

KATARZYNA SIKORSKA

*Klinika Chorób Zakaźnych
Gdański Uniwersytet Medyczny
Smoluchowskiego 18, 80-214, Gdańsk
E-mail: ksikorska@gumed.edu.pl*

NADMIERNE GROMADZENIE ŻELAZA W ORGANIZMIE – REALNE ZAGROŻENIE DLA ZDROWIA CZŁOWIEKA?

WPROWADZENIE

Utrzymanie biologicznej równowagi wielu układów w organizmie ssaków zależy od właściwej zawartości żelaza w komórkach. Jej osiągnięcie jest możliwe dzięki rozbudowanemu systemowi kontrolującemu wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego, transport przez błony komórkowe, pulę krążącego w osoczu żelaza związanego z transferyną, wychwyt pierwiastka z przestrzeni zewnątrzkomórkowej, magazynowanie w postaci nietoksycznego i bezpiecznego dla komórki związku żelaza z ferrytyną oraz uruchamianie tych zasobów w razie wzrostu zapotrzebowania. Do komórek najsilniej zaangażowanych w pobieranie żelaza, jego uwalnianie i magazynowanie należą enterocyty, erytroblasty, hepatocyty i makrofagi. Komórki te charakteryzują się zróżnicowaną aktywnością białek biorących udział w wewnątrzustrojowym obrocie żelaza.

W ciele człowieka całkowita zawartość żelaza wynosi 3–5 g, co odpowiada 40–50 mg Fe/kilogram masy ciała (ANDREWS 1999). Żelazo gromadzi się w wielu tkankach (płuca, nerki, serce, trzustka, gruczoły wydzielania dokrewnego), jednak głównymi rezerwarami pozostają szpik kostny i wątroba. Od 1/4 do 1/3 zasobów żelaza jest zmagazynowane w komórkach wątroby, hepatocytach i makrofagach, głównie w postaci nieaktywnej, związanej z ferrytyną i hemosyderyną. W krążących erytrocytach i szpiku kostnym zawarte jest ok. 2,5 g żelaza, z krążącą osoczową transferyną zaś pozostają związane 3

mg pierwiastka. Dieta dostarcza dziennie ok. 10–20 mg żelaza, z czego wchłania się ok. 10%. Ilość wchłoniętego żelaza jest wypadkową jego zawartości w pokarmach, biodostępności (efektywność wchłaniania żelaza hemowego jest 6–7 razy większa w porównaniu z żelazem niehemowym) i wydolności absorpcyjnej enterocytów (CARPENTER i MAHONEY 1992). Przeciętna dobową utratą żelaza z żółcią, moczem oraz złuszczającymi się komórkami naskórka i nabłonka przewodu pokarmowego wynosi od 0,4 do 2,0 mg u dorosłego mężczyzny, u kobiet dodatkowo 0,5–1,0 mg więcej (ANDREWS 1999).

Żelazo jest pierwiastkiem niezbędnym do życia. Niedobór żelaza w organizmie dotyka dużej części populacji ludzkiej zamieszkującej kraje Afryki i dalekiego Wschodu, zmagającej się z niedożywieniem, głodem, chorobami pasożytniczymi. Szacuje się, że pokarmowym deficytem żelaza dotkniętych może być 900 mln ludzi, co stanowi 15% wszystkich mieszkańców Ziemi. Ale niedobór żelaza jest problemem nie tylko krajów ubogich. W krajach wysoko rozwiniętych, zmniejszenie zasobów wewnątrzustrojowych żelaza stwierdzone jest nierzadko u kobiet, dzieci i młodzieży. W USA niedobór żelaza dotyczy 9–11% kobiet w wieku rozrodczym, a w Wielkiej Brytanii 21% dzieci i młodzieży. Towarzyszy on anemii, przewlekłym chorobom zapalnym, przewlekłym chorobom nerek, zapalnym chorobom jelit, a w starszych grupach wiekowych rozwija się w następstwie krwawień z prze-

wodu pokarmowego i chorób nowotworowych. Może też być konsekwencją ubogiej diety wegetariańskiej (ABBASPOUR i współaut. 2014).

Ciężka niedokrwistość, zaburzenia odporności, zaburzenia poznawcze i funkcji pamięciowych, upośledzenie wzrostu, to główne, fatalne konsekwencje niedoboru żelaza.

Ochronę przed zmniejszeniem ilości żelaza niezbędnego do życia, stanowić miał doskonały system wewnątrzustrojowej regulacji zawartości żelaza, który rozwinął się w toku przemian ewolucyjnych u ssaków. Pozwala on na efektywne pozyskiwanie żelaza, ważne szczególnie w sytuacji narażenia

na niedobory pokarmowe. Niestety system ten poniekąd działa jednokierunkowo, gdyż organizm człowieka nie dysponuje mechanizmami, które pozwoliłyby na efektywne wydalanie żelaza, dostosowane do stanu, gdy dochodzi do nadmiernego jego gromadzenia. I tu ujawnia się, przywołana w innych artykułach tego zeszytu KOSMOSU, biologiczna dwuznaczność żelaza odpowiedzialna za toksyczność pierwiastka i wywołane nią szkody narządowe. W tym świetle nadmiar żelaza staje się istotnym czynnikiem chorobotwórczym, wydaje się, że wciąż niedocenianym, szczególnie w populacjach zamożnych i dobrze odżywionych.

NADMIERNE GROMADZENIE ŻELAZA – ASPEKTY GENETYCZNE I KLINICZNE

Patologiczne gromadzenie żelaza u człowieka może mieć charakter wrodzony, uwarunkowany genetycznie lub nabyty. Choroba nazwana hemochromatozą wrodzoną (dziedziczną, pierwotną) jest zdefiniowana jako zespół objawów chorobowych rozwijających się w przebiegu akumulacji żelaza w komórkach mięszzowych wielu narządów: wątroby, trzustki, serca, gonad, przysadki mózgowej (PIETRANGELO 2010). Jej podłożem są mutacje przynajmniej 5 różnych genów, których białkowe produkty pełnią funkcje regulujące ogólnoustrojową homeostazę żelaza (PIETRANGELO 2010). Jest to jedna z najczęstszych wrodzonych chorób metabolicznych, występuje u 3–8 osób na 1000 w populacji kaukaskiej (PHATAK i współaut. 1998). Wśród przyczyn zgonów, będących następstwem nadmiernego gromadzenia żelaza, najczęściej wymieniane są: marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC), cukrzyca, niewydolność krążenia (NIEDERAU i współaut. 1985).

Nadmierne gromadzenie żelaza może mieć też charakter wtórny do innych cho-

rób, wrodzonych lub nabytych. Rozwijają się w przebiegu niedokrwistości, wymagających licznych przetoczeń krwi. Do wrodzonych chorób układu czerwokrwinkowego, którym towarzyszą objawy hemosyderozy należą: talasemie, wrodzona sferocytoza, wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (THURET 2013). Wśród chorób nabytych, w obrazie których rozpoznawana jest hemosyderoza, wymieniane są niedokrwistość sferoblastyczna oraz niektóre przewlekłe choroby wątroby: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby, alkoholowa choroba wątroby, porfirie wątrobowe (BONKOVSKY i współaut. 1999, HARRISON-FINDIK 2007, SIKORSKA i współaut. 2010).

Niezależnie od etiologii nadmiernego gromadzenia żelaza, czy ma ono charakter patologii pierwotnej, genetycznie uwarunkowanej, czy wtórnej do innych chorób, niezmienny pozostaje patomechanizm uszkodzenia narządów w jego przebiegu i ostatecznie utrata zdrowia.

TOKSYCZNOŚĆ ŻELAZA I USZKODZENIA NARZĄDÓW

W indukcji szkód tkankowych, będących następstwem nadmiernego gromadzenia żelaza, kluczową rolę odgrywa wysoki potencjał oksydoredukcyjny pierwiastka, skutkujący nadprodukcją reaktywnych, toksycznych form tlenu. Na przykładzie postępującego uszkodzenia wątroby prześledzić można kolejne etapy rozwijającej się patologii. Ko-

mórki wątroby (hepatocyty) są głównym magazynem żelaza, pierwszym jego odbiorcą w sytuacji, gdy stężenie żelaza we krwi przekracza bezpieczny, fizjologiczny poziom. Akumulacja żelaza w hepatocytach, przekraczająca zdolność bezpiecznego magazynowania pierwiastka, przyczynia się do wzrostu ilości wolnych rodników, przy jednocze-

snych ograniczeniach możliwości ich utylizacji. W warunkach rozwijającego się stresu oksydacyjnego dochodzi do uszkodzenia błon komórkowych, rozwoju zmian zwyrodnieniowych (zwyrodnienie balonowate, stłuszczenie) i śmierci komórek w mechanizmach martwicy lub apoptozy (PIETRANGELO i współaut. 1995, VIDELA i współaut. 2003). Prowadzi to do aktywacji makrofagów zatok wątrobowych, uwolnienia cytokin prozapalnych (TNF α , IL-1, IL-10, IFN- γ), czynników wzrostu (TGF β 1), rekrutacji komórek limfocytarnych tworzących nacieki zapalne (BACON i BRITTON 1990). W konsekwencji rozwoju reakcji zapalnej dochodzi do aktywacji komórek gwiaździstych, z intensywną syntezą cząsteczek macierzy pozakomórkowej, co daje początek postępującemu włóknieniu i patologicznej przebudowie struktury narządu (REEVES i FRIEDMAN 2002). Im dłużej trwa ekspozycja na nadmiar żelaza w hepatocytach, tym większe jest ryzyko progresji włóknienia wątroby i rozwoju marskości wątroby, charakteryzującej się nieodwracalną guzkową transformacją z zaburzeniami architektury zrazików (HÜBSCHER 2003), wątrobowego krążenia krwi, zmniejszeniem ilości czynnego mięśnia. W schyłkowej fazie choroby ujawniają się objawy niewydolności narządu.

Nadmiar żelaza w wątrobie jest także istotnie związany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka wątrobowokomórkowego (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) (Ko i współaut. 2007).

Nadmierne gromadzenie żelaza poza wątrobą prowadzi do zniszczenia struktury gruczołowej trzustki, zaburzeń wydzielania insuliny i rozwoju cukrzycy. We wszystkich postaciach hemochromatozy nieleczonej, ale szczególnie szybko i dynamicznie w hemochromatozie młodzieńczej, rozwijają się objawy choroby związanej z uszkodzeniem serca, w postaci kardiomiopatii, gruczołów wydzielania wewnętrznego, stawów. Niedoczynność przysadki, gruczołów płciowych, tarczycy, nadnerczy, destrukcyjna artropatia składają się, poza patologią wątroby, na bogatą symptomatologię ciężkiego, nasilonego zespołu patologicznego spichrzania żelaza. Warto pamiętać, że we wstępnej fazie choroby, głównie w postaci HFE-hemochromatozy, pacjenci zgłaszają objawy mało charakterystyczne, wśród nich: ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle stawów. Ma to niezaprzeczalnie wpływ na opóźnienie rozpoznania i wdrożenie właściwego leczenia (HARRISON i BACON 2003).

HISTORIA

Pierwszy opis klasycznych narządowych objawów hemochromatozy przedstawił Trousseau w 1865 r. Ten francuski lekarz zwrócił uwagę, w czasie autopsji u zmarłego pacjenta z cukrzycą, na brązowe zabarwienie skóry i zmienioną, guzkową strukturę wątroby. Termin „hemochromatoza”, określający nadmierną pigmentację, został po raz pierwszy użyty w 1889 r. przez von Recklinghausena. Opisana ponad 100 lat temu triada objawów, w tym „bronze diabetes”, uchodziła za podręcznikowy, złoty standard w rozpoznawaniu hemochromatozy. Na dziedziczny charakter schorzenia i jego związek z nadmiernym gromadzeniem żelaza, wskazywały obserwacje ponad 300 przypadków hemochromatozy, opisane przez Sheldona w 1935 r. (PIETRANGELO 2004a). SIMON i współaut. (1977) opisali typ dziedziczenia choroby, jako autosomalny recesywny. W opozycji do obserwacji sugerujących dziedziczny charakter schorzenia, powstała hipoteza o związku patologii narządowej z nadmiernym gromadzeniem żelaza, ale w następstwie spo-

żywania alkoholu (MACDONALD 1961). Dziś wiadomo, że alkohol może nasilać patologiczne spichrzanie żelaza, a jego nadmierne spożywanie jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w kontekście postępu narządowych zmian chorobowych w akumulacji tkankowej żelaza. Znane i opisywane są jednak przypadki dziedzicznej hemochromatozy, wstępnie, błędnie rozpoznawanej jako toksyczne, poalkoholowe uszkodzenie wątroby i niewłaściwie leczonej.

Krokiem milowym w badaniach nad etiopatogenezą hemochromatozy było zidentyfikowanie punktowych mutacji pojedynczego nukleotydu genu *HFE* w 1996 r. (FEDER i współaut. 1996), w ponad 80% przypadków klinicznie rozpoznanej hemochromatozy. To odkrycie stanowiło impuls do dynamicznego postępu w badaniach nad regulacją wchłaniania i utrzymaniem wewnątrzustrojowej homeostazy żelaza. Kolejne lata przyniosły nowe odkrycia czynników związanych z kontrolą nad obrotem żelaza oraz kodujących je genów. Od najczęściej rozpoznawanej HFE-

-hemochromatozy (hemochromatoza typ 1), odróżniana jest młodzieńcza postać tej choroby. Rzadko rozpoznawana, wywoływana przez mutacje genu hepcydyny (typ 2A) lub hemojuweliny (typ 2B), charakteryzuje się szybką progresją spichrzania żelaza i wystąpieniem poważnych objawów narządowych (szczególnie niewydolności serca, gonad) w młodzieńczym wieku. Mutacje genu kodującego Tfr2 odpowiadają za rozwój choroby o zbliżonych cechach klinicznych do HFE-hemochromatozy, choć zaburzenia gospodarki żelazowej mogą ujawniać się w nieco młodszym wieku (CAMASCHELLA i współaut. 2000). Klasyczna postać hemochromatozy może być także spowodowana przez rzadkie mutacje genu ferroportyny (*SLC30A1*), powodujące utratę zdolności przyłączania prawidłowo syntetyzowanej hepcydyny do ferroportyny lub zaburzoną degradację ferroportyny (DE DOMENICO i współaut. 2011). Jednak większość mutacji genu ferroportyny wiąże się z

utrata funkcji białka, co zaburza eksport żelaza i skutkuje rozwinięciem się objawów odmiennie sklasyfikowanej jednostki klinicznej, opisywanej jako choroba ferroportynowa. Dziedziczy się ona autosomalnie dominująco, a żelazo gromadzi się głównie w makrofagach układu siateczkowo-śródbłonkowego, co prowadzi do przeładowania żelazem śledziony (PIETRANGELO 2004b). Niezależnie od typu zmian genowych, u podłoża patogenezy dziedzicznego gromadzenia żelaza leży zaburzenie funkcji układu hepcydyna-ferroportyna, odpowiadającego za utrzymanie żelaza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, adekwatnie do zmieniających się potrzeb organizmu. Zaburzona ekspresja hepcydyny bądź utrata zdolności do interakcji z ferroportyną, prowadzące do patologicznego gromadzenia żelaza, potwierdzają centralną rolę hepcydyny w kontroli gospodarki żelazem (LIPIŃSKI i STARZYŃSKI 2004, GANZ i NEMETH 2012).

BIAŁKO HFE W REGULACJI HOMEOSTAZY ŻELAZA

Białko HFE jest produktem genu, którego mutacje są związane z dziedziczną autosomalnie recesywnie, pierwotną hemochromatozą. Gen ten jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6p21.3) (FEDER i współaut. 1996). Białko HFE składa się z 343 aminokwasów formujących ciężki łańcuch, trzy domeny zewnątrzkomórkowe ($\alpha 1$, $\alpha 2$ i $\alpha 3$), domenę wewnątrzblonową i krótką część cytoplazmatyczną (PARKKILA i współaut. 1997). HFE pełni rolę mediatora wychwytu przez komórkę żelaza związanego z transferyną, między innymi poprzez interakcję z Tfr1. Interakcja HFE z receptorem transferyny wymaga przyłączenia $\beta 2$ -mikroglobuliny. Mutacje genu *HFE* skutkują dysfunkcją białka, czego następstwem jest patologiczne gromadzenie żelaza w tkankach. Najsilniejszy wpływ na nadmierne gromadzenie żelaza ma mutacja zmiany sensu polegająca na zamianie cysteiny na tyrozynę C282Y (Cys282Tyr) w obu allelach. U jej nosicieli dochodzi do istotnego przekształcenia struktury przestrzennej białka HFE. Sugeruje się, że przerwanie mostka dwusiarczkowego w obrębie domeny $\alpha 3$ może zaburzać wiązanie białka z $\beta 2$ -mikroglobuliną i uniemożliwiać prawidłową interakcję HFE z Tfr1 (WAHEED i współaut. 2002).

W populacji kaukaskiej mutacja C282Y pojedynczego allelu jest wykrywana z czę-

stością od 1:12 do 1:20, a obu alleli w przedziale od 1:200 do 1:400. Wśród afroamerykanów mutacja jest rozpoznawana zdecydowanie rzadziej, w stosunku 1:4000 (BOMFORD 2002). Mieszkańcy Europy charakteryzują się zróżnicowaniem częstości występowania zmutowanego allelu C282Y. Kształtuje się ona w przedziale od 0 w południowej Europie, do 12,5% w Irlandii (EASL 2010). Obecność mutacji nie jest jednoznaczna z rozpoznaniem choroby, gdyż nie wszyscy osobnicy będący homozygotami C282Y rozwijają jej objawy. Mutację homozygotyczną C282Y wykrywano w przedziale od 60 do 96% w grupie pacjentów prezentujących typowe objawy hemochromatozy, mieszkańców Europy, Ameryki Północnej i Australii (ADAMS i współaut. 2000). Wyniki badań, określających szansę wystąpienia fenotypowej ekspresji, są niejednoznaczne. Według BEUTLERA i współaut. (2002) częstość występowania objawów hemochromatozy z mutacjami genu *HFE* nie przekracza 1%. Z kolei badania obserwacyjne, prospektywne, prowadzone wśród mieszkańców Europy, USA, Kanady, Australii i Nowej Zelandii rzucają nowe światło na problem klinicznego ujawnienia mutacji i wskazują na występowanie objawów gromadzenia żelaza u 38%–50%, a możliwość rozwinięcia się wielonarządowej patologii spowodowanej spichrzaniem żelaza

u 10% do 33% C282Y homozygot (OLYNYK i współaut. 2004). Ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki żelazowej jest zdecydowanie większe dla płci męskiej (28% vs 1%) (ALLEN i współaut. 2008). Brak fenotypowej ekspresji mutacji jest tłumaczony poprzez wpływ genów modyfikujących przebieg choroby i innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki żelazowej (wiek, płeć, zakażenia wirusami hepatotropowymi, spożywanie alkoholu, współwystępowanie zespołu metabolicznego) (FLETCHER i współaut. 2002, DIWAKARAN i współaut. 2002). Tempo rozwoju patologii narządowej, wynikającej z gromadzenia żelaza, jest zmienne i związane z natężeniem stresu oksydacyjnego, aktywnością zapalenia i nasileniem włóknienia tkanki. Dynamika wymienionych zjawisk także może być zależna od osobniczych predyspozycji genetycznych kształtujących profil odpowiedzi antyoksydacyjnej, zapalnej i fibrogenyzy (SIKORSKA i współaut. 2006).

U około 4% chorujących na HFE hemochromatozę, wykrywa się mieszaną mutację heterozygotyczną C282Y w połączeniu z H63D (His63Asp) – zamianą histydyny na asparaginę. W odróżnieniu od zmutowanego białka C282Y, nie wykazano dla mutanta H63D charakterystycznych zaburzeń w syntezie, transporcie wewnątrzkomórkowym, ekspresji błonowej i wiązaniu z β -mikroglobuliną (WAHEED i współaut. 2002). W oparciu o wyniki tych badań molekularnych początkowo zakładano, że mutacja H63D samodzielnie nie prowadzi do patologicznego gromadzenia żelaza. Jednak wykrywanie allelu H63D z większą częstością w populacji chorych na HFE hemochromatozę, w porównaniu z populacją ogólną, wskazywało na potencjalny udział tej mutacji w patofizjologii spichrzania żelaza (WAHEED i współaut. 2002). Przewidywane ryzyko wystąpienia u mieszanych heterozygot objawów różnie nasilonego patologicznego gromadzenia żelaza szacowane jest od 1 do 2% (PIETRANGELO 2004b). Sama mutacja H63D występuje w populacji rasy kaukaskiej z częstością 15%-20% (EASL 2010). U homo- i heterozygotycznych nosicieli możliwe jest wystąpienie łagodnych objawów spichrzania żelaza, głównie pod postacią zaburzeń biochemicznych parametrów gospodarki żelazowej (GOCHÉE i współaut. 2002). Podnoszone jest znaczenie tych mutacji jako dodatkowego czynnika patogennego, który może mieć wpływ na zwiększenie ryzyka rozwoju marskości wątro-

by i raka wątrobowokomórkowego w przypadku współistnienia zakażenia wirusami zapalenia wątroby HCV, HBV i nadmiernego spożycia alkoholu (FARGION i współaut. 2001, GEIER i współaut. 2004, ELLERVIK i współaut. 2007).

Trzecią, co do częstości wykrywania w populacji kaukaskiej, mutacją HFE jest S65C (Ser65Cys). Występowanie zmutowanego allelu S65C wśród osobników rasy kaukaskiej jest szacowane od 0,6% do 1,6%, a wśród pacjentów z objawami nadmiernego gromadzenia żelaza z częstością około 5%. Sugerowany jest związek tej mutacji z łagodną odmianą zaburzeń gospodarki żelazowej, szczególnie przy współdziedziczeniu mutacji C282Y (MURA i współaut. 1999, ASBERG i współaut. 2002).

Inne polimorfizmy HFE opisywane są rzadko, a wykrywa się je zwykle u pacjentów z typowymi klinicznymi objawami hemochromatozy, u których nie potwierdzono klasycznego genotypu HFE-hemochromatozy (EASL 2010). Na szczególną uwagę zasługuje mutacja zmiany ramki odczytu (IVS5+1 G/A), wywołująca u homozygotycznych nosicieli znaczną dysfunkcję białka HFE. Została ona stwierdzona u osoby z rozpoznaniem hemochromatozy, pochodzenia azjatyckiego (STEINER i współaut. 2002). Dwie nonsensowne mutacje E168X i W169X, w skojarzeniu z heterozygotyczną mutacją C282Y, opisano wśród kilku niespokrewnionych mieszkańców północnych Włoch, u których stwierdzano objawy spichrzania żelaza (PIPERNO i współaut. 2000).

Początkowo sądzono, że dysfunkcja białka HFE ma wpływ przede wszystkim na patologiczny i niekontrolowany napływ żelaza z przewodu pokarmowego (PANTOPOULOS 2008). Obecnie wiadomo, że mutacja genu kodującego białko HFE prowadzi do obniżenia ekspresji hepcydyny, głównie w wątrobie, nieadekwatnie do zasobów żelaza w organizmie (VUJIC SPASIC i współaut. 2008). Głównym miejscem ekspresji HFE są hepatocyty. Dla wyjaśnienia mechanizmu regulacji hepcydyny w hepatocytach, zależnego od HFE, zaproponowano model interakcji Tfr1 i Tfr2 z HFE. Samo białko HFE nie ma zdolności wiązania żelaza, ale jest kompetycyjnym inhibitorem przyłączania transferyny wysyczonej żelazem do Tfr1. Gdy wzrasta wysycenie transferyny, wiąże się ona z Tfr1 wypierając białko HFE i jednocześnie stabilizując Tfr2 (FINBERG 2013). Właśnie połączenie prawidłowego białka HFE z Tfr2 ma induk-

wać ekspresję hepcydyny poprzez uruchomienie szlaku pobudzającego transkrypcję, czyli kaskady kinaz regulowanych sygnałem zewnątrzkomórkowym 1 i 2 (ang. extracellular signal regulated kinases, ERK 1/2) oraz p38 kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (ang. mitogen activated protein kinase, MAPK) (CHEN i ENNS 2012).

Ostatnio opublikowane wyniki badań sugerują wpływ układu HFE/TfR na optymalne funkcjonowanie szlaku sygnalizacyjnego BMP/SMAD w aktywacji ekspresji hepcydyny. W badaniu wycinków wątroby osób z rozpozna-

niem HFE hemochromatozy stwierdzono brak prawidłowej korelacji ekspresji HAMP, SMAD7 i Id1, z nasileniem gromadzenia żelaza w tkance. Nie potwierdzono tej obserwacji u chorych z depozytami żelaza, wolnych od mutacji HFE (BOLONDI i współaut. 2010). W warunkach *in vitro* także wykazano, że na błonie hepatocytów dochodzi do interakcji pomiędzy białkami HFE, TfR2 i HJV, co może tłumaczyć zależność szlaku sygnałowego BMP/SMAD, wpływającego na transkrypcję hepcydyny, od zawartości żelaza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej (D'ALESSIO i współaut. 2012).

NOWOTWORY A ŻELAZO

Wiedza o znaczeniu żelaza dla przeżycia komórek, ich wzrostu i różnicowania, stanowi inspirację do badań nad potencjalnymi związkami pomiędzy mechanizmami karcynogenezy a zaburzeniami regulacji homeostazy żelaza. W warunkach stresu oksydacyjnego, związanego z wysokim potencjałem oksydoredukcyjnym żelaza, dochodzić może do uszkodzeń DNA, błędów w procesach naprawczych i indukowania nowotworzenia (JACKSON i LOEB 2001). Zakłada się również, że żelazo, jako niezbędne dla wzrostu i ekspansji komórek nowotworowych, jest przez nie niejako pozyskiwane na drodze przemodelowania komórkowego metabolizmu żelaza, w tym zmiany ekspresji TfR1, TfR2, ceruloplazminy, białek IRP, hepcydyny (MARQUES i współaut. 2014). Trzeci, proponowany model zależności onkogenezy od żelaza, zakłada wpływ stresu oksydacyjnego, indukowanego żelazem, na aktywność szlaków sygnałowych modulujących apoptozę (BENHAR i współaut. 2002). Szczególne zainteresowanie badaczy skierowane jest, w badaniach na liniach komórkowych i zwierzęcych modelach doświadczalnych, na analizę związków żelaza z patogenezą raka sutka, jelita grubego i raka wątrobowokomórkowego. Gromadzone są dowody na związek pomiędzy rozwojem i progresją wymienionych nowotworów a zawartością żelaza w organizmie, miejscową akumulacją żelaza w komórkach i korzystnym efektem terapii chelatującej, zmniejszającej zasoby żelaza (XUE i SHAH 2013).

W tym kontekście ciekawe stają się wyniki metaanaliz, podsumowujących kliniczne badania obserwacyjne, oceniające częstość występowania nowotworów u osób nosicieli mutacji genu *HFE*. Wynika z nich, że wy-

stępowanie homozygotycznej mutacji HFE C282Y zwiększa ryzyko rozwoju raka sutka (LIU i współaut. 2013), a nosicielstwo zmutowanego allelu C282Y wiąże się ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego (ASBERG i WSPÓLAUT. 2013). Szansę wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u chorych z dziedziczną hemochromatozą szacuje się na 8-10% (KEW 2014). W nurcie tych badań jest też miejsce na epidemiologiczne opracowania skierowane na ocenę związku ryzyka rozwoju wymienionych nowotworów z dietą, bogatą w pokarmy mięsne (LARSSON i WOLK 2006, ALEXANDER i współaut. 2010).

Nie należy jednak zapominać, że rola żelaza i stresu oksydacyjnego w patogenezie choroby nowotworowej nie sprowadza się tylko do problemu indukcji karcynogenezy. Jakość obrony przeciwnowotworowej zależy prawdopodobnie także od pożądanego, cytotoksycznego oddziaływania wymienionych czynników na komórki nowotworowe (BYSTROM i współaut. 2014).

Lista patologii wiązanych ze szkodliwym działaniem żelaza nie jest krótka. Znajdują się na niej choroby serca i naczyń, centralnego układu nerwowego, wątroby, gruczołów dokrewnych, skóry, układu kostno-stawowego, starzenie organizmu, zwiększona podatność na zakażenia o etiologii bakteryjnej, wirusowej, grzybiczej i pasożytniczej oraz nowotwory (WEINBERG 2009). Nawet jeśli te tezy budzą wątpliwości i wymagają dalszych pogłębionych analiz dla dostarczenia przekonujących dowodów, pewne jest, że zdrowie człowieka zależy od zrównoważonego, wewnątrzustrojowego obrotu żelaza. Pamiętać należy o tym szczególnie dzisiaj, gdy medialny nacisk na osiągnięcie sukcesu poprzez

kształtowanie pięknej i silnej sylwetki, zdrowego ciała, ogólnego dobrostanu drogą doskonalenia żywności, wzbogacania jej m.in.

w żelazo, może u części osób wywołać efekt zgoła odwrotny i doprowadzić do szkód zdrowotnych.

NADMIERNE GROMADZENIE ŻELAZA W ORGANIZMIE – REALNE ZAGROŻENIE DLA ZDROWIA CZŁOWIEKA?

Streszczenie

Zdrowie człowieka zależy od właściwej zawartości żelaza w organizmie. Wobec braku mechanizmów regulujących wydalanie żelaza, pozwalających na dostosowanie wewnątrzustrojowych zasobów pierwiastka do zapotrzebowania na niego, nadmierne gromadzenie żelaza stać się może realnym zagrożeniem dla prawidłowego funkcjonowania wielu narządów. Patologiczne gromadzenie żelaza u człowieka może mieć charakter wrodzony, uwarunkowany genetycznie lub nabyty. Hemochromatoza dziedziczna to choroba o bogatej symptomatologii klinicznej, która rozwija się na skutek stopniowego odkładania żelaza w komórkach mięszkowych wielu narządów (wątroby, trzustki, serca, gonad, przysadki mózgowej), co prowadzi do ich postępującego uszkodzenia. Podłożem genetycznym tej choroby są mutacje co najmniej pięciu różnych genów, kodujących białka i peptydy regulujące gospodarkę żelazem. Spo-

śród nich, za ponad 80% przypadków dziedzicznej hemochromatozy w populacji kaukaskiej odpowiada mutacje genu *HFE*. Nadmierne gromadzenie żelaza może mieć też charakter wtórny do innych chorób, wrodzonych lub nabytych. Rozwija się w przebiegu niedokrwiistości, wymagających licznych przetoczeń krwi oraz może towarzyszyć niektórym przewlekłym chorobom wątroby, w tym przewlekłemu wirusowemu zapaleniu wątroby typu C, niealkoholowej chorobie tłuszczeniowej wątroby, alkoholowej chorobie wątroby i porfiriom wątrobowym. W badaniach, poświęconych analizie powiązań patologicznej akumulacji żelaza ze zjawiskami chorobowymi, szczególne miejsce zajmują doniesienia wskazujące na zależność mechanizmów karcynogenezy od zaburzeń regulacji homeostazy żelaza. Następstwem takich zaburzeń może być zwiększone ryzyko zachorowania na niektóre choroby nowotworowe.

EXCESSIVE IRON ACCUMULATION – REAL THREAT TO HUMAN HEALTH?

Summary

Human health depends on the proper content of iron in the body. In the absence of mechanisms regulating the excretion of iron, which allow the adjustment of endogenous resources to the demand for it, accumulation of iron can become a real threat to the proper functioning of many organs. In humans, iron overload may have different origin: innate, genetically determined or acquired. Hereditary hemochromatosis is a disease with a rich clinical symptomatology, which develops due to the gradual accumulation of iron in the parenchymal cells of many organs (liver, pancreas, heart, gonads, pituitary gland), and leads to their progressive damage. Mutations of five different genes, encoding proteins and peptides regulating iron homeostasis, form the genetic basis of this disease. Among them, over 80% of

cases of hereditary hemochromatosis in Caucasian populations are associated with the *HFE* gene mutations. Excessive iron accumulation may also develop secondary to other diseases, congenital or acquired. Iron overload is diagnosed in chronic anemia requiring multiple transfusions and may accompany some chronic liver diseases, including chronic viral hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease and hepatic porphyrias. Many studies are devoted to the analysis of links between the pathological iron accumulation and morbidity. The association of carcinogenesis mechanisms with dysregulation of iron homeostasis seems to be especially interesting. Results of population studies bring some evidence for increased risk of development of certain cancers related to iron overload.

LITERATURA

- ABBASPOUR N., HURRELL R., KELISHADI R., 2014. *Review on iron and its importance for human health*. J. Res. Med. Sci. 19, 164–174.
- ADAMS P., BRISSOT P., POWELL L. W., 2000. *EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis*. J. Hepatol. 33, 485–504.
- ALEXANDER D. D., MORIMOTO L. M., MINK P. J., CUSHING C. A., 2010. *A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer*. Nutr. Res. Rev. 23, 349–365.
- ALLEN K. J., GURRIN L. C., CONSTANTINE C. C., OSBORNE N. J., DELATYCKI M. B., NICOLL A. J., MCLAREN C. E., BAHLO M., NISSELLE A. E., VULPE C. D., ANDERSON G. J., SOUTHEY M. C., GILES G. G., ENGLISH D. R., HOPPER J. L., OLYNYK J. K., POWELL L. W., GERTIG D. M., 2008. *Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis*. N. Engl. J. Med. 358, 221–230.
- ANDREWS N. C., 1999. *Disorders of iron metabolism*. N. Engl. J. Med. 341, 1986–1995.
- ASBERG A., THORSTENSEN K., HVEEM K., BJERVE K. S., 2002. *Hereditary hemochromatosis: the clinical significance of the S65C mutation*. Genet. Test. 6, 59–62.

- ASBERG A., THORSTENSEN K., IRGENS W. Ø., ROMUNDSTAD P. R., HVEEM K., 2013. *Cancer risk in HFE C282Y homozygotes: results from the HUNT 2 study*. *Scand. J. Gastroenterol.* 48, 189-195.
- BACON B. R., BRITTON R. S., 1990. *The pathology of hepatic iron overload: a free radical-mediated process?* *Hepatology* 11, 127-137.
- BENHAR M., ENGELBERG D., LEVITZKI A., 20002. *ROS, stress-activated kinases and stress signaling in cancer*. *EMBO Rep.* 3, 420-425.
- BEUTLER E., FELITTI V. J., KOZIOL L. A., HO N. J., GELBART T., 2002. *Penetrance of the 845G6A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA*. *Lancet* 359, 211-218.
- BOLONDI G., GARUTI C., CORRADINI E., ZOLLER H., VOGEL W., FINKENSTEDT A., BABITT J. L., LIN H. Y., PIETRANGELO A., 2010. *Altered hepatic BMP signaling pathway in human HFE hemochromatosis*. *Blood Cells Mol. Dis.* 45, 308-312.
- BOMFORD A., 2002. *Genetics of haemochromatosis*. *Lancet* 360, 1673-1681.
- BONKOVSKY H. L., JAWAID Q., TORTORELLI K., LECLAIR P., COBB J., LAMBRECHT R. W., BANNER B. F., 1999. *Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis*. *J. Hepatol.* 31, 421-429.
- BYSTROM L. M., GUZMAN M. L., RIVELLA S., 2014. *Iron and Reactive Oxygen Species: Friends or Foes of Cancer Cells?* *Antioxid. Redox. Signal.* 20, 1917-1924.
- CAMASCHELLA C., ROETTO A., CALI A., DE GOBBI M., GAROZZO G., CARELLA M., MAJORANO N., TOTARO A., GASPARINI P., 2000. *The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22*. *Nat. Genet.* 25, 14-15.
- CARPENTER C. E., MAHONEY A. W., 1992. *Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition*. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 31, 333-367.
- CHEN J., ENNS C.A., 2012. *Hereditary hemochromatosis and transferrin receptor 2*. *Biochim. Biophys. Acta.* 1820, 256-263.
- CHEN W., ZHAO H., LI T., YAO H., 2013. *HFE gene C282Y variant is associated with colorectal cancer in Caucasians: a meta-analysis*. *Tumour Biol.* 34, 2255-2259.
- D'ALESSIO F., HENTZE M. W., MUCKENTHALER M. U., 2012. *The hemochromatosis proteins HFE, Tfr2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation*. *J. Hepatol.* 57, 1052-1060.
- DE DOMENICO I., WARD D. M., KAPLAN J., 2011. *Hepcidin and ferroportin: the new players in iron metabolism*. *Semin. Liver Dis.* 31, 272-279.
- DIWAKARAN H. H., BEFELER A. S., BRITTON R. S., BRUNT E. M., BACON B. R., 2002. *Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection*. *J. Hepatol.* 36, 687-691.
- ELLERVIK C., BIRGENS H., TYBJAERG-HANSEN A., NORDESTGAARD B. G., 2007. *Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls*. *Hepatology* 46, 1071-1080.
- EASL (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER), 2010. *EASL Clinical Practical Guidelines for HFE Hemochromatosis*. *J. Hepatol.* 53, 3-22.
- FARGION S., STAZI M. A., FRACANZANI A. L., MATTIOLI M., SAMPIETRO M., TAVAZZI D., BERTELLI C., PATRIARCA V., MARIANI C., FIORELLI G., 2001. *Mutations in the HFE gene and their interaction with exogenous risk factors in hepatocellular carcinoma*. *Blood Cells. Mol. Dis.* 27, 505-511.
- FEDER J. N., GNIRKE A., THOMAS W., TSUCHIHASHI Z., RUDDY D.A., BASAVA A., DORMISCHIAN F., DOMINGO R.JR, ELLIS M.C., FULLAN A., HINTON L.M., JONES N.L., KIMMEL B.E., KRONMAL G.S., LAUER P., LEE V.K., LOEB D.B., MAPA F.A. i wsp. 1996. *A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis*. *Nat. Genet.* 13, 399-409.
- FINBERG K. E., 2013. *Regulation of systemic iron homeostasis*. *Curr. Opin. Hematol.* 20, 208-214.
- FLETCHER L. M., DIXON J. L., PURDIE D. M., POWELL L. W., CRAWFORD D. H. G., 2002. *Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis*. *Gastroenterology* 122, 281-289.
- GANZ T., NEMETH E., 2012. *Hepcidin and iron homeostasis*. *Biochim. Biophys. Acta.* 1823, 1434-1443.
- GEIER A., REUGELS M., WEISKIRCHEN R., WASMUTH H. E., DIETRICH C. G., SIEWERT E., GARTUNG C., LORENZEN J., BOSSERHOFF A. K., BRUGMANN M., GRESSNER A. M., MATERN S., LAMBERT F., 2004. *Common heterozygous hemochromatosis gene mutations are risk factors for inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C*. *Liver. Int.* 24, 285-294.
- GOCHEE P. A., POWELL L. W., CULLEN D. J., DU SART D., ROSSI E., OLYNYK J. K., 2002. *A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation*. *Gastroenterology* 122, 646-651.
- HARRISON S. A., BACON B. R., 2003. *Hereditary hemochromatosis: update for 2003*. *J. Hepatol.* 38, S14-S23.
- HARRISON-FINDIK D. D., 2007. *Role of alcohol in the regulation of iron metabolism*. *World. J. Gastroenterol.* 13, 4925-4930.
- HÜBSCHER S. G., 2003. *Iron overload, inflammation and fibrosis in genetic haemochromatosis*. *J. Hepatol.* 38, 521-525.
- JACKSON A. L., LOEB L. A., 2001. *The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer*. *Mutat. Res.* 477, 7-21.
- KEW M. C., 2014. *Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma*. *Liver Cancer.* 3, 31-40.
- KO C., SIDDAIAH N., BERGER J., GISH R., BRANDHAGEN D., STERLING R. K., COTLER S. J., FONTANA R. J., MCCASHLAND T. M., HAN S. H. B., GORDON F. D., SCHILSKY M. L., KOWDLEY K. V., 2007. *Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry*. *Liver. Int.* 27, 1394-1401.
- LARSSON S. C., WOLK A., 2006. *Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies*. *Int. J. Cancer.* 119, 2657-2664.
- LIPINSKI P., STARZYŃSKI R. R., 2004. *Regulation of body iron homeostasis by hepcidin*. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 58, 65-73.
- LIU X., LV C., LUAN X., LV M., 2013. *C282Y polymorphism in the HFE gene is associated with risk of breast cancer*. *Tumour Biol.* 2013 34, 2759-2764.
- MACDONALD R. A., 1961. *Idiopathic hemochromatosis. A variant of portal cirrhosis and idiopathic hemosiderosis*. *Arch. Intern. Med.* 107, 606-616.
- MARQUES O., DA SILVA B. M., PORTO G., LOPES C., 2014. *Iron homeostasis in breast cancer*. *Cancer Lett.* 347, 1-14.
- MURA C., RAGUENES O., FÉREC C., 1999. *HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis*. *Blood* 93, 2502-2505.
- NIEDERAU C., FISCHER R., SONNENBERG A., STREMMEL W., TRAMPISCH H. J., STROHMAYER G., 1985. *Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis*. *N. Engl. J. Med.* 313, 1256-1262.
- OLYNYK J. K., HAGAN E. S., CULLEN D. J., BEILBY J., WHITTALL D. E., 2004. *Evolution of untreated he-*

- reditary hemochromatosis in the Busselton population: a 17-year study.* Mayo Clin. Proc. 79, 309-313.
- PANTOPOULOS K., 2008. *Function of the hemochromatosis protein HFE: Lessons from animal models.* World. J. Gastroenterol. 14, 6893-6901.
- PARKKILA S., WAHEED A., BRITTON R. S., BACON B. R., ZHOU X. Y., TOMATSU S., FLEMING R. E., SLY W. S., 1997. *Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 13198-13202.
- PHATAK P. D., SHARM R.L., RAUBERTAS R.F., DUNNIGAN K., O'LEARY M. T., BRAGGINS C., CAPPUCIO J. D., 1998. *Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16031 primary care patients.* Ann. Intern. Med. 129, 954-961.
- PIETRANGELO A., 2004a. *Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease.* N. Engl. J. Med. 350, 2383-2397.
- PIETRANGELO A., 2004b. *The ferroportin disease.* Blood Cells. Mol. Dis. 32, 131-138.
- PIETRANGELO A., 2010. *Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment.* Gastroenterology. 139, 393-408.
- PIETRANGELO A., GUALDI R., CASALGRANDI G., MONTOSI G., VENTURA E., 1995. *Molecular and cellular aspects of iron-induced hepatic cirrhosis in rodents.* J. Clin. Invest. 95, 1824-1831.
- PIPERNO A., AROSIO C., FOSSATI L., VIGANO M., TROMBINI P., VERGANI A., MANCIA G., 2000. *Two novel nonsense mutations of HFE gene in five unrelated Italian patients with hemochromatosis.* Gastroenterology 191, 441-445.
- REEVES H. L., FRIEDMAN S. L., 2002. *Activation of hepatic stellate cells – a key issue in liver fibrosis.* Front. Biosci. 7, d808-826.
- SIKORSKA K., BIELAWSKI K. P., ROMANOWSKI T., STALKE P., 2006. *Hereditary hemochromatosis: the most frequent inherited human disease.* Postepy Hig. Med. Dośw. 60, 667-676.
- SIKORSKA K., STALKE P., IŻYCKA-ŚWIESZEWSKA E., ROMANOWSKI T., BIELAWSKI K. P., 2010. *The role of iron overload and HFE gene mutations in the era of pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C.* Med. Sci. Monit. 16, CR137-143.
- SIMON P., BOUREL M., GENETET B., FAUCHET R., 1977. *Idiopathic hemochromatosis. Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing.* N. Engl. J. Med. 297, 1017-1021.
- STEINER M., OCRAN K., GENSCHEL J., MEIER P., GERL H., VENTZ M., SCHNEIDER M.L., BÜTTNER C., WADOWSKA K., KERNER W., SCHUFF-WERNER P., LOCHS H., SCHMIDT H., 2002. *A homozygous HFE gene splice site mutation (IVS5+1 G/A) in a hereditary hemochromatosis patient of Vietnamese origin.* Gastroenterology 22, 789-795.
- THURET I., 2013. *Post-transfusional iron overload in the haemoglobinopathies.* C. R. Biol. 336, 164-172.
- VIDELA L. A., FERNANDEZ V., TAPIA G., VARELA P., 2003. *Oxidative stress-mediated hepatotoxicity of iron and copper: role of Kupffer cells.* Biometals 16, 103-111.
- VUJIC SPASIC M., KISS J., HERRMANN T., GALY B., MARTINACHE S., STOLTE J., GRÖNE H. J., STREMMEL W., HENTZE M. W., MUCKENTHALER M. U., 2008. *Hfe acts in hepatocytes to prevent hemochromatosis.* Cell Metab. 7, 173-178.
- WAHEED A., GRUBB J. H., ZHOU X. Y., TOMATSU S., FLEMING R. E., COSTALDI M. E., BRITTON R. S., BACON B. R., SLY W. S., 2002. *Regulation of transferrin mediated iron uptake by HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 3117-3122.
- WEINBERG E. D., 2009. *Iron toxicity: new conditions continue to emerge.* Oxid. Med. Cell Longev. 2, 107-109.
- XUE X., SHAH Y. M., 2013. *Intestinal iron homeostasis and colon tumorigenesis.* Nutrients 5, 2333-2351.