

# Železo v organismu – nutný pomocník a skrytý nepřítel. Jaký význam mají nové poznatky o metabolismu železa pro klinika – editorial

**Editorial: Šimek M. Nové poznatky o metabolismu železa. Vnitř Lék 2005; 51(3): 345–353.**

J. Čermák

*Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ředitel prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.*

Železo představuje esenciální prvek nutný pro funkci všech tkání. Hraje klíčovou roli v oxidativním metabolismu buňky stejně jako při tvorbě DNA, a jeho nedostatek proto může mít pro buňku závažné důsledky. Na druhé straně, tzv. „volné“ železo v nízkomolekulární formě, jehož obsah stoupá v buňce při přetížení železem, může působit jako katalyzátor při tvorbě sloučenin obsahujících aktivní kyslík, zejména ve formě volných hydroxylových radikálů. Tyto látky mohou vést cestou peroxidativního štěpení lipidů k poškození řady buněčných struktur včetně DNA, a konečným výsledkem je zánik poškozené buňky [7]. Přehledný referát v tomto čísle časopisu [12] podrobně mapuje molekulární mechanismy regulace metabolismu železa v buňce, které brání akumulaci jeho potenciálně toxické formy. Jedná se zejména o modifikaci příjmu železa cestou regulace tvorby transferinového receptoru a ovlivnění syntézy feritinu, jenž umožňuje skladovat nadbytečné železo v buňce v netoxické formě [9]. Železo bylo prvním z esenciálních prvků, u něhož byl na

molekulární úrovni objasněn mechanismus regulace jeho příjmu a distribuce v buňce a současně ukázána klíčová role jeho vlastní nitrobuňkové hladiny v tomto procesu [2]. V poslední době se ukazuje, že na rozdíl od dřívějších pozorování popisujících velmi omezenou resorpci trojmocných sloučenin železa lze u některých středně stabilních trojmocných komplexů železa (např. u komplexu hydroxidu železa s polymaltózou) prokázat dobrou resorpci ze střevní sliznice s aktivním výdejem železa bílkovinám transportního systému pro železo [3].

Anémie z nedostatku železa je vůbec nejčastějším hematologickým onemocněním a její prevalence činí i ve vyspělých zemích u žen 15–20 %. Snížená hladina feritinu v séru a pokles saturace transferinu v séru jsou hlavními laboratorními metodami v diagnostice sideropenie. Spolu s vyšetřením hladiny cirkulujících transferinových receptorů v séru umožňují odlišit sideropenickou anémii od některých anémií s inefektivní erytropoézou a zejména v běžné praxi od anémie při chronic-

kém onemocnění (ACD). Tato anémie se může vyvinout v průběhu chronických infekcí, nádorů či autoimunních chorob. K rozvoji ACD přispívá řada mechanismů, nicméně základním patogenetickým momentem je reakce aktivovaného imunitního systému směřovaná k omezení nabídky železa invadujícím patogenům, pro něž představuje zásadní růstový faktor, a k udržení optimální hladiny železa pro cytotoxickou funkci efektorových buněk imunitního systému [13]. Snížená hladina železa v séru při normální saturaci transferinem, normální či zvýšená hladina feritinu a normální hladina cirkulujících transferinových receptorů jsou laboratorními známkami ACD. Pokles hladiny železa v séru je výsledkem jeho retence v monocyto-makrofágovém systému a do určité míry i snížené resorpce ze střeva. Ukazuje se, že tyto změny v homeostáze železa vznikají působením zvýšené sekrece některých cytokinů aktivovaným imunitním systémem na proteiny metabolismu železa. Byl prokázán stimulační účinek některých interleukinů (IL-1, IL-4, IL-10),

interferonu gama (IFN- $\gamma$ ) a tumor necrosis faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ) na syntézu feritinu, a inhibice tvorby transferinového receptoru IL-6 a IFN- $\gamma$ . Posledně jmenovaná látka též stimuluje příjem železa buňkou indukci exprese proteinu DMT-1 a současně tlumí jeho výdej inhibicí exprese ferroportinu. Nejnověji se ukazuje, že klíčovým mediátorem změn v metabolismu železa je u ACD zřejmě hepcidin, peptid blíže charakterizovaný v přehledném referátu o metabolismu železa [12]. Hepcidin tlumí resorpci železa z tenkého střeva a jeho uvolňování z monocyto-makrofágového systému, jeho tvorba v hepatocytech je stimulována působením IL-6 [5]. I když přesný mechanismus působení hepcidinu není zatím zcela objasněn, předpokládá se, že by mohl být oním dlouho hledaným klíčovým regulátorem metabolismu železa, koordinujícím funkci celé škály proteinů uplatňujících se v transportu železa a v jeho příjmu a výdeji buňkou tak, jak je detailně popsáno v následujícím referátu [12]. Bylo prokázáno, že hepcidin hraje zřejmě i důležitou roli při rozvoji přetížení železem u nemocných s dědičnou hemochromatózou způsobenou mutací tzv. HFE genu [5].

Toxické působení nadbytku železa v organizmu vede k poškození zejména jater, myokardu, kloubů a žláz s vnitřní sekrecí. U dědičné hemochromatózy vzniká přetížení železem v důsledku jeho patologicky zvýšené resorpce. V souvislosti s poznáním mechanismů uplatňujících se při vstřebávání železa a popsáním regulačních proteinů tohoto procesu [2,11,12] byl do značné míry objasněn i mechanismus vzniku dědičné hemochromatózy na molekulární úrovni [1]. Nejčastější příčinou hemochromatózy je mutace HFE genu lokalizovaného na 6. chromozomu se substitucí tyrozinu v pozici 282 cysteinem. Genový produkt, HFE protein, se uplatňuje v jemné regulaci hladiny železa v nízkomolekulární

formě zejména v časném enterocyty, ta je rozhodující pro aktivitu transportních proteinů železa ve zralých buňkách střevního epitelu [11]. HFE protein modifikuje hladinu nízkomolekulárního železa v buňce kompeticí s transferinem o vazbu na transferinový receptor. Jeho defektní funkce vede k nadbytku této formy železa v časném enterocyty a současně ke snížené hladině hepcidinu, jež je pravděpodobně zodpovědná za zvýšenou resorpci železa ve zralých enterocytech u nemocných s hemochromatózou [5]. Méně často je hemochromatóza způsobena mutací na 63. či 65. pozici HFE genu, vzácně pak mutací genu pro transferinový receptor 2, ferroportin 1, či mutací genu na 1. chromozomu (tzv. juvenilní hemochromatóza). Incidence nejčastějších forem dědičné hemochromatózy činí v naší populaci 3–8 postižených na 1 000 obyvatel. V základní diagnostice hemochromatózy a dalších stavů s přetížením železem se podobně jako v diagnostice sideropenie uplatňují saturace transferinem a hladina feritinu v séru. Hodnoty saturace transferinem nad 45–50 % u žen a nad 50–55 % u mužů a hladina feritinu v séru nad 250  $\mu\text{g/l}$  u žen a nad 300  $\mu\text{g/l}$  u mužů bez jiné vysvětlující příčiny by měly být signálem k indikaci molekulárně genetického vyšetření na přítomnost nejčastějších mutací způsobující dědičnou hemochromatózu [10]. V léčbě dědičné hemochromatózy hrají stále hlavní roli opakované venopunkce, jejichž cílem by mělo být udržovat hladinu feritinu v séru pod 50  $\mu\text{g/l}$ . Sekundární přetížení železem vzniká zejména u anémií s výraznou ineffektivní erytropoézou (např. talasémie) a u anémie v rámci myelodysplastického syndromu (MDS) [4]. Při opakovaném podávání transfuzí erytrocytů dochází k rozvoji orgánového přetížení železem se všemi negativními důsledky již po podání 50 transfúzních jednotek erytrocytů. Vzhledem k tomu, že

v patogenezi sekundárního přetížení železem se kromě transfuzí uplatňuje ve větší či menší míře i zvýšená resorpce ze střeva při ineffektivní erytropoéze, doporučuje se u těchto nemocných započít s chelatační léčbou již po 20 podaných transfúzních jednotkách erytrocytů. Ukazuje se, že podávání perorálního chelátoru deferipronu v dávce 5–6 g denně může efektivně nahradit léčbu desferioxaminem u talasemických nemocných bez výraznějších vedlejších účinků [8]. V současné době probíhají klinické studie hodnotící účinek perorálních chelátorů u nemocných s MDS a potransfúzním přetížením železem [6].

Závěrem možno shrnout, že detailní poznání mechanismů uplatňujících se v metabolismu železa může přispět i k rozvoji nových léčebných postupů v klinické medicíně. Podání rekombinantního hepcidinu či agonistů jeho účinku by mohlo mít význam v léčbě hemochromatózy, na druhé straně antagonisté hepcidinu by mohli hrát roli v kombinaci s erythropoetinem při léčbě anémie při chronickém onemocnění. Společné podávání několika chelatačních přípravků účinkujících na různé formy intracelulárně uloženého železa může přispět k efektivnější léčbě přetížení železem, podávání přípravků obsahujících středně stabilní komplexy železa může představovat alternativu k léčbě často hůře snášenými přípravky dvojmocného železa zejména u lehčího deficitu železa.

## Literatura

1. Ajioka RS, Kushner JP. Hereditary hemochromatosis. *Semin Hematol* 2002; 39(4): 235–241.
2. Andrews NC. A genetic view of iron homeostasis. *Semin Hematol* 2002; 39(4): 227–234.
3. Borbolla JR, Cicero RE, Dibildox MM et al. Polymaltózový železitý komplex vs síran železnatý při léčení anémie z nedostatku železa u kojenců. *Vox Pediatr* 2003; 5: 37–40.

4. Bottomley SS. Secondary iron overload. *Semin Hematol* 1998; 35(1): 77–86.
5. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102(3): 783–788.
6. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferoxamine in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003; 102(1): 17–24.
7. McCord JM. Iron, free radicals and oxidative injury. *Semin Hematol* 1998; 35(1): 5–12.
8. Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferoxamine for thalassemia major. *N Engl J Med* 1998; 339(7): 417–423.
9. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol* 1998; 35(1): 35–54.
10. Robson KJH, Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ et al. Diagnosis and management of haemochromatosis since the discovery of the HFE gene; a European experience. *Br J Haematol* 2000; 108(1): 31–39.
11. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000; 96(13): 1020–1027.
12. Šimek M. Nové poznatky o metabolismu železa. *Vnitř Lék* 2005; 51(3): 345–353.
13. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Reviews* 2002; 16(2): 87–96.

*prim. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.*

*www.uhkt.cz*

*e-mail: Jaroslav.Cermak@uhkt.cz*

*Doručeno do redakce: 30. 8. 2004*