Алкохол, желязо и черен дроб

Мариана Пенкова[1], Надежда Иванова[2]

Summary

Hepcidin hormone that regulates iron is 25-amino acid peptide that is synthesized in hepatocytes. Hepcidin is associated with ferroportin in the channel of iron metabolism in cells and causes its adoption and degradation and so reduce leakage of iron from tissues. With this mechanism, hepcidin inhibits the absorption of iron in the diet, the expiry of recycled iron from splenic and liver macrophages and releasing of stored iron in hepatocytes. Hepcidin synthesis is stimulated by the plasma iron and storage iron and is inhibited by eritropoetic activity, providing iron concentration in plasma. Extracellular reserves of iron remain solid. During inflammation, increased concentrations of hepcidin cause sequestration of iron in macrophages, leading to reduced ferritin and possibly anemia of inflammation. Failure of hepcidin plays a central role in most disorders of iron overload.

Keywords: *Hepcidin, iron overload, iron metabolism, chronic liver disease.*

РЕЗЮМЕ

При пациенти с алкохолни чернодробни заболявания често има повишено съдържание на желязо в тялото, което е отразено в повишени серумни железни показатели (трансфериново насищане, феритин) и чернодробна концентрация на желязо. Механизмите за претоварване с желязо, наблюдавани при чернодробни алкохолни заболявания и източника за излишното желязо остава неизяснен. През последното десетилетие бяха идентифицирани няколко нови желязо-регулаторни протеини, които обогатиха разбиранията ни за метаболизма на желязо. Хормонът хепсидин, регулиращ желязото е 25–амино киселинен пептид, който се синтезира в хепатоцитите. Хепсидин се свързва с феропортина в канала за обмяна на желязо в клетките и причинява неговото приемане и разграждане и така намалява изтичането на желязо от тъканите. С този механизъм, хепсидина инхибира абсорбцията на желязо в храната, изтичането на рециклирано желязо от далачни и чернодробни макрофаги и освобождаването на съхраняваното в хепатоцитите желязо. Недостатъчност на хепсидин играе централна роля при повечето смущения от претоварване с желязо. Алкохолът унищожава защитния ефект на хепсидина при претоварване с желязо като прави синтеза на хепсидин в черния дроб, нечувствителен към нивата на желязо в тялото. Нарушената регулация на хепсидин синтеза в черния дроб може да бъде един от главните механизми, с който консумацията на алкохол води до претоварване с желязо.

Ключови думи: Хепсидин, претоварване с желязо, обмяна на желязо, хронична алкохолна чернодробна болест.

ВЪВЕДЕНИЕ

Пациентите с алкохолни чернодробни заболявания често показват повишено съдържание на желязо в тялото, което е отразено в повишени серумни железни показатели (трансфериново насищане, феритин) и чернодробна концентрация на желязо. Дори слаба към умерена алкохолна консумация показва увеличаване на претоварването с желязо. Увеличеното съдържание на чернодробно желязо е свързано с по-голяма смъртност от алкохолни цирози, което доказва патогенна роля на желязото. При алкохолни чернодробни заболявания алкохолът увеличава активността на заболяването. При пациенти с генетични хемохроматози, двете вещества - желязо и алкохол индивидуално причиняват оксидазен стрес и липидна пероксидация , което води до чернодробно увреждане. Въпреки тези наблюдения, механизмите за натрупване на желязо и източника на излишно желязо, наблюдавано при алкохолни чернодробни заболявания остават неясни. През миналото десетилетие бяха идентифицирани няколко нови желязо-регулаторни протеини. Те силно обогатиха нашето разбиране за метаболизма на желязо. Например, хепсидин,

циркулаторен антимикробен пептид синтезиран от хепатоцитите на черния дроб, е познат сега като важен фактор за хомеостазата на желязо. Разбирането на тези молекулни механизми е от значителна клинична важност, защото двете - алкохолни чернодробни заболявания и генетична хемохроматоза са общи заболявания, при които алкохол и желязо действат заедно и причиняват увреждания на черния дроб.

Желязото е основно за редица ключови биологични процеси включително производство на еритроцити, ДНК синтез и клетъчна респирация [1-3]. По- голямата част от желязото е свързано с хемоглобин в еритроцитите. Останалото е в миоглобина в мускулите, в тъканни ензими и плазмен трансферин [2]. Паренхимните клетки на черния дроб и ретикулоендотелните макрофаги служат като депо за съхранение на излишно желязо[2,4]. Във връзка с неговия потенциал да взима участие в реакции като преходен метал, желязото може да бъде токсично в клетката [5-6]. Чернодробното претоварване с желязо се среща в много от чернодробните заболявания, кадето желязото е рисков фактор в прогресията на заболяването [7-10].

ИЗЛОЖЕНИЕ

Пациенти с алкохолни чернодробни заболявания често показват претоварване с желязо [4, 8]. Дори слаба до средна алкохолна консумация е показала увеличение на съхраняваното желязо [9]. Tsukamoto, H. [8] е демонстрирал увеличено ниво на трансферин рецептор-1 в пациенти с ЧАЗ /чернодробни алкохолни заболявания/ с имуннохистохимични анализи на проби от чернодробна биопсия. Изолираните Купферови клетки от експериментални животински модели на ЧАЗ също показват увеличено съдържание на желязо [1, 7]. Добре известен факт е, че както желязото така и алкохола, причиняват оксидазен стрес и липидна пероксидация[6, 8-10]. Така алкохолът индуцира претоварване с желязо като увеличава производството на свободни радикали и провъзпалителни цитокини, тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF-α) [1,2,8]. Тези ефекти се премахват чрез хелация на желязо [9].

От смущенията от претоварване с желязо, генетичната хемохроматоза е едно от най-често срещаните наследствени заболявания в индивиди от кавказки произход. Повечето от пациентите с генетична хемохроматоза са хомозиготни за мутация C282Y на Hfe ген [3, 5]. Главните механизми за акумулация на желязо, наблюдавани при чернодробни алкохолни заболявания и източника за излишното желязо остава неизяснен. Ин виво изследвания са показали два пъти по-висока интестинална абсорция на желязо при хронични алкохолици [3,6]. Промени в интестиналната пермеабилност са считани за главния механизъм на увеличена интестинална абсорция на желязо [3,6]. Хепатоцитите са основно място за съхранение на желязо в черния дроб и желязото може да се отделя от увредени хепатоцити. Важни предимства са направените открития на нови желязо-регулаторни молекули през последните години, които подобриха разбиранията за метаболизма на желязото. Изследванията за регулацията на тези молекули чрез алкохол са важни за разбирането на главния механизъм за претоварване с желязо при чернодробни алкохолни заболявания.

Тъй като няма физиологичен път за отделяне на излишното желязо в тялото, приема, обмяната и съхраняването на желязо, трябва да бъдат строго регулирани. [3, 7] Серия от нови желязо-регулаторни молекули, включително транспортьори на желязо и разтворими медиатори са били открити през последните години. Двувалентен метален транспортьор-1 (DMT1, също познат като Nramp2) е многофункционален трансмембранен протеин [4], отговорен за преминаването на хранително не-хем желязо през апикалното място на абсорбтивните ентероцити в дуоденума[4]. Феропортин (също познат като MTP1, Ireg1) пренася желязо в кръвта [4-6]. Като преносим метал, желязото преминава през реакции на редукция и оксидаза по време на този клетъчен прием [9]. Желязото циркулира в плазмата като

се свързва с глико протеин, трансферин / Tf /. Доставящият желязо Tf се поглъща от клетката като формира съединения с трансферин рецептор 1, TrfR . [2, 5,10].

Регулацията на метаболизма на желязото включва много органи - дуоденум, черен дроб, костен мозък. Откритието на хепсидин-пептид подчертава значението на черния дроб в хомеостазата на желязо. Хепсидин е антимикробен пептид, който изолиран от човешка урина и кръв [2,3]. Той се синтезира в хепатоцитите на черния дроб. Хепсидин синтеза в черен дроб е чувствителен към нивата на желязо – увеличава се при претоварване с желязо и намалява в случаи на недостатъчност на желязо [4,6]. Интересно е, че синтеза на хепцидин се регулира и от възпалителни сигнали и възпалителните цитокини IL-1 и IL-6[6, 8 9]. Ролята на Купферовите клетки в регулацията на нивата на хепсидин при възпалението е спорна [7]

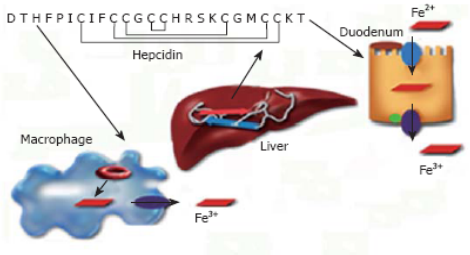
Хепсидин играе главна роля в метаболизма на желязо чрез инхибираща обмяна на интестиналното желязо и освобождаването на желязо от макрофагите (Фигура 1)[1], като се свързва с феропортин и индуцира неговото проникване в клетката и деградация [8-9].

С увеличаване консумацията на алкохол се увеличава обмяната на желязо и ендотоксини от паренхимните органи в циркулацията [3, 8]. Хепсидин синтеза в черния дроб се регулира от желязо. Алкохолът действа директно върху синтеза на хепсидин. Опити с плъхове, подложени на хроничен алкохолен прием, показват редуцирани нива на хепсидин в серум и урина. Това води до повишено образуване на протеини за обмяна на желязо - DMT1 и феропортин в дуоденум [4-8]. Този ефект се отстранява при инжектиране на мишки с хепсидин пептид. Тези изследвания показват, че претоварването с желязо, наблюдавано при пациенти с алкохолни чернодробни заболявания, се осъществява чрез алкохолно зависимо понижение на хепсидин синтеза в черен дроб.

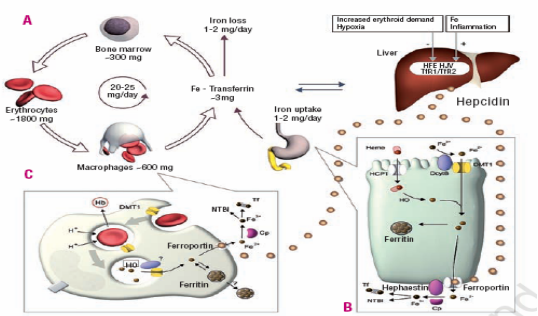
Хепсидина защитава тялото от претоварване с желязо като инхибира дуоденалното приемане на желязо и освобождаването на желязо от макрофаги (Фигура 1, 2)[1, 9]. Механизмите, които защитават тялото от увреждане от претоварване с желязо (увеличено ниво на хепсидин и намалено приемане и съхранение на желязо) се компрометират от алкохол [6]. Оксидазният стрес играе важна роля за чернодробните алкохолни заболявания [3-5,8-10]. Лечение с антиоксиданти намалява ефекта на алкохола върху хепсидин синтеза в черния дроб и върху дуоденалната обмяна на желязо [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алкохолът унищожава защитния ефект на хепсидина при претоварване с желязо като прави синтеза на хепсидин в черния дроб, нечувствителен към нивата на желязо в тялото. Нарушената регулация на хепсидин синтеза в черния дроб може да бъде един от главните механизми, с който консумацията на алкохол води до претоварване с желязо Желязото действа като вторичен рисков фактор при алкохолни чернодробни заболявания. По-добро разбиране на молекулярните механизми за регулация на хомеостазата на желязо при алкохолна злоупотреба, може да помогне за развитието на терапевтични стратегии и диагностични методи за откриване на алкохолно индуцираните заболявания в черния дроб в по-ранни етапи, преди превръщането им в хронични с необратими увреждания на черния дроб .



Фигура 1. Регулацията на метаболизма на желязо от хепсидин.



Фигура 2. Молекулни механизми за регулация на хомеостазата на желязо.

Литература:

1 Aisen P , Wessling-Resnick M, Leibold EA. Iron metabolism. Curr Opin Chem Biol 1999; 3 : 200-206

2 Andrews NC . Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999; 341 : 1986-1995

3 Kaplan J , O'Halloran TV. Iron metabolism in eukaryotes: Mars and Venus at it again. Science 1996; 271 : 1510-1512

4 Knutson M , Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. Crit Rev Biochem Mol Biol 2003; 38 : 61-88

5 McCord JM . Iron, free radicals, and oxidative injury. Semin
Hematol 1998; 35 : 5-12

6 Tsukamoto H , Horne W, Kamimura S, Niemela O, Parkkila S, Yla-Herttuala S, Brittenham GM. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron. J Clin Invest 1995; 96 : 620-630

7 Tsukamoto H , Lu SC. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. FASEB J 2001; 15 : 1335-1349

8 Tsukamoto H , Takei Y, McClain CJ, Joshi-Barve S, Hill D, How is the liver primed or sensitized for alcoholic liver disease? Alcohol Clin Exp Res 2001; 25 : 171S-181S

9 Whitfi eld JB , Zhu G, Heath AC, Powell And LW, Martin NG. Effects of alcohol consumption on indices of iron stores and of iron stores on alcohol intake markers. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25 : 1037-1045

10 Xiong S , She H, Sung CK, Tsukamoto H. Iron-dependent activation of NF-kappaB in Kupffer cells: a priming mechanism for alcoholic liver disease. Alcohol 2003; 30 : 107-113

За контакти:

гл. ас. Мариана Пенкова, Катедра "Здравни грижи", Медицински факултет, Тракийски университет - Стара Загора, 6000 „Армейска"11 e-mail: mpenkovadoc@abv.bg

ас. Надежда Иванова, Катедра "Здравни грижи", Медицински факултет, Тракийски университет-Стара Загора, 6000 „Армейска"11 e-mail: n.ivanova.uni.sz@abv.bg

Докладът е рецензиран.