



Revisión

Estado actual del metabolismo del hierro: implicaciones clínicas y terapéuticas



Susana Conde Diez^a, Ricardo de las Cuevas Allende^b y Eulogio Conde García^{c,*}

^a Medicina de Familia, Servicio Cántabro de Salud, Santander (Cantabria), España

^b Medicina de Familia, Servicio Cántabro de Salud, Centro de Salud Bajo Asón, Ampuero (Cantabria), España

^c Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de septiembre de 2016

Aceptado el 26 de octubre de 2016

On-line el 7 de enero de 2017

Palabras clave:

Metabolismo del hierro

Hepcidina

Ferroportina

Agonistas de la hepcidina

Antagonistas de la hepcidina

R E S U M E N

La hepcidina es el principal regulador del metabolismo del hierro y el factor patogénico más importante en sus trastornos. La deficiencia de hepcidina provoca sobrecarga de hierro, mientras que su exceso da lugar o contribuye al desarrollo de anemias por déficit o restricción de hierro en las enfermedades crónicas. Conocemos los mecanismos implicados en la síntesis de hepcidina y, en condiciones fisiológicas, hay un equilibrio entre las señales activadoras e inhibitoras que regulan su síntesis. Las primeras incluyen las relacionadas con la concentración plasmática de hierro y con las enfermedades inflamatorias. Las señales inhibitoras más importantes están relacionadas con la eritropoyesis activa y con la matriptasa-2. Conocer cómo se sintetiza la hepcidina ha servido para diseñar nuevos tratamientos farmacológicos cuya diana principal es la hepcidina. En un futuro próximo, se dispondrá de tratamientos eficaces dirigidos a corregir el defecto de muchos de los trastornos del metabolismo del hierro.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Current status of iron metabolism: Clinical and therapeutic implications

A B S T R A C T

Hepcidin is the main regulator of iron metabolism and a pathogenic factor in iron disorders. Hepcidin deficiency causes iron overload, whereas hepcidin excess causes or contributes to the development of iron-restricted anaemia in chronic inflammatory diseases. We know the mechanisms involved in the synthesis of hepcidin and, under physiological conditions, there is a balance between activating signals and inhibitory signals that regulate its synthesis. The former include those related to plasmatic iron level and also those related to chronic inflammatory diseases. The most important inhibitory signals are related to active erythropoiesis and to matriptase-2. Knowing how hepcidin is synthesised has helped design new pharmacological treatments whose main target is the hepcidin. In the near future, there will be effective treatments aimed at correcting the defect of many of these iron metabolism disorders.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Iron metabolism

Hepcidin

Ferroportin

Hepcidin agonists

Hepcidin antagonists

Introducción

El hierro es un nutriente esencial del organismo que juega un papel central en el metabolismo energético celular, en la respiración anaeróbica, en la síntesis de la hemoglobina y en la síntesis de nucleótidos, pero también interviene en otros muchos procesos del metabolismo exudativo y en la respuesta inmune celular¹.

En el adulto, la cantidad total de hierro del organismo es de 3–4 g, de los que el 65% está en la hemoglobina, el 25% en los órganos de depósito (hígado, macrófagos del sistema retículo endotelial y médula ósea) y el 10% restante en la mioglobina, citocromos, peroxidasa y catalasas². Cada día se absorben 1–2 mg/d de hierro de la dieta, que es la misma cantidad que se pierde a diario, pero se debe destacar que el organismo no dispone de un mecanismo activo de excreción de hierro, por lo que el control de la absorción duodenal juega un papel crítico en la homeostasis del hierro³. El hierro plasmático circula unido a la transferrina y es el resultado del hierro que se absorbe y del que proviene de los órganos

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: euconde@humv.es, condee@unican.es (E. Conde García).

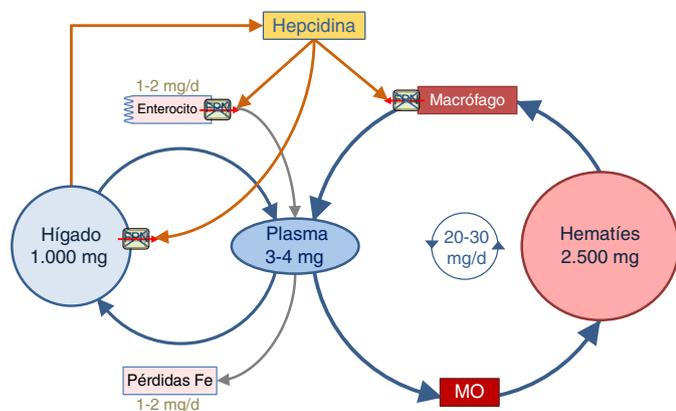


Figura 1. Homeostasis del hierro corporal. La interacción de la hepcidina con la ferroportina (FPN) controla el principal flujo de hierro en el plasma.

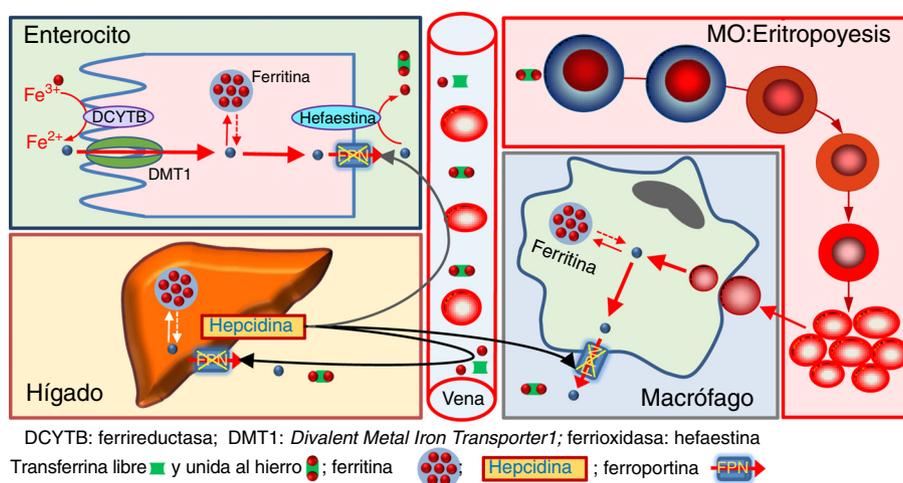
de depósito, que lo liberan al plasma a través de la ferroportina¹⁻³. Su acumulación da lugar a una sobrecarga férrica que es tóxica y puede dañar los tejidos y ocasionar la muerte celular por formación de radicales libres y peroxidación lipídica. Por esta razón, el hierro circulante nunca se encuentra en forma libre, siempre está unido a otras moléculas, principalmente la transferrina, pero cuando las concentraciones de hierro plasmático son elevadas y la transferrina está saturada, el exceso de hierro se une a otras moléculas plasmáticas de bajo peso molecular tales como el citrato, el acetato y la albúmina².

El hierro del organismo sigue un ciclo que consiste en la absorción duodenal, distribución a través del plasma unido a la transferrina y transferencia a las células a través del receptor de la transferrina, localizado en la membrana citoplasmática, para usarlo en los diferentes procesos metabólicos o almacenarlo en los órganos de depósito¹⁻³. Cuando los hematíes envejecen son destruidos en los macrófagos, principalmente en el del bazo, y el hierro es reutilizado tras su paso por el plasma (fig. 1). Los alimentos contienen hierro en forma férrica que, tras ser reducido a la forma ferrosa,

es absorbido por los enterocitos duodenales y posteriormente liberado al plasma a través de la ferroportina (fig. 2).

Regulación de la homeostasis del hierro. El eje hepcidina-ferroportina

La hepcidina es la hormona principal que regula el metabolismo del hierro. Se sintetiza en el hígado y su misión principal es controlar la llegada del hierro al plasma desde los alimentos, a través de los enterocitos, de los macrófagos, que contienen el hierro proveniente del reciclaje de los hematíes senescentes, y el que se libera de los depósitos (fig. 2). La ferroportina es la responsable de la salida del hierro desde los enterocitos, macrófagos y hepatocitos al plasma. La hepcidina se une a la ferroportina para su destrucción por endocitosis en los lisosomas de la célula dando lugar, por una parte, a una hiposideremia por disminución del hierro transferido al plasma y, por otra, a la acumulación del hierro en forma de ferritina en los enterocitos, macrófagos y hepatocitos¹⁻³. El control de la homeostasis del hierro por la hepcidina representa un sistema clásico de regulación endocrina; en palabras de Ganz, la relación de la hepcidina con el hierro es similar a la de la insulina con la glucosa⁴. La hepcidina es, por tanto, el principal regulador del hierro y juega un papel fundamental en todas sus alteraciones, tanto por defecto como por exceso. El déficit de hepcidina causa sobrecarga de hierro, mientras que su exceso favorece el secuestro de hierro en el hígado y en los macrófagos y contribuye al desarrollo de las anemias por déficit de hierro o por su mala utilización en la anemia de las enfermedades crónicas⁵. En estos casos se produce una anemia ferropénica funcional, ya que las reservas de hierro no están disponibles para la eritropoyesis^{5,6}. La elevación de hepcidina también tiene lugar en los procesos inflamatorios crónicos por el aumento de IL6, lo que representa, además, un mecanismo de defensa del huésped contra las infecciones porque limita la disponibilidad de hierro extracelular a los microorganismos⁵. La producción de hepcidina está regulada negativamente por la eritropoyesis a través de mediadores que impiden su producción cuando se necesita hierro para la síntesis de hemoglobina⁵. La hepcidina es un reactante de fase aguda que responde a una gran variedad de mediadores y señales



DCYTB: ferrirreductasa; DMT1: Divalent Metal Iron Transporter1; ferrioxidasa: hefaestina
Transferrina libre ■ y unida al hierro ■■; ferritina ■■■; hepcidina ■■■■; ferroportina ■■■■■

Figura 2. El hierro de la dieta es absorbido en los enterocitos duodenales. El hierro no hemínico se presenta fundamentalmente en el estado férrico (Fe^{3+}) en el intestino y es reducido a hierro ferroso (Fe^{2+}) por la acción de ferrirreductasas, especialmente la citocromo b duodenal (DCYTB). El hierro ferroso pasa a través de los enterocitos duodenales del transportador de metales divalentes tipo 1 (DMT1). Una vez en el enterocito, el hierro ferroso puede ser almacenado en él en forma de ferritina o puede ser liberado a la circulación sanguínea a través de la ferroportina (FPN). El hierro ferroso es oxidado por una ferrioxidasa identificada como hefaestina que, pasado a hierro férrico, se une a la transferrina y así circula en el plasma. Por otro lado, los eritrocitos senescentes son fagocitados por los macrófagos, principalmente en el bazo, pero también en el hígado y en la médula ósea (MO). Durante la eritropoyesis, los eritroblastos captan el hierro para la síntesis de hemoglobina desde la transferrina a través de los receptores de la transferrina. El hierro sobrante se almacena en el hígado y en los macrófagos como ferritina, la cual es oxidada a hemosiderina. La hepcidina juega un papel fundamental en la liberación de este hierro de los depósitos en función de los requerimientos (ej.: eritropoyesis incrementada, etc.).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5680647>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5680647>

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