

Hepcidin kao ključni regulator homeostaze željeza

Toljanić, Barbara

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:461504>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Hepcidin kao ključni regulator homeostaze željeza

Hepcidin- central regulator of iron homeostasis

Završni rad

Barbara Toljanić

Preddiplomski studij
Biologije

Mentor: Prof. dr. sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2021.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. METABOLIZAM ŽELJEZA	2
2.1. Apsorpcija željeza.....	2
2.2. Prijenos željeza	3
2.3. Pohrana željeza	4
2.4. Recikliranje željeza makrofazima	4
2.5. Regulacija metabolizma željeza	6
3. HEPCIDIN.....	6
3.1. Struktura i sinteza hepcidina.....	6
3.2. Mehanizam djelovanja.....	7
3.3. Regulacija hepcidina.....	8
3.3.1. Regulacija željezom	9
3.3.2. Regulacija upalom.....	10
3.3.3. Regulacija eritropoetskom aktivnošću	11
4. BOLESTI UZROKOVANE NEDOSTATKOM HEPCIDINA	11
4.1. Nasljedna hemokromatoza	11
4.2. Anemije s nakupljanjem željeza	12
5. BOLESTI UZROKOVANE VIŠKOM HEPCIDINA	12
5.1. Željezo refraktorna anemija uslijed nedostatka željeza.....	12
5.2. Anemija upale.....	13
5.3. Anemija kronične bubrežne bolesti	13
6. UTJECAJ HEPCIDINA NA NEURODEGENERATIVNE BOLESTI.....	13
7. ZAKLJUČAK	15

LITERATURA.....	16
SAŽETAK.....	18
SUMMARY	18

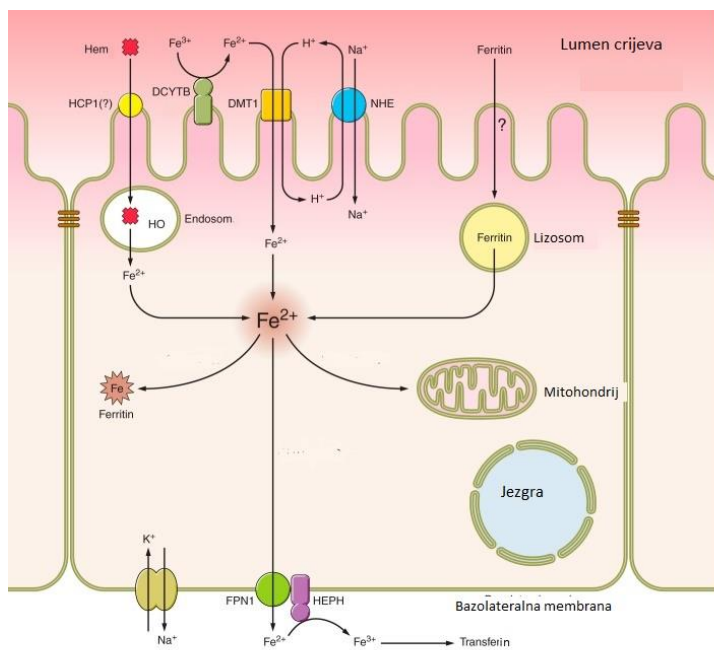
1. UVOD

Željezo je četvrti najčešći element u Zemljinoj kori i najrasprostranjeniji prijelazni metal u ljudskom tijelu. U ljudskom organizmu ima prosječno od 4 do 5 g željeza. Dnevni gubitci iznose oko 1-2 mg kod odraslih, što je manje od 0,1 % ukupnog željeza u tijelu. Kako bi se održala ravnoteža željeza, gubitci se trebaju nadoknaditi iz prehrambenih izvora i to 8 mg kod odraslog muškarca, a 18 mg kod žena zbog menstrualnih gubitaka. Do gubitka željeza dolazi i zbog ljuštenja epitelnih stanica crijeva i kože te zbog manjeg krvarenja (Ganz i Nemeth, 2012). Željezo je ključan element za rast i preživljavanje sisavaca i mikroorganizama. Ključna je i funkcionalna komponenta hemoglobina i mioglobina koji sudjeluju u transportu i skladištenju kisika, dio je mnogih enzima koji kataliziraju redoks reakcije potrebne za stvaranje energije kao što su citokromi te je komponenta različitih metaboličkih međuprodukata (Ganz, 2003). U plazmi je za bjelančevinu transferin vezano oko 2-3 mg željeza koje služi kao glavni izvor za eritropoezu, dok je oko 1 g skladišteno u hepatocitima i makrofazima vezano za citoplazmatski feritin. Budući da ne postoje specifični mehanizmi za izlučivanje željeza, njegova je apsorpcija strogo regulirana kako bi se spriječilo njegovo nakupljanje. Velike količine željeza mogu djelovati toksično jer u aerobnim uvjetima katalizira širenje reaktivnih vrsta kisika (engl. *reactive oxygen species*, ROS) i stvaranje visoko reaktivnih radikala, što dovodi do oštećenja tkiva (Wang i Pantopoulos, 2011). Glavni primjer mehanizama kroz koje se održava homeostaza željeza je kontrola apsorpcije željeza u enterocitima te njegovo oslobađanje iz makrofaga i hepatocita. Ti su procesi regulirani hepcidinom, peptidom koji se sastoji od 25 aminokiselina. Sinteza hepcidina regulirana je količinom željeza, upalom, infekcijom, anemijom i eritropoezom. Hepcidin djeluje na način da se veže za jedini poznati eksporter željeza feroportin. Stvaranjem kompleksa hepcidin-feroportin dolazi do njihove degradacije zbog čega je spriječen izlazak željeza u plazmu (Silva i Faustino, 2015).

2. METABOLIZAM ŽELJEZA

2.1. Apsorpcija željeza

Željezo se apsorbira u svim dijelovima tankog crijeva. Crijevna apsorpcija željeza uključuje transport preko apikalne membrane enterocita, prolaz kroz citoplamu te transport preko bazolateralne membrane u portalnu cirkulaciju. Najveći dio željeza koje se apsorbira nije vezano za hem i nalazi se u oksidiranom stanju (Fe^{3+}) (Udipi i sur. 2012). Diferencirani enterociti na svojoj površini imaju proteine koji su potrebni za apsorpciju željeza. Na apikalnoj membrani nalaze se proteini koji sudjeluju u redukciji željeza, duodenalni citokrom b (engl. *duodenal cytochrome b*, DCYTB) i STEAP 2 (engl. *six transmembrane epithelial antigen of the prostate 2*, STEAP2) te divalentni metalni transporter 1 (engl. *divalent metal transporter 1*, DMT1). DMT1 je transmembranski protein koji koristi protonski gradijent između lumena crijeva i citoplazme enterocita za unos željeza u stanicu putem simporta s H^+ . Osim za apsorpciju željeza DMT1 je zaslužan i za apsorpciju kobalta, cinka, kadmija i dr. (Silva i Faustino, 2015). U enterocitima željezo se veže na proteinski nosač PCBP-1 (engl. *poly (r c)-binding protein*, PCBP-1) koji predaje višak željeza feritinu (Udipi i sur. 2012). Izlazak željeza iz enterocita preko bazolateralne membrane u cirkulaciju glavni je korak u ulasku željeza u tijelo. Jedini poznati eksporter željeza kod sisavaca je feroportin (Silva i Fustino, 2015). Feroportin se osim u enterocitima nalazi i u makrofazima jetre i slezene te u manjoj mjeri u hepatocitima (Ganz i Nemeth, 2012). Nakon izlaska iz stanice željezo se oksidira ferooksidazama, hephestinom i ceruloplazminom kako bi se mogao vezati za transferin.



Slika 1. Apsorpcija željeza. Nehemsko željezo prije ulaska u enterocite mora se reducirati uz duodenalni citokrom b (DCYTB) ili druge ferireduktaze na površini stanice, a zatim se transportira u stanice putem dvovalentnog transportera metalnih iona 1 (DMT1). Gradijent protona koji potiče aktivnost DMT1 održava se kombiniranim djelovanjem apikalnog izmjenjivača natrija/vodika (NHE) i bazolateralne Na⁺-K⁺-ATPaze. Željezo namijenjeno izvozu prolazi bazolateralnom membranom (BLM) preko ferroportina 1 (FPN1). Izlaz željeza funkcionalno je povezan s oksidacijom željeza putem hephestina (HEPH) i moguće drugih feroksidaza (nije prikazano). Naposljetku, željezo se u plazmi veže za transferin i distribuira se po cijelom tijelu. (Preuzeto i prilagođeno od Gulec i sur., 2014)

2.2. Prijenos željeza

Željezo se u plazmi nalazi vezano za bjelančevinu transferin koji ga održava u Fe³⁺ obliku i predaje ga tkivima. Sadržaj željeza vezanog za transferin iznosi oko 3 mg i služi kao glavni izvor željeza u eritropoezi. Željezo vezano za transferin (engl. *transferrin-bound iron*, TBI) dobiva se uglavnom recikliranjem eritrocita i u manjoj mjeri apsorpiranjem u crijevima (Wang i Pantopoulos, 2011). Transferin u plazmi pronađen je u tri stanja, apo-transferin (apo-Tf) za koji nije vezano željezo, transferin za koji je vezan jedan atom željeza te transferin s dva atoma željeza, koji se još naziva i holo-transferin (holo-Tf) (Silva i Faustino, 2015).

Ulaz TBI u stanicu posredovan je receptorom transferina (TfR1) koji se nalazi na staničnoj membrani. TBI-TfR1 kompleks ulazi u stanicu endocitozom ovisnom o klatrinu. Željezo se oslobađa, a apo-Tf ostaje vezan za TfR1. U endosomu slobodno se željezo reducira uz STEAP3 i transportira se u citoplazmu pomoću DMT1 (Wang i Pantopoulos, 2011).

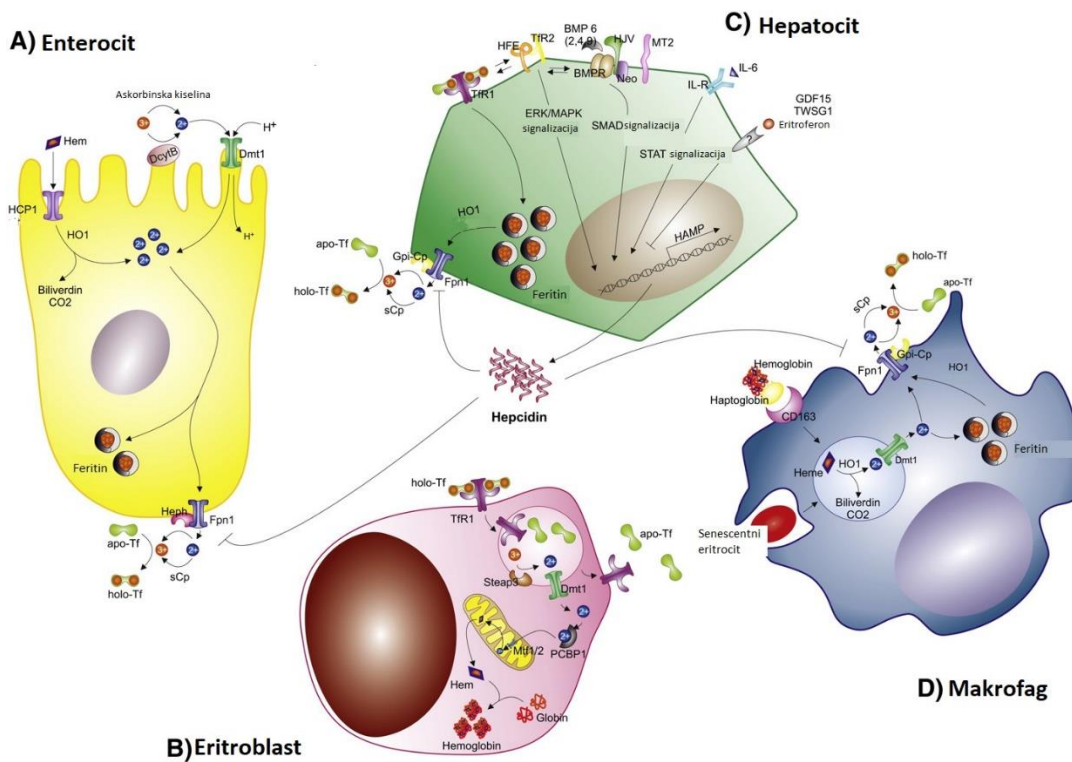
2.3. Pohrana željeza

U prosječnog odraslog muškarca, oko 1 g željeza se skladišti u hepatocitima i makrofazima u jetri i makrofazima crvene pulpe u slezeni, dok je pohranjena količina željeza kod žena manja zbog gubitka krvi tijekom menstruacije. Željezo hepatocita i makrofaga pohranjuje se u citoplazmatskom feritinu i lako se mobilizira tijekom razdoblja velike potražnje željeza (Ganz i Nemeth, 2012). Feritin, glavni unutarstanični protein za skladištenje željeza, sastavljen je od 24 podjedinice teškog (Ft-H) i lakog (Ft-L) polipeptidnog lanca. Feritin sprječava problem netopljivosti i toksičnosti slobodnog željeza. U svojem središtu može skladištiti i do 4500 atoma željeza i čuvati ga u netoksičnom i bioraspoloživom obliku (Galleano i sur. 2004). Smatra se da su mehanizmi za oslobađanje željeza iz feritina posredovani degradacijskim mehanizmima u lizosomima i proteasomima. Receptor koji veže i isporučuje feritin do lizosoma u kojima dolazi do feritinofagije je koaktivator nuklearnih receptora 4 (engl. *nuclear receptor coactivator 4*, NCOA4). Ekspresija NCOA4 regulirana je tijekom eritropoeze, procesa s visokim zahtjevima za željezom (Silva i Faustino, 2015).

2.4. Recikliranje željeza makrofazima

Najveći dio željeza u tijelu nalazi se u sastavu hemoglobina u eritrocitima i to oko 1 mg željeza po 1 mL eritrocita odnosno 2-3 g ukupnog željeza. Životni vijek eritrocita iznosi oko 120 dana, što znači da se svakog dana 1/120 eritrocita degradira u makrofazima i njihov se sadržaj željeza vraća u plazmu (Ganz i Nemeth, 2012). Makrofazi prepoznaju nekoliko biljega starenja eritrocita kao što su modifikacije u izmjenjivaču aniona 1 (engl. *solute carrier family a member 1*, SLC4A1), CD47 antigenu, prisutnost membranskog fosfatidilserina i smanjenje fleksibilnosti membrane. Te promjene potiču fagocitozu eritrocita makrofazima. U fagolizosomu eritrocit je podvrgnut reaktivnim vrstama kisika i hidrolitičkim enzimima koji potiču oslobađanje hema u vakuolarnu tekućinu. Cijepanje hema na željezo, ugljični monoksid

i biliverdin omogućeno je uz hem oksigenazu 1 (engl. *hem oxygenase 1*, HO1) i kisik. Željezo se preko membrane fagosoma prenosi uz transporter DMT1 i protein makrofaga povezan s prirodnim otporom 1 (engl. *natural resistance- associated macrophage protein*, NRAMP1). Transport citoplazmom posredovan je PCBP šaperonima, a izlazak iz makrofaga omogućen je uz ferroportin (Silva i Faustino, 2015).



Slika 2. Regulacija metabolizma željeza. Održavanje homeostaze željeza je složen proces koji obuhvaća regulaciju (A) željeza u enterocitima duodenuma, (B) korištenje u eritroblastima, (C) skladištenje u hepatocitima i (D) recikliranje makrofazima u slezeni. Nakon što se reducira uz askorbinsku kiselinu i duodenalni citokrom b (engl. *duodenal cytochrome b*, DCYTB) na apikalnoj membrani enterocita, željezo se apsorbira uz dvovalentni metalni transporter 1 (engl. *divalent metal transporter 1*, DMT1) i prenosi se do bazolateralne membrane gdje izlazi iz stanica uz pomoć ferroportina u cirkulaciju gdje se veže na transferin (holo-Tf). Eritrociti, stanice koje zahtijevaju najveću količinu željeza, vežu holo-Tf uz receptor transferina TfR1. Nakon endocitoze, željezo se koristi u mitohondrijima u sintezi hema, koji će biti ugrađen u hemoglobin. Ukoliko organizam apsorbira više željeza nego što je potrebno, skladišti se u

ferritinu, najviše u hepatocitima. Najveći izvor željeza su makrofazi koji fagocitiraju zastarjele eritrocite i otpuštaju željezo iz hema uz hem oksigenazu 1 (engl. *hem oxygenase 1*, HO1). Ove procese regulira hepcidin, koji se veže na ferroportin te potiče njegovu internalizaciju i degradaciju. Na taj način sprječava apsorpciju željeza i otpuštanje željeza skladištenog u hepatocitima i recikliranog u makrofazima. (Preuzeto i prilagođeno od Silva i Faustino, 2015)

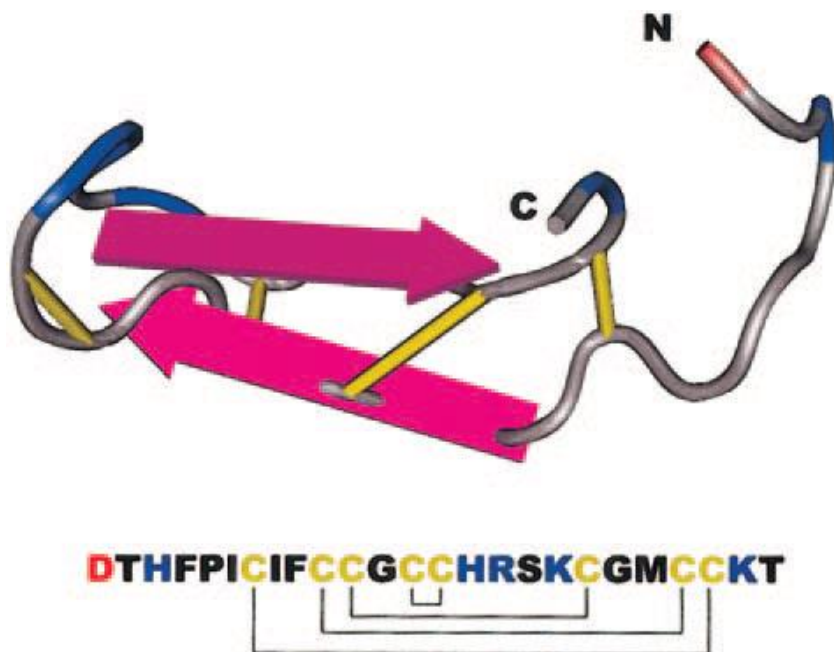
2.5. Regulacija metabolizma željeza

Ljudski organizam ima nekoliko mehanizama preko kojih održava homeostazu željeza u tijelu. Budući da ne postoje mehanizmi za aktivno izlučivanje željeza, apsorpcija i skladištenje željeza strogo su regulirani na sistemskoj i staničnoj razini. Glavnu ulogu u sistemskoj regulaciji homeostaze željeza ima hepcidin, peptidni hormon koji se sintetizira u jetri. Na staničnoj razini regulira se ekspresija gena koji su povezani s metabolizmom željeza (Silva i Faustino, 2015).

3. HEPCIDIN

3.1. Struktura i sinteza hepcidina

Hepcidin je peptidni hormon koji se stvara u jetri i glavni je regulator homeostaze željeza. U ljudskom urinu i krvi pronađene su tri forme hepcidina različite molekulske mase. Peptidi hepcidina od 25, 22 i 20 aminokiselina derivirani su iz prekursora prohepcidina koji sadrži 84 aminokiseline. Struktura bioaktivnog hepcidina sastavljenog od 25 aminokiselina je jednostavna ukosnica sa 8 cisteina koji formiraju 4 disulfidne veze u konfiguraciju koja nalikuje ljestvama (Ganz, 2006). Ta struktura uključuje i disulfidnu vezu koja povezuje dva susjedna cisteina, što može utjecati na veću kemijsku reaktivnost. Gen koji kodira hepcidin (HAMP) nalazi se na kromosomu 19. Sadrži 3 egzona koji kodiraju preprohepcidin, prekursor hepcidina od 84 aminokiseline (Vyoral i Petrak, 2005).

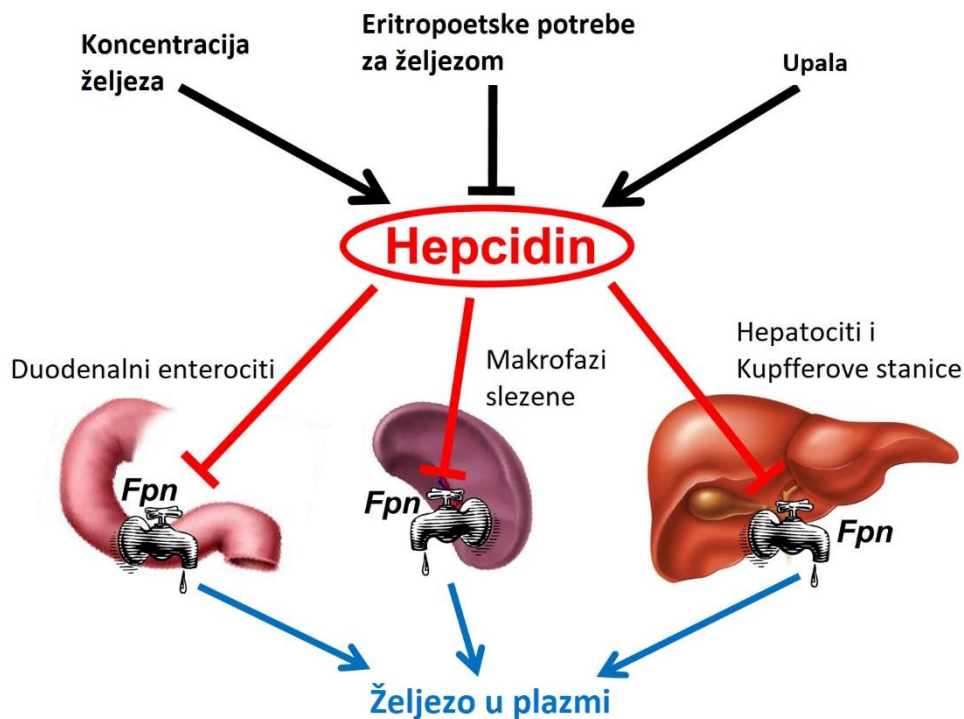


Slika 3. Slijed aminokiselina i model glavnog oblika hepcidina. Amino i karboksilni krajevi označeni su kao N, odnosno C. Disulfidni mostovi su označeni žuto, bazične aminokiseline plavo, a kisele crveno. Obrazac disulfidnih veza između 8 cisteina je prikazan u aminokiselinskom slijedu. (Preuzeto i prilagođeno od Andersen i sur., 2014)

3.2. Mehanizam djelovanja

Hepcidin je peptidni hormon koji inhibira ulazak apsorbiranog željeza iz duodenuma, otpuštanje recikliranog željeza iz makrofaga i otpuštanje skladištenog željeza iz hepatocita u plazmu. Kada su zalihe željeza odgovarajuće ili visoke, jetra proizvodi hepcidin, koji odlazi u tanko crijevo gdje uzrokuje internalizaciju feroportina blokirajući jedini put za prijenos željeza iz enterocita u citoplazmu. Vezanje hepcidina na feroportin ovisi o izvanstaničnoj petlji feroportina koja sadrži aminokiselinu cistein na položaju 326 (Ganz i Nemeth, 2012; Muckenthaler i sur., 2017). Vezanje uzrokuje fosforilaciju jednog od dva susjedna tirozinska ostatka smještena na citosolnoj regiji feroportina, nakon čega se kompleks hepcidin-feroportin internalizira kroz klatrinom obložene jažice. Nakon internalizacije fosfati se uklanjaju i

feroportin se ubikvitinizira i degradira u lizosomu (Collins i sur., 2008; Wang i Pantopoulos, 2011). Međureakcija hepcidina i feroportina sprječava i izlazak recikliranog željeza iz makrofaga prilikom upala, koje uzrokuju povećanu proizvodnju hepcidina (Ganz i Nemeth, 2006). Ukoliko željeza ima malo proizvodnja hepcidina je potisnuta.



Slika 4. Hepcidin kao glavni regulator homeostaze željeza. Unutarstanične i vanstanične koncentracije željeza i upala povećavaju transkripciju hepcidina, a povećana eritropoetska aktivnost smanjuje produkciju hepcidina. Zauzvrat, hepcidin regulira koncentraciju željeza u plazmi kontroliranjem koncentracije feroportina (Fpn) na stanicama izvoznicama željeza, uključujući duodenalne enterocite, makrofage slezene i jetre s recikliranim željezom i hepatocite. (Preuzeto i prilagođeno od Ganz i Nemeth, 2012)

3.3. Regulacija hepcidina

Hepcidin se uglavnom eksprimira u jetri, iako je njegova ekspresija također otkrivena u makrofazima, beta stanicama gušterače, bubrezima, adipocitima i plućima. Ekspresija HAMP-a povećana je pri povišenim koncentracijama željeza, pri infekciji i upali. Nedostatak željeza,

hipoksija, anemija i eritropoeza djeluju na suprotan način. Regulacija ekspresije HAMP-a proces je putem kojeg ljudsko tijelo izbjegava preopterećenje željezom koje može djelovati toksično i sprječava negativne fiziološke posljedice njegova nedostatka (Silva i Faustino, 2015).

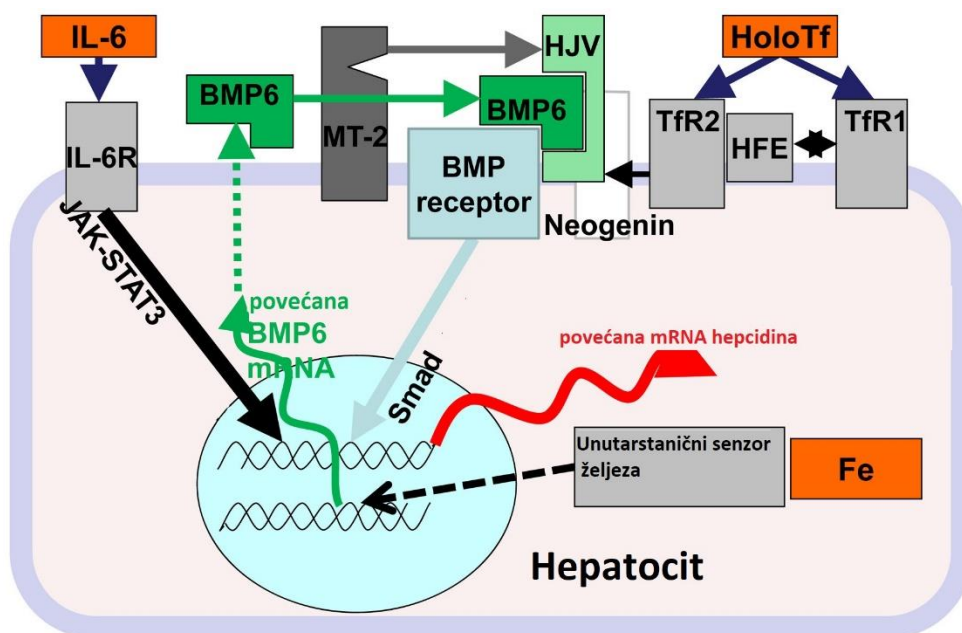
3.3.1. Regulacija željezom

Transferin je glavni cirkulirajući protein koji veže željezo u plazmi. Razina njegova zasićenja izravno odražava status željeza u tijelu pa djeluje kao signal za mehanizme koji održavaju ravnotežu željeza. U nepatološkim stanjima zasićenje transferina iznosi približno 30% od čega 10% otpada na holo-Tf, a prilikom preopterećenja željezom zasićenje transferina može doseći i 100%. Tijelo može kontrolirati koncentracije željeza i modulirati rad crijeva kako bi održalo holo-Tf u normalnom fiziološkom rasponu (Atanasiu i sur. 2006). Dva receptora transferina, TfR1 i TfR2, zajedno s proteinom hereditarne hemokromatoze (engl. *homeostatic iron regulator*, HFE) služe kao senzori holo-Tf. U homeostatskim uvjetima željeza, HFE se nalazi vezan za TfR1 na površini hepatocita. Povećanjem koncentracije holotransferina, HFE se istiskuje iz kompleksa s TfR1 budući da se mjesto vezanja HFE preklapa s mjestom vezanja holo-Tf. Slobodni HFE veže se na TfR2. Kompleks holo-Tf-TfR2-HFE stimulira ekspresiju hepcidina (Ganz i Nemeth, 2012).

Još jedan put uključen u regulaciju ekspresije HAMP-a željezom je os hemojuvelin (HJV)-koštani morfogogenetski protein (engl. *bone morphogenic protein*, BMP). HJV je membranski protein koji se smatra glavnim regulatorom ekspresije hepcidina u jetri (Silva i Faustino, 2015). HJV se nalazi na površini stanice i djeluje kao koreceptor BMP receptora. Vezanjem BMP-a za taj kompleks pokreće se signalni put. Aktivirani receptori induciraju fosforilaciju SMAD proteina. SMAD proteini translociraju se u jezgru i induciraju transkripciju hepcidina (Collins i sur. 2008). Dva membranska proteina, neogenin i serinska proteaza, matripaza 2 (engl. *matripase-2*, MT-2) mogu osjetiti promjene u koncentraciji željeza te mijenjajući koncentracije HJV-a utječu na sintezu hepcidina (Ganz i Nemeth, 2012).

3.3.2. Regulacija upalom

Upala ima snažan učinak na homeostazu željeza jer smanjuje crijevnu apsorpciju željeza i potiče zadržavanje željeza u makrofazima, čime se smanjuje razina željeza u serumu. Budući da je patogenima za preživljavanje i proliferaciju potrebno željezo, razina se željeza u tijelu mora smanjiti što može dovesti do hipofermije koja je posredovana hepcidinom (Ganz i Nemeth, 2012). Tijekom infekcije makrofazi prepoznaju patogene i počinje izlučivanje protuupalnih citokina interleukina IL-6 i IL-22 i interferona tipa 1 (INF). Te citokine prepoznaju receptori na površini hepatocita te aktiviraju signalni put JAK-STAT 3 (engl. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT 3). STAT 3 se translocira u jezgru gdje se veže na promotor HAMP gena te na taj način potiče njegovu ekspresiju (Silva i Faustino, 2015; Agoro i Mura, 2016).



Slika 5. Regulacija hepcidina. Transkripcija hepcidina značajno se povećava upalom, pretežno kroz aktivnost interleukina 6 (IL-6), njegovog receptora i puta JAK-STAT3. Kod regulacije transkripcije hepcidina željezom, dva receptora transferina, TfR1 i TfR2, zajedno s proteinom hereditarne hemokromatoze (HFE) služe kao senzori holo-Tf. Hemojuvelin (HJV) također potencira aktivaciju BMP (engl. *bone morphogenic protein*, BMP) receptora, koja zatim kontrolira transkripciju hepcidina putem SMAD-ova. BMP signalizacija također je modulirana matripazom 2 (MT-2), koja cijepa hemojuvelin i neogeninom koji može povećati

ili stabilizirati membranski hemojuvelin (HJV). (Preuzeto i prilagođeno od Ganz i Nemeth, 2012)

3.3.3. Regulacija eritropoetskom aktivnošću

Ekspresija hepcidina smanjena je u stanjima anemije, hipoksije i primjene eritropoetina (EPO). Eritropoetski prekursori u koštanoj srži glavni su potrošači željeza iz holotransferina. Povećana eritropoetska aktivnost značajno smanjuje razinu hepcidina. U slučajevima neučinkovite eritropoeze, eritroblasti proizvode dva proteina, faktor diferencijacije rasta 15 (GDF 15) i TWSGI (engl. *twisted gastrulation* I), koji su odgovorni za posredovanje u supresiji hepcidina. Hipoksija tkiva izravno inhibira ekspresiju hepcidina u hepatocitima neovisno o zalihama željeza u tijelu. Hipoksija može igrati ulogu u regulaciji željeza u bolesnika s anemijom popraćenom neučinkovitom eritropoezom. Središnji posrednici eritropoeze izazvane hipoksijom su proteini HIF (engl. *hypoxia-inducible factors*, HIF). HIF-1 α negativno regulira ekspresiju hepcidina vezanjem za promotor hepcidina *in vivo* i smanjuje ekspresiju hepcidina. Precizan mehanizam kojim hipoksija potiskuje ekspresiju hepcidina još nije u potpunosti poznat (Silva i Faustino, 2015).

4. BOLESTI UZROKOVANE NEDOSTATKOM HEPCIDINA

4.1. Nasljedna hemokromatoza

Nasljedna hemokromatoza je bolest obilježena pretjeranom apsorpcijom željeza iz crijeva što dovodi do njegovog nakupljanja u organima kao što su jetra, srce i gušterača. Nekontrolirani unos željeza u plazmu prvenstveno dovodi do povećanja zasićenja transferina, a zatim do nakupljanja željeza u organima, što može dovesti do ciroze, hipogonadizma, kardiomiopatije, artropatije, dijabetesa i hepatocelularnog karcinoma. Najčešći oblik nasljedne hemokromatoze se javlja zbog mutacija u genu nasljedne hemokromatoze (HFE) i taj oblik se uglavnom javlja kod starijih muškaraca. Rijedak, ali teži oblik uzrokovan je autosomno recesivnim mutacijama u TfR2. Juvenilni oblici bolesti koji pogađaju podjednako mlade muškarce i žene javljaju se zbog mutacija gena hepcidina ili gena hemojuvelina zbog čega dolazi do smanjenja

koncentracije hepcidina u plazmi. Klinički problemi uključuju endokrinopatije i kardiomiopatiju koje se razvijaju u kasnom djetinjstvu ili ranoj odrasloj dobi. Kod odraslih osoba javljaju se lakši oblici bolesti jer pri kroničnom opterećenju željezom dolazi do sinteze hepcidina, ali u nedovoljnoj količini za održavanje homeostaze željeza (Ganz i Nemeth, 2012; Silva i Faustino, 2015).

4.2. Anemije s nakupljanjem željeza

β -talasemiju i kongenitalnu diseritropoetsku anemiju karakterizira preopterećenje željezom zbog neučinkovite eritropoeze. Kod β -talasemije, neispravna proizvodnja β -globina u prekursorima eritrocita uzrokuje taloženje viška α -lanaca, što dovodi do apoptoze prekursora tijekom njihovog sazrijevanja u srži. Nastala anemija potiče proizvodnju eritropoetina, što opet uzrokuje masovnu ekspanziju prekursora eritrocita u srži, ali ne uspijeva ispraviti anemiju jer prekursori prolaze kroz apoptozu. Nakupljanje željeza glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta u tim bolestima. Pacijenti koji ne primaju transfuziju imaju smanjenu razinu hepcidina u serumu i mokraći iako je povećana apsorpcija željeza (Ganz, 2016). Kod neučinkovite eritropoeze, supresija proizvodnje hepcidina regulirana je faktorom rasta i diferencijacije (GDF) 15 i TWSG I. U bolesnika s β -talasemijom koji se liječe redovitim transfuzijama, preopterećenje željezom prvenstveno je posljedica liječenja, a razine hepcidina su normalne ili čak povećane, iako još uvijek nedovoljne s obzirom na preopterećenje željezom (Tanno i sur., 2007; Ganz i Nemeth, 2012).

5. BOLESTI UZROKOVANE VIŠKOM HEPCIDINA

5.1. Željezo refraktorna anemija uslijed nedostatka željeza

Željezo refraktorna anemija uslijed nedostatka željeza (engl. *iron-refractory iron deficiency anemia*, IRIDA) je autosomno recesivni poremećaj koji se javlja zbog mutacija u MT-2 genu. Budući da je MT-2 negativni regulator ekspresije hepcidina jer cijepa membranski hemojuvelin, razine hepcidina u serumu su povišene unatoč smanjenoj koncentraciji željeza (Muckenthaler i sur., 2017). Karakterizira ju kongenitalna mikrocitna, hipokromna anemija,

nizak srednji volumen eritrocita, niska saturacija transferina i nereagiranje na oralnu primjenu željeza (Silva i Faustino, 2015).

5.2. Anemija upale

Anemija upale (engl. *anemia of inflammation*, AI) često se javlja kao posljedica kroničnih infekcija kao što su tuberkuloza, bakterijski endokarditis, virus humane imunodeficijencije i osteomijelitis. Može se pojaviti i kod neinfektivnih upalnih poremećaja kao što su reumatološke bolesti, upalne bolesti crijeva i kod nekih tumora. Anemiju upale karakterizira oslabljena mobilizacija željeza iz njegovih izvora kao što su makrofazi i smanjena apsorpcija u crijevima zbog povećane sinteze hepcidina. Indukcija hepcidina sa IL-6 i drugim upalnim citokinima dovodi do ograničene opskrbe koštane srži željezom zbog čega je smanjena sinteza hemoglobina i proizvodnja eritrocita (Ganz i Nemeth, 2006).

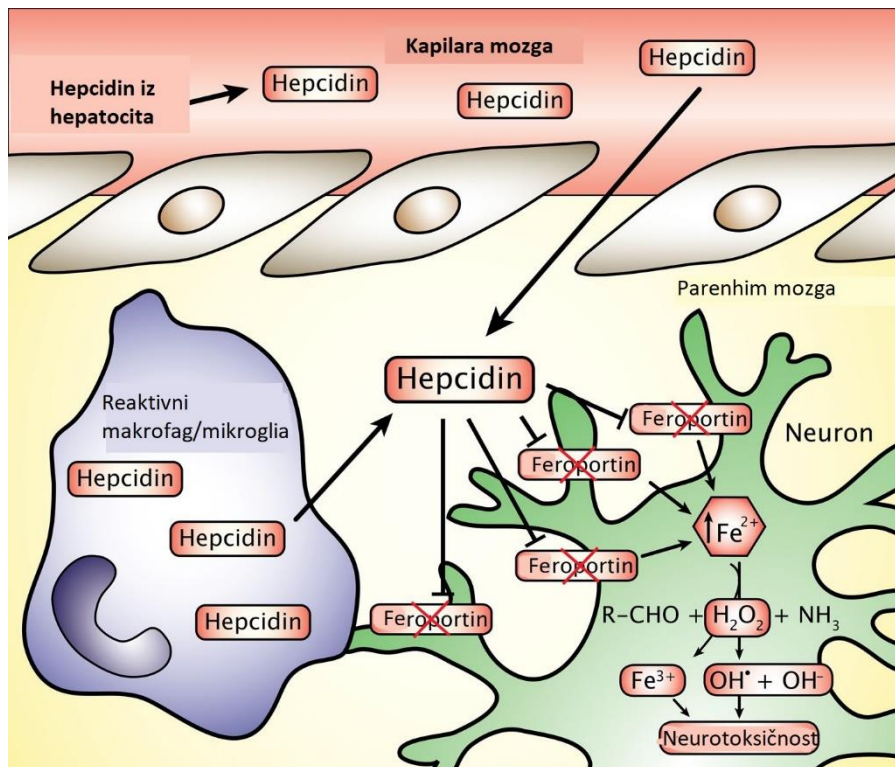
5.3. Anemija kronične bubrežne bolesti

Hepcidin se djelomično eliminira glomerularnom filtracijom i razgradnjom u proksimalnim tubulima. Smanjena bubrežna funkcija kod kroničnih bubrežnih bolesti može uzrokovati povišenu koncentraciju hepcidina u krvi zbog čega je smanjena količina željeza dostupna za eritropoezu (Ganz i Nemeth, 2012). Osim povišene koncentracije hepcidina, kronične bubrežne bolesti mogu dovesti i do smanjene produkcije eritropoetina, signalne molekule koja potiče proizvodnju eritrocita kao odgovor na smanjenu razinu kisika u krvi (Atkinson i Warady, 2017).

6. UTJECAJ HEPCIDINA NA NEURODEGENERATIVNE BOLESTI

Željezo je ključni kofaktor za nekoliko fizioloških funkcija u mozgu, uključujući transport kisika, sintezu DNA, stanično disanje, sintezu mijelina i metabolizam neurotransmitera. Ako se koncentracija željeza poveća, počinje se nakupljati slobodno željezo koje dovodi do oksidacijskog stresa i stanične smrti (Piloni i sur., 2013; Liu i sur., 2019). Neurodegenerativni poremećaji okarakterizirani su prisutnošću upale u područjima gdje dolazi do stanične smrti

neurona i regionalnim povećanjem željeza koje je veće nego ono što se javlja tijekom normalnog starenja. Gubitak neurona u neurodegenerativnim poremećajima dovodi do postupnog gubitka funkcionalnih sposobnosti s uglavnom nepovratnim simptomima. U upaljenom moždanom tkivu prisutni su makrofazi i mikroglija stanice koje sadrže željezo te mogu doprinosti proizvodnji reaktivnih vrsta kisika. Do nakupljanja željeza, osim zbog umirućih makrofaga može doći zbog prisutnosti hepcidina. Izvor hepcidina u mozgu je lokalni, a vjerojatno i sistemski. Hepcidin se izlučuje iz hepatocita prilikom upale te može doći do mozga, pod uvjetom da se u neurodegenerativnim poremećajima zbog upale uništi krvno-moždana barijera. Neuroni, glija stanice, endotelne stanice i druge moždane stanice mogu eksprimirati hepcidin. Iako su bazalne razine hepcidina u mozgu niske, mogu se značajno povećati tijekom upale i najvjerojatnije tijekom opterećenja mozga željezom (Myhre i sur., 2013; Andersen i sur., 2014). Porast razine hepcidina u mozgu može imati dvostruku ulogu. Tijekom staničnog opterećenja željezom koje nije uzrokovano upalom, hepcidin štiti neurone smanjenjem transporta željeza kroz mikrovaskularne endotelne stanice mozga (engl. *brain microvascular endothelial cells*, BMVEC) i smanjenjem unosa željeza u neurone. Tijekom upale, proizvodnja hepcidina koja je inducirana citokinima, štetna je za neurone jer povećava opterećenje stanica željezom inhibirajući izvoz željeza kroz feroportin (Vela, 2018).



Slika 6. Hepcidin i neurotoksičnost. Makrofazi mogu izlučivati hepcidin u izvanstanični prostor mozga. Hepcidin sintetiziran u jetri kao odgovor na upalne signale, izlučuje se u krvnu plazmu odakle može difundirati u mozak u područjima s ugroženom krvno-moždanom barijerom. Hepcidin se veže na ferroportin i sprječava izlazak željeza iz neurona što dovodi do nakupljanja željeza i oštećenja neurona zbog slobodnih radikala. (Preuzeto i prilagođeno od Andersen i sur., 2014)

7. ZAKLJUČAK

Hepcidin je peptidni hormon koji ima ključnu ulogu u regulaciji recikliranja i homeostaze željeza. Međureakcija hepcidina s ferroportinom čini osnovni korak u održavanju homeostaze željeza i sprječavanju izlaska željeza u plazmu. Zbog poremećene regulacije i sinteze hepcidina može doći do nekih patoloških stanja koje prati poremećena homeostaza željeza. Potreban je daljnji rad na otkrivanju mehanizama za regulaciju hepcidina željezom i eritropoetskom aktivnošću, kako bi se otkrio specifičan doprinos viška hepcidina u različitim oblicima anemija upale, potrebno je razumjeti strukturu i funkcioniranje transporta receptora hepcidina, ferroportina, kako bi se otkrili mehanizmi pomoću kojih vezanje hepcidina izaziva internalizaciju ferroportina i razgradnju te definirati bilo koju aktivnost hepcidina izvan njegove uloge u homeostazi željeza.

LITERATURA

1. Agoro R., Mura C. (2016): Inflammation-induced up-regulation of hepcidin and down-regulation of ferroportin transcription are dependent on macrophage polarization. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 61, 16-25
2. Andersen, H. H., Johnsen, K. B., & Moos, T. (2014): Iron deposits in the chronically inflamed central nervous system and contributes to neurodegeneration. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 71(9), 1607–1622.
3. Atanasiu, V., Manolescu, B., & Stoian, I. (2007): Hepcidin--central regulator of iron metabolism. *European journal of haematology*, 78(1), 1–10.
4. Collins J. F., Wessling-Resnick M., Knutson M. D. (2008): Hepcidin Regulation of Iron Transport. *The Journal of Nutrition*, 138 (11), 2284–2288.
5. Galleano, M., Simontacchi, M., & Puntarulo, S. (2004): Nitric oxide and iron: effect of iron overload on nitric oxide production in endotoxemia. *Molecular aspects of medicine*, 25(1-2), 141–154.
6. Ganz T. (2003): Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 102(3), 783–788.
7. Ganz T. (2006): Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 29–507.
8. Ganz T. (2011): Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*, 117(17), 4425–4433.
9. Ganz, T., & Nemeth, E. (2006): Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 290(2), G199–G203.
10. Ganz, T., & Nemeth, E. (2012): Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et biophysica acta*, 1823(9), 1434–1443.
11. Gulec, S., Anderson, G. J., & Collins, J. F. (2014). Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 307(4), G397–G409.
12. Liu, C., Liang, M. C., & Soong, T. W. (2019): Nitric Oxide, Iron and Neurodegeneration. *Frontiers in neuroscience*, 13, 114.
13. Muckenthaler, M. U., Rivella, S., Hentze, M. W., & Galy, B. (2017): A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*, 168(3), 344–361.

14. Myhre, O., Utkilen, H., Duale, N., Brunborg, G., & Hofer, T. (2013): Metal dyshomeostasis and inflammation in Alzheimer's and Parkinson's diseases: possible impact of environmental exposures. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013, 726954.
15. Piloni N. E., Fernandez V., Videla L. A. i Puntarulo S. (2013): Acute iron overload and oxidative stress in brain. *Toxicology*, 314(1), 174-182
16. Silva, B., & Faustino, P. (2015): An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochimica et biophysica acta*, 1852(7), 1347–1359.
17. Tanno, T., Bhanu, N. V., Oneal, P. A., Goh, S. H., Staker, P., Lee, Y. T., Moroney, J. W., Reed, C. H., Luban, N. L., Wang, R. H., Eling, T. E., Childs, R., Ganz, T., Leitman, S. F., Fucharoen, S., & Miller, J. L. (2007): High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nature medicine*, 13(9), 1096–1101.
18. Udipi, S., Ghugre, P., & Gokhale, C.D. (2012): Iron, Oxidative Stress and Health. U: Lushchak V. (ur.) *Oxidative stress- Molecular Mechanisms and Biological Effects* str.73-108.
19. Vela D. (2018): The Dual Role of Hepcidin in Brain Iron Load and Inflammation, *Frontiers in Neuroscience*, 12, 740
20. Vyoral, D., & Petrák, J. (2005): Hepcidin: a direct link between iron metabolism and immunity. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(9), 1768–1773.
21. Wang, J., & Pantopoulos, K. (2011): Regulation of cellular iron metabolism. *The Biochemical journal*, 434(3), 365–381.

SAŽETAK

Željezo je esencijalan element za gotovo sve žive organizme. Organizam održava homeostazu željeza, kontroliranjem apsorpcije željeza iz hrane enterocitima, recikliranjem putem makrofaga i skladištenjem u hepatocitima. Ove procese uglavnom kontrolira hepcidin. Hepcidin je peptid koji se sastoji od 25 aminokiselina i sintetizira se u jetri. Sinteza hepcidina je povećana ukoliko dolazi do nakupljanja željeza ili upale, a smanjuje se prilikom eritropoeze, anemije i hipoksije. Hepcidin inhibira istjecanje željeza iz stanice vežući se na ferroportin, glavni eksporter željeza. Vežanjem za ferroportin inducira njegovu internalizaciju i razgradnju u lizosomu. Smanjene koncentracije hepcidina mogu uzrokovati bolesti kao što su juvenilna hemokromatoza i anemiju s nakupljanjem željeza koja se javlja kod bolesnika s β -talasemijom. Višak hepcidina glavna je karakteristika anemije koja se javlja tijekom upale, anemije kroničnih bolesti i željezo refraktorne anemije uslijed nedostatka željeza. Velike količine slobodnog željeza mogu djelovati toksično jer kataliziraju stvaranje reaktivnih vrsta kisika, što dovodi do oksidativnog stresa i oštećenja tkiva. Pojava oksidativnog stresa može dovesti do nekih patoloških stanja vezanih uz reprodukciju i jetru te može biti uzrok neurodegenerativnih bolesti.

SUMMARY

Iron is an essential element for almost all living organisms. The body maintains iron homeostasis by controlling intestinal iron absorption, recycling through macrophages, and storage in hepatocytes. These processes are mainly controlled by hepcidin. Hepcidin, 25-amino acid peptide, is synthesized in the liver. Hepcidin synthesis is greatly stimulated by iron overload or inflammation and decreased during erythropoiesis, anemia, and hypoxia. Hepcidin inhibits iron efflux from the cell by binding to ferroportin, the major exporter of iron. The hepcidin-ferroportin complex is internalized and degraded in the lysosome. Decreased hepcidin concentrations can cause diseases such as juvenile hemochromatosis and iron-loading anemia that occurs in patients with β -thalassemia. Excess hepcidin is a major feature of anemia that occurs during inflammation, anemia of chronic diseases, and iron-refractory iron deficiency anemia. Large amounts of free iron can be toxic because they catalyze the formation of reactive oxygen species, leading to oxidative stress and tissue damage. Oxidative stress have been linked

to several pathological states related to reproduction and liver and can be the cause of neurodegenerative diseases.