

# Związki metabolizmu żelaza z rozwojem raka piersi u kobiet przed i po menopauzie

## *Correlation between iron metabolism and development of breast cancer in pre- and postmenopausal women*

Tomasz Kubiak

Zakład Fizyki Medycznej, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu  
kierownik Zakładu: prof. dr hab. Ryszard Krzyminiewski

Przeгляд Menopauzalny 2013; 4: 339–342

### Streszczenie

Coraz większą uwagę zwraca się na związki metabolizmu żelaza z procesem karcynogenezy. Rola tego pierwiastka w rozwoju raka piersi jest jednak uzależniona od okresu życia, w jakim znajdują się kobiety: przed, czy po menopauzie. U kobiet miesiączkujących niedokrwistość i niedobór żelaza mogą przyczyniać się do podniesienia stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), będącego złym prognostykiem w nowotworach piersi. Duże stężenie estrogenów odgrywa również negatywną rolę, gdyż wolne rodniki wytwarzane w cyklu metabolicznym estradiolu przyczyniają się do uwolnienia żelaza z ferrytyny. Niezwiązane z białkiem żelazo jest szkodliwe, gdyż uczestniczy w reakcji Fentona, w której powstaje niezwykle reaktywny rodnik hydroksylowy uszkodzający lipidy i DNA. Zaprzestanie miesiączkowania po menopauzie minimalizuje utratę żelaza, co może z kolei doprowadzić do przeładowania organizmu tym pierwiastkiem i wzmocnić proces nowotworzenia poprzez przyspieszenie produkcji reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS). Nieprawidłowa gospodarka żelazem w organizmie nie musi się jednak wiązać ze zwyczajami żywieniowymi. Metabolizm żelaza jest bowiem ściśle kontrolowany przez szereg białek, tak aby nie dopuścić do nadmiernego gromadzenia się w organizmie wolnej formy tego pierwiastka. Ferrytyna, ferroportyna, transferyna i jej receptor odgrywają rolę w rozwoju guza nowotworowego, gdyż szybko proliferujące komórki nowotworowe wykazują bardzo wysokie zapotrzebowanie na żelazo. Zmiany w metabolizmie tego metalu mogą być zatem wczesnym objawem procesu nowotworowego zarówno u kobiet przed, jak i po menopauzie.

**Słowa kluczowe:** metabolizm żelaza, rak piersi, wolne rodniki.

### Summary

Nowadays an increased attention is paid to the correlations between iron metabolism and the process of carcinogenesis. However, the role of this element in the development of breast cancer depends on the period of women's life: before or after the menopause. In menstruating women, iron deficiency anemia can contribute to the increasing level of vascular endothelial growth factor (VEGF), which is a negative predictor of breast cancer. The high level of estrogens also plays a negative role, because free radicals, generated in the cycle of estradiol metabolism, are the factor in the release of iron from ferritin. Iron unbound to protein is harmful, because it participates in the Fenton reaction, in which a highly reactive hydroxyl radical is produced. This radical is very dangerous, because it damages DNA and lipids. Cessation of menstruation after menopause reduces the loss of iron. This can lead to the body overload with this element and strengthen the process of carcinogenesis by accelerating the production of reactive oxygen species (ROS). Improper turnover of iron in the body does not have to be associated with dietary habits. Iron metabolism is strictly controlled by several proteins so as to prevent the excessive accumulation of free form of this element in the body. Ferritin, ferroportin, transferrin and its receptor play a role in tumor growth, because rapidly proliferating cells have a high demand for iron. Changes in the metabolism of this element can thus be an early symptom of the cancer in women both prior to and after menopause.

**Key words:** iron metabolism, breast cancer, free radicals.

Adres do korespondencji:

Tomasz Kubiak, Zakład Fizyki Medycznej, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, e-mail: tomekbiofizyk@wp.pl

## Wstęp

Od wielu lat poszukuje się potencjalnych czynników ryzyka raka piersi u kobiet. Predyspozycje rodzinne, długotrwająca hormonoterapia zastępcza po menopauzie, liczba przebytych w ciągu życia cykli menstruacyjnych (czas aktywności hormonalnej), duże stężenie krążących u młodych kobiet estrogenów czy otyłość to niewątpliwie znane, ale nie jedyne postulowane przyczyny rozwoju tego nowotworu. Coraz większą uwagę zwraca się bowiem na związki metabolizmu żelaza z procesem karcynogenezy. Rola żelaza w procesie rozwoju raka piersi jest jednak uzależniona od okresu życia, w jakim znajduje się kobieta: przed czy po menopauzie.

## Metabolizm żelaza w organizmie

Żelazo jako mikroelement odgrywa w organizmie człowieka istotne funkcje fizjologiczne: bierze udział w transporcie tlenu, wzroście komórek i przemianie energii [1]. W procesie replikacji DNA jest ono wykorzystywane przez enzym reduktazę rybonukleotydu [2]. Żelazo to jeden z wielu czynników wpływających na homeostazę procesów oksydo-redukcyjnych, służy jako donor bądź akceptor elektronów, występując w postaci jonów  $Fe^{2+}$  albo  $Fe^{3+}$ .

W organizmie ok. 65% żelaza jest związane z hemoglobiną, 10% wchodzi w skład mioglobiny, cytochromów i enzymów, niecałe 25% jest natomiast przechowywane w postaci związanej z białkami magazynującymi ten metal [3]. Żelazo zużywane każdego dnia do syntezy hemoglobiny pochodzi w większości z uszkodzonych albo starzejących się erytrocytów i jest przekazywane z makrofagów jednojądrzastych, śledziony i wątroby [4]. Natomiast pozostała część pochodzi z przewodu pokarmowego.

Ze względu na fakt, że wolne żelazo jest toksyczne, musi ono zostać związane i przetransportowane w bezpiecznej formie do miejsc wykorzystania lub składowania. W tym procesie istotną rolę odgrywa transferyna (Tf), która stanowi podstawowy element systemu obrony przed wolnym żelazem w organizmie. Niewysycona forma tego białka, czyli apotransferyna, krąży w krwiobiegu do momentu napotkania żelaza z uszkodzonej hemoglobiny w makrofagach albo wolnego żelaza w okolicy jelit. Dwa jony żelaza mogą zostać łatwo związane przez apotransferynę, pod warunkiem że występują w formie  $Fe^{3+}$ . Proces utleniania  $Fe^{2+}$  do  $Fe^{3+}$  przeprowadza ceruloplazmina dzięki swojej aktywności enzymatycznej. Żelazo jest przenoszone przez transferynę w bezpiecznej formie do miejsca docelowego, łączy się tam z receptorem transferyny 1 (TfR1), tworząc kompleks Tf-TfR1, który na drodze endocytozy trafia do wnętrza komórki. Tu żelazo jest uwalniane i może zostać zmagazynowane przez inne białko – ferrytynę. Dwadzieścia cztery polipeptydy ferrytyny tworzą sfer-

ryczną otoczkę, wewnątrz której znajduje się rdzeń wypełniony żelazem; w wewnętrznych niszach o wielkości 8 nm przechowywane jest do 4500 jonów żelaza [5]. Kolejne białko magazynujące żelazo to hemosyderyna. Występuje ona w wątrobie, śledzionie i szpiku, stanowiąc amorficzny, nierozpuszczalny kompleks utlenionego żelaza i związków organicznych [4]. Metabolizm żelaza jest więc ściśle kontrolowany przez szereg białek tak, aby nie dopuścić do nadmiernego gromadzenia się w organizmie wolnej formy tego metalu. Niezwiązane z białkiem żelazo jest bowiem szkodliwe, gdyż może inicjować wiele reakcji wytwarzających reaktywne wolne rodniki. Niszczą one białka, lipidy i kwasy nukleinowe. Dla przykładu, powstające w reakcji Fentona rodniki hydroksylowe  $\cdot OH$  prowadzą do tworzenia 8-okso-7,8-dihydro-2'-deoksyguanozyny, której obecność skutkuje mutacjami punktowymi w DNA i uważana jest za dobry wskaźnik stresu oksydacyjnego oraz biomarker ryzyka raka [6]. Do uszkodzenia struktury komórek i zaburzenia ich funkcji prowadzą również interakcje rodników z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi w błonach komórkowych. Nagromadzenie defektów komórkowych wiąże się z różnymi schorzeniami, w tym z karcynogenezą, dlatego niezwykle istotne są sprawnie działające mechanizmy obrony antyoksydacyjnej. Można do nich zaliczyć także wiązanie nadmiaru żelaza, jego transport i przechowywanie w niereaktywnej postaci oraz regulację wychwytu żelaza poprzez modulację komórkowych receptorów transferyny.

Obecność w organizmie wolnego żelaza nie tylko zwiększa ryzyko zachorowania na choroby serca i nowotwory [6], ale może także wpływać na rozwój patogenów bakteryjnych, mających zdolność do jego sekwestracji. Dlatego niektórym stanom chorobowym (np. hemochromatozie) często towarzyszą infekcje bakteryjne [2].

Stany zapalne, infekcje, duże stężenie żelaza w surowicy i wysokie wysycenie transferyny powodują zwiększenie syntezy hepcydyny, będącej negatywnym regulatorem metabolizmu żelaza. Hormon ten, wytwarzany nie tylko w wątrobie, ale również w tkankach serca, trzustki, nerek, śledziony oraz w tkance tłuszczowej, jest uwalniany do krwiobiegu jako peptyd zawierający 20, 22 lub 25 aminokwasów [7]. Hamuje on wchłanianie żelaza w jelicie cienkim i jego odzysk z makrofagów.

## Żelazo a rak piersi u kobiet przed menopauzą

Estrogeny są ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi. Naturalnie u młodych kobiet występuje duże stężenie hormonów płciowych. Ich metabolity, w przypadku nadmiernej koncentracji, mogą być jednak kancerogenne. Tak dzieje się w przypadku, gdy estradiol przekształca się do 4-hydroksyestradiolu, co odbywa się w zarówno w guzach nowotworowych, jak

i w normalnej tkance sutka [8]. Rodniki ponadtlenkowe, wytwarzane na dalszych etapach cyklu metabolicznego estrogenów, redukują  $\text{Fe}^{3+}$  związany z ferrytyną do  $\text{Fe}^{2+}$ , co prowadzi do uwolnienia żelaza z tego białka. Jednocześnie może nastąpić konwersja  $\cdot\text{O}_2^-$  do nadtlenu wodoru poprzez spontaniczną dysmutację albo reakcję katalizowaną przez dysmutazę ponadtlenkową (*superoxide dismutase* – SOD) [9]. Następnie  $\text{H}_2\text{O}_2$  reaguje z uwolnionym z ferrytyny  $\text{Fe}^{2+}$  w reakcji Fentona i tworzy się wysoce reaktywny rodnik hydroksylowy, który, jak warto przypomnieć, uszkadza lipidy i DNA, przyczyniając się do rozwoju raka piersi.

Wynikiem menstruacji może być niedobór żelaza i niedokrwiłość z niedoboru żelaza, co dotyczy 20% kobiet w wieku od 16 do 49 lat w krajach uprzemysłowionych i ponad 40% wszystkich kobiet w krajach rozwijających się [10]. U kobiet miesiączkujących poziom wysycenia żelazem transferyny i ferrytyny jest znacznie niższy niż u kobiet po menopauzie [11]. To właśnie niedokrwiłość i niedobór żelaza, a nie duże stężenie estrogenów są prawdopodobnie siłą napędową zwiększenia stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), który powoduje angiogenezę przy nawrotach raka piersi u młodych kobiet [10]. Do zmniejszenia wytwarzania VEGF mogłoby przyczynić się suplementowanie żelaza młodym kobietom z chorobą nowotworową [11]. Uzupelnianie żelaza u kobiet z niewielkim jego niedoborem skutkuje, jak wykazały badania, stopniowym, ale znacznym spadkiem stężenia receptora transferyny oraz zwiększeniem stężenia ferrytyny w surowicy [12]. Zwiększenie poziomu tego magazynującego żelazo białka może być w przypadku młodych kobiet korzystne. Udowodniono bowiem, że ferrytyna jest inhibitorem VEGF [10].

### Rola żelaza w rozwoju raka u kobiet po menopauzie

Samo stężenie estrogenów w organizmie nie wyjaśnia różnic w częstości występowania raka piersi i jego nawrotów u kobiet przed i po menopauzie. U kobiet po menopauzie, mimo zmniejszenia stężenia estrogenów nawet o 90%, liczba zachorowań zwiększa się kilkukrotnie [10]. Zaprzestanie miesiączkowania po menopauzie minimalizuje utratę żelaza, co może z kolei doprowadzić do przeładowania organizmu tym pierwiastkiem i wzmocnić proces nowotworzenia poprzez przyspieszenie produkcji ROS. Jest to sytuacja negatywna, która prowadzi do wzmożonego stresu oksydacyjnego, gdyż wolne żelazo, o czym wspomniano wcześniej, poprzez reakcję Fentona przyczynia się do powstania bardzo niebezpiecznych rodników hydroksylowych. Są one silnie działającym czynnikiem utleniającym, który może sprzyjać: uszkodzeniom nici DNA, mutagenezie, peroksydacji lipidów, aktywacji onkogenów i inhibicji genów supresorowych nowotworów [13]. Przeładowa-

nie żelazem skutkuje utrzymywaniem się w organizmie wysokiej wewnątrzkomórkowej puli wolnego żelaza LIP (*labile iron pool*). Można wówczas zaobserwować zwiększoną syntezę ferrytyny, której zadaniem jest zmagazynowanie tego metalu w niereaktywnej postaci. Złośliwy nowotwór piersi może zawierać sześć razy więcej ferrytyny niż łagodna zmiana, poza tym guzy o najwyższej zawartości ferrytyny są bardziej anaplastyczne [1]. Patologiczna akumulacja żelaza w tkance nowotworowej i zwiększone stężenie ferrytyny stanowią wskaźniki ciężkości choroby. Dowiedziono, że małe stężenie ferroportyny, białka odpowiedzialnego za eksport żelaza z wnętrza komórki poza jej obręb, jest charakterystyczne dla komórek raka piersi i wydaje się mieć związek z ich agresywnym wzrostem [14]. Szybko proliferujące komórki nowotworowe wykazują bardzo wysokie zapotrzebowanie na żelazo, co może mieć związek z rolą tego pierwiastka w syntezie DNA i wysoką aktywnością reduktazy rybonukleotydu. Komórki nowotworowe piersi mają dużą ilość receptorów transferyny, która, jak wiadomo, dostarcza żelazo do aktywnie dzielących się komórek. Badania metodą elektronowego rezonansu paramagnetycznego pozwoliły na zaobserwowanie bardzo wysokiego poziomu transferyny w tkance nowotworowej piersi u szczurów w szczytowym okresie wzrostu guza i równocześnie niskiego poziomu transferyny wiążącej żelazo w surowicy [1]. Sprawdzano też zależność między stężeniem żelaza a markerem stresu oksydacyjnego w osoczu, jakim jest dialdehyd malonowy (*malondialdehyde* – MDA). Zarówno stężenie MDA w osoczu, jak i stężenie żelaza w surowicy oraz przeciążenie żelazem były znacząco wyższe u pacjentek z rakiem piersi niż w grupie kontrolnej [15].

### Spożycie żelaza a ryzyko raka piersi

Należy podkreślić, że nieprawidłowy metabolizm żelaza w organizmie nie musi wiązać się ze zwyczajami żywieniowymi. Badania przeprowadzone na dużej grupie Kanadyjek nie pozwoliły na znalezienie związków pomiędzy spożyciem żelaza, żelaza hemowego i żelaza pochodzącego z mięsa a ryzykiem wystąpienia raka piersi u kobiet zarówno przed, jak i po menopauzie [16]. Analiza danych z Amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia również nie potwierdziła hipotezy, że stosunkowo wysokie spożycie żelaza jest związane z zwiększoną zapadalnością na raka piersi u kobiet po menopauzie (także w podgrupach kobiet otyłych, spożywających większe ilości alkoholu, poddanych terapii hormonalnej czy tych o mniejszej aktywności fizycznej) [13]. Badania na grupie niesuplementowanych żelazem kobiet z Szanghaju wykazały, że zwiększone stężenie ferrytyny w osoczu koreluje ze wzrostem ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych w piersiach, nie udowodniono jednak istotnie statystycznego związku między spożyciem żelaza i stężeniem tego białka [17].

W kontekście zwyczajów żywieniowych warto przypomnieć o antyoksydacyjnych właściwościach zielonej herbaty. Udowodniono bowiem, iż zawarte w niej katechiny przyczyniają się do wymiatania wolnych rodników i mają zdolność do chelatowania jonów żelaza, co prowadzi do ograniczenia powstawania szkodliwych rodników hydroksylowych w reakcji Fentona [18].

Niewątpliwie zmiany w metabolizmie żelaza mogą być wczesnym objawem procesu nowotworowego, a przeładowanie organizmu kobiety w okresie pomenopauzalnym tym pierwiastkiem wpływa na stres oksydacyjny, którego skutkiem jest karcynogeneza.

### Piśmiennictwo

- Elliott RL, Elliott MC, Wang F, et al. Breast carcinoma and the role of iron metabolism. A cytochemical, tissue culture and ultrastructural study. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 698: 159-66.
- Gomme PT, McCann KB. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today* 2005; 10: 267-73.
- Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011; 283: 65-87.
- Spodaryk K. Metabolizm żelaza i jego udział w hemopoezie. W: *Fizjologia krwi. Wybrane zagadnienia*. Dąbrowski Z (red.). PWN, Warszawa 1998; 158-73.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biosynteza aminokwasów. W: *Biochemia*. PWN, Warszawa 2007; 665-92.
- Dziaman T, Jurgowiak M, Oliński R. Association between body iron stores and level of oxidatively modified DNA bases. *BioTechnologia* 2011; 92: 159-65.
- Żekanowska E, Boinska J, Giemza-Kucharska P, et al. Obesity and iron metabolism. *BioTechnologia* 2011; 92: 147-52.
- Liehr JG, Jones JS. Role of iron in estrogen-induced cancer. *Curr Med Chem* 2001; 8: 839-49.
- Wyllie S, Liehr JG. Release of iron from ferritin storage by redox cycling of stilbene and steroid estrogen metabolites: a mechanism of induction of free radical damage by estrogen. *Arch Biochem Biophys* 1997; 346: 180-6.
- Jian J, Yang Q, Dai J, et al. Effects of iron deficiency and iron overload on angiogenesis and oxidative stress – a potential dual role for iron in breast cancer. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 841-7.
- Huang X. Does iron have a role in breast cancer? *Lancet Oncol* 2008; 9: 803-7.
- Zhu YI, Haas JD. Response of serum transferrin receptor to iron supplementation in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 271-5.
- Kabat GC, Cross AJ, Park Y, et al. Intakes of dietary iron and heme-iron and risk of postmenopausal breast cancer in the National Institutes of Health – AARP diet and health study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1478-83.
- Sheftel AD, Mason AB, Ponka P. The long history of iron in the Universe and in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 161-87.
- Yun-Jung B, Jee-Young Y, Chung-Ja S, et al. Dietary intake and serum levels of iron in relation to oxidative stress in breast cancer patients. *J Clin Biochem Nutr* 2009; 45: 355-60.
- Kabat GC, Miller AB, Jain M, et al. Dietary iron and heme iron intake and risk of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1306-8.
- Moore AB, Shannon J, Chen C, et al. Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: A nested case-control study in Shanghai. *Int J Cancer* 2009; 125: 1110-7.
- Langner E, Rzeski W. Dietary derived compounds in cancer chemoprevention. *Współczesna Onkol* 2012; 16: 394-400.