A vasanyagcsere szabályozása, hepcidinexpresszió fiziológias és patológias körülmények között

Egyed Miklós

Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Hematológiai Osztály, Kaposvár

A humán szervezetnek az alapvető biokémiai reakcióihoz vasra és annak biztonságos használatára van szükség. Emberben vasexcretios út hiányában a vasanyagcsere sarkalatos pontja a duodenális absorptio, amelyet a májsejtek által termelt hormon, a hepcidin szabályoz. A hepcidin a ferroportin lisosomal degradációját okozva blokkolja a vasnak a vérbe való belépését a duodenális enterocytából, a reticuloendothelialis rendszer (RES) macrophagokból és a májsejtekből. A reguláló hormon képzését a szervezet vaskészlete mellett az erythropoiesis, hypoxia és inflammatorikus folyamatok befolyásolják. A szabályozás kóros eltérései vashiány vagy vasterhelés útján súlyos betegségeket okozhatnak. A hepcidin képződését befolyásoló folyamatokat illetően ismereteink jelentősen gyarapodtak, közleményünk célja ezek bemutatása.

Kulcsszavak: hepcidin, ferroportin

Iron regulation, expression of hepcidin in physiologic and pathologic conditions

The basic biochemical reactions of the human body require iron and its safe utilisation. In absence of an iron-excretion pathway in human, the pivotal point of iron metabolism is duodenal absorption, which is regulated by a hormone produced by liver cells, the hepcidin. Causing lisosomal degradation of ferroportin, hepcidin blocks the iron entry into the blood from duodenal enterocytes, reticuloendothelial system (RES) macrophages, and liver cells. In addition to the body's iron stores, the production of the regulatory hormone is also affected by erythropoiesis, hypoxia and inflammatory processes. Abnormal regulation can lead to serious illness through iron deficiency or iron stress. Regarding the processes influencing the formation of hepcidin, our knowledge has significantly increased and the aim of our paper is to present them.

Keywords: hepcidin, ferroportin

(Beérkezett: 2020. december 17.; elfogadva: 2021. március 9.)

Rövidítések

HAMP gén – hepcidin gén; IRIDA – iron refracter iron deficient anemia; MT2 – matriptáz; RGM – repulsive guidance molecule; HJV – hemojuvelin

A vas a külső elektronhéján elhelyezkedő elektronokat kis energiaköltség hatására le tudja adni, illetve vissza tudja venni – vagyis kiválóan alkalmas oxidációs/redukációs folyamatok katalizálására (1. ábra).

1. ábra. A vasatom sematikus szerkezete

@Levelezési cím: Dr. Egyed Miklós, Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, H-7400 Kaposvár, Tallián Gyula utca 20–32.; E-mail: dregedmiklos@yahoo.com; Tel.: +36-30-9021-067; Fax: +36-82-510-076

2. ábra. A vas eloszlása a humán szervezetben

A vas felhasználását szolubilitási és toxicitási problémák nehezítik, a szabaddá váló vas erősen mérgező. Szállítását szinte kizárólagosan fehérjékhez kötve történik. Biológiai membránokon való átjutása általában speciális „kapufehérjét”, valamint oxidációs-redukációs folyamatot, azaz elektronszerét igényel, ez utóbbit gyakran a réz biztosítja [1, 2].

Egy 70 kg tömegű felnőtt ember 50 mg/ttkg vasat tartalmaz, vagyis összesen közel 3500 mg-ot. A teljes vastartalom 2/3-a a keringő vérben található (egy gramm vörösvérsejt 1 mg vasat tartalmaz, így a fenti elképzelt minta 5 liternyi vérben 2000 mg). A májban lévő stabil vasraktár egyénenként változóan kb. 500 mg, az izomzat 200 mg, a csontvelő 300 mg, a RES-rendszer (a lebomlott előregedett vvs-ből származó) 500 mg vasat tartalmaz (2. ábra).

A napi vasforgalom 20–25 mg, amelynek több mint 60%-a az erythropoiesis részére szükséges, a maradék 30–40% az újraképződő sejtek oxigénellátását és energianyerését teszi lehetővé. Testünk sejtjei a vasszükségletüket a sejtmembránhoz kötött transferrin receptor/holotranszferrin komplex által, egy ún. „receptormediálta endocytosis” útján biztosítják, és speciális módon szabályozzák. A celluláris vasanyagcsere és annak szabályozása nem témája a jelen publikációnak.

A napi 20–25 mg vasforgalomnak a duodenális enterocytá által felszívott 1 mg (menstruáló nőkben 2 mg) alig 5%-át biztosítja, a döntő hányad a RES macrophagokból, esetenként a májban lévő vasraktárból jut a vérbe. A boholysejt véráram felőli oldalán (basolateralis felszín), a tároló májsejteken és a RES macrophagokon egy erre a célra elkülönült ún. „kapufehérje” (ferroportin) teszi le-

3. ábra. Hepcidin génszerkezete és a gént aktiváló folyamatok

hetővé a vas véráramba való bejutását. A vasanyagcsere szabályozása, a vasnak a vérbe való belépése a fenti három lehetséges vasdonorból, lényegében a ferroportin szabályozásán keresztül valósul meg [1–5]. A szabályozó hormon a hepcidin, amelyet a májsejtek termelnek [6]. A hepcidint először antimicrobialis peptidként azonosították [6], génje elnevezése is ezt tükrözi. A HAMP gén (human antimicrobial peptid), amely a hepcidint kódolja a 19. kromoszóma q 13.1. lokuszán helyezkedik el. A HAMP gén promotor szakaszán expressziót szabályozó STAT és SMAD válasz elemeket igazoltak (3. ábra).

A hepcidin 84 aminosavból álló preprohormonként keletkezik, amelyből 60 aminosavból álló prohormonon át alakul ki a 25 aminosavból álló hormonná, amely 4 diszulfidhidat tartalmaz. A hepcidinnek a vizeletben 20 és 22 aminosavból álló metabolitjai is léteznek. Az *N*-terminális aminosavak deléciója funkcióvesztést okoz.

Mai ismereteink szerint a hepcidin a vasanyagcsere szinte minden eltéréseiben meghatározó szereppel bír, ezért fontos, hogy a képzést szabályozó folyamatokat megismerjük. A hepcidinexpressziót befolyásoló tényezők két csoportra oszthatók: vasmediálta (I.) és vasmentes szabályozókra (II.) – amelyek között az erythropoiesis (II.1), a hypoxia (II.2) és az inflammatoros folyamatok (II.3) játszanak fontos szerepet [7, 8].

I. A hepcidin vas által befolyásolt expressziója

Az nyilvánvaló, hogy a vasnak (szabályozott) a hepcidin (szabályozó) expressziójában fontos szerepe kell legyen. Jelenlegi ismereteink szerint egy meglehetősen bonyolult rendszeren a transferrinhez kötött vas és a macrophag/hepatocytá interakción, egy membránreceptor/jelátviteli rendszeren keresztül valósul meg. A szabályozásban 8 különböző fehérje vesz részt: hemojuvelin (HJV), hereditær hemochromatosis fehérje (HFE), transferrin, transferrinreceptor 2 (TfR2), bone morphogenic protein 6 (BMP6), BMP-receptor, matriptase-2, neogenin. A következőkben ezen faktorok fontosabb jellemzőit, majd feltételezett működésüket kívánom bemutatni [2–8].

I.a. Hemojuvelin (HJV)

A HJV, vagy „repulsive guidance molecule C” (RGMc) vagy hemochromatosis type2 protein (HFE2). A hemojuvelin a „repulsive guidance” fehérjecsald tagja, amelyek elsősorban az idegsejtek regenerációiban vesznek részt (RGMa és RGMb), míg a hemojuvelin membránhoz kötött formájában a BMP-receptor stabilizációjában játszik fontos szerepet. Hiányában jelentősen lecsökken a BMP/SMAD komplex által kiváltott hepcidinexpresszió. A HFE2 gén kódolja, amely 4 exont tartalmaz és az RNS-érés (splicing) során 3 alternatív mRNS is létrejön. Expressziója legmagasabb a vázizomzatban és a szívben, a transzkripcióját az izomszövet differenciációja szabályozza. Az RGMc molekula a szintézisét követően jelentős át-

alakuláson megy át: 2 solubilis egyláncú forma mellett 2 membránkötött egyláncú és egy kétláncú is kialakul. A BMP-2 az egyláncú solubilis és membránkötött formához tud kötődni. A (D172E and G320V) mutáns hemojuvelin BMP-2 kötőképessége csökkent a (G99V) formáé megszűnt.

Jelenleg 43 autoszóm recesszív öröklésű mutációja ismert, és ezek okozzák a „juvenilis hemochromatosis” esetek döntő hányadát (a maradék esetekben maga a hepcidin gén mutált). Ezen esetekben a vizeletben jelentősen lecsökken, vagy kimutathatatlan az ún. „urinary hepcidin”, és megnő az abszorbeált vas mennyisége [9–12].

A neogenin, amely a hepatocytá membránreceptor komplex fontos eleme a kétláncú membránkötött vad típusú hemojuvelinhez és a (G92V) mutánshoz tud kötődni [11, 12].

I.b. Hereditær hemochromatosis fehérje (HFE)

A HFE egy membránprotein, szerkezete nagymértékben hasonlít az MHC-I molekulákhoz [13]. Beta-2-microglobulinnal kapcsolódik. Génje emberben a 6-os kromoszóma rövid karján lokalizálódik (6p 22.2). A HFE-gén 7 exont tartalmaz, a fehérje 343 aminosavból áll; rövid intracelluláris részből, transzmembrán doménből, immunoglobulin molekulaszerű transzferrinkötő régióját egy signal peptid egészíti ki (4. ábra).

A HFE magas szinten expresszálódik a gyomor epitheliális sejteken, a vékonybél-enterocytákon, a szöveti macrophagokon, a placenta-syncytiotrophoblastokon, a vérmonocytaikon és -granulocytaikon [14]. A transferrin receptorral való kölcsönhatással szabályozza a hepcidin-gén-expressziót. A HFE-gén több mint 40 mutációját ismerjük, közülük a fehérje 282 cystein/tirosin aminosavcserét okozó homozygota mutációja okozza a hemochromatosis esetek 90%-át. Az 5–6. évtizedre kialakuló súlyos/letális vasterhelés a károsodott hepcidinexpresszió/hepcidinhiány miatt alakul ki. Csak kaukázusi populációban fordul elő. A heterozygota-mutációk, a H63/D-mutáció homo- és heterozygota formái, illetve az ún. compound

4. ábra. HFE molekula szerkezete a fontosabb mutációk megjelölésével

heterozygota formák nem vezetnek súlyosabb vasterheléshez, klinikai jelentőségük csekély [1–4].

I.c. Transferrin

A transferrin 76 kDa glycoprotein a legfontosabb vérben lévő vastranszporter. 2 Fe(III) kötőpontja képes a vas megkötésére [1–4, 15]. Egy időpontban 3–4 mg kötött vasat szállít, és a napi 24–25 mg-os vasforgalmat 3 órás turnover-rel bonyolítja le. A vér 7,4 pH mellett megköti a vasraktárakból (RES macrophag, hepatocyt) és a duodenalis enterocytából érkező vasat, speciális transferrinreceptorokhoz kötődve, a complex internalizációja (receptor-mediált endocytosis) következik be. Az intracelluláris savas (pH 5,0) mellett a vasat leadja, ezt követően a sejtfel-színen leválik a receptorról, és kb. 3 óra múlva a folyamat ismétlődik [16].

I.d. Transferrin receptor 2. (TfR2) [17]

A TfR1 receptor testünk szinte minden sejtjének vasellátásában meghatározó szerepet játszik, a TfR2-nek a transferrinhez kötött vas sejtekbe juttatása (főleg hepatocyt) mellett fontos szerepe van a májsejtek hepcidin képzésében és a vörösvérsejtek érésében.

A Lys-172 mutációja, amely az ún. iniciációs kodont érinti, lehetetlenné teszi az mRNS translációját, és ezáltal a hereditár hemochromatosis III típusát okozza, amelynek klinikai megjelenése a HFE-mutáns képpel megegyezik (hiszen egy komplexet alkotnak) [1, 18].

I.e. Bone morphogenic protein (BMP)

A BMP ligandok a transzformáló growth factor- β (TGF β) családba tartoznak, emberben több mint 20 tagjuk ismert [19], kódoló génjük a 6-os kromoszóma 6p12.1 lokuszán található. Lévé az ismert receptoraikat jelentősen meghaladó nagyszámú TGF β ligand, nehezen érthető, hogyan

fejthetnek ki ligandspecifikus hatást. Feltételezhetően a ligand-receptor kapcsolatát számos járulékos fehérje és SMAD transkripció faktorok segítik. A magzati életben betöltött sejt differenciáló hatásuk mellett központi szerepük van a vasanyagcserében. Amíg *in vitro* májsejtkultúrákban a BMP-2, -4, -5, -6, -7 és -9 is jelentősen fokozni tudta a hepcidin expressziót, addig *in vivo* a BMP-6 kulcs szerepe bizonyítható [20]. A BMP-6 az ún. nonparenchymalis májsejtekben – döntően a sinusoidális endothelsejtekben képződik. Expressziójában nem a szérumban, hanem elsősorban a máj vastartalma játszik szerepet (a máj vasraktár állapotának megfelelően befolyásolja a májsejtek hepcidin expresszióját) [21]. A hepcidin reguláció a SMAD jelátviteli úton, a BMP-receptor/Hemojuvelin co-receptor modulációjával történik.

I.f. Bone Morphogenetic Protein Receptor/ BMP receptorok

A transzformáló növekedési factor (TGF-beta) családba tartozó két serine/threonine kinase receptorcsoport (I-es típusú receptorok: Alk1, Alk2, Alk3 és Alk6; II-es típusú receptorok: BMPR2, ActRIIa és ActRIIb), amelyek jelátvitel Smad-függő és Smad-független úton valósul meg. Rendkívül változó funkcióit ismerjük, az embriogenezis, a hematopoiesis, a csont- és porcszövetek, idegsejtek képzéséig. A BMP ligandoknak a receptorokhoz való kötődésére a II-es típusú receptor phosphorylálódik, és aktiválja az I-es receptort, amely megindítja a SMAD1, -5 és -8 aktivációját, és a complex SMAD4 kötése után bejut a sejtmagba, ahol génaktivációt indít el (pl. hepcidin). A BMP receptorgének mutációja pulmonális venoocclusiv betegséget és pulmonális hypertóniát okozhat [3, 22–24].

I.g. MT2, Matriptase-2/TMPRSS6

A matriptase egy transzmembrán serin protease (5. ábra). Az N terminálisát egy rövid intracelluláris farok, egy

5. ábra. A matriptase szerkezete. Az N terminálisát egy rövid intracelluláris farokrész, egy transzmembrán domén és egy extracelluláris rész alkotja. Ez utóbbi 7 doménből áll: egy SEA (sea urchin sperm protein, enteropeptidase és a grin), 2 CUB (complement factor C1s/C1r, urchin embryonic growth factor és BMP), 3 LDLR (low-density lipoprotein receptor repeat) és a C terminus pedig egy tripszinszerű proteázból áll. A felső számok és nyilak a gyakori mutáció helyeit mutatják.

transzmembrán domén és egy extracelluláris rész alkotja. Ez utóbbi 7 doménból áll: egy SEA (sea urchin sperm protein, enteropeptidase, agrin), 2 CUB (complement factor C1s/C1r, urchin embryonic growth factor és BMP), 3 LDLR (low-density lipoprotein receptor repeat) és a C terminusát pedig egy tripszinszerű proteáz alkotja.

A májsejtek magas, a herék, mellékvesék, vesék és uterus alacsony szinteken expresszálják.

A TMPRSS6 gén expresszióját a HIF-1 alfa és a plazmavasszint gyors csökkenése fokozza.

A matriptase vasanyagcserében ismert legfontosabb hatása, a BMP receptorhoz kötött hemojuvelin leválasztása a sejtmembránról, ezáltal a BMP jelátvitel gátlásával a hepcidin képzését súlyosan csökkenti és vasterhelést okoz [3, 25–27]. Neogeninnel való kapcsolódása fokozza a BMP receptorhoz kötött hemojuvelin felszabadítását. A molekula nonsense, missense, splicing junction és frameshift mutációi pedig a hepcidin túlzott képzéséhez és IRIDA (iron refracter iron-deficient anemia) kialakulásához vezetnek [28], amely nagyon ritka betegség. Autosom recesszív öröklésmenettel, hypochrom-microcytaer vvs morfológiával, alacsony Tf-szaturációval és magas hepcidinszinttel jellemezhető. Általában csecsemőkorban, ritkábban fiatal felnőttkorban jelentkezik. A magas hepcidin által okozott ferroportin működészavar miatt az enterális vaspótlás elégtelen, a parenterális forma eredményes lehet.

I.h. Neogenin

A neogenin az immunoglobulin családba tartozó multifunkciós transzmembrán receptor, fontos szerepe van a netrin és repulsive guidance fehérjék (RGM) jelátvitelében, ezáltal a szöveti morfogenezisben, különösképpen az idegsejtek differenciálódásában. Vasanyagcserében betöltött fontos szerepét a HJV-expresszió szabályozásával és a HJV molekula stabilizálásával, ezáltal a BMP jelátvitel befolyásolásával magyarázzuk. Mutációi a hepcidinexpresszió csökkenéséhez és vasterheléshez vezetnek [3, 11, 12].

A hepcidinexpresszió feltételezett vas általi szabályozása

A szervezet vastartalma által szabályozott hepcidinexpresszió a BMP jelátviteli úton zajlik, amelynek épsége felelős a fiziológiás működésért, és amelyet a vas két formában/úton befolyásolhat. Mai ismereteink egy meglehetősen összetett és működésében még nem minden részletben ismert (gyakran csak egérkísérletekben igazolt) BMP-R-aktiváló komplexet igazolnak. A plazma aktuális vastartalmának emelkedése (amelyet a Tf-szaturációval – HoloTf – jellemzünk) a hepatocytá felszínén a TfR1-HFE komplex szétesését és a HFE-TfR2 komplex képzését segíti elő. A HFE-TfR2 HJV-interakció ún. „vasérzékenyítő komplexet” hoz létre [29, 30], és a BMP-R jelátvitel akti-

válásával a hepcidin expresszióját fokozza. A májsejtek vasraktárai az ún. „nonparenchymal” sejtekből (leginkább sinusoidális endothelsejtek) a BMP6 képzésén keresztül fokozzák a hepcidin képzését [31]. Más elképzelés szerint a sinusoidális endothelsejtekben a „vasérzékenyítő komplex” fokozná a BMP6-, és ezáltal a hepcidinképzés fokozását (6. ábra).

A BMP-receptor működéséhez feltétlenül szükséges a HJV co-receptor membránkötött forma jelenléte (valószínű, hogy a neogenin és a HFE-TfR2 részvétele is fontos) [3, 11, 12]. A TM2 aktivációja, amely lemetszi a hepatocytamembránról a HJV molekulát [27], mindkét, a vas által befolyásolt BMP-R jelátviteli út blokkolását okozva gátolja a hepcidinexpressziót.

A BMP jelátvitel patológiás eltérései különféle betegségekhez vezethetnek. A BMP/SMAD jelátvitelben érintett gének mutációi hemochromatosis, illetve vasrefrakter vashiányos anemia (IRIDA) kialakulásához vezethetnek [28].

A hepcidinexpresszió csökkenése haemochromatosis okozhat, a ma elfogadott nemzetközi osztályozás szerint a HFE mutációi az I-es, a HJV-mutációk a IIA, a HAMP génmutációk a IIB, a TfR2-mutációk a III-as típust okozzák (a ferroportin mutációi a IV. típusért felelősek) [32].

A BMP6 (mRNS vasszabályozott) hiánya (mutációi) gyors és súlyos vasterheléshez vezetnek, a klinikai kép a II. típusú haemochromatosisal azonos [33]. Az ineffek-

6. ábra. A máj sinusoidális sejt hepcidinszabályozása

7. ábra. A hepcidin gén (HAMP) szabályozása

tív erythropoiesis során feltételezhetően TWG (twisted gastrulation) [34] és GDF (growth and differentiated factor) [35] hepcidinexpresszió-gátló szerepét ma többen megkérdőjelezzik, azonban a klinikumban jól ismert a myelodysplasiákban, elsősorban az MDS-RS esetekben észlelt jelentős és gyorsan kialakuló vasterhelés, amelyet egyesek V. típusú haemochromatosisnak neveznek (7. ábra).

II. A hepcidin vas által nem befolyásolt expressziója

Ismereteink szerint az erythropoiesis, a hypoxia és az inflammatorikus folyamatok direkt befolyásolni tudják a hepcidin expresszióját. Természetesen a fokozott vagy csökkent hepcidin a ferroportin útján órák alatt befolyásolja a vasanyagcserét, a vér vastartalmát, amely az előzőekben részletezett módon visszahat a hepcidinképzésre.

II.1. Erythropoiesis

Lévén, hogy a szervezet vaskészletének közel 2/3-a a vörösvérsejtekben található és ismerte az erythropoiesis igen kifejezett vasigényét, könnyen belátható, hogy fontos szerepe kell legyen a vasanyagcsere szabályozásában. Erythropoietikus stimulusok: anemia, hypoxia, EPO-készítmények alkalmazása csökkentik a hepcidin képzését [3]. A vas duodenális absorptio tanulmányozása során már korán megfigyelték, hogy nagyobb vérzések során még akkor is robbanásszerű vasszívás történik, ha egyébként a vasraktárak csordultig töltöttek, vagy akár

komoly vasterhelés állapotában van a szervezet (pl. haemochromatosisos beteg oesophagus varixvérzése). Korábban a duodenalis absorptio háttérében egynapi, 2-3 mg-ért felelős „raktár regulátor”, és egy 20–25 mg vasszívást is lehetővé tévő, ún. „erythroid regulátort” feltételeztek. Ez utóbbi hatásával magyarázták a nagy vérvesztést követő igen kifejezett vasszorbíciót [1]. Ma ezeket a regulátorokat inkább a hepcidinexpresszió eltérő szintű gátlásával magyarázzuk, bár a BMP-6 leginkább a májsejtek vasraktáráról, az erythroferon pedig az ún. „stress erythropoiesis” vasigényéről jelezvén befolyásolja a hepcidinexpressziót [3, 36].

Erythroferon (ERFE)

Erythropoietikus stimulusok – vérvesztés, hypoxia, EPO-készítmények alkalmazását követően – a hepcidinexpresszió csökkenését igazolták. Ennek háttérében feltételeztek és 2014-ben izoláltak is egy hormont, amelyet erythroferonnak (ERFE) neveztek el [36, 37]. A molekulát emberben a FAM 132B gén kódolja, 354 aminosavból áll, az erythroblastok minden érési stádiumukban termelik. Korábban a humán vázizomsejtekben már kimutatták myonectin, illetve CTRP15 (C1q/TNF-related protein) néven. Korábbi elképzelés szerint az ERFE járulékos sejtek nélkül, a STAT5 jelátviteli út aktivációjával direkt csökkenti a májsejtek hepcidinexpresszióját [3, 38]. Újabb irodalmi adatok szerint a BMP fehérjék megkötése révén a SMAD jelátvitel blokkolása felelős a HAMP gén blokkolásáért [39]. Hatására az ún. stressz erythropoiesis esetén számíthatunk, a normál vérképzésben nincs szerepe. A fokozott erythropoiesis emelkedett vasigényét az ERFE a vasdonátor sejtekből való vasszabadulás segítségével

éri el. Az ERFE emelkedett értékeit igazolták immunoassay méréssel vérvesztések és EPO alkalmazását követően [38]. Béta-thalassaemiában nagyon magas, vértranszfúzió után csökkenő szintjeit igazolták egérben [40].

II.2. Hypoxia

A szövetek, elsősorban a vese hypoxiája számos módon befolyásolhatja a hepcidin-képzést és ezáltal a vasanyagcserét.

Egyik elképzelés szerint a szöveti hypoxia a szervezet vasháztartásától függetlenül direkt gátolni tudja a májsejtek hepcidin-képzését [3], ezért az inefektív erythropoiesis talaján kialakuló anemia okozta hypoxia szerepet játszhat a vasanyagcsere szabályozásában (vasterhelést okozva) [34, 35].

Más feltételezés szerint a szöveti hypoxia az erythropoietin-képzésen keresztül fokozza az erythropoiesist és ezáltal befolyásolja a vasanyagcserét [41].

Hypoxia-inducible faktorok (HIF) olyan transzkripciósfaktorok, amelyek a szöveti hypoxiát érzékelve befolyásolják az erythropoietin-képzést (7. ábra). A HIF-1 α és a HIF-2 α normoxiás környezetben hydroxylációt követően (HIF prolylhydroxylase, PHD) a Von Hippel-Lindau-fehérjéhez (VHL) kötődik, majd a complex ubiquitinációt követően proteoszomálisan degradálódik. Hypoxiás környezetben a HIF-1 β -val kapcsolódva a sejtmagba kerül, ahol az erythropoietin, a glycolysis és az angiogenezisben fontos gének expresszióját segítik elő. A hydroxyláció gátlása kismolekulájú szerekkel (roxadustat, vadadustat, daprodustat és molidustat) az anemia, főként a vesebetegek anemiájának kezelésében látszik ígéretesnek [42]. A VHL, PHD2, HIF-1 α , HIF-2 α gének mutációi familiáris erythrocytosist okoznak. A Chuvash-polycy-

thaemia a VHL génnek homozygota misszens mutációja miatt alakul ki. E körképekben normoxiás környezetben a sejtek hypoxiát érzékelnek, és fokozott erythropoietin-képzést indikálnak, amely erythrocytosishoz vezet. Általában fokozott érrendszer eredetű tumorképződésre hajlamosítanak.

I.3. Inflammatorikus folyamatok

A vas alapvető fontosságú a kórokozó baktériumok számára, mert hiányában nem képesek energiát nyerni, szaporodni. Az infectio által sújtott humán szervezet fontos védekezési lehetősége ezért vaskészleteinek elrejtése. Az inflammatorikus reakció során gyulladásos cytokinek – IL6 [43] IL1 β [44], IL 22 [45], IL1 [44] – képződnek, amelyek fokozni tudják a hepcidin expresszióját [3, 43, 46], amely ferroportin degradálásával órák alatt hypoferreamiát okoz.

Leginkább ismert az IL6 hatása, amely a legtöbb extracelluláris pathogén, bizonyos malignus folyamatok és autoimmun körképek által keltett jelet a JAK-STAT 3 jelátviteli úton a HAMP gén promoterének aktivációjával éri el [3, 43]. A hepcidin gén mellett számos egyéb fehérje génjét is aktiválni tudja (CRP, ferritin, fibrinogen, VIII-as faktor-antihemophyliás globulin), ezeket akut fázis fehérjéknek hívjuk. Mivel vérszintjük a hepcidinnel párhuzamosan alakul, így a mindennapi gyakorlatban például a CRP mérése elegendő a hepcidin helyett.

Az IL22 szerepe kevésbé látszik fontosnak az inflammatorikus folyamatokban [45].

IL1 β egerekben bizonyos bakteriális fertőzésekben a BMP-R-SMAD út aktivációjával okozott hepcidinexpressziót [3, 44]. Emberben, IBD-ben merült fel az IL1 β hepcidin indukciós szerepe.

8. ábra. A HIF rendszer

A vashiány és az inflammatorikus folyamatok hepcidin-expresszióra kifejtett hatásának sorrendjében, a vashiány bizonyult elsődlegesnek [3, 46].

Nyilatkozat: A kézirat más folyóiratban korábban nem jelent meg és máshova beküldésre nem került. A levelező szerző elolvasta a *Hematológia-Transzfuziológia* szerzői útmutatóját.

Érdeklőségek: A szerzőnek a közleményhez kapcsolódó közvetlen érdeklőségei nincsenek.

Anyagi támogatás: A szerző a közlemény megírásához anyagi támogatásban nem részesült.

Irodalom

- [1] Egyed M. Iron metabolism and its disorders. [A vasanyagcsere és betegségei.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007
- [2] Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiological Reviews* 2013; 93: 1721–1741.
- [3] Roth MP, Meynard D, Coppin H. Regulators of hepcidin expression. *Vitamins and Hormones* 2019; 110: 101–129.
- [4] Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016; 127: 2809–2813.
- [5] 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.
- [6] Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806–7810.
- [7] Zhao N, Zhang AS, Enns CA. Iron regulation by hepcidin. *J Clin Invest* 2013; 123: 2337–2343.
- [8] Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 110: 1037–1044.
- [9] Niederkofer V, Salie R, Arber S. Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest* 2005; 115: 2180–2186.
- [10] Nili M, Shinde U, Rotwein P. Soluble repulsive guidance molecule c/hemojuvelin is a broad spectrum bone morphogenetic protein (BMP) antagonist and inhibits both BMP2- and BMP6-mediated signaling and gene expression. *J Biol Chem* 2010; 285: 24783–24792.
- [11] Zhang AS, Yang F, Meyer K, et al. Neogenin-mediated hemojuvelin shedding occurs after hemojuvelin traffics to the plasma membrane. *J Biol Chem* 2008; 283: 17494–17502.
- [12] Healey EG, Bishop B, Elegheert J, et al. Repulsive guidance molecule is a structural bridge between neogenin and bone morphogenetic protein. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 458–465.
- [13] Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics* 1996; 13: 399–408.
- [14] Parkkila S, Parkkila AK, Waheed A, et al. Cell surface expression of HFE protein in epithelial cells, macrophages, and monocytes. *Haematologica* 2000; 85: 340–345.
- [15] Baker EN, Lindley PF. New perspectives on the structure and function of transferrins. *Journal of Inorganic Biochemistry* 1992; 47: 147–160.
- [16] Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radical Biology & Medicine*. 2019; 133: 46–54.
- [17] Kawabata H, Yang R, Hiramata T, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 1999; 274: 20826–20832.
- [18] Roetto A, Totaro A, Piperno A, et al. New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood* 2001; 97: 2555–2560.
- [19] Parrow NL, Fleming RE. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2014; 34: 77–94.
- [20] Andriopoulos B Jr, Corradini E, Xia Y, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet* 2009; 41: 482–487.
- [21] Corradini E, Meynard D, Wu Q et al. Serum and liver iron differentially regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6)-SMAD signaling pathway in mice. *Hepatology* 2011; 54: 273–284.
- [22] Mayeur C, Leyton PA, Kolodziej SA, et al. BMP type II receptors have redundant roles in the regulation of hepatic hepcidin gene expression and iron metabolism. *Blood* 2014; 124: 2116–2123.
- [23] Mayeur C, Lohmeyer LK, Leyton P, et al. The type I BMP receptor Alk3 is required for the induction of hepatic hepcidin gene expression by interleukin-6. *Blood* 2014; 123: 2261–2268.
- [24] Nohe A, Hassel S, Ehrlich M, et al. The mode of bone morphogenetic protein (BMP) receptor oligomerization determines different BMP-2 signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 5330–5338.
- [25] Folgueras AR, de Lara FM, Pendas AM, et al. Membrane-bound serine protease matriptase-2 (Tmprss6) is an essential regulator of iron homeostasis *Blood* 2008; 112: 2539–2545.
- [26] Silvestri L, Guillem F, Pagani A, et al. Molecular mechanisms of the defective hepcidin inhibition in TMPRSS6 mutations associated with iron-refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2009; 8: 8.
- [27] Silvestri L, Pagani A, Nai A, et al. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab* 2008; 8: 502–511.
- [28] Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008; 40: 569–571.
- [29] D'Alessio F, Hentze MW, Muckenthaler MU. The hemochromatosis proteins HFE, TfR2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation. *J Hepatol* 2012; 57: 1052–1060.
- [30] Goswami T, Andrews NC. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J Biol Chem* 2006; 281: 28494–28498.
- [31] Enns CA, Ahmed R, Wang J, et al. Increased iron loading induces Bmp6 expression in the non-parenchymal cells of the liver independent of the BMP-signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8: e60534.
- [32] Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005; (12): 3710–3717.
- [33] Meynard D, Kautz L, Darnaud V, Canonne-Hergaux F. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload. *Nat Genet* 2009; 41: 478–481.
- [34] Tanno T, Porayette P, Sripichai 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.
- [35] Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2017; 13: 1096–1101.
- [36] Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46: 678–684.
- [37] Coffey R, Ganz T. Erythroferrone: An erythroid regulator of hepcidin and iron metabolism. *HemaSphere* 2018; 2(2): e35. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000035.
- [38] Ganz T, Jung G, Naeim A, et al. Immunoassay for human serum erythroferrone. *Blood* 2017; 130: 1243–1246.

- [39] Katsarou A, Pantopoulos K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine* 2020; 75: 100866.
- [40] Kautz L, Jung G, Du X, et al. Erythroferrone contributes to hepcidin suppression and iron overload in a mouse model of β -thalassemia. *Blood* 2015; 126: 2031–2037.
- [41] Liu Q, Davidoff O, Niss K, Haase VH. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J Clin Invest* 2015; 122: 4635–4644.
- [42] Gupta N, Wish JB. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2017; 69: 815–826.
- [43] Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol* 2016; 23: 189–197.
- [44] Sangkhae V, Nemeth E. To induce or not to induce: the fight over hepcidin regulation. *Hematologica* 2019; 104: 1093–1095.
- [45] Wallace DF, Subramaniam VN. Analysis of IL-22 contribution to hepcidin induction and hypoferrremia during the response to LPS in vivo. *Int Immunol* 2015; 27: 281–287.
- [46] Shanmugam NK, Chen K, Cherayil BJ. Commensal bacteria-induced interleukin 1 β (IL-1 β) secreted by macrophages up-regulates hepcidin expression in hepatocytes by activating the bone morphogenetic protein signaling pathway. *J Biol Chem* 2015; 290: 30637–30647.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)