



A szabadgyök-kutatás évtizedei és magyar vonatkozásai

Decades of free radical research and its Hungarian aspects

Blázovics Anna Dr. D.Sc.

Semmelweis Egyetem Farmakognóziái Intézet

blazovics.anna@pharma.semmelweis-univ.hu

Initially submitted March 14, 2017; accepted for publication April 7, 2017

Abstract

Research of free radical reactions in the living organism has a decade-long history. Albert Szent-Györgyi's earlier thoughts on the free radical nature of the living state (1941) were confirmed more than thirty years later, in the second half of the 1970s.

It was demonstrated that the proteins of the cellular components are mainly responsible for the ESR signal of living tissues.

Although early radiological research was underway before the World War II, and it was intensified for the healing of survivors after the destruction by the two atomic bombs dropped on August 6, 1945, on Hiroshima (uranium²³⁵) and 9 on Nagasaki (plutonium²³⁹), the free radical study of radioactivity occurred only on April 26, 1986, after the explosion of the Chernobyl nuclear power plant.

This is probably due to the fact that in the consecutive years many discoveries have emerged concerning free radicals and antioxidant research.

It has been found that free radicals form spontaneously enzymatically and non-enzymatically procedures in the body, and their controlled presence is essential for proliferation, apoptosis and autophagy.

Diversified research has now made it clear that both free radicals and the three levels of antioxidant defence (enzymatic, antioxidant / scavenger molecules and cleansing mechanisms) are needed for live procedures.

However, unsuccessful attempts in the therapeutic uses of antioxidants drew attention to the importance of redox homeostasis and to healthy lifestyle, especially mild and balanced nutrition and avoidance of harmful environmental risk factors.

Key words: free radical, antioxidant, Hungarian Free Radical-Research Society

Kulcsszavak: szabad gyök, antioxidáns, Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság,

A szabadgyök-kutatást megelőző felfedezések

A XIX. század végén Becquerel és a Curie házaspár a radioaktivitás felfedezéséért 1903-ban megosztva fizikai Nobel-díjat, majd Maria Curie 1911-ben kémiai Nobel-díjat kapott. Ezek a kutatások új, ismeretlen távlatokat nyitottak meg a kutatók előtt.

1916-ban Kossel és Lewis a Bohr-féle atommodellből kiindulva dolgozta ki a kémiai kötés elektronelméletét. Langmuir (1919) és Sidgwick (1927) felismerték, hogy az elemek kémiai tulajdonságait az határozza meg, hogy elektronhéjuk milyen módon képes legkönnyebben nemesgáz konfigurációt felvenni. Lewis, Ingold és Pauling 1923 és 1932 között alapozta meg az elektroneltolódás elméletét. Lowry, Lampwort, Robinson és Ingold (1920-1930 között) egymástól függetlenül felismerték, hogy egyes molekulák tulajdonságai nem írhatók le egyetlen klasszikus képlettel. Megalkották a mezomeria vagy "közbülső állapotok" elméletét. A XX. század nagy felfedezései közé tartozott az elektron hullámtermészetének felismerése. Pauli 1924-ben, megelőzve kortársait felismerte, hogy egy atomi pályán két ellentétes spinű elektron tartózkodhat, ami később Pauli-féle tilalmi elvként került be a tudománytörténetbe.

Heisenberg (1932) Schrödinger és Dirac (1933), majd Pauli (1945) kvantumfizikai felismeréseikért szintén Nobel-díjat kaptak.

Az 1930-as évtől Hückel, Coulson és Lennard-Jones munkássága alapján lehetővé vált a bonyolultabb molekulák sajátságainak kvantummechanikai módszerek alkalmazásával történő leírása. A Schrödinger-féle hullámegyenlet megoldásai lehetővé tették egy adott rendszer energiaállapotainak meghatározását [1-3].

A kvantummechanikai kutatások eredményei azonban hamarosan felkeltették a hadiipar érdeklődését, és inspirálták új fegyverek kifejlesztését. Az amerikaiak és a németek fej-fej mellett haladva kísérleteztek.

Bár a radioaktivitás felfedezéskor még nem ismerték a sugárzás veszélyeit, Maria Curie aplasztikus anémiája és a későbbi megbetegedések felkeltették a kutatók figyelmét a radioaktív sugárzás toxikus hatására, és az 1930-as évek végén, a második világháború kitörését megelőzve, illetve a háború alatt a németek tartva egy amerikai atomtámadástól, kutatásokat végeztek egy esetlegesen bekövetkező atomkatasztrófa túlélői egészségének védelmében. Céljuk olyan, a tömegétkeztetés céljára hozzáférhető táplálkozási faktorok megtalálása volt, amik képesek a sugárkárosodás életet veszélyeztető következményeinek kivédésére. Így esett a választás a káposztafélékre, azon belül is a brokkolira, bár még nem voltak tisztában a Brassicaceae-félék biológiailag aktív anyagainak hatásmechanizmusával, direkt és indirekt hatásaikkal. (A káposztafélék kéntartalmú hatóanyagai a glükozinolátok, melyek enzimatiszta úton izotiocianátokká, majd merkaptursavvá bomlanak le a szervezetben, bonyolult jelátviteli úton a fázis II enzimek szintézisét segítik elő, melyek védelmet biztosítanak a tumorok kialakulásával szemben.) [1,4].

A szabad gyökök keletkezésének, reakcióinak felismerése az élő szervezetben azonban még sokáig váratott magára. A Nobel-díjas Szent-Györgyi Albert (1937) akár újabb Nobel-díjat is kaphatott volna 1941-ben azért a felismerésért, hogy az élő állapot paramágneses tulajdonságú, amelynek megerősítése harminc évet váratott magára. Pethig (1977) és Bone (1978) a fehérjék vezetőképességét tanulmányozták, ami a vegyértéksáv telítetlenségére utalt. Pohl és munkatársai 1977-ben végzett mérései alátámasztották, hogy az élő szövetek ESR szignáljáért főképpen a sejtalkotórészek fehérjéinek szabadgyök-jellege a felelős. Ezek a kutatási eredmények új megvilágításba helyezték azt a Coman által 1944-ben leírt jelenséget, hogy a rákos szervezetben az elektrontelítetlenség túlságosan kismértékű, következésképpen a kohéziós erők is kicsik. Szent-Györgyi tovább gondolva a kapott eredményeket, azt

feltételezte, hogy ezzel magyarázható a kontaktgátlás hiánya és a rák könnyű szóródása, a metasztázisok keletkezése. Szent-Györgyi Albert korát megelőző gondolatait sokan támadták, sőt pejoratív jelzőkkel minősítették. A hazai szakvélemény sem kímélte [5-8].

Az amerikaiak a második világháború végén, Truman parancsára bevetették új fegyvereiket. 1945. augusztus 6-án, a Hirosimára (uránium²³⁵), és 9-én Nagaszakira (plutónium²³⁹) ledobott atombombák a lakosság kb. 60%-át azonnal elpusztította. A túlélő sugárfertőzöttek (kb. 150 ezer ember) esetében a sugárzás hatására leukaemia, limfoma és különböző ráktípusok alakultak ki. A sugárkárosodások szabadgyökös tanulmányozásának azonban csak az 1986. április 26-án bekövetkezett csernobili atomerőmű robbanás adott valódi lendületet. A 10 napig tartó tűz legnagyobb mennyiségben jódt¹³¹ (felezési idő 8 nap) és cézium¹³⁷ (felezési idő 30 év) izotópokat terített szét Európa nagy része felett. A baleset időpontjában hozzávetőleg ötmillió ember élt Fehéroroszország, Oroszország és Ukrajna azon területein, amelyeken a radioaktív Cs¹³⁷ szennyeződés meghaladta a 37 kBq/m²-t értéket. Bár a szovjetek sokáig elhallgatták a baleset tényét, sőt a katasztrófa következményeit, különböző nem hivatalos forrásokból körülbelül 4- és 40 ezer elhunytól, sőt több ezer sugárfertőzöttről lehetett hallani különböző nyugat-európai orvosi konferenciákon. Lettországból megközelítően 6000 sugárfertőzött ember szorult ma is kezelésre (szóbeli közlés). Az Interneten azonban torzszülött állatok és gyermekek képeit lehet látni azóta is, akik a veszélyes zónában születtek [9]. A reaktorrobbanás miatt Magyarországot 0,2 mSv többletterhelés érte, ami nem számít jelentősnek a háttér dózis átlagosan 3 mSv/év értékéhez képest. Fukusimában 2011. március 11-én történt atomerőmű katasztrófa. A tragédiát az okozta, hogy az atomerőmű tervezésénél nem számítottak a 14-15 méter magasságú cunamira, ami a Richter-skála szerinti 9-es erősségű földrengés és utóregései következtében alakult ki. A katasztrófa bekövetkezésétől 2011. augusztus végéig eltelt idő alatt 15 PBq sugárzó cézium¹³⁷ szabadult ki a környezetbe. Az erőmű-katasztrófát a Nemzetközi Nukleáris Eseményskála (INES) szerinti legsúlyosabb, 7-es fokozatba sorolták be. Nagyságrendje megegyezik a csernobili katasztrófáéval [10]. Tehát napjaink egyik súlyos környezeti ártalma a szétszóródott sugárzó radioizotópok jelenléte, mely szabadgyök-forrás. (Az Indirekt sugárhatás alkalmával az energia abszorpció és az általa kiváltott hatás különböző molekulákon jön létre, vagyis a sugárzó energia egy másik molekula közvetítésével, a szabad gyökkel tevődik át a biomolekulákra. Indirekt sugárkárosodáskor a 60-70% víztartalmú szövetek és 90%-os testnedvek esetében a víz radiolízise során: hidroxil-gyök (OH[•]) és hidratált elektronok (H₂O^{•-}) jönnek létre, melyek reakcióideje 10⁻⁹-10⁻¹¹sec. A másodlagos szabad gyökök molekuláris oxigén jelenlétében képződnek. Ezek a szuperoxid (O₂^{•-}), perhidroxil (HO₂[•]) és a nem gyök, de radikális molekula, a hidrogén-peroxid (H₂O₂). Reakcióidejük 10⁻⁸-10⁻³ sec.

A szabad gyökök olyan molekulák, vagy molekulafragmentek, a protonok számától függetlenül, amelyeknek külső elektronhéjukon csak egy, párosítatlan elektron van, ezért kémiaiag nagyon aktívak, és élettartamuk a másodperc töredéke.) [11,12].

A prosztata glandinok felfedezése

A múlt század első harmadának végén hasonlóan izgalmas felfedezéseket tettek egy egészen más területen. A prosztata glandinokkal kapcsolatos (PG) korai kutatások Kurzrok és Lieb (1930) Goldblatt és von Euler (1935) munkásságához fűződtek. A prosztata glandinokat először

a prosztatata mirigyállományából izolálták, ezért von Euler a "prostata gland tissue"-ról nevezte el ezeket a vegyületeket. A világháborút követően Bergströmnek 1949-ben már több prosztaglandin származékot is sikerült izolálni. Az 1950-es években már kristályos formában is elő tudták állítani a PGE1-et és PGF1 α -t. Az 1960-as évek elején a telítetlen zsírsav oxidációja során egy PG-típusú molekula keletkezett. Pryor, Porter és más kutatók elegáns tanulmányokban javasoltak egy mechanizmust, amely alapján feltételezhető volt, hogy az nem más, mint egy bicikloendoperoxid derivátum.

Mivel a prosztaglandinszármazékok rendkívül rövid életidejűek voltak, ez nagyon megnehezítette a prosztaglandinok izolálását, és hatásmechanizmusuk tanulmányozását. A GC/MS vizsgálatok elemzésekor azt is tapasztalták, hogy eltett mintákban újabb vegyületek jelentek meg. A prosztaglandinok pontos térszerkezetének meghatározása azonban csak 1966-ra valósult meg. Rövid időn belül kiderítették, hogy a prekursor nem más, mint az arachidonsav. A prosztaglandinok telítetlen zsírsavakból történő in vitro szintéziséig mindössze néhány év telt el. A kutatásokat elősegítette, hogy 1969-ben Weinheimer és Spraggins *Plexaura homomalla* korallból nagy mennyiségű 15 epi-PGA2-töt izolált. A hetvenes évek nagy eredményeihez tartozott a prosztaglandinok izolálása, majd szintézise, mely újabb lendületet adott azoknak a kutatásoknak, amelyek már a szabad gyökök funkciójának megismerését biztosították. Az 1980-as évekre már ismertté vált az arachidonsav-kaszád, és az, hogy számos lépés az arachidonsav-metabolizmusban, mint pl. a dioxygenálás és az azt követő ciklizáció szabad gyökös mechanizmusú. Az alap kutatások Vane, Samuelsson, Bergstöm nevéhez fűződtek, akiket 1982-ben Nobel-díjjal jutalmaztak. Moncada és Gryglevsky szintén részt vettek a prosztaglandinok kutatásában [13,14].

Szabadgyök-kutatások az orvosbiológia/biokémia területén

A szabadgyök-kutatások az orvosbiológia/biokémia területén valójában a szuperoxid-dizmutáz felfedezésével és funkciójának tisztázásával kezdődtek el. Fridovich és tanítványa McCord első közleményei 1969 és 1976 között jelentek meg az erythrocytein enzimfunkciójáról, a szuperoxid aniont semlegesítő, szuperoxid-dizmutázzal, a citoplazmatikus Cu,Zn SOD (SOD1), és a mitokondriális MnSOD ([SOD2](#)) enzimekről. Misra és Fridovich a szuperoxid-dizmutáz meghatározására módszert fejlesztettek ki, melyet sok éven keresztül magyar kutatók is alkalmaztak [15].

A fagocitózis során képződő szuperoxid anion és hidrogén-peroxid keletkezését, és felhasználásának feltételezett útját Root és Metcalf 1977-ben megjelent cikkében olvashattuk. Azt mondhatjuk, hogy ez az évtized a szabadgyök-kutatás fénykora volt [16].

Slater angol kutató, aki Szent-Györgyi Albert jó barátja és egyben riválisa is volt, már az 1960-as években felfigyelt a széntetraklorid májkárosító hatására, és hipotézisét 1971-ben patkánykísérletben igazolta is. A széntetraklorid szabadgyökös károsodásokat okoz a májban. 1981-ben viszont a (+)-cyanidanol-3, catechol típusú antioxidáns kedvező hatását írta le szabadgyökös májkárosodásokban. Később kiderült, hogy a Catergenként (Zyma) forgalomba került májprotektív gyógyszer, melyet hazánkban is engedélyeztek hemolitikus anémiát okozott. Miután a Catergen-kezeléssel hozták összefüggésbe 18 olasz májbeteg halálát, a gyógyszer használatát betiltották és kivonták a forgalomból. Ez az esemény volt az első, amely megingatta az orvosokat az antioxidáns-kezelés „mindenhatóságáról”. Nem örömmel, de némi elégedettséggel töltött el minket, hogy az 1989-ben leközölt Catergennel kapcsolatos

vizsgálati eredményeinkkel felhívtuk a figyelmet a Catergen okozta Na^+K^+ -ATP-áz aktivitás gátlására [17,18].

Selye János nevét („Hans Seljei”-ként ismerik) nem a szabadgyök-kutatás, hanem a Nature folyóiratban 1936-ban megjelent stresszről írt közleményével kapcsolatban ismerik világszerte. A stressz elválaszthatatlan az élettől. A stresszt bármi kiválthatja, de a szervezet a stresszor hatására ugyanazt az azonos élettani/biokémiai mechanizmust indítja be. A stressz alatt azonban, mint később kiderült a szabadgyökös reakciók felerősödnek, ami kapcsolatban van az idegfeszültséggel, a gyorsult szív működéssel, a vérnyomás-, és vércukorszint emelkedésével. Stressz hatására azonban nő a tolerancia, ami kedvező egy későbbi súlyosabb stressz alkalmával. A túl erős, vagy hosszan tartó stressz viszont súlyos betegségek kialakulásához vezet. Noble 1943-ban állatkísérletek kapcsán írta le, hogy olyan ellenállóképesség alakulhat ki, amely végzetes trauma túlélését teszi lehetővé. Janoff 1964-ben számolt be az endogén adaptáció, a prekondicionálás lehetőségéről.

Ismertté vált az is, hogy a műtétek alatti hipoxiát és az ischaemiát követő reperfúzió során képződő szabad gyökök szöveti károsodást okoznak. Murri 1986-ban számolt be a szívizom ischaemiás prekondicionálhatóságáról. A prekondicionáló stimulus hatására felszabaduló mediátorok jelátviteli mechanizmusokon keresztül antioxidáns enzimek és a hősokk fehérjék szintézisét indítják be, ami a késői védelmi mechanizmus létrejöttéért felelős. A molekuláris biológiai kutatások igazolták, hogy a szabad gyökök nélkülözhetetlenek az adaptív válaszreakciók kiváltásában, a transzkripciós faktorok aktiválásában. (Hogy milyen pusztító tud lenni a stressz, azt már Ibn Sinna Bokhara is leírta mintegy 1000 éve, a farkas közelében tartott bárány elhullásának esete kapcsán a Canonban.) [19,20].

Érdekes, hogy Ottolenghi a lipideroxidációs folyamatok egyik végtermékének, a malondialdehidnek a kimutatását tiobarbitursavval már 1959-ben publikálta az aszkorbinsav és a mitokonriális lipidek interakciója kapcsán, mégis csak évekkel később figyeltek fel erre a tényre. Azután sokáig alkalmazták ezt a módszert, mígnem rájöttek arra, hogy a reakcióban keletkező komplex nagy része műtermék. (A lipidek peroxidációs károsodását először zsírok avasodása során figyelték meg) [17].

A múlt század hetvenes éveiben már közöltek olyan tudományos eredményeket, melyek felhívták a figyelmet különböző kórképekben kimutatható lipidperoxidációs termékekre, például Bishaye és Balasubramanian 1971-ben patkányagyban lipiperoxidációs károsodásokat talált. Számos vizsgálat történt az E-vitamin szupplementáció kedvező élettani hatásainak igazolására, antioxidáns szerepének bizonyítására. Ebben az időben magyar kutatók radioszenzibilizáló hatású antioxidánsokat fejlesztettek ki. Meg kell említeni Bär Vilmos és Ambrus Dezső vegyész mérnököket, akik az MTDQ-DS (6,6-metilén-bisz-2,2-dimetil-4-metán-szulfonsav:nátrium-1,2-dihidrokinolin) és CH 402 (Na-2,2-dimetil-1,2-dihidrokinolin-4-il-metán-szulfonát) antioxidáns vegyületeket szintetizáltak, melyek számos hazai kutató fantáziáját felcsigázták, így Pécssett Török Béla, Róth Erzsébet és munkatársai, ill. Budapesten Fehér János, Blázovics Anna, Prónai László és Vereckei András végeztek nemzetközileg is elismert kutatásokat. Bär Vilmos először az MTDQ zsírolható vegyületet szintetizálta, majd a vízben oldódó MTDQ-DS-t. Az MTDQ-DS-ből nem lett készítmény Bär Vilmos korai halála miatt. Ami igazából érdekessé teszi ezeket a hazai kutatásokat az nem más, mint az, hogy ezek a szintetikus antioxidánsok a gumiiparban használatos nitrogénoxid típusú

öregedésgátló vegyületek rokonvegyületei. A nitrogénoxid típusú vegyületek antioxidáns hatását elsőként Nekipelova és munkatársai bizonyították be 1980-ban [17, 21, 22].

A korai kutatások közül külön figyelmet érdemel a pécsi munkacsoport, mert ők mutatták ki először, hogy a vegyület szuperoxidgyök-fogó és nagyon erős antiarrhythmias hatással rendelkezik. Ennek hátterében a prosztaciklin / tromboxán arány befolyásolása állt, melyet a szegedi Kísérletes Sebészeti Intézetben RIA méréssel igazoltak. A kísérleteket korcs kutyákon végezték LAD ligaturát követő reperfüzió során. Ezek kiváló eredmények voltak. Krónikus koronária ligaturát követően kimutatták egyhónapos szöveti szervülést követően, hogy az antioxidáns csökkenti az elhalt terület nagyságát. Ezek a kísérletek 1985-1990 között történtek és nagy nemzetközi visszhangot váltottak ki [23].

A „respiratory burst”

A 70-es évek végén jelentek meg azok a tudományos munkák is, melyek a fagocitózis során tapasztalható cianiddal nem gátolható oxidációs reakció a „respiratory burst” mechanizmusát tárták fel. E kutatásokban Root, valamint Klebanoff és munkatársaik nevét kell megemlíteni. Kiderült, hogy a szervezetben kontrollált körülmények között keletkeznek szabad gyökök, melyek védelmet biztosítanak a baktériumokkal szemben.

A „respiratory burst” során membránhoz kötött oxidázok szabad gyököket termelnek. Szuperoxid-gyök, hidrogén-peroxid, hidroxil-gyök, szinglet-oxigén keletkezik. Cl, Br, J és mikroperoxidáz jelenlétében hipohalitok képződnek [16, 24].

A colonban lokalizált transzmembrán enzimkomplex, a NOX1 szintén szuperoxid aniont termelő oxidáz, hasonlóan a granulocitákban található NAD(P)H oxidázokhoz. Központi egységében hemet tartalmaz. Működése során a NADPH-ról szállít elektront az oxigénre. A colon epithelsejtjeiben található gp91^{phox} homológrol Suh, 1999-ben számolt be először a Nature-ben [25]. A kutatások azóta több NADPH-oxidáz izoenzimiről igazolták szuperoxid generáló képességüket [26].

A NO diadalútja

Az 1980-as évek elején szinte hihetetlennek tűnt, hogy a villámlás hatására keletkező nitrogén-monoxid (NO) az emberi szervezetben enzimatis folyamatban is keletkezhet. Hamar kiderült, hogy az a különleges vegyület, amely után már évek óta kutattak, amit „endothelium derived relaxing factor”-nak neveztek el, nem más, mint a NO. A NO molekula, mint az élő szervezetben keletkező szabad gyök, már elképesztő lehetőségeket nyitott meg a további kutatásokhoz. Ennek bizonyítéka, hogy a NO 1992-ben az „év molekulája” lett. (A definíció szerint a NO és a NO₂ molekulák is szabad gyökök.) A kutatásokért Furchgott, Ignarro és Murad 1998-ban Nobel-díjat kapott [17, 27].

Moncada, mutatta ki elsőként, hogy az élő sejtek nitrogén-monoxidot szabadítanak fel, tehát a kutatások kezdeteitől fogva részt vállalt a munkákban, és jelentős felfedezéseket tett. Sajnálatos módon nem kapott Nobel-díjat. A rossz nyelvek szerint azért, mert dél-amerikai származású, és nem angolszász volt. A tudományos közvélemény azonban elismerte munkásságát, és némi meglepődöttséggel mondható, hogy mi magyarok tettük meg azt a gesztust, ami már korábban is elvárható lett volna. Kilencedik alkalommal került átadásra 2011. november 24-én a „Debrecen Díj a Molekuláris Orvostudományért” kitüntetés. A díjat a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum (DE OEC) professzorainak

szavazata alapján a hondurasi születésű Sir Salvador Moncada, Európa legeredményesebb kutatója kapta [28].

Szabadgyökös károsodások kivédési mechanizmusai és a sejthalál különböző típusai

A nekrotikus sejthalált kiváltó, illetve a folyamat során keletkező szabad gyökökről és a lipidperoxidációs láncreakció termékeiről már az 1980-as évek elején sok közlemény jelent meg, azonban az apoptózisról, vagyis a programozott sejthalált kiváltó, illetve a folyamat során keletkező szabadgyökös folyamatokról még sokáig nem tudtak a kutatók. Egy fiatal patológus, Kerr figyelt fel először egy érdekes, sejtförmára az 1960-as években, de csak később, 1971-ben, majd 1972-ben Wyllie-vel és Currie-vel közösen írták le a jelenséget, mint a nekrozistól eltérő, zsugorodással járó sejthalált, melynek az apoptózis nevet adták [29]. Horvitz, Brenner és Sulston, egy másik úton vizsgálódva megfigyelték, hogy bizonyos sejtcsoportok „programozottan” pusztulnak el az egyedfejlődés egy adott időpontjában. A nematoda *Caenorhabditis elegans* egyedfejlődésének tanulmányozása során a szabályozásban résztvevő [specifikus géneket](#) is azonosították. (Tulajdonképpen ez a sejthalál típus az, ami miatt az egészséges szervezetben a sejtek nem szaporodnak tovább a szövethatároknál.) Ők a szervfejlődés és programozott sejthalál genetikai szabályozásának felfedezéséért 2002-ben [Nobel-díjat kaptak](#) [30, 31].

(A sejtpusztulás úgynevezett apoptotikus formáját programozott sejthalálnak is nevezik, mert a sejt saját maga dönti el, hogy nem akar többet részt venni az életfolyamatokban, „öngyilkos lesz”. Az apoptózis tulajdonképpen a természetes életműködés velejárója, mely nem jár immunválasszal.)

Az apoptózis, mint programozott sejthalál ismét megmozgatta a világ kutatóinak fantáziáját, és rövid időn belül nem volt olyan valamire való intézet, ahol ne foglalkoztak volna ezzel a témával. Hamarosan az is kiderült, hogy a kismennyiségű szabad gyök apoptózist, a nagymennyiségű pedig nekrozist okoz. Ismert az aponekrozis sejtpusztulás is.

A belga Christian de Duve fedezte fel és írta le először a lizoszómát még az 1950-es években. Kutatásai elismeréseként 1974-ben orvosi biológiai Nobel-díjat kapott. A lizoszómaközvetített autofág degradáción keresztül a lizoszóma emésztő enzimejei a lebontásra ítélt hibás, vagy funkcióját veszített, makromolekulákat, sejtorganellumokat emésztik. Az autofágia hozzá tartozik az életfolyamatokhoz. Az úgynevezett „housekeeping autophagy” (háztartási) a sejtfolyamatok egyensúlyát hivatott fenntartani. Az eukarióták sejtjeiben a citoplazma alkotóinak lebontása, a sejtek önemésztése energiát termelő folyamat. Az „induced autophagy” (késztetett) különböző károsító tényezők megjelenésére (stresszorokra), pl. aminosav megvonására, sugárzásra, különböző vegyszerek, mérgező kemikáliák stb. hatására indul be. Ha a károsító ágensek hosszú időn keresztül hatnak, úgy az a sejt pusztulásához vezet, melyben a szabadgyökös reakcióknak jelentős szerepe van [32].

Bár nem szabadgyök-kutató Avram Hershko professzor, aki Magyarországon született és családjával együtt 1950-ben Izraelben telepedett le, Irwin Rose és Aaron Ciechanover kutatókkal együtt 2004-ben Nobel-díjat kapott a sejtekben működő ubiquitin-proteaszóma mechnizmus felderítéséért, ami kapcsolatba hozható a szabadgyökös folyamatok miatt károsodott molekulák eltakarításával is, azaz kritikus szerepük van a sejtek homeosztázisának fenntartásában. Az ubiquitin-proteaszóma rendszer fehérjék lebontására specializálódott. Befolyással van a transzkripció, az apoptózis, a jelátvitel, a DNS hibajavítás, sejtosztódás és az immunválasz folyamataira [33,34].

A redox-homeosztázis

Különösen nagy jelentősége volt annak a felismerésnek is, hogy a szabad gyökök és antioxidánsok egyensúlya meghatározó a szöveti működés szempontjából, mivel az oxidatív stressz és az antioxidáns védekező mechanizmus egyaránt alapvető szerepet játszik az életfolyamatokban. Az elmúlt húsz évben a molekuláris biológiával foglalkozó kutatók egyre nagyobb figyelemmel fordultak a szabadgyök-kutatás felé, különösen az élettani vonatkozások érdekelték őket. Végül is a számtalan kutatás arra az eredményre vezetett, hogy az oxidatív stressz pleiotrop modulátornak tekinthető, mert számos extracelluláris és intracelluláris folyamatot vált ki, így részt vesz a ligand-receptor kölcsönhatásokban. Szekunder messengerként hat számos szignáltranszdukciós molekulára a kemotaktikus citokinek és a sejtfelszíni adhéziós fehérjék aktiválásakor. Ma már bizonyított, hogy a sejtciklus szabályozása függ az intracelluláris redoxi-állapottól, mert számos meghatározó lépés érzékenyen reagál az oxidatív stresszre és az antioxidánsokra egyaránt. A DNS-szintézis, a szelektív génkifejeződés, az enzimaktiválások és a sejtproliferáció szabályozása, valamint a programozott sejthalál egyaránt érintett a redoxi-szignálreakciókban [17,35].

Visszaulva Szent-Györgyi korai kutatási eredményeire, hogy a metil-glioxál és a glutation-SH antagonizmusa az élet hajtóereje, illetve, hogy a sejtosztódás nem képzelhető el az SH-csoport reakciói, és annak redoxi potenciálja nélkül, beigazolódott. (A metil-glioxál szerepét az élő szervezetben azzal magyarázták, hogy a fehérjéktől elektronokat von el, így ezeket a molekulákat félvezetőkké alakítja, „gyökösíti”, élőkké alakítja. A metil-glioxál a fehérje akceptor szennyeződése, mely az -NH₂ és -SH csoportokhoz képes kötődni. A metil-glioxál fékezi a sejtosztódást [36].

Az évek hosszú során felhalmozódó kutatási tapasztalatok egyértelműen igazolták, hogy a kontroll alól felszabaduló szabad gyökök koncentrációtól függően hozzájárulnak a sejtek életfunkcióinak megváltozásához, ezáltal kiváltják a sejtek apoptotikus vagy nekrotikus pusztulását vagy éppen a sejtek proliferációját.

Azt mondhatjuk, hogy az 1970-es évektől egyre nagyobb érdeklődés mutatkozott az élő szervezetekben lejátszódó szabadgyök-típusú reakciók megismerésére. A kutatások kiterjedtek csaknem az összes betegségre, és igazolást nyert, hogy a különböző szövetekre jellemző specifikus károsodások hátterében ott vannak a kontroll alól kikerült szabadgyökös reakciók. Így bizonyítást nyert jelentőségük a neurodegeneratív kórképekben, a gyulladáson alapuló folyamatokban, tüdő-, máj- pankréász-, vesekárosodásokban, a különböző tumorok kialakulásában stb. Igazolást nyert, hogy a szervezetben oxidatív károsodott molekulák bonyolult biokémia folyamatok eredményei.

A különböző tudományterületek, mint például a biokémia, az immunológia és a molekuláris biológia tudományos eredményeinek összevetése ma már egységesebb képet ad a szabadgyökös reakciók szerepéről a szervezet redox-homeosztázisában és a betegségek kialakulásában. Leszögezhető, hogy a szabad gyökök, akár fiziológias, akár patológias hatásukat tekintjük, a földi élet meghatározó elemei [11].

Antioxidánsok, tények és tévhitek

Felismerve, hogy a gyógynövényekben, gyümölcsökben és zöldségekben számos antioxidáns vegyület, illetve antioxidáns vitamin található világszerte megindultak a kutatások, és egyre-

másra születtek meg azok a közlemények, amelyek azt kívánták bizonyítani, hogy az antioxidánsokkal kivédhetők az oxidatív károsodások.

Az utóbbi évek kutatásai - a gyakran több ezer éves hagyományokra épülve - igazolták, a gyógynövények, gyümölcsök és zöldségek kedvező immunstimuláns, antioxidáns, anticarcinogén hatásait a primer és szekunder prevencióban. Azonban hamar rá kellett döbbeni arra, hogy az étkezési antioxidánsok ugyan nélkülözhetetlenek, de nem mindenhatóak, sőt túladagolásuk egyszerűen káros. Az ATBC- (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene), illetve CARET-vizsgálatok (Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial) egyértelműsítették, hogy az antioxidáns szupplementációk toxikusak, sőt e tanulmányok prooxidáns tulajdonságokról is beszámoltak. Később a metaanalízisek sem igazolták az antioxidáns-pótlás hatásosságát sem a primer, sem a szekunder prevencióban. Érdekes kísérleti tapasztalat volt, hogy nyáron, amikor egyébként is több növényi eredetű táplálék kerül fogyasztásra, az antioxidánsokban bővelkedő étrend-kiegészítők használata megnöveli a szervezet szabadgyök-szintjét, miközben visszaszorul a szervezet enzimatikus védekezése [37-40]. A nemzetközi szakirodalmi adatok sem támasztják alá a túlzott, rendszeres, esetenként nem étrendi eredetű antioxidáns szupplementáció kedvező élettani hatását. Az étrendi antioxidánsoknál is a mértékletesség a legfontosabb, amire példa a káposztafélék golyvát okozó hatása [41].

Az 1990-es években sokkoló volt az a felismerés, hogy a retinoidok ligand-aktivált transzkripciós folyamatokban vesznek részt. Később, az ezredforduló táján, pedig az E-vitamin molekuláris biológiai folyamatokban való részvételének megismerése, ill. a C-vitamin prooxidáns hatásának jelentősége a jelátvitelben, szintén megdöbbentő volt. Azóta számtalan antioxidáns tulajdonságú, főleg polifenolos vegyület hatását igazolták a jelátviteli folyamatokban [42].

A colonban lokalizált NOX1 szuperoxidantiont termelő oxidáz enzimkomplex a bélben található mikroorganizmusok elleni védelmet biztosítja [25]. A NOX izoformok expressziója megnő különböző tumorokban. Ezért megfontolandó a gyógynövénykivonatokkal történő rendszeres bélmosás, melyet egy időben indokolatlanul gyakran alkalmaztak.

A szabadgyök-kutatás magyar vonatkozásai - a Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság

E fejezetben a közlemény terjedelmi korlátai miatt csak a vezető kutatók munkásságának megemlítésére van lehetőség, elismerve a hazai szabadgyök-kutatással foglalkozó szakemberek nemzetközi szinten is kiváló teljesítményeit.

A szabadgyökös reakciók kutatása [Nobel-díjas](#) tudósaink, Szent-Györgyi Albert orvos, biokémikus (1937) és Hevesy György vegyész (1913) szellemiségének köszönhetően Magyarországon is már több évtizedes múltra tekint vissza. A korai elszigetelt kutatások, melyek a szegedi, pécsi, debreceni és budapesti egyetemeken folytak hamarosan egymásba kapcsolódtak. A szegedi József Attila Tudományegyetemen az orvos és vegyész diplomával rendelkező Matkovich Béla által vezetett kutatócsoport végezett úttörő munkát az oxidáció és a biológiai válaszreakciók tanulmányozásával. Az első nemzetközi publikációjuk a témakörből 1977-ben jelent meg Az általuk kidolgozott módszereket számos hazai és testvéregyetemi külföldi kutatócsoport évtizedeken keresztül alkalmazta.

Az első, említésre méltó hazai szabadgyökös eseményt, a szabadgyök-kutatási kerekasztal megbeszélést Szegeden 1978 októberében a Technika Házában rendezték meg

néhány kutató részvételével. A megbeszélésen többek között Matkovics Béla, Karmazsin László, Lakatos Lajos, Zsoldos Tibor, Szöllősiné Varga Ilona is részt vettek, képviselve Szeged, Debrecen és Pécs egyetemének szabadgyök-kutatással foglalkozó munkacsoportjait.

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Orvosi Biológiai Intézetében az 1980-as évektől Montskó Tibor és Zsoldos Tibor tanulmányozták a szabad gyökök károsító hatását szilikózisban. Ugyancsak ebben az időben kezdte meg szabadgyökös kutatásait az experimentális kardiológia területén Török Béla orvosprofesszor, tanszékvezető és a későbbi tanszékvezető professzor és MSZKT elnök, Róth Erzsébet orvos a pécsi Kísérletes Sebészeti Intézetben. A Róth professzornő vezette pécsi Sebészeti Oktató és Kutató Intézetben folyó, a kardiovaszkuláris betegségek terén végzett szabadgyökös kutatások évtizedeken át számos hazai és nemzetközi elismerésben részesültek. Munkatársával, köztük Lantos János docenssel az 1980-as évektől kezdve világviszonylatban is újdonságot hozó kutatásokat végeztek a szívizom ischaemia és reperfüzió területén. Kutatási eredményeik gyakorlati jelentősége ma már a betegség mellett realizálódik.

A Debrecenben működő kutatók közül meg kell említeni Karmazsin László neonatológus professzort és munkatársait, akik a koraszülöttek retrolentalis fibroplasia antioxidáns terápiáját vezették be a klinikán.

Antus Sándor vegyész mérnök, tanszékvezető professzor flavonoidkémiai kutatómunkája szorosan kapcsolódott Varga Zsuzsa klinikai kutatásaihoz.

A budapesti Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Kémiai Biokémiai Intézetében Horváth István vegyészprofesszor, tanszékvezető és munkatársai, többek között Tretter László orvos, később ugyanennek a tanszéknek igazgató egyetemi tanára végeztek szabadgyökös kutatásokat. A Tanszéken jelenleg is folynak szabadgyökös reakciókkal összefüggő neurobiokémia alapú kutatások, amelyek a mitokondriumok szerepét vizsgálják a reaktív oxigénszármazékok képzésében.

Az 1980-as évektől egyre jelentősebbé vált a klinikai kutatásokban is a szabadgyökös reakciók szerepének tisztázása. Budapesten a II. sz. Belgyógyászati Klinikán Fehér János orvosprofesszor, igazgató vezetésével megalakult Szabadgyök-Kutatócsoportban Blázovics Anna biokémikus (jelenleg egyetemi tanár) (máj- és bélbetegségek), Fehér Erzsébet professzor (immunhisztokémia), Somogyi Anikó (jelenleg egyetemi tanár) (diabetes mellitus), Lengyel Gabriella (vírushepatitiszek) és Vereckei András (cardiovaszkuláris betegségek), orvosok (jelenleg docensek) munkássága említhető meg.

Fehér János és Vereckei András 1985-ben megjelent „Szabadgyök-reakciók jelentősége az orvostudományban” (Biogal Gyógyszergyár 1985), majd a szerzőpáros és Csomós Géza professzor „Free radical reactions in medicine” (Springer-Verlag 1987) könyvei mind a mai napig használható összefoglaló munkák.

Az 1980-as évek végétől a korábban pécsi kutatócsoportba tartozó Horváth Tünde főorvos is bekapcsolódott a szabadgyökös kutatásokba a tatabányai Szent Borbála Kórházban végzett alkoholos májbetegség klinikai vizsgálataival, melyek a pécsi és budapesti munkacsoportokkal közös munka volt. 1994-ben Tatabányán „Oxidatív stressz és védő mechanizmusok krónikus májbetegségekben” címmel konferenciát szervezett.

1990-es évektől a Semmelweis Egyetem Gyógynövény és Drogismereti Intézetének több munkatársa is részt vett a gyógynövényekben található antioxidáns vegyületekkel kapcsolatos kutatásokban. Petri Gizella professzor, Kéry Ágnes, később c. egyetemi tanár és Lemberkovits Éva, később professzor, illetve Szőke Éva, aki Petri Gizella után az Intézet

professzora és igazgatója lett, szintén támogatta több Ph.D. hallgató természetes antioxidáns vegyületekkel kapcsolatos kutatásait. Ezek a kutatások szorosan kapcsolódtak a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika Biokémiai Kutatócsoportjának munkájához is.

Az 1990-években Gál Dezső professzor és munkatársai a MTA Központi Kémiai Kutatóintézetben a szövetekben képződő különböző oxigén szabad gyökök szintjének meghatározására fejlesztettek ki módszereket. A kutatócsoport fő témája fotoszenzibilizátorok vizsgálata, oxidációs folyamatok tanulmányozása és a fotodinamikus terápia kidolgozása volt. A szabadgyök-kutatással foglalkozó magyar kutatók kezdetben nem rendelkeztek önálló társasággal. A Magyar Szabadgyök Kutató Társaság (MSZKT) jogelődjének a Májkutató Alapítvány Szabad Gyök Kutatói Szekciójának voltak tagjai, majd a Society for Free Radical Research nemzetközi szervezetbe tagozódtak. Mindennek szellemi mozgatója és vezetője Fehér János volt.

A MSZKT 1999-ben a MOTESZ-hez csatlakozott. Megalakulása óta két évenként konferenciát és a közbeeső években egynapos munkaértekezleteket tart. Az MSZKT első elnöke, Fehér János 2007-ben adta át a vezetést Róth Erzsébet professzornak, aki 2013-ig töltötte be ezt a tisztséget. 2013-ban Blázovics Anna professzort választották meg elnöknek, miután a Társaság megalakulásának kezdetétől vezetőségi funkciót látott el, előbb 19 évig főtitkárként, majd 7 évig alelnökként vett részt a MSZKT munkájában.

Közel egy időben, a 90'-es évek elején alakultak sorra a hazai egyetemeken a Ph.D. programok is, így a vezető szabadgyök-kutatók is lehetőséget kaptak Ph.D. Iskolák alapítására. A Ph.D. programok szép hazai és nemzetközi elismeréseket hoztak.

A Debreceni Gyermekklinikán Karmazsin László orvosprofesszor, igazgató és munkatársai, közöttük Balla György és Balla József, akik később maguk is professzorok lettek, a Szegedi Gyermekklinikán Boda Domonkos orvosprofesszor, igazgató, Németh Ilona és Novák Zoltán orvosok, a Pécsi Tudományegyetemen

Mózsik Gyula orvosprofesszor, igazgató és Pár Alajos orvosprofesszor végeztek úttörő munkát a klinikai kutatások területén.

Mózsik professzor és klinikai kutatócsoportja a gasztrointesztinális citoprotekció területén érték el kimagasló eredményeket. Eredményeiket (Mózsik és mtsai.) az Akadémiai Kiadó gondozásában jelentették meg "Kapszaicinoidok" címen 2009-ben.

Az 1990-es évektől a Budapesti Állatorvostudományi Egyetemen Gaál Tibor állatorvos professzor tanszékvezető és munkatársai, köztük Vajdovich Péter későbbi tanszékvezető professzor kapcsolódtak be a kutatásokba. Az ezredfordulót követően az Állatorvostudományi Egyetemen folyó kutatásokhoz a MTA munkatársai, többek között Jakus Judit vegyész mérnök kutató is csatlakozott. Fotodinamikus terápiás eljárást dolgoztak ki a konvencionális kemoterápia helyett, mely módszer iránt az érdeklődés a mai napig jelentős.

A Szent István Egyetem Takarmányozástani Tanszékén Mézes Miklós, jelenleg tanszékvezető professzor, akadémikus és Erdélyi Márta, később docens vezetésével több évtizede folyik a szabadgyökös reakciók kutatása, mely kiterjedt többek között a glutation redox-rendszer működésének megismerésére, a szervezet antioxidáns rendszerét befolyásoló egyes tényezők kutatására, háziállatok takarmányozásával kapcsolatos technológiák korszerűsítésére. Különösen jelentősek szelénpótlással kapcsolatos kutatási eredményeik.

Az 1999-es évtől az MTA KKKI munkatársa, Szentmihályi Klára tudományos csoportvezető a fémion-homeosztázis és a szabadgyökös reakciók kapcsolatának kutatásával integrálódott a

Semmelweis Egyetemen működő kutatócsoportok tevékenységébe. Fébel Hedvig állatorvos, később a herceghalmi Állattenyésztési és Takarmányozási Kutatóintézet főigazgatóhelyettese, az intézmény professzora is csatlakozott a szabadgyökös kutatókhoz. Különösen jelentősek takarmányozás terén végzett kutatásai.

A 2000-es évek elején átszervezések miatt a többször nevet változtató Kertészeti Egyetem (Budapesti Corvinus Egyetem, ma pedig Szent István Egyetem) több kara is foglalkozott szabadgyökös kutatásokkal. Értékes munkák készültek a Genetika és Növénynevelés Tanszék, valamint az Alkalmazott Kémia Tanszék vezető kutatói, Stefanovits-Bányai Éva, jelenleg professzor, Hegedűs Attila, jelenleg professzor, a kar dékánja és Sárdi Éva c. egyetemi tanár vezetésével, akik több hazai kutatócsoporttal, így a Semmelweis Egyetemmel működő kutatókkal is soros kapcsolatot építettek ki.

Feltétlenül meg kell említeni a MTA Növényvédelmi Kutatóintézetében folyó több évtizedes kutatásokat is. Kiterjedt vizsgálatok történtek Király Zoltán agrármérnök, akadémikus és Barna Balázs biológusprofesszor vezetésével a növényi védekezési reakciók redoxi szabályozásának kutatása terén, valamint a szabad gyökök és az antioxidánsok növénykórokozó kölcsönhatásokban játszott szerepével kapcsolatban. Az Intézet munkatársai nem kapcsolódtak szorosan a MSZKT munkájához, de több alkalommal is részt vettek a konferenciákon.

A társaság 2007-ben Matkovics emlékéremet alapított tisztelegve néhai alapítója és egyben társelnöke emlékének. A díjat minden második évben, a MSZKT-ért végzett munka elismeréséért adják. 2007-ben Fehér János, 2009-ben Blázovics Anna, 2011-ben Szöllősiné Varga Ilona docens, 2013-ban Róth Erzsébet, 2015-ben posztumusz Varga Zsuzsa, 2017-ben Mézes Miklós kapta a kitüntetést. 2009-től Fehér János Emléklapot kapnak a sikeres kutatásokban résztvevő és előadást tartó fiatal kutatók, ösztönözve őket további sikeres munkára.

A MSZKT I. Kongresszusa, Pécsen, 2001 áprilisában Róth és Fehér szervezésben zajlott le. Tisztelve a hagyományokat, esett Pécsre a választás. 2002 szeptemberében az 1998-ban elhunyt Matkovics Béla professzor emlékére, születésének 75. évfordulóján a tudományos ülést Szöllősiné Varga Ilona szervezte Szegeden. A második MSZKT Kongresszusnak Sopron adott helyet 2003 szeptemberében. A szervezők, Fehér és Blázovics voltak. A MSZKT III. Kongresszusa 2005 októberében Debrecenben lett megtartva. Fehér János, Imre Sándor és Varga Zsuzsanna rendezésében. A MSZKT IV. Kongresszusát ismét Pécsen tartották 2007 októberében. A szervezők ebben az esetben Blázovics, Fehér, Róth és Lantos voltak. Az V. MSZKT Kongresszust Szöllősiné Varga Ilona rendezte meg Szegeden 2009 augusztusában. Mézes és Balláné voltak a MSZKT VI. Kongresszusának és egyben a MTA Mikroelem Munkabizottsága Tudományos Ülésének szervezői Gödöllőn, 2011. május végén. A MSZKT VII. Konferenciájának szervezését Varga Zsuzsa vállalta el, melyet 2013 augusztusában Debrecen tartottak. 2015-ben Lugasi Andrea, akkor tanszékvezető főiskolai tanár és Fébel Hedvig vállalta el a MSZKT konferencia megszervezését Budapesten.

Az MSZKT tagsága a konferenciák közötti időszakokban Munkaértekezleteket tartott, melynek szervezésében Fehér és Blázovics (2001., Budapest), Róth és Lantos (2002., Pécs), Szöllősiné Varga Ilona (2002., Szeged), Fehér, Blázovics és Szentmihályi (2004., 2006. Budapest), a MSZKT és MTA Mikroelem Munkabizottság Munkaértekezletét Blázovics, Szentmihályi és Lugasi rendezte (2008., Budapest).

A Magyar Haemorheológiai Társasággal, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társasággal együtt öt alkalommal tartott eddig közös kongresszust a MSZKT (2008., Balatonkenese, 2010., Pécs, 2012., 2014, 2016., Balatonkenese). A szervezésben Róth, Lantos és Blázovics vettek részt. A MSZKT és az MTA Mikroelem Munkabizottság Miniszimpóziumára Budapesten került sor 2010 szeptemberében. A szervezést Szentmihályi és Jakus vállalta el. Békési Gábor habilitált docens 2012-ben, Somogyi és Blázovics 2014-ben Budapesten, a Semmelweis Egyetemen rendezte a soron következő MSZKT munkaértekezleteket.

Az MSZKT konferenciákon meghívott előadók is részt vettek. Geiszt Miklós orvos, jelenleg egyetemi tanár volt az egyik meghívott, akinek tudományos érdeklődése szintén a reaktív oxigén származékok képződésével kapcsolatos. Geiszt Miklós kutatásai során azonosította a Nox enzimek korábban ismeretlen formáit és igazolta funkcióit. Balla György és Balla József orvosprofesszor testvérek szintén több alkalommal vettek részt az MSZKT konferenciákon. Balla György az MTA rendes tagja számos területen végzett kimagasló értékű kutatásokat, ezek közül is a neonatológia területét kell kiemelni, illetve a hemoxigenázzal kapcsolatos kutatásokat. Balla József pedig a kalcifikációs folyamatok molekuláris mechanizmusai témakörrel ismertette meg a társaságot. Góth László professzor, aki meghívott előadó volt két alkalommal is, nem tartozott szorosan a MSZKT-hoz, viszont katalázzal kapcsolatos munkái nemzetközileg is elismert eredményeket hoztak.

A 2015-ben a MSZKT rendezésében zajló „Oxidatív stressz és betegségek” konferencián meghívott előadó volt a Los Angelesben dolgozó Boros G. László professzor. Boros professzor és munkacsoportja (UCLA) egyik legjelentősebb felismerése, hogy az egészséges sejtekben megfelelően működő mitokondrium csökkentett deutériumtartalmú anyagcserevizet termel, melynek fontos szerepe van a sejtek normális működése szempontjából. Tudományos közleményük 2015-ben az év legjobb Springer publikáció „Best Article” díjat nyerte.

Az utóbbi két-három évben ismét fellángoltak a hazai kutatások. Az egyetemek, kutatóintézetek és főiskolai műhelyek számos területen folytatnak kutatásokat a humán- és állatgyógyászat teljes vertikumában, a növényélettan területén. Említésre méltó eredmények születtek Szegeden Tari Irma professzor vezetésével. Kiemelten foglalkoznak a molekuláris biológia, a jelátvitel szabadgyökös vonatkozásaival, az analitikai módszerek fejlesztésével, a fémek és a szabadgyökös folyamatok, valamint a transzmetilálás és a redox-homesztázis közötti kapcsolatok feltárásával. Úgy tűnik, a szabad gyökökkel való foglalkozás hazánkban ismét reneszánszát éli, amit fényesen bizonyít a 2013-ban megrendezett „Természetes eredetű hatóanyagok a modern orvoslásban” és 2014-ben megrendezett „Oxidatív stressz és betegségek” országos konferenciák, illetve a konferencia előadásainak könyv formájában történő megjelentetése [11, 43-52].

A hazai egyetemeken, így a Semmelweis Egyetemen is a szabadgyökös kutatásokkal foglalkozó Ph.D. hallgatók kimagasló eredményeket értek el. A nemzetközi és hazai szabadgyökös reakciókkal foglalkozó kutatók munkája várhatóan a jövőben is szép sikereket fog hozni.

Összefoglalás

A szerteágazó kutatások eredményei alapján elmondható, hogy ma már az orvostudomány területén is elismert, a szabad gyökök és az antioxidáns védekezés jelentősége a betegségek megelőzésében, illetve gyógyításában.

Annak ellenére, hogy rendkívül kívánatos lenne a betegek redox-homeosztázisának a meghatározása, mind a mai napig problematikus a szabadgyökös vizsgáló módszerek rutinlaboratóriumi alkalmazása, mert egyfelől a csupán csak egy módszerrel kapott eredmény semmitmondó, másfelől a kapott eredmények nehezen értelmezhetők, arról nem is beszélve, hogy a vizsgálatok nagyon költségesek [53,54].

Referenciák

- [1] Curie E.: Madam Curie. Gondolat Könyvkiadó, Budapest 1971.
- [2] Révai nagy lexikona, Babits Kiadó Szekszárd, 1995-1996.
- [3] Britannica Hungarica Nagylexikon, Kossúth Kiadó, 1994-2001.
- [4] Blázovics A., Fehér J.: Növényi alapú táplálkozás és gyógynövények szerepe a szervezet redox homeosztázisában. Komplementer Medicina, 3, 12-16, 2002.
- [5] Szent-Györgyi A.: 1941, In: Nagy I.Z.: Semiconduction of proteins as an attribute of the living state: the ideas of Albert Szent-Györgyi revisited in light of the recent knowledge regarding oxygen free radicals. Exp. Gerontol., 30, 327-335, 1995.
- [6] Coman D. R.: Cancer Res., 1944, 4, 625-629, In: Gervay J.: Szent-Györgyi Albert: Az élő anyag állapota. Gyorsuló idő, Magvető Kiadó, Budapest, 1983.
- [7] Pohl H.A., Gascoyne P.R., Szent-Györgyi A.: Electron spin resonance absorption of tissue constituents. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74, 1558-1560, 1977.
<https://doi.org/10.1073/pnas.74.4.1558>
- [8] Szent-Györgyi A.: The living state and cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 2844-2847, 1977. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.7.2844>
- [9] https://hu.wikipedia.org/wiki/Csernobili_atomkatasztr%C3%B3fa
- [10] https://hu.wikipedia.org/wiki/Fukusimai_atomer%C5%91m%C5%B1-baleset
- [11] Fehér J., Vereckei A.: A szabadgyök-reakciók jelentősége az orvostudományban. Medicina, Biogal, Budapest, 1985.
- [12] Azzam E.I., Jay-Gerin J.P., Pain D.: Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. Cancer Lett., 327, 48-60, 2012.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.12.012>
- [13] Nelson N.A., Kelly R.C., Johnson R.A.: Upjohn Co.: Prostaglandins and the arachidonic acid cascade. Special Report., C and EN, 1982. <https://doi.org/10.1002/chin.198302350>
- [14] Blázovics A., Fehér J.: Az oxidatív stressz és a máj, pp. 50-88, Hepatológia. Szerk.: Fehér J. Lengyel G., Medicina, 2001.
- [15] Misra H.P., Fridovich I.: The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. J. Biol. Chem., 247, 3170-3175, 1972.
- [16] Root R.K., Metcalf J.A.: H₂O₂ release from human granulocytes during phagocytosis. J. Clin. Invest., 60, 1266-1279, 1977. <https://doi.org/10.1172/jci108886>
- [17] Blázovics A.: MTA Doktora Pályázat Doktori Értekezés: A redox-homeosztázis változása és az antioxidánsok jelentősége máj- és bélbetegségekben, Budapest, 2005.

- [18] Blázovics A., Vereckei A., Cornides A., Fehér J.: The effect of (+) cyanidanol-3 on the Na^+K^+ -ATP-ase and Mg^{++} -ATP-ase activities of the rat brain in the presence and absence of ascorbic acid. *Acta Physiol. Hung.*, 73, 1, 9-14. 1989.
- [19] Lantos J.: Endogén adaptáció szabadgyökös vonásai. *Oxidatív stressz és betegségek*. Eds. Blázovics A., Mézes M., Róth E., Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft., ISBN 978-963-269-5000-6, 2015, pp.121-126.
- [20] <http://www.irodalmilap.net/?q=cikk/triptichon-13>
- [21] Blázovics A., Ambrus D., Mathiasz D, Vereckei A., Fehér J.: A CH 402 antioxidáns hatása patkányagy szubcelluláris frakciók Na^+K^+ -ATP-áz és Mg^{++} -ATP-áz aktivitásaira aszkorbinsav jelenlétében és hiányában. *Kísérletes Orvostudomány*, 38, 18-21, 1986.
- [22] Prónai L., Blázovics A., Horváth É.M., Láng I. Fehér J.: Superoxide scavenging activity of dihydroquinoline type derivatives (CH 402 and MTDQ-DA). *Free Rad. Res. Comms.*, 19, 287-296, 1993. <https://doi.org/10.3109/10715769309056517>
- [23] Róth E., Török B., Pollák Z., Temes G., Morvay G.: Myocardial protection by antioxidant during permanent and temporary coronary–occlusion in dogs. *Basic Res. Cardiol.*, 82, 335-345, 1987. https://doi.org/10.1007/978-3-662-11289-2_33
- [24] Klebanoff S., Foerder C.A., Eddy E.M., Shapiro B.: Metabolic similarities between fertilization and phagocytosis. Conservation of a peroxidatic mechanism. *J. Exp. Med.*, 149, 938-953, 1979.
- [25] Suh Y.A.H., Arnold R.S., Lassegue B. Shi J., Xu X., Sorescu D., Chung A.B., Griendling K.K., Lambeth JD.: Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1. *Nature*, 401, 79-82, 1999.
- [26] Vignais P.V.: The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism *Cell. Mol. Life Sci.*, 59, 1428-1459, 2002. <https://doi.org/10.1007/s00018-002-8520-9>
- [27] https://hu.wikipedia.org/wiki/Fiziol%C3%B3giai_%C3%A9s_orvostudom%C3%A1nyi_Nobel-d%C3%ADj
- [28] <http://www.unideb.hu/portal/node/6071>
- [29] Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R.: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer*. 26, 239-57, 1972. <https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>
- [30] Hengartner M. O., Ellis R. E., Horvitz, H. R. *Caenorhabditis elegans* gene *ced-9* protects cells from programmed cell death. *Nature*, 356, 494-499, 1992., <https://doi.org/10.1038/356494a0>
- [31] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2002/
- [32] De Duve C.: "Lysosomes revisited". *Eur. J. Biochem. / FEBS* 137, 391–397, 1983. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1983.tb07841.x>
- [33] Hershko A., Leshinsky E., Ganoth D., Heller H.: ATP-dependent degradation of ubiquitin-protein conjugates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 1619-1623, 1984. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.6.1619>
- [34] https://hu.wikipedia.org/wiki/Avram_Hersko
- [35] Blázovics A., *Oxidatív stressz biológiai rendszerekben*. Eds. Blázovics A., Mézes M., Róth E., Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft., ISBN 978-963-269-5000-6, 2015, pp. 9-16.

- [36] Gervay J.: Szent–Györgyi Albert: Az élő anyag állapota. Gyorsuló idő, Magvető Kiadó, Budapest, 1983.
- [37] [Omenn G.S.](#), [Goodman G.E.](#), [Thornquist M.D.](#), [Balmes J.](#), [Cullen M.R.](#), [Glass A.](#), [Keogh J.P.](#), [Meyskens F.L. Jr.](#), [Valanis B.](#), [Williams J.H. Jr.](#), [Barnhart S.](#), [Cherniack M.G.](#), [Brodkin C.A.](#), [Hammar S.](#): Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 88, 1550-1559, 1996.
<https://doi.org/10.1093/jnci/88.21.1550>
- [38] Rowe P.M. CARET and ATBC refine conclusions about beta-carotene. *LANCET*, 348, 1369-1369, 1996. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)65412-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)65412-8)
- [39] Blázovics A., Kovács Á., Székely E., Lugasi A.: A redox homeosztázis alakulása bélbetegségekben fekete retek tartalmú készítmény. *Lege Artis Medicinae*, 16, 234-240, 2006.
- [40] Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C.: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 297, 842-857, 2007.
<https://doi.org/10.1001/jama.297.8.842>
- [41] Lugasi A., Blázovics A., Lebovics V.K., Kocsis I., Kéry Á.: Beneficial health effect of black radish and in vivo experimental conditions, *Phytochemistry and Pharmacology Vol.2*. pp. 365-375 2002. SCI TECH Publishing LLC, Texas, USA
- [42] Blázovics A.: Redox homeostasis, bioactive agents and transduction therapy, *Curr. Signal Transduction Therapy*, 2, 226-239, 2007.
<https://doi.org/10.2174/157436207781745364>
- [43] Dézsi Cs.A., Szeness Á.: 100 év orvosi–élettani Nobel-díjasai, *Medicina*, 2001.
- [44] MSZKT rövid története (<http://www.szabadgyok.hu/tartalom/tarsasag-tortenete>)
- [45] Fehér J., Csomós G., Verckei A.: Free radical reactions in medicine. Springer Verlag, 1987. https://doi.org/10.1007/978-3-642-83104-1_4
- [46] Fehér J., Blázovics A., Matkovics B., Mézes M.: Role of Free Radicals in Biological Systems. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1992.
- [47] Mózsik Gy., Emerit I., Fehér J., Matkovics B., Vincze Á.: Oxygen free radical scavengers in the natural science. Akadémiai Kiadó, 1993.
- [48] Fehér J. Lengyel G.: Hepatológia, *Medicina*, 2001.
- [49] Mózsik Gy., Dömötör A., Past T., Vas V., Perjési P., Kuzma M., Blazics B., Szolcsányi J.: Capsaicinoids. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009.
- [50] Fehér J., Nakazawa H., Prónai L., Matsuzaki S.: Oxygen stress and tissue damage. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1994.
- [51] Blázovics A., Mézes M.: Természetes hatóanyagok a modern orvoslásban. Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft., 2014.
- [52] Blázovics A., Róth E., Mézes M.: Oxidatív stressz és betegségek. Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft., 2015.
- [53] Kocsis I., Pallai Zs., Fehér J., Blázovics A.: Az oxidatív károsodás monitorozásának lehetőségei, és a vizsgálatok klinikai vonatkozásai, *Orvosi Hetilap*, 144, 2315-2319, 2003.
- [54] Kocsis I., Blázovics A., Pallai Zs., Fehér J.: A szervezet redox-egyensúlyának vizsgálati módszerei, lehetséges szerepük a diagnosztikában, *Orvosi Hetilap*, 145, 761-767, 2004.