

Železo: význam pro organismus, regulace a poruchy
doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc., Ústav patologické fyziologie 1. LF UK

Železo je jeden z klíčových prvků nezbytných pro fungování lidského organismu. Významně se podílelo i na utváření života na naší planetě, ve spojení s kyslíkem a sírou bylo u zrodu bioenergetiky. Organismy musely vyvinout mechanismy k získávání železa, k jeho aktivní přeměně (redukci, oxidaci) a k ochraně před jeho reaktivními formami.

V lidském organismu jsou obsaženy cca 4 gramy železa, většina je součástí hemoglobinu. Dále jde o stovky dalších hemoproteinů, Fe-S clusterů a o zásoby železa ve feritinu. Železo má důležité funkce (přenos kyslíku, buněčná energetika, enzymatické reakce, syntéza DNA aj.); dvojmocné železo je však katalyzátorem vzniku kyslíkových radikálů (Fentonova reakce). Hlavní děje v metabolismu železa jsou vstřebávání a kvantitativně podstatně větší recyklace uvnitř organismu. Neexistuje regulovaný výdej železa a osa hepcidin-ferroportin je systémovou regulací cílenou právě na vstřebávání a recyklaci. V našem ústavu se zabýváme regulací hepcidinu, a to od jeho objevu v roce 2000. Tento peptid je klíčový regulátor metabolismu železa a tvoří se převážně v játrech. Inhibuje vstřebávání a recyklaci železa inaktivací jeho buněčného exportéru – ferroportinu. V roce 2006 jsme publikovali experimentální práci, která prioritně popisuje vliv aktivity erythropoézy na snížení exprese hepcidinu (1). V případě ozáření kostní dřeně nevyvolala anémie indukovaná hemolýzou pokles exprese hepcidinu, který u aktivované funkční kostní dřeně byl masivní. Dále jsme prokázali, že erythropoetin (EPO) snižuje expresi hepcidinu nepřímo, právě prostřednictvím aktivované kostní dřeně. Jeho podání u myši s inaktivovanou kostní dřeně expresi hepcidinu neovlivnilo.

V následujících letech bylo popsáno několik molekul tvořených v erytroblastech kostní dřeně, které inhibují expresi hepcidinu v játrech. Zatímco některé mají funkci zřejmě jen u inefektivní erythropoézy (GDF-15), erythroferron (ERFE) je v současnosti považován za nejvýznamnější fyziologický regulátor. Prokázali jsme, že podání vysokého množství železa zabrání poklesu hepcidinu po podání EPO, a to přes vysoké množství ERFE v krvi, na něž množství železa nemělo vliv (2).

Hepcidin je protein akutní fáze a podílí se na vzniku anémie chronických chorob. U myši s implantovanými nádory nejprve klesal s anemizací, později stoupal v korelaci s parametry zánětu. Hepcidin se studuje i jako klinický marker. Popsali jsme jeho zvýšení v krvi u ANCA vaskulitid, endarterektomie a na úrovni mRNA i v lidské tukové tkáni při kardiochirurgických zákrocích (3). V některých patologických stavech je nutné odstranit železo z organismu (klasicky při systémovém přetížení železem). Chelátory železa, které se k tomu mohou použít, se uplatňují i ve stavech, kde je třeba snížit železo uvnitř buněk za účelem změny jejich funkce, jako je dělení či metabolismus. Ve spolupráci se skupinou medicínské chemie v Biocevu testujeme nově syntetizované chelátory na buněčnou proliferaci a ve spolupráci s laboratoří prof. Dese Richardsona z University of Sydney i na některé další buněčné funkce. U několika nových chelátorů probíhá v současnosti patentové řízení. Metabolismu železa se na našem ústavu věnujeme i výukově, byl vytvořen výukový e-learning (<http://www.physiome.cz/atlas/vnitriProstredi/04/>) i semikvantitativní model (<http://physiome.cz/apps/IronMetabolism/>).

1. Vokurka M, Krijt J, Šulc K, Nečas E: Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res.* **55**: 667-674, 2006 (192 citací)
2. Gurieva I, Frýdlová J, Rychtarčíková Z, Vokurka M, Truksa J, Krijt J: Erythropoietin administration increases splenic erythroferrone protein content and liver TMPRSS6 protein content in rats. *Blood Cells Mol Dis.* 2017 May; **64**:1-7 (8 citací)
3. Vokurka M, Lacinová Z, Křemen J, Kopecký P, Bláha J, Pelinková K, Haluzík M, Nečas E.: Hepcidin expression in adipose tissue increases during cardiac surgery. *Physiol Res.* 2010;**59**(3): 393-400 (21 citací)