

## Metabolismo do ferro e eritropoiese

---

Janaina Lauxen Negri

*O ferro é um elemento essencial para a vida celular. Ao mesmo tempo apresenta importante toxicidade. Dessa maneira é importante que os níveis desse metal sejam cuidadosamente regulados no organismo humano. Alterações no metabolismo do ferro podem levar tanto à deficiência como ao seu acúmulo. Essa revisão aborda as particularidades no mecanismo de controle que mantém o equilíbrio entre a absorção, distribuição, utilização e estoque. Como a eritropoiese é o principal consumidor do ferro no organismo, aspectos relacionados à sua relação com o metabolismo deste elemento são apontados, demonstrando que estes processos estão intimamente ligados. Dentro do processo de homeostase é abordada a importância do papel da hepcidina na regulação da homeostase do ferro e suas relações com a eritropoiese.*

**Palavras-chave:** *Metabolismo do ferro; eritropoiese; eritropoiese ineficaz; hepcidina*

---

### Introdução

O ferro é um mineral vital para quase todos os organismos. É um metal de transição do bloco d, e, como muitos destes metais, pode assumir vários estados de oxidação. Possui facilidade na doação e recepção de elétrons, o que garante a sua participação em inúmeros mecanismos celulares. Serve como cofator para muitas proteínas e enzimas, participando desta maneira de processos essenciais à homeostase celular, tais como o transporte de oxigênio, o metabolismo energético e a síntese de DNA.<sup>1,2</sup> Nos mamíferos é utilizado principalmente na síntese da hemoglobina nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado.<sup>1</sup> O conteúdo de ferro de um indivíduo adulto é de 3 a 5 gramas, sendo que de 60 a 70% está incorporado na hemoglobina.

Na vida primitiva, com as condições de anaerobiose existentes, predominava a forma reduzida, ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ), a qual era mais facilmente absorvida por ser mais solúvel e com excelente biodisponibilidade. Mais tarde, com a evolução para um meio ambiente aeróbico, o acúmulo de oxigênio oxidou o íon ferroso a íon férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), que é praticamente insolúvel no pH fisiológico. Além disso, a ciclagem de ferro ferroso a férrico na presença de radicais hidroxil e ânions superóxidos, leva à formação de radicais hidroxila (Reação de Fenton). Estes, por sua vez, atacam facilmente membranas e macromoléculas celulares. Sendo assim, apesar da abundância do Ferro na crosta terrestre, a sua aquisição e transporte consistem em um desafio para células e organismos, devido à sua baixa solubilidade e toxicidade elevada.<sup>2-4</sup>

O ferro é essencial à eritropoiese especialmente para a síntese de hemoglobina pelos eritrócitos. Tanto a deficiência como o excesso de ferro causa disfunção celular e do organismo como um todo. A anemia é a manifestação mais relevante da deficiência, enquanto que o excesso de ferro também causa danos ao organismo devido à sua toxicidade. Portanto, a manutenção do equilíbrio no metabolismo do ferro garante que sejam mantidas funções celulares essenciais, ao mesmo tempo em que se evita prováveis danos teciduais decorrentes da toxicidade deste elemento.<sup>1,5</sup>

### Aquisição de ferro

A obtenção de ferro pelo organismo se dá de duas maneiras principais: através da dieta e da reciclagem de hemácias senescentes.<sup>1</sup>

O ferro da dieta apresenta-se de diversas maneiras, sendo tipicamente classificado como ferro heme ou não heme.<sup>6</sup> O ferro heme encontra-se em grande abundância nas carnes, como parte da hemoglobina e da mioglobina. Já o ferro não heme apresenta-se sobre várias formas tanto nos alimentos de origem animal como vegetal. A maior parte encontra-se na forma férrica, que apresenta baixa solubilidade e biodisponibilidade. Contudo, durante o processo de digestão, a forma não heme encontra-se complexada com vários produtos da digestão que podem facilitar ou dificultar a sua absorção. Por exemplo, fitatos e taninos, derivados de plantas, podem sequestrar algumas formas e diminuir consideravelmente sua absorção, enquanto que o ácido ascórbico e compostos derivados das carnes podem aumentar sua absorção.<sup>6</sup>

Apesar de uma dieta normal conter de 13 a 18 mg de ferro, somente de 1 a 2 mg serão absorvidos na forma inorgânica (não heme) ou na forma heme.<sup>1</sup>

A absorção do ferro ocorre no epitélio duodenal superior, o qual apresenta estruturas vilosas que aumentam a superfície de absorção.<sup>3</sup> As propriedades físicas do trato gastrointestinal tais como a área de superfície do intestino, que aumenta em situações de deficiência de ferro, e o pH estomacal, influenciam na absorção de ferro.<sup>6</sup>

A figura 1 ilustra a localização das proteínas envolvidas no processo de absorção do ferro pelos enterócitos. Na

borda em escova, a principal proteína é a transportadora de metal divalente 1 (DMT-1). Esta proteína, composta por 12 segmentos transmembrana, transporta, além do ferro,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  e  $Zn^{2+}$ . Camundongos sem a expressão desta proteína morrem rapidamente após uma severa anemia, comprovando a importância da DMT-1 para a absorção do ferro.<sup>6</sup> A maior parte do ferro não heme proveniente da dieta encontra-se na forma férrica, e precisa, portanto ser reduzido a ferro ferroso, o qual é o substrato para a DMT-1. Este processo é mediado pela redutase citocromo b duodenal ou Dcytb.<sup>3,7</sup> A absorção do ferro heme e da ferritina são menos compreendidas. Existem evidências de que o heme e a ferritina sejam captados por endocitose mediada por receptor, porém foi identificado um receptor de alta afinidade para o heme nos enterócitos.

A proteína transportadora do heme-1 (HCP-1) foi descrita recentemente e localiza-se na membrana apical das células do duodeno. Demonstrou-se que a HCP-1 transporta também o folato, inclusive com maior afinidade do que o heme, por isso questiona-se ainda o seu papel como um transportador bifuncional.<sup>3,6,7</sup>

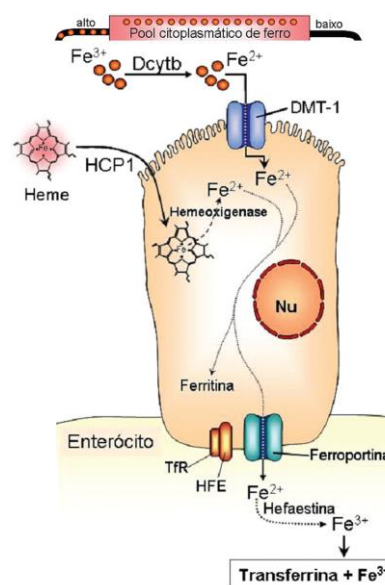


Figura 1. O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferredutase; DMT-1: transportador de metal divalente-1; HCP-1: proteína transportadora do heme-1; NU: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TfR:receptor. receptor. Adaptado de Grotto, 2008.

Após a ligação com a HCP-1, o heme atravessa a membrana plasmática, sendo apresentado, já no citoplasma da

célula, à membrana de vesículas. A regulação da quantidade de HCP-1 presente na borda em escova do enterócito é feita de acordo com o conteúdo de ferro intracelular: no caso de deficiência de ferro, ocorre uma redistribuição desta proteína para a membrana plasmática, enquanto que no caso de excesso de ferro ocorre o inverso, com redistribuição da membrana apical do enterócito para o seu citoplasma. Além desse mecanismo de regulação pós-tradução da proteína, a hipóxia também induz a síntese da HCP-1.<sup>1</sup>

No interior da célula, o heme absorvido é quebrado pela heme oxigenase liberando o ferro férrico o qual passará a fazer parte do pool não heme, sendo armazenado na forma de ferritina ou liberado do enterócito para o sangue.<sup>1,6</sup> Os enterócitos realizam sua função por dois dias e, então, são eliminados no lúmen intestinal. O ferro não exportado dos enterócitos para o plasma, é perdido pela descamação do epitélio intestinal.<sup>8</sup>

A ferroportina, também conhecida como IREG1, é o principal exportador de ferro. Ela está presente em vários tecidos que exportam o ferro para o plasma: na membrana basolateral dos enterócitos duodenais, na membrana dos macrófagos, hepatócitos e células placentárias. Para que o ferro seja exportado do interior dos enterócitos, é necessário ainda que este seja oxidado a  $Fe^{3+}$  uma vez que a transferrina sérica tem grande afinidade pela forma férrica. Essa conversão é realizada pela hephaestina no duodeno, e, pela ceruloplasmina nos demais tecidos do organismo.<sup>1,8</sup> A ferroportina é também o receptor da hepcidina, importante regulador da homeostase do ferro.

Como é possível observar na figura 1, a proteína da hemocromatose (HFE) interage com o receptor da transferrina (TfR). A partir desta interação, detecta o seu grau de saturação e informa ao enterócito da maior ou menor necessidade de absorção do ferro na luz intestinal. A mutação no gene da HFE leva a descontrole da absorção, provocando a hemocromatose, caracterizada pelo acúmulo de ferro no organismo.<sup>1</sup>

Não há uma via regulada de excreção do ferro do organismo, portanto é essencial que a absorção do ferro seja precisamente controlada. Desta maneira, a mucosa intestinal responde a vários fatores, entre eles: mudanças no conteúdo de ferro do organismo, hipóxia tecidual e necessidade de ferro. A absorção é

aumentada na deficiência e reduzida no excesso de ferro.

A segunda maneira pela qual o organismo adquire ferro é a partir da degradação das hemácias senescentes. Durante a seu tempo de vida, que é de aproximadamente 120 dias, as hemácias sofrem danos oxidativos, alterações de proteínas e lipídeos de membrana, perda de ácido siálico e cargas elétricas, queda no gradiente iônico e perda de importantes enzimas tais como algumas quinases. Além disso, ocorre a formação de neoantígenos. Todas essas alterações sinalizam ao macrófago para eliminar essas células. As hemácias são então internalizadas e seus componentes degradados no interior do macrófago.<sup>9</sup> A digestão proteolítica da hemoglobina libera o heme, o qual possivelmente atravessa a membrana do fagolisossoma por difusão ou então por um transportador específico.<sup>10</sup> O catabolismo do heme ocorre na membrana do retículo endoplasmático e é realizado por um complexo enzimático composto por uma NADPH-citocromo redutase, a heme oxigenase (HO1) e a biliverdina redutase, tendo como produtos o CO, ferro e bilirrubina. O ferro liberado pode ser estocado no próprio macrófago dentro das moléculas de ferritina, ou ser exportado pela ferroportina.<sup>3</sup> Para ser transportado pela transferrina, o ferro precisa ser oxidado e esse processo é realizado pela ceruloplasmina.

A maior parte do ferro que entra na circulação diariamente provém da reciclagem pelos macrófagos. Em circunstâncias normais, a absorção intestinal de ferro é responsável apenas por uma pequena fração do ferro total no plasma.<sup>11</sup>

### **Transporte e captação de ferro pelas células**

A transferrina é a principal proteína de transporte do ferro. É uma glicoproteína de 75-80 kDa sintetizada e secretada pelo fígado. A ligação do ferro à transferrina possibilita o aumento da sua solubilidade e atenua sua reatividade garantindo o transporte seguro e liberação para as células.<sup>1,8</sup> A afinidade da molécula de transferrina pelo ferro é extremamente alta no pH fisiológico, de maneira que quase todo o ferro não heme na circulação está ligado à transferrina. Entretanto, em situações de excesso de ferro, quando a capacidade de ligação da transferrina está saturada, o ferro não ligado à transferrina

(NTBI) aparece no plasma. O NTBI corresponde às outras formas de ferro no plasma que se ligam a outros ligantes que não a transferrina. Esta forma é bastante reativa e pode participar de reações de Fenton, sendo considerado um marcador de toxicidade do ferro.<sup>8</sup>

A captação do complexo ferro-transferrina pelas células acontece por meio de um receptor específico, o receptor de transferrina. Após a interação transferrina-receptor de transferrina tem início a captação de ferro pelas células. A bomba de prótons da membrana do endossoma acidifica o conteúdo levando a uma alteração conformacional da transferrina e do seu receptor o que culmina com a liberação do ferro. O ferro<sup>3+</sup> é reduzido pela ferredoxina STEAP3 e transportado através da membrana do endossoma ao citoplasma pela DMT1. O complexo apotransferrina e TfR1 retorna à membrana plasmática, sendo que o pH neutro facilita a dissociação da Tf do TfR1. A apotransferrina é liberada para ser recarregada com ferro, completando o ciclo da transferrina. Durante seu tempo de vida, a transferrina realiza em torno de 100-200 ciclos de transporte do ferro.<sup>8</sup>

Um produto da clivagem do TfR tecidual circula no plasma na forma solúvel, o sTfR. Está bem estabelecida a correlação direta entre a quantidade de sTfR circulante e a TfR celular. A forma solúvel do receptor que circula no plasma reflete a massa de TfR celular, 80% dela nas células da linhagem eritrocítica da medula óssea. Desta maneira, a atividade medular eritróide é refletida pela concentração de sTfR circulante. Em situações de hipoplasia da série vermelha, como anemia aplásica ou insuficiência renal crônica, os níveis de sTfR estão reduzidos, enquanto que em condições de hiperplasia eritroides, como anemia falciforme ou outras anemias hemolíticas crônicas, os níveis deste indicador estão elevados.<sup>1</sup>

O estado do ferro intracelular é outro fator que regula a expressão do TfR, alterando a concentração de sTfR circulante. Na deficiência de ferro, em virtude da maior demanda por este elemento, ocorre uma regulação sobre a superfície celular, levando a um aumento do TfR. Esse processo é regulado pelos elementos responsivos ao ferro (IRE) e pelas proteínas reguladoras do ferro. A deprivação de ferro favorece a formação do complexo IRE-IRP no mRNA do TfR, aumentando sua síntese, e

consequentemente, os níveis de sTfR circulantes, os quais estão aumentados nos paciente com anemia ferropriva.<sup>1</sup> Como a concentração de sTfR não é influenciada por doenças infecciosas ou inflamatórias, esse é considerado o melhor indicador de uma deficiência de ferro quando coexistem processos inflamatórios.<sup>12</sup>

### **Distribuição e estoque de ferro**

A maior parte do ferro do organismo encontra-se incorporado à hemoglobina dos eritrócitos circulantes (60 a 70%). Aproximadamente 20-30% está na forma de ferritina e hemosiderina nos hepatócitos e nos macrófagos do sistema reticuloendotelial. A quantidade de ferro ligado à transferrina é de aproximadamente 3 mg, porém este compartimento é bastante dinâmico e altera até 10 vezes durante o dia.<sup>8</sup>

O ferro é estocado nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea na forma de ferritina e hemosiderina. A apoferritina, a proteína livre de ferro, possui um núcleo em sua estrutura que pode abrigar até 4500 átomos de ferro. A apoferritina contendo o núcleo férrico constitui a ferritina.<sup>1</sup> A maior parte da ferritina está localizada no interior das células, entretanto uma pequena quantidade entra na circulação. A concentração sérica de ferritina é utilizada como um indicador bastante útil dos estoques de ferro. Estima-se que 1 µg/L de ferritina sérica corresponda a 8-10 mg de estoque tecidual de ferro.<sup>1,8</sup>

Outra forma de estoque de ferro é a hemosiderina, produto insolúvel da degradação incompleta da ferritina. Em situações de excesso de ferro, a hemosiderina passa a ser a principal proteína de estoque.<sup>8</sup>

### **O ferro na Eritropoiese**

A eritropoiese no indivíduo adulto acontece, principalmente, na medula óssea. Ocorre um processo de diferenciação de tipos celulares, iniciando com a célula tronco hematopoiética multipotente que sofre maturação em progenitores mielóides, proeritroblastos, eritroblastos e, finalmente, eritrócitos.<sup>13</sup> O ferro é essencial para a eritropoiese, principalmente para a síntese de hemoglobina pelos eritroblastos em maturação.<sup>14</sup>

*Aquisição de ferro pelos eritroblastos*

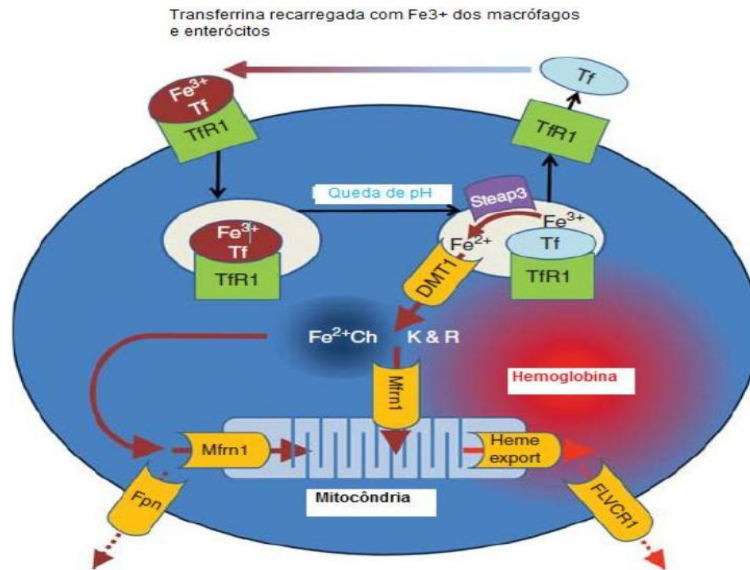


Figura 2. Transporte ferro nos precursores eritroides sintetizando hemoglobina. O ferro é captado da transferrina diférrica pelo receptor de transferrina (TfR1). A queda do pH das vesículas endocíticas libera o íon férrico da transferrina, e a ferreredutase Steap 3 o reduz a íon ferroso, o qual é exportado ao citoplasma através da DMT1. O complexo de apotransferrina (Tf) e TfR1 retorna à membrana plasmática onde o pH neutro leva a Tf a se dissociar do seu receptor. O ciclo da transferrina é completado quando ela é reabastecida com íon férrico pelos enterócitos ou pela reciclagem de ferro pelos macrófagos. O íon ferroso exportado pela DMT1 pode ser transportado para a mitocôndria através da Mitoferrina 1 (Mfn1) por contato direto (mecanismo Kiss and run, K&R) ou através de transporte intermediário através de chaperonas citoplasmáticas (Fe<sup>2+</sup>Ch). No interior da mitocôndria o ferro é incorporado ao heme recém sintetizado. O heme é exportado para o citoplasma por um transportador desconhecido e incorporado às cadeias de globina, produzindo a hemoglobina. Em algumas situações o ferro é exportado como íon ferroso via ferroportina (Fpn) ou como heme por um receptor de vírus de leucemia felina (FLVCR1). Adaptado de Ganz; Nemeteh., 2012.

O ferro é transportado na circulação pela transferrina e é entregue aos eritroblastos através da interação da transferrina diférrica com o receptor de transferrina TfR1.<sup>14</sup>

Nos eritroblastos, o ferro é principalmente utilizado pela mitocôndria para a síntese do heme, entretanto, assim como em outros tipos celulares, uma pequena quantidade é utilizada para a síntese de *clusters* Fe-S. Estes correspondem a grupos prostéticos essenciais para o funcionamento de várias proteínas mitocondriais e citosólicas, incluindo a proteína reguladora de ferro 1 (IRP1).<sup>14</sup>

#### Mitocôndria e ferro

Ainda não está bem estabelecido o mecanismo pelo qual o ferro é transportado para a mitocôndria. Nas células eritroides, existe evidência da ocorrência de um mecanismo conhecido como “kiss and run” (Figura 2) através do qual o ferro poderia ser transferido das vesículas endossomais diretamente para a mitocôndria.<sup>15</sup>

A mitoferrina 1 é o principal

transportador de ferro da membrana mitocondrial dos eritroblastos. Já a mitoferrina 2 está presente na mitocôndria dos proeritroblastos e outros tipos celulares não eritroides.<sup>16</sup> A mitoferrina 1 é expressa em grande quantidade nos tecidos hematopoiéticos, e a sua deficiência dificulta a incorporação do ferro ao heme. Em animais, mutações na mitoferrina, resultam em anemia hipocrômica e atraso na diferenciação dos eritroblastos.<sup>3,13</sup>

Uma vez dentro da mitocôndria, a frataxina – proteína localizada na membrana interna e na matriz mitocondrial – regula a utilização do ferro, destinando-o à síntese do heme ou à gênese dos *clusters* Fe-S.<sup>3</sup>

O heme é sintetizado por uma via catalizada por oito enzimas e o passo final consiste na inserção do ferro na protoporfirina IX através da ação da ferroquelatase.<sup>3,13,15</sup> A síntese do heme nas células eritroides está comprometida com a síntese de hemoglobina.<sup>3</sup> O heme é exportado da mitocôndria através de um transportador ainda não definido e então incorporado às cadeias de globina para

formar a hemoglobina.

### **Homeostase do ferro**

#### *Regulação intracelular*

Devido à elevada taxa de síntese de hemoglobina nas células eritroides e à toxicidade do heme livre, os progenitores eritroides precisam manter um rigoroso controle da entrada de ferro na célula e coordenar a produção de todos os componentes da hemoglobina.<sup>17</sup>

A análise de células não eritroides sugere que a regulação intracelular seja feita através do sistema IRP/IRE, ou seja, através das proteínas reguladoras do ferro/elementos responsivos ao ferro.

Quando há baixos níveis de ferro intracelular, essas proteínas se ligam aos IREs, que correspondem a sequências de mRNA constituídas de 30 nucleotídeos altamente conservados que podem estar tanto na extremidade 3' como na 5'. Dependendo da localização dos IREs, a sua associação com a IRP promove duas funções. A ligação dos IREs na extremidade 5' do mRNA bloqueia a iniciação da tradução ao interferir com a ligação ao ribossomo, enquanto que a associação dos IREs na extremidade 3' estabiliza o mRNA protegendo-o da degradação e prosseguindo-se a síntese proteica.<sup>1,17</sup> IREs na extremidade 5' são visto nos mRNAs da FPN1, ferritina, e delta aminolevulínico sintetase 2 (uma enzima que cataliza a primeira etapa de síntese do heme), todas envolvidas na redução dos níveis de ferro intracelular. Por outro lado, IREs na extremidade 3' estão presentes nos mRNAs da TfR1 e da DMT1, envolvidas no aumento do ferro intracelular.

Em condições de excesso de ferro intracelular, a IRP 1 é convertida a uma aconitase citoplasmática catalizando a isomerização do citrato a isocitrato, enquanto que a IRP 2 é degradada por um proteossoma. Dessa maneira, nenhuma dessas proteínas se liga aos IREs, resultando em forte redução da estabilidade do mRNA da TfR1, o que leva a menor expressão dessa proteína na superfície celular com consequente diminuição na captação de ferro.<sup>3,17,18</sup>

#### *Regulação sistêmica*

A homeostase sistêmica do ferro envolve a regulação da absorção do ferro da dieta, da concentração de ferro no fluido extracelular e no plasma sanguíneo, da liberação de ferro dos macrófagos envolvidos na reciclagem do ferro e dos

hepatócitos que estocam o ferro.<sup>15</sup> A hepcidina, um hormônio peptídico, é o principal regulador de todos estes processos. Os hepatócitos são os principais produtores deste hormônio, porém outras células expressam, em menor quantidade, o mRNA da hepcidina, como os macrófagos e adipócitos.<sup>5</sup> Este hormônio é um regulador negativo da entrada de ferro no plasma. Atua ligando-se à ferroportina, levando à sua internalização e degradação mediada pela ubiquitina.<sup>19</sup> A hepcidina inibe a liberação de ferro para o plasma e fluido extracelular (figura 3) controlando desta maneira a concentração de ferro plasmático. Inibe a transferência de ferro da dieta dos enterócitos para o plasma, a liberação de ferro dos macrófagos e também do ferro estocado nos hepatócitos.<sup>15,20-22</sup> Como a ferroportina é a principal maneira pela qual o ferro entra na circulação, a diminuição nos seus níveis leva a uma redução do ferro disponível para a eritropoiese.<sup>20</sup>

A produção da hepcidina é regulada pelo estado do ferro e pela atividade eritropoiética.<sup>23</sup> A regulação pelo ferro é predominantemente transcricional e parece estar centrada nos BMPs (bone morphogenetic protein). Os receptores de transferrina TfR1 e TfR2 são capazes de detectar os níveis de ferro plasmático e transmitir a informação aos complexo BMP receptor através de proteínas acessórias, HFE e hemojuvelina. Ocorrendo aumento no níveis de ferro, esse conjunto leva a estímulo na síntese de hepcidina pelo fígado. Por outro lado, a anemia e a hipóxia reduzem a expressão deste hormônio.<sup>3</sup> Além da regulação pelo ferro, a produção de hepcidina é também regulada pela necessidade de ferro à eritropoiese. Durante a eritropoiese ativa, a produção de hepcidina é suprimida, de maneira que haja mais ferro disponível para a síntese de hemoglobina. A natureza do sinal de supressão ainda é desconhecida, mas existem evidências da existência de um fator circulante produzido pelos precursores eritróides na medula óssea.<sup>20</sup>

### **Desordens na homeostase do ferro**

#### *Eritropoiese deficiente de ferro*

A eritropoiese deficiente de ferro ocorre na presença de uma ou mais síndromes de deficiência de ferro: deficiência absoluta de ferro, deficiência funcional de ferro, e/ou sequestro de ferro.



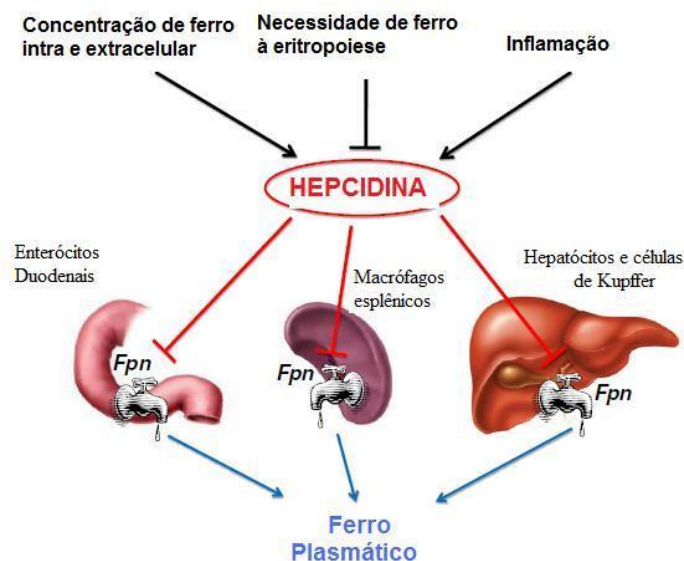


Figura 3. A ação da hepcidina na manutenção da homeostase do ferro. A síntese da hepcidina é regulada ao nível transcricional por múltiplos estímulos. As concentrações de ferro intra e extracelulares aumentam a transcrição da hepcidina, assim como a inflamação, enquanto que a atividade eritropoética aumentada suprime a sua produção. Além disso, a hepcidina regula as concentrações plasmáticas de ferro ao controlar as concentrações de ferroportina nas células que exportam o ferro incluindo os enterócitos, os macrófagos do baço e do fígado que reciclam o ferro, e os hepatócitos. Adaptado de Ganz; Nemeteh., 2012

A deficiência de ferro é a desordem mais comum do metabolismo do ferro no mundo todo. É também a deficiência nutricional mais comum tanto em países subdesenvolvidos como em países desenvolvidos, sendo considerado um problema de saúde pública.<sup>15</sup> Ocorre quando a quantidade de ferro absorvida não é suficiente para suprir as necessidades do organismo e/ou repor a perda sanguínea adicional.<sup>24</sup> Apesar de ser um problema predominantemente adquirido por perda sanguínea ou ingestão inadequada, a predisposição genética pode modular a susceptibilidade a esta condição. Têm sido reportadas associações entre concentração de ferro plasmático e polimorfismos e mutações nos genes de proteínas como a transferrina e a HFE.<sup>15</sup>

Na deficiência funcional de ferro ocorre um desbalanço entre a quantidade necessária de ferro para a síntese de hemoglobina e o seu suprimento, o qual não é mantido em taxa suficiente para a síntese de hemoglobina.<sup>19</sup>

#### *Anemia de Doença Crônica*

Inflamação e infecções levam a um aumento das concentrações plasmáticas de hepcidina a qual impede a liberação do ferro reciclado pelos macrófagos e também a liberação de ferro dos estoques nos hepatócitos, além de interferir com a

absorção do ferro da dieta. Sendo assim, a restrição de ferro à eritropoese, apesar da presença de estoques adequados, interfere com a síntese de hemoglobina e contribui para a anemia. Desta maneira a ADC resulta da ativação dos sistemas imune e inflamatório. As principais citocinas envolvidas na fisiopatogênese são: interferon gama, fator de necrose tumoral alfa, IL-1, IL-6 e IL-10. Dentre elas, a IL-6 tem papel fundamental, pois é o principal estimulador da hepcidina nos hepatócitos.<sup>1,15,25</sup>

#### *Sobrecarga de ferro por transfusões*

Como o organismo humano não dispõe de um mecanismo específico para excretar o excesso de ferro, transfusões realizadas por um longo período inexoravelmente levam ao desenvolvimento de sobrecarga de ferro. Com as transfusões contínuas, os macrófagos e hepatócitos não são mais capazes de reter e estocar o ferro excedente. O ferro entra então na circulação em quantidades que excedem a capacidade de transporte da transferrina, e com isso aparece na circulação o NTBI, citado anteriormente, o qual parece ser o principal mediador do dano tecidual na sobrecarga de ferro transfusional.<sup>26</sup>

#### *Hemocromatose hereditária e desordens*

relacionadas

A hemocromatose (do grego *haima* =sangue e *chromatos* =cor) recebeu essa denominação em 1889 por Von Recklinghausen. No entanto, no início do século XIX, Trousseau e Troisier já haviam descrito a síndrome clínica caracterizada por cirrose hepática, diabetes melito e hiperpigmentação da pele, constatando que era causada por acúmulo de ferro em diferentes órgãos.<sup>27</sup>

Nos pacientes com hemocromatose hereditária ocorre redução na síntese de hepcidina, o que leva ao aumento da absorção intestinal de ferro e liberação do ferro dos macrófagos, ocasionando seu acúmulo progressivo e prejudicial ao organismo.<sup>27</sup> A magnitude do déficit de hepcidina depende da mutação específica. Mutações em quatro diferentes genes foram identificadas como causadoras da hemocromatose hereditária. Elas incluem o gene da hepcidina HAMP e genes de proteínas que são necessários para a expressão da hepcidina, como a hemoferrina, o receptor 2 da transferrina e HFE.<sup>28</sup>

#### *Sobrecarga de ferro associada com a eritropoiese ineficaz*

O termo eritropoiese ineficaz descreve um grupo de desordens eritropoieticas em que é produzido um número menor de eritrócitos do que o esperado a partir do eritroblasto mais imaturo na medula óssea. Com isso ocorre um desequilíbrio entre quantidade de ferro que é absorvida pelos eritroblastos da medula óssea e a quantidade de ferro liberada na circulação nos eritrócitos.<sup>29</sup>

Vários tipos de deficiência nos eritrócitos causam excesso de ferro tecidual em associação com eritropoiese ineficaz. As principais situações são exemplificadas na tabela 1.

Tabela 1. Eritropoiese ineficaz associada com sobrecarga de ferro na ausência de transfusões\*

Deficiência no eritrócito	Defeito
Síndromes Talassêmicas	Desequilíbrio nas cadeias globínicas
Anemia sideroblástica (adquirida ou hereditária)	Acúmulo de ferro nas mitocôndrias
Anemia Diseritropoietica (Tipos I e II)	Defeitos nucleares e de membrana

\*Adaptado de<sup>29</sup>

As síndromes talassêmicas

correspondem à principal causa de eritropoiese ineficaz. Nas talassemias, desequilíbrios na produção de cadeias globínicas alfa e beta levam a um aumento na ocorrência de apoptose durante a maturação eritroide. O excesso de ferro, mesmo na ausência de transfusão sanguínea, é uma complicação conhecida dessas doenças.<sup>17,29</sup> Estudos demonstraram que a taxa de absorção intestinal de ferro nos pacientes com  $\beta$ -talassemia é aproximadamente 3 a 4 vezes maior do que em indivíduos saudáveis.<sup>30</sup> Numerosos estudos têm demonstrado que a expressão alterada da hepcidina é responsável pelo aumento na absorção do ferro observado na  $\beta$ -talassemia.<sup>30</sup> Acredita-se que a supressão da hepcidina nesses pacientes ocorra através de um mecanismo mediado por um fator de crescimento conhecido como GDF15.<sup>29,30</sup> Assim como nas talassemias, a anemia diseritropoietica congênita tipo I também demonstrou associação com níveis elevados de GDF15 e, conseqüentemente, supressão inapropriada da hepcidina associada com sobrecarga de ferro.<sup>29</sup>

#### **Conclusão**

A manutenção da homeostase do ferro é extremamente importante para que não ocorra falta ou excesso deste metal, uma vez que ambas as situações são prejudiciais ao funcionamento do organismo. A eritropoiese está intimamente ligada à homeostase do ferro, uma vez que constitui o principal destino do ferro no homem e em vários vertebrados. A efetividade deste processo depende diretamente da manutenção do fornecimento adequado de ferro, mecanismo este regulado principalmente pela hepcidina. Sendo assim os avanços na compreensão do metabolismo do ferro e das suas interações com a eritropoiese podem resultar em avanços no tratamento das doenças que envolvem estes processos, desde a anemia ferropênica até as hemoglobinopatias.

#### **Referências Bibliográficas**

1. Grotto, H. Z. W. Metabolismo do ferro : uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase Iron metabolism : an overview on the main mechanisms involved in its



- homeostasis. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* **30**, 2008.
2. Pantopoulos, K., Porwal, S. K., Tartakoff, A. & Devireddy, L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry* **51**, 5705–24 2012.
  3. Grotto, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* **32**, 08–17 2010.
  4. Cançado, R. D. Aspectos atuais do metabolismo do ferro Current aspects on iron metabolism. 1–10 2012.
  5. Ganz, T. & Nemeth, E. Hpcidin and iron homeostasis. *Biochimica et biophysica acta* **1823**, 1434–43 2012.
  6. Fuqua, B. K., Vulpe, C. D. & Anderson, G. J. Intestinal iron absorption. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* **26**, 115–9 2012.
  7. Anderson, G. J., Frazer, D. M. & McLaren, G. D. Iron absorption and metabolism. *Current opinion in gastroenterology* **25**, 129–35 2009.
  8. Tandara, L. & Salamunic, I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochemia medica : časopis Hrvatskoga društva medicinskih biokemičara / HDMB* **22**, 311–28 2012.
  9. Brittenham M., G. Disorders of Iron Metabolism: Iron Deficiency and Overload. *Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice* 397 – 428 2000.
  10. Knutson, M. & Wessling-Resnick, M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* **38**, 61–88 2003.
  11. Ward, D. M. & Kaplan, J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochimica et biophysica acta* **1823**, 1426–33 2012.
  12. Henneberg, R. Ferrocínética e Índices Hematológicos no Diagnóstico Laboratorial da Anemia Ferropriva - Revisão Bibliográfica. 2011.
  13. Ye, H. & Rouault, T. a Erythropoiesis and iron sulfur cluster biogenesis. *Advances in hematology* **2010**,.
  14. Camaschella, C. & Pagani, A. Iron and erythropoiesis: a dual relationship. *International journal of hematology* **93**, 21–6 2011.
  15. Ganz, T. & Nemeth, E. Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* **2**, a011668 2012.
  16. Chung, J., Chen, C. & Paw, B. H. Heme metabolism and erythropoiesis. *Current opinion in hematology* **19**, 156–62 2012.
  17. Ginzburg, Y. & Rivella, S. B- Thalassemia: a Model for Elucidating the Dynamic Regulation of Ineffective Erythropoiesis and Iron Metabolism. *Blood* **118**, 4321–30 2011.
  18. Kerenyi, M. a *et al.* Stat5 regulates cellular iron uptake of erythroid cells via IRP-2 and TfR-1. *Blood* **112**, 3878–88 2008.
  19. Figueiredo, M. S. Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência funcional de ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* **32**, 18–21 2010.
  20. Goodnough, L. T., Nemeth, E. & Ganz, T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* **116**, 2010.
  21. Fleming, M. D. The regulation of hepcidin and its effects on systemic

- and cellular iron metabolism. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 151–8 2008.doi:10.1182/asheducation-2008.1.151
22. Kroot, J. J. C., Tjalsma, H., Fleming, R. E. & Swinkels, D. W. Heparin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clinical chemistry* **57**, 1650–69 2011.
23. Finberg, K. E. Unraveling mechanisms regulating systemic iron homeostasis. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* **2011**, 532–7 2011.
24. Cançado, R. D. & Chiattoni, C. S. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* **32**, 240–246 2010.
25. Cavill, I. Erythropoiesis and iron. *Best Practice & Research Clinical Haematology* **15**, 399–409 2002.
26. Brittenham, G. M. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *The New England journal of medicine* **364**, 146–56 2011.
27. Cançado, R. D. & Chiattoni, C. S. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* **32**, 2010.
28. Kaplan, J., Ward, D. M. & De Domenico, I. The molecular basis of iron overload disorders and iron-linked anemias. *International journal of hematology* **93**, 14–20 2011.
29. Tanno, T. & Miller, J. L. Iron Loading and Overloading due to Ineffective Erythropoiesis. *Advances in hematology* **2010**, 358283 2010.
30. Gardenghi, S., Grady, R. W. & Rivella, S. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in  $\beta$ -thalassemia. *Hematology/oncology clinics of North America* **24**, 1089–107 2010.