ХЕПСИДИН И БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР – ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ

Лилия Стоянова

*Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
Медицински университет – Варна*

HEPCIDIN AND BETA-THALASSEMIA MAJOR – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

Liliya Stoyanova

Clinic of Internal Medicine, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Железният свръхтовар е един от основните патофизиологични механизми на органните увреждания при трансфузионно зависимите анемии, към които принадлежи β -таласемия майор. Натрупаното свободно вътреклетъчно желязо в резултат на повишената му чревна абсорбция, честите хемотрансфузии и преждевременната смърт на еритроцитите води до вторична хемосидероза и тъканна хипоксия. Хепсидинът е регулатор на железния метаболизъм. Статията разглежда ефектите на хепсидина в поддържане на хомеостазата на желязото, както и нови диагностични и терапевтични аспекти при пациентите с β -таласемия майор.

Ключови думи: β -таласемия майор (β -ТМ), хепсидин, хепсидинови агонисти

ABSTRACT

Iron overload is one of the major pathophysiological mechanisms of organ damages in the transfusion-dependent anemia to which β -thalassemia major belongs. The accumulated free intracellular iron as a result of increased intestinal absorption, the frequent hemotransfusions and the premature death of erythrocytes leads to secondary hemosiderosis and tissue hypoxia. Hepcidin is a regulator of the iron metabolism. The article reviews the effects of hepcidin in maintaining iron homeostasis, as well as new diagnostic and therapeutic aspects in patients with β -thalassemia major.

Keywords: β -thalassemia major (β -TM), hepcidin, hepcidin agonists

ВЪВЕДЕНИЕ

Бета-таласемия майор (β -ТМ) е наследствено генетично заболяване, което се характеризира с намалена или пълна липса на синтез на β -полипептидните вериги на хемоглобина. Диспропорцията в синтезата на α - и β -веригите води до формиране на нестабилни агрегати с последваща вътрееритроцитна преципитация, хемолитична анемия и неефективна еритропоеза. При β -ТМ 25-50% от еритроцитите имат скъсен живот до 20-30 дни. Намаленото усвояване на желязото от неефективната еритропоеза, увеличената му абсорбция, стимулирана от повишения

еритропоетин, честите хемотрансфузии водят до прогресивно обременяване с желязо на целия организъм и развиваща се вторична хемосидероза и тъканна хипоксия (Фиг. 1). Поразяват се черен дроб, слезка, сърдечен мускул, ендокринни жлези, бъбреци (2-5).

Основен регулатор на железния метаболизъм е хормонът хепсидин. Влияе върху чревната абсорбция на микроелемента и концентрацията му в плазмата и тъканите. Изучаването на ефектите на хепсидина и ролята му в поддържане на хомеостазата на желязото ще разкрие нови диагностични и терапевтични възможности при паци-

Фиг. 1. Ефекти на ексцесивната продукция на α -полипептидните вериги при β -ТМ (1)

ентите с хемотрансфузионно зависими анемии, към които принадлежи β -ТМ.

ХЕПСИДИН И ЖЕЛЕЗЕН МЕТАБОЛИЗЪМ

За формирането на нормално функциониращи червени кръвни клетки са необходими еритропоетин (ЕПО), желязо, както и множество растежни фактори, като интерлевкин-3, гранулоцитно-макрофагеален колоний-стимулиращ фактор, инсулино-подобен растежен фактор-1 (6). Продукцията на ЕПО от интерстициума на бъбрека се увеличава при клетъчна хипоксия. ЕПО действа в ранните етапи на матuration на еритроцитите – на ниво колоний-формираща единица, докато желязото е необходимо в по-късните етапи, когато еритробластът се трансформира в ретикулоцит.

В организма желязото постъпва с храната под формата на органични тривалентни комплекси, от които трябва да се отдели, за да бъде усвоено. Освобождаването му от тези комплекси се осъществява в стомаха под действието на солната киселина, където то се превръща в двувалентно желязо, удобно за резорбция. Около 20 мг желязо дневно се използват от костния мозък за продукция на нови еритроцити. Само 1-2 мг желязо дневно се абсорбират от дуоденума и горните отдели на тънките черва, за да се замести загубата му при десквамацията на интестиналната лигавица. Човешкият организъм не позволява ек-

скрецията на желязо. Физиологичните загуби на този микроелемент са твърде малки, дневно около 0,5-1,0 мг, поради което могат да бъдат пренебрегнати. Абсорбцията е единственият механизъм, който се използва за контрол и поддържане на железните депа. От чревната лигавица до депата (черен, дроб, слезка, мускули) и костен мозък желязото се пренася от специфичен белтък трансферин (бета-1-глобулин), който насища с желязо 1/3 от своя капацитет. Усвояването на желязото от клетката се осъществява по различни механизми. Повечето клетки усвояват желязото с помощта на трансферинов рецептор под форма на желязо-наситен трансферин. Други клетки използват двувалентен метал-транспортър 1 (DMT1). Макрофагите усвояват желязото чрез фагоцитоза. Само някои клетки са специализирани експортери на желязо. Това са дуоденалните клетки, хепатоцитите, макрофагите, ембрионалните клетки и клетките на плацентата. За разлика от абсорбцията, съществува една единствена молекула, отговорна за експорта на желязото. Това е протеинът феропортин (ferroportin), чийто инхибитор е хепсидинът.

Хепсидинът е 25-аминокиселинен протеин, описан за първи път през 2000 г. Продуцира се от черния дроб (hep) и има бактерицидни свойства (cid). Притежава антимикробна активност срещу *E. coli*, *N. cinerea*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, стрептококи, *C. albicans*. Хепсидинът е регулатор на же-

Фиг. 2. Синтезът на хепсидин в черния дроб и неговото въздействие върху метаболизма на желязото. Чернодробните синусоиди (S) са облицовани с ендотелни клетки и клетки на Купфер (K). Въздействието на микробни агенти или силно наситен с желязо трансферин (Fe/Tf) причинява освобождаване на IL-6 и вероятно други сигнали, които действат върху хепатоцитите (H), за да индуцират синтеза и секрецията на хепсидин. Плазменият хепсидин инхибира усвояването на желязо в дванадесетопръстника и освобождаването на желязо от макрофагите в далака и другаде (8)

лезния метаболизъм (7). Той се свързва с феропортина на ниво хепатоцит, макрофаг и дуоденален ентероцит като по този начин се предотвратява инфлуксът на желязо към плазмата (Фиг. 2).

Продукцията на хепсидина се стимулира от възпалителните молекули, високото ниво на желязо и се потиска от еритропоетичните стимули. Хроничната анемия и хипоксия намаляват синтеза на хепсидина и отстраняват инхибиращия му ефект върху чревната абсорбция на желязо. Супресията на хепсидина в условията на хемолитична анемия се явява по-силен стимул от активацията му в резултат на жлезения свръхтовар.

В. Манолов през 2015 г. в своя дисертационен труд „Определяне на референтни граници на хепсидин за българското население и проучване на клиничното му значение при различни патологични състояния“ изследва серумните нива на хепсидин при различни групи пациен-

ти с анемия и публикува данни за стойностите на този протеин при болни с β -ТМ. Установява много ниски нива на хепсидина при пациентите с β -ТМ, средно 0,95 $\mu\text{g/l}$ спрямо тези на здравите контроли (15,4 $\mu\text{g/l}$) (Табл. 1, Фиг. 3). При намалена секреция на хепсидин при пациентите с β -ТМ регулаторните механизми целят въз-

Фиг. 3. Схематично представяне на средните серумни хепсидиновы концентрации при здрави доброволци, пациенти с ХБЗ (стадии II до IV, без диализа), пациенти с ХБЗ (стадий V, на диализа), пациенти с ревматоиден артрит, пациенти с ЖДА и пациенти с β -таласемия майор (9)

Табл. 1. Сравнителна оценка на серумната концентрация на хепсидин при здрави доброволци, пациенти с ХБЗ (стадии II до IV, без диализа), пациенти с ХБЗ (стадий V, на диализа), пациенти с ревматоиден артрит (РА), пациенти с ЖДА и пациенти с β -таласемия майор (В. Манолов, 2015)

Група	Клинично здрави	ХБЗ, стадии II до IV	ХБЗ, стадий V	РА	ЖДА	β -таласемия майор
N	180	35	35	40	15	10
X	15,4	90,7	365,6	27,8	1,08	0,95
Min	3,05	37,8	162,3	0,09	0,45	0,65
Max	37,75	349,2	770,2	99,6	2,1	1,23

можно най-пълноценно усвояване на постъпващото желязо. Ниският хепсидин улеснява усвояването на желязото, което задълбочава степента на токсичните ефекти на микроелемента върху органите.

В. Манолов в своето проучване установява, че серумното ниво на хепсидина е статистически значимо повишено при пациенти с анемия при хронично възпаление (ХБЗ стадий II до V, ревматоиден артрит; $p < 0,001$) и понижено при ЖДА и β -таласемия майор ($p < 0,001$).

РОЛЯТА НА ХЕПСИДИНА В ДИАГНОСТИКАТА И ТЕРАПИЯТА НА ЖЕЛЕЗНИЯ СВРЪХТОВАР ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С β -ТМ

Съществуват няколко метода за определяне на хепсидин в серум-имунологични (ELISA), полуколичествени (SELDI-TOF-MS) и количествени – мас-спектрометрия в комбинация с хроматография (Q-TOF LC-MS и MALDI-TOF-MS) (10). В. Манолов определя серумните нива на хепсидин при жени в пременопауза $10,2 \pm 2,71 \mu\text{g/l}$, жени в менопауза $15,2 \pm 5,51 \mu\text{g/l}$ и мъже $20,5 \pm 5,2 \mu\text{g/l}$, използвайки ELISA метод. Б. Илковска в своя дисертационен труд „Хомеостаза на желязото при здрави хора и пациенти с метаболитен синдром с основен акцент върху хепсидина – хормона, регулатор на метаболизма на желязото” установява статистически значима разлика при клинично здрави лица между двата пола – хепсидинът има значимо по-високи стойности при мъжете в сравнение с жените (11).

Изследването на хепсидина при пациентите с β -ТМ може да идентифицира тези с висок риск от желязна токсичност.

Повишаването на експресията на хепсидин при таласемични модели мишки лимитира желязното свръхнатрупване, намалява освобождаването на свободни радикали, удължава продължителността на живота на червените кръвни клетки, повишава нивото на хемоглобина (12). Колектив на Dr. Stefano Rivella доказва, че таласемични мишки модели с умерена свръхекспресия на хепсидин имат намалено съдържание на желязо в слезка и черен дроб, по-ниско тегло на слезка и подобрени хематологичните показатели спрямо контролната група (13). Тези данни навеждат изследователите на мисълта, че прилагането на агонисти на хепсидина може да доведе до редукция на желязната свръхтовар чрез потискане на чревната абсорбция на желязото при пациентите с β -ТМ, а това ще повиши и ефикас-

ността на хелатиращата терапия. Casu C. et al. (2018) класифицират хепсидиновите агонисти в три класа според механизма на действието им: клас I – хепсидинови миметици, клас II – стимулатори на хепсидиновата продукция и клас III – инхибитори на феропортин. Авторите съобщават, че хепсидиновите агонисти биха били полезен инструмент за клиницистите в лечението на β -таласемия, хемохроматоза, полицитемия вера и други заболявания, свързани с разстройства в желязната метаболитизъм (14).

Въпреки че резултатите от проведените проучвания върху ефектите на хепсидина при мишки модели с бета-таласемия изглеждат обещаващи, все още не съществува хепсидинова терапия. Причините за това са няколко. Молекулата на хепсидина е с голяма дължина и има сложна 4-дисулфидна структура, което усложнява и оскъпява процеса на производство. Поради големия си размер и възможност за инактивиране на протеолитичното разграждане на неговата N-терминална част е невъзможна ефективна чревна абсорбция. Бързият клирънс на хепсидина чрез бъбречна екскреция може да ограничи неговата ефикасност (15).

Nemeth E. et al предлагат идеята за разработването на малки (7-9 аминокиселинни) участъци, които биха могли да наподобяват структурата на хепсидина и да действат като негови агонисти *in vivo*. Прилагането на синтетичен хепсидин и хепсидинови агонисти може да доведе до оптимизиране на състоянието на токсично натрупване на желязо в организма на болните с β -ТМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентите с трансфузионно зависими анемии са обект на многобройни проучвания поради обстоятелството, че при тях още в ранна детска възраст се наблюдават усложнения, свързани с развиващата се вторична хемосидероза. През последните години интересът на изследователите е насочен към разработване на нови терапевтични средства с цел редукция на желязната свръхтовар чрез модулиране на връзката хепсидин-феропортин. Бъдещите предклинични и клинични проучвания ще посочат рисковете и ползите от въвеждането на хепсидин-таргетна терапия при пациентите с β -ТМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia, 2014;

2. Cosgrove DO, McGready RV (1982) *Ultrasound imaging: liver - spleen - pancreas*. Wiley, Chichester, p 347;
3. Търновска-Къдрева Р., Димитров Г., Янева-Сиракова Т., Владимирова Л. Сърдечно-съдови увреждания при бета-таласемия майор - Сърдечно-съдови заболявания, 46, 2015, № 2, 23-40;
4. Димова М., Каназирев Б. Златева В., Калева В., Герчева С., Петрова К., Бета-таласемия майор и маркери за ранно сърдечно-съдово засягане, наука Кардиология 3/2017, стр. 112-116;
5. Маринова Е., Димитрова Р. Ендокринни нарушения при таласемия майор, Варненски медицински форум, т. 8, 2019, брой 1, стр. 56-62;
6. Любомирова М., Анемия при ХБЗ, съвременни аспекти на лечението, Таурус Адвертайзинг, 2012, 11-14;
7. Манолов В., Атанасова Б., Василев В., Йонова Д., Възелов Е., Богов Б., Цачев К., Хепсидин – диагностични възможности при анемия на хронично бъбречно заболяване, Медицински преглед, 50, 2014 №1, Медицински университет – София, 18-24;
8. Ganz T., Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation, *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):783-788;
9. Манолов В., Автореферат „Определяне на референтни граници на хепсидин за българското население и проучване на клиничното му значение при различни патологични състояния”, София, 2015, 107-108;
10. Манолов В., Атанасова Б., Хаджиев Е., Цачев К., Хепсидин: нов диагностичен маркер при клинични нарушения в обмяната на желязото, Клинична и трансфузионна хематология, XLVIII, 2012, № 1-2, 39-45;
11. Илковска Б., Автореферат „Хомеостаза на желязото при здрави хора и пациенти с метаболитен синдром с основен акцент върху хепсидина – хормона регулатор на метаболизма на желязото”, Варна, 2016 г.;
12. Gardenghi S, Ramos P, Marongiu MF, Melchiori L, Breda L, Guy E, Muirhead K, Rao N, Roy CN, Andrews NC, Nemeth E, Follenzi A, An X, Mohandas N, Ginzburg Y, Rachmilewitz EA, Giardina PJ, Grady RW, Rivella S, “Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in β -thalassemic mice”. *J. Clin. Invest.* 2010 Dec;120 (12): 4466–77;
13. New York- Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center/Weill Cornell Medical College. „Hormone’s crucial role in two anemic blood disorders.” *ScienceDaily*. ScienceDaily, 24 November 2010;
14. Casu C., Nemeth E., Rivella S., Hepcidin agonists as therapeutic tools, *Blood* 2018 131:1790-17948;
15. Nemeth E, Hepcidin in β -thalassemia, *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Aug; 1202: 31–35. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05585.

Адрес за кореспонденция:
 д-р Лилия Иванова Стоянова
 Клиника по вътрешни болести,
 МБАЛ „Св. Марина“ – Варна
 Медицински университет – Варна
 бул. „Христо Смирненски“ 1
 Варна, 9010
 e –mail: lilstoianova67@abv.bg