

Metabolismo del Hierro (Fe), introducción a las anemias microcíticas hereditarias IRIDA

Leonardo Feldman

*Jefe Programa de Trasplante de Medula Osea
Fundación Favalaro
Prof. UNICEN Bs. As., Argentina*



CONFERENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 13 N° 3: 104-106
Septiembre-Diciembre 2009

En el organismo el Fe actúa en forma paradójica, es esencial para la vida y al mismo tiempo potencialmente tóxico. Asegura el transporte de O_2 y es catalizador de reacciones involucradas en la transferencia de electrones, fijación de Nitrógeno y la síntesis de ADN. Por otro lado, la toxicidad se debe a su capacidad para reaccionar con O_2 produciendo especies reactivas con capacidad oxidativa. En solución se encuentra en dos estados de oxidación: Fe II y Fe III, es pobremente soluble a Ph fisiológico especialmente en su forma oxidada. El contenido total de un adulto es aproximadamente de 4-5 g la mayoría asociado a hemoglobina (Hb) en los GR circulantes (2.5 gr). Este es reciclado luego de la fagocitosis y catabolismo de los glóbulos rojos (GR) senescentes por los macrófagos y representa 25-30 mg por día, que es el requerimiento diario para la eritropoyesis. La absorción intestinal se produce en los enterocitos maduros en la región superior de las vellosidades duodenales (1-2 mg por día). La absorción se puede incrementar en casos de deficiencia, hemólisis y hemorragias.

Adquisición de Fe por las células: El Fe circula unido a la Transferrina (TF) sintetizada y excretada por el hígado. La misma tiene dos sitios de alta afinidad para la unión con Fe III y requiere la presencia de ión Carbonato o Bicarbonato. Normalmente la saturación es del 30%, cuando la capacidad de unión de TF se satura, el Fe libre (NTBI) penetra en las células por difusión pasiva facilitada o un mecanismo de transporte y produce daño celular. La internalización del complejo TF-Fe requiere de receptores específicos de membrana. Existen dos genes diferentes que codifican para los receptores de TF (TFR1 y TFR2), la expresión del gen TFR2 está limitada principalmente al hígado y la afinidad de TF por TFR2 es unas 30 veces menor. Mutaciones de este gen son responsables de la Hemacromatosis Hereditaria (HH) no relacionada al gen de la hemocromatosis HFE sugiriendo que este receptor puede contribuir a las se-

ñales entre los depósitos de Fe y el duodeno. Los precursores eritroides pueden expresar hasta millones de moléculas de TFR1, el complejo TFR-Fe es internalizado por endocitosis en el medio ácido del endosoma, el Fe III es liberado y reducido a Fe II por Steap 3 (Fe-rrireductasa) y transferido al citosol por DMT 1 (Divalent Metal Transporter 1). Es un co-transportador de Fe II y protones del que existen varias isoformas, una en el enterocito y es la ruta para la absorción de Fe II de la dieta, otra está presente en todos los tejidos y corresponde al transportador endosomal de Fe. Se han descrito casos de mutaciones homocigotas de DMT 1 con anemia microcítica hipocrómica neonatal severa con sobrecarga de Fe hepático.

Reciclado de Fe por los macrófagos: Tiene lugar principalmente en el bazo, médula ósea y en menor medida en las células de Küpffer. La membrana del GR se modifica durante el envejecimiento, exteriorización de fosfatidilserina y reconocimiento de su receptor CD36, lipoperoxidación, pérdida de Ac. siálico y formación de neo antígenos así como modificaciones de la Banda 3. Esta es una señal para que los macrófagos eliminen los GR internalizándolos por fagocitosis, formando de un fagosoma con reclutamiento del retículo endoplasmático (RE), degradando los componentes del GR a través de la acción de un complejo enzimático anclado en la membrana del RE que contiene: NADPH-citocromo C reductasa, Hem Oxigenasa 1 (HO 1) y biliverdina reductasa. El catabolismo produce CO, Fe y Bilirrubina. El Fe liberado regresa al plasma o se deposita en el macrófago asociado a la molécula de Ferritina. El egreso del Fe es controlado por la Ferroportina un exportador (probablemente único) de Fe II de membrana, expresado abundantemente en macrófagos, enterocitos y placenta. Se han descrito varias mutaciones en la forma autosómica dominante de HH (enfermedad de ferroportina) "Ferritina elevada con Saturación de TF

normal". Las mutaciones afectan la capacidad de transporte o de responder a señales sistémicas como la de Hefcidina. El Fe II transportado al plasma es oxidado por la Ceruloplasmina (Ferroxidasa), luego el Fe III se une nuevamente a TF (Pacientes con aceruloplasminemia desarrollan sobrecarga de Fe, diabetes, degeneración de la retina y síntomas neurológicos).

Absorción intestinal: Es limitada al duodeno, en los enterocitos maduros en la región apical de las vellosidades, transferido al lado baso-lateral y exportado al plasma, parte puede ser retenido asociado a ferritina y eliminado por exfoliación celular. La dieta normal en occidente contiene aproximadamente 13-18 mg de Fe de los que solo 1-2 mg serán absorbidos.

Los mecanismos moleculares de absorción de Fe: El primer paso consiste en la reducción de Fe III a Fe II catalizado por Dcyt b, reductasa unida a la membrana de la flia: citocromo b 561. Su expresión es inducida por deficiencia de Fe. El Fe II es transportado a través de la membrana del enterocito por DMT 1 cuya síntesis es también inducida por la deficiencia de Fe. El Fe del Hem representa un significativo aporte por su mayor facilidad en la absorción la que depende de un transportador. Hem Carrier Protein-HCP-1. Luego de ser catabolizado por una Hemo-Oxigenasa 1 el Fe se combina con el pool de Fe introducido por DMT 1 y es liberado al plasma vía Ferroportina. Antes de unirse a la TF es oxidado a Fe III por la proteína de membrana Hephæstin (50% análoga a ceruloplasmina) de la familia de Multicobaloxidasas.

Homeostasis intracelular: Las proteínas implicadas en el transporte, depósito y utilización del Fe son controladas a nivel pos transcripcional por el Fe intracelular y dependen de la interacción entre proteínas intracitoplasmáticas denominadas "Iron Regulatory Proteins" (IRPs) que son censores del Fe y "Iron Responsive Elements" (IREs). Un IRE esta presente en la región 5' del ARNm que codifica para H y L Ferritina, Ferroportina y Acido delta aminolevulínico sintetasa (ALAs). Uno o más IREs también se hallan en la región 3' del ARNm que codifica para proteínas implicadas en el transporte del Fe (TFR 1/DMT 1). Hay dos formas moleculares de IRP (IRP 1 y 2) las cuales tienen alta afinidad por IREs. El ingreso de Fe a la célula induce cambios conformacionales en IRP 1 por adquisición de un "Iron Sulphur Cluster" (4Fe-4S) o produce oxidación de IRP 2 seguido por su degradación por proteosoma. El reconocimiento de un IRE por una molécula de IRP induce represión de ferritina y síntesis de ALAs previniendo la formación del complejo de iniciación y estabiliza el ARNm de TFR1 protegiéndolo de endonucleasas. Existen IREs en ferroportina y DMT1. La regulación postranscripcional del Fe permite a las células adap-

tar su capacidad modulando la estabilidad del Tfr1 y la translación de ferritina.

Rol de la Hefcidina: No existe un mecanismo por el cual el organismo pueda eliminar el Fe absorbido en exceso. La regulación de la absorción ha experimentado un notable progreso con la identificación de los genes responsables de la HH HFE, TFR2, Hemojuvelinas (HjV) y el descubrimiento de la hepcidina. En el 2001 fue aislada y purificada como un nuevo péptido anti-microbiano. La hepcidina reduce la cantidad de Fe circulante previniendo su salida de las células, especialmente enterocitos y macrófagos. Para ello se une a la ferroportina induciendo su internalización y degradación. En ausencia de hepcidina aumenta la absorción de Fe y se incrementa el eflujo de éste desde los macrófagos, llevando a una sobrecarga parenquimatosa de Fe. La hepcidina se sintetiza principalmente en el hígado, células mieloides y esplenocitos, es regulada en respuesta a los depósitos de Fe y por procesos inflamatorios. Altos niveles de hepcidina urinaria se detectaron en pacientes con cuadro típico de anemia de los trastornos crónicos. Las citoquinas proinflamatorias juegan un rol central en la inducción del gen de la hepcidina, la IL6 la estimula con la concomitante reducción del Fe sérico. Otras citoquinas: IL1, TNF α pueden estimular la síntesis pero dependiendo de su habilidad de estimular secundariamente la liberación de IL6. Los síntomas característicos de la anemia de la inflamación: reducción del Fe sérico, retención de Fe en los macrófagos y bloqueo de absorción intestinal son compatibles con el incremento en la producción de hepcidina. La sobrecarga de Fe induce aumento de la síntesis, esta respuesta limita el exceso de Fe que puede causar lesiones tisulares, contrariamente la deficiencia de Fe produce reducción en la síntesis lo que asegura una mayor disponibilidad de Fe para la eritropoyesis. La anemia e hipoxia también inhiben la síntesis; si bien los mecanismos moleculares permanecen desconocidos, la anemia podría estar regulando la hepcidina a través de la hipoxia tisular mediante la estimulación del factor inducido por hipoxia (HiF) o indirectamente por disminución de la saturación de TF. Sin embargo, paradójicamente, en estados diseritropoyéticos como la Talasemia, independientemente de las transfusiones, la síntesis está reprimida a pesar de la sobrecarga de Fe; se ha propuesto que un miembro de la superfamilia de "Transforming growth factor β " (Factor de diferenciación) GDF15 que se encuentra elevado en Talasemia podría ser el causante de la inhibición de la expresión de hepcidina. El mecanismo de regulación del gen de hepcidina por el Fe no ha sido todavía completamente elucidado, se ha sugerido que los niveles de TF di férrica en circulación "avisan" las deman-

da de Fe corporal al hígado regulando el gen de la hepcidina, otros sugieren que tres proteínas HFE, TFR2, y Hemojuvelina (HjV) tienen gran importancia. Además, podrían intervenir en la síntesis regulada por Fe el mecanismo de señales de "Bone Morphogenetic Protein" BMP: incrementado por sobrecarga y suprimido por deficiencia de Fe actuando en forma inversa con la hepcidina, si aumenta la liberación de BMP interfiere la producción de hepcidina.

Otro regulador identificado recientemente es la Matriptasa 2. Es una serino proteasa de transmembrana codificada por el gen *TMPRSS3* que podría ser un inhibidor fisiológico de la producción, la mutación del gen lleva a una deficiencia familiar de Fe. Existen hallazgos que sugieren la participación de un complejo: HjV, TFR1, TFR2, HFE, BMP I y II (que se encuentra en la superficie celular) en la síntesis de hepcidina. La HjV, que pertenece a la familia de "moléculas repulsivas de guías" (repulsive guidance molecules), se expresa en el sistema nervioso, está unida a la membrana por un glicosilfosfo-inositido (GPI) y puede estar en una forma soluble. Regula la síntesis de hepcidina por interacción con un receptor; la forma soluble compite con el receptor e induce la represión de la síntesis. También actúa como BMP co receptor, para regular la expresión de hepcidina.

CONCLUSIÓN

En pocos años el conocimiento del metabolismo del Fe ha evolucionado y se complejizó significa-

tivamente, desde un modelo basado solo en un mecanismo de transporte (TF) y una forma de depósito (Ferritina) a una intrincada maquinaria proteica producida por células con funciones especializadas en la adquisición y transporte de Fe. La identificación de un Antígeno de histocompatibilidad HLA-clase I (HFE) y un péptido antimicrobiano (hepcidina) como el mayor regulador del metabolismo del Fe, así como el descubrimiento de varias enzimas con acción de oxidación y reducción o de transporte de cationes divalentes, han transformado al Fe en un fascinante tema de estudio. Se han identificado nuevos desórdenes genéticos tanto para anemias hipocrómicas hereditarias, así como para sobrecarga de Fe, este se ha convertido en un factor fundamental para entender condiciones patológicas como la anemia de los procesos crónicos, infecciones, enfermedades cardiovasculares, diabetes, insuficiencia renal y enfermedades neurodegenerativas. Dos elementos parecen centrales para mantener la homeostasis del Fe: El hígado que a través de las señales de los depósitos de Fe y la actividad eritropoyética de la médula ósea regula la liberación de hepcidina que aparece como el actor central. Es necesario un método realizable y sensible para el dosaje de hepcidina para diagnóstico y seguimiento de los desórdenes del metabolismo del Fe. Finalmente, la aplicación terapéutica de esta hormona, de agonistas o antagonistas de esta, puede ser un avance significativo en el tratamiento futuro de las sobrecargas de Fe y la anemia de los procesos crónicos.