmus még nem tisztázott. A szerzők szerint a fehérjék felszínén másodlagosan kialakuló tirozil-gyökök hatására következik be az LDL oxidatív modifikációja.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A vas-protoporfirin IX bioszintézise soklépéses összetett folyamat számos enzim részvételével. Ha valamelyik enzim hibásan, vagy egyáltalán nem működik, akkor a folyamat megakad, és az intermedierek felhalmozódása

változatos klinikai kórképeket okoz, melyeket összefoglaló néven porfíriáknak nevezünk. A porfíriák kezelésében fontos szerepe van az intravénás hem kezelésnek, melynek azonban súlyos mellékhatásai vannak; toxikus az endotheliumra, növeli a trombózis veszélyét. Finn kutatók hem-arginátot alkalmaztak hem helyett a porfíriák kezelésében, miután nem tapasztalták a hem káros mellékhatásait.

Kutatócsoportunk feltételezte, hogy a hem-arginát azért nem okoz vaszkuláris mellékhatásokat, mert a benne lévő hem-vas nem, vagy kevésbé katalizálja a reaktív oxigén által előidézett endotheliális sejtkárosodást. Ezért célul tűztük ki különböző hidrofóbicitású vas-porfírinek katalitikus hatásának vizsgálatát endotheliális sejtkultúrán, és az LDL oxidatív modifikációjában. A különböző vas-porfírinek HO-1 és ferritin indukáló hatását is vizsgáltuk.

A keringő hem magas koncentrációja más klinikai kórképekben is előfordul. A hem-degradáló enzim, a hem-oxigenáz-1 hiánya egérben is és emberben is a hem plazmakoncentrációjának emelkedéséhez, és endotheliális sejtkárosodáshoz vezet. Habár a hem közvetlen módon toxikus az endotheliumra, kísérleteinkben egy másik mechanizmust is feltételeztünk, melyen keresztül a hem az LDL oxidatív modifikációját okozva indirekt módon fejti ki toxikus hatását. További célunk volt az élettanilag fontos hemproteinek LDL oxidatív modifikációt előidéző mechanizmusainak vizsgálata in vivo körülmények között. Feltételeztük, hogy a szabad hemoglobin, ha oxidálódik, az LDL oxidatív modifikációján keresztül toxikus lehet az endotheliumra, valamint hogy az oxidált LDL citoprotektív anyagok (HO-1 és ferritin) indukcióját idézi elő. A hem-oxigenáz-1 deficiencia első felismert esetét leíró japán kutatócsoport elküldve a beteg plazmáját lehetővé tette számunkra, hogy emberben a HO-1 hiányban kialakuló LDL modifikációkat feltárjuk.

3. MÓDSZEREK

Endotheliális sejtizolálás és tenyésztés

Humán umbilikális véna endotheliális sejtek tenyésztéséhez a sejteket köldökzsínór vénából dispase enzimmel nyertük ki. A humán aorta endotheliális sejteket és a humán mikrovaszkuláris endotheliális sejteket kollagenáz emésztést követően tenyésztettük.

Humán polimorfonukleáris sejt (PMN) preparálás

A PMN sejteket önkéntesektől vett heparinnal alvadásgátolt vér centrifugálásával nyertük.

Hemoglobin preparálás

A hemoglobin preparálását vörösvértest lizátumból ioncserés kromatográfiával végeztük. Methemoglobin előállításához a ferrohemoglobint $K_3Fe(CN)_6$ -tal inkubáltuk. Cianomethemoglobin preparálásához a methemoglobint kétszeres moláris mennyiségű NaCN-dal reagáltattuk, majd géliszűréssel tisztítottuk.

LDL szeparálás

Az LDL-t Na_2EDTA -val alvadásgátolt vérből egylépéses gradiens ultracentrifugálással izoláltuk.

Az LDL oxidatív rezisztenciájának meghatározása

Az LDL oxidatív rezisztenciáját a ΔT at V_{max} értékkel jellemeztük, mely a hem mediálta lipid-peroxidáció propagációs fázisában a hem degradáció sebességmaximumáig eltelt idő.

Az LDL oxidatív módosulásának detektálása

Az LDL konjugált dién tartalmát 234 nm-en fotometrálassal határoztuk meg. Az LDL lipid-hidroperoxid tartalmát a Ferrous Oxidation of Xylenol orange módszerrel mértük, és követtük a tiobabitursav reaktív anyagok koncentrációját is. A fluoreszkamin-reaktív amin csoportok számát fluoreszcens módszerrel határoztuk meg. Az LDL minták elektroforetikus mobilitását agaróz gélelektroforézissel vizsgáltuk.

LDL asszociált vas és hem kimutatása

A vasat vas-ferrozin komplexet képezve spektrofotometriásan mutattuk ki. Az LDL-asszociált hem koncentrációját hangyasavval reagáltatva 398 nm-en szintén spektrofotometriásan határoztuk meg.

Endotheliális sejttöxicitás vizsgálat

Az endotheliális sejtek specifikus citotoxicitását vagy ^{51}Cr izotóp felszabaduláson alapuló módszerrel, vagy MTT módszerrel határoztuk meg.

Hem-oxigenáz enzimaktivitás meghatározása

A HO enzimaktivitás meghatározásának során az endotheliális sejtekből nyert mikroszóma bilirubin generáló képességét mérjük. A mikroszóma preparátumhoz patkánymáj citoszolt, hemet, glükóz-6-foszfátot, glükóz-6-foszfát-dehidrogenázt és NADPH-t adtunk. Egy órás inkubálás után a képződött bilirubint kloroformmal extraháltuk, és a koncentrációját fotometriásan határoztuk meg.

Ferritin meghatározás

Az endotheliális sejtek szolubilizálása után a ferritin tartalmat az IMx ferritin enzyme immunoassay (Abbott Laboratories) felhasználásával mértük.

Northern analízis

Az endothel sejtekből az RNAzol módszerrel izoláltunk RNS-t. Az RNS elektroforézise és blottolása után a membránokat ^{32}P izotóppal vagy biotinnal jelölt cDNS próbákkal hibridizáltuk. A kapott autoradiogramokat denzitometráltuk.

4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

4.1. VAS –PORFIRINEK ÉS AZ ENDOTHELIUM

Akut porfíriák kezelésében sikeresen alkalmazzák a hemet, annak ellenére, hogy a kezelésnek gyakran súlyos, az érrendszert érintő mellékhatásai vannak. Hem-arginátot alkalmazva a mellékhatások nem jelentkeznek. Kísérleteinkben a hem szubsztituált származékait, valamint hem-arginátot használtunk. A szubsztituált származékok kialakítása során a vinil oldalláncok cserélődtek H-re (vas-deuteroporfirin IX), szulfonát csoportokra (vas-deuteroporfirin IX, 2,4-biszulfonát), propionát csoportokra (vas-coproporfirin III), vagy glikol csoportokra (vas-deuteroporfirin IX, 2,4-diglikol).

4.1.1. Vas-porfirinek oxidatív ágensekkel szembeni szenzitizáló hatása

Kísérleteinkben a hem-arginát, szemben a hemmel nem fokozta a hidrogén-peroxiddal, illetve aktivált neutrofil granulocitákkal előidézett endotheliális citotoxicitást. A vizsgált hem analógok közül a vas-deuteroporfirin IX, 2,4-biszulfonát, a vas-koproporfirin III, és a deuteroporfirin IX, 2,4-diglikol szintén nem szenzitizálta a sejteket. Ezzel szemben a lipid oldékony vas-deuteroporfirin IX fokozta az oxidatív sejtkárosodást.

4.1.2. Vas-porfirinek hatása citoprotektív gének indukciójára

Annak ellenére, hogy a hem-arginát nem fokozta az oxidánsok mediálta citotoxicitást, a hemhez és a vas-deuteroporfirinhez hasonlóan bejut a sejtekbe, és hem-oxigenáz-1 mRNS indukciót, valamint HO enzimaktivitás-növekedést okoz. A hem-oxigenáz indukciója együtt jár a ferritin szintjének emelkedésével. Azonban a hasonló mértékű HO indukció ellenére a hem-argináttal kezelt sejtekben a ferritin szintje csak megduplázódott, míg a hemmel kezelt sejtek ferritin szintje hússzorosa volt a kontrolnak. Bilirubin képződés alapján bizonyítottuk, hogy a hem-arginát rosszabb szubsztrátja a hem-oxigenáznak mint a hem, így a reakcióban kevesebb vas válik szabaddá, ami magyarázhatja a ferritin indukcióban mért különbségeket a hemmel illetve hem-argináttal kezelt

sejtek között. A vas-porfirinek nem befolyásolták a sejtek H- és L-ferritin mRNS szintjeit, ami a ferritin szintézis poszttranszkripció szabályzásával magyarázható.

A hem kezelés hatására bekövetkező HO-1 és ferritin indukció a sejteket rezisztenssé teszi egy normál esetben toxikus oxidatív sokkal szemben. Laboratóriumunkban korábban igazoltuk, hogy a rezisztencia kialakulásáért közvetlenül a ferritin a felelős. A ferritin az oxidatív károsodásban központi szereppel bíró intracelluláris vasat katalitikusan inaktív formában megkötí. Hem és vas-deuteroporfirin IX kezelés hatására a sejtek hem-oxigenáz és ferritin szintje jelentősen megemelkedett, s a sejtek rezisztensek voltak a hemmel és hidrogén-peroxiddal előidézett oxidatív stresszel szemben. Hem-arginát hatására a sejtekben bekövetkező jelentős hem-oxigenáz, de csekély mértékű ferritin indukció nem nyújtott védelmet a hemmel és hidrogén-peroxiddal kiváltott citotoxicitás ellen. A hidrofilebb tulajdonságú vas-porfirinek: a vas-deuteroporfirin IX, 2,4-biszulfonát, a vas-koproporfirin III, és a vas-deuteroporfirin IX, 2,4-diglikol nem indukálták a hem-oxigenázt és a ferritint sem, így az oxidatív rezisztencia sem alakult ki a kezelt sejtekben.

4.1.3. A hem és a hem-arginát összehasonlítása az LDL oxidatív modifikációjában

A hem az LDL oxidatív modifikációját katalizálva is veszélyezteti a vaszkuláris sejtek integritását. A hemmel oxidált LDL toxikus az endotheliális sejtekre. A hemmel illetve hem-argináttal katalizált LDL lipid-peroxidáció kinetikája eltér. A hem-argináttal katalizált reakciónál hosszabb a reakció maximális sebességéig eltelt idő (ΔT at V_{max}), és a propagációs fázisban mért maximális sebesség is lassúbb, mint a hemmel katalizált reakcióban. Lipid-peroxidációs termékek koncentrációjának mérésével is bizonyítottuk, hogy a hem-arginát kevésbé képes oxidálni az LDL-t mint a hem. Ennek következtében a hem-argináttal és hidrogén-peroxiddal kondicionált LDL kevésbé volt toxikus humán endotheliális sejtekre, mint a hemmel és hidrogén-peroxiddal kezelt LDL.

4.2. HEMPROTEINEK PRO-OXIDÁNS ÉS CITOTOXIKUS HATÁSA

A hem-katabolizmus defektusának súlyos patológiai következményei vannak mind humán HO-1 deficiencia esetén, mind HO-1 knock-out egerekben. A hem direkt módon toxikus, ezen túl mi egy másik utat is feltételeztünk, melyben a hem az LDL oxidatív modifikációján keresztül fejti ki károsító hatását. Kísérleteinkben a hem és élettanilag jelentős hem-fehérjék hatását vizsgáltuk az LDL oxidatív modifikációjára teljes plazmában. Az LDL minták biokémiai jellemzésén túl biológiai hatásukat is teszteltük humán umbilikális véna endotheliális sejteken.

4.2.1. Hemproteinekkal kezelt plazmákból származó LDL-ek citotoxikus hatása

A hemmel illetve methemoglobinnal inkubált plazmákból izolált LDL minták a humán endotheliális sejtekre toxikusak voltak. A toxikus LDL kialakulásában központi szerepe van a ferrohemoglobin methemoglobinná alakulásának, ugyanis míg methemoglobinnál a hem disszociációja bekövetkezik, addig a ferrohemoglobinnál nem. A disszociált hem képes belépni az LDL részecskébe annak ellenére, hogy a plazmában magas koncentrációban vannak jelen specifikus és aspecifikus hemkötő fehérjék. A hem-fehérje kötés erősítésével például a cianomethemoglobinban, vagy haptoglobinhoz kötött methemoglobinban a hem csoport stabilizálódik, és nem alakul ki toxikus LDL.

4.2.2 Oxidatív modifikáció kimutatása hemproteinekkal kezelt plazmákból származó LDL mintákban

A hemmel illetve methemoglobinnal inkubált plazmákból származó LDL-ek oxidatív modifikáltságát több módszerrel bizonyítottuk. Az LDL-ekben lipid-peroxidációs termékek jelentek meg, E vitamin tartalmuk és oxidatív rezisztenciájuk lecsökkent, elektroforetikus mobilitásuk fokozódott. Plazmában a ferrohemoglobin önmagában nem idézte elő az LDL oxidatív modifikációját, azonban aktivált neutrofil granulocitákkal együtt adva az LDL oxidációját indukálta.

4.2.3. Az LDL oxidatív modifikációja in vivo körülmények között

A HO-1 deficiens beteg plazmájának spektrális analízise feltárta, hogy a plazma methemoglobin koncentrációja nagyon magas (~60 μM). Igazoltuk, hogy HO-1 deficienciában az LDL tulajdonságai a methemoglobinnal inkubált plazmából származó LDL tulajdonságaihoz hasonlítottak. A HO-1 deficiens beteg plazmájából izolált LDL toxikus volt humán endotheliális sejtekre. A HO-1 deficiens beteg LDL-jének fokozott elektroforetikus mobilitása, csökkent oxidatív rezisztenciája, és nagyon alacsony E vitamin tartalma volt, valamint a partikulákban a konjugált diének, lipid-hidroperoxidok, és tiobarbitursav reaktív anyagok akkumulálódtak.

4.2.4. Citoprotektív anyagok indukciója hemproteinekkal kezelt plazmából izolált LDL-lel

Az oxidált LDL endotheliális sejtekben citoprotektív géneket, hem-oxigenázt és ferritint indukál. A hemmel illetve methemoglobinnal kezelt plazmákból izolált LDL hatására humán umbilikális véna endotheliális sejtekben HO-1 mRNS indukciót, és a hem-oxigenáz aktivitás fokozódását tapasztaltuk. E mellett a sejtek ferritin szintje is megemelkedett. A ferrohemoglobinnal kezelt plazmából izolált LDL nem fokozta a hem-oxigenáz és a ferritin expresszióját, azonban aktivált neutrofil granulociták jelenlétében az LDL indukálta a hem-oxigenázt és a ferritint is.

A HO-1 deficiens betegből izolált LDL egészséges humán endotheliális sejtekben fokozta a hem-oxigenáz enzimaktivitást, és a ferritin szintet is megduplázta.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

- A hidrofób tulajdonságú vas-porfirinek oxidatív stresszel szemben szenzitizálják az endotheliális sejteket, és katalizálják az LDL oxidatív modifikációját.
- A hem-arginát nem fokozza a reaktív oxigén-intermedierek mediálta toxicitását, és kevésbé katalizálja az LDL oxidatív modifikációját mint a hem.
- A hidrofób vas-porfirinek endotheliális sejtekben indukálják a hem-oxigenáz 1 és ferritin géneket.
- A hidrofób vas-porfirinek által előidézett génindukciók oxidatív stresszel szembeni rezisztenciát hoznak létre.
- Az LDL sikeresen kompetál a plazma hemkötő fehérjével a hemproteinekből szabaddá váló hemért.
- A methemoglobint tartalmazó plazma LDL-je, szemben a ferrohemoglobint tartalmazóval koncentrációtól függően toxikus az endotheliális sejtekre.
- A plazmában jelenlévő methemoglobin ellentétben a ferrohemoglobinnal az LDL oxidatív modifikációját idézi elő, melynek mértéke függ a methemoglobin koncentrációjától.
- A methemoglobint tartalmazó plazma LDL-je, szemben a ferrohemoglobint tartalmazóval oxidatív stresszel szembeni rezisztenciát indukál endotheliális sejtekben, melynek letéteményese a heme-oxigenáz 1 és ferritin gének.
- A ferrohemoglobin neutrofil granulocita általi methemoglobinná történő oxidációja az LDL oxidatív modifikációját idézi elő plazmában. A modifikált LDL magas koncentrációnál citotoxikus, alacsonyabb szint mellett hem-oxigenáz 1 és ferritin génindukciókat idéz elő endotheliális sejtekben.

- A hem-oxigenáz-1 deficiens beteg plazmájában a hemoglobin methemoglobin történő oxidációja következik be, melynek eredményeként a methemoglobin koncentrációja eléri a 60 $\mu\text{mol/l}$ szintet.
- A hem-oxigenáz-1 hiányos beteg plazmájában az LDL oxidatív modifikációja zajlik, illetve figyelhető meg.
- A hem-oxigenáz-1 deficiens beteg LDL-je koncentrációtól függően toxikus az endotheliális sejtekre.
- A hem-oxigenáz-1 deficiens beteg LDL-je szubletális koncentrációknál az egészséges humán endotheliális sejtek hem-oxigenáz és ferritin génjeit indukálja.

6. KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ FELHASZNÁLT PUBLIKÁCIÓK

1. 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.

Impakt faktor: 8,977

2. 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.

Impakt faktor: 8,977

EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

3. N. Nógrádi, I. Pócsi, E. Katona, V. Jeney, P. Boross, J. Tőzsér, J. Fachel and A. Szentirmai: Intracellular and extracellular cyclodextrin

glycosyltransferases of *Bacillus macerans* show identical enzymological characteristic and antigenicity. *J. Basic Microbiol.* 36: 335-340, 1996.

Impakt faktor: 0,613

4. Ujhelyi L, Balla G, Muszbek L, Kakuk G, Jeney V, Jacob H, Vercellotti M, Balla J: Új klinikai kémiai módszer a low-density lipoprotein oxidatív rezisztenciájának mérésére: alkalmazása hemodializált, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. *Magyar Belorvosi Archivum*, 52:243-247, 1999.

5. Szegedi A, Jeney V, Dobolyi A, Balla J, Hunyadi J, Balla G: Humán endothel sejtek és keratinocyták oxidatív károsító hatásokkal szemben mutatott érzékenységének vizsgálata és összehasonlítása. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 5:201-204, 1999.

6. Bereczki D, Balla G, Csiba L, Jeney V, Valikovics A, Magyar T and Balla J: A possible role of decreased oxidative resistance of low-density lipoproteins in the early formation of carotid atherosclerosis. *Medical Hypotheses*, 56:694-696, 2001.

Impakt faktor: 0,760

7. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre S, Balla G, Jeney V, Csiba L, Bereczki D: Early onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. Közlésre elfogadva. *Stroke*

Impakt faktor: 6,008

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ FELHASZNÁLT ABSZTRAKTOK

1. Jeney V, Balla J, Balla G: Modifikált LDL biológiai hatása vasculáris endothel sejtekre; az LDL oxidáció gátlása. *A Magyar Biokémiai Egyesület Molekuláris Biológiai Szakosztálya 4. Munkaértekezlete*, GP-3, Eger, 1999.

2. Balla J, Balla G, Kakuk G, Jeney V, Ujhelyi L, Jacob HS and Vercellotti GM: Iron-protoporphyrin IX associated with arginate does not serve as a free radical catalyst but induces cytoprotectants in endothelial and tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*, 15:19A, 2000.

Impakt faktor: 2,056

3. Jeney V, Balla J, Yachie A, Varga Z, Balla G: Az LDL oxidációja a hemoxigenáz-1 deficiencia patomechanizmusában. *A Magyar Biokémiai Egyesület Molekuláris Biológiai Szakosztálya 6. Munkaértekezlete*, Sárospatak, 2001.

EGYÉB ABSZTRAKTOK

4. Balla J, Balla G, Kakuk G, Jeney V, Ujhelyi L, Nath K and Vercellotti GM: Hemoglobin induced upregulation of heme oxygenase and ferritin in rat lung and kidney in vivo to prevent oxidant damage. *Nephrol Dial Transplant*, 14:41A, 1999.

Impakt faktor: 2,056

5. Ujhelyi L, Balla J, Kakuk G, Muszbek L, Jeney V, and Balla G: Alteration of oxidative resistance of low-density lipoprotein by hemodialysis treatment. *VIIIth Annual Clinical Nephrology Meetings Abstract book*, 8:45A, Washington D.C., 1999.

6. Ujhelyi L, Balla J, Jeney V, Varga Z, Kakuk G and Balla G: Uremic metabolites protect against oxidative modification of low-density lipoprotein. *Nephrol Dial Transplant*, 15:166A, 2000.

Impakt faktor: 2,056