

ULOGA OKSIDACIJSKOG STRESA I ŽELJEZA U PATOFIZIOLOGIJI ROZACEJE

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND IRON IN PATHOPHYSIOLOGY OF ROSACEA

VESNA SREDOJA TIŠMA, MARIJA POLJAK-BLAŽI*

Deskriptori: Rozaceja – patofiziologija, krv, metabolizam; Feritini – metabolizam; Peroksidi – u krvi; Oksidacijski stres – fiziologija; Antioksidansi – metabolizam; Koža – patologija, metabolizam, učinci zračenja; Ultraljubičaste zrake

Sažetak. Rozaceja je česta bolest kože, nedovoljno razjašnjene etiologije. S obzirom na to da je dokazano da se bolest pogoršava izlaganjem UV svjetlu, cilj je ovog rada pojasniti ulogu oksidacijskog stresa potaknutog UV svjetlom i metabolizma željeza u patofiziologiji bolesti. Nedavno je u biopatima kože bolesnika s rozacejom utvrđen značajno veći broj feritin-pozitivnih stanica u usporedbi s kontrolnim uzorcima zdrave kože. Feritin značajno jače očituju stanice uznapredovalijeg stadija bolesti. Bolesnici s rozacejom imaju povišene vrijednosti koncentracije peroksida u serumu te snižen antioksidacijski potencijal u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika. Jače očitovanje feritina u biopatima kože, povećana koncentracija peroksida i snižen antioksidacijski kapacitet u serumu bolesnika s rozacejom, upućuju na ulogu oksidacijskog stresa i promijenjen metabolizam željeza u tih bolesnika. Više feritina u stanicama kože bolesnika s rozacejom objašnjava mehanizam pogoršanja bolesti prilikom izlaganja UV svjetlu, koje iz feritina oslobađa slobodno željezo, koje je ključni čimbenik u generiranju oksidacijskog stresa.

Descriptors: Rosacea – physiopathology, blood, metabolism; Ferritins – metabolism; Peroxides – blood; Oxidative stress – physiology; Antioxidants – metabolism; Skin – pathology, metabolism, radiation effects; Ultraviolet rays

Summary. Rosacea is a common skin disease of unknown etiology. The aim of the present paper is to explain the role of oxidative stress triggered by UV light and iron metabolism in the pathophysiology of rosacea. It was recently described that the number of ferritin positive cells was significantly higher in skin samples of rosacea patients compared to controls of healthy skin samples. The presence of ferritin was significantly higher in patients with the severe stage of disease. In addition, serum peroxide levels were significantly higher and serum total antioxidative potential levels were significantly lower in rosacea patients than in healthy controls. These results support the role of oxidative stress and affected metabolism of iron in etiology of rosacea. The higher presence of ferritin in skin cells of rosacea patients explains the exacerbation of symptoms by exposure to UV light, that releases ferritin free iron, which is fundamental in the generation of oxidative stress.

Liječ Vjesn 2011;133:288–291

Rozaceja je kronična upalna bolest kože. Karakterizirana je pojavom prolaznog ili trajnog crvenila, teleangiektazija, papula, pustula, edema i fimatoznih promjena.^{1,2}

U novijoj literaturi opisani su brojni mogući etiopatogenetski čimbenici: genski, vaskularni, mikrobn, ultraljubičasto svjetlo, poremećaj pilosebacealnog aparata, degeneracija dermalnog matriksa i oksidacijski stres. Ostali čimbenici koji se povezuju s pogoršanjem kliničke slike rozaceje jesu psihogeni, imunosni, hormonalni, ijtrogeni, nutritivni i klimatski čimbenici.^{1,3–9}

Iz navedenog proizlazi da je rozaceja bolest multifaktorske etiologije, a pojavljuje se u genski predisponiranih osoba nakon izloženosti različitim provokativnim čimbenicima.¹⁰

U radu će podrobnije biti opisana uloga oksidacijskog stresa u rozaceji. Oksidacijski je stres stanje (niz fizikalno-kemijskih reakcija) u stanici u kojem stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS-a) nadilazi mogućnost njihova učinkovitog uklanjanja.¹¹ Slobodni radikali u prisutnosti kisika mogu uzrokovati peroksidaciju lipida plazmatskih membrana i membrana staničnih organela i tako oštetiti endoplazmatsku mrežicu, mitohondrije i druge dijelove stanice.

Smatra se da »slobodno željezo« ima ključnu ulogu u oštećenju stanica slobodnim radikalima, osobito u uvjetima olakšanog otpuštanja željeza iz feritina koji je skladište željeza u stanici, ili u slučajevima prekomjerne produkcije superoksida, za vrijeme trajanja upalnih reakcija.¹² Naime, u patološkim stanjima željezo i superoksid u stalnom su međudjelovanju te svako od njih može povećati toksičnost drugoga. Preopterećenje željezom može pojačati učinke oštećenja koji nastaju zbog prekomjerne produkcije superoksida u brojnim akutnim i kroničnim upalnim reakcijama. Ova je opasnost manja u zdravom organizmu, jer zbog dobre metaboličke regulacije rijetko postoji znatnija koncentracija tzv. »slobodnog željeza«.¹²

* Poliklinički odjel za kožne i spolne bolesti, KB Dubrava, Zagreb (V. Sredoja Tišma, dr. med.), Laboratorij za oksidacijski stres, Zavod za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Zagreb (dr. sc. Marija Poljak-Blaži, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Poljak-Blaži, Laboratorij za oksidacijski stres, Zavod za molekularnu medicinu, Institut »Ruđer Bošković«, Bijenička 54, 10000 Zagreb, e-mail: marija@rudjer.irb.hr

Primljeno 16. rujna 2009., prihvaćeno 22. listopada 2010.

Oksidacijski stres i rozaceja

ROS se prema nekim autorima¹³ smatraju bitnim čimbenicima u patofiziologiji upalnog procesa rozaceje. Naime, za papulopustulozni oblik rozaceje karakterističan je histološki nalaz intrafolikularno smještenih neutrofila. Neutrofilu su upravo one stanice koje otpuštaju snažne upalne medijatore, uključujući i singletni kisik, koji kao vrlo agresivan pripadnik ROS-a uništava okolne stanice.¹⁴⁻¹⁷ Navedeni literaturni podaci upućuju da ROS, koje otpuštaju neutrofilu u papulopustuloznom obliku rozaceje, mogu direktno oštetiti folikule lica osoba s rozacejom.

Obrambeni mehanizmi organizma od toksičnog djelovanja ROS-a uključuju enzimatske obrambene mehanizme (superoksidne dismutaze, katalaze i glutatión peroksidaze) te neenzimatske obrambene mehanizme (glutatión, askorbinsku kiselinu ili vitamin C i α -tokoferol ili vitamin E). SOD je vrlo važan dio staničnog antioksidativnog potencijala živih stanica.⁴ Međutim izrazito jak oksidacijski stres, koji se primjerice pojavljuje kod prevelike izloženosti sunčevu svjetlu mogu potisnuti navedene obrambene mehanizme.¹³

U četiri objavljene *ex vivo* studije^{4,6,18,19} dokazana je uloga oksidacijskog stresa i poremećaja u antioksidacijskom sustavu u bolesnika s rozacejom.

Öztas i sur.⁴ u svojoj su studiji, koja je uključivala 19 bolesnika s različitim oblicima rozaceje (koji u posljednjih 6 mjeseci nisu primali nikakvu terapiju) i 17 zdravih kontrola, istraživali povezanost između aktivnosti superoksidne dismutaze (SOD od engl. superoxide dismutase) i razine malonaldehida (MDA od engl. malonyldialdehyde) s kliničkim manifestacijama rozaceje. Dokazana je statistički značajna razlika u aktivnosti SOD između blažih i težih oblika rozaceje, jednako kao i između rozaceje i zdravih kontrola. Dokazano je također da je u blažih oblika bolesti antioksidacijski sustav djelotvoran (aktivnost SOD bila je povišena, a razina MDA, najvažnijeg čimbenika lipidne peroksidacije ostala je nepromijenjena), dok kod težih oblika bolesti antioksidacijski sustav zakazuje (aktivnost SOD bila je snižena, uz posljedičnu povišenu razinu MDA).⁴ Budući da je razina MDA blisko povezana sa stupnjem lipidne peroksidacije, koja je posljedica oštećenja izazvanih ROS-om, u težih oblika bolesti može se očekivati veći stupanj lipidne peroksidacije i oštećenja koja se s njom dovode u svezu.

U studiji Baz i sur.⁶ proučavana je aktivnost ROS-a i antioksidacijskog statusa u plazmi bolesnika s rozacejom i njihova povezanost s infekcijom *H. pylori* (od lat. *Helicobacter pylori*). Rezultati upućuju da je rozaceja povezana sa stanjem oksidacijskog stresa, koje se očituje povišenom aktivnošću ROS-a i sniženjem antioksidacijskog potencijala (AOP od engl. antioxidant potential), bez obzira na seropozitivnost na *H. pylori*.

U radu Sredoja Tišma i sur.¹⁸ dokazano je da je u serumu bolesnika s rozacejom (n=20) koncentracija peroksida (koji je mjera sistemskoga oksidacijskog stresa) značajno povišena u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih dobrovoljaca (n=43).

Istim je ispitanicima određen i antioksidacijski potencijal u serumu. Bolesnici s rozacejom imali su statistički značajno niži antioksidacijski potencijal, izražen kao ekvivalent koncentracije mokraćne kiseline (mg/mL), u odnosu prema kontrolnoj skupini zdravih dobrovoljaca.¹⁸

Uloga oksidacijskog stresa, točnije produkata lipidne peroksidacije, superoksidne dismutaze i totalne antioksidativne aktivnosti u patogenezi rozaceje opisana je i u najnovijem radu Bitkina i sur.¹⁹

Oksidacijski stres izazvan UV svjetlom i utjecaj na zdravu kožu i na rozaceju

Koža je ciljni organ ROS-a^{4,6,20} koji potječu iz okoline (kisik i UV svjetlo), ali i iz same kože.⁴ Glavna komponenta sunčeva svjetla koja dovodi do težeg oksidacijskog stresa u stanicama interakcijom sa staničnim kromoforima jest UVA svjetlo (svjetlo valne duljine od 320 do 400 nm). UVA svjetlo iz sunčeva spektra aktivira protein CL 100, fosfataze, kolagenaze i katabolički enzim hema – hem oksigenazu 1.^{21,22} Singletni kisik i vodikov peroksid reaktivni su kisikovi radikali koji nakon izlaganja stanice UVA svjetlu izazivaju oštećenje u izloženom tkivu. Prema literaturnim podacima, nakon izlaganja ljudskih fibroblasta kože UVA svjetlu, mehanizmom proteolize feritina, u stanicama dolazi do trenutačnog otpuštanja slobodnog željeza.²³ Oštećenje lizosoma uzrokovano oksidacijskim stresom dovodi do degradacije feritina i posljedičnoga brzog otpuštanja potencijalno štetnog slobodnog željeza u citosol, što se smatra bitnim čimbenikom u oštećenju kože induciranom UVOM. Stabilizacija feritina može se postići ako se stanice nakon izlaganja UVA zrakama tretiraju inhibitorima lizosomskih proteaza.²³

Prema nekim istraživanjima sadržaj željeza u ljudskom epidermisu izloženom svjetlu tri je puta veći nego u dijelovima kože neizložene svjetlu.²³ Pokazano je da se izlaganjem fibroblasta kože UVA zrakama inducira nuklearni faktor kapa B (NF- κ B), koji je odlučujući čimbenik u aktivaciji gena. Egzogeno željezo također može pojačavati NF- κ B aktivaciju,²⁴ kao i željezo koje se oslobađa u koži nakon oksidacijskog stresa koji izaziva UVA zračenje.²⁵

Nakon izlaganja ljudske kože UVA zrakama razina feritina u fibroblastima dermalnog sloja i keratinocitima epidermalnog sloja raste. Epidermis je kritična meta djelovanja UV zračenja, ali srećom ima i dobar obrambeni antioksidacijski sustav.²¹ Glavna zaštita od štetnog djelovanja reaktivnih kisikovih radikala jesu antioksidansi.

UVB svjetlo manje je zastupljeno u sunčevu spektru, ali i ono može snižavati djelotvornost antioksidanta kao što su katalaza, glutatión reduktaza, α -tokoferol (vitamin E), ubikvinol, ubikvinon i glutatión. Posljedica sniženja ovih antioksidanata su direktna oštećenja posredovana ROS-om. Nakon izlaganja UVB svjetlu često je povišena razina lipidne peroksidacije, koja je siguran dokaz oksidacijskog stresa.²¹

Rozaceja pripada skupini bolesti kože koje se pogoršavaju izlaganjem UV svjetlu.^{3,13} Izloženost UVA i UVB zrakama rezultira poremećajem građe dermalnog izvanstaničnog matriksa i dovodi do određenih hipertrofičnih promjena u koži. Fimatozne promjene koje se pojavljuju u bolesnika s rozacejom smještene su upravo na mjestima maksimalne izloženosti UV svjetlu (nos, obrazi, čelo). Za vrijeme izloženosti UV svjetlu razina transformirajućeg faktora rasta beta-TGF- β (od engl. transforming growth factor beta) povišuje se pa je i to jedan od mogućih čimbenika u nastanku fimatoznih promjena.²⁶

Izlaganje UV svjetlu uzrokuje infiltraciju upalnih stanica, osobito neutrofila u kožu. Neutrofilu mogu otpustiti ROS, čije je otpuštanje potaknuto 20 minuta nakon izlaganja ljudske kože UV svjetlu. Otpuštanje ROS-a potaknuto je i UVA i UVB svjetlom, nakon apsorpcije UV zraka od strane endogenih kromofora. UV svjetlo oštećuje antioksidacijske enzime, pa je i zaštitni mehanizam od štetnog djelovanja ROS-a u takvoj koži manje djelotvoran nego u koži koja nije oštećena utjecajem UV svjetla. ROS su odgovorni i za signal transdukcije koji vodi do indukcije aktivatora proteina 1,

a posljedično tomu i povišenja metaloproteinaza matriksa i njihova štetnog djelovanja.²⁶

Uloga željeza i feritina u bolesnika s rozacejom

Željezo je jedan od esencijalnih elemenata u tragovima.²⁷ Ono ima sposobnost brzog primanja i otpuštanja elektrona i može u stanici biti prisutno u feri (Fe^{3+}) i fero (Fe^{2+}) obliku. Ova karakteristika čini ga korisnom fiziološkom komponentom u sastavu citokroma, molekula koje vežu kisik (npr. hemoglobina i mioglobina) i nekih enzima.¹²

Osim korisne uloge, željezo je zbog svojih oksido-redukcijskih svojstava i opasno, jer u suvišku slobodnog željeza u stanici dolazi do oksidacijskog stresa i oštećenja stanice.^{11,28}

Feritin je bjelančevina koja može vezati i do 4500 atoma željeza u obliku feri-oksida i prisutna je u svim stanicama sisavaca.²⁹ Feritin je protein koji može brzo skladištiti, ali i otpuštati željezo te ima dvojaku ulogu – štetnu ako je izvor željeza ili korisnu ako veže željezo te u tom slučaju ima ulogu učinkovitog antioksidansa.³⁰

Sredoja Tišma i sur.¹⁸ u svojoj su studiji, koja je uključivala 60 bolesnika s različitim oblicima rozaceje imunohistokemijskom analizom feritina u biopstatima kože bolesnika s rozacejom utvrdili značajno veći broj feritin-pozitivnih stanica u usporedbi s kontrolnim uzorcima zdrave kože. Zanimljivo je da su u biopstatima kože bolesnika s rozacejom feritin-pozitivne stanice nađene u 97% uzoraka, točnije u 58 od 60 ispitanika.¹⁸ Intenzitet imunohistokemijske reakcije očitovanja feritina ovisio je o stadiju bolesti. U uzorcima kože bolesnika s najblažim kliničkim oblikom bolesti (stalni eritem i teleangiektazije) manji broj (od 6 do 35%) stanica očituje feritin. U uzorcima kože bolesnika sa srednje teškim kliničkim oblikom bolesti (stalni eritem, teleangiektazije, papule i pustule) nađeno je više feritin-pozitivnih stanica (od 36 do 70%). Najviše feritin-pozitivnih stanica (od 71 do 100%) nađeno je u biopstatima kože bolesnika s najtežim kliničkim oblikom bolesti (stalni eritem, teleangiektazije, papule, pustule, noduli, plakovi, fima). Dakle, intenzitet očitovanja feritina bio je veći u bolesnika u težem kliničkom stadiju bolesti. Taj se nalaz može objasniti duljim trajanjem oksidacijskog stresa u bolesnika s težim kliničkim stupnjem bolesti. Naime, slobodno željezo koje otpušta feritin pojačava produkciju ROS-a, koji su štetni za stanicu. Međutim, uloga feritina u oštećenju stanica oksidacijskim stresom još je uvijek nejasna.³⁰ Degradacija feritina u ranoj fazi izlaganja stanice vanjskim uzročnicima oksidacijskog stresa dovodi do oslobađanja štetnog »slobodnog« željeza, kada feritin smatramo prooksidansom, jer potiče oksidacijski stres. U kasnijoj fazi uključuju se brojni molekularni mehanizmi, koji pospješuju obnovu sadržaja feritina (sinteze) koji veže slobodno željezo i na taj se način onemogućava njegova prooksidacijska uloga.³⁰ Oksidacijski stres u bolesnika s blažim oblicima rozaceje traje kraće te se još nisu uključili kompenzatorni molekularni mehanizmi za sintezu feritina, pa je u bolesnika s blažim stupnjem bolesti prisutan manji broj feritin-pozitivnih stanica. U bolesnika s težim oblicima rozaceje oksidacijski stres traje dulje te su se vjerojatno uključili kompenzatorni molekularni mehanizmi za sintezu feritina i zato u koži bolesnika s težim stupnjem bolesti ima veći broj feritin-pozitivnih stanica.

U normalnim fiziološkim uvjetima, pri neutralnom pH, feritin čvrsto veže željezo. U uvjetima sniženja pH (npr; za vrijeme upalne reakcije), feritin može lako otpuštati željezo.

Da bi se željezo otpustilo iz feritina, potrebno ga je reducirati iz Fe^{3+} oblika u Fe^{2+} oblik. Reducirani flavini, askorbat, cistein i superoksidni anion mogu pospješiti otpuštanje željeza iz feritina.³¹ Opisano je da u upalnoj reakciji, u papulopustuloznom obliku rozaceje, superoksidni anion koji stvaraju neutrofili može pridonijeti mobilizaciji željeza.³² Tomu u prilog govori histološki nalaz intrafolikularno smještenih neutrofila u papulopustuloznom obliku rozaceje.^{4,13}

Zaključak

U stanicama kože bolesnika s rozacejom utvrđena je veća količina feritina u odnosu prema zdravim ispitanicima.¹⁸ Upravo veća količina feritina u stanicama kože bolesnika s rozacejom moguće je objašnjenje za pogoršanje simptoma bolesti prilikom izlaganja UV svjetlu. Naime, UV svjetlo iz feritina oslobađa slobodno željezo, koje je ključno u stvaranju slobodnih kisikovih radikala, tj. lokalnog oksidacijskog stresa, čije su posljedice upalni procesi i oštećenje kože.

Povišena koncentracija peroksida i smanjen antioksidacijski potencijal u serumu bolesnika te zamijećene razlike između bolesnika s rozacejom i zdravih dobrovoljaca potvrđuju utemeljenu pretpostavku o ulozi sistemskog oksidacijskog stresa i smanjenoj funkciji obrambenog antioksidacijskog potencijala u bolesnika s rozacejom.^{4,6,13,18} Na temelju toga jasnije je zašto su u liječenju rozaceje vrlo učinkoviti lokalni i sistemski antibiotici (metronidazol, tetraciklini, azelaična kiselina), čiji se povoljan učinak kod ove bolesti ne pripisuje njihovu antibiotskom, nego protuupalnom i antioksidacijskom djelovanju.

Nedvojbeno je da bi u bolesnika s rozacejom trebalo obratiti pozornost na promjene metabolizma željeza (lokalne i sistemske) i nastaviti istraživanje uloge i učinka novih antioksidansa u smanjenju očitovanja i progresije bolesti.

LITERATURA

1. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology* 2005;210:100–8.
2. Wilkin J, Dahl M, Detmar M i sur. Standard classification of rosacea: Report of the National rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584–7.
3. Braun FO, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of the sebaceous gland. U: Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. izd. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2000, str. 1071–9.
4. Öztas MO, Balk M, Ögüs E, Bozkurt M, Ögüs IH, Özer N. The role of free oxygen radicals in the aethiopathogenesis of rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:188–192.
5. Landow K. Unraveling the mystery of rosacea. *Postgrad Med* 2002; 112:51–8.
6. Baz K, Burak Cimen MY, Kokturk A i sur. Plasma reactive oxygen species activity and antioxidant potential levels in rosacea patients: correlation with seropositivity to *Helicobacter pylori*. *Int J Dermatol* 2004; 43:494–7.
7. Yamasaki K, Gallo RLJ. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009;55(2):77–81.
8. Crawford GH, Pelle MT, James DJ. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:327–41.
9. Sredoja Tisma V, Basta-Juzbasić A, Dobrić I, Ljubojević S, Mokos ZB. Etiopathogenesis, classification, and current trends in treatment of rosacea. *Acta Dermatovenerol Croat* 2003;11(4):236–46.
10. Bamford JT. Rosacea: current thoughts on origin. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:199–206.
11. Puntarulo S. Iron, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med* 2005;26:299–312.
12. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother* 2001;55:333–9.
13. Jones D. Reactive Oxygen Species and Rosacea. *Cutis* 2004;74:17–20.
14. Zivkovic M, Poljak-Blaži M, Egger G, Borovic Sunjic S, Schaur RJ, Zarkovic N. Oxidative burst and anticancer activities of rat neutrophils. *Biofactors* 2005;23:1–8.

15. Zivkovic M, Poljak-Blaži M, Zarkovic K, Mihaljevic D, Schaur RJ, Zarkovic N. Oxidative burst of neutrophils against melanoma B16-F10. *Cancer Letters* 2006;246:100–8.
16. Poljak-Blaži M, Jaganjac M, Mustapic M, Pivac N, Muck-Seler D. Acute immunomodulatory effects of iron polyisomaltoate in rats. *Immunobiology* 2009;214:121–8.
17. Jaganjac M, Poljak-Blaži M, Kirac I, Borovic S, Schaur RJ, Zarkovic N. Granulocytes as effective anticancer agent in experimental solid tumor models. *Immunobiology* 2010. doi:10.1016/j.imbio.2010.01.002.
18. Sredoja Tisma V, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M i sur. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of rosacea patients. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:270–6.
19. Bitkina OA, Kopytova TV, Kontorshchikova KN, Bavrina AP. Oxidative stress level in patients with rosacea and a rationale for the therapeutic use of an ozone-oxygen mixture. *Klin Lab Diagn* 2010;4:13–6.
20. Guanlong H, Kutala VK, Kuppasamy P, Zweier JL. In vivo measurement and mapping of skin redox stress induced by ultraviolet light exposure. *Free Radic Biol Med* 2004;36:665–72.
21. Tyrrell RM. Oxidant, Antioxidant Status and Photocarcinogenesis: The Role of Gene Activation. *Photochem Photobiol* 1996;63:380–2.16.
22. Popović Hadžija M. Poljak-Blaži M: Presence of c-myc protein during matur UV-irradiation of ML cells. *Proceedings of the Croatian-Slovenian Meeting*. Zagreb: 1996, str. 137–41
23. Pourzand C, Watkin RD, Brown JE, Tyrrell RM. Ultraviolet A radiation induces immediate release of iron in human primary skin fibroblasts: The role of ferritin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(12):6751–6.
24. Bošnjak B, Katić M, Hrvačić B, Županović Ž, Poljak-Blaži M. Effect of ferric sorbitol citrate (FSC) administration on NF-κB in macrophages and spleen cells of rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2004;26:43–52.
25. Reelfs O, Tyrrell RM, Pourzand C. Ultraviolet A Radiation-Induced Immediate Iron Release Is a Key Modulator of the Activation of NF-κappa B in Human Skin Fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2004;122:1440–7.
26. Murphy G. Ultraviolet Light and Rosacea. *Cutis* 2004;74:13–16.
27. Williams RJP. Haem-proteins and oxygen. U: Jacobs A, Worwood M, ur. *Iron in biochemistry and medicine*. London: Academic Press; 1974, str. 183.
28. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Oštećenje stanice. U: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Osnove patologije*. 5. izdanje. Zagreb, Školska knjiga 1994, str.7–9.
29. Gerard B, Farman N, Raja K. Expression of H and L ferritin mRNA in mouse small intestine. *Exp Cell Res* 1996;228:8–13.
30. Cairo G, Tacchini L, Pogliaghi G, Anzon E, Tomasi A, Bernelli-Zazzera A. Induction of Ferritin Synthesis by Oxidative Stress. *J Biol Chem* 1995;270:700–3.
31. McCord JM. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med* 1985;312:159–163.
32. Biemond P, Van Eijk HG, Swaak AJG, Koster JF. Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes: possible mechanism in inflammation diseases. *J Clin Invest* 1984;74:1576–9.



Vijesti News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

»NATJEČAJ 2012.« za prijam novih članova u sljedeće Kolegije:

- Kolegij internističkih znanosti – 4 člana
- Kolegij kirurških znanosti – 3 člana

Prijava treba sadržavati:

- molbu kandidata
- kratak životopis
- fotokopiju diplome doktorata znanosti
- deset najboljih znanstvenih radova »In extenso« po izboru kandidata
- popis svih objavljenih stručnih i znanstvenih radova
(*priložiti potvrdu Središnje knjižnice Medicinskog fakulteta u Zagrebu o impact factoru i citiranosti*)
- Ispunjeni upitnik – www.amzh.hr (*Novosti*)

Kandidate mogu predlagati:

1. Kolegiji i Senat Akademije
2. Znanstvene ustanove iz područja medicine i srodnih grana biomedicine
3. Stručna društva učlanjena u Hrvatski liječnički zbor ili druga liječnička stručna i znanstvena društva

NAPOMENA: Svu potrebnu dokumentaciju molimo dostaviti u **tri** primjerka, jer u protivnom molbe neće biti razmatrane.

Natječaj je otvoren od 15. svibnja do 31. kolovoza 2011.

Prijave slati na adresu:

Akademija Medicinskih Znanosti Hrvatske
»za Natječaj 2012.«
Praška 2/III, 10000 Zagreb