

Treatment options and
new perspectives in iron
homeostasis disturbances

Literature review

Pásztiné Gere Erzsébet*
Barna Réka Fanni
Szombath Gergely
Rokonál Patrik
Gálfi Péter

E. Pásztiné Gere*
R. F. Barna
G. Szombath
P. Rokonál
P. Gálfi

Állatorvostudományi Egyetem
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék
H-1078 Budapest, István u. 2.

* e-mail: Gere.Erzsebet@univet.hu

A vasanyagcsere-zavarok kezelésének lehetőségei, új perspektívák

Irodalmi összefoglaló

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalójukban áttekintik a vasmérgezés és a vashiányos anaemia kialakulásának okait, tüneteit, ill. a vasanyagcsere-zavarok diagnosztikai és kezelési lehetőségeit. A szérumban vasion-koncentrációja jelzőértékű vashiányos anaemia esetén, azonban alacsony vasszintet okozhat a krónikus gyulladás, fertőzés, daganatos megbetegedés is. Kiemelt állatorvosi jelentőséggel bír az újszülött szopós malacok vaskiegészítése, amely alkalmas a vashiányos vérszegénység megelőzésére. A szerzők bemutatják a hepcidin szabályozásán keresztül ható vegyületeket, amelyek terápiás értékűek lehetnek a vasanyagcsere-zavarok hatékony kezelésében.

SUMMARY

The authors summarize in their study the causes and the symptoms of iron toxicosis and iron deficiency anaemia and the diagnostic and treatment options of disturbances in iron homeostasis. Plasma iron level can be a reliable indicator of iron deficiency anaemia, however, the low iron level can also be caused by chronic inflammation, infections and cancers. The iron supplementation of neonatal suckling piglets is of high veterinary importance, which is the most appropriate treatment for prevention of iron deficiency anaemia. The authors point out that iron toxicosis developed after administration of excessive iron can be compensated through parenteral deferoxamine, however other chelators applied mainly in human medicine such as deferiprone or deferasirox might be also effective in veterinary field. In this study the role of hepcidin in iron homeostasis of the body is also discussed. The maintenance of physiological iron levels in spite of rapid turnover of the iron suggests the regulation of hepcidin by plasma iron. In case of iron deficiency, the hepcidin amount is lowered, which then facilitates the rate of iron transport into the blood. In contrast, if the iron storage is saturated, the level of hepcidin produced by liver becomes elevated. Hepcidin oversecretion can also be induced by infection and inflammation with excessive interleukin-6 production. The authors also describe the compounds acting via hepcidin regulation which can be therapeutically beneficial in the treatment of iron homeostatic disturbances. The pharmacological intervention of the interplay between hepcidin and matricryptase-2 has been one of the most recently discovered research fields which might involve the introduction of matricryptase modulators into the drug therapy of iron disorders.

A szervezetben a vas lehet funkcionális vas, amely részt vesz a vörösvérsejtképzésben, így az O_2 -transzportban, ill. fontos összetevő, amely szükséges az oxidatív és nem oxidatív enzimek, mint a citokróm enzimrendszer működéséhez, így az energiatermeléshez és gyógyszer-metabolizmushoz. A máj, amely felelős a vastranszportfehérjék előállításáért, a legnagyobb mennyiségben tartalmazza a nem funkcionális vasat ferritin vagy hemosziderin formákban. A vas a csontvelőben és a lépben is tárolódhat.

A szervezetben a vas lehet funkcionális, amely a vörösvérsejtképzésben vesz részt, ill. egyes enzimszerek fontos összetevője

A VASHÁZTARTÁS SZABÁLYOZÁSA, AZ ÉTRENDI VAS FELSZÍVÓDÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A vas szerves komplexek formájában gyakran háromértékű vasion formájában található meg. A gyomor sósavtartalma a vasat szabaddá teszi, és a redukciót követően kétértékű vasionná alakul (16, 20). Az étrendi vas főleg a vékonybél duodenális szakaszán keresztül szívódik fel. Ragadozók esetén a zsákmány vörösvérsejtjeinek hemtartalma biztosítja a vasellátottságot. A hem típusú vas a vér emésztését követően a bélhámsejtekhez tartozó transzportfehérjéhez kapcsolódik, ami elősegíti a sejten belül a vasionok felszabadulását (17). A felszívódás 3 fő szakaszra bontható: Az első szakasz a vasionok kefeszegélyen át történő sejtbe jutása transzporter segítségével, a második folyamat a Fe^{2+} -ionok raktározása ferritin formájában és végül a vasionok bazolaterális membránon való kilépése ferroportin segítségével, valamint a Fe^{3+} -ionok kötődése a transzferrinhez. Ezután a transzferrin viszi a vasraktárakhoz (máj, lép, csontvelő) és a vörösvérsejtek képződési helyéhez, a csontvelőhöz. Fontos megjegyezni, hogy a felvételért és leadásért felelős fehérjék nagy része nem ismert (21, 25).

A szervezet szigorú szabályozási folyamatok révén, vasraktárai segítségével képes a sejtek ellátásához szükséges vas mozgósítására

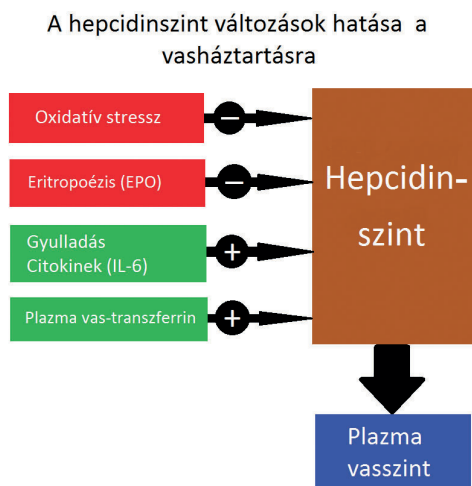
A szervezet szigorú szabályozási folyamatok révén, vasraktárai segítségével képes a sejtek ellátáshoz szükséges vas mozgósítására anélkül, hogy vasmérgezés alakulna ki a többletvas következtében. A szervezet nem tud jelentős mennyiségben vasat üríteni rövid idő alatt, azonban a vas belből történő felszívódása egy máj által termelt hormon, a hepcidin irányításával gátolható. A hepcidin termelődését befolyásolhatja számos tényező, ezek közül kiemelendő az akut fázisú reakció esetén megemelkedett interleukin-6 (IL-6) szint. A hepcidin szabályozásért felelős lehet a szervezet vasellátottsága is: ha a vasraktárak nagy mennyiségben tartalmaznak vasat, a máj emeli a hepcidin termelését, amely a ferroportinhoz kötődve annak lebomlását idézi elő. Ennek eredményeképpen a felszívódott étrendi vas a bélhámsejten belül marad, ahol a bélhámsejtek leválását követően a szervezetből kiürül. Ezzel összhangban a raktárvas alacsony szintje esetén a hepcidin előállítása csökken, így a vérbe kerülő vas mennyisége növekszik. A vasanyagcsere szoros szabályozása kiemelkedő jelentőségű, hiszen a májsejtekben felhalmozódott többletvas patológiás elváltozásokat idézhet elő, amit hemokromatózisnak nevezünk (40).

A HEPCIDIN SZEREPE A VASHÁZTARTÁS SZABÁLYOZÁSÁBAN

A hepcidin egy máj által termelt, vasháztartást szabályozó fehérje, amely befolyásolja a vas táplálékból való felszívódását és a májsejtekben tárolt vas szabaddá válását

A hepcidin egy máj által termelt vasháztartást szabályozó fehérje, amely a veséken keresztül választódik ki (6, 26). A korábbi, májsejteken végzett kutatások azt jelezték, hogy a májban a hepcidintermelés fő szabályozója a transzferrin telítettsége, amely a szervezet vasellátottságára utal. A hepcidin feladata a plazma vasszintjének szabályozása, ami magában foglalja a vas táplálékból való felszívódását, a májsejtekben tárolt vas szabaddá válását.

A hepcidin egy transzmembrán vasszállító fehérjéhez, a ferroportinhoz kötődik, amely megtalálható a reticuloendothelialis macrophagok sejt felszínén és



1. ÁBRA. A hepcidinszintet és a plazma vasszintjét befolyásoló tényezők

Az oxidatív stressz és a vörösvérsejtképzés emeli a vasszintet a hepcidinszint csökkentésével. A gyulladásos folyamatok és a plazma transferrinszintje negatívan befolyásolja a plazma vaskoncentrációját.

IL-6: interleukin-6, EPO: eritropoézis

FIGURE 1. Factors influencing hepcidin level and plasma iron concentration

Oxidative stress and red blood cell formation increase the iron concentration via reducing hepcidin level. Inflammatory processes and plasma transferrin influence plasma iron level negatively.

IL-6: interleukin-6, EPO: erythropoiesis

Gyulladásos bélbetegség esetén az anaemia létrejöttében gyakran játszik szerepet a hepcidinszint változása

Idült gyulladás, fertőzés és daganatos megbetegedés esetén a hepcidinszint növekedése a szérumban vasszintjét okozza

a bélhámsejtek bazolaterális membránján (6). A hepcidin a ferroportinnal együtt a sejtfelszínről felvételle kerül a sejt belsejébe, ahol lebomlanak a proteolitikus folyamatok révén (8, 26). Mivel a ferroportin az étrendi, a tárolt és az újrahasznosított vasat a vérplazmába juttatja, a hepcidin-ferroportin kötődés meghatározza a szövetek részére rendelkezésre álló vaskészletet, és szabályozza a plazma vasszintjét (14).

A hepcidin termelődését számos tényező befolyásolja (1. ábra): A magas vasszint számottevő mértékben képes emelni a hepcidinszintet, ami gátolja a duodenumból való vasszorbírozást és a vas felszabadulását a vasraktárból, így következményesen csökkenti a szérumban vasszintjét (3, 26, 39). A májsejtek hepcidintermelése megemelkedik fertőzés és gyulladásos megbetegedések során az IL-6 hatására, amelyre a szervezet vashiányra és vérszegénységre reagál. A gazdaszervezet védekezésének része a fertőző betegségekben a hepcidinszint megemelkedése, hiszen a keringő vas mennyiségének csökkentésével ez a létfontosságú elem a mikrobák számára kevésbé lesz hozzáférhető.

Ha azonban tartósan vashiány mutatkozik, a májsejtek kevesebb hepcidint állítanak elő, és így növekszik a keringésbe jutott vas mennyisége. A vörösvérsejtképződés fokozódása esetén jelentős mennyiségű vasra van szükség, amelyet a bélből történő vasszorbírozás növelése biztosíthat. Vérzés vagy eritropoetin adása esetén, ami a vérképzés jelentős mértékű emelkedésével jár, csökken a májsejtek hepcidintermelése. Ugyanakkor a májsejtekben a csökkent hepcidintermelés a szövetek vastúlterhelését okozhatja a bélből való vasszorbírozás szabályozási zavarai és ebből adódóan a plazmába történő túlzott mértékű vasszállítás következtében (26, 28, 29).

A gyulladásos bélbetegségnek (IBD) gyakori, bélrendszeren kívül jelentkező mellékhatása az anaemia, amely kialakulhat a gyulladás, a bélrendszerben jelentkező vérzés vagy a vasszorbírozási zavarok miatt. IBD-ben a vasraktárak, a gyulladás és a vörösvérsejtképződéshez szükséges vas együttesen befolyásolhatja a vasanyagcsere szabályozásáért felelős hormon, a hepcidin koncentrációját. Az anaemia létrejöttében gyakran játszik szerepet a hepcidinszint változása, ami felveti a lehetőségét annak, hogy a hepcidinszintek normalizálása jelentős mértékben megnövelheti az IBD-ben szenvedő betegek gyógyulási esélyeit (10).

A VASANYAGCSERE-ZAVAROK DIAGNÓZISA A VÉR LABORÁTORIUMI VIZSGÁLATA ALAPJÁN

A szérumban vasion-koncentrációjának értéke jelentős tényező a vashiányos anaemia megállapításánál, azonban az alacsony vasszint nem egyértelműen igazolja a betegség fennállását. Krónikus gyulladás, fertőzés, és daganatos elváltozás esetében a vas a csontvelőben és a reticuloendothelialis szervekben halmozódik fel, ilyenkor a szérumban vasion-koncentrációk a referenciaértékek alatt találhatók annak ellenére, hogy a vasraktárakban megfelelő mennyiségű vas áll rendelkezésre. Ezt a folyamatot a hepcidin is szabályozza, amelynek termelődését a májban a gyulladásos citokinek közül az IL-6 is befolyásolhatja.

1. TÁBLÁZAT. A 4. napon beadott 100 mg/ttkg vas-dextrán injekció hatását mutatja a különböző korú malacok hematológiai paramétereinek átlagértékeire

Jól látszik a kezelés eredményeképpen a vérparaméterek pozitív irányú eltérése (3).

Ht: hematokrit, Hb: hemoglobin, TVK: teljes vaskötő kapacitás

TABLE 1. Shows the effects of iron- dextran (100 mg/ body mass kg) injected on the 4th day after birth of piglets on average values of their haematological parameters

The positive alterations of blood parameters as a consequence of iron supplementation (3) can be seen

Htk: hematocrit, Hb: hemoglobin, TVK: total iron binding capacity

Nap	Ht (%)	Hb (g/dl)	Ferritin (ng/ml)	Plazma vas (µg/dl)	TVK (µg/dl)
8	44,2	11,3	52,7	170,9	509,2
15	49,5	11,2	12,5	134,3	730,5
24	43,8	11,9	7,5	152,9	764,2
50	44,7	10,9	14,2	117,1	482,6

A teljes vaskötő kapacitás meghatározása elősegítheti a vashiányos vérszegénység diagnózisának felállítását

A teljes vaskötő kapacitás meghatározása a szérumvas-koncentrációk mellett elősegítheti a vashiányos vérszegénység diagnózisának felállítását. Vashiány esetén a teljes vaskötő kapacitás rendszerint megemelkedik, és a telítettség 20% alá esik.

A szérum ferritinkoncentrációja, amelyet a hemolízis nem befolyásol, sokkal pontosabb képet fest a szervezet vassal való ellátottságának feltérképezéséhez. A ferritin egy olyan fehérje, amely nem toxikus formában tartalmazza a vasat, ami a szervezet szükségleteinek megfelelően válik szabaddá. Fiziológias körülmények között a szérum ferritinkoncentrációja a teljes raktárvas értékével van összefüggésben (1. táblázat). A humán- és az állatgyógyászati gyakorlatban a csökkent retikulocytatérfogot és a retikulocyta élettaninál kisebb hemoglobinkoncentrációja jelezheti a vashiányt. A csontvelőn belüli vasraktárak meghatározása az aspirátum vagy a biopsziával vett mintákban speciális festékekkel (Prussian-kék) történhet.

Ha a hemoglobin kórosan kis koncentrációban van jelen a vörösvérsejtekben, halvány vörösvérsejt-festődés, a hypochromasia figyelhető meg, amely elsősorban vashiányos anaemiára utal, de jellemző tünet lehet a krónikus megbetegedéseket kísérő vérszegénységben és az ólommérgezésben is. Hosszan fennálló vashiány következtében csökkenhet a vörösvérsejtek átlagos térfogata, amelyet mikrocitózisnak nevezünk. A szolubilis transzferrinreceptorok olyan vérben található fehérjék, amelyek közvetve jelzik a vörösvérsejt előanyagainak mennyiségét, így a szervezet vashiányos állapotának kiváló indikátorai. Mennyiségi meghatározásuk lehetővé teszi a vashiányos anaemia krónikus betegséghez társuló vérszegénységtől való elkülönítését. Szintjük csökkent vasellátottság esetén megemelkedik, így a vashiányos vérszegénység esetén ez a mutató diagnosztikai értékű lehet (25).

A vaskiegészítés és a vérátömlesztés befolyásolhatja a vashiányos vérszegénység diagnózisát, ezért ezeket a kezeléseket csak a vasanyagcsere-zavarok laboratóriumi vizsgálata után célszerű alkalmazni (5).

A szolubilis transzferrin-receptorok szintje csökkent vasellátottság esetén megemelkedik

A VASHIÁNYOS VÉRSZEGÉNYSÉG TÜNETEI ÉS KEZELÉSE

A vashiány a malacokban gyakran tapasztalt hiánybetegség, borjaknál is viszonylag gyakran előfordul. Jóval ritkábban fordul elő lovakban, kutyaiban és macs-

kákban, amelyekben inkább a gyulladásos eredetű látszólagos vashiány jellemző. Kutyaokban megjelenhet továbbá az idült vérzéssel eredetű kórforma is. A malacokban kialakuló vérszegénység egyik oka lehet a vashiány, aminek a következtében a hemoglobinszintézis zavart szenved. Azokban a malacokban, ahol a vasellátottság nem megfelelő, kevesebb vörösvérsejt található, és ezek általában kisebbek és világosabb színűek (microciter hypochrom anaemia) a normális vörösvérsejtekhez képest a kisebb hemoglobintartalom miatt. MILLER és ULLREY kutatásaikban összehasonlították az egészséges és a vérszegény malacok vérképletét, és azt találták, hogy a vörösvérsejt mérete 20%-os, a vörösvérsejt hemoglobinkoncentrációja 15%-os csökkenést is mutathat (24). A malacokban kialakuló vérszegénység egyik kísérő tünete a hypoxia okozta hyperventilatio.

A szopós malacok esetében megjelenő vashiányos vérszegénység a következő okokra vezethető vissza. Egyrészt az újszülött malacban kevés a raktározott vas (a születéskor mérhető összes vasmennyiség mintegy 40 mg a hemoglobinban és a májban), amellyel fordított arányban áll az alomszám és egyenes arányban a születési testtömeg (11, 35). Az anyakoca colostrumában és az anyatejben kicsi a vastartalom (1–2 ppm), valamint a vashiányos anaemiát kiváltó tényezők közé tartozik a talaj vastartalmához való hozzáférés hiánya és a jelentős növekedési ráta. A malacok életük első hetének végére megduplázzák születési testtömegüket, és vérplazmájuk az eredeti térfogatának 30%-ával növekedik (35). Hozzávetőlegesen 7 mg napi mennyiségre van ahhoz szükség, hogy a vérképzés a növekvő állatokban fenntartott maradjon, ami csak kiegészítő vas bevitelével lehetséges a vasraktárak gyors kiürülése miatt. Megállapították, hogy a koca nagy mennyiségű vasat tartalmazó takarmánnyal való kiegészítése vagy vastartalmú készítménnyel való injektálása nem vezet eredményre (36), a vemhesség utolsó harmadában, a gesztáció 40–60. napja között 200 mg/ttkg vas-dextrán parenterálisan azonban pozitív hatással van a magzati vasraktárakra és hemoglobinkoncentrációra (35).

A hemoglobinkoncentráció változása utalhat a vashiányos vérszegénységre: az élettani érték 11–12 g/dl, 8 g/dl koncentráció esetében már határeseti vérszegénységről beszélünk, 4 g/dl érték esetében az elhullási arány jelentős mértékben növekszik. A vashiányos anaemia első jele a szőrzet durvasága és a nyálkahártya-pigmentáció elvesztése. A bőr ráncos, az állat étvágytalan, továbbá veszít a testtömegéből. Súlyos esetekben légzési nehézségek jelentkeznek, megemelkedik a szívverések száma, és az állat hirtelen elpusztulhat a hypoxia következtében. Vashiány esetében gyakran fordul elő bőr alatti oedema a nyak, a váll és a végtagok területén, és az állatok sokkal érzékenyebbek lesznek a fertőzésekkel szemben (38).

A vaskiegészítés segítségével helyreállítható a vashiány, a terápia kialakítása során figyelembe kell venni a vérszegénység mértékét, a vörösvérsejtszámot, a szérumvas-értékeket, az erithrocyták alaktani eltérését. A vashiányos anaemia kezelése vaskiegészítéssel is történhet, de mindemellett fontos, hogy az esetleges vérvesztés okát (trauma, műtéti beavatkozások, véralvadási zavarok, vérző gyomorfekély vagy daganatok, paraziták) meg kell szüntetni (25). A kiegészítő vasterápia nem fejt ki gyulladás esetén kedvező hatást (15).

A vasterápia történhet parenterálisan és per os. A vas (II) és a vas (III) formában is hozzáférhető, de általában a kétértékű vas adagolása részesíthető előnyben. Az orális vasterápia során a leggyakrabban vas-szulfátot alkalmaznak, de a vas-glükonát és a vas-fumarát is hatékony vasforrás. A vas-szulfát bevitelének gyakori mellékhatása a gyomor-bélrendszeri irritáció, ami azzal előzhető meg, ha a kezelés során a napi adagot több részre osztják. A gyógyszerkölsönhatások közül jelentős a tetraciklinekkel és a savmegkötő gyógyszerekkel való interakció, ezért fontos, hogy a vaskészítmények és a felszívódást befolyásoló szerek bevétele között több óra teljen el (30).

Szopósmalacoknak napi 7 mg vasra van szüksége a vérképzés fenntartásához, ami csak kiegészítő vas bevitelével lehetséges

Általában a kétértékű vas adagolása részesíthető előnyben



2. ÁBRA. Egyedi parenterális vaskezelés
DR. KOCH RÓBERT állatorvos felvétele

FIGURE 2. Individual parenteral iron treatment
The picture was taken by DR. RÓBERT KOCH DVM

600 mg/ttkg vas egyszeri per os bevitele is képes 3 órán belül mérgezési tünetet okozni, de parenterális adagolás esetén nagyobb a veszélye

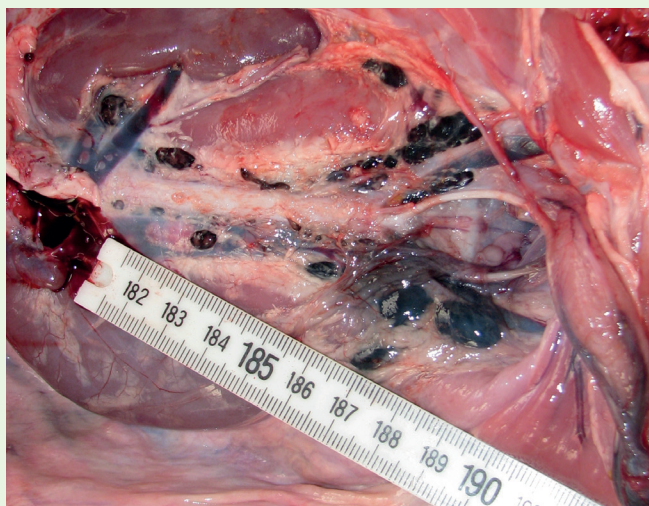
A parenterális vaskezelés az elsődlegesen választandó terápiás megoldás, ha az orális vaskezelés a mellékhatások miatt nem folytatható, vagy malabszorpció miatt a felszívódás erőteljesen gátolt, ha az állat hány vagy az együttműködési hajlam nagyon kicsi. Egyszeri parenterális vasadagolás is gyakran megelőzi az orális vasterápiát (2. ábra). A vas-dextrán főként a nyirokrendszeren keresztül szívódik fel im. alkalmazást követően, és mintegy 70%-a szívódik fel az injekciós helyétől napokon belül (3 és 4 ábra). Gyakran alkalmazott protokoll malacok esetében, hogy a születésüket követő 3 napban 100–200 mg vasat kapnak elsősorban vas-dextrán formájában, ami lassú felszabadulást eredményez az injekciós helyéről. Érdekes tény, hogy ennek a dózisnak az orális bevitele az állat pusztulásához vezethet, sokszor az *E. coli* által okozott fertőzések miatt. Kis dózisú bevétel szükséges elsőként a túlérzékenységi reakciók kizárása céljából (1).

A humán gyógyászatban a parenterális vaskezelésnél alkalmazott új hatóanyagok, a vas(III)-hidroxid-szacharóz-komplex, ill. a vas(III)-karboximaltóz-komplex alkalmazásának előnye, hogy kevésbé okoznak túlérzékenységi reakciókat a vas(III)-dextránnal folytatott kezeléshez képest. A vas-dextrán injekció beadását követően gyakran jelentkezik mellékhatásként gyulladás, ami a vas felszívódását és ezáltal beépülését lassíthatja, vagy jelentős mértékben megakadályozhatja. A parenterális vas(III)-karboximaltózzal történő vaskiegészítés jól tolerálható, gyors és hatékony gyógymódnak bizonyult a vashiányos anaemia gyógyszeres terápiájában (2, 32).

A VASMÉRGEZÉS KIALAKULÁSA, TÜNETEI ÉS KEZELÉSE

Mindamellet, hogy a fejlődő malacoknak jelentős mennyiségben van szükségük vasbevételre a vérszegénység kialakulásának megelőzése céljából, a túlzott mértékű vas bevitele toxikózist okozhat. A szájon át

bevihető vas biztonságosnak tekinthető a bélhámréteg védőszerepe révén. Megfigyelték azonban, hogy 600 mg/ttkg vas egyszeri per os bevitele is képes 3 órán belül mérgezési tüneteket, inkoordinációt, nehézlégzést, görcsöket okozni, és sok esetben profúz hasmenés figyelhető meg. A vasmérgezés veszélye jelentős mértékű a parenterális adagolási mód mellett, hiszen a per os vasbevétel esetén a vas szisztémás keringésbe jutása kisebb mértékű. A vas-dextrán parenterális alkalmazása mellett bekövetkező halállal végződő mérgezések hátterében leg több esetben azonban szelén- és E-vitamin-hiány is kimutatható volt. A vas a gyomor-bélrendszer nyálkahártyát közvetlenül irritálhatja. Ha a vasszállítási kapacitás túltelített, a májban lerakódott szabad vas a periportális májsejtek elhalását okozhatja. A vastoxikózis tünetei rendszerint 6 órán belül kialakulnak a mérgezést követően. A kezdetben előforduló hányást és hasmenést (sokszor vérrel szennyezett) gyakran követi hypovolaemiás sokk, depresszió, láz, acidózis és májkárosodás 12–24 óra elteltével, amely átmenetileg javulást mutathat.

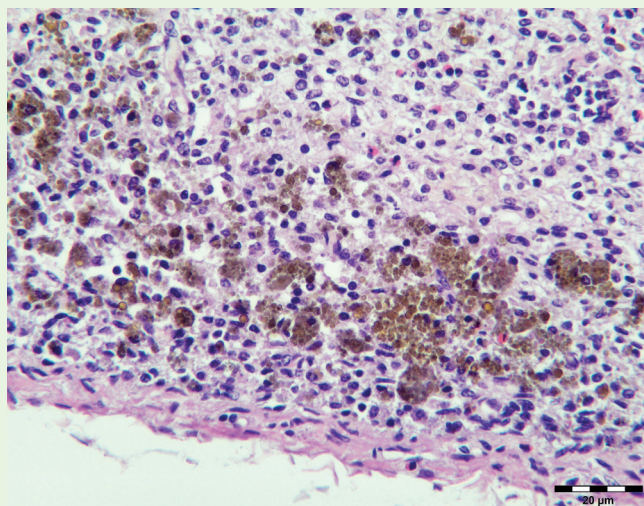


3. ÁBRA. Vas-dextrán-injekciót követő siderosis sertés mély inguinalis nyirokcsomójában

Fotó: DR. JAKAB CSABA

FIGURE 3. Siderosis after iron-dextrane injection in the deep inguinal lymph nodes of a piglet

Photo: DR. CSABA JAKAB



4. ÁBRA. nyirokcsomóból készült kórszövettani metszetben a velőállományban lévő, cytoplasmájukban siderint felhalmozó macrophagok (siderocytták) láthatók

H.-E., 400x, Bar=20 mikrométer

Fotó: DR. JAKAB CSABA

FIGURE 4. Siderin accumulating macrophages (siderocytes) in the medullar area of the lymph node

Photo: DR. CSABA JAKAB

E-vitamin- és szelén-injekciók alkalmazása nagymértékben csökkenti a vasmérgezés kialakulásának esélyét a malacokban

A vas szöveteken belüli, patológiás felhalmozódása a reaktív oxigén szabadgyökök fokozott termelődésével jár

A vasmérgezés esetén alkalmazott specifikus komplexképző a deferoxamin (DFO, 40 mg/kg im. minden 4–8 órában), amely a leghatékonyabb a 24 órán belüli túlzott vasfogyasztást követően, még mielőtt a vas a vérből a szövetekbe megoszlaná. A szérumban a vas szintjét és a szérumban teljes vaskötő kapacitását a mérgezést követően ellenőrizni szükséges.

A mérgezés három formában jelenhet meg. Az injekció helye körül az izmok sérülése miatt kálium válik szabaddá. A malac nem tud állni, izomremegései és görcsei lesznek. Megfigyelhető a váz- és a szívizom degenerációja, a szívben vérzések keletkeznek, és a vesében, valamint a májban elhalások alakulnak ki. A második esetben a túlzott mértékű vas a szervezet védekezőképességét gátolja, ami megnöveli az esélyét a fertőzés, pl. az *E. coli* által okozott bélgyulladás kialakulásának. A halál 2–4 órán belül bekövetkezik. A legfontosabb rásegítő tényezők egyike az alacsony E-vitamin- és szelénszint a kocában, ami miatt az újszülöttek vagy veleszületetten E-vitamin- és szelénhiányosak lesznek, vagy a colostrum nem tartalmazza majd ezeket a létfontosságú anyagokat. Az E-vitamin- és szelén-injekciók nagymértékben csökkentik a vasmérgezés kialakulásának esélyét a malacokban. A harmadik forma, amely nagyon ritkán fordul elő, a kalcium túlzott mértékű mozgósításával függ össze a vaskészítmény injektálását követő néhány napon belül (7).

A vas szöveteken belüli, patológiás felhalmozódása a reaktív oxigén szabadgyökök (ROS) fokozott termelődésével jár, így az oxidatív stresszhez társítható, a sejtek integritását károsító toxikus hatásokat idézhet elő. Az antioxidáns védelem kapacitását meghaladó, ROS által indukált oxidatív túlsúly egyik kísérőjelensége a májban zajló lipidperoxidáció, amely a mitokondriális és a lizoszomális membránfüggő funkciókat mint az oxidatív metabolizmust és a membrán integritást veszélyezteti. A csökkent ATP-szint, a lizoszóma és a nukleinsavak károsodásai, a

kalcium anyagcserezavara hozzájárulhatnak a ROS-túltermelődés következtében kialakuló májsejtsérülésekhez az egyes fémmérgezések során (4, 13).

Jelenleg forgalomba kerültek a parenterálisan adagolható DFO mellett a humán gyógyászatban vasmegkötő kapacitással rendelkező egyéb komplexképző szerek is, mint a deferipron és a deferasirox (DSX). A DFO alkalmazásának jellemző mellékhatása lehet az ototoxicitás és a retinakárosodás, valamint gyakran allergiás tünetek jelentkezhetnek. A DSX viszonylag hosszú a felezési ideje (8–16 óra), a DFO-nál hatékonyabb szer, alkalmazásának gyakori korlátja a vesekárosító hatása, ami miatt nő a kreatininszint, ezért adagolása során sokszor dóziscsökkentés szükséges. A deferipron kevésbé hatékony, mint a DFO, azonban orálisan is bevihető, és kardioprotektív hatású. Egyedüli átmeneti mellékhatása az agranulocitózis, amely az esetek 1–2%-ban fordul elő (27, 41).

ÚJ FARMAKOLÓGIAI CÉLPONTOK A VASANYAGCSERE-MEG-BETEGEDÉSEKBE

A hepcidinagonisták hatékonyak lehetnek a hemokromatózis számos típusában

A hepcidinantagonisták hatékonyak bizonyultak a gyulladásához társuló vérszegénység tüneteinek enyhítésében

A matriptáz-2-enzim szelektív antagonizmusa hatékony eljárás lehet a hemokromatózis gyógyszeres terápiájában

A hepcidinagonisták hatékonyak lehetnek a hemokromatózis számos típusában a vastúlterhelés megelőzésében és kezelésében. A hepcidin hiánya az étrendi vas nagymértékű felszívódásával társul, és a vas patológiás mértékű felhalmozódása szövet- és sejtkárosodásokat idézhet elő. A kisméretű, 7–9 aminosavat tartalmazó peptidanalógokat, a „minihepcidineket” sikerrel alkalmazták a plazma vaskoncentrációjának szabályozására egérmodellekben (31).

A hepcidinantagonisták a vas hozzáférhetőségét növelni tudták a vérképzés során, tovább erősítve az eritropoézist elősegítő szerek hatásait, és hatékonyan bizonyultak a gyulladásához társuló vérszegénység tüneteinek enyhítésében. A megemelkedett hepcidinszinteket kedvezően befolyásolták az anti-interleukin-6 (anti-IL-6) receptor antitestek és a hepcidinsemlegesítő monoklonális antitestek állatkísérletes modellekben (18, 33).

Megfigyelték, hogy a kettős típusú transzmembrán szerin-proteáz (TTSP) családba tartozó, főleg a májsejtekben található matriptáz-2 (MT-2) vagy más néven TMPRSS6 (19, 37) jelentős befolyásoló hatással van a termelődött hepcidin mennyiségére. A Mask fenotípusú egérmodellben és zebradániókon. Az eger matriptáz-2 enzimjében hiányzott a szerin-proteáz domén, ami abnormális szőrnövekedést és szőreloszlást, valamint mikrociter anaemiát okozott alacsony plazmavasszinttel a magas hepcidinszint által okozott csökkent vasszívódás miatt. Az MT-2-hiány előfordulása emberekben vashiányos mikrociter anaemiát (vaspótló szereknek ellenálló vashiányos anaemiát, iron-refractory iron-deficiency anaemia, IRIDA-t) okozott (9, 12, 22, 23, 34, 42). A megemelkedett MT-2-szint képes gátolni a hepcidin hatását, ezért az MT-2-aktiválás felmerülhet mint a gyulladásos eredetű anaemia vagy egyéb, vérszegénységgel és magas hepcidinszinttel járó krónikus betegség gyógykezelési lehetősége. A rekombináns MT-2 szerin-proteáz inhibitorokkal gátolható, mint a PMSF, AEBSF [4-(2-aminoethyl)-benzozsulfonil-fluorid], leupeptin vagy aprotinin (37). Ez felveti annak lehetőségét is, hogy a MT-2 szelektív antagonizmusa hatékony eljárás lehet a hemokromatózis gyógyszeres terápiájában (9, 12).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az irodalmi összefoglaló a SZIE ÁOTK, KK-UK. 12120 sz. kutatókari támogatással indított új kutatási téma keretében készült. A tanulmány az Emberi Erőforrások Minisztérium 9877-3/2015/FEKUT azonosító számú támogatási szerződésének keretében jött létre. A kutatási témát a 115685 számú OTKA-pályázat támogatta.

A publikáció a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült. A szerzők köszönetüket szeretnék kifejezni DR. KOCH RÓBERTNEK a malacok vaskiegészítésének bemutatásáért, DR. JAKAB CSABÁNAK a patológiai felvételekért és DR. JERZSELE ÁKOSNAK a kézirat készítése során nyújtott szakmai javaslatokért és kiegészítésekért.

IRODALOM

1. ABRAMS-Ogg, T.: Nonregenerative anemia. In: ETtinger S. J. – FELdman E. C. (eds.): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7th ed. St. Elsevier Saunders. Louis, Missouri, 2010. 788–797.
2. AKTORIES, K. – FÖRSTERMANN, U. – HOFMANN, F. B. et al.: *Allgemeine und spezielle pharmakologie und toxikologie*. Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. 11. Ausgabe. Elsevier-Portal, 2013. 711–716.
3. ANDERSON, G. J. – FRAZER, D. M. et al.: Relationship between intestinal iron-transporter expression, hepatic hepcidin levels and the control of iron absorption. *Biochem. Soc. Trans.*, 2002. 30. 724–726.
4. BRITTON, R. S.: Metal-induced hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.*, 1996. 16. 3–12.
5. CALVO, J. J. – ALLUE, J. R.: Plasma ferritin and other parameters related to iron metabolism in piglets. *Camp. Biochem. Physiol.*, 1986. 85. 471–476.
6. COLLINS, J. F. – WESSLING-RESNICK, M. – KNUTSON, M. D.: Hepcidin regulation of iron transport. *J. Nutr.*, 2008. 138. 2284–2288.
7. CROMWELL, G. L.: Overview of iron toxicity in newborn pigs. *The Merck Veterinary Manual*. 2014.
8. DE DOMENICO, I. – McVEY, W. et al.: The molecular basis of ferroportin-linked hemochromatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005. 102. 8955–8960.
9. DU, X. – SHE, E. et al.: The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science*, 2008. 320. 1088–1092.
10. DUDKOWIAK, R. – NEUBAUER, K. – PONIEWIERKA, E.: Hepcidin And Its Role In Inflammatory Bowel Disease. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2013. 22. 585–591.
11. EGELI, A. K. – FRAMSTAD, T.: An evaluation of iron-dextran supplementation in piglets administered by injection on the first, third or fourth day after birth. *Res. Vet. Sci.*, 1999. 66. 179–184.
12. FINBERG, K. E. – HEENEY, M. M. et al.: Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat. Genet.*, 2008. 40. 569–571.
13. GALARIS, D. – PANTOPOULOS, K. et al.: Oxidative stress and iron homeostasis: mechanistic and health aspects. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2008. 45. 1–23.
14. GANZ, T.: Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.*, 2013. 93. 1721–1741.
15. GIGER, U.: Regenerative anemias caused by blood loss or hemolysis. In: ETtinger, S. J. – FELdman, E. C. (eds.): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri, 2005. 1886–1908.
16. GOFF, J. P.: Iron. In: REECE, W. O. – ERICKSON, H. H. – UEMURA, E. E. (eds.): *Dukes' physiology of domestic animals*. 12th ed. Wiley-Blackwell. 591–592.
17. GOFF, J. P.: Iron. In: REECE, W. O. – ERICKSON, H. H. – UEMURA, E. E. (eds.): *Dukes' physiology of domestic animals*. Wiley-Blackwell. 2015. 760.
18. HASHIZUME, M. – TAN, S. L. et al.: Tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody, as an emerging therapeutic option for rheumatoid arthritis: molecular and cellular mechanistic insights. *Int. Rev. Immunol.* 2015. 34. 265–279.
19. HOOPER, J. D. – CAMPAGNOLO, L. et al.: Mouse matriptase-2: identification, characterization and comparative mRNA expression analysis with mouse hepsin in adult and embryonic tissues. *Biochem. J.*, 2003. 373. 689–702.
20. JAIN, N. C.: Blood loss or hemorrhagic anemias. *Essentials Vet. Hematol.*, 1993. 173–175.
21. KNOVICH, M. A. – STOREY, J. A. et al.: Ferritin for the clinician. *Blood Rev.*, 2009. 23. 95–104.
22. MALYSZKO, J.: Hemojuvelin: The hepcidin story continues. *Kidney Blood Press. Res.*, 2009. 32. 71–76.
23. MAXSON, J. E. – CHEN, J. et al.: Matriptase-2- and proprotein convertase-cleaved forms of hemojuvelin have different roles in the down-regulation of hepcidin expression. *J. Biol. Chem.*, 2010. 285. 39021–39028.
24. MILLER, E. R. – ULLREY, D. E.: Babypig anemia. <http://old.pork.org/filelibrary/factsheets/pigfactsheets/newfactsheets/04-01-07g.pdf>
25. NAIGAMWALLA, D. Z. – WEBB, J. A. – GIGER, U.: Iron deficiency anemia. *Can. Vet. J.*, 2012. 53. 250–256.
26. NEMETH, E. – POWELSON, J. et al.: Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004. 306. 2090–2093.
27. NEUFELD, E. J.: Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*, 2006. 107. 3436–3441.
28. PAPANIKOLAOU, G. – TZILIANOS, M. et al.: Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*, 2005. 105. 4103–4105.
29. PIETRANGELO, A.: Hereditary hemochromatosis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006. 1763. 700–710.
30. PLUMB, D. C.: *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 6th ed. Ames, Iowa: Blackwell Publ. 2008. 329–331., 424–425.
31. PREZA, G. C. – RUCHALA, P. – PINON, R.: Minihepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload. *J. Clin. Invest.*, 2011. 121. 4880–4888.
32. QUNIBI, W. Y.: The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anemia: a review. *Arzneimittelforschung.*, 2010. 60. 399–412.
33. SASU, B. J. – COOKE, K. S. et al.: Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*, 2010. 115. 3616–3624.
34. SILVESTRI, L. – PAGANI, A. et al.: The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell. Metab.*, 2008. 8. 502–511.

35. SVOBODA, M. – DRÁBEK, J.: Iron deficiency in suckling piglets: ethiology, clinical aspects and diagnosis. *Folia Vet.*, 2005. 49. 104–111.
36. ULLREY, D. E. – MILLER, E. R. et al.: Oral and parenteral administration of iron in the prevention and treatment of baby pig anemia. *J. Animal Sci.*, 1959. 18. 256–263.
37. VELASCO, G. – CAL, S. et al.: Matriptase-2, a membrane-bound mosaic serine proteinase predominantly expressed in human liver and showing degrading activity against extracellular matrix proteins. *J. Biol. Chem.*, 2002. 277. 37637–37646.
38. VICTOR, I. – MARY, I.: Iron nutrition and anaemia in piglets: a review. *J. Vet. Adv.*, 2012. 2. 261–265.
39. VÍZI Zs. – ARADI Zs. – STERCZER Á.: A hepcidin szerepe a vasanyagcsere szabályozásában: Irodalmi áttekintés. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2014. 136. 671–675.
40. WEISS, D. J.: Iron and copper deficiencies and disorders of iron metabolism. In: WEISS, D. J. – WARDROP, K. J. (eds.): *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th ed. Blackwell Publishing. 2010. 167–171.
41. XIA, S. – ZHANG, W. et al.: Comparative efficacy and safety of deferoxamine, deferiprone and deferasirox on severe thalassemia: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Plos One*. 2013. dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0082662
42. XIA, Y. – BABITT, J. L. et al.: Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin. *Blood*, 2008. 111. 5195–5204.

Közlésre érke.: 2016. febr. 5.