

SECCIÓN ESPECIAL

ROL DE LA HEPCIDINA: EL REGULADOR MAESTRO DEL HIERRO

Introducción

La anemia es el principal problema de salud pública en el mundo, siendo la causa más importante, la deficiencia de hierro; casi todos los grupos etarios son vulnerables a la deficiencia de este nutriente, pero es más prevalente en las edades de 6-24 meses y en la adolescencia. Los programas de salud en el mundo han establecido estrategias para la reducción de anemia, siendo el grupo etario clave los niños menores de tres años.

Estos programas de suplementación con hierro, a pesar de contar con evidencia de que funcionan en condiciones controladas, no muestran efectividad en las intervenciones a gran escala a través de los servicios de salud ⁽¹⁾.

En este contexto se presenta a la hepcidina como el regulador maestro del hierro, un biomarcador para el diagnóstico de la anemia, así mismo se están desarrollando nuevos medicamentos agonistas y antagonistas de la hepcidina para tratar enfermedades nutricionales, inflamatorias, cardíacas y neurológicas principalmente.

El Hierro: elemento más abundante en nuestro planeta.

El hierro es un metal esencial involucrado en el transporte de oxígeno, metabolismo celular, síntesis de ADN, inmunidad innata, crecimiento y desarrollo. El contenido de hierro en hombres y mujeres varía de 35 a 55 mg de Fe / kg corporal peso. La mayoría del hierro en el cuerpo se encuentra en el compartimento eritroide. El eritrocito maduro tiene una vida útil de 120 días, después de lo cual los eritrocitos envejecidos son fagocitados por macrófagos especializados que recicla el hierro. Este reciclaje de hierro proporciona la mayoría de los requerimientos diarios de hierro de 20-25 mg; la mayor parte se usa para la síntesis de hemoglobina en la médula ósea. Por lo general, los adultos pierden entre 1 y 2 mg de Fe / día, principalmente debido a la descamación de las células epiteliales o hemorragia menor, la absorción de hierro de la dieta compensa esta pérdida basal de hierro. La absorción puede multiplicarse varias veces, por ejemplo después de una hemorragia o durante el embarazo. Las reservas de hierro de 400-1000 mg en el hígado del adulto representan otro compartimento importante que es movilizado en tiempos de uso acelerado de hierro. Cuando las pérdidas de hierro superan crónicamente la ingesta de hierro, la deficiencia de hierro se desarrolla ⁽²⁾

Sin embargo, el hierro en exceso es tóxico para células porque cataliza la formación de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en estrés oxidativo que ha sido implicado en la patogenia de numerosas enfermedades, incluyendo cáncer enfermedad cardíaca, diabetes y enfermedades neurodegenerativas. No hay un mecanismo conocido para la eliminación fisiológica del exceso de hierro del cuerpo, por ello el contenido de hierro corporal está estrechamente regulado en el nivel de absorción de la dieta ⁽²⁾.

Metabolismo sistémico del hierro

En el siglo pasado se había llegado a la conclusión de que la homeostasis del hierro en los humanos se controlaba regulando la absorción intestinal. Esto derivó en los siguientes conceptos: la absorción de hierro es un proceso dinámico con retroalimentación autorreguladora; el hierro hemo se absorbe mejor que el hierro no hemo; la absorción de hierro es inhibida por diversos agentes aglutinantes en los alimentos como los fitatos y compuestos fenólicos; la absorción de hierro se mejora mediante la ingestión simultánea de vitamina C; hay competencia por absorción entre hierro y zinc; y que no hay un proceso activo para excretar hierro del cuerpo.

Estos fueron los principios básicos en torno a los cuales la mayoría de intervenciones con hierro fueron diseñadas y la mayoría de las recomendaciones fueron realizadas hasta la actualidad ⁽³⁾.

En el adulto, la producción diaria de más de 200 mil millones de eritrocitos requiere más de 20 mg de hierro elemental. La gran mayoría de este hierro proviene del reciclaje de eritrocitos envejecidos por los macrófagos del sistema reticuloendotelial; solo 1 a 2 mg del suministro diario de hierro se deriva de la absorción intestinal, que en un estado estacionario es suficiente solo para reemplazar la pérdida de hierro por medios insensibles, como el desprendimiento de células epiteliales y el sangrado funcional y disfuncional ⁽⁴⁾.

El hierro procede de diferentes fuentes de alimentos, el hierro de la dieta se absorbe a través de los enterocitos del intestino, después de ser reducido por ferrireductasas apicales, el hierro divalente ingresa a los enterocitos a través del transportador de metal divalente 1 (DMT1). Dentro de los enterocitos el hierro es transportado a través de proteínas de unión de poli- (rC) (PCBP) a los depósitos de hierro (ferritina) y moléculas que usan hierro como cofactor; la Ferroportina (FPN) actúa como el mayor exportador de hierro al exterior de la célula. Luego de salir el hierro se oxida e inmediatamente se une a la transferrina (Tf). El complejo Tf-hierro circula en la sangre y finalmente se une con el receptor de transferrina (TFR1) receptor en las células diana. La disponibilidad de hierro celular es controlado por el regulador de hierro /sistema de proteína (IRE / IRP), que es capaz de controlar la homeostasis de hierro mediante el control de la expresión de importadores y exportadores de hierro celular. En cada etapa del transporte de hierro, el hierro tiende a ser unido con diferentes proteínas, que sirve como un mecanismo protector que no permite el acceso de hierro a patógenos. Además, el hierro es altamente reactivo elemento que podría causar estrés oxidativo en nuestras células, por lo tanto, la modificación química del hierro por reductasas y su transporte realizado a través de vinculantes con diferentes proteínas, como ferritina (intracelularmente) y Tf (extracelularmente) protege los tejidos del daño oxidativo ⁽⁵⁾.

Hepcidina

Aunque muchas vías y mecanismos moleculares están involucrados en la regulación del metabolismo del hierro, actualmente se sabe que estos están coordinados por la hepcidina que actúa como regulador principal de hierro. La hepcidina se descubrió de forma independiente a principios de los años 2000 y se aisló por primera vez de la orina y el plasma en el en base a sus similitudes estructurales con péptidos antimicrobianos. Ganz y colegas en Los Ángeles acuñó el nombre de hepcidina ⁽³⁾

La hepcidina es un péptido de 25 aminoácidos que se produce principalmente en el hígado en respuesta a una variedad de estímulos conocidos por modular las reservas de hierro tisular y la disponibilidad sérica de hierro. Circula en el plasma, se filtra por el riñón, y se acumula en la orina. La presencia de hepcidina en el plasma regula negativamente la salida del hierro de las células, como las células epiteliales intestinales y los macrófagos, que participan en el transporte de hierro a los espacios extracelulares. Por ejemplo, el hierro tomado de la dieta pasa a través de la membrana apical de los enterocitos duodenales, el sitio de absorción intestinal de hierro, y es transportado a través de la membrana basolateral de la célula para ingresar al líquido extracelular dentro de las vellosidades intestinales. De manera similar, los macrófagos reticuloendoteliales engullen glóbulos rojos envejecidos y el hierro recuperado del hemo se transporta al plasma o al líquido extracelular donde puede unirse a la transferrina (Tf), con lo que se convierte en la principal fuente de hierro-Tf disponible para la eritropoyesis ⁽⁴⁾.

El exportador de hierro requerido para la salida de hierro de los enterocitos, macrófagos, así como todas las demás células exportadoras de hierro, incluidos los sincitiotrofoblastos placentarios y los hepatocitos, es la ferroportina 1 (FPN1, SLC40A1, IREG1 o MTP1). FPN1 es una proteína de 12 dominios transmembrana presente en los compartimentos intracelulares, así como en la superficie basolateral de los epitelios y en la superficie de las células no polarizadas. Transporta hierro ferroso (Fe^{2+}), que debe ser oxidado a hierro férrico (Fe^{3+}) por una de varias ferroxidasas que también sirven para estabilizar FPN1, antes de que el hierro pueda unirse a Tf. FPN1 es notable en la medida en que no solo es el efector de la exportación de hierro celular, sino también el receptor de hepcidina, su regulador primario. La hepcidina se une a FPN1 presente en la superficie celular, induce la fosforilación de aminoácidos localizados en un bucle intracelular de FPN1, desencadena la internalización del complejo hepcidina-FPN1, y lleva a la degradación lisosómica de ambas proteínas. En consonancia con este mecanismo, la deficiencia de hepcidina conduce a la persistencia de FPN1 en la membrana celular y la sobrecarga de hierro, mientras que la administración de hepcidina sintética conduce a una disminución rápida y sostenida del hierro sérico, debido a la internalización de ferroportina expresada por macrófagos, así como a la inhibición de la absorción intestinal de hierro. Por lo tanto, la expresión de hepcidina restringe la absorción de hierro y la liberación de hierro de los macrófagos, produciéndose depósitos reducidos de hierro corporal y limitando el hierro disponible para la eritropoyesis ⁽⁴⁾.

La hepcidina es un biomarcador, para la evaluación del estado del hierro. Un estudio reciente menciona que los niveles de hepcidina se convierten en un buen parámetro para la determinación de la capacidad de respuesta a suplementos de hierro oral con 41.3% de sensibilidad, 84.4% de especificidad y 81.6% de predicción positiva. Este parámetro es mejor que los niveles de ferritina y saturación de transferrina en suero ⁽⁶⁾.

Hepcidina: El regulador maestro del hierro

El hierro se requiere para muchos procesos biológicos, pero también es tóxico en exceso; por lo tanto, el equilibrio corporal de hierro se mantiene a través de mecanismos reguladores sofisticados. La absorción de hierro está regulada por la hepcidina, esta controla la liberación de hierro de las células que reciclan o almacenan hierro, regulando así las concentraciones de hierro en plasma. Los reguladores de la hepcidina, y por lo tanto de la homeostasis sistémica del hierro, incluyen concentraciones de hierro en plasma, depósitos de hierro en el cuerpo, infección, inflamación y eritropoyesis ⁽²⁾.

La homeostasis sistémica del hierro está controlada por el eje hepcidina / ferroportina en los sitios de entrada de hierro en la circulación. La liberación de hierro mediada por la ferroportina (FPN) es antagonizada por la hormona hepcidina, también conocida como péptido antimicrobiano hepcidina (HAMP). La importancia del eje HAMP / FPN está ilustrada por enfermedades de sobrecarga de hierro sistémica como hemocromatosis y β -talasemia, donde la producción de hepcidina se ve afectada y en la anemia por enfermedad crónica en donde la producción de hepcidina es inadecuadamente elevada ⁽⁷⁾.

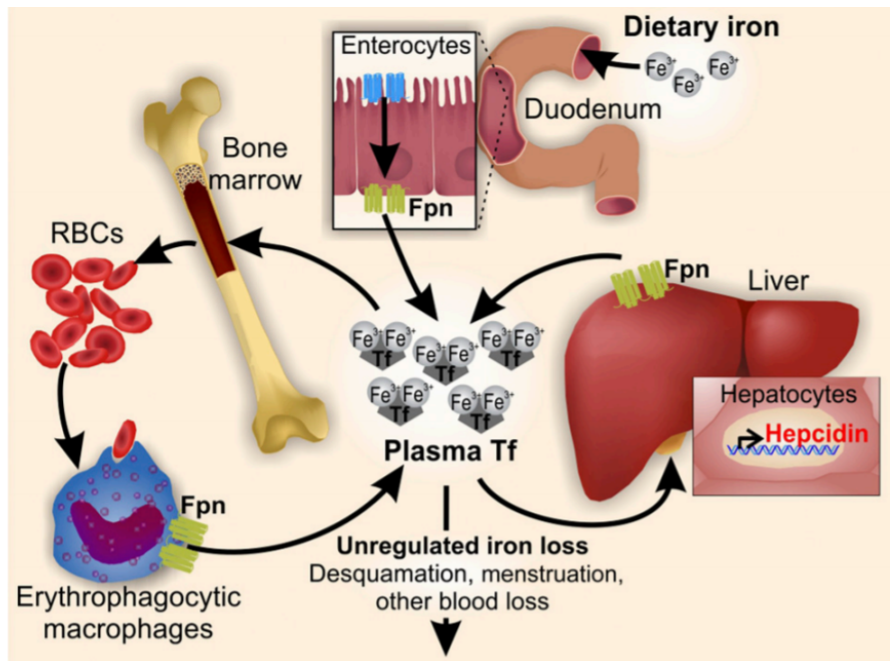


Figura 1. La hepcidina regula las concentraciones del hierro en plasma al degradar a la ferroportina, reduciendo la exportación de hierro en células del duodeno, eritrocitos, macrófagos de reciclaje del bazo y el hígado. La producción de hepcidina por el hígado es la fuente principal de Hepcidina en plasma. Fpn (ferroportina), Tf (transferrina)

La hepcidina es una hormona que se une y causa la degradación de ferroportina, una proteína de exportación de hierro altamente expresada por enterocitos y macrófagos. Altos niveles de hepcidina por lo tanto, inhibe la absorción de hierro en la dieta y el hierro en macrófagos, reduciendo rápidamente el hierro sérico y disminuyendo la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis. La evidencia de la genética en humanos y en animales muestra que la interacción ferroportina-hepcidina es el regulador dominante del equilibrio y distribución de hierro. La regulación de la hepcidina es complejo: la acumulación de hierro induce hepcidina, proporcionando un circuito de retroalimentación negativa para mantener la homeostasis ⁽⁸⁾.

Rol de la hepcidina en los procesos inflamatorios

Existen varias isoformas conocidas de hepcidina, que incluyen hepcidina-20, hepcidina-22 y la hepcidina-25 que tiene la más alta bioactividad y se considera que tiene una fuerte relación con metabolismo del hierro. En el caso de inflamación crónica, hay una sobreproducción de Interleukina -6 que se une a sus receptores en el hígado y se produce hepcidina 25, esta se une a la ferroportina, expresada en hepatocitos y macrófagos reticuloendoteliales, y se inhibe la absorción intestinal de hierro, y la liberación de hierro desde el sistema reticuloendotelial y hepatocitos; Juntos, estos factores resultan en el desarrollo de la anemia. La expresión de la

hepcidina está regulada positivamente por el hierro e inflamación y regulado por la anemia e hipoxia ⁽⁹⁾.

Rol de la hepcidina en la homeostasis cerebral

La hepcidina está emergiendo como un nuevo factor importante en la homeostasis del hierro cerebral. Los estudios sugieren que hay dos fuentes de hepcidina en el cerebro; uno es local y el otro proviene de la circulación. La fuente más importante de hepcidina en el cerebro son las células gliales. El rol de la hepcidina en las funciones cerebrales se ha observado durante la carga neuronal de hierro y la hemorragia cerebral, donde la secreción de abundante hepcidina está relacionada con la severidad del daño cerebral. Este daño se puede revertir bloqueando la secreción sistémica y local de hepcidina. Los estudios aún no han revelado su rol en otras afecciones cerebrales, pero la razón de ser existe, ya que estas condiciones se caracterizan por la sobreexpresión de los factores que estimulan la expresión de hepcidina en el cerebro, como la inflamación, hipoxia y sobrecarga de hierro ⁽⁵⁾.

Rol de la hepcidina en la homeostasis del corazón

Recientemente, se ha demostrado que la ferroportina también se encuentra en los cardiomiocitos, y que su depleción cardíaca conduce a una sobrecarga mortal de hierro cardíaco; el ser humano posee varias proteínas cuyo papel es mantener el equilibrio del hierro, dos proteínas en particular, llamadas hepcidina y ferroportina, son importantes en este proceso. Tanto la hepcidina como la ferroportina también se encuentran en las células del corazón. Otros órganos, como el cerebro, el riñón y la placenta, tienen sus propias formas de hepcidina y ferroportina ⁽⁷⁾.

Conclusiones

En las últimas dos décadas, los avances en biología molecular han revelado los detalles más finos de cómo el hierro es absorbido, transportado y utilizado. De especial relevancia ha sido el descubrimiento de la hepcidina el regulador maestro de hierro.

El descubrimiento de la hepcidina arroja una nueva luz sobre el problema prevalente de micronutrientes; deficiencia de hierro y su anemia consecuente. La hepcidina ejerce el control fino sobre la absorción de hierro y su distribución entre los tejidos.

Estos nuevos conceptos han sembrado las semillas de una nueva era en la biología de la hepcidina, que se basa en la noción que medir y manipular los niveles de hepcidina tendrá, en el futuro, un rol en el diagnóstico y tratamiento de trastornos relacionados con el hierro.

Finalmente, otro desafío para el futuro será probar si los nuevos medicamentos que se están desarrollando para bloquear o imitar la hepcidina del hígado tienen el potencial de tratar no sólo la anemia en los infantes sino las afecciones cardíacas, neurológicas e inflamatorias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pablo Aparco J, Huamán-Espino L. RECOMENDACIONES PARA INTERVENCIONES CON SUPLEMENTOS DE HIERRO: LECCIONES APRENDIDAS EN UN ENSAYO COMUNITARIO EN CUATRO REGIONES DEL PERÚ. *Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Pública* [serial on the Internet]. (2017, Oct).
2. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Advances In Nutrition* [serial on the Internet]. (2017, Jan 1).
3. Prentice A. Clinical Implications of New Insights into Hepcidin-Mediated Regulation of Iron Absorption and Metabolism. *Annals Of Nutrition & Metabolism* [serial on the Internet]. (2017, Dec).
4. Fleming MD. The Regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008; 1:151-158 <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.151>.
5. Vela D. Hepcidin, an emerging and important player in brain iron homeostasis. *Journal Of Translational Medicine* [serial on the Internet]. (2018, Dec 1).
6. Heri SY, Wulandari S. Hepcidin and Matriptase-2 as a potential biomarker for responsiveness to oral iron supplementation in adolescents female with iron deficiency anemia. *Bali Medical Journal (Bali Med J)* 2017, Volume 3, Number 3.
7. Lakhal-Littleton S, Wolna M, Yu Jin C, Christian H, Heather L, Robbins P, et al. An essential cell-autonomous role for hepcidin in cardiac iron homeostasis. *Elife* [serial on the Internet]. (2016, Nov).
8. Wegmüller R, Bah A, Kendall L, Goheen M, Mulwa S, Prentice A, et al. Efficacy and safety of hepcidin-based screen-and-treat approaches using two different doses versus a standard universal approach of iron supplementation in young children in rural Gambia: a double-blind randomised controlled trial. *BMC Pediatrics* [serial on the Internet]. (2016, Dec 1).
9. Suzuki S, Nakano S, Ando S, Matsudaira R, Kanai Y, Takasaki Y, et al. Hepcidin-25 gives an indication of the therapeutic effectiveness of tocilizumab in rheumatoid arthritis – Relationship between disease activity of rheumatoid arthritis and anemia. *Revista Brasileira De Reumatologia (English Edition)* [serial on the Internet]. (2017, Nov 1).