

## Hepcydyna w patogenezie niedokrwistości w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego

Hepcidin in pathogenesis of anaemia in multiple myeloma

Michalina Krydel

Acta  
Haematologica  
Polonica;  
43 (4): 326–330

© by Polskie Towarzystwo Hematologów  
i Transfuzjologów  
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 18.09.2012  
Zaakceptowano: 18.11.2012

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii  
i Hematologii Dziecięcej UM im. Piastów Śląskich we  
Wrocławiu,  
Kierownik: prof. dr hab. Alicja Chybicka

Konflikt interesów:  
Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Adres do korespondencji:  
mgr Michalina Krydel  
ul. Kozia 15a/2  
54 – 104 Wrocław  
e-mail: michalina.krydel@gmail.com

### STRESZCZENIE

Hepcydyna (HEPC) to wyizolowany pod koniec lat 90. XX wieku peptyd syntetyzowany głównie w wątrobie. Białko to ma właściwości antybakteryjne i przeciwgrzybiczne, a także wpływa na gospodarkę żelazową organizmu. Hepcydyna odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy tego pierwiastka w ustroju poprzez regulację uwalniania żelaza do krążenia z tkanek biorących udział w jego magazynowaniu i transporcie, a więc z enterocytów, hepatocytów i makrofagów. Działanie hepcydyny polega na wiązaniu z ferroportyną obecną na powierzchni tych komórek. Powstały kompleks hepcydyna–ferroportyna ulega internalizacji i wewnątrzkomórkowej degradacji, czego skutkiem jest zmniejszone uwalnianie żelaza z komórek. Wzmocniona synteza hepcydyny prowadzi do zatrzymania żelaza w makrofagach i obniżonego stężenia tego pierwiastka we krwi. Stan taki obserwuje się w przebiegu niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD). Przykładem schorzenia, w którym do ważnych objawów zalicza się niedokrwistość, jest szpiczak plazmocytowy (SzP). Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, że w patogenezie niedokrwistości w przebiegu szpiczaka istotną rolę odgrywać może hepcydyna, jako peptyd odpowiadający za utrzymanie wewnątrzustrojowej homeostazy żelaza. U chorych na szpiczaka plazmocytoowego stwierdzono podwyższony poziom hepcydyny, na który istotny wpływ mogą mieć czynniki stymulujące syntezę tego peptydu, takie jak interleukina-6 (IL-6) oraz białko morfogenetyczne kości 2 (BMP-2).

**Słowa kluczowe:** hepcydyna, szpiczak plazmocytowy, niedokrwistość

### ABSTRACT

Hepcidin is a peptide, isolated in the nineties of the twentieth century, synthesized mainly in the liver. This antibacterial and antifungal protein has also an impact on iron homeostasis in human organism. Hepcidin is a regulator of iron releasing from enterocytes, hepatocytes and macrophages to blood circulation. Hepcidin binds to ferroportin on cell surface and hepcidin–ferroportin complex is internalized and degraded intracellularly. The effect of this process is reduction of iron releasing from cells. Overproduction of hepcidin leads to iron retention in macrophages and reduced concentration of this element in the circulation. This state is observed in patients presenting anaemia of chronic disease (ACD). The example of disease, where anaemia is an important symptom, is multiple myeloma (MM). The study conducted so far indicates that hepcidin may play a great role in the pathogenesis of anaemia in MM, as it is a protein regulating iron homeostasis in human organism. It was revealed, that in patients with multiple myeloma, hepcidin concentration was raised, which may be related with factors stimulating hepcidin production, such as interleukin-6 and bone morphogenetic protein 2.

**Key words:** Hepcidin, Multiple myeloma, Anaemia

## Hepcydyna – struktura, czynniki indukujące biosyntezę HEPC oraz mechanizm jej działania

Hepcydyna (HEPC, HAMP) to peptyd o aktywności przeciwbakteryjnej syntetyzowany głównie w wątrobie i wydzielany do krążenia w postaci prohormonu – prohepcydyny. Białko to zostało po raz pierwszy wyizolowane z ultrafiltratu krwi ludzkiej i moczu przez dwie niezależne grupy badawcze pod koniec lat 90. XX wieku. Hepcydynę opisano jako kationowy peptyd z rodziny defensyn, który w stężeniach 10–30  $\mu\text{M}$  charakteryzuje się szerokim spektrum aktywności antybakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Powiązanie hepcydyny z metabolizmem żelaza w ustroju po raz pierwszy zauważyli Pigeon i wsp., którzy stwierdzili zwiększoną ekspresję genu *HAMP* w wątrobach myszy pozostających na diecie wzbogaconej żelazem [1–4].

U człowieka gen kodujący HEPC ma długość 2,5 tysiąca par zasad, został zlokalizowany na chromosomie 19q13, zawiera 3 eksony i 2 introny. Głównym miejscem ekspresji genu hepcydyny jest wątroba, jednak w mniejszym stopniu jego ekspresja występuje również w sercu, mózgu i trzustce. W organizmie ludzkim HEPC powstaje z prepropeptydu zbudowanego z 84 reszt aminokwasowych. Częsteczka ta składa się z sekwencji sygnałowej złożonej z 24 aminokwasów, zlokalizowanej na N-końcu, proregionu z 35 reszt aminokwasowych oraz umiejscowionego na C-końcu peptydu właściwego, składającego się z 25 aminokwasów. W wyniku obróbki posttranslacyjnej z opisanego preprohormonu powstaje hepcydyna zbudowana z 25 reszt aminokwasowych. Masa cząsteczkowa tego białka wynosi 2789 Da [1, 2, 4–8].

Na ekspresję genu hepcydyny, a tym samym na produkcję tego białka, wpływa wiele czynników, wśród których należy wymienić:

- ilość żelaza w organizmie
- stan zapalny
- niedokrwistość
- niedotlenienie (hipoksję)
- niektóre cytokiny, m.in. IL-1, IL-6, TNF, TGF- $\beta$ , BMP-2, -4, -9 [1, 4].

Hepcydyna jest głównym białkiem regulującym poziom żelaza oraz pośredniczącym w utrzymaniu homeostazy tego pierwiastka w organizmie. Białko to działa poprzez regulację uwalniania żelaza do krążenia z tkanek biorących udział w jego magazynowaniu i transporcie, a więc z enterocytów wchłaniających żelazo z diety, hepatocytów magazynujących żelazo oraz makrofagów biorących udział w recyrkulacji żelaza ze starzejących się czerwonych krwinek. Molekularny mechanizm działania hepcydyny związany jest z ferroportyną pełniącą funkcję przezbłonowego transportera jonów żelaza oraz receptora dla

hepcydyny. Ferroportyna umożliwia eksport żelaza z hepatocytów, enterocytów i makrofagów. Działanie HEPC polega na wiązaniu z ferroportyną obecną na powierzchni tych komórek. Powstały kompleks hepcydyna–ferroportyna ulega internalizacji i lizosomalnej degradacji, czego skutkiem jest zmniejszone uwalnianie żelaza z komórek. Wzmocniona synteza HEPC prowadzi do zatrzymania żelaza w makrofagach i obniżonego stężenia tego pierwiastka we krwi. Stan taki obserwuje się u pacjentów, u których w przebiegu różnych schorzeń występuje niedokrwistość chorób przewlekłych (ACD) [1, 4, 6, 9–11]. Przykładem choroby, w której w patogenezie niedokrwistości istotną rolę może odgrywać hepcydyna, jest szpiczak plazmocytowy (SzP).

## Szpiczak plazmocytowy – patogeneza, obraz kliniczny oraz nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego

Szpiczak plazmocytowy (*multiple myeloma*; SzP) to złośliwy nowotwór wywodzący się z limfocytów B pamięci immunologicznej, charakteryzujący się monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych. Choroba ta stanowi około 1% wszystkich nowotworów i 15% pierwotnych hemocytopatii. SzP jest chorobą o nieznannej etiologii dotyczącą głównie osób starszych – mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60–70 lat. Choroba ta dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet (1,4:1) oraz dwukrotnie częściej występuje u osób rasy czarnej niż kaukaskiej.

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą ogólnoustrojową wywołaną rozrostem i nagromadzeniem klonalnych komórek plazmatycznych, w których doszło do rekombinacji przełączenia klas oraz somatycznej hipermutacji w genach immunoglobulin. Najczęstszymi zmianami chromosomowymi są zmiany w genie łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IGH*) na chromosomie 14 (14q23) oraz częściowe lub całkowite delecje chromosomu 13, a także aneuploidie. Translokacje obejmujące gen *IGH* powodują inicjację i podtrzymywanie klonalnej proliferacji komórek. Rozwój objawów klinicznych jest spowodowany wyparciem szpiku przez klon plazmatycznokomórkowy, sekrecją cytokin aktywujących osteoklasty, wysokim stężeniem białka monoklonalnego w surowicy oraz upośledzeniem odporności chorego. Kliniczny początek choroby jest często mało charakterystyczny. Wielu pacjentów nie wykazuje żadnych objawów, a rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego stawiane jest przypadkowo. Około 70% pacjentów w chwili rozpoznania choroby zgłasza bóle kostne o różnym nasileniu, zlokalizowane często w dolnych partiach żeber, kręgosłupie, plecach, rzadziej kończynach. Kolejnym objawem obserwowanym w 20% przypadków przy

rozpoznaniu szpiczaka, a także rozwijającym się u 20% pacjentów w trakcie trwania choroby, jest niewydolność nerek spowodowana przez odkładające się złogi monoklonalnych łańcuchów lekkich w dystalnych i zbiorczych cewkach nerkowych. Ważnym objawem klinicznym SzP jest niedokrwistość. Patogeneza niedokrwistości w przebiegu tej choroby nie została dotychczas w pełni poznana. W jej rozwoju uwzględnia się: przewlekłe krwawienia obserwowane u około 15% pacjentów, zaburzenia funkcji płytek krwi oraz nabytą koagulopatię, której obecność tłumaczy się podwyższonym poziomem IL-6. Zwiększoną syntezą tej cytokiny tłumaczy się także występowanie niedokrwistości u ok. 60% pacjentów. Przyczynami niedokrwistości mogą być również: zaburzona produkcja erytrocytów wywołana infiltracją szpiku przez komórki plazmatyczne oraz obniżone stężenie erytropoetyny związane z niewydolnością nerek.

W badaniach morfologicznych krwi obwodowej chorych na SzP na obecność białka monoklonalnego produkowanego i wydzielanego przez komórki szpiczaka wskazuje wzmożona lepkość krwi, niedokrwistość normocytowa normochromiczna z niskim odsetkiem retikulocytów oraz małopłytkowość ujawniająca się w zaawansowanych stadiach choroby. SzP należy do chorób, w których dochodzi do znacznych zmian w składzie białek surowicy krwi. Zmiany białkowe stanowią jednocześnie jeden z najbardziej charakterystycznych objawów tej choroby. Synteza białka monoklonalnego jest przyczyną pojawiających się u tych chorych zaburzeń białkowych. Wysokie stężenia immunoglobuliny monoklonalnej wpływają na poziom białka całkowitego w surowicy, który nie rzadko znacznie przekracza zakres wartości referencyjnych 60–80 g/l i osiąga stężenia nawet powyżej 100 g/l. Ponadto, duża ilość immunoglobulin zwiększa lepkość krwi oraz szybkość sedymentacji krwinek czerwonych (odczyn Biernackiego) – u niektórych pacjentów OB przyjmuje wartość trzycyfrową. W nielicznych przypadkach stwierdza się zjawisko krioglobulinemii polegające na precypitacji immunoglobuliny monoklonalnej w wyniku oziębienia. Zjawisko to można obserwować jako zmiany skórne po ekspozycji chorego na niskie temperatury oraz w próbkach krwi pobranych od pacjentów z gammapatią monoklonalną [12,13].

### Wpływ hepcydyny na rozwój niedokrwistości w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego

Niedokrwistość obok takich objawów, jak: osteoliza w układzie kostnym, zakażenia bakteryjne czy niewydolność nerek, jest prawdopodobnie najczęściej występującym pojedynczym objawem klinicznym szpiczaka plazmocytozowego. Objaw ten występuje

u około 50–60% pacjentów w momencie rozpoznania choroby, a u ponad 90% rozwija się w trakcie leczenia choroby. Niedokrwistość obserwowana w przebiegu SzP jest zwykle normocytowa, normochromiczna, charakteryzuje się prawidłowym lub niskim stężeniem żelaza w surowicy, wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy oraz znaczną obecnością hemosydera w makrofagach szpiku kostnego. Patogeneza niedokrwistości w SzP nadal nie została dokładnie poznana. Do jej rozwoju mogą przyczyniać się: zmniejszona synteza erytropoetyny, szczególnie u chorych z niewydolnością nerek, utrata krwi, hemoliza oraz proapoptotyczne działanie plazmocytozów ukierunkowane na komórki progenitorowe układu erytroidalnego. Niedokrwistość obserwowana u chorych na SzP zaliczana jest do niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD), której główną przyczyną jest brak równowagi w syntezie i sekrecji cytokin prozapalnych. W przeprowadzonych dotychczas badaniach wykazano, że kluczową rolę w patofizjologii ACD odgrywa HEPC – hormon peptydowy produkowany głównie w wątrobie pod wpływem cytokin prozapalnych, szczególnie IL-6. U pacjentów chorujących na SzP zaobserwowano podwyższony poziom tej cytokiny, uznawanej za zasadniczy czynnik warunkujący przeżycie komórek szpiczaka oraz chroniący je przed apoptozą indukowaną przez różne implusy. Biorąc pod uwagę fakt, że IL-6 należy do czynników stymulujących syntezę HEPC, można przypuszczać, że główną przyczyną niedokrwistości związanej ze szpiczakiem jest podwyższona wątrobowa produkcja tego białka. W przeprowadzonych dotychczas badaniach zaobserwowano, że oprócz IL-6, czynnikiem mogącym mieć wpływ na wzrost ekspresji HEPC w SzP jest białko morfogenetyczne kości 2 (BMP-2). Stwierdzono, że zarówno IL-6, jak i BMP-2 mogą stymulować aktywność promotora HEPC w sposób synergistyczny, poprzez zaangażowanie koaktywatora transkrypcyjnego p-300 jako „mostu” pomiędzy czynnikami transkrypcyjnymi SMAD i STAT na poziomie promotora. BMP-2 należy do nadrodziny TGF- $\beta$ . Białko to pełni kluczową rolę w różnicowaniu osteoblastów i wywołuje apoptozę komórek szpiczaka. Źródło syntezy BMP-2 w szpiczaku nie zostało dokładnie poznane, jednak prawdopodobnie pochodzi ono z tkanki kostnej, np. chondrocytów oraz z komórek szpiku kostnego. Podwyższona produkcja BMP-2 może stanowić przeciwwagę do zwiększonej degradacji kości oraz mechanizm obronny przeciwko proliferacji komórek szpiczaka. Spośród cytokin prozapalnych IL-6 jest efektywnym induktorem ekspresji HEPC, jednak zgodnie z badaniami przeprowadzonymi przez Maes i wsp. BMP-2 wydaje się być ważniejszym stymulatorem syntezy tego białka u pacjentów chorujących na SzP. Podwyższony poziom HEPC skutkuje normochromiczną niedokrwistością przejawiającą się hypoferremią, prawi-

dłowym lub zwiększonym poziomem ferrytyny oraz zmniejszoną saturacją transferyny. Ustrojowe zasoby żelaza są zwykle prawidłowe lub zwiększone, jednak z powodu opisanych zmian dostępne żelazo nie może być wykorzystane w procesie erytropoezy [14, 15].

W przeprowadzonych dotychczas badaniach zaobserwowano podwyższone stężenie HEPC w moczu chorych w III stadium SzP w stosunku do zdrowej grupy kontrolnej. Zbadano również korelację pomiędzy poziomem IL-6 w surowicy i stężeniem HEPC w moczu. Wyniki badań potwierdzają rolę IL-6 w indukcji syntezy HEPC u niektórych chorych na SzP. U części pacjentów wpływ na syntezę HEPC mogą mieć natomiast inne, nieznane dotychczas czynniki, ponieważ stężenie hepcydyny w szpiczaku plazmocytowym może być regulowane na dwóch drogach: zależnej oraz niezależnej od IL-6. Do najważniejszych odkryć przeprowadzonych badań należy stwierdzenie podwyższonego stężenia hepcydyny w moczu pacjentów chorych na SzP oraz odwrotna korelacja pomiędzy stopniem nasilenia niedokrwistości w chwili rozpoznania choroby a stężeniem HEPC w moczu. Ponadto, podwyższone stężenie HEPC u pacjentów z niedokrwistością związaną ze szpiczakiem jest porównywalne ze stężeniami tego białka stwierdzanymi u pacjentów z niedokrwistością chorób przewlekłych (ACD). Wyniki te potwierdzają przypuszczenia, że podwyższone stężenie HEPC może stanowić czynnik etiologiczny niedokrwistości w przebiegu SzP. Hipotezę tę wzmacnia dodatkowo silna odwrotna korelacja pomiędzy stężeniem HEPC w moczu i stężeniem hemoglobiny u chorych na SzP. Ponadto stwierdzono, że komórki szpiczaka nie wpływają na ustrojowy poziom HEPC, jako że ekspresja mRNA HEPC w tych komórkach pozostawała na bardzo niskim poziomie w porównaniu z hepatocytami. Wyniki badań są zatem zgodne z przypuszczeniami, że wzrost szpiczaka związany jest ze zwiększoną ekspresją IL-6 i innych cytokin indukujących syntezę HEPC. Podwyższone stężenie tego białka blokuje uwalnianie żelaza z hepatocytów, enterocytów i makrofagów, co skutkuje zatrzymaniem żelaza w komórkach i przyczynia się do rozwoju niedokrwistości. W kolejnych badaniach zaobserwowano podwyższone stężenie BMP-2 w surowicy chorych na SzP w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Ponadto stwierdzono, że podawanie myszom egzogenego BMP-2 przyczyniało się do wzrostu ekspresji HEPC i obniżenia stężenia żelaza w surowicy, a także wskazuje, że krążące białko BMP-2 może mieć wpływ na ogólnoustrojową homeostazę żelaza [16, 17].

W badaniu przeprowadzonym przez Katodritou i wsp. monitorowano w miesięcznych odstępach zmiany stężenia HEPC w surowicy u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu SzP poddanych leczeniu konwencjonalnemu (chemioterapii) oraz leczeniu

lekami immunomodulującymi (IMiD). W badaniach tych wykazano znaczący spadek stężenia HEPC, poprzez porównanie stężeń początkowych oraz stężeń tego białka w próbkach pobranych przed 2. i 4. cyklem leczenia IMiD. W grupie chorych na SzP leczonych chemioterapią zaobserwowano znaczący spadek stężenia HEPC w surowicy, porównując wartości początkowe i oznaczone w materiale pobranym przed 2. cyklem leczenia oraz tendencję wzrostową pomiędzy stężeniami początkowymi i wartościami oznaczonymi przed 1.-3. oraz 2.-3. cyklu leczenia. Wykazano odwrotną korelację pomiędzy początkowymi stężeniami HEPC i początkowymi stężeniami hemoglobiny oraz ilością płytek krwi. Zaobserwowano również pozytywną korelację pomiędzy początkowymi stężeniami HEPC i stężeniami  $\beta_2M$ , ferrytyny oraz saturacją transferyny. Wykraczające poza górną granicę zakresu referencyjnego początkowe wartości HEPC odwrotnie korelowały z czasem odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza w grupie pacjentów poddanych leczeniu konwencjonalnemu [18].

### Perspektywy leczenia niedokrwistości wywołanej indukcją hepcydyny

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą, która obecnie dotyka coraz więcej osób starszych. Najczęstszym objawem tej choroby jest niedokrwistość zaliczana do ACD. Wielu pacjentów chorujących na SzP wykazuje niedokrwistość wywołaną lub zaostrzoną indukcją HEPC. W przeprowadzonych dotychczas badaniach wykazano, że wpływ na rozwój niedokrwistości w przebiegu SzP mogą mieć czynniki stymulujące syntezę HEPC w organizmie, a wśród nich przede wszystkim IL-6 oraz BMP-2. Badania wykazały, że IL-6 i BMP-2 mogą w synergistyczny sposób wpływać na wzrost ekspresji HEPC u chorych na SzP i w ten sposób przyczyniać się do rozwoju niedokrwistości w przebiegu tej choroby. Można zatem przypuszczać, że czynniki skierowane przeciwko aktywności IL-6 i BMP-2 będą powodowały spadek syntezy HEPC oraz zmniejszały stopień nasilenia niedokrwistości u pacjentów chorujących na SzP. Jednakże mało prawdopodobna jest teza, że zahamowanie tylko BMP-2 skutkuje całkowitym zniesieniem stymulacji syntezy HEPC, ponieważ produkcja tego białka pozostaje pod regulacją wielu innych cytokin oraz takich czynników, jak stężenie żelaza w organizmie, hipoksja czy stan zapalny. Celem terapeutycznych interwencji powinna zatem stać się HEPC, ponieważ jej wysoka ekspresja jest wystarczająca do wywołania niedokrwistości i oporności na endogenną erytropoetynę. Wykazano, że zmniejszenie wpływu HEPC poprzez podanie przeciwciał neutralizujących w połączeniu z czynnikami erytropoetycznymi przywracało prawidłowe stężenie hemoglobiny u badanych myszy wykazujących model ACD. Innym



sposobem zahamowania syntezy HEPC mogłoby być podawanie inhibitorów dla czynników stymulujących transkrypcję HEPC lub blokowanie jedyne go poznane go dotychczas receptora komórkowego dla tego białka – ferroportyny. Postępy badawcze w tym zakresie mogłyby zrewolucjonizować leczenie niedokrwistości chorób przewlekłych, a zatem także leczenie najbardziej powszechnej przyczyny niedokrwistości w przebiegu szpiczaka plazmocyto we go [15, 17].

#### Piśmiennictwo:

1. Sokołowska E, Klimek J. Hepcydyna – hormon uczestniczący w regulacji metabolizmu żelaza w organizmie. *Postępy Biologii Komórki* 2007;34(1):15–30.
2. Mazur G, Wróbel T, Nosol J. Rola hepcydyny w regulacji homeostazy żelaza. *Acta Haematologica Polonica* 2005;36(2):167–175.
3. Malinowska I, Pawłowska J, Socha J, Adamowicz-Salach A, Matysiak M. Niedokrwistość w chorobach wątroby ze szczególnym uwzględnieniem roli hepcydyny. *Med Sci Rev Hepatologia* 2007; wyd. 7, s. 60–63.
4. Szydłowska M, Roszkowska A, Chodorowski Z, Sein Anand J. Udział hepcydyny w chorobach związanych z metabolizmem żelaza. *Przegląd Lekarski* 2006;63(6):320–322.
5. Lipiński P, Starzyński RR. Regulacja ogólnoustrojowej homeostazy żelaza przez hepcydynę. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2004;58:65–73.
6. Ganz T. Hepcidin – a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005;18(2):171–182.
7. Kośla T, Skibniewska EM. Influence of hepcidin on iron metabolism. *Medycyna Weterynaryjna* 2010;66(5):291–293.
8. Swinkels DW, Drenth JPH. Hepcidin in the management of patients with mild non – hemochromatotic iron overload: Fact or fiction? *Journal of Hepatology* 2008;49:680–685.
9. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008;112(10):4292–4297.
10. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Current Opinion in Gastroenterology* 2009;25:129–135.
11. Cuijpers MLH, Raymakers RAP, MacKenzie MA, de Witte TJM, Swinkels DW. Recent advances in the understanding of iron overload in sideroblastic myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology* 2010;149(3):322–333.
12. Dmoszyńska A. Szpiczak mnogi. Najnowsze metody rozpoznawania i leczenia. Wydawnictwo ANmedia, Warszawa 2009; s. 23–79, 307–316.
13. Jurczynszyn A, Skotnicki AB. Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia. Wydawnictwo Medyczne Górniki, Wrocław 2010; s. 3–24, 34–69.
14. Cucuianu A, Patiu M, Rusu A. Hepcidin and multiple myeloma related anemia. *Medical Hypothesis* 2006;66:352–354.
15. Heinz L. BMP-2: a culprit for anemia in myeloma. *Blood* 2010;116:3383–3384.
16. Sharma S, Nemeth E, Chen Y-H, Goodnough J, Huston A, Roodman GD, et al. Involvement of hepcidin in the anemia of multiple myeloma. *Clinical Cancer Research* 2008;14:3262–3267.
17. Maes K, Nemeth E, Roodman GD, Huston A, Esteve F, Freytes C, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* 2010;116:3635–3644.
18. Katodritou E, Ganz T, Terpos E, Verrou E, Olbina G, Gastari V, et al. Sequential evaluation of serum hepcidin in anemic myeloma patients: Study of correlations with myeloma treatment, disease variables, and anemia response. *American Journal of Hematology* 2009;84(8):524–526.