

nogle tilfælde bedre opmærksomhedsfunktionen og mindske hyperaktiviteten hos børn med ADHD, mens det hos raske børn eventuelt helt kan fjerne problemerne.

Korrespondance: *Allan Hvolby*, Børne- og ungdomspsykiatrien, Psykiatrien i Ribe Amt, Gl. Vardevej 101, DK-6715 Esbjerg N. E-mail: ahv@ribeamt.dk

Antaget: 10. februar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Biederman J, Faraone S, Milberger S et al. A prospective 4-years follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders: Arch Gen Psych. 1996;53:437-46.
2. Corcum P, Tannock R, Moldofsky H et al. Actigraphy and parental ratings of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Sleep 2001; 24:303-11.
3. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE et al. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. Paediatrics 2002;109: 449-56.
4. Marcotte AC, Thatcher PV, Butters M et al. Parental report of sleep problems in children with attentional and learning disorders. Develop Behav Paed 1998;19:178-86.
5. O'Brian LM, Holbrook CR, Mervis CB et al. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7- year-old children with parentally reported symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder. Paediatrics 2003;111:554-63.
6. Steenari MR, Vuontela V, Paavonen EJ et al. Working memory and sleep in 6- to 13-year-old schoolchildren. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;42: 85-92.

Jernhormonet hepcidin: En fremtidig diagnostisk markør og terapeutisk angrebepunkt ved behandling af anæmi og hæmokromatose?

Professor, forskningsoverlæge Søren Kragh Moestrup, e-mail: skm@biokemi.au.dk & Overlæge Holger Jon Møller, e-mail: hjmol@akh.aaa.dk

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling

Hepcidin blev i 2000 fundet som et antimikrobielt peptid [1], men dets biologiske rolle er senere – efter en massiv videnskabelig dokumentation fra undersøgelser af mennesker og genmodificerede mus – blevet redefineret. Hepcidin antages nu for at være det centrale hormon i jernstofskiftet, og de hepcidinrelaterede sygdomme, anæmi ved kronisk inflammation og hæmokromatose, kan derfor i bred forstand betragtes som hinandens patologiske modpoler.

Hepcidin er et 25-aminosyre peptid, der syntetiseres som et 60-aminosyre inaktivt propeptid [1]. Det aktive kløvede peptid har en karakteristisk *hairpin*-struktur, hvor ikke mindre end otte af de 25 aminosyrer udgøres af cysteiner, som danner fire disulfidbroer. De hormonproducerende celler er primært leverens hepatocytter, hvor hepcidinsekretionen opreguleres af en jern- og en inflammationsafhængig signalvej. I den jernfølsomme signalvej indgår leverprotein hemojuvelin [2], som under indflydelse af jernkoncentrationen i periportalt blod opregulerer ekspresjonen af hepcidin i leveren. Stimulation af hepcidin ved inflammation skyldes bl.a., at hepcidingenet også opreguleres

af interleukin-6, hvorfor hepcidin må betragtes som et akut-faseprotein [1].

Målceller for hepcidin er duodenale mucosaceller og makrofager, og receptoren er jerntransportøren ferroportin [3], som findes udtrykt i disse celler. Hepcidins binding til ferroportin medfører, at receptoren internaliseres og nedbrydes, hvorved jerneksporten fra cellen hæmmes [3]. Hepcidin er derfor et vigtigt element i et negativt feedbacksystem, som forhindrer excessiv jernafgivelse til blodet. I forbindelse med stimulation af hepcidin ved inflammation er den dominerende opfattelse i øjeblikket [1], at det har til formål at hæmme jernafhængig mikrobiel vækst.

Hepcidins virkning på makrofagen har umiddelbart den kvantitativt største effekt på plasmajernkoncentrationen, da makrofagen spiller en central rolle i hæmoglobinomsætningen (Figur 1). Hepcidins virkninger forklarer nu de tidligere tilsyneladende paradokser, at patienter med anæmi ved kronisk inflammation har lavt serumjern, men rigeligt jern i makrofager i knoglemarven, og at de fleste patienter med hæmokromatose trods ophobning af jern i hepatocytterne har et lavt indhold af jern i makrofagerne. De fleste patienter med hæmokromatose har tilsyneladende nedsat hepcidinproduktion, hvilket sandsynligvis leder til ureguleret jernudskillelse fra enterocytter og makrofager til plasma (Figur 1) med sekundær ophobning i lever og andre organer til følge.

Hæmokromatose kan beskrives i fire varianter (type 1-4), som har hver deres genetiske og biokemiske særkende. Defekter i generne for hepcidin og hæmojuvelin (type 2-hæmakro-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

matose) leder til svær hæmokromatose tidligt i livet (juvenil hæmokromatose). Ved defekter i HFE-genet (klassisk hæmokromatose (type 1)) og i transferrin-receptor-2-genet (type 3) har man også påvist nedsat hepcidinproduktion med jernophobning i lever og andre organer til følge. Denne form for hæmokromatose har lavere penetrans og rammer fortrinsvist ældre (mænd). Det er endnu uklart, hvordan HFE og transferrin receptor-2 uhensigtsmæssigt modulerer hepcidinsyntesen hos disse patienter. Ved de fleste mutationer i ferroportin-genet (type 4) er jernudskillelsen fra makrofager hindret. Der sker derfor jernophobning i makrofagerne (i modsætning til ved type 1-3), og sygdommen har lighed med anæmi ved kronisk inflammation. Type 4-patienter kan ikke altid følge en stringent ugentlig behandling med venesection som andre hæmokromatosepatienter.

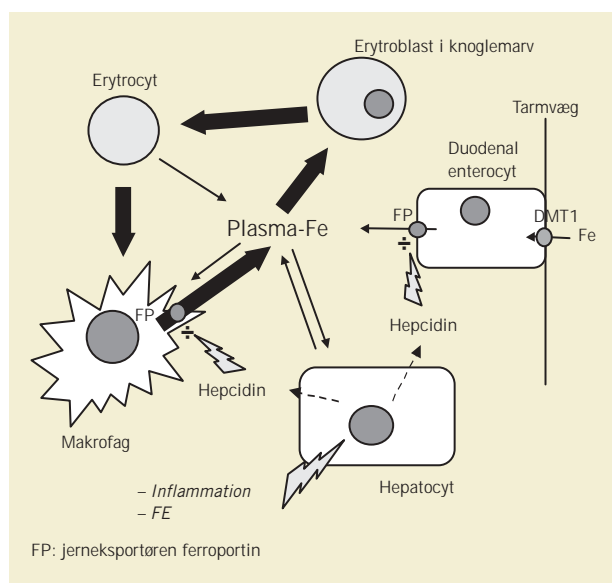
Opdagelsen af hepcidins centrale rolle i jernomsætningen sandsynliggør, at hepcidin vil kunne anvendes som serummarkør f.eks. til at skelne mellem jernmangelanæmi (lav hepcidin) og anæmi ved kronisk sygdom (høj hepcidin) og til påvisning af arvelig og sekundær hæmokromatose (henholdsvis lav og høj hepcidin). Indtil videre er disse teoretiske anvendelsesmuligheder ikke bekræftet, da metodologiske problemer har vanskeliggjort specifikke serummålinger af det aktive peptid uden medbestemmelse af det inaktive propeptid. Semikvantitative målinger af hepcidin i urin med anvendelse af *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) eller massespektrometri [4] har dog bekræftet peptidets mulige anvendelse som markør. Resultaterne er meget lovende, og det

må forventes, at der inden for en overskuelig fremtid også udvikles en målemetode til plasma.

Behandling af hemosiderose med syntetisk hepcidin synes også at være en oplagt mulighed. Den første rapport [5] er fra et studie på hæmosiderotiske mus, hvor enkeltinjektioner viste en markant, hurtig og langvarig (48 timer) effekt på jernkoncentrationen i plasma. Det bliver spændende at følge, hvad studier med mennesker vil vise. Omvendt vil det også være interessant, om man ved direkte hæmning af hepcidin kan behandle anæmi ved kronisk inflammation.

Litteratur

1. Ganz T. Hepcidin metabolism in iron metabolism. *Curr Opin Hematol* 2004;11:251-4.
2. Niederkofler V, Salie R, Arber S. Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest* 2005;115:2180-6.
3. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-3.
4. Kemna E, Tjalsma H, Laarakkers C et al. Novel urine hepcidin assay by mass spectrometry. *Blood* 2005 (i trykken).
5. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V et al. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremi and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood* 2005;106:2196-9.



Figur 1. Hepcidin har en negativ effekt på eksport af jern fra makrofager og duodenale celler. Fra duodenum optages 1-2 mg Fe pr. døgn, hvorimod makrofagen i forbindelse med hæmoglobinomsætningen (fagocytose af erythrocytter og optagelse af haptoglobin-hæmoglobin-komplekser i plasma) omsætter ca. 24 mg/døgn. Omsætningen af jern i leveren er på ca. 5 mg/døgn. I plasma cirkulerer jern primært som transferrin-Fe-komplekser, og høj transferrinmætning stimulerer sammen med bl.a. inflammationsproteinet interleukin-6-syntesen af hepcidin.