

Revisión

Hierro e infección fúngica invasiva

Florencio Álvarez^a, Mario Fernández-Ruiz^b y José María Aguado^{b,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Universidad Complutense, Madrid, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Universidad Complutense, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de agosto de 2012

Aceptado el 30 de abril de 2013

On-line el 14 de mayo de 2013

Palabras clave:

Mucormicosis
Aspergilosis
Quelantes del hierro
Deferoxamina
Deferasirox
Deferiprona

Keywords:

Mucormycosis
Aspergillosis
Iron chelators
Deferoxamine
Deferasirox
Deferiprone

R E S U M E N

El hierro es un elemento esencial para el crecimiento y la virulencia de la mayoría de los microorganismos. Dentro de los mecanismos de inmunidad innata (o nutricional) los mamíferos han desarrollado diversas estrategias para su transporte y almacenamiento, limitando así la disponibilidad de hierro libre en el medio. Para poder sobrevivir en este entorno hostil los hongos potencialmente patógenos disponen de mecanismos específicos para la captación del hierro, entre los que destaca la síntesis de sideróforos, moléculas solubles de bajo peso molecular con elevada capacidad de quelación. La sobrecarga férrica y el consiguiente aumento de la concentración de hierro libre son factores de riesgo para el desarrollo de infección fúngica invasiva (IFI) por Mucorales y *Aspergillus*. Por tanto, la reducción del hierro libre circulante mediante el uso de quelantes constituye un abordaje terapéutico atractivo. El primer quelante del hierro autorizado (deferoxamina) se reveló, paradójicamente, como un factor de riesgo para el desarrollo de IFI al actuar como un xenosideróforo para los Mucorales. Por el contrario, los quelantes orales de nueva generación (deferiprona y deferasirox) han demostrado inhibir el crecimiento fúngico in vitro y en modelos animales. La presente revisión analiza el papel del metabolismo férrico en la patogenia de la IFI, así como los datos preclínicos disponibles y la, hasta la fecha, limitada experiencia clínica que respalda el empleo de los nuevos quelantes del hierro en el tratamiento de la mucormicosis y de la aspergilosis invasiva.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Iron and invasive fungal infection

A B S T R A C T

Iron is an essential factor for both the growth and virulence of most of microorganisms. As a part of the innate (or nutritional) immune system, mammals have developed different mechanisms to store and transport this element in order to limit free iron bioavailability. To survive in this hostile environment, pathogenic fungi have specific uptake systems for host iron sources, one of the most important of which is based on the synthesis of siderophores-soluble, low-molecular-mass, high-affinity iron chelators. The increase in free iron that results from iron-overload conditions is a well-established risk factor for invasive fungal infection (IFI) such as mucormycosis or aspergillosis. Therefore, iron chelation may be an appealing therapeutic option for these infections. Nevertheless, deferoxamine –the first approved iron chelator– paradoxically increases the incidence of IFI, as it serves as a xeno-siderophore to Mucorales. On the contrary, the new oral iron chelators (deferiprone and deferasirox) have shown to exert a deleterious effect on fungal growth both in vitro and in animal models. The present review focuses on the role of iron metabolism in the pathogenesis of IFI and summarises the preclinical data, as well as the limited clinical experience so far, in the use of new iron chelators as treatment for mucormycosis and invasive aspergillosis.

© 2012 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El hierro se encuentra en la naturaleza en dos formas iónicas: ferrosa (Fe^{2+}) y férrica (Fe^{3+}). Gracias a su capacidad de cesión y captación de electrones constituye un cofactor esencial en numerosas reacciones intracelulares de oxidación-reducción, incluyendo la cadena de respiración mitocondrial, el metabolismo de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaguadog@medynet.com (J.M. Aguado).

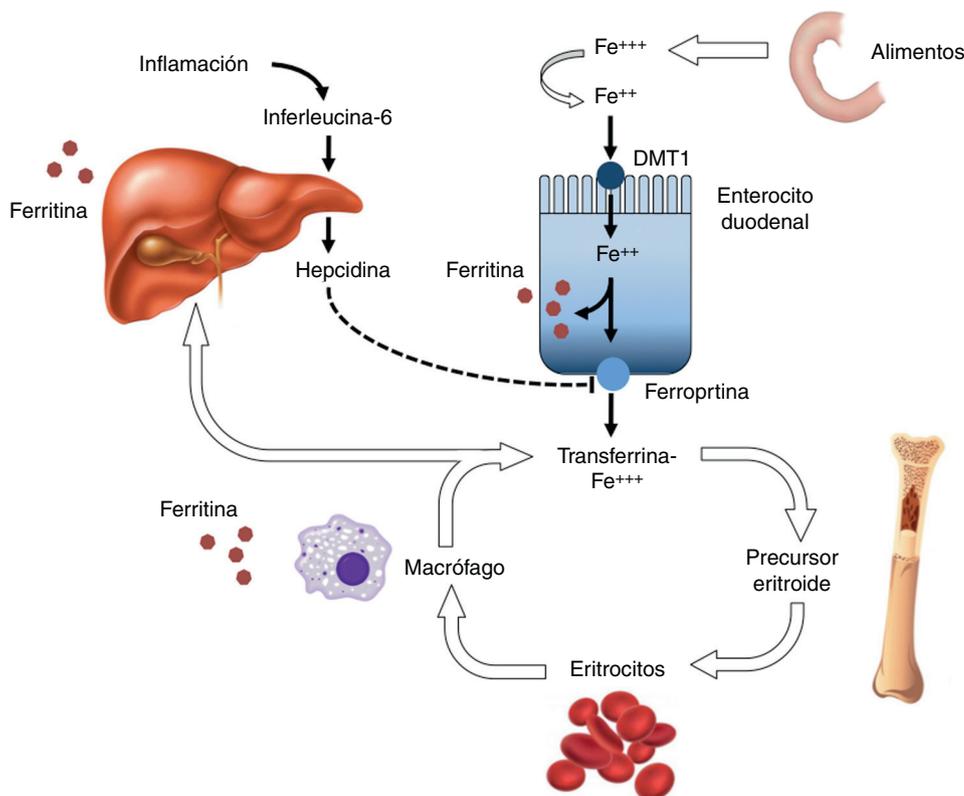


Figura 1. Ciclo biológico del hierro. Los enterocitos duodenales absorben aproximadamente 1-2 mg diarios del hierro de los alimentos a través de un sistema formado por 2 transportadores distintos: uno importador, situado en la membrana apical (*divalent metal transporter 1* [DMT1]), y otro exportador, situado en la basolateral (ferroportina). El hierro circula unido a la transferrina sérica y es suministrado a los precusores eritroides (hierro en forma hemo), o bien es reciclado y almacenado en el sistema reticuloendotelial y en el hígado en forma de ferritina (hierro no hemo). La entrada del hierro en la circulación es controlada por la hormona hepcidina, sintetizada en el hígado, que induce la internalización y degradación lisosómica de la ferroportina de los enterocitos. Entre otros estímulos, los estados inflamatorios inducen la síntesis de hepcidina a través de la interleucina 6.

los aminoácidos o la síntesis de ácidos nucleicos. El organismo de un adulto sano posee aproximadamente 40-50 mg/Kg de este elemento, en su mayor parte integrado en el grupo hemo de la hemoglobina (65%) y la mioglobina (10%), o como grupo prostético de diversas enzimas (peroxidasa, catalasa o citocromos). El 20% restante se almacena en forma de depósito (ferritina y hemosiderina), en tanto que menos del 1% del hierro corporal total es transportado en el suero unido a la transferrina, o bien excretado en la leche materna y otros fluidos asociado a la lactoferrina (constituyendo, en conjunto, el hierro circulante)⁷⁴. El ser humano carece de mecanismos eficaces para la eliminación del exceso de hierro. Las pérdidas diarias (por vía fecal, biliar o urinaria, a través de la mucosa intestinal o mediante descamación cutánea) no superan los 0,02 mg/Kg en varones adultos, si bien las mujeres en edad fértil están expuestas a una depleción adicional por pérdidas menstruales¹². Un elemento clave en esta homeostasis es la hormona hepcidina, un reactante de fase aguda de tipo 2 que ejerce su acción sobre un transportador presente en la membrana basolateral del enterocito denominado ferroportina. La hepcidina induce la internalización y la degradación lisosómica de dicho transportador, impidiendo el paso del hierro de los alimentos desde el enterocito duodenal a la sangre y, en último término, reduciendo la sideremia y la disponibilidad de hierro libre. La síntesis hepática de hepcidina se ve inducida en los estados de inflamación aguda e infección a través de la interleucina 6³⁰ (fig. 1). Adicionalmente, en el curso de la reacción inflamatoria también tiene lugar un incremento en la síntesis de ferritina en el hígado y de lactoferrina por parte de los leucocitos polimorfonucleares con el objetivo común de privar a los microorganismos del oligoelemento^{14,51}. Las concentraciones molares de hierro iónico

libre en condiciones fisiológicas son extremadamente reducidas (del orden de 10^{-18}). Así, la escasa disponibilidad de hierro libre en el medio supone un factor limitante para el crecimiento de los microorganismos patógenos y constituye un mecanismo de inmunidad innata (o nutricional) muy preservado a nivel evolutivo en los mamíferos^{14,51,74}.

Los estados patológicos de sobrecarga férrica modifican esta delicada homeostasis y aumentan la disponibilidad de hierro libre en el organismo, favoreciendo el desarrollo de determinadas infecciones. Por ejemplo, está bien documentada la mayor susceptibilidad de los pacientes con hemocromatosis hereditaria (HH) a la bacteriemia por *Vibrio vulnificus*, microorganismo que carece de mecanismos propios para la captación eficaz del hierro⁷. En la etiopatogenia de las complicaciones infecciosas propias de la HH parece jugar un papel crucial la desregulación del eje ferroportina-hepcidina antes descrito. Los tipos I, II y III de la HH cursan con niveles anormalmente bajos de hepcidina, mientras que el tipo IV presenta una mutación en la ferroportina de los enterocitos que induce una pérdida de la regulación inhibitoria de la hepcidina, con el consiguiente exceso en el transporte de hierro desde el duodeno^{30,49}. La hepcidina, de hecho, fue originalmente caracterizada como un péptido con funciones antimicrobianas y ha demostrado actividad antifúngica frente a *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus niger*⁶⁵.

Hace ya décadas que se comprobó que los pacientes con leucemia mieloide aguda y valores elevados de sideremia presentan una mayor incidencia de infecciones por *C. albicans*¹⁹. Otras condiciones que aumentan la disponibilidad de hierro libre, como los tratamientos quimioterápicos⁵⁰, la cetoacidosis diabética⁵ o la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3418722>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3418722>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)