

Železo – přítel, či nepřítel člověka?

doc. MUDr. Radana Neuwirtová, CSc.¹, prof. MUDr. Přemysl Poňka, Ph.D.²

¹I. interní klinika VFN Praha

²Dept. of Physiology and Medicine, McGill University, Montreal

V článku uvádíme některé novější poznatky týkající se patofyziologie železa a jeho významu v klinických syndromech spojených s hromaděním Fe v organismu.

Klíčová slova: transport a skladování Fe, kyslíkové radikály, hepcidin, anémie chronických chorob, hemochromatózy, sideroblastická anémie.

Iron – friend or foe of the men?

In the review article new findings in pathophysiology of iron and in iron overload diseases are presented. Iron may play a role either as a friend or a foe of the men.

Key words: Fe – transport and storage, toxic oxygen radicals, hepcidin, anemia of chronic diseases, haemochromatoses, sideroblastic anemia.

Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 366–368

Dosud se nejvíce pozornosti kliniků věnovalo stavům způsobeným nedostatkem Fe. Poznávání nových proteinů v transportu a skladování Fe nám umožnilo lépe porozumět stavům spojeným s hromaděním Fe v organismu.

Proč je železo přítel člověka? Železo je nezbytný kov pro organismus, uplatňující se v širokém spektru základních biologických funkcí, ke kterým patří transport kyslíku (hemoglobinem), přenos elektronů, různé oxidační a redukční reakce i syntéza DNA. Železo v podobě hemu je součástí enzymů, které mají důležité regulační funkce. Bílkoviny obsahující železo se též uplatňují v metabolismu kolagenu.

Proč může být železo nepřítel člověka? Chemické vlastnosti železa, které jsou důležité pro nesčetné biochemické reakce, mohou však být pro organismus nebezpečné. Při fyziologické koncentraci kyslíku a při pH 7,4 železo rychle oxiduje a precipituje ve formě nerozpustného hydroxidu železa. Železo však v sobě skrývá závažnější nebezpečí, a to je jeho schopnost katalyzovat tvorbu toxických radikálů kyslíku podle známé Fentonovy reakce (1). V průběhu evoluce proto organismy vyvinuly bílkoviny, které jim umožňují získávat, přenášet a skladovat železo v rozpustných a netoxických formách. Mezi nejznámější patří transferin, transferinový receptor a feritin. V poslední době badatelé identifikovali velkou řadu nových genů, jejichž produkty hrají důležitou úlohu v metabolismu a transportu železa (tabulka 1) (2, 3, 4).

Zdravý lidský **organismus obsahuje asi 4 g železa**, většina je přítomna v erytrocytech (tabulka 2) (2). Železo je přenášeno plazmatickým glykoproteinem transferinem, obsahujícím 3 mg Fe, ale denní obrat tohoto železa je

30 mg, z čehož asi 25 mg je využito pro syntézu hemoglobinu. Saturace transferinu je zhruba 30%. U pacientů s přetížením železem může být transferin zcela saturován a plazma pak obsahuje železo, které není vázáno na tuto bílkovinu. Tato forma železa je pravděpodobně hlavním patogenetickým faktorem u nemocí spojených se získaným nebo vrozeným přetížením železem, je ale i cílem pro léky typu chelátorů Fe.

Pohyb Fe při resorpci v tenkém střevě (nejvíce v duodenu) a pohyb Fe v makrofágu se daří mapovat díky objevu dalších proteinů, participujících na tomto procesu (tabulka 1). Resorpci nehemového Fe z potravy reguluje jako hlavní rozhodčí hepcidin (5). Samostatnou cestu železa enterocytem má hemové Fe. Zmapovaný je pohyb Fe v makrofágu, který katabolizuje hemoglobin, resp. hem, a takto získané Fe je pak reutilizováno erytroidními buňkami.

Tabulka 1. Proteiny účastnící se metabolismu železa

Transferin	transportuje Fe mezi absorpcí, zásobami a utilizací Fe, váže vysoce specificky 2 atomy trojmocného Fe, vazebnost železa závisí na pH, pH ↓ uvolňuje Fe
Transferinový receptor	transmembránový glykoprotein, syntéza je stimulována ↓ Fe, je exprimovaný na všech buňkách, nejvíce na erytroidních, placenty a dělících se buňkách
Feritin	přítomný ve všech buňkách jako apoferitin, má 2 podjednotky: H-haevy, L-light, váže až 4 500 atomů Fe, skladuje zásobní Fe, plazmatický feritin reflektuje velikost zásob Fe, zatím není známý mechanismus uvolňování Fe z feritinu
Mitochondriální feritin	skladuje Fe v mitochondriích, jeho gen neobsahuje introny, váže železo v mitochondriích u myelodysplastického syndromu typu sideroblastické anémie
Ferochelatóza	v mitochondriích inzerce Fe do protoporphyrinu → hemu
Frataxin	angažovaný v exportu Fe z mitochondrií
Duodenální cytochrom b (Dctyb)	funkce reduktázy trojmocného Fe na membráně enterocyty
DMT1	divalent metal transporter 1 transportuje železo v různých buňkách
Ferroportin	transportuje dvojmocné Fe přes membránu enterocytů a makrofágů, regulován hepcidinem, exportuje Fe z těchto buněk a předává transferin
Hefestin	membránový homolog ceruloplasinu na enterocyty, spolupráce s ferroportinem
Ceruloplazmin	obsahuje 6 atomů mědi, syntetizován v hepatocytech, úloha v mobilizaci Fe z makrofágů
Hepcidin	peptid o 25 aminokyselinách, tvoří se v hepatocytech, nejdůležitější faktor v homeostáze Fe, ovlivňuje vstřebávání Fe enterocyty a uvolňování Fe z makrofágů
HFE	kooperace s hepcidinem, váže transferinový receptor, mutace genu HFE vede k hereditární hemochromatóze
Hemojuvelin	kooperuje s hepcidinem, mutace genu → závažná forma hemochromatózy
BMP 6	bone morfogenetic protein, spolu s hemojuvelinem a faktorem SMAD je součástí signální cesty hepcidinu

Tabulka 2. Obsah železa

Potrava	Organismus	
10–20 mg Fe/den resorpce Fe 1–2 mg	Fe v hemoglobinu	2000 mg
	zásobní Fe	1000 mg
	Fe v myoglobinu	130 mg
	labilní pool Fe	80 mg
	Fe v jiných tkáních	8 mg
	transportní Fe	3 mg

Klíčovou úlohu v regulaci metabolismu železa hraje nedávno (v r. 2001) objevený hormon **hepcidin** (5, 6, 7). Savci nemají žádný účinný mechanismus, jak vyloučit nadbytečné železo, takže obsah železa v těle je regulován absorpcí železa v duodenu. V resorpci Fe z potravy má rozhodující úlohu hepcidin. Hecpidin blokuje uvolňování železa z enterocytů a též z makrofágů tím, že se váže na ferroportin (známý exportér železa) a indukuje jeho internalizaci a degradaci v lysosomech (4). Pokud nedojde při zvyšujících se zásobách železa k výraznému omezení jeho střevní absorpce, dochází k hromadění železa v játrech, v srdci, v endokrinních orgánech, v pankreatu a v kůži. Tak je tomu u hereditární hemochromatózy. Hecpidin je 25-aminokyselinový peptid, produkován hepatocyty (tabulka 1). Zvýšený příjem železa v dietě nebo parenterální podání železa indukuje zvýšenou syntézu hepcidinu v játrech. V krvi je hepcidin vázán na α-2-makroglobulin (8). Hecpidin se prokazuje v moči a teprve nedávno se podařilo Ganzovi vypracovat imunoesej pro hepcidin v séru, ač jde o malou a málo antigenní molekulu (9). Produkce hepcidinu je regulována třemi způsoby:

- 1. Celkovým obsahem Fe v organismu; při zvýšeném obsahu Fe se hepcidin více tvoří.
- 2. Hypoxie a aktivace erythropoézy naopak vede ke snížení produkce hepcidinu (patrně zprostředkovaně faktorem GDF15 a TWSG1) (10, 11).
- 3. Jeho produkce je stimulována při chronických zánětlivých procesech. Patří k antimikrobiálním peptidům, ale jen s nízkou antimikrobiální aktivitou.

Zvýšení sekrece hepcidinu z hepatocytů zprostředkuje hemojuvelin (určuje na membráně hepatocytu, který vychytá z krve BMP6 (bone morphogenetic peptid 6), uvnitř buňky se aktivuje fosforylační kaskáda, dochází k fosforylaci proteinu SMAD4, vznikne signál pro syntézu mRNA pro hepcidin (Krijt – ústní sdělení).

Objev hepcidinu nám pomohl vysvětlit patogenezi **anémie u chronických chorob** (ACD – anemia of chronic diseases) (12, 13). Už

v šedesátých letech Finch, jeden z nejvýznamnějších badatelů v metabolismu Fe tehdejších let, popsal fylogeneticky starou obrannou reakci zadržení Fe při napadení organismu nepřítelem, jako jsou např. mikrobi. Smysl takové reakce je neposkytnout mikrobům Fe, které by mohly využít jako svůj růstový faktor. Takto reagují živočišné už počínaje amoebou na napadení nepřítelem, např. bakteriemi. Podobně je možno si představit nádorovou buňku jako nepřátelského invadora a snahu makroorganismu neposkytnout jí Fe pro její metabolismus. U nižších organismů je Fe zablokováno na určité bílkovinné struktuře, u vyšších živočichů ve specializovaných buňkách, v makrofázích. Finch geniálně koncipoval tuto obrannou reakci organismů, ale teprve v posledních letech jsme alespoň z větší části poznali její mechanismus díky objevení hepcidinu a popsání jeho funkce. Je to výše zmíněný třetí mechanismus ovlivňující produkci hepcidinu, tj. zvýšení produkce hepcidinu při zánětech. Lze předpokládat, že k podobné reakci hepcidinu na mikrobiální zánět dochází při „zánětlivých“ procesech autoimunního původu (systémové choroby) a při maligních nádorech. Původně hepcidin patřil k antimikrobiálním peptidům, slabou aktivitu antimikrobiálního peptidu si ještě zachovává, ale jeho zvýšená syntéza v uvedených chorobných stavech je především zprostředkována tumor necrosis faktorem (TNF) a interleukinem 6 (13), cytokiny produkovány při zánětech a maligních nádorech. U uvedených chronických chorob hepcidin sníží vstřebávání Fe v tenkém střevě a zablokuje uvolňování Fe v makrofázích. Tento proces připomíná Finchem výše popsanou obrannou reakci s cílem zabránit různým škůdcům využít Fe pro svou virulenci.

Fe zadržené v makrofázích nemůže být reutilizováno pro novotvorbu erytrocytů. Vzniká tak soubor příznaků, které nalézáme u anémie chronických chorob: normo- nebo mikrocytární anémie, nízké sérové Fe, tedy zdánlivě známky anémie z nedostatku Fe, ale feritin je zvýšený, je zvýšená saturace transferinu a snížení transferinových receptorů. Při delším trvání tohoto patologického stavu najdeme i více barvitelného Fe ve dřeni (hemosiderin ve dřevných makrofázích). Většinou nacházíme snížení syntézy erythropoetinu (14), což využíváme v terapii ACD. V terapii samozřejmě je hlavním cílem vyléčit základní onemocnění. Zlepšení anémie docílíme podáváním erythropoetinu spolu s malými dávkami Fe.

Další kapitola se týká **chorobných stavů spojených s hromaděním železa**. Poznání nových faktorů, ovlivňujících resorpci a transport

Fe, umožňuje přesnější **klasifikaci hemochromatóz** v současnosti (tabulka 3). Jde o dědičné choroby o různé frekvenci výskytu a o různé závažné prognóze (2, 15, 16).

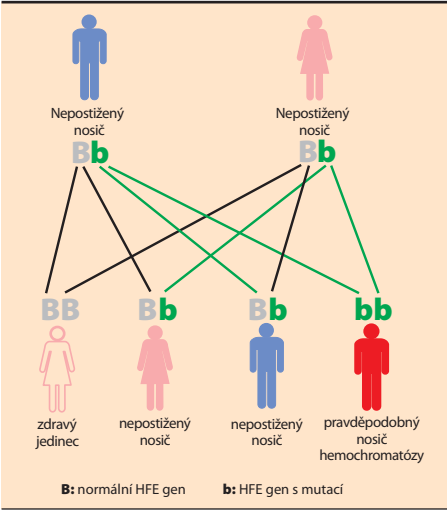
Nejčastější je klasická HH (hereditární hemochromatóza) – tzv. typ 1. Je asociovaná s mutací genu HFE. Tvoří 90 % všech hemochromatóz u dospělých osob. Vyznačuje se autosomálně recesivní dědičností (obrázek 1). Ze tří mutací HFE genu je nejčastější C282Y mutace.

Klasická HH je nejčastější u kavkazské rasy (převážně u Evropanů), a to v incidenci 1 na 200 až 400 jedinců. Klinická penetrance je však nízká. U symptomatických pacientů mezi **příznaky hemochromatózy** patří nejasná hepatopatie s mírně zvýšenými jaterními testy, může být hepatomegalie. Může se vyvinout diabetes 2. typu, kardiomyopatie, známky sexuální dysfunkce, hyperpigmentace kůže, nežádka trpí pacienti artropatiemi. Z parametrů metabolismu železa nacházíme zvýšený feritin, snížené transferinové receptory, zvýšenou saturaci transferinu. Ze čtyř typů hemochromatóz má nejzávažnější klinický obraz a následky přetížení železem juvenilní hemochromatóza (typ 2).

Pokud je třeba nemocné s hemochromatózou **léčit**, pak často vystačíme s venepunkcemi nebo erythrocytaferézou. Nejnověji je možno u závažnějších případů kombinovat tuto terapii s chelátory železa.

Sekundární sideróza se nejčastěji vyvíjí u anemických nemocných, kteří vyžadují **dlouhodobou substituci transfuzemi**. Jde o pacienty s anémií při získaných onemocněních, jako je myelodysplastický syndrom (17, 18), aplastická anémie, myelofibróza nebo vzácnější paroxysmální noční hemoglobinurie. Na transfuzích jsou dále závislí pacienti s anémiemi na podkladě vrozených onemocnění jako talase-

Obrázek 1. Autosomálně recesivní dědičnost hemochromatózy



Tabulka 3. Klasifikace hemochromatóz a sideróz

Skupina chorob z hromadění železa	Onemocnění	Mutace genu
Hereditární hemochromatózy (HH)	klasická HH – typ 1	HFE
	juvenilní H – typ 2	hemojuvelin
	defekt TfR2 – typ 3	hepcidin
	defekt ferroportinu – typ 4	TfR2
	neonatální H	ferroportin
Sekundární hemosiderózy (získané)	při inefektivní erytropoéze	?
	potransfuzní hemosideróza	—
TfR – transferinový receptor		

mie, sideroblastická anémie u chlapců a další. U sekundárních hemosideróz může dojít k postižení srdce, jater, méně často endokrinních orgánů. U těchto na transfuzích dependentních nemocných je **chelatační léčba** jedinou možností, jak je zbavit nadměrného množství železa (16, 19).

Donedávna jsme byli odkázáni pouze na parenterální přívod deferoxaminu (Desferal). Aby byla terapie Desferalem účinná, musel pacient dostávat lék v dlouhodobé subkutánní infuzi, většinou po dobu 12 hodin v průběhu noci. Pro pacienta to znamenalo značný diskomfort. Navíc se v místě vpichu často tvořily infiltráty. Velký pokrok proto v chelatační terapii znamená syntéza perorálních chelátorů deferipron (Ferriprox), a zejména nejúčinnější a lépe tolerovaný deferasirox (Exjade) (20).

Jen stručně se zmíníme o nové indikaci chelátorů Fe u pacientů **před transplantací**. První klinické práce svědčí pro příznivý efekt, který lze vysvětlit různým způsobem, a to jak nižší tvorbou kyslíkových radikálů, tak i reakcí připomínající menší nabídku Fe pro infekční agens při event. infekčních komplikacích v posttransplantační fázi (19).

Nakonec se jen stručně zmíníme o **sideroblastické anémii**, jejíž nejčastější formou vedle vzácných kongenitálních sideroblastic-

kých anémií je sideroblastická anémie, podtyp myelodysplastického syndromu. U této anémie nacházíme ve dřeni věnečkové sideroblasty (obrázek 2). Jsou to červené zárodečné buňky – erytroblasty, které obsahují depozita Fe v mitochondriích, které jsou u erytroblastů lokalizovány kolem jádra, proto název věnečkové sideroblasty (v angličtině ring-cells). Nedávno byl objeven nosič, na kterém je vázáno Fe v mitochondriích. Jde o **odlišný feritin**, jehož gen obsahuje jen introny (21, 22). Hromadění Fe na tomto feritinu vede postupně k dysrupci mitochondrie a zániku celé buňky a vývoji různé těžké anémie. Kauzální terapie není známá. Pokud je pacient dependentní na transfuzích, je vhodné zahájit terapii chelátory Fe. Také mutovaný frataxin přispívá k hromadění železa v mitochondriích (tabulka 1) (23). U vrozené sideroblastické anémie byla nejnověji identifikována mutace **genu ABCB7** pro protein, který uvolňuje Fe z mitochondrií do plazmy. Boulwoodová, a spol. recentně ukázala, že u získané sideroblastické anémie, podtypu myelodysplastického syndromu, je snižená exprese tohoto genu (24). V obou případech se hromadí Fe v mitochondriích kolem jádra.

Závěr

Je pozoruhodné, jak zdánlivě probádaná oblast, jakou je metabolismus a transport Fe v organismu, se ukazuje dle nových objevů jako velmi komplikovaný systém, který vyvinula příroda kolem tohoto pro život nezbytného prvku. Přitom naše dosavadní znalosti určitě nejsou konečné; bezprostředně lze např. očekávat nové zajímavé poznatky o významu Fe a hepcidinu u chorobných stavů, které primárně nesouvisí s poruchou železa, jako jsou jaterní choroby, abúzus alkoholu, renální insuficience, ale i obezita nebo metabolického syndromu (25).

Literatura

1. Štípek S, a kol. Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a nemoci. Grada Publishing Praha, 2000; 70–71.

2. Beutler E. Disorders of Iron Metabolism. Williams Hematology, McGraw-Hill, Med. Publ. Division, 8. Ed., 2009; kapitola 42.

3. Cannone-Hergaux S, Zhang AS, Ponka P, Gross P. Characterization of the iron transporter DMT 1 in red blood cells of normal and anemic mk/mk mice. Blood 2001; 98: 3823–3830.

4. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science 2004; 306: 2090–2093.

5. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hecpidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J. Biol. Chem. 2001; 276: 7806–7810.

6. Ganz T. Hecpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood 2003; 102: 783–788.

7. Nemeth E, Ganz T. Hecpidin and iron-loading anemias. Haematologica 2006; 91: 727–732.

8. Peslova G, Petrak J, Kuzelova K, et al. Hecpidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to α -2-macroglobulin in blood. Blood 2009; 113: 6225–6236.

9. Ganz T, Olbina G, Girelli D, et al. Immunoassay for human serum hepcidin. Blood 2008; 112: 4292–4297.

10. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. Nature Medicine 2007; 13: 1096–1011.

11. Tanno T, Porayette P, Sripichal O, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. Blood 2009; 114: 181–186.

12. Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanism and management. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2008; 159–165.

13. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. Semin. Hematol. 2009; 46: 387–393.

14. Theurl I, Mattle V, Seifert M, et al. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. Blood 2006; 107: 4142–4148.

15. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis – A New Look at an Old Disease. N. Eng. J. Med 2004; 350: 2383–2397.

16. Čermák J. Některé nové poznatky v diagnostice a léčbě stavů s přetěžením železem. Trans. Hemat. dnes 2006; 12: 140–145.

17. Mahesh S, Ginzburg Y, Verma A. Iron overload in myelodysplastic syndromes. Leukemia a Lymphoma 2008; 49: 427–438.

18. Cazzola M, DellaPorta MG, Malcovati L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2008; 166–175.

19. Gattermann N. Iron overload in MDS, clinical consequences and management strategies. Leukemia Research 2007; 31(suppl. 3): S1–S16.

20. Jonášová A. Doporučení pro chelatační léčbu u chronicky transfundovaných hematologických nemocných se známky přetížení železem. Farmakoterapie 2008; 4: 1–6.

21. Levi S, Corsi B, Bossisio M, et al. A human mitochondrial ferritin encoded by an intronless gene. J. Biol. Chem. 2001; 276: 24437–24440.

22. Cazzola M, Invernizzi R, Bergamaschi G, et al. Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patients with sideroblastic anemia. Blood 2003; 101: 1996–2000.

23. Napier I, Ponka P, Richardson DesR. Iron trafficking in the mitochondrion: novel pathways revealed by disease. Blood 2005; 105: 1867–1874.

24. Boulwood J, Pellagatti A, Nikpour M, et al. The Role of the Iron Transporter ABCB7 in Refractory Anemia with Ring Sideroblasts. PloS One 2008; 3: 1–5.

25. Bergamaschi G, Villani L. Serum hepcidin: a novel diagnostic tool in disorders of iron metabolism. Haematologica 2009; 94: 1631–1633.

doc. MUDr. Radana Neuwirtová, CSc.

I. interní klinika VFN 1, LF UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
neuwirtova.radana@vfn.cz

Obrázek 2. Věnečkové sideroblasty

