

Patofyziologie hematopoetického systému III

Regulace a poruchy metabolismu železa, etiopatogeneze vybraných typu anemií, přetížení železem

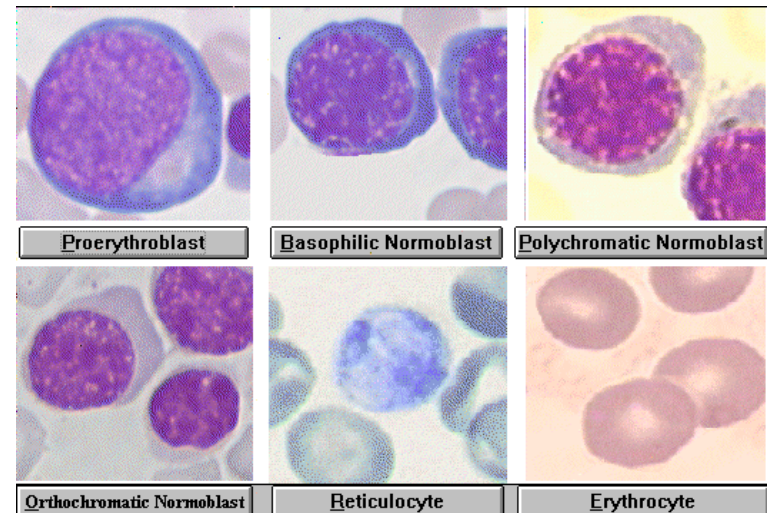
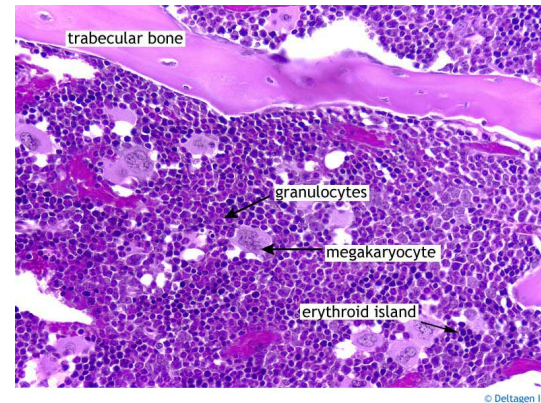
prof. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

Ústav patologické fyziologie 1. LF UK

4.5.2021

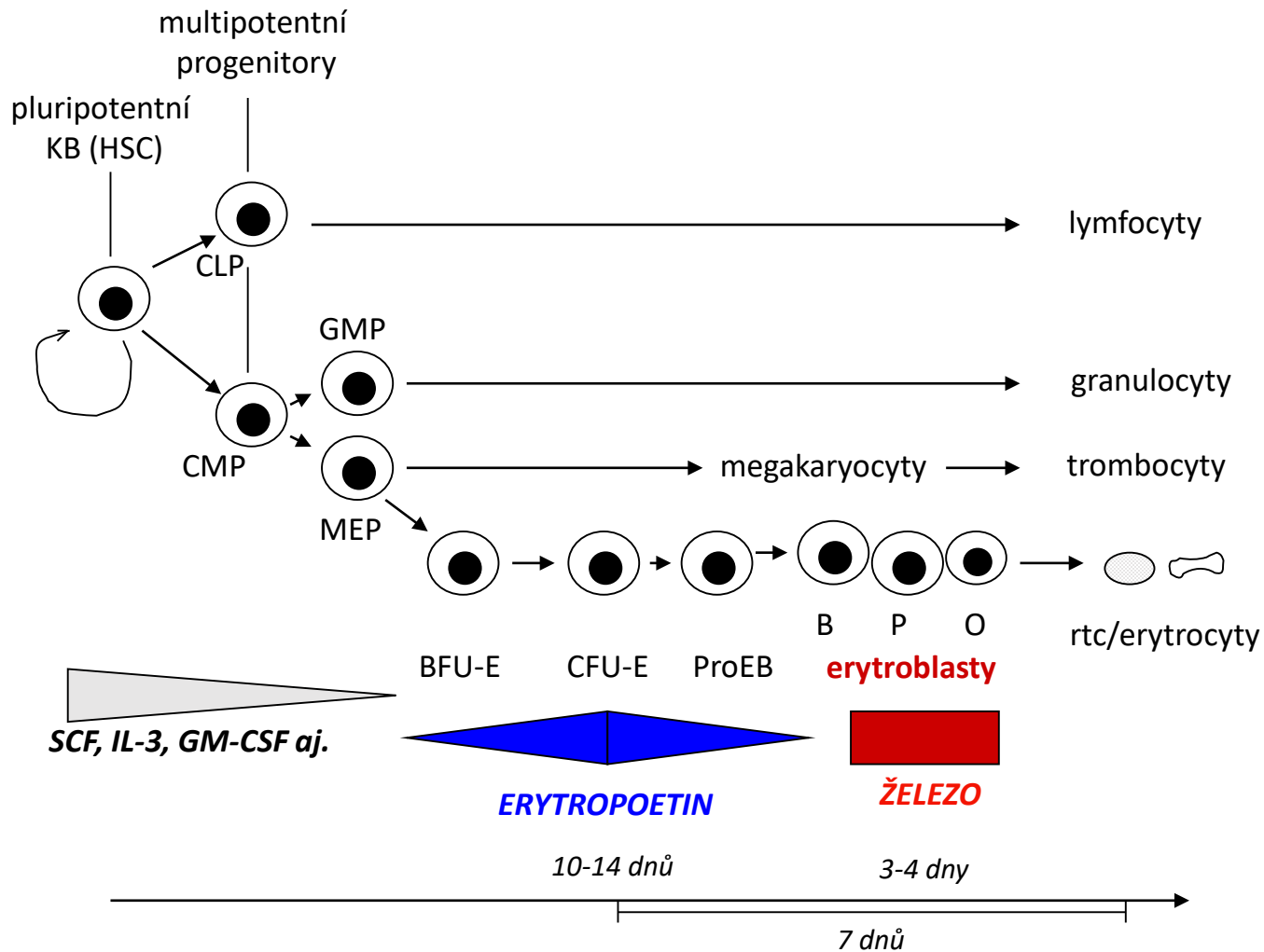
Erythropoéza – tvorba červených krvinek

- **kostní dřeň**
- řízena hormonem **erythropoetinem**
- **hlavní spotřebitel železa** v poslední fázi vyžívání
- Denně potřebuje až **25 mg železa** (většina pochází ze zaniklých červených krvinek – **recyklace**)



Faktory nezbytné pro erythropoezu

- **kostní dřeň a její mikroprostředí s růstovými faktory** nespecifickými pro jednotlivé linie – interleukiny: IL-3, colony-stimulating factor (CSF), stem cell factor (SCF), insulin-like growth factor (IGF) aj.
- proteosyntéza, faktory důležité dělení buněk, syntézu DNA (listová kyselina, vitamin B₁₂), syntézu hemu (**železo**), měď...
- **Erythropoetin – odráží potřebu erytrocytů pro organismus**
- *Fyziologické procesy mají své chyby – genetické či získané – z toho vznikají **chorobné stavy***



Významná regulace **erythropoetinem**
 Receptory pro erythropoetin
Kyslík, hypoxie – hlavní role pro erythrocyty
Vše slouží kyslíku a jeho přenosu

Hlavní příjemci železa
 Receptory pro transferin – TfR1
 Železo jako prvek nezbytný pro hemoglobin, tj. nosič kyslíku

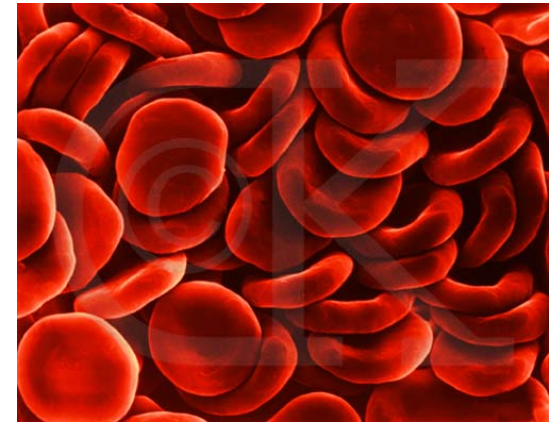


Základní děje při erythropoeze

- proliferace buněk
- přežívání buněk vs. apoptóza
- diferenciaci buněk
- hemoglobinizace

Kvantitativní a časové údaje o erythrocytech

- $2,5 \times 10^{13}$ erythrocytů v 5 litrech krve
- **denní ztráty 0,8 – 1,0 %**
- tvorba: 2 mil ery za sekundu,
cca $2,5 \times 10^{11}$ za den
- **délka vyzrávání:**
cca 21 dnů od pluripotentní kmenové
buňky k retikulocyту
cca 14 dnů od BFU-E až po erythroblast
- **délka života erythrocytů:** 100-120 dnů



Chorobné stavy erytrocytů

- **Kvalitativní**

 - anémie – snížené množství Hgb v krvi

 - polycytémie – zvýšené množství Hgb v krvi

- **Kvantitativní**

 - špatná stavba erytrocytů a porucha jejich funkce

ANÉMIE

Obecné důsledky anémie

menší množství hemoglobinu



zhoršený přenos kyslíku do tkání



hypoxie tkání



únava, dušnost, bledost...

zrychlená srdeční činnost

hyperkinetická (zrychlená) cirkulace

HLAVNÍ PŘÍČINY NEDOSTATKU KYSLÍKU

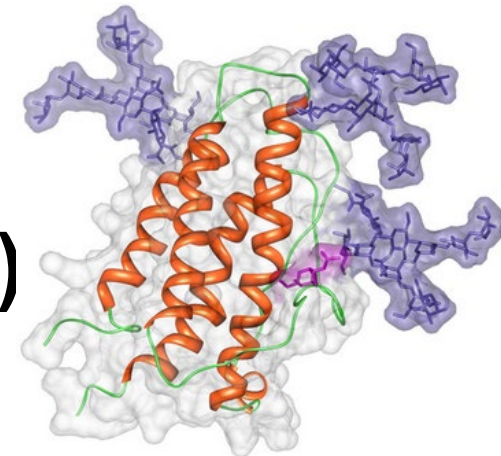
1. Nedostatek kyslíku či jeho nízký parciální tlak v okolí
2. Zhoršená funkce respiračního aparátu
(= 1+2: **hypoxická hypoxie**)
„kyslík do krve – parciální tlak (p_aO_2)
a saturace (SaO_2)“
3. Nedostatek hemoglobinu – přenašeče kyslíku
(= **anemická, transportní hypoxie**)
„kyslík v krvi na přenašeč“
4. Poruchy krevního oběhu (= **cirkulační hypoxie**)
„kyslík krví k orgánům, do tkání“
5. Poruchy buněčného metabolismu (= **histotoxická hypoxie**)

HLAVNÍ PŘÍČINY NEDOSTATKU KYSLÍKU

1. Nedostatek kyslíku či jeho nízký parciální tlak v okolí
2. Zhoršená funkce respiračního aparátu
(= 1+2: hypoxická hypoxie)
„kyslík do krve – parciální tlak (p_aO_2)
a saturace (SaO_2)“
3. **Nedostatek hemoglobinu – přenašeče kyslíku**
(= **anemická, transportní hypoxie**)
„kyslík v krvi na přenašeč“
4. Poruchy krevního oběhu (= cirkulační hypoxie)
„kyslík krví k orgánům, do tkání“
5. Poruchy buněčného metabolismu (= histotoxická hypoxie)

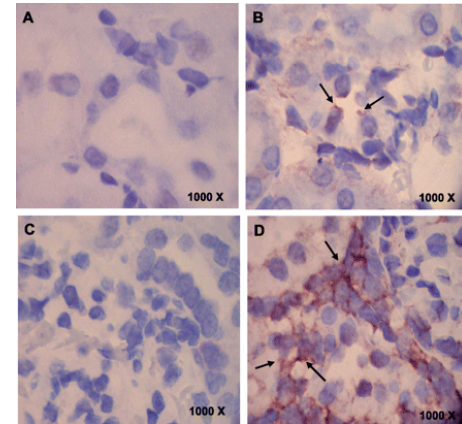
Erythropoetin

- **glykoprotein** o mol. hmotnosti **30,5 kDa**
- **165 aminokyselin**, vzniká z prekurzoru (193 amk) odstraněním 27 amk signálního peptidu a terminálního argininu
- **peptid. část** – vazba na receptor a účinek (**farmakodynamika**)
- **sacharidová část** – stabilizace v krvi, afinita k receptoru, délka působení (**farmakokinetika**)



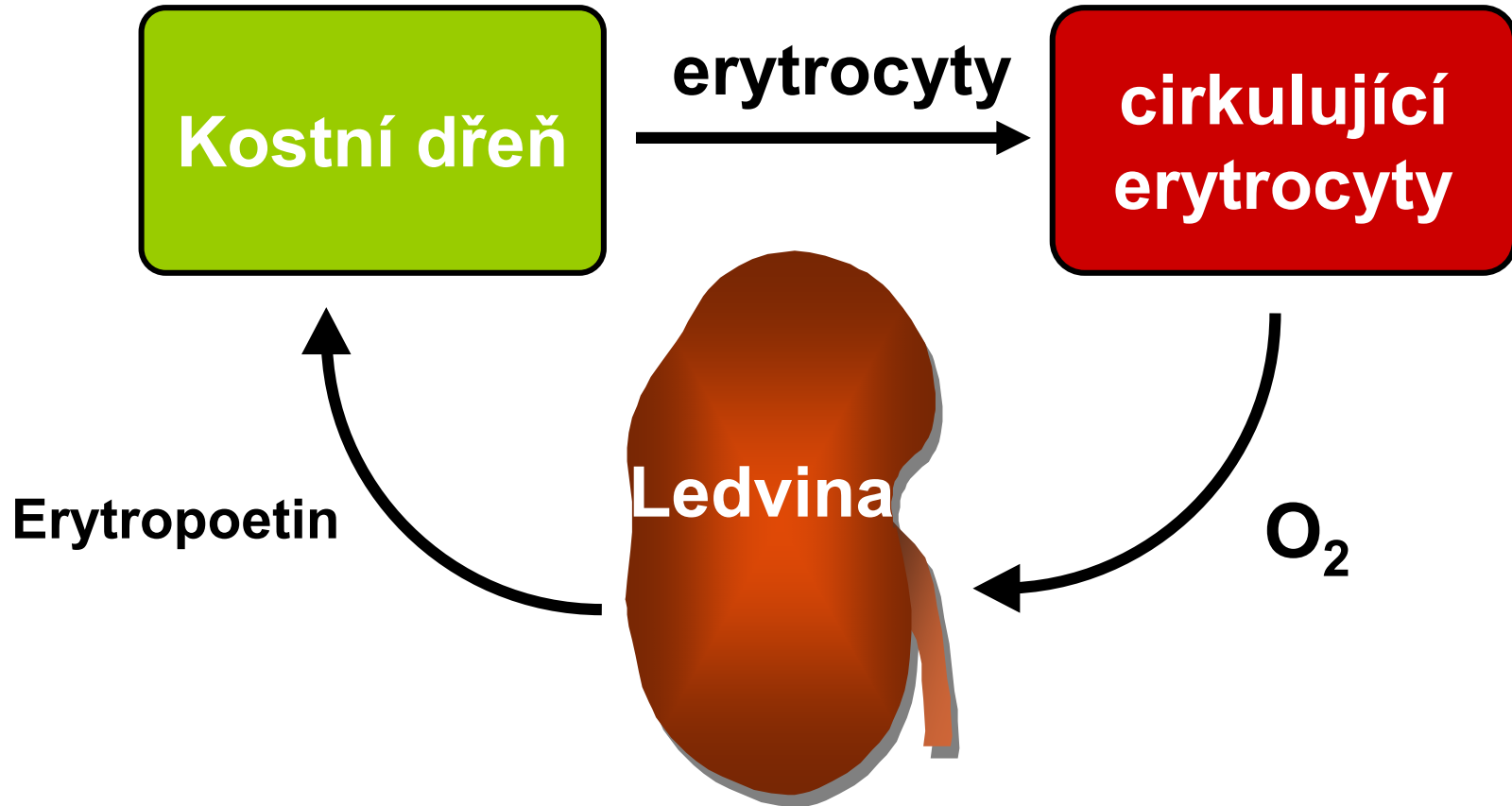
Tvorba a degradace erythropoetinu

- **tvorba**: peritubulární intersticiální fibroblasty kůry ledvin v blízkosti proximálního tubulu, zvýšení tvorby je dáno větším počtem buněk exprimujících mRNA pro erythropoetin
- dále v malém množství jej produkují erythroblasty
- mozek, játra (hepatocyty), makrofágy...
- fyziologicky regulován zejm. **hypoxií**
- **degradace**: vychytávání přes EPO receptor, částečně též ledviny, játra

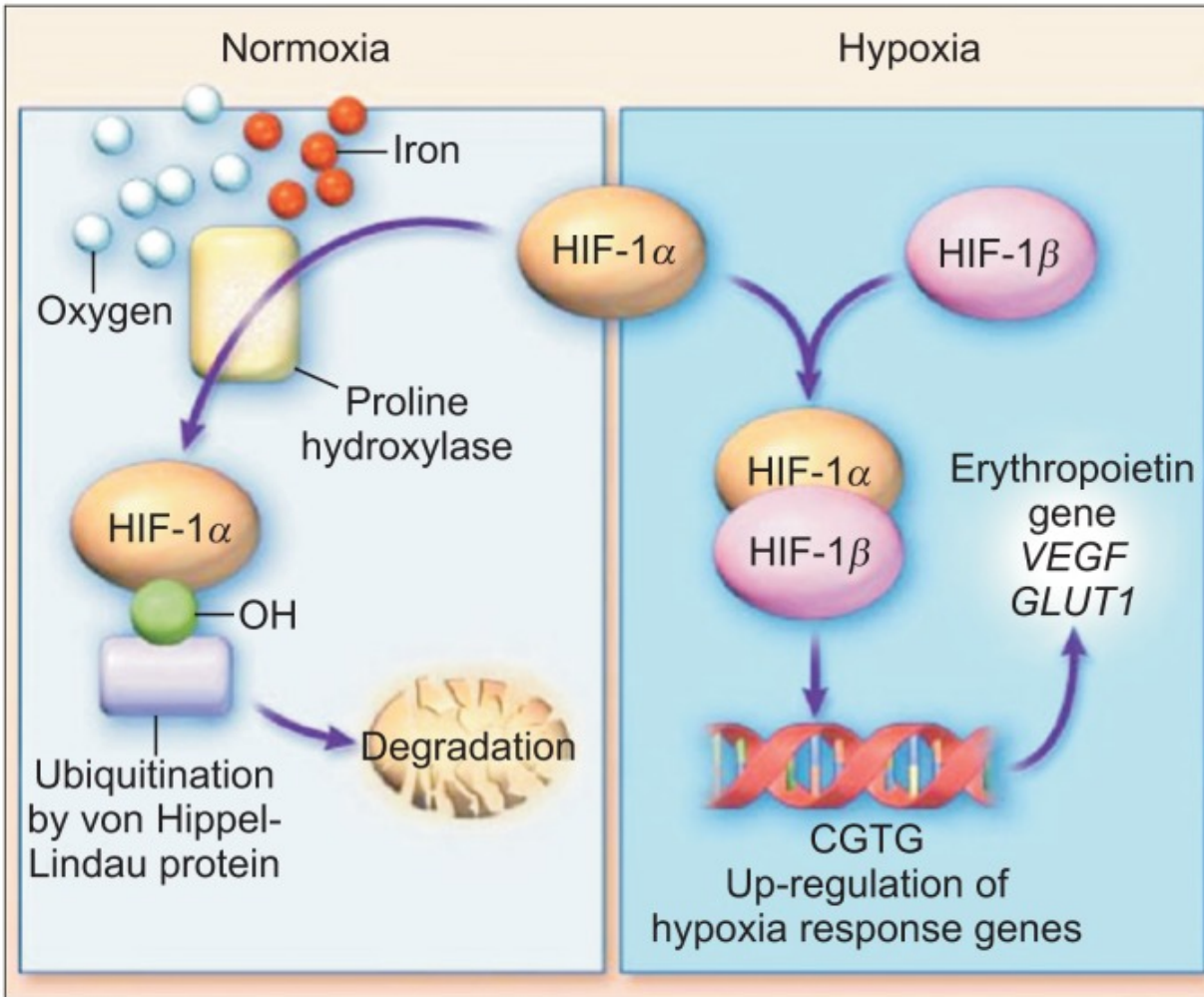


Administration of poly-L-glutamic acid induces proliferation of erythropoietin-producing peritubular cells in rat kidney
Bellamkonda K. Kishore,1,2,3 Jorge Isaac,4,5 and Christof Westenfelder1,2,3

Regulace erythropoetinu a erythropoezy



Regulate erythropoietinu

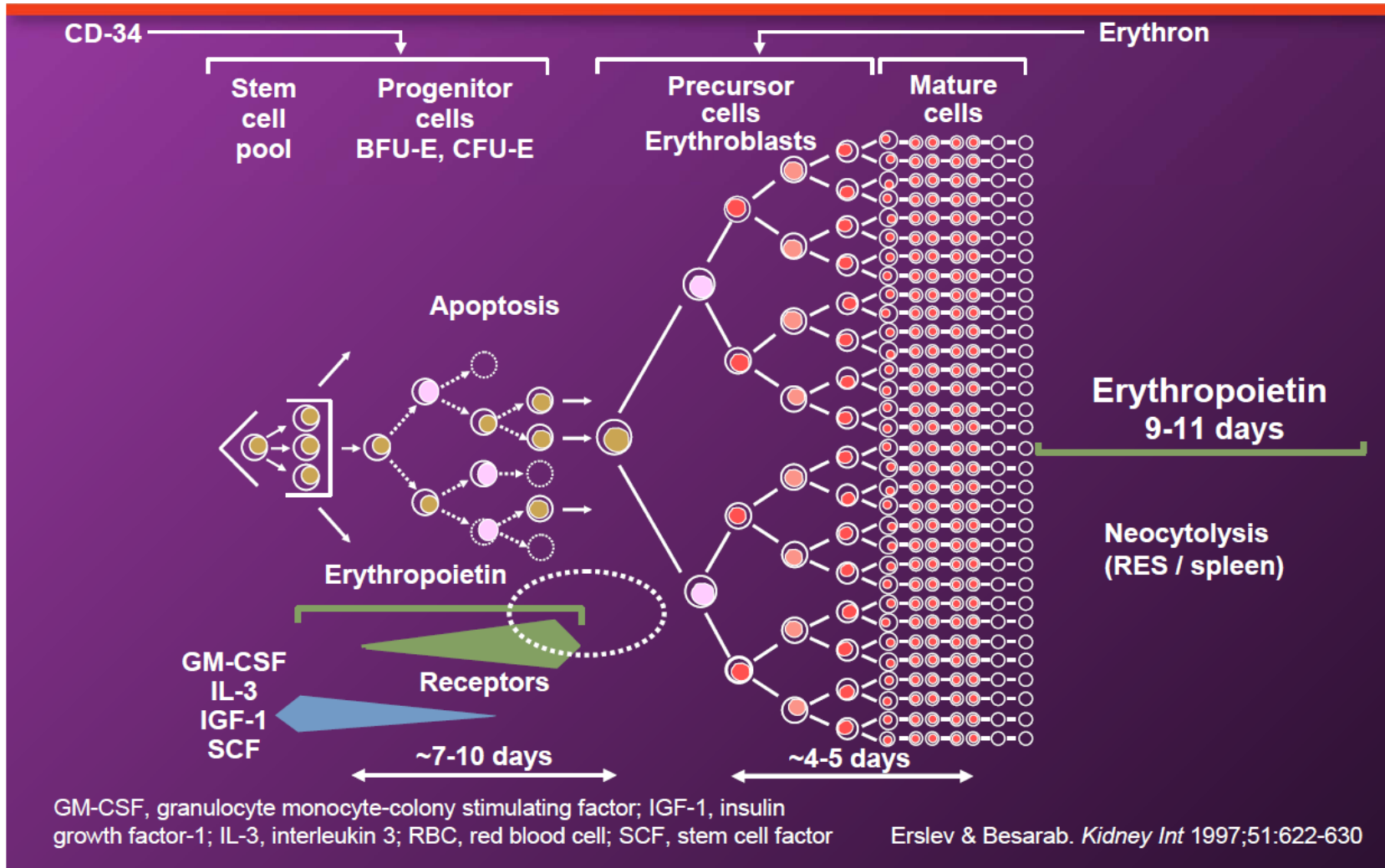




Účinek erythropoetinu

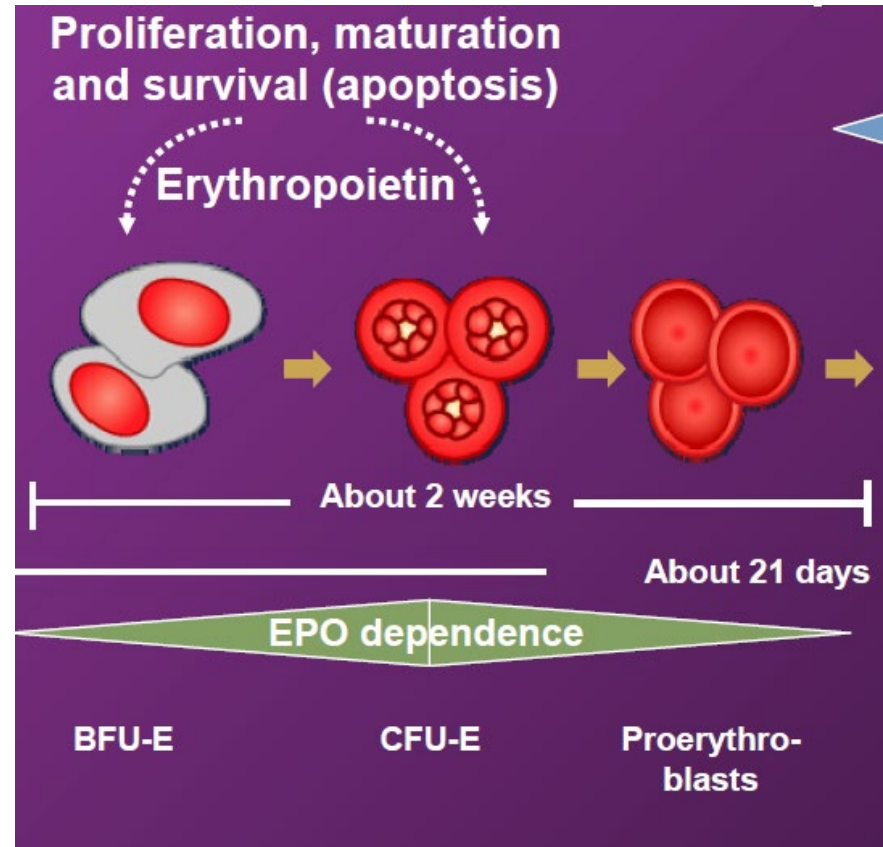
- udržuje **viabilitu** a **brání apoptóze** prekurzorových buněk – bez Epo nezralé progenitorové buňky zanikají – ještě před syntézou Hgb (přípravenost+úspora)
- **proliferace, diferenciaci a maturaci** erytroidních prekurzorů

Časový průběh erythropoezy a regulační faktory



Účinek erythropoetinu – časové souvislosti

- zásadní vliv má Epo v období **10-14 dnů** – **během této doby buňky erytroidní vývojové řady bez erythropoetinu zanikají**



Účinek erythropoetinu – cílové buňky

- působí na **erythropoetinové receptory** (EpoR): objevují se na BFU-E, ale zásadní jsou na **CFU-E**, dále pak na erythroblastech
- mizí na retikulocytech

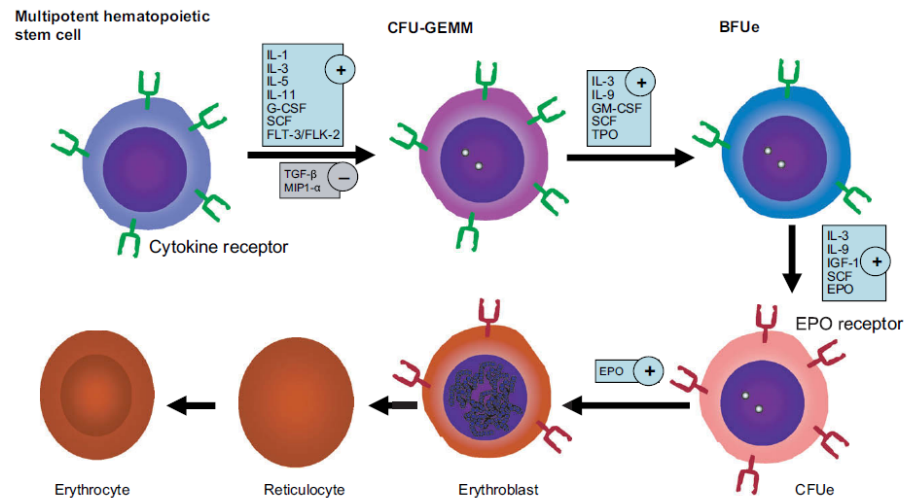



Figure 1. Erythropoiesis. BFUe = burst-forming unit-erythroid; CFUe = colony-forming unit-erythroid; Epo = erythropoietin; FLK = fetal liver kinase; FLT = fetal liver tyrosine kinase; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; GEMM = granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte; GM-CSF = granulocyte macrophage CSF; IL = interleukin; MIP = macrophage inflammatory protein; SCF = stem cell factor; TGF = transforming growth factor; TPO = thrombopoietin.



Erythropoetin za fyziologických bazálních podmínek

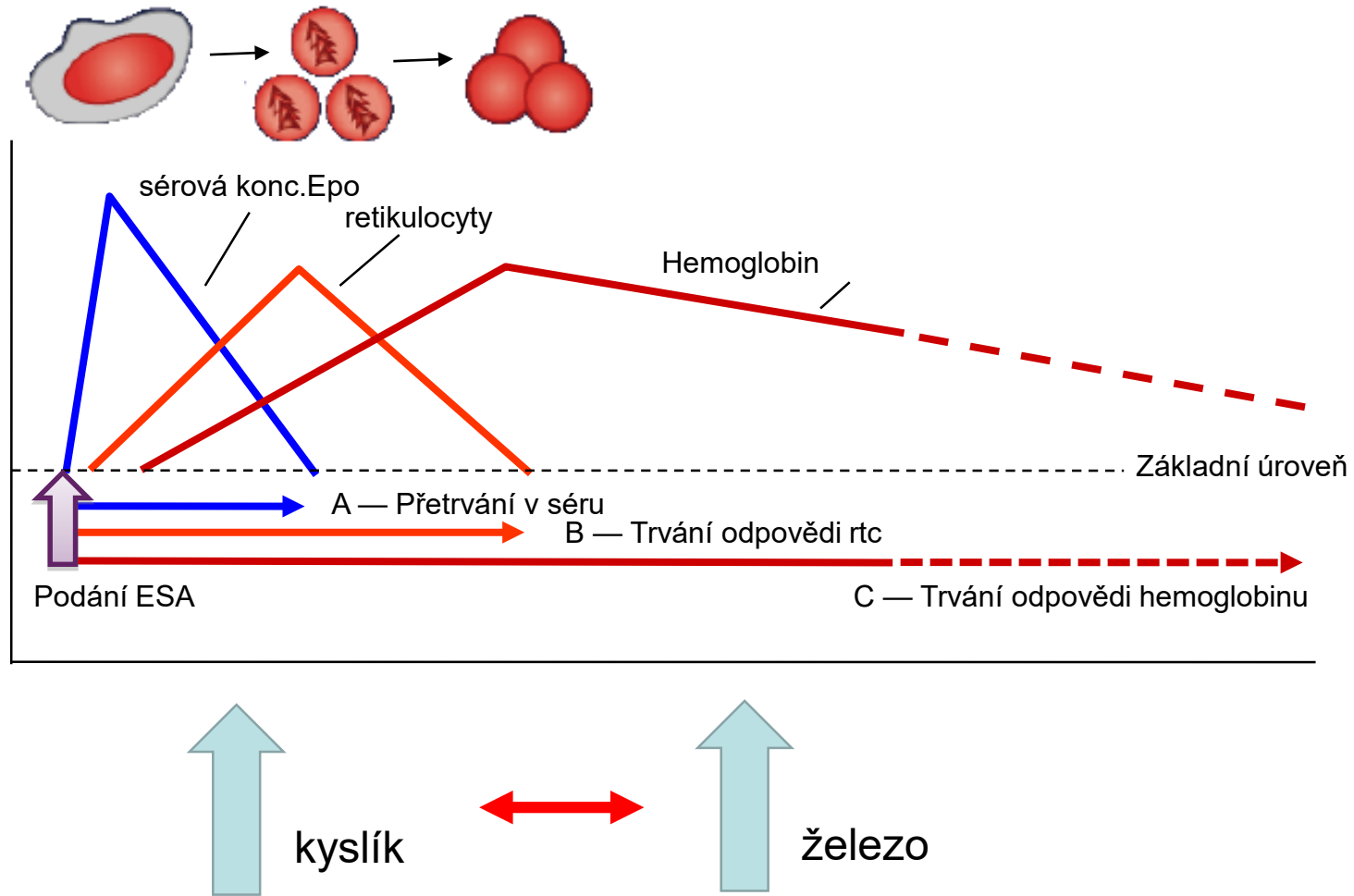
- sérová koncentrace fyziologicky:
10-25 mU/ml
- udržuje stálou koncentraci hemoglobinu,
koncentrace reagují na denní množství
zanikajících krvinek
- za fyziol. okolností tato malá množství EPO stačí
k udržení viability malé části prekurzorů –
většina podléhá apoptóze
- poločas: 5 hod
- denní produkce: 2 U/kg




Fyziologická aktivace tvorby erythropoetinu – KRVÁCENÍ

- Krvácení = anémie + akutní hypoxie
- vzestup erythropoetinu až 1000×
- vzestup erythropoezy: max. cca 4×
(**stoupnout přísun Fe !**)
- několik minut hypoxie zvýší tvorbu erythropoetinu (poločas 5 hodin) a ten následně zvýší produkci erytrocytů (přežívají přes 100 dnů)

Časový vztah mezi erytropoetinem, retikulocyty a hemoglobinem: odpověď hemoglobinu je zpožděná





Nadměrná aktivace tvorby erythropoetinu – HYPOXÉMIE

- Hypoxémie = snížený parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
- Hypoxie bez anémie
- Stimulace EPO vede k zmnožení erytrocytů – sekundární **polycytémii**
- Hypoxémie = hypoxie + polycytémie

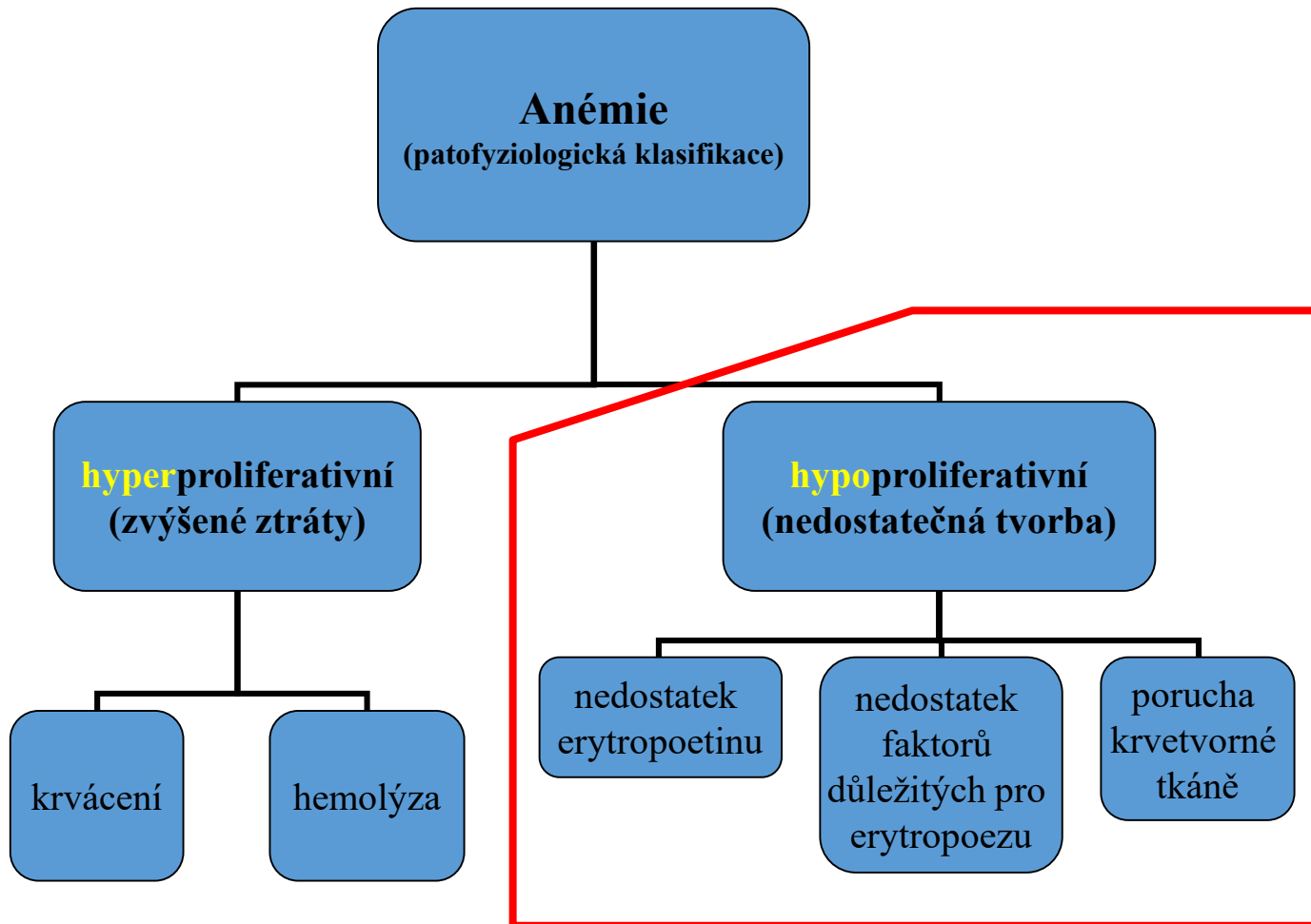
Anémie

SNÍŽENÉ MNOŽSTVÍ HEMOGLOBINU V KRVI
POD 130 g/l u muže, 120 g/l u ženy

- Dělení morfologické
- Dělení funkční / patofyziologické

Příčiny anémií

Vycházejí ze znalosti **tvorby** erytrocytů
a jejich **vlastností**



Dělení anémií podle charakteristiky červených krvinek

velikost:

normocytární (normocytové)

mikrocytární - menší

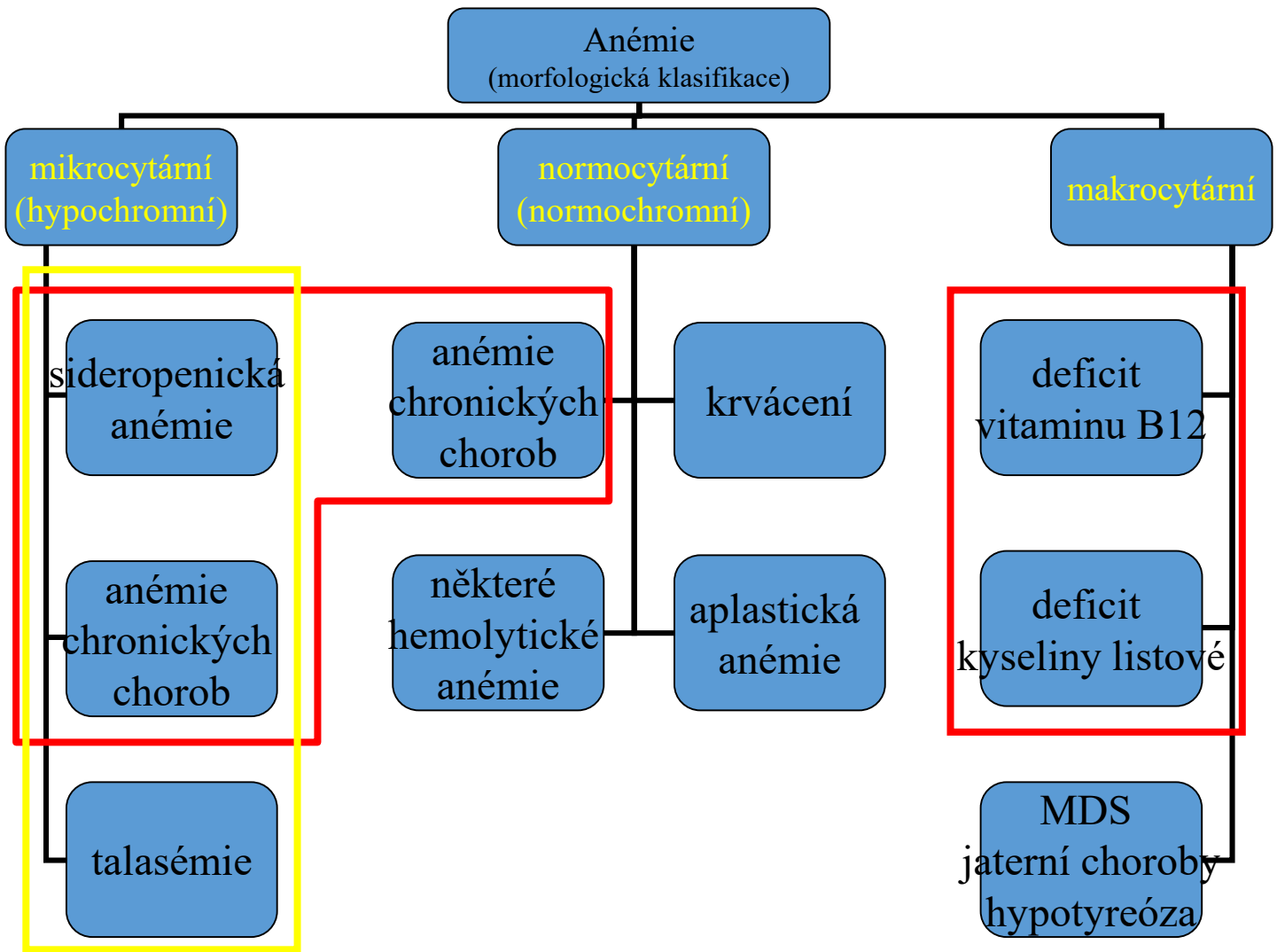
makrocytární (megaloblastové) - větší

obsah Hb (barevnost):

normochromní

hypochromní (snížené množství Hb)

hyperchromní (zvýšené množství Hb)



Propojení obou klasifikací

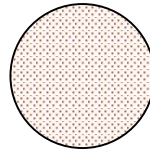
- Pomoc v diagnostice
- První údaj je většinou morfologický
- Podezření na patofyziologický typ
- Průkaz daného typu dalším vyšetřením – potvrzení diagnózy

Anémie z nedostatku železa

TVORBA

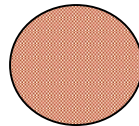
- kostní dřeň, kmenové buňky
- erythropoetin
- faktory pro syntézu hemoglobinu
- **železo**
- vitamin B₆
- bílkoviny
- faktory pro dělení buněk
- vitamin B₁₂
- kyselina listová

Počet erytrocytů, množství hemoglobinu



Charakter erytrocytů

velikost, tvar, množství a koncentrace Hb



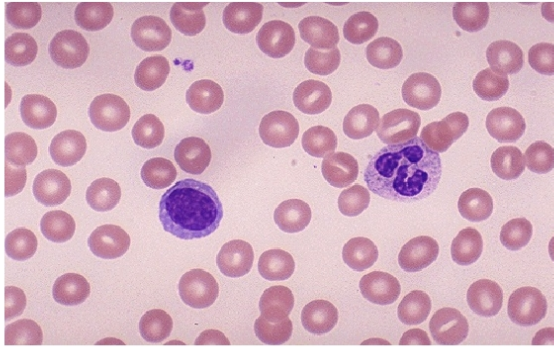
ZTRÁTY

- krvácení (vede i k ztrátám železa)
- akutní (pozor na ztráty objemu !)
- chronické
- hemolýza (rozpad erytrocytů)

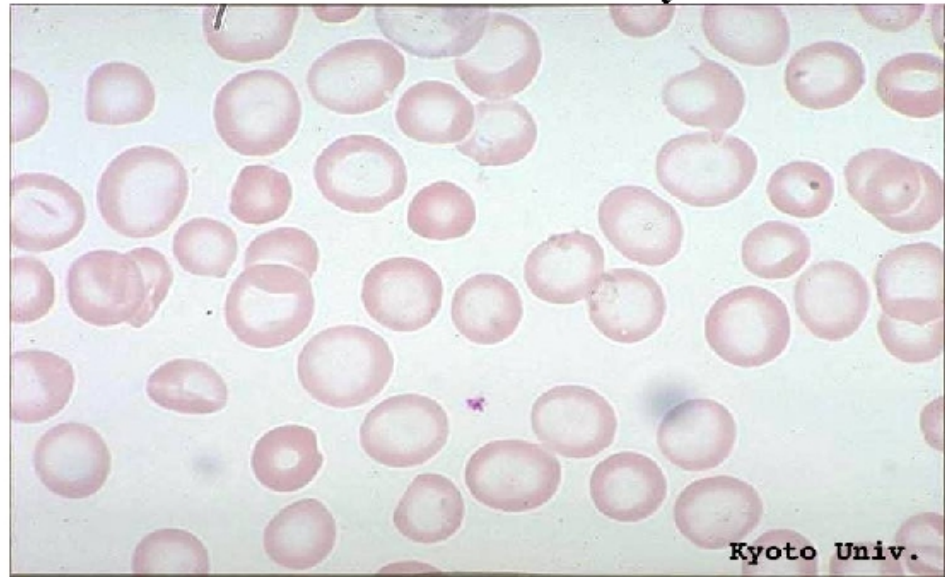
mikrocytární, hypochromní

Anémie
sideropenická anémie

Normal Smear



Hypochromic/Microcytic Anemia Iron Deficiency



Anémie z nedostatku železa (sideropenická)

Nejčastější anémie

**mírné formy bývají i u nás u (mladších) žen
může signalizovat okultní krvácení a malignitu**

Železo – základní chemie

- Ferrum, $_{26}\text{Fe}$
- Přejíchodový kovový prvek, 2. nejhojnější kov v zemské kůře (po hliníku)
- Samostatně velmi nestálé, vyskytuje se ve sloučeninách
- Dvojmocné železo Fe^{2+} a trojmocné železo Fe^{3+} .
- V přírodě se dvojmocné železo snadno oxiduje na trojmocné („rezavění“) – vliv kyslíku

Železo – dvojmocné a trojmocné

- **Fe³⁺ (ferri)**
 - stabilnější, méně reaktivní, málo rozpustná
 - v organismu je to forma zásobní
 - špatně se vstřebává z trávicího ústrojí
- **Fe²⁺ (ferro)**
 - reaktivnější, méně stabilní, rozpustnější
 - lépe se vstřebává z trávicího ústrojí
- **V organismu se pak vyskytují obě formy** a mají svůj význam stejně jako jejich přechody

Fe³⁺ → přijímá elektron → Fe²⁺ : redukce

Fe³⁺ ← daruje elektron ← Fe²⁺: oxidace

PRVKOVÉ SLOŽENÍ LIDSKÉHO TĚLA (70 kg)

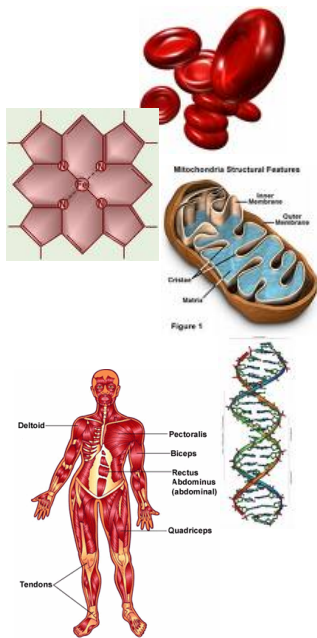
KYSLÍK	43 kg (61%, 2700 mol)
UHLÍK	16 kg (23%, 1300 mol)
VODÍK	7 kg (10%, 6900 mol) --- 66 kg
DUSÍK	1,8 kg (2.5%, 129 mol)
VÁPŇÍK	1 kg (1.4%, 25 mol)
FOSFOR	780 g (1.1%, 25 mol) --- cca 69,58 kg
DRASLÍK	140 g (0.20%, 3.6 mol)
SÍRA	140 g (0.20%, 4.4 mol)
SODÍK	100 g (0.14%, 4.3 mol)
CHLOR	95 g (0.14%, 2.7 mol)
HOŘČÍK	19 g (0.03%, 0.78 mol) --- cca 70 kg
ŽELEZO	4.2 g (70 mmol)
FLUOR	2.6 g
ZINEK	2.3 g
KŘEMÍK	1.0 g
RUBIDIUM	0.68 g
STRONCIUM	0.32 g
BROM	0.26 g
OLOVO	0.12 g
MĚĎ	72 mg
HLINÍK	60 mg
KADMIUM	50 mg
JOD	20 mg



Železo a život

- Od počátků života na Zemi hrálo **železo** klíčovou roli v biologii – v první fázi bez kyslíku a později ve spojení se sírou a **kyslíkem**
- Po nahromadění kyslíku v atmosféře došlo k oxidaci železa na nerozpustné trojmocné
- **Vývoj života je spjat se získáváním železa, využíváním jeho vlastností stejně jako s ochranou před jeho reaktivitou**
- Volné a dvojmocné železo katalyzuje **vznik volných radikálů, poškozuje orgány, zvyšuje riziko infekcí** (Fentova reakce: $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \Rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^* + \text{OH}^-$)
- Toto se odráží i v lidském organismu, fyziologii i patofyziologii a nemocích, které se železem souvisejí

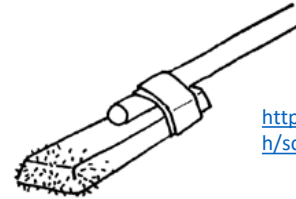
Železo – význam a nebezpečí



- **klíčový význam v metabolismu, přenosu a využití kyslíku**
 - hemoglobin (krevní barvivo)
 - myoglobin (svalová bílkovina),
 - cytochromy (využití kyslíku v každé buňce, metabolismu léků, alkoholu a cizorodých látek) a stovkách dalších enzymů s mnoha funkcemi v těle
- nadbytek železa, zejm. volného a dvojmocného, katalyzuje **vznik volných radikálů, poškozují orgány, zvyšuje riziko infekcí** ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \Rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^* + \text{OH}^-$)

Železo a historie výzkumu jeho biologického významu

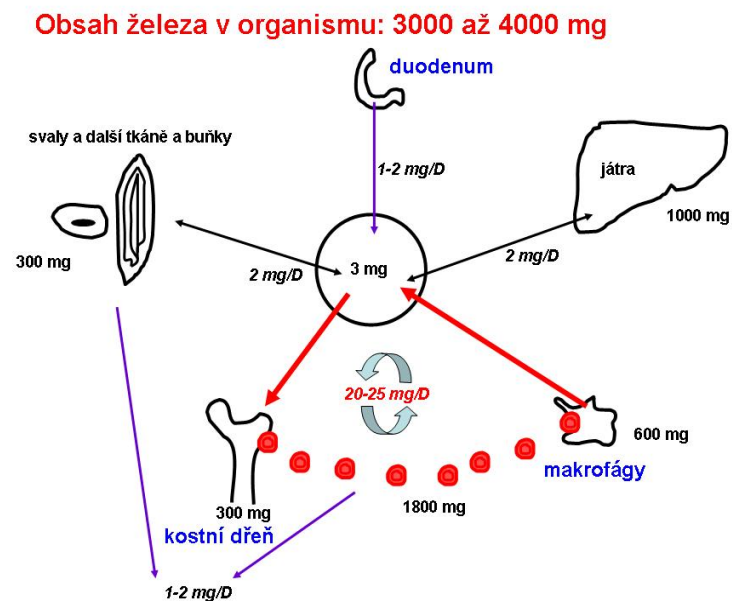
- Červené krvinky objeveny v 17. století
- 1746 Vincenzo Menghini objevil v erythrocytech železo
- Historie užívání železa jako léku – od 18. století, rozvoj od 19. století (síran železnatý)
- Hemoglobin popsán v polovině 19. století
- Popis hereditární hemochromatózy (1891)
- Poznávání biologie a metabolismu železa ve 20. století – transferin (1945), feritin (prof. Vilém Laufberger – 1937)
- Nejnovější objevy: HFE (1996), **hepcidin (2000) a další klíčové proteiny**



<http://www.scienzagiovane.unibo.it/English/scientists/menghini-3.html>

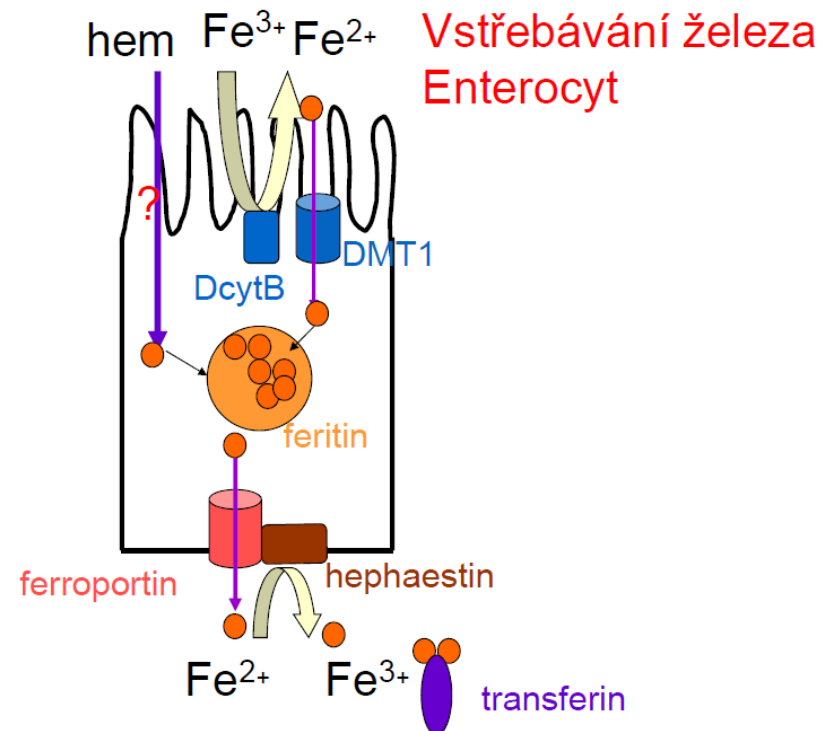
Železo – koloběh v organismu

- v organismu 3-4 gramy železa
- Asi **2/3 v červených krvinkách a kostní dřeni**
- Svaly (cca 5 %)
- Zásoby (játra – až 25 %)
- V plasmě jen cca 3 mg
- **V každé buňce**
- Větší obsah u muže než u ženy (menstruace, porody)
- **Vstřebávání a ztráty:** 1-2 mg denně (vyvážený stav)
- v podstatě uzavřený systém s reutilizací železa, zásobami a regulací, která umožňuje přizpůsobovat množství železa potřebám



Vstřebávání železa

- **Hemové** železo (hlavně maso) – není znám mechanismus
- **Dvojmocné** železo – znám přenašeč v membráně střevních buněk
častější trojmocné železo v potravě se redukuje ve střevě na železo dvojmocné
- význam *žaludeční kyseliny*
- *vitamin C* (askorbová kyselina) a některé další kyseliny (citronová...)
- Vstřebávání železa v **duodenu** je místem, kde se řídí množství železa v těle
- Vstřebávání se může **regulovaně zvyšovat** při nedostatku železa (krvácení, růst, těhotenství...) či **snižovat** (při zvýšeném přívodu)



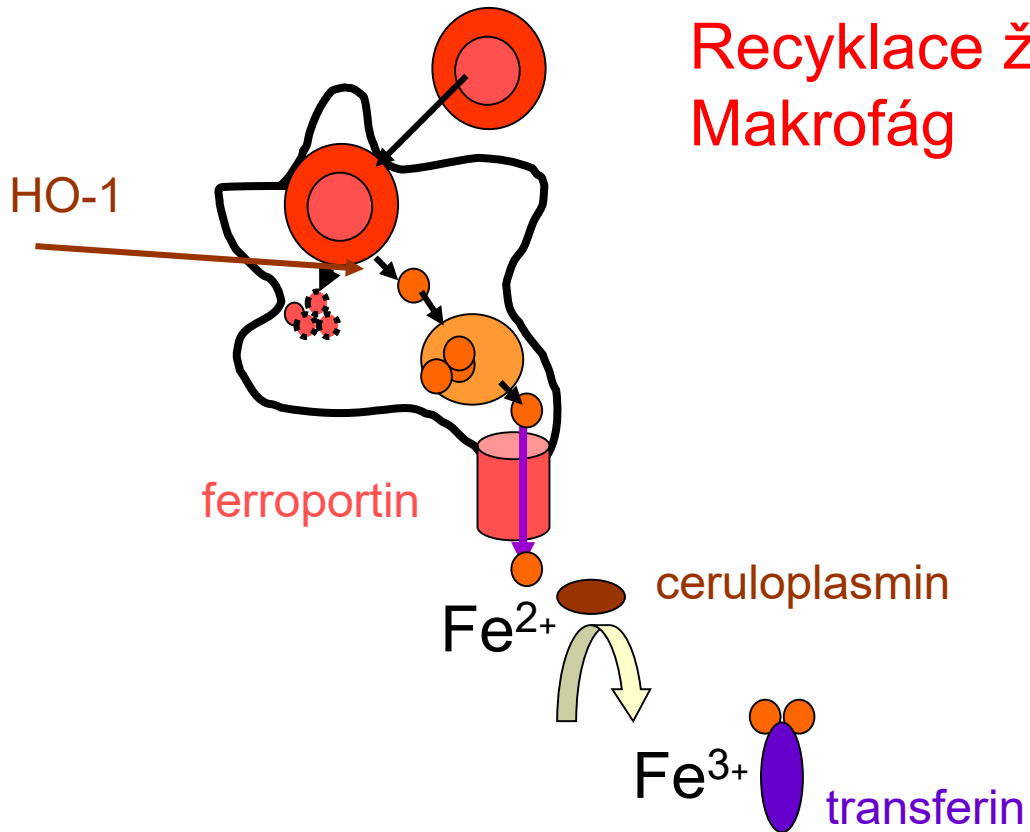
Ztráty železa

- **Běžné** – odlupování buněk, drobná krvácení...
- **Zvýšené** – větší krvácení, menstruace...
 - žaludeční vředy
 - výraznější gynekologická krvácení
 - nádory tlustého střeva a konečníku
 - často skrývá závažné onemocnění
- **Neexistuje regulovaný výdej** (odstraňování) železa z těla

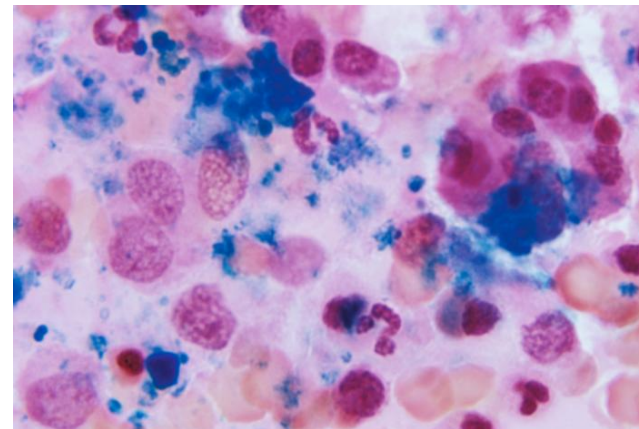
Vnitřní koloběh železa (recyklace)

- Většina železa v těle **recirkuluje**, hlavně mezi zaniklými červenými krvinkami a zpět kostní dřeně
- Železo v plazmě se za den **vymění** cca 5×
- Železo v krvi přenáší molekula (bílkovina)
TRANSFERIN
- **Plazmatická koncentrace železa se může rychle měnit a nemusí plně vypovídat o množství železa v těle**

Recyklace železa Makrofág

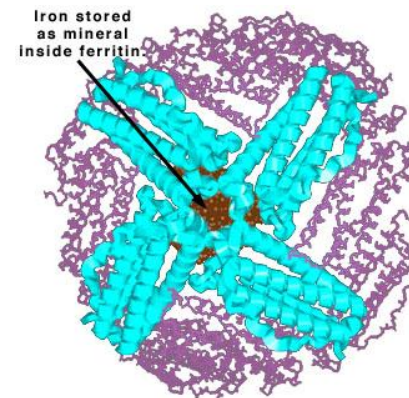


Zásoby železa



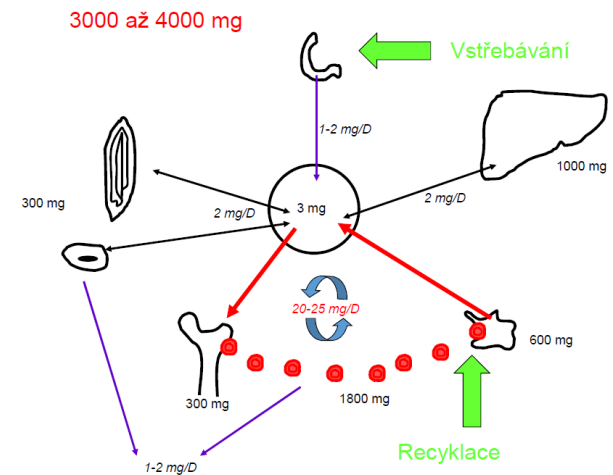
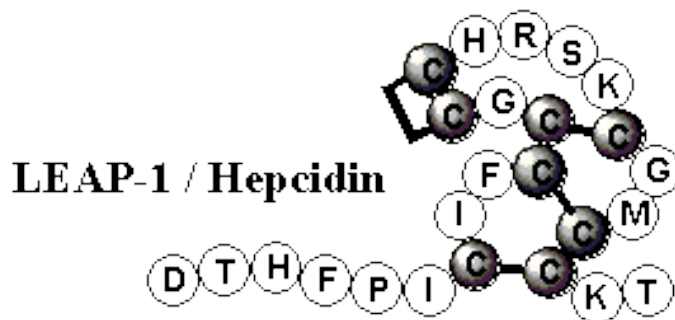
- **Játra**, makrofágy (**kostní dřeň, slezina**)...
- 300-1000 mg železa, **méně u žen**
- V buňce železo skladováno v molekule zvané **FERITIN**

(prof. Vilém Laufberger, 30. léta)

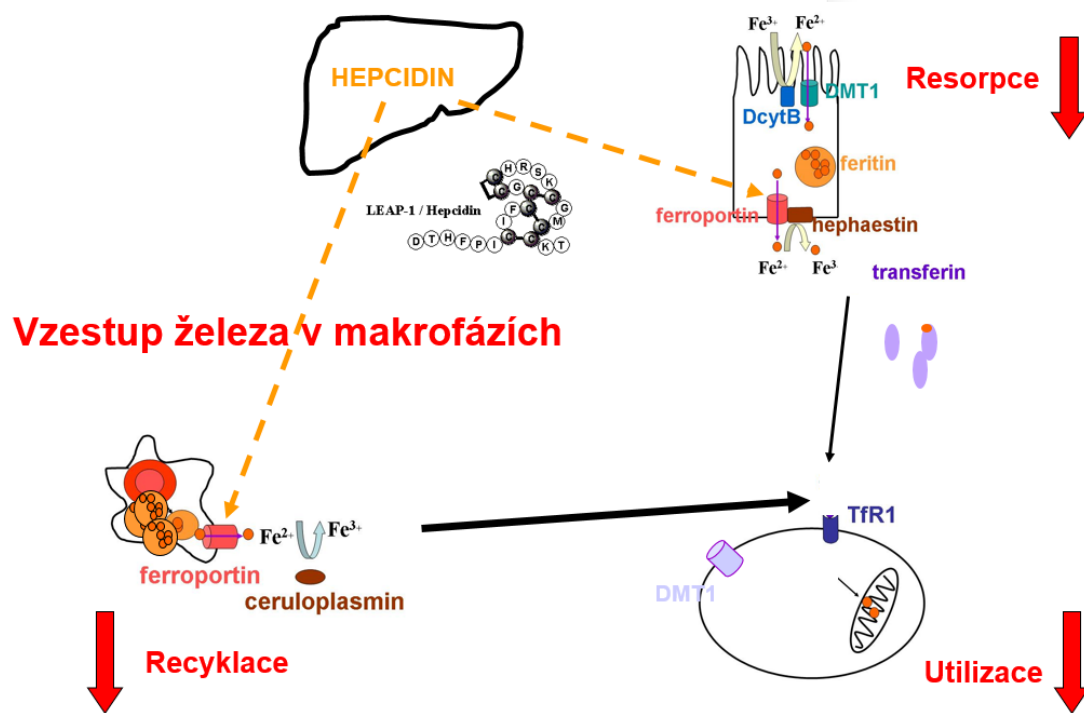


Regulace metabolismu železa v organismu

- Od 90. let (Finch) se předpokládá regulace ZÁSOBAMI a ERYTROPOÉZOU (potřebou)
- Hormon tvořený v játrech – **hepcidin**
- V jeho regulaci se oba tyto parametry setkávají

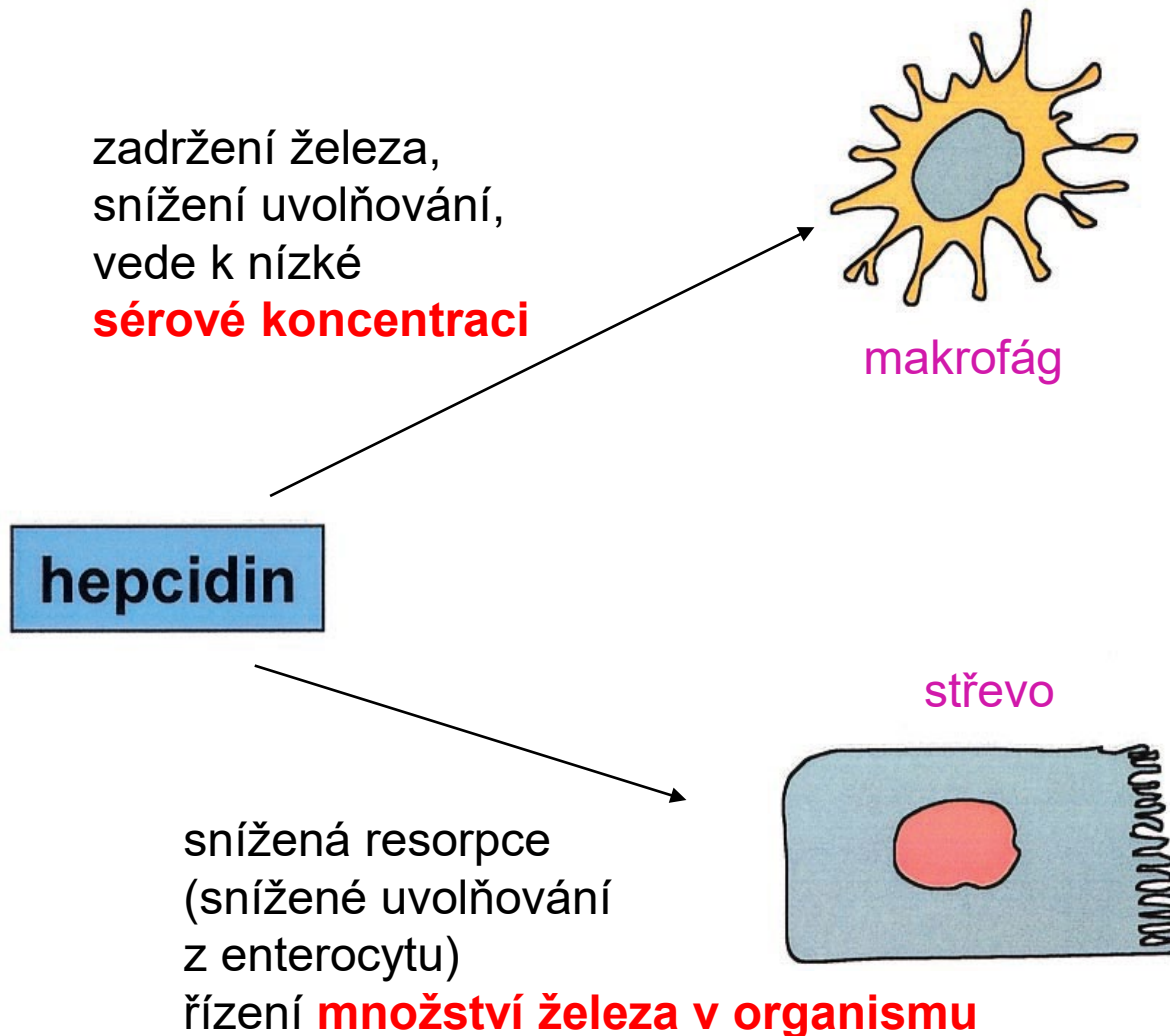


Působení hepcidinu

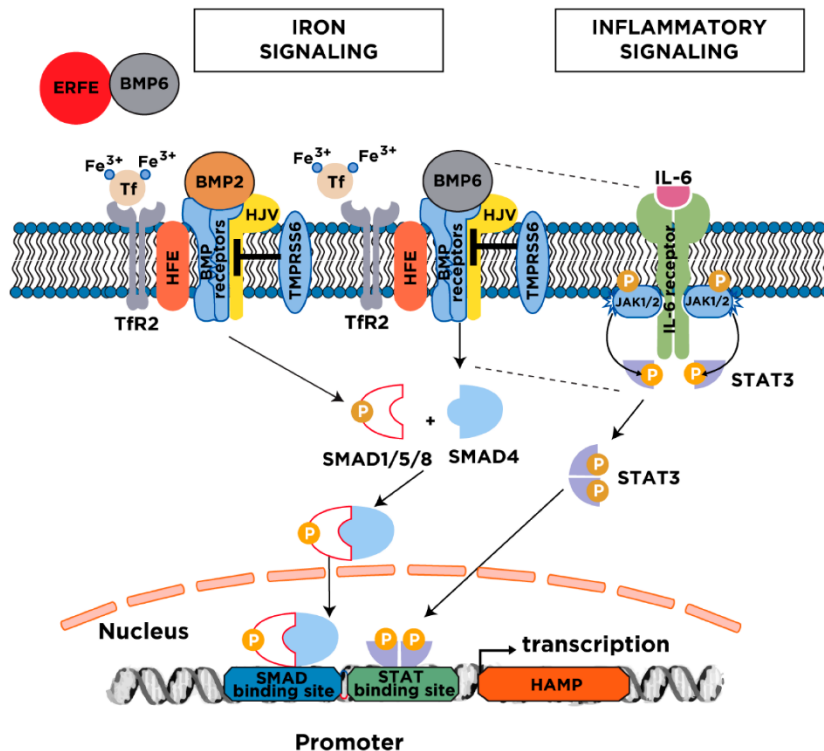


- Snižuje vstřebávání železa
- Způsobuje sekvestraci železa v makrofázích
- Působí na ferroportin
- **Udržuje**
 - množství železa v organismu
 - koncentraci železa v plasmě
- Umožňuje dle fyziologických změn organismu tyto parametry měnit

Hlavní účinky hepcidinu



Regulace exprese hepcidinu



- **Železo**
nedostatek snižuje
nadbytek zvyšuje
- **Záněť**
zvyšuje

Nedostatek železa – výskyt

- Celosvětově asi **25 % lidí** trpí nedostatkem železa s chudokrevností
- **Rizikové skupiny:**
 - děti do 5 let
 - ženy v reprodukčním věku
 - těhotné ženy
 - některé chorobné stavy (nemoci střev, ledvin, nádorová onemocnění...)

Nedostatek železa – příčiny

- Nedostatek železa v **potravě** (vegetariáni, sociální podmínky...)
- Špatné **zpracování** potravy (chrup...)
- Porucha **vstřebávání** ve střevě
 - chybí žaludeční kyselina (chronické záněty žaludku)
 - střevní nemoci (tzv. malabsorpční syndrom vč. **celiakie**)
 - překrvení střeva (jaterní nemoci, srdeční nemoci)a další závažné stavy a poruchy trávení
- Zvýšené **ztráty** železa
 - krvácení (menstruace, nádory, porod...)
 - parazitární nemoci (časté v rozvojových zemích)
- Zvýšená **potřeba** železa
 - těhotenství
 - růst

Anémie je až posledním projevem nedostatku železa po vyčerpání jeho zásob (např. v játrech). Jsou i další projevy (kůže, nehty, celkové příznaky)

Železo v potravě

- **Maso:** hovězí, telecí (30-50 mg/kg), vnitřnosti – játra (60-150 mg/kg)
- **Luštěniny:** čočka, cizrna (50-120 mg/kg)
- Ořechy 30-70 mg/kg, mák (100 mg/kg)
- Čokoláda, kakao (25-70 mg/kg)
- Mořské plody (60 a více mg/kg)
- Žloutek vaječný – 70 mg/kg
- Listová zelenina – špenát (30 mg/kg), pažitka (80 mg/kg), pórek (75 mg/kg)
- Ovoce a zelenina: brambory (10 mg/kg), banány (5 mg/kg), rýže (6 mg/kg), meruňky (7 mg/kg)

- MNOŽSTVÍ KONZUMOVATELNÉ POTRAVINY
- DALŠÍ SLOŽKY POTRAVIN OVLIVŇUJÍCÍ VSTŘEBÁVÁNÍ

Faktory ovlivňující vstřebávání železa

- **POZITIVNĚ – rozpustnost železa a redukce na dvojmocné**
 - hlavně **vitamin C**
 - kyselé prostředí
- **NEGATIVNĚ – ONEMOCNĚNÍ GIT**
 - achlorhydrie
 - zvýšená motilita střeva
 - malabsorpční syndrom
- **NEGATIVNĚ – OSTATNÍ SLOŽKY POTRAVY**
 - fytáty (obiloviny)
 - šťavelany
 - káva, čaj
 - vysoký obsah fosfátů a vápníku
 - vláknina
 - polyfenoly, ligniny...

Mechanismy vzniku nedostatku železa

Tři faktory vzniku

- ztráty (mohou být rychlé a velké či malé a dlouhodobé) či poruchy přísunu (spíše dlouhodobé): *0,5 litru krve může představovat 250 mg železa, zatímco denně se vstřebává 1 mg*
- relativně malé denní množství vstřebávání – cca 1 mg za stabilního stavu, několik mg při vystupňování (*doplnění chybějícího železa může trvat dlouho*)
- zásoby (*jejich existence či chybění ovlivní vývoj anémie, mohou být 300-1000 mg*)

Tři stádia

- Vyčerpání zásob železa
- Nedostatek železa
- Anémie mikrocytární, hypochromní (malé a málo barevné červené krvinky)

Nedostatek železa – důsledky a projevy

- **Sideropenická anémie**

- anémie sideropenická (z nedostatku železa, angl. IRON DEFICIENCY ANEMIA)

- bledost

- únava, slabost, snížená výkonnost, poruchy koncentrace

- dušnost, zejména při námaze

- zrychlená srdeční činnost, bušení srdce

- **Další projevy:**

- změny na nehtech – křehkost, třepení

- změny na kůži – lámavost či ztráta vlasů, ústní koutky

- změny na sliznicích – pálení jazyka...

- neklidné nohy

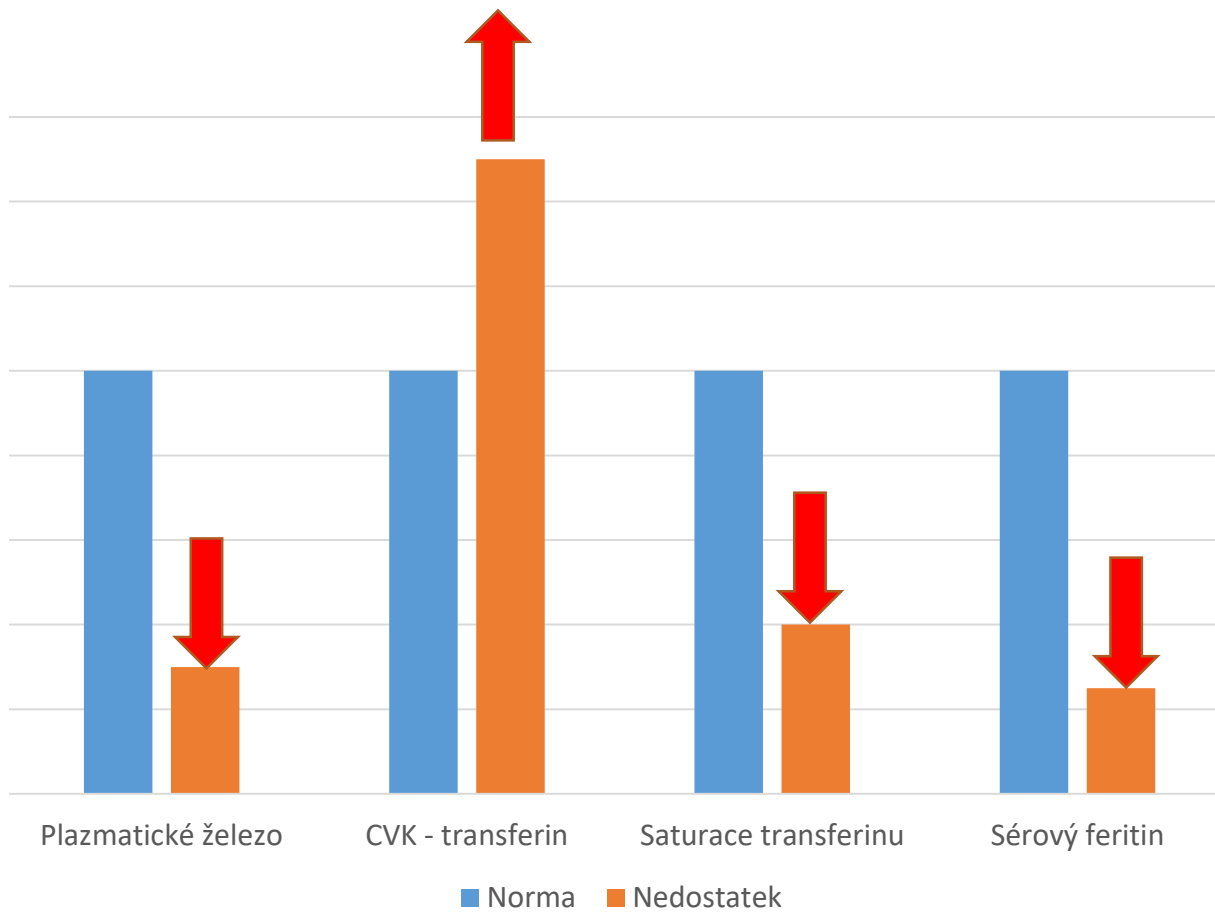
- snížení imunity

Diagnostika nedostatku železa

- NÍZKÁ koncentrace **sérového železa** (značně kolísá, samotná hodnota nemusí být spolehlivá)
- VYSOKÁ celková **vazebná kapacita (CVK)** pro železo (**množství transferinu** v plazmě)
- NÍZKÁ **saturace transferinu** (normálně je obsažen železem asi 25-40 %)
- NÍZKÁ koncentrace **sérového feritinu** – odráží zásoby !!
- chybí barvitelnost na železo v kostní dřeni (není běžné vyšetření)



Nedostatek železa

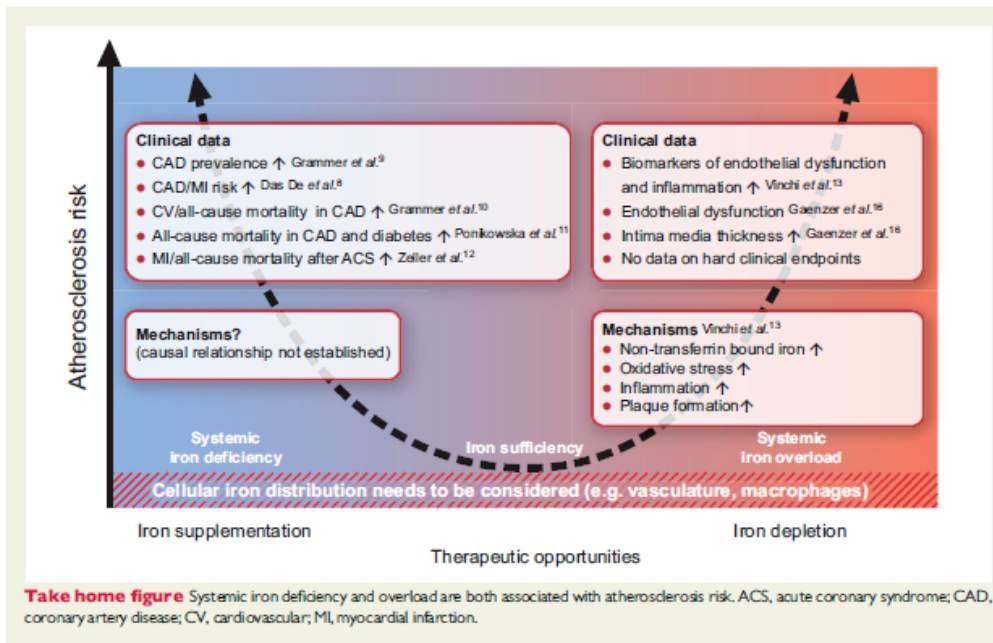


Léčba železem – další indikace

Spíše intravenózní – vyšší denní dávka, zjednodušení vstřebávání, ale rizika vč. předávkování

- Srdeční selhání
- Renální selhání

- Jak nedostatek železa, tak přetížení železem jsou spojeny s KV nemocemi





Evoluce a cíle regulace metabolismu železa

- Častý nedostatek železa, krvácení...
 - Schopnost rychlého zvýšení erythropoezy a vstřebávání železa – systém je propojen a nastaven spíše jako brzda se schopností rychlého přepnutí
 - Chyba tohoto systému pak vede naopak k nadbytečnému vstřebávání železa – hereditární hemochromatóze
- Časté infekce...
 - Při infekcích schopnost snížit dostupnost železa pro invadující mikroorganismy
 - Vedlejším důsledkem je relativní nedostatek železa a anémií chronických chorob

Železo a infekce

1. Nezbytné pro bakterie
2. Nezbytné pro imunitní děje
 - * likvidace bakterií (kyslíkové radikály)
 - * stav sliznic apod.
 - * množení imunitních buněk

Zánět/infekce a železo

- Zánět **snižuje rychle množství železa v krvi** (během hodin), ale nikoliv v organismu (železo se „uzavře“ v zásobách)
- Zřejmě to má význam v **boji proti bakteriím** (železo je pro ně méně dostupné)
- Při delším trvání však relativní nedostatek železa v krvi snižuje jeho přísun do kostní dřeně a přispívá k vzniku specifického druhu **anémie** (tzv. anémie chronických chorob)
- Trvalý stav pak i sníží skutečný obsah železa v těle, protože je dlouhodobě sníženo vstřebávání



Anémie chronických chorob (ACD)

- **častá** anémie, mírná až středně těžká
- bývá např. u **infekcí, revmatických** chorob, někdy **nádorů...**
- vzniká **působením zánětu** na červenou krevtvorbu, erythropoetin a na metabolismus železa
- nízká koncentrace železa v plazmě, ALE ostatní parametry jsou jiné než u skutečného nedostatku železa (např. sérový feritin je zvýšený)
- při **hodnocení železa v těle je nutné vzít v úvahu více vyšetření a celkový zdravotní stav**
- **léčba železem obvykle nemá očekávaný výsledek** (je ho v těle dostatek a navíc se špatně vstřebává)
- Někdy se oba stavy (zánět i skutečný nedostatek železa) mohou **kombinovat**

Anémie chronických chorob

* Produkce zánětových cytokinů ovlivňujících erytropoezu

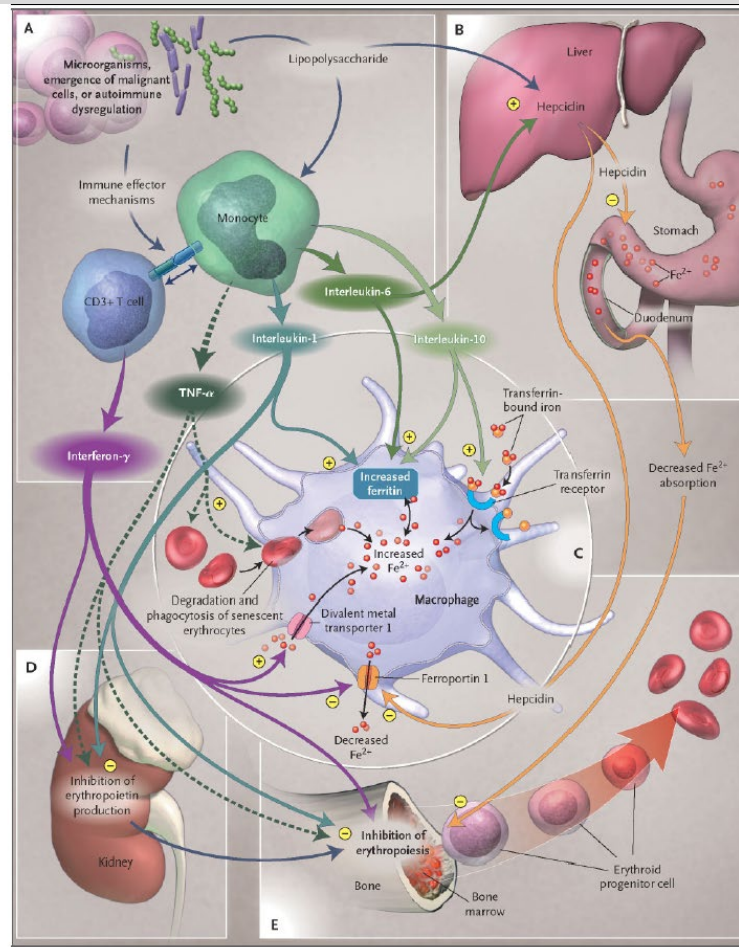
* Typické **změny kinetiky** železa:

- snížená sérová koncentrace Fe
- nesnížená saturace transferinu
- zvýšený obsah železa v Mo-Ma systému
- zvýšená sérová koncentrace feritinu

V kostní dřeni úbytek sideroblastů a současně je dost železa v makrofázích

Figure 1 (facing page). Pathophysiological Mechanisms Underlying Anemia of Chronic Disease.

In Panel A, the invasion of microorganisms, the emergence of malignant cells, or autoimmune dysregulation leads to activation of T cells (CD3+) and monocytes. These cells induce immune effector mechanisms, thereby producing cytokines such as interferon- γ (from T cells) and tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1, interleukin-6, and interleukin-10 (from monocytes or macrophages). In Panel B, interleukin-6 and lipopolysaccharide stimulate the hepatic expression of the acute-phase protein hepcidin, which inhibits duodenal absorption of iron. In Panel C, interferon- γ , lipopolysaccharide, or both increase the expression of divalent metal transporter 1 on macrophages and stimulate the uptake of ferrous iron (Fe^{2+}). The antiinflammatory cytokine interleukin-10 upregulates transferrin receptor expression and increases transferrin-receptor-mediated uptake of transferrin-bound iron into monocytes. In addition, activated macrophages phagocytose and degrade senescent erythrocytes for the recycling of iron, a process that is further induced by TNF- α through damaging of erythrocyte membranes and stimulation of phagocytosis. Interferon- γ and lipopolysaccharide down-regulate the expression of the macrophage iron exporter ferroportin 1, thus inhibiting iron export from macrophages, a process that is also affected by hepcidin. At the same time, TNF- α , interleukin-1, interleukin-6, and interleukin-10 induce ferritin expression and stimulate the storage and retention of iron within macrophages. In summary, these mechanisms lead to a decreased iron concentration in the circulation and thus to a limited availability of iron for erythroid cells. In Panel D, TNF- α and interferon- γ inhibit the production of erythropoietin in the kidney. In Panel E, TNF- α , interferon- γ , and interleukin-1 directly inhibit the differentiation and proliferation of erythroid progenitor cells. In addition, the limited availability of iron and the decreased biologic activity of erythropoietin lead to inhibition of erythropoiesis and the development of anemia. Plus signs represent stimulation, and minus signs inhibition.

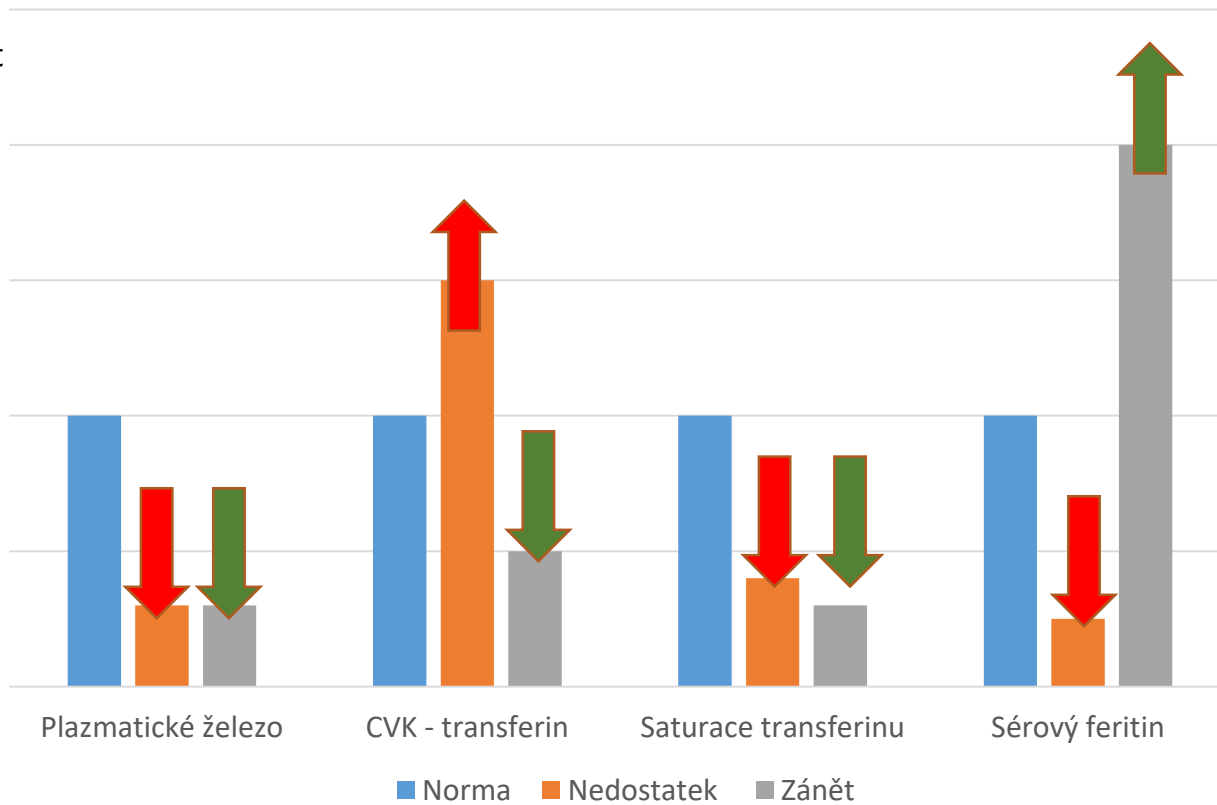




Nedostatek železa



Zánět



Přetížení železem (chronické, iron overload)

- Množství železa v těle stoupá na více než 5 g, může dosahovat 10-20 g
- Jde o **závažný** stav, který poškozuje řadu orgánů a může být život ohrožující

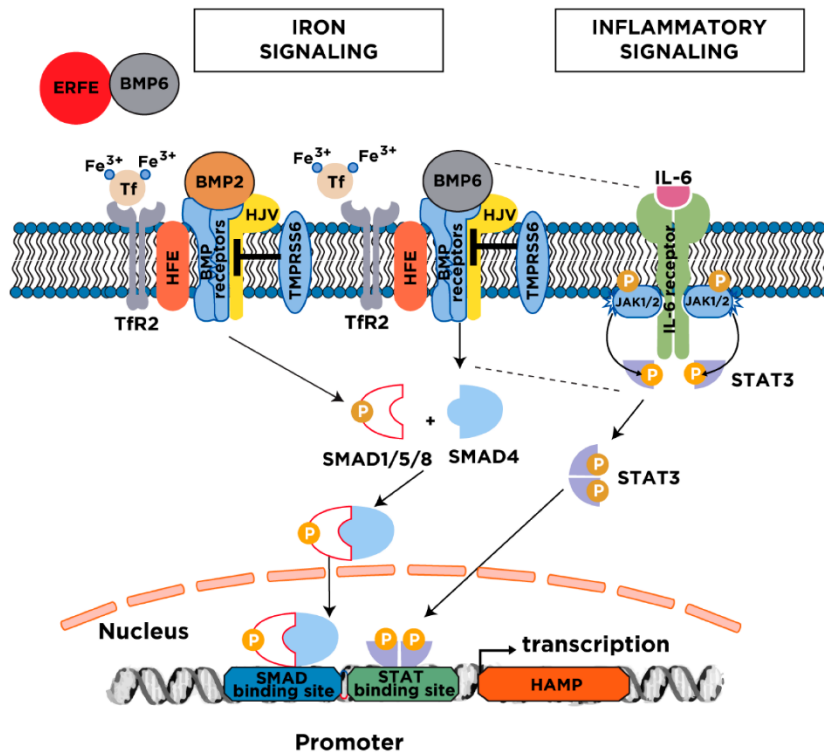
Stavy s přetížením železem

- **Hereditární hemochromatóza (HH)** – trvale zvýšená resorpce v GIT – **porucha regulace vstřebávání**
- **Hematologická onemocnění**
 - transfuze při nedostatečné krvetvorbě
 - hemolytické anémie (talasémie)
- **Předávkování železem**
- **Intoxikace železem**

Hereditární hemochromatóza (HH)

- Vrozeně způsobená zvýšená resorpce železa, dvoj-, ale i několikanásobně
- Je špatná regulace hepcidinu, od úplného potlačení (nejtěžší, ale velmi vzácná juvenilní forma) po sníženou produkci („běžná“ HFE hemochromatóza)
- HFE HH nejčastěji ve středním věku u mužů, zejména jaterní poškození, případně DM
- Mutace je velmi častá, ale penetrance poměrně nízká
- Evoluční význam ?

Regulace exprese hepcidinu



Katsarou, Pantopoulos, Pharmaceuticals 2018, 11(4): 127

- **Hereditární hemochromatóza:** porucha molekul stimulujících expresi hepcidinu
 - 1 – HFE
 - 2a – HJV (hemojuvelin)
 - 2b – hepcidin
 - 3 – TfR2
- **IRIDA** (iron resistant iron deficiency anemia): porucha exprese molekuly inhibující hepcidin
TMPRSS6 (matriptáza-2)

Hlavní typy HH a regulační proteiny

HFE - 1996 (více než 80 %)	typ 1
Hemojuvelin (HJV) - 2003	juven. HH – typ 2A
Hepcidin - 2000, 2001	juven. HH – typ 2B
TfR2 - 1999	typ 3
Ferroportin – 1999, 2001	typ 4

Jejich mutace jsou zodpovědné za jednotlivé typy hereditární hemochromatózy

Neadekvátně nízký hepcidin

Důsledky hromadění železa

- hromadění v orgánech (játra, srdce, pankreas, endokrinní žlázy...)
- tvorba kyslíkových radikálů
- poškození až selhání orgánů
- může být smrtelné

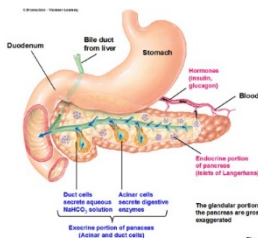
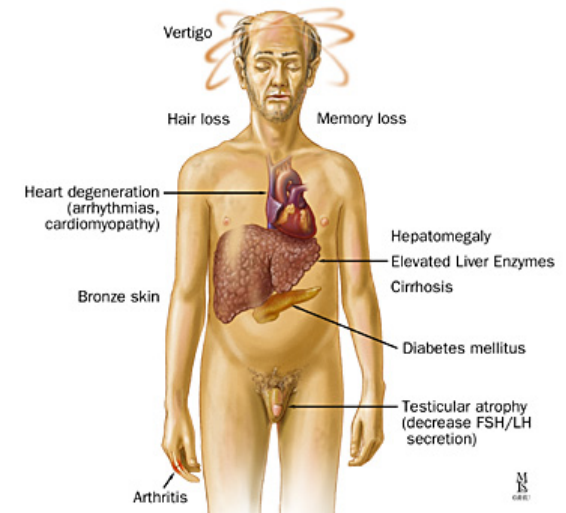
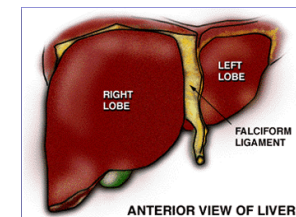
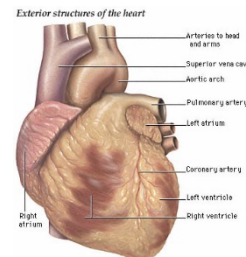
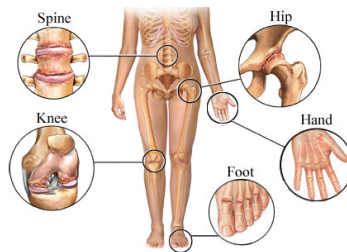


Fig. 16-12, p. 633



Transfúze

- 1 dávka erymasy může představovat cca 250 mg Fe – tj. 250× více, než je běžná denní resorpce a 10× více, než je denní recyklace
- Pokud je podána např. po krvácení, doplní zároveň obsah železa
- Pokud je podávána u utlumené kostní dřeně, železo se nemůže recyklovat a ukládá se do orgánů – rozvoj přetížení železem

Talasémie a vzácné kongenitální anémie

- Vyznačují se inefektivní erythropoézou
- Dochází k přetížení železem
 - a) transfuze podávané k léčbě anémie
 - b) zvýšené vstřebávání Fe – potlačení tvorby hepcidinu v játrech

Inefektivní erythropoeza

- Stav, kdy nezralé ery zánikají ještě v kostní dřeni

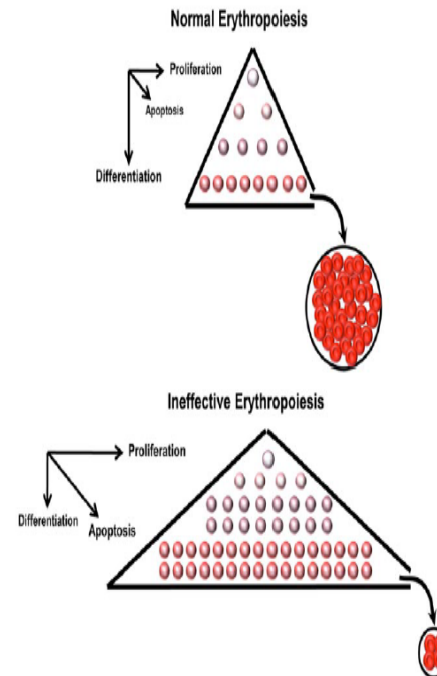


Figure 3. Schematic representation of normal and ineffective erythropoiesis. In normal conditions, erythroblasts generate erythrocytes through a homeostatic balance between proliferation, differentiation, and cell death. In ineffective erythropoiesis, formation of toxic hemichromes leads to apoptosis and cell death of many erythroid precursors, limiting production of erythrocytes. Furthermore, on the basis of several observations (as discussed in the text), we postulate that in β -thalassemia erythroid precursors increase cell proliferation concurrently with reduced cell differentiation. This leads to a net increase in the number of erythroid precursors despite higher rates of apoptosis.

Důsledky hromadění železa

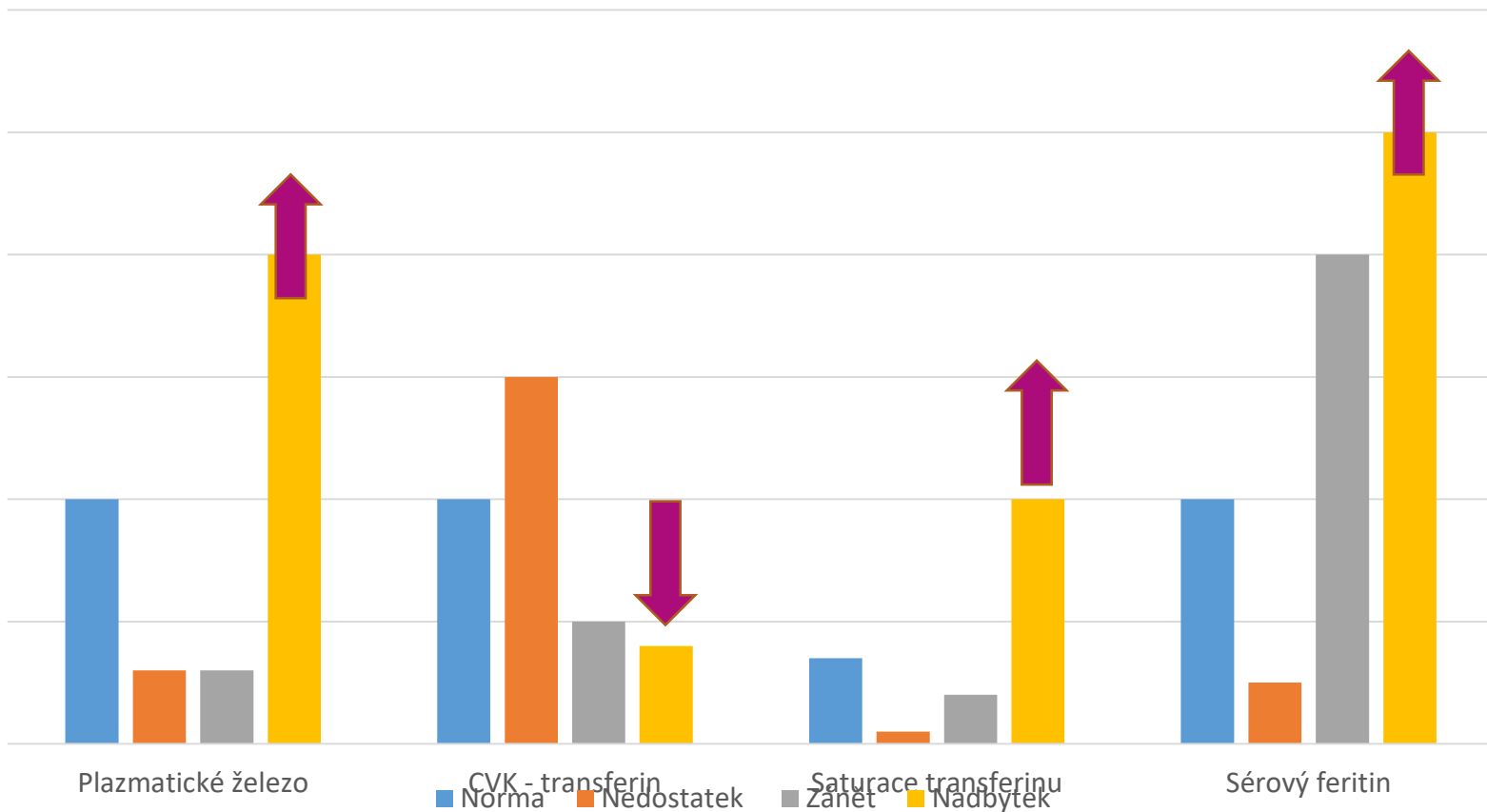
- **hromadění** v orgánech (játra, srdce, pankreas, endokrinní žlázy...)
- tvorba **kyslíkových radikálů**
- poškození až selhání orgánů (**cukrovka, cirhóza jater, srdeční selhání, bolesti kloubů, endokrinní poruchy...**)
- Zbarvení kůže – tzv. bronzový diabetes

Vyšetření přetížení železem

- Parametry metabolismu železa
- MRI jater, srdce...
- Biopsie
- Experimentálně – netransferinové či labilní plasmatické železo (NTBI, LPI), hepcidin



Přetížení Fe



Léčba přetížení železem

- HH **venepunkce**
- Přetížení v hematologii: **chelatace** železa
- CHELÁTORY
 - Deferoxamin
 - Deferasirox – p.o.
 - Deferipron (je u thalassemia major) – p.o.

Intoxikace železem

- Závažný, mnohdy smrtelný stav, zejména u dětí (náhodné požití tablet)
- Při masivním nadbytku v GIT se navzdory regulaci vstřebávání dostane do krve velké množství železa (těžké poškození sliznice)

Intoxikace železem – dávky

- do 20 mg/kg: lehčí GIT příznaky
- 20-60 mg/kg: závažnější GIT příznaky
- nad 60 mg/kg: život ohrožující příznaky
- smrtelná dávka ??
větš. smrtelné 250 mg/kg (obv. 5-10 tablet/kg, čili několik desítek tablet u malého dítěte)

Intoxikace železem – příznaky

- 30 min-2 hod: GIT příznaky (zvracení, průjem, krvácení z GIT)
- Koncentrace sFe vrcholí za 2-6 hodin
- Někdy přechodné zlepšení
- 2-12 hod: závažnější příznaky toxicity (oběh, hypotenze, útlum CNS)
- 2-4 dny: systémová toxicita, postižení orgánů (játra, ledviny, plíce...)
- 2-4 týdny: pozdní GIT komplikace (obstrukce)

Intoxikace železem – léčba

- Odstranit dosud nevstřebané železo: vyvolat zvracení, laváž žaludku, (aktivní uhlí železo bohužel neváže)
- Odstranit železo z těla – ***chelátory***
deferoxamin

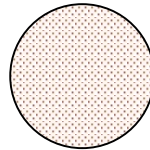
Děkuji za pozornost.

martin.vokurka@lf1.cuni.cz

TVORBA

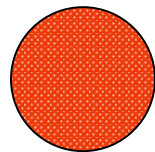
- **kostní dřeň, kmenové buňky**
 - erythropoetin
- faktory pro syntézu hemoglobinu
- železo
 - vitamin B₆
 - bílkoviny
- faktory pro dělení buněk
- vitamin B₁₂
 - kyselina listová

Počet erytrocytů, množství hemoglobinu



Charakter erytrocytů

velikost, tvar, množství a koncentrace Hb



ZTRÁTY

- krvácení (vede i k ztrátám železa)
- akutní (pozor na ztráty objemu !)
- chronické
- hemolýza (rozpad erytrocytů)

Anémie

aplastická anémie

anémie při nádorové infiltraci dřeně – např. leukémie

MDS

normocytární, normochromní

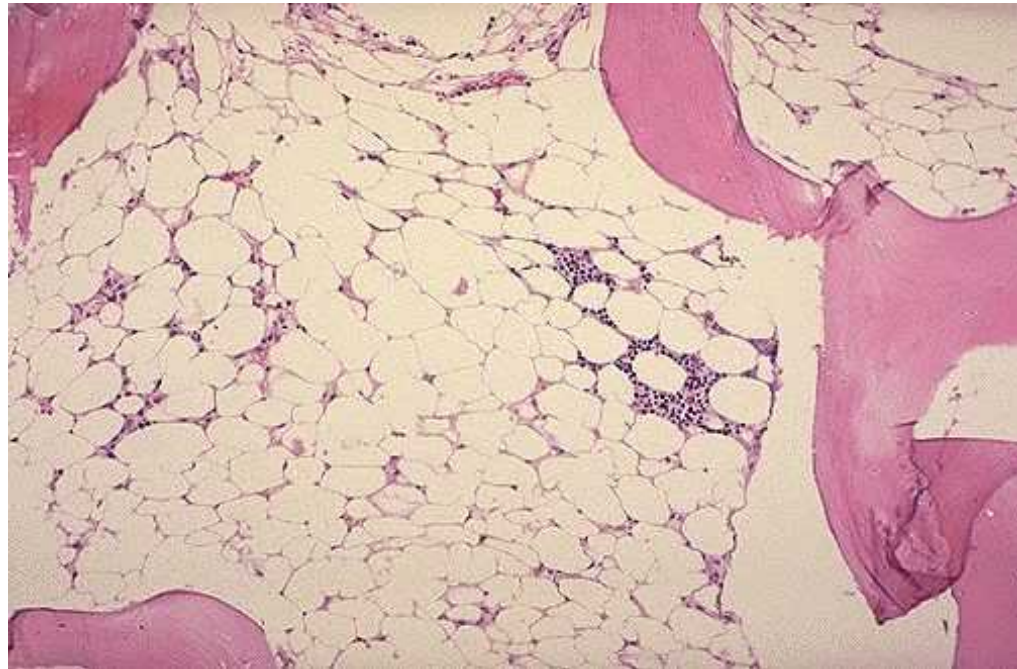
Aplastické anémie

- útlum kostní dřeně
- postihuje obv. i tvorbu bílých krvinek a krevních destiček
- kromě projevů **anémií** bývají i příznaky jejich nedostatku (**krvácení, infekce**)

Příčiny:

- neznámé
- působení chemických látek včetně léků
- ionizující záření
- jiné hematologické choroby

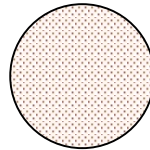
Aplastická kostní dřeň



TVORBA

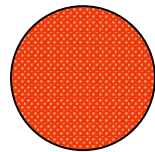
- kostní dřeň, kmenové buňky
 - **erythropoetin**
- faktory pro syntézu hemoglobinu
- železo
 - vitamin B₆
 - bílkoviny
- faktory pro dělení buněk
- vitamin B₁₂
 - kyselina listová

Počet erytrocytů, množství hemoglobinu



Charakter erytrocytů

velikost, tvar, množství a koncentrace Hb



normocytární, normochromní

ZTRÁTY

- krvácení (vede i k ztrátám železa)
- akutní (pozor na ztráty objemu !)
- chronické
- hemolýza (rozpad erytrocytů)

Anémie

anémie při selhání ledvin

Anémie při selhání ledvin

- kostní dřeň normální
- nedostatek erytropoetinu, který se tvoří v ledvinách

Příčiny:

- selhání ledvin nejrůznějšího původu
(záněty ledvin, diabetes mellitus aj.)

Erytropoetin se podává v lékové podobě

Vztah Htk a GF

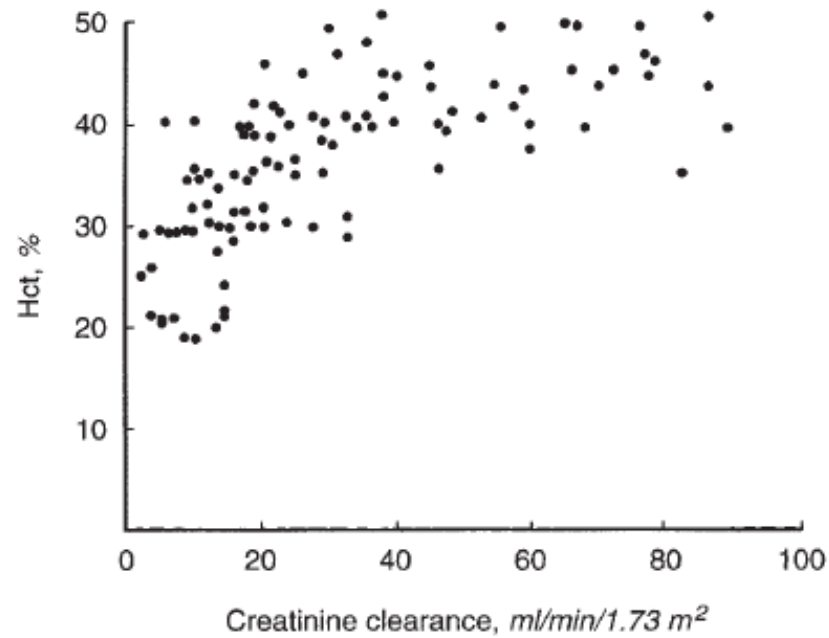


Fig. 6. Relationship between hematocrit and creatinine clearance in patients with renal failure (reproduced by permission from [30]).

Megaloblastové anémie

**Vitamin B₁₂ - pro vstřebávání je nutný vnitřní faktor ze sliznice žaludku
v těle (játrech) zásoby na několik let
bez léčby byla anémie nevyléčitelná - perniciózní**

Listová kyselina

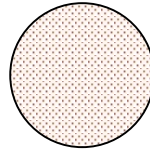
**v organismu zásob málo
někdy se nedostatek kombinuje
častěji např. u alkoholiků**

Mohou být i příznaky neurologické

TVORBA

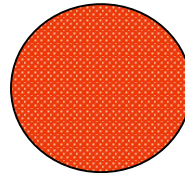
- kostní dřeň, kmenové buňky
- erythropoetin
- faktory pro syntézu hemoglobinu
- železo
- vitamin B₆
- bílkoviny
- faktory pro dělení buněk
- **vitamin B₁₂**
- **kyselina listová**

Počet erytrocytů, množství hemoglobinu



Charakter erytrocytů

velikost, tvar, množství a koncentrace Hb



ZTRÁTY

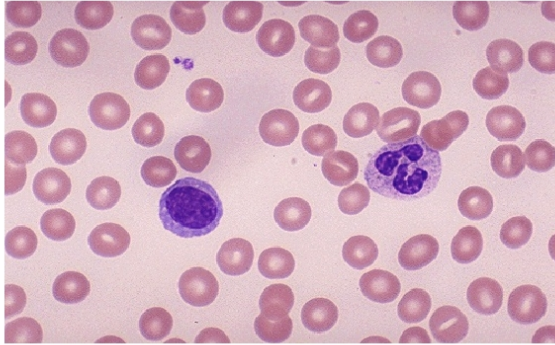
- krvácení (vede i k ztrátám železa)
- akutní (pozor na ztráty objemu !)
- chronické
- hemolýza (rozpad erytrocytů)

Anémie

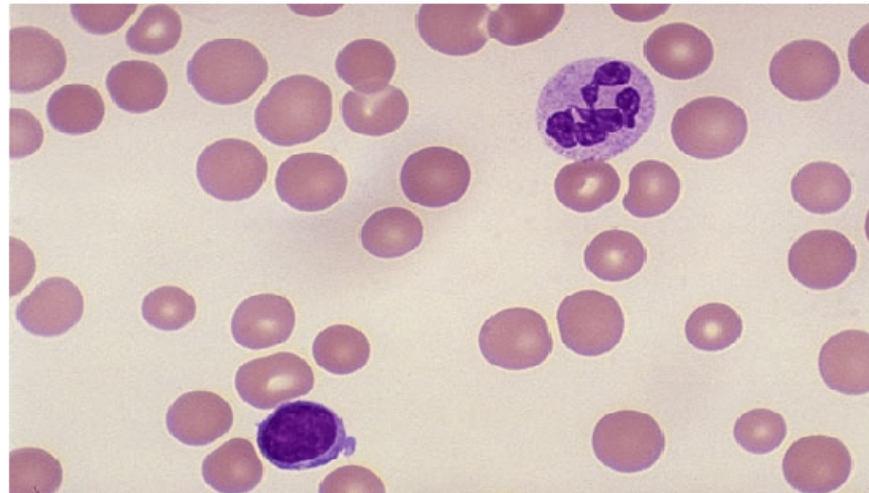
anémie megaloblastová
perniciózní anémie

makrocytární, hyperchromní

Normal Smear



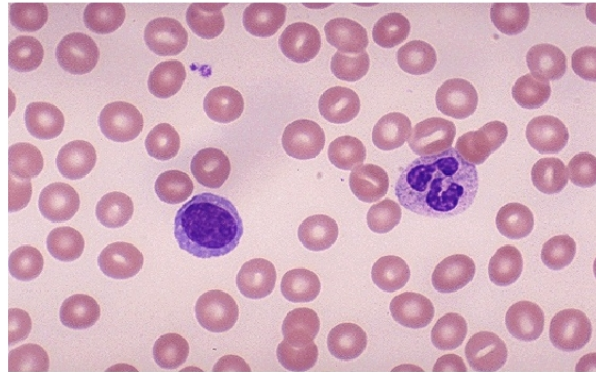
Megaloblastic Anemia
B-12 Deficiency



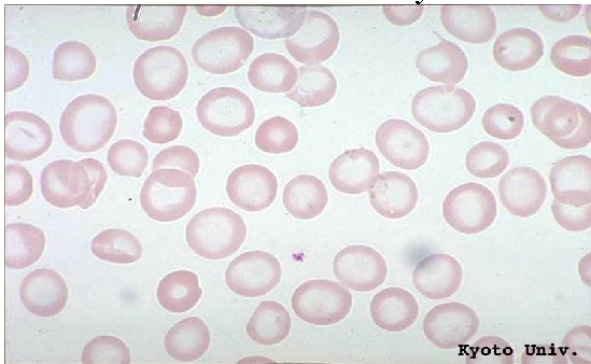
Perniciózní anémie (PA)

- **megaloblastová anémie způsobená malabsorpcí vitamínu B₁₂ při nedostatku vnitřního faktoru**
- **vrozená** (vzácná, AR dědičná, bez atrofie žaludku)
- **získaná** (obv. kolem 60 let, cca 10-20/100000)
- **autoimunitní** onemocnění s genetickou složkou – asociace s některými a.i. nemocemi (DM 1, tyreopatie, idiopat. střevní záněty...)
- antiparietální **auto protilátky** asi u 90 % nemocných (jen v 5 % zdravé populace)
- asociace s ireverzibilní závažnou atrofickou **gastritidou** a achlorhydrií (z ní např. vyplývá nedostatek železa)
- považováno za **multisystémové** onemocnění

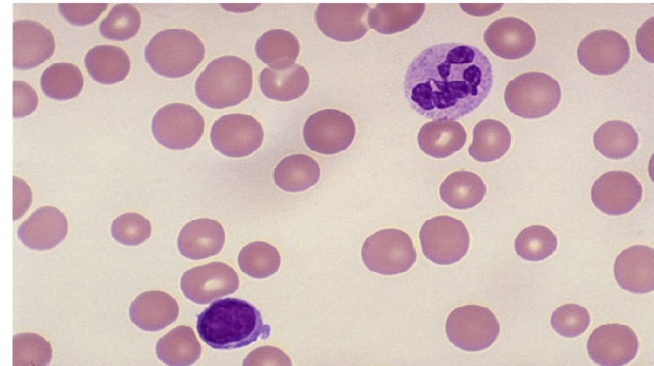
Normal Smear

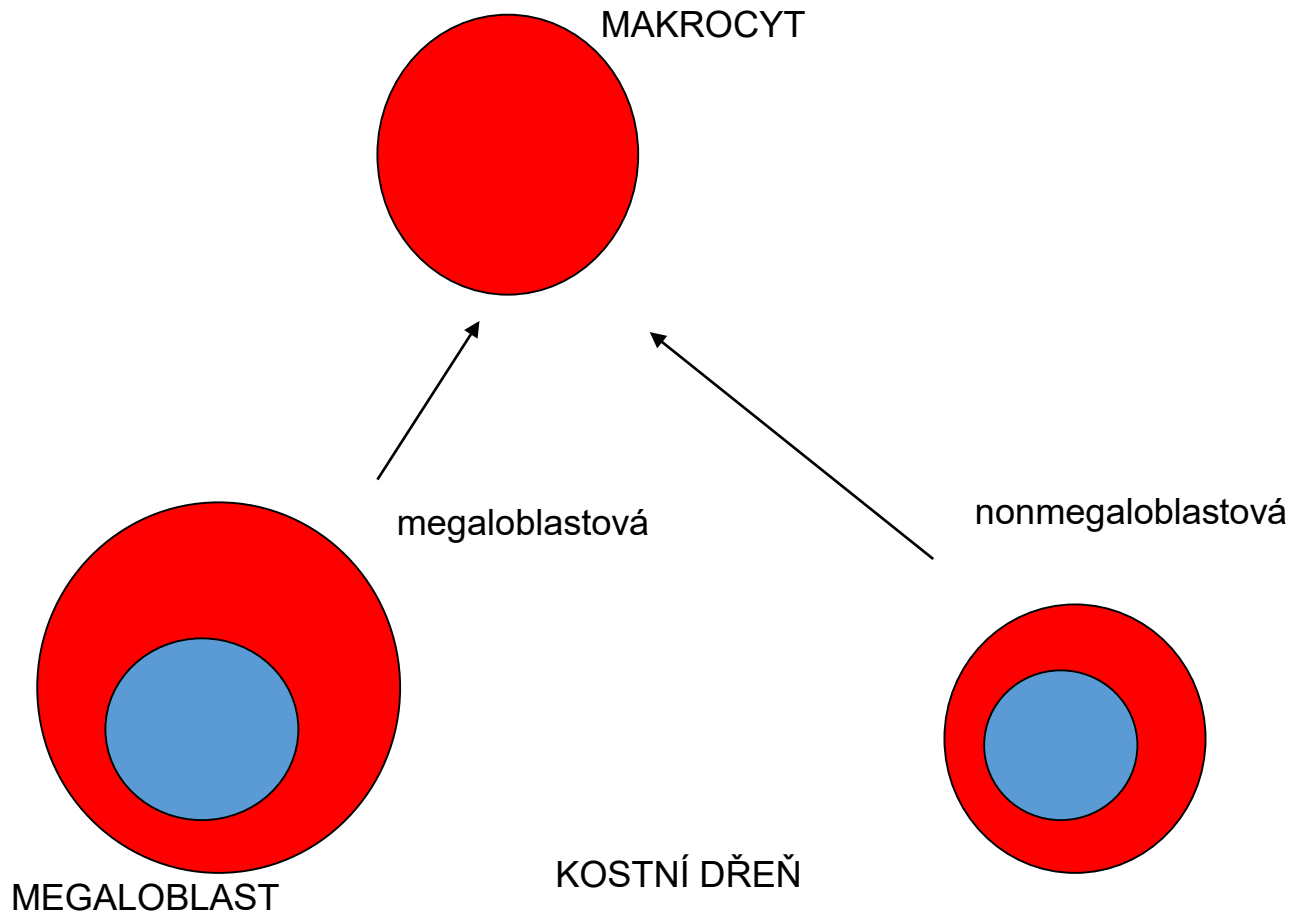


Hypochromic/Microcytic Anemia
Iron Deficiency



Megaloblastic Anemia
B-12 Deficiency





Příčiny megaloblastové anémie

- nedostatek vitamínu B₁₂ – perniciózní anémie
- nedostatek listové kyseliny

Příčiny nonmegaloblastové anémie

- tyreopatie
 - jaterní nemoci
 - alkoholismus
-
- není megaloblastová přestavba kostní dřeně
 - makrocyty vznikají v periférii v důsledku poruch erytrocytární membrány

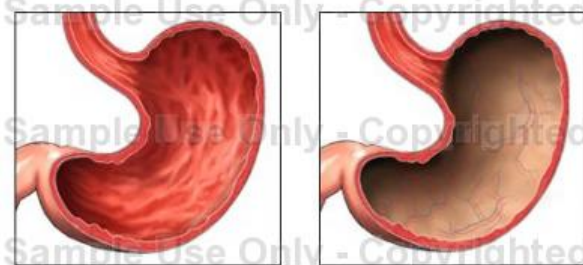
Příznaky PA

- příznaky **anémie** (slabost, závratě...), které se však vyvíjejí pomalu – je výrazná adaptace i na velmi nízké koncentrace Hb (obv. dg za déle než rok)
- **neurologické** příznaky: parestezie, nejistá chůze (horší ve tmě), zhoršení vnímání teploty, hluboké bolesti, narušení vegetativních funkcí...
- zhoršení mentálních funkcí až obraz demence
- **trávicí** obtíže – nechutenství, nausea, zvracení, meteorismus, zácpa či naopak průjmy...
- hubnutí
- nález na jazyku a jeho pálení
- tachykardie, srdeční šelesty (vyplývá z anémie)
- subfebrilie
- šedivění vlasů, snížení imunity...

Příznaky PA

- **Počátek** PA je obv. vágní.
- Klasická triáda **slabost, bolestivý jazyk a parestezie** mohou být patrné, ale obv. nejsou vedoucími symptomy.
- Obv. lékařská péče je vyvolána příznaky srdečními, renálními, močovými, gastrointestinálními, infekčními, mentálními nebo neurologickými a u pacienta je objevena makrocytární anemie.

Atrofická gastritida – typ A

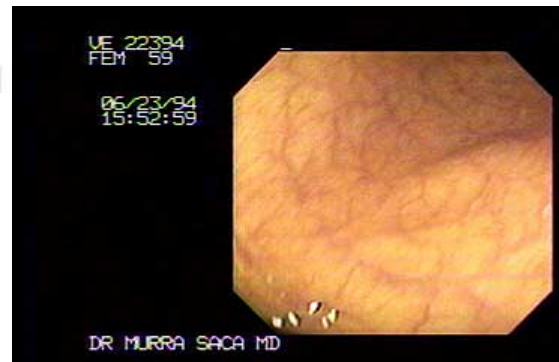


Healthy stomach

Stomach suffering from atrophic gastritis

Sample Use Only - Copyrighted

achlorhydrie
prekanceróza
role *H. pylori* ?



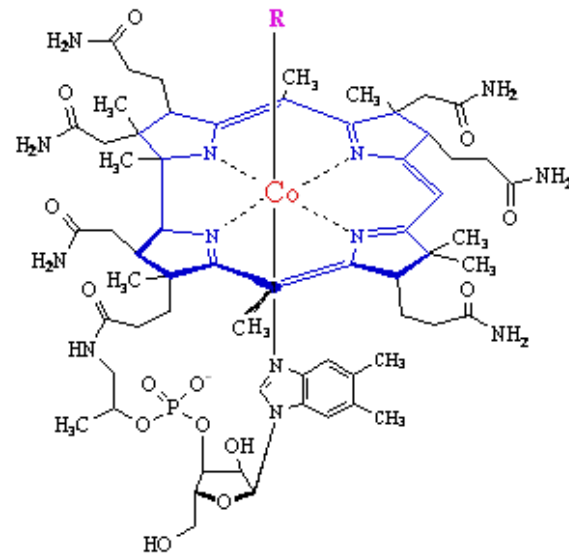
Hunterova glositida



vyhlazení, vzhled hovězího masa, pocit pálení

Vitamin B₁₂

- **zdroj:** zejm. maso, mléko (striktní vegetariáni !)
v dietě 5-50 mg (dop. 25)
- denní **potřeba:** 0,3-2,5 mg
- významné **zásoby** v játrech (až na několik let), až 5000 mg



Význam vitamínu B₁₂ - III

- konverze methyl-malonyl (MMA-Co) na sukcinyl-CoA (adenosyl B₁₂) – syntéza cholinu, fosfolipidů a **myelinu – neurologická postižení** (zadní a postranní míšní provazce míchy, mozek)

Příčiny nedostatku vitamínu B₁₂

- příjem
- vstřebávání
 - IF
 - malabsorpce
- kompetice ve střevě
- zvýšená potřeba

Vitamin B12 Deficiency

Decreased **intake**

Inadequate diet, vegetarianism

Impaired **absorption**

Intrinsic factor deficiency

Pernicious anemia

Gastrectomy

Malabsorption states

Diffuse intestinal disease, e.g.,
lymphoma, systemic sclerosis

Ileal resection, ileitis

Competitive parasitic uptake

Fish tapeworm infestation

Bacterial overgrowth in blind loops and
diverticula of bowel

Increased **requirement**

Pregnancy, hyperthyroidism,
disseminated cancer

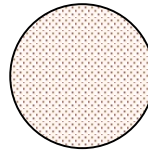
Nedostatek vitamínu B₁₂

- autoimunita – perniciózní anémie
- resekce žaludku
- resekce ilea
- závažná onemocnění střeva (m. Crohn, parazitární nemoci...)
- někteří pacienti s celiakií
- inhibice resorpce – léky
- nadměrná spotřeba
- nadměrné ztráty

TVORBA

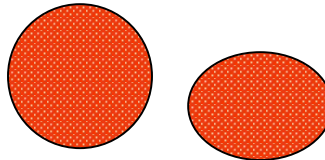
- kostní dřeň, kmenové buňky
 - erythropoetin
- faktory pro syntézu hemoglobinu
- železo
 - vitamin B₆
 - bílkoviny
- faktory pro dělení buněk
- vitamin B₁₂
 - kyselina listová

Počet erytrocytů, množství hemoglobinu



Charakter erytrocytů

velikost, tvar, množství a koncentrace Hb



ZTRÁTY

- krvácení (vede i k ztrátám železa)
 - akutní (pozor na ztráty objemu !)
 - chronické
 - **hemolýza** (rozpad erytrocytů)
- získaná / dědičná
- korpuskulární/
extrakorpuskulární
- intravaskulární / extravaskulární

často tvarové odchylky erytrocytů

Anémie
hemolytická

HEMOLÝZA

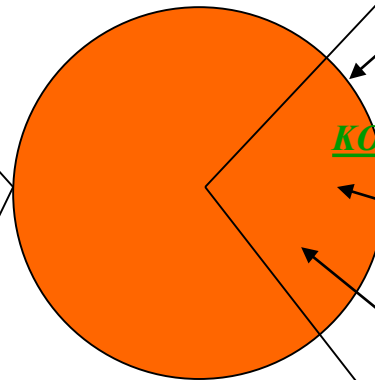
EXTRAKORPUSKULÁRNÍ

imunitní

autoim.hemolyt.anemie
lékové
posttransfuzní aj.

neimunitní

detergenty, pochodové,
chlop. protézy, toxické,
mechanické, DIC aj.



membrána

(spektrin, ankirin)
- např. sférocytóza

KORPUSKULÁRNÍ

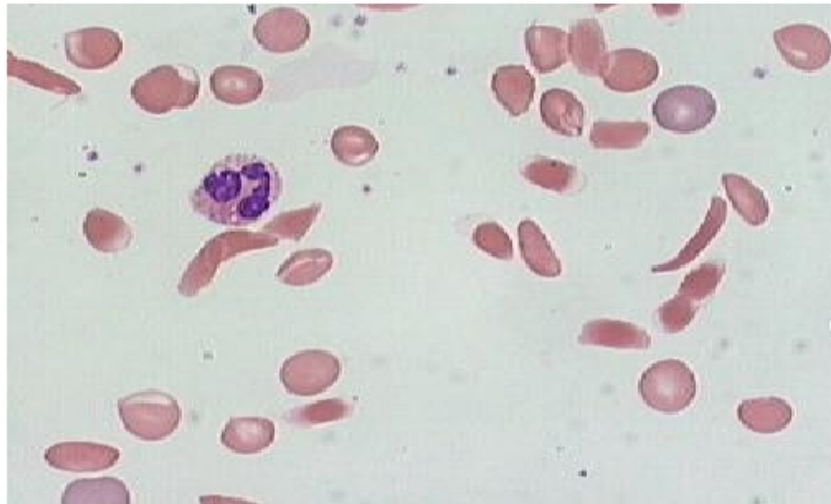
metabolismus

- např. deficit G-6-PDH

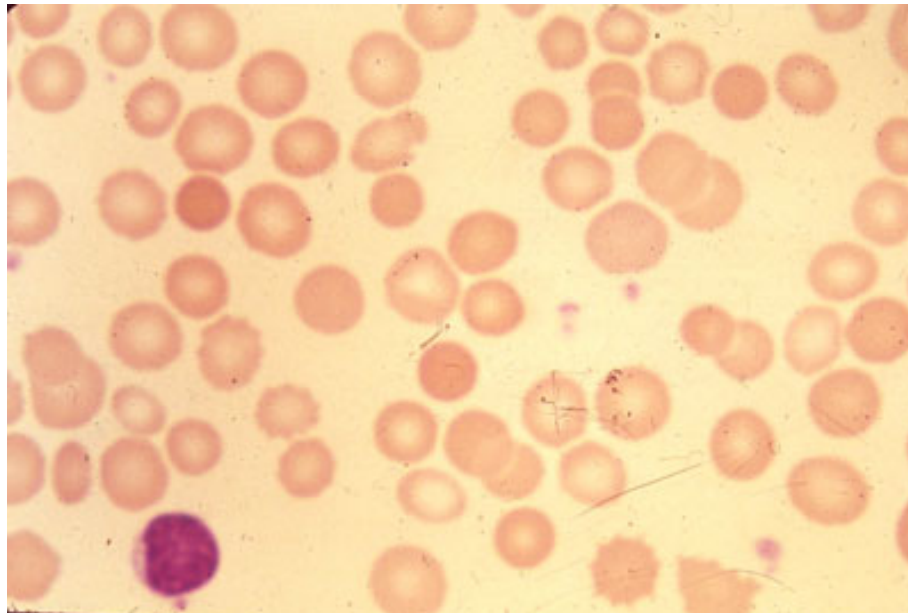
hemoglobin

- hemoglobinopatie,
např. HbS

Sickle Cell Disease Hemoglobin SS

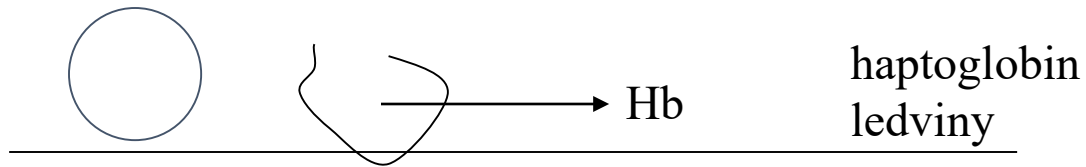


Hereditární sférocytóza

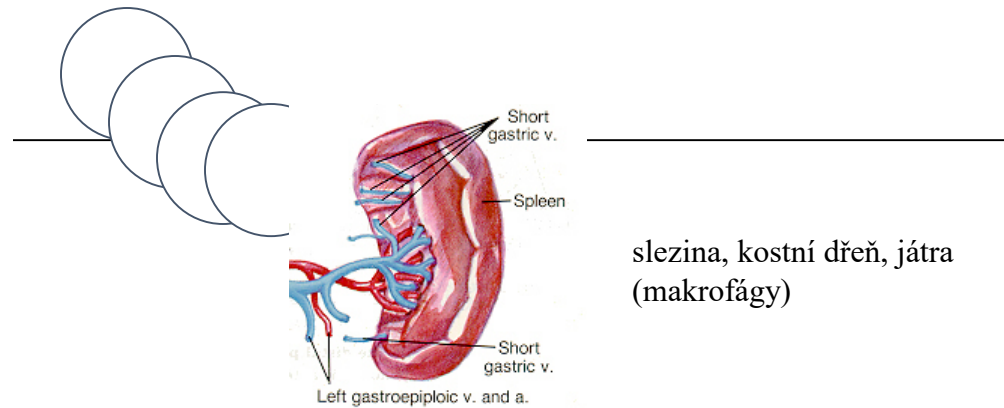


HEMOLÝZA

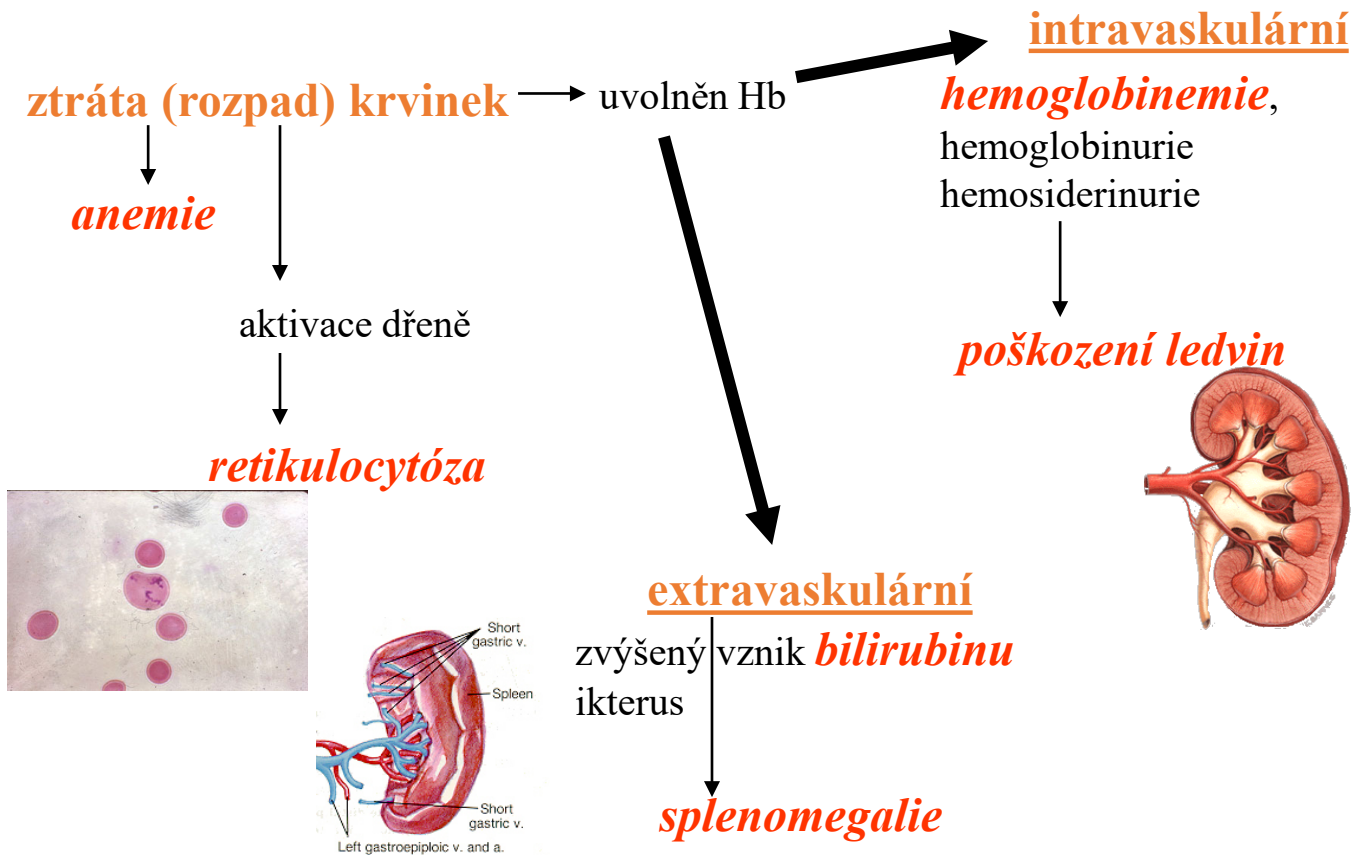
INTRAVASKULÁRNÍ



EXTRAVASKULÁRNÍ



PROJEVY HEMOLÝZY



Děkuji za pozornost.

martin.vokurka@lf1.cuni.cz

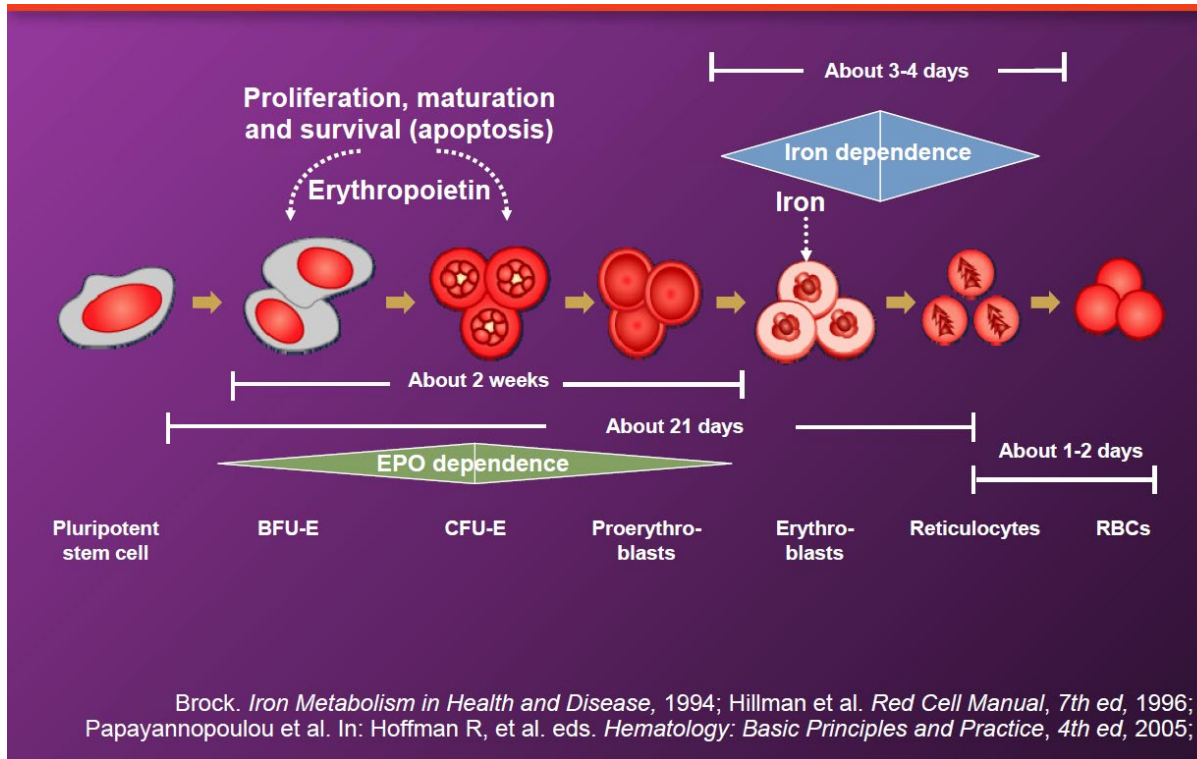
Železo a vitamíny

- **Vitamín C:**
 - zlepšuje vstřebávání železa, napomáhá jeho redukci, tj. z hojnějšího Fe^{3+} na lépe vstřebatelné Fe^{2+}
- **Vitamín B₁₂ a listová kyselina (vitamin B₉):**
 - jsou nezbytné k množení buněk v těle, včetně červených krvinek
 - při nedostatku vzniká rovněž chudokrevnost, jde však o jiný typ a společné podávání se Fe není automatické a mělo by případně vyplývat z vyšetření konkrétního pacienta
 - v těle obvykle dostatečné zásoby B₁₂, nikoliv listové kyseliny
 - mohou stimulovat i nežádoucí růst nádorových buněk
- **Vitamín B₆ a B₂:**
 - je nutný pro tvorbu hemoglobinu
 - příjem je obvykle dostatečný, případně je jednoduché doplnění (B-komplex)

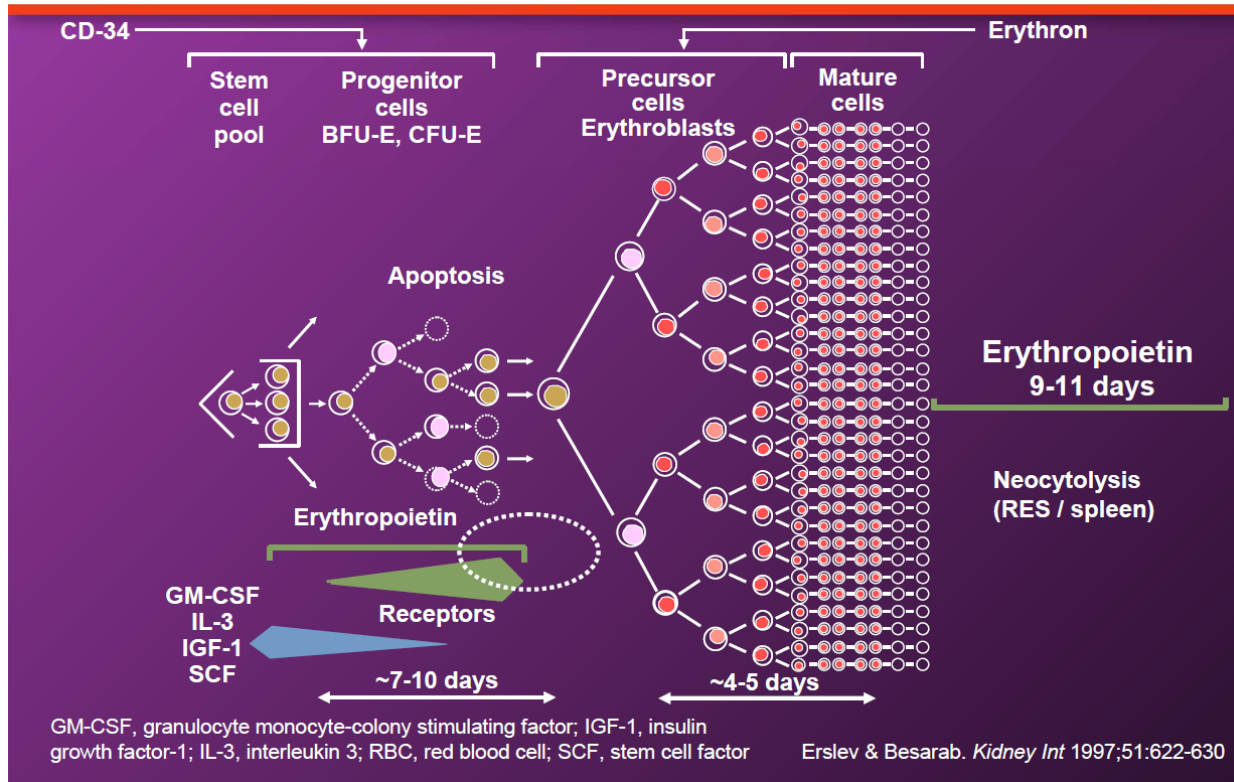
Železo a další kovy

- Určité části metabolismu železa mohou být společné i s dalšími kovy
- Kovy jako měď, zinek, molybden... mají v organismu rovněž důležité funkce (obv. v enzymech)
- Je známo, že při nedostatku železa může být i jejich vstřebávání zvýšeno (což u některých může mít i negativní důsledky, např. u kadmia)

Časový vztah železa a erythropoezy

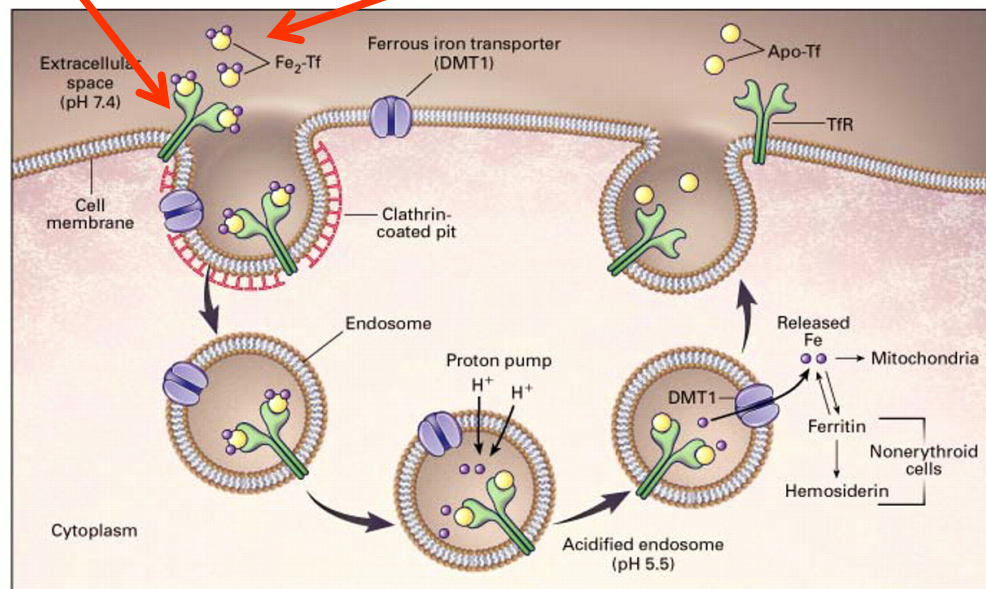


Časový průběh erythropoezy a regulační faktory



transferinový
receptor (TfR1)

transferin



75% železa v těle je obsaženo v hemoglobinu

„A chce-li bůh snad dát kdys nové seče
nám stačí hlas husitský na chorál,
dost v zemi železa na dobré meče,
i v krvi železo — jen dál, jen dál!“

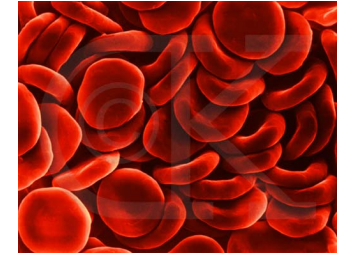
(1896)

(Prezentace Jan Krijt, 2014)



Kvantitativní a časové údaje o erythrocytech a železe

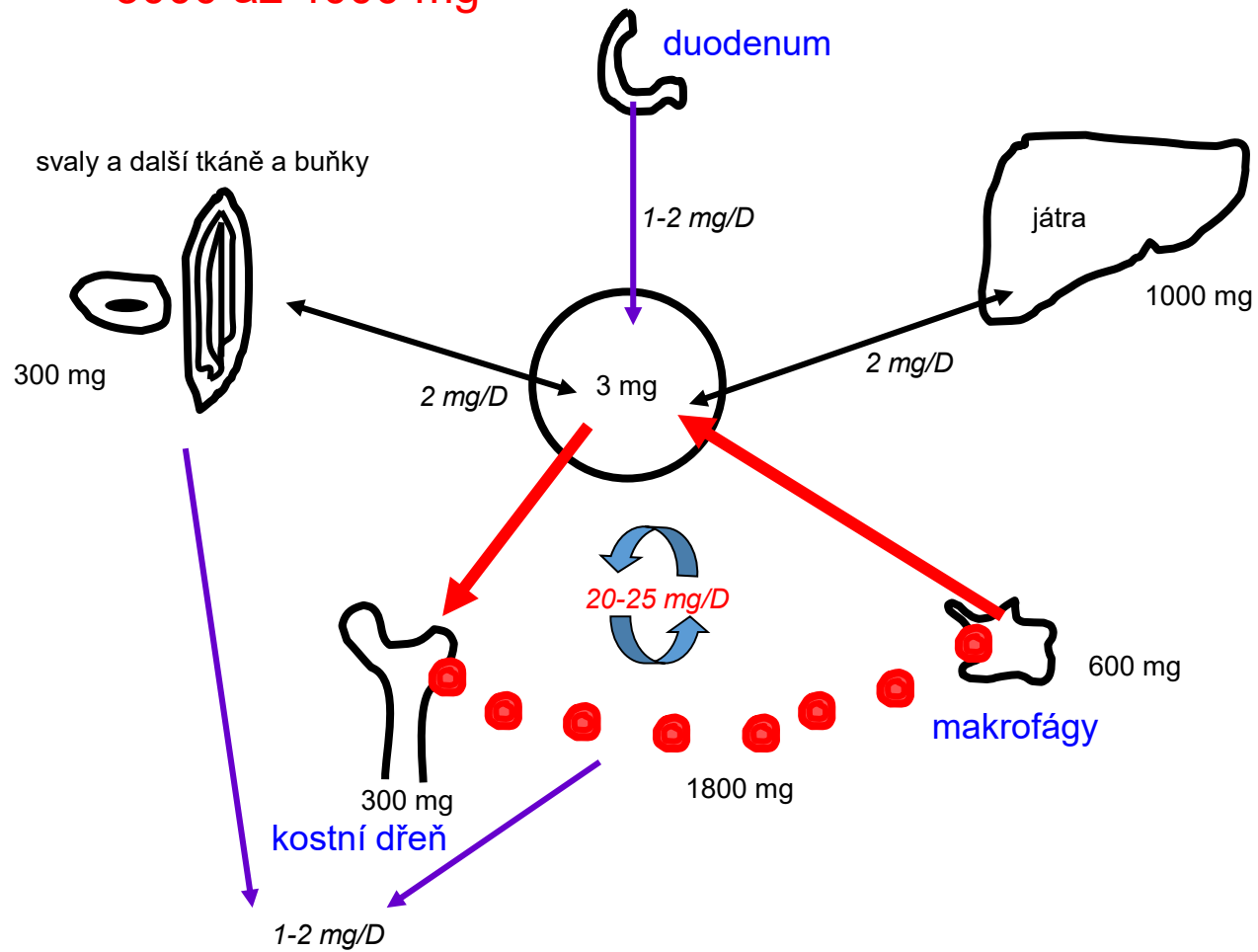
- 25×10^{12} erythrocytů v 5 litrech krve
- **denní ztráty 0,8 – 1,0 %**
- tvorba: 2 mil ery za sekundu, cca $2,5 \times 10^{11}$ za den



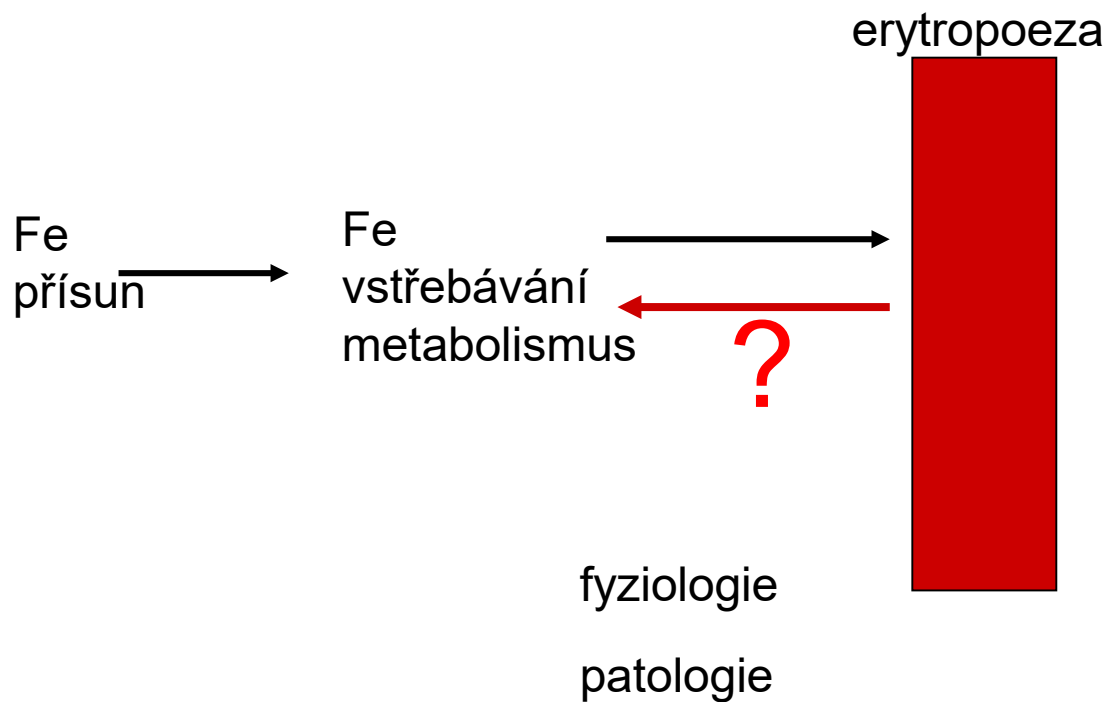
erythrocyt obsahuje

- zhruba 300 miliónů molekul hemoglobinu
- cca 1,2 miliardy atomů železa (cca 2 fmol; 0,111 pg),
- cca 50 mmol Fe v erythrocytech (cca 2800 mg)
- při výměně cca 1 % erythrocytů denně to znamená přísun 0,5 mmol (28 mg) železa do kostní dřev
- v **plasmě** je obsaženo na Tf cca 0,054 mmol (3 mg) železa
- tzn. že se železo v krvi za den několikrát obmění.

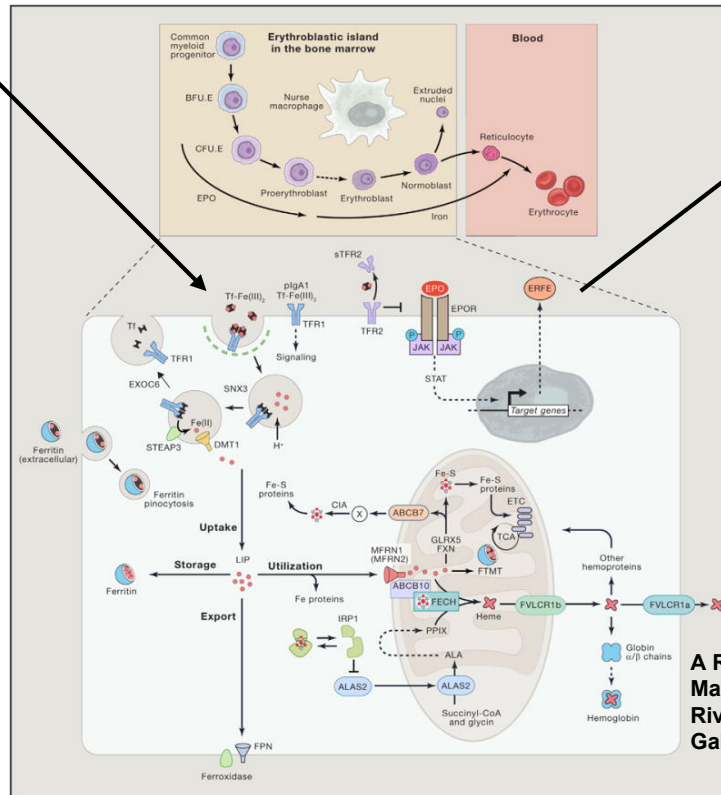
3000 až 4000 mg



Vztah železa a erytropoezy



?
↔
 Přisun Fe Signál pro přisun Fe



A Red Carpet for Iron Metabolism
Martina U. Muckenthaler, Stefano Rivella, Matthias W. Hentze, and Bruno Galy
Cell. 2017 January 26; 168(3): 344–361.
 doi:10.1016/j.cell.2016.12.034.

Faktory regulující metabolismus železa

Hepcidin (2001)

Molekuly regulující hepcidin

- Hemojuvelin (2004)
 - GDF15 (2007)
- Bone morphogenetic protein 6 (2008)
 - Matriptasa-2 (Tmprss6) (2008)
 - Erytroferon (2013)

Hypoxie

Hepcidin

Hepcidin je syntetizován v hepatocytech, syntéza řízena aktuální bilancí železa

Hepcidin **blokuje** vstřebávání železa v duodenu

Vysoká hladina hepcidinu: vstřebávání železa je omezeno

Nízká hladina hepcidinu: železo se vstřebává v nadbytku

(Prezentace Jan Krijt, 2014)

Mechanismus účinku hepcidinu



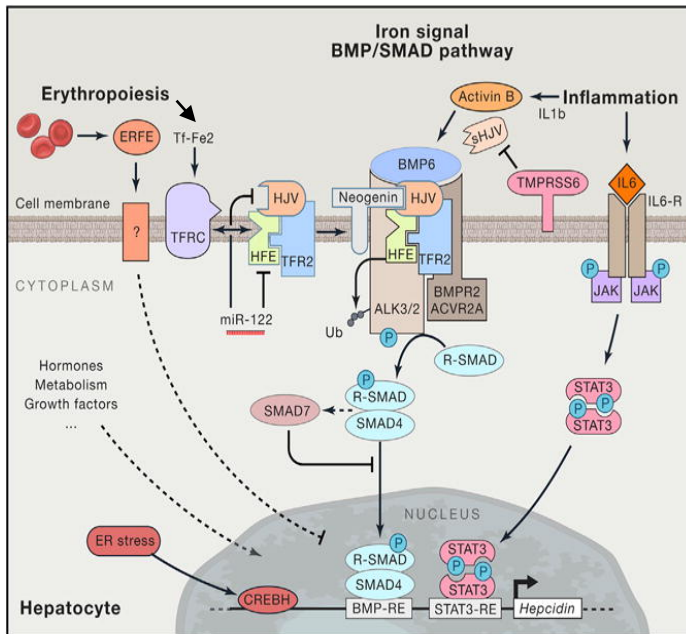
váže se na exportér železa z buněk –
ferroportin a inaktivuje jej

HEPCIDIN

Důsledky působení hepcidinu na metabolismus železa

- **Snížení – větší uvolňování Fe a jeho dostupnost**
 - nedostatek železa
 - vystupňovaná erythropoeza vč. podání Epo
 - hypoxie
- **Zvýšení – nižší vstřebávání železa a nižší uvolňování z makrofágů, nižší dostupnost**
 - nadbytek železa
 - zánět

Regulace hepcidinu



- Regulace transkripce
- Regulace železem (obsah železa, saturace Tf)
- Erytroidní regulace
- Zánět

A Red Carpet for Iron Metabolism
Martina U. Muckenthaler, Stefano
Rivella, Matthias W. Hentze, and Bruno
Galy⁵

Cell. 2017 January 26; 168(3): 344–361.
doi:10.1016/j.cell.2016.12.034.

Hepcidin a erytropoeza

- změny hepcidinu ovlivní dostupnost Fe pro erytropoezu
- změny erytropoezy ovlivní expresi hepcidinu
- abnormální změny erytropoezy ovlivní hepcidin nepřiměřeně a vedou k poruchám metabolismu železa

Otevřená (2014 a nyní 2018 ?) otázka metabolismu železa:

Jak je zajištěno snížení jaterního hepcidinu při aktivované erythropoéze?

(Prezentace Jan Krijt, 2014)

Erytropoeza

- **Fyziologická**
- Stresová
- Inefektivní

- Fyziologicky 10 % Fe se vstřebává (cca 1 mg denně)
- Při zvýšené potřebě je poměrně rychle potřeba značně zvýšit resorpci
- Proto je regulace primárně negativní
- Naopak je třeba za určitých okolností rychle snížit plasmatické železo a jeho recyklaci (25 mg/den) – zánět

Erytropoeza

- Fyziologická
- **Stresová** – krvácení, v experimentu i vysoké dávky EPO
- Inefektivní

Erytropoeza

- Fyziologická
- Stresová
- **Inefektivní**

Formy železa v organismu

- Funkční
- Hemové
- Nehemové Fe – Fe-S clustery
- Železo funkční (enzymy...)
- Železo zásobní (ferritin...)
- Železo transportované (transferin)
- Železo volné – NTBI, LIP...

Dvojitá tvář železa

- Zásadní význam pro přenos kyslíku, oxidativní metabolismus, buněčné dělení, enzymatické reakce...
- Katalyzátor volných radikálů
Fentonova reakce
Haber-Weissova reakce

Metabolismus železa v organismu

- Vstřebávání
- Recyklace
- Distribuce
- Využití
- Nitrobuněčné procesy
- Regulace

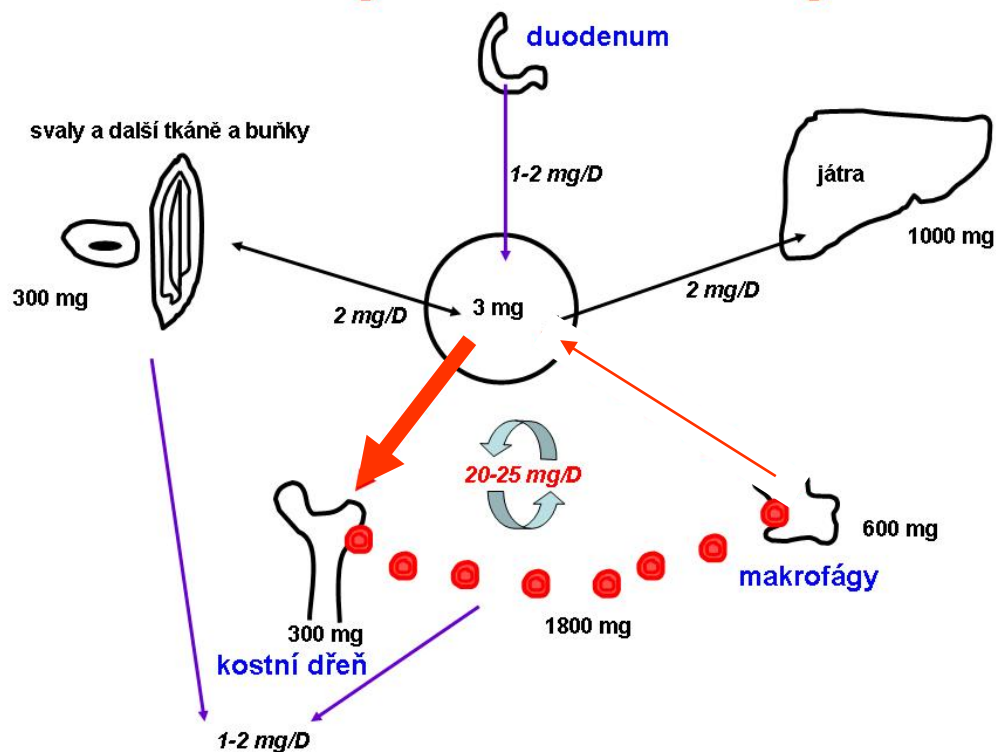


Železo – koloběh

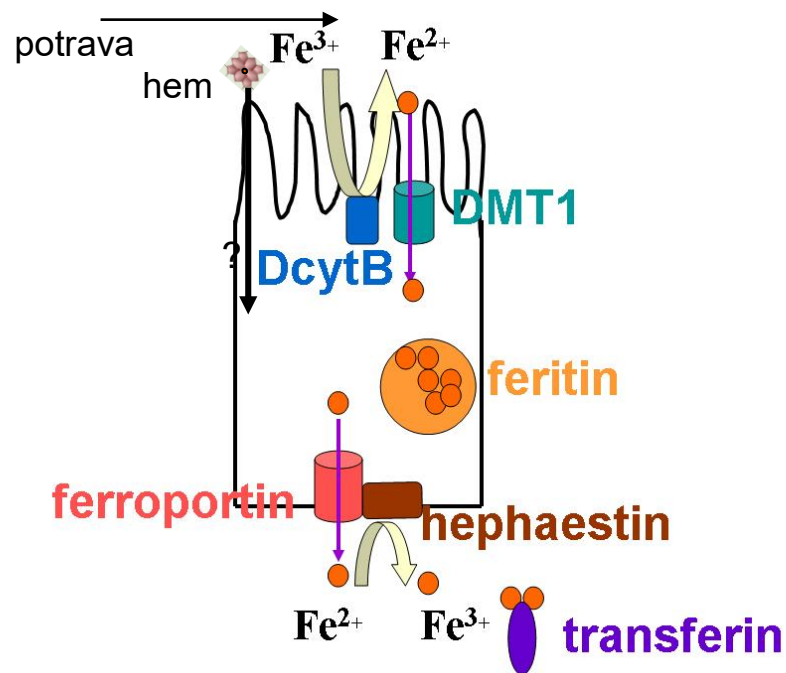
- v organismu 3-4 gramy železa
- **resorpce** a **ztráty**: 1-2 mg denně
- **recyklace** železa: cca 25 mg/den
- železo v krvi: cca 3 mg (cca 8× obrat během dne)
- v podstatě uzavřený systém s reutilizací železa, zásobami a regulací, která umožňuje přizpůsobovat množství železa potřebám

Metabolismus železa v organismu

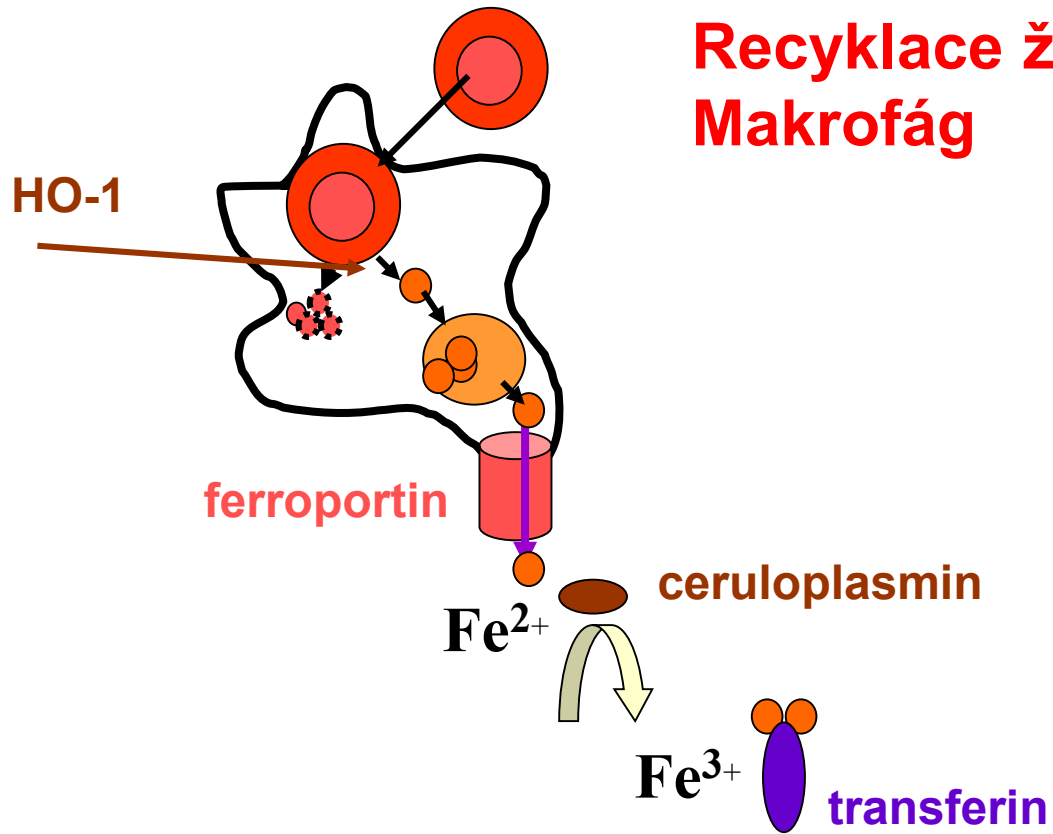
Obsah železa v organismu: 3000 až 4000 mg



Vstřebávání, uskladňování a přenos železa v krvi



Recyklace železa Makrofág



Klinické parametry metabolismu železa

- Sérová koncentrace železa
- Transferin – celková vazebná kapacita (TIBC)
- Saturace transferinu
- Sérový feritin
- solubilní TfR
- Zn protoporfyrin

Sérový feritin

- Klinicky hlavním indikátorem množství **železa** v těle
- Protein **akutní fáze** – reaguje vzestupem na zánět, cytokiny apod.

Hepcidin

- systémový regulátor metabolismu železa
- 25 amk peptid tvořený převážně hepatocyty
- Antimikrobní účinky
- snižuje resorpci železa v enterocytech a snižuje jeho uvolňování z makrofágů
- jeho tvorba je ovlivněna železem ↑↓
erytropoezou ↓
zánětem ↑ (zejm. IL-6)

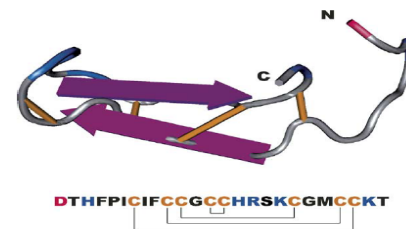
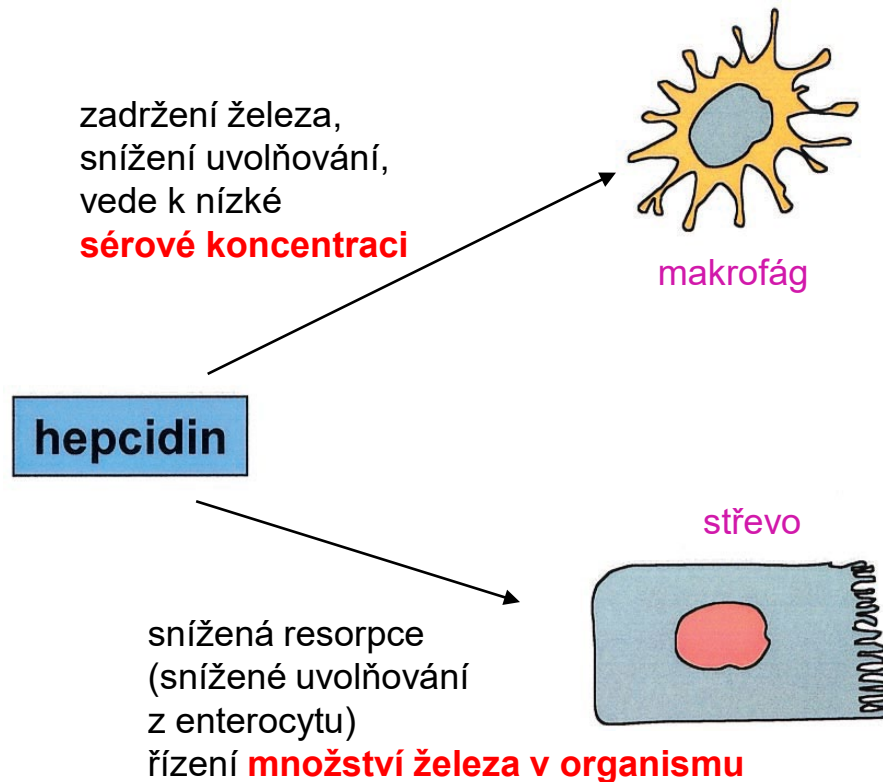


Fig. 1. Human hepcidin structure ribbon diagram and amino acid sequence (from Ganz, 2003 with permission). Cysteine-rich hepcidin peptide forms a hairpin with two arms linked by four disulfide bridges. Disulfide bridges in yellow, basic amino acids in blue, acidic in red.

Působení hepcidinu

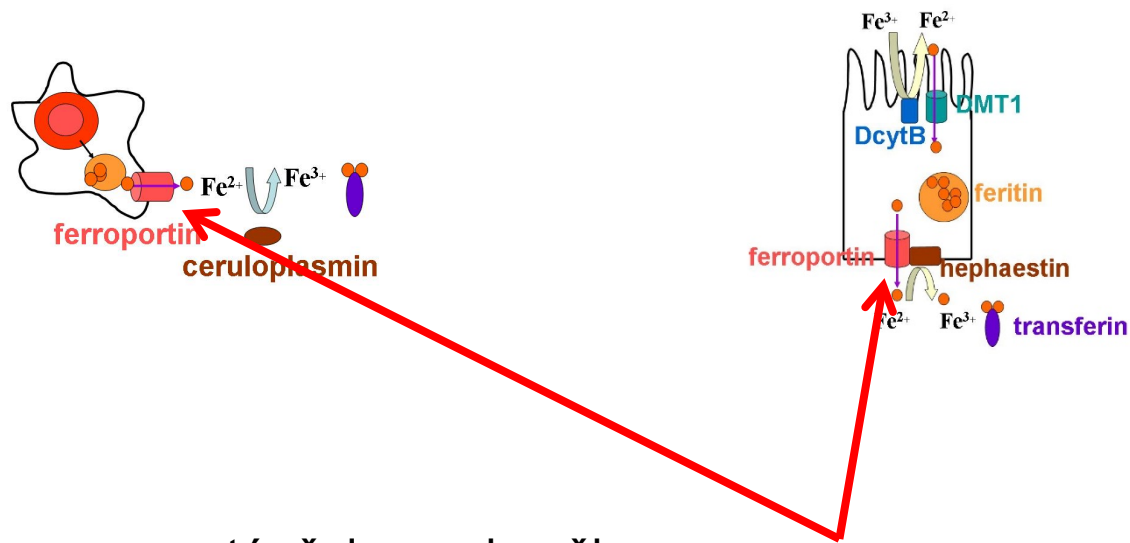
- hepcidin **snižuje resorpci** (a dlouhodobě tak reguluje **obsah železa** v těle)
- **tlumí recyklaci** (snižuje **sérovou koncentraci**)
- **nadbytek** hepcidinu způsobí hypoferémii a v delším čase vede k sideropenii
- **nedostatek** hepcidinu způsobí přetížení železem (vč. většiny forem hereditární hemochromatózy)
- **mechanismus působení** je inaktivace exportéru železa z buňky (ferroportinu)

Hlavní účinky hepcidinu



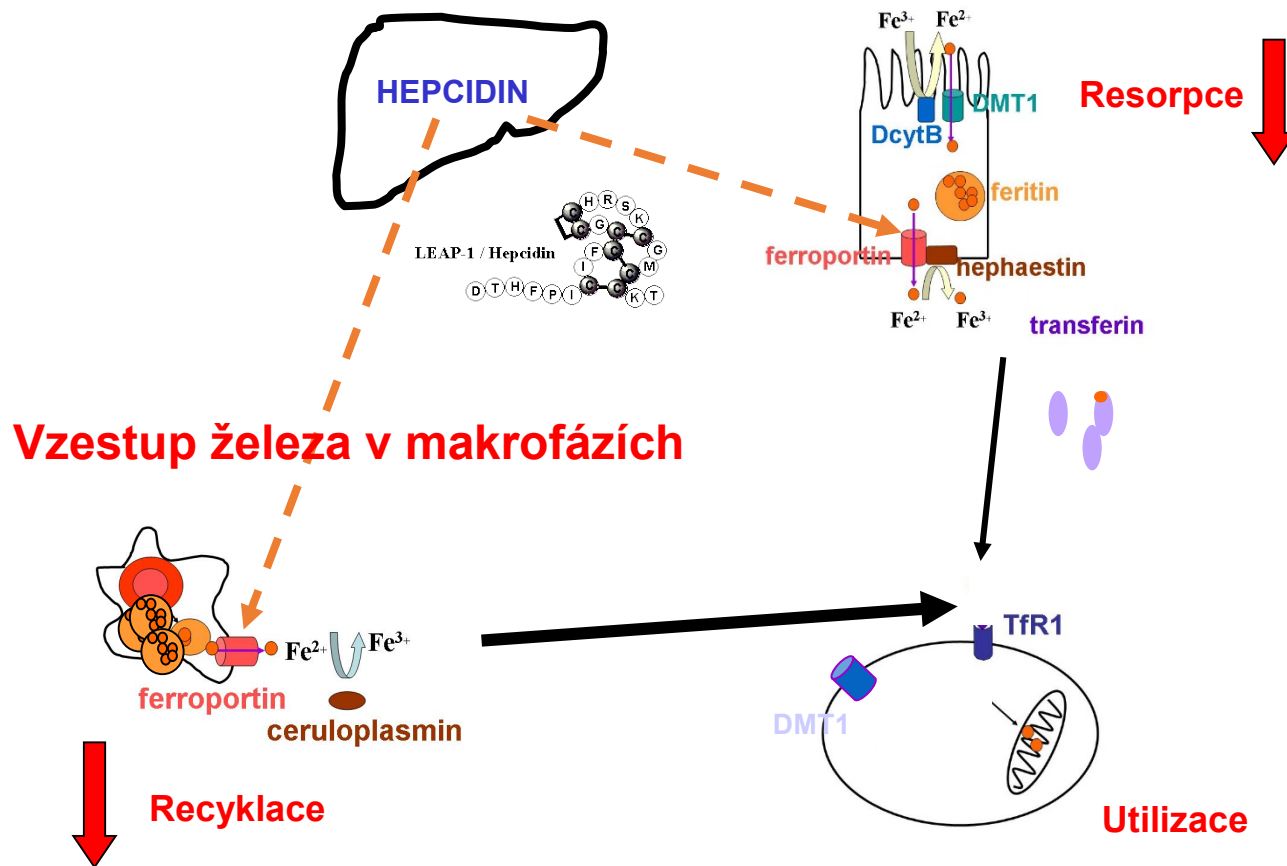
podle Nicolas et al.: PNAS 2001; 98:8780-8785

Osa hepcidin-ferroportin



váže se na exportér železa z buněk –
ferroportin a inaktivuje jej

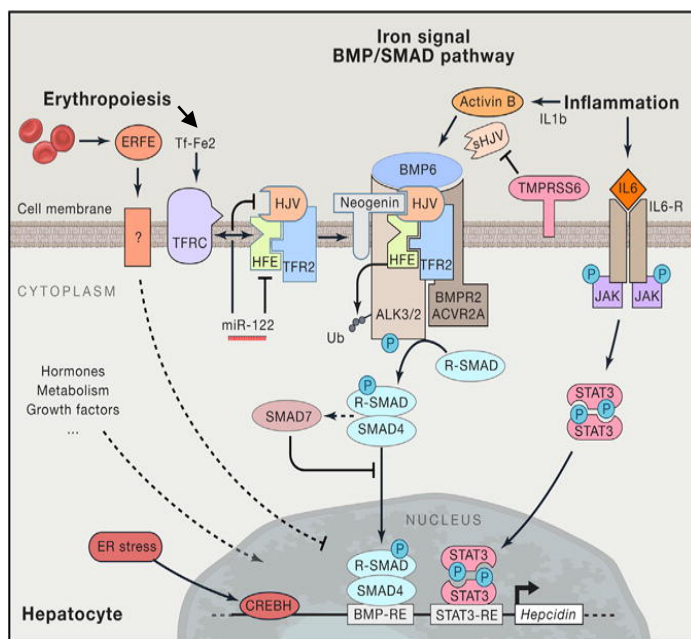
HEPCIDIN



Regulace hepcidinu

- **zvýšen fyziologicky:**
nadbytek železa (v játrech, saturace Tf)
- **zvýšen patologicky:**
záněť (IL-6)
- **snížen fyziologicky:**
nedostatek železa
zvýšená erythropoeza a hypoxie
- **snížen patologicky:**
porucha regulace – mutace regul. proteinů

Molekulární regulace hepcidinu



- Regulace transkripce

A Red Carpet for Iron Metabolism
Martina U. Muckenthaler, Stefano Rivella, Matthias W. Hentze, and Bruno Galy⁵

Cell. 2017 January 26; 168(3): 344–361.
doi:10.1016/j.cell.2016.12.034.

Železo, hepcidin a zánět

- IL-6 stimuluje hepcidin
- Sekvestrace Fe v makrofázích
- Snížení S-Fe
- Rozvoj anémie chronických chorob

- Další mechanismy: např. vliv NO na feritin a retenci Fe v makrofázích

Nitrobuněčné železo

- vesikulární pool (TfR)
- zásobní železo: feritin, hemosiderin
- funkční železo: ne-hemové
- LIP – labile iron pool
- LIP v buňce: citrát, glutathion, volná vazba na proteiny, chaperony

Vstup a výstup železa z buněk

- **VSTUP**
 - DMT1 – dvojmocné železo
 - TfR1 – transferinové železo
 - fagocytóza (železo v buňkách vč. erytrocytů)
 - další možné transporty: mobilferin, TfR2, L kalciové kanály, lipokalin...
- **VÝSTUP**
 - pouze ferroportin

Železo v plasmě

- transferinové
- hemové (haptoglobin, hemopexin)
- sérový feritin
- netransferinové (NTBI – non-transferrin bound iron): zahrnuje železo mimo výše uvedené

NTBI – netransferinové železo

- železo, které není v krvi vázáno na transferin
- nespecifické vazby, např. citrát, albumin, acetát...
- prokazuje se speciálními metodami (fluorescenční)
- vyskytuje se při přetížení železem, ale i jiných chorobných stavech, např. inefektivní erythropoeze (perniciozní anémie, talasémie...)
- vychytáváno výrazně v játrech, není zde zpětnovazebná regulace
- retikulocyty a erytrocyty rovněž NTBI vychytávají stejně jako prekurzory v kostní dřeni a předpokládá se vznik volných radikálů, vliv na inefektivní erythropoezu a zkrácení života erytrocytů v cirkulaci

NTBI

- Je Fe^{III}
- Nemusí mít vždy stejný charakter, může se lišit i dle etiologie (HH, talasémie...)
- LPI – labile plasma iron, schopno zapojit se takto i redoxních dějů, labilní vazba na plasmatické proteiny
- Rychlý vstup do jater, nesaturovatelný přestup

Obsah přednášky

- Železo, vlastnosti, výskyt, metabolismus v lidském těle a jeho regulace (množství, vstřebávání, recyklace, ztráty, potřeba a využití)
- Nedostatek železa – statistika, vznik, rizika, důsledky a projevy, diagnostika, sideropenická anémie
- Léčebné užití železa
- Železo a zánět
- Anémie chronických chorob (zánětů)
- Přetížení a otrava železem

PARAMETRY ČKO

hemoglobin

počet erytrocytů

hematokrit

MCV, MCH, MCHC

Aktivita erythropoezy

počet *retikulocytů* (0,5-1,5 %)

sérový (solubilní) transferinový
receptor (sTfR) – zvýšená potřeba Fe

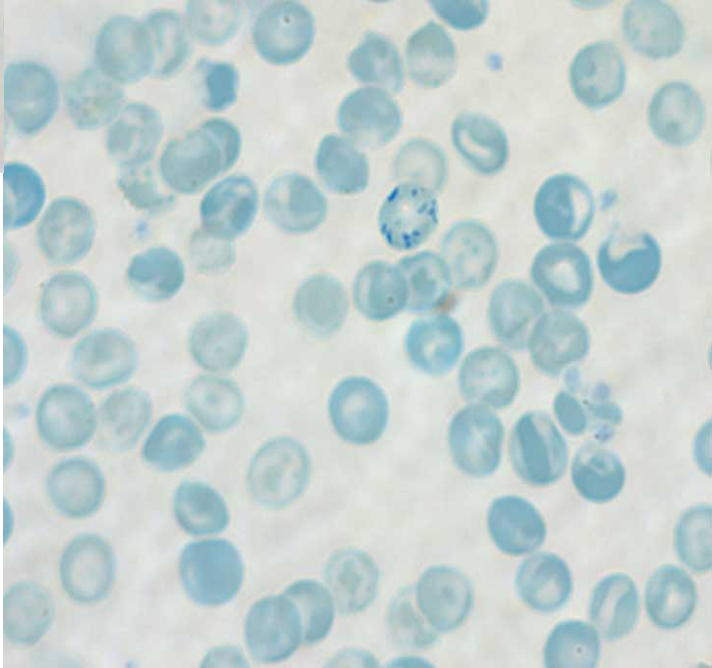
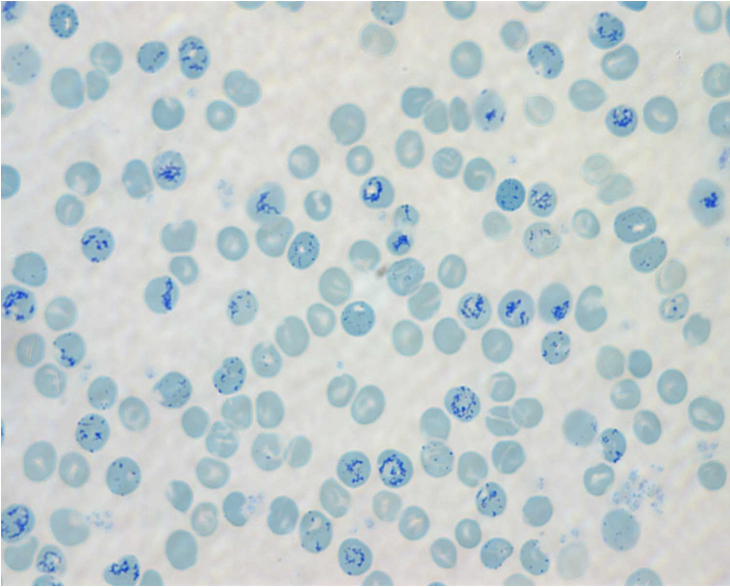
Málo ret: útlum krvetvorby

Nadbytek (retikulocytóza): aktivizace

-po krvácení

-po hemolýze

-léčba anémie aj.



Erythropoetinový receptor (EpoR)

- transmembránový glykoprotein, 508 amk, mol. hmotnost 55 kDa
- na povrchu buněk až 1000 molekul
- vazba a homodimerizace 2 receptorů a jejich autofosforylace
- spouští se aktivace tyrosinkináz a regulační kaskáda s transkripčními faktory pro expresi genů
- kromě erytroidních progenitorů v menším množství přítomny i na dalších buňkách (endotelie, placenta, ledviny...)