

proteínmi železa (IRP – iron regulatory proteins) so signálnou dráhou elementu citlivého na železo (IRE – iron-responsive element).

Za normoxických podmienok sú HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  hydroxylované a degradované prostredníctvom rodiny prolylhydroxyláz (PHD). V prípade hypoxie však k hydroxylácii nedochádza a nedostatok kyslíka prostredníctvom HIF vedie k aktivácii exprese matriptázy-2, ktorá štiepi HJV z komplexu HFE/TfR2/HJV, čím sa zoslabuje signalizácia BMP-SMAD a transkripcia hepcidínu (10, 17).

## Patofyziológia anémie zápalu

Anémia zápalu je spôsobená 3 hlavnými patofyziologickými dráhami, ktoré pôsobia prostredníctvom mediátorov aktivovaného imunitného systému, a to reštrikciou železa, supresiou erytropoetickej aktivity a skrátením prežívania erytrocytov. Predpokladá sa, že účasť každej z týchto ciest závisí od základných príčin a charakteru zápalu, ako aj od genetickej výbavy a premorbidného stavu pacienta, vrátane už existujúcich zásob železa, erytropoetickej kapacity drene, citlivosti produkcie renálneho erytropoetínu na anémiu a hypoxiu a odolnosti erytrocytov voči poškodeniu (3).

## Reštrikcia železa

Systémová imunitná aktivácia vedie k zásadným zmenám v regulácii železa, čo vedie k reštrikcii železa v makrofágoch a k zníženej absorpcii železa z potravy. Výsledkom je hypoferémia, ako následok evolučnej stratégie reakcie na infekciu.

Imunitná aktivácia v reakcii na mikrobiálne molekuly, autoantigény alebo nádorové antigény stimuluje uvoľňovanie viacerých prozápalových cytokínov, ktoré menia systémový metabolizmus železa. Ako najdôležitejší sa javí interleukín-6 (IL-6), ktorý stimuluje expresiu HAMP v hepatocytoch, predovšetkým prostredníctvom JAK/STAT3 signálnej dráhy. Podmienkou aktivácie hepcidínu je funkčná signalizácia BMP-SMAD. Hepcidín moduluje svoje regulačné účinky väzbou na feroportín, čím spôsobuje jeho bunkovú internalizáciu a degradáciu (18). Cez feroportín zvýšené koncentrácie hepcidínu inhibujú absorpciu železa v dvanástniku a blokujú uvoľňovanie železa recyklovaného v makrofágoch zo starnúcich erytrocytov do plazmy, čo spôsobuje zníženie dodávky železa pre erytropoézu (3). Stimuláciu produkcie hepcidínu spôsobujú aj iné cytokíny (napr. IL-1, IL-22, aktivín B a ďalšie), ale ich špecifická patologická úloha je menej známa (19).

Okrem účinku IL-6 na hepcidín môžu priamo ovplyvňovať duodenálnu alebo makrofágovú homeostázu železa aj iné cytokíny, a to aj od hepcidínu nezávislého mechanizmu. Interferón gama (INF- $\gamma$ ), lipopolysacharid (LPS) a tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) zvyšujú expresiu DMT1 a znižujú FPN1 s následným zvýšeným vychytávaním železa a zníženým uvoľňovaním železa z pozápalových makrofágov retikuloendotelového systému. Prostredníctvom FPN1 je taktiež obmedzená aj črevná absorpcia železa (20). Cytokíny IL-1, IL-6, IL-10 alebo TNF- $\alpha$  podporujú prechod železa do makrofágov cez transferínový receptor (sprostredkovaná endocytóza), DMT1, prípadne aj prostredníctvom zvýšeného získavania železa laktoferínom a lipokalínom-2 (21). Súčasne IL-1 $\beta$ , IL-6, ale aj protizápalové cytokíny ako IL-4 a IL-13 a IL-10 rôznymi

mechanizmami zvyšujú vychytávanie železa viazaného na transferín a zvyšujú reguláciu syntézy zásobného feritínu (1, 9).

Okrem toho, lipopolysacharidy prostredníctvom Toll-like receptora 4 a produkcie interleukínu-6 indukujú cez dráhu BMP-SMAD expresiu hepcidínu makrofágmí, ktorá sa potom zacielfuje na FPN1 autokrinným spôsobom (22).

Všetky tieto skutočnosti vedú k erytropoéze s obmedzením železa a charakteristickým zmenám pri AI: hypoferémii a hyperferitinémii. Tieto účinky sú čiastočne kompenzované stimuláciou syntézy feroportínu v makrofágoch zadržaným železom a hémom, čo možno vysvetľuje, prečo AI len zriedka dosahuje závažnosť pozorovanú pri čistej anémii z nedostatku železa (3, 6).

## Zápalová supresia erytropoetickej aktivity

Okrem zníženej dostupnosti železa pre erytropoézu zápal tiež priamo zhoršuje erytropoézu tým, že znižuje produkciu a aktivitu EPO a potláča proliferáciu a diferenciaciu erytroidných progenitorových buniek.

Hladiny EPO sú napriek hypoxii a nízkym hladinám železa v sére u pacientov s AI pomerne nízke. Príčinou je priama inhibícia renálnej expisie EPO prostredníctvom IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  a TNF- $\alpha$  alebo narušená signalizácia sprostredkovaná EPO (1). To potláča stimuláciu EPO sprostredkovanú hypoxiou a vyvoláva oxidačný stres, čím poškodzuje bunky epitelu obličiek produkujúce EPO (23). Znížený signál môže byť tiež spojený s nedostatkom erytroidného železa, ktoré ovplyvňuje citlivosť transferínového receptora 2 v erytroidných bunkách, čo vedie k dysregulácii Scribble (receptorového kontrolného prvku) a zníženej expisie EpoR (24). Fyziologicky EPO a hypoxia pôsobiace na podporu zvýšeného prísunu železa počas zosilnenej erytropoézy inhibujú expresiu HAMP indukciu hypoxiou indukovateľného faktora 1, erytroferónu, matriptázy-2 alebo rastového diferenciačného faktora-15. Avšak znížená dostupnosť a aktivita EPO pri AI negatívne ovplyvňuje indukciu týchto blokátorov, čím sa zhoršuje hepcidínom sprostredkovaná limitácia erytroidného železa (6, 25) a prostredníctvom začarovaného kruhu sa zhoršuje signalizácia Epo cez Scribble (Obrázok 2). Okrem toho sa rôzne zápalové mediátory (hlavne INF- $\gamma$ ) priamo zameriavajú na erytroidné bunky a indukujú apoptózu prostredníctvom ceramidových alebo radikálových dráh (1).

## Skrátenie prežívania erytrocytov

U pacientov so zápalovou anémiou sa trvalo dokazuje mierny pokles prežívania erytrocytov na približne 90 dní (3, 6). Skrátené prežívanie sa pozoruje aj u pacientov bez anémie, takže pokles hemoglobínu sa rozvinie len vtedy, ak je narušená erytropoetická kompenzácia. Heterogenita základných ochorení pri zápalovej anémii spôsobuje, že k zvýšenej deštrukcii erytrocytov prispieva viacero faktorov, vrátane aktivácie makrofágov (zmena prahu rozpoznávania starnutia erytrocytov) a vystavenia erytrocytov zápalovému poškodeniu. INF- $\gamma$  a TNF- $\alpha$  podporujú degradáciu a fagocytózu erytrocytov, čím znižujú prežívanie erytrocytov (26). Okrem toho sa ukázalo, že zápal indukuje remodeláciu lipidov erytrocytovej membrány a oxidačné poškodenie erytrocytov, čo taktiež vedie k zhoršenej funkcii erytrocytov a skrátenému prežívaniu (27).