



Academia de Ciência e Tecnologia
13ª Turma Especialização em Hematologia e Banco de Sangue

Rithely Damião Canedo

HEPCDINA - Principal regulador sistêmico da homeostase do ferro.

Trabalho de conclusão de curso apresentado em formato de artigo científico à AC&T como requisito para conclusão de especialização em Hematologia e Banco de Sangue.

RESUMO

A produção de hepcidina é regulada homeostaticamente pela anemia e hipóxia. Quando a oferta de oxigênio está inadequada ocorre diminuição do nível de hepcidina. Conseqüentemente, maior quantidade de ferro proveniente da dieta e dos estoques dos macrófagos e hepatócitos se tornam disponíveis. A hepcidina possui a função de se ligar à ferroportina, regulando a liberação do ferro para o plasma. Quando as concentrações de hepcidina estão baixas, as moléculas de ferroportina são expostas na membrana plasmática e liberam o ferro. Quando os níveis de hepcidina aumentam, a hepcidina liga-se às moléculas de ferroportina induzindo sua internalização e degradação, e o ferro liberado diminui progressivamente. Aparentemente o desenvolvimento do diagnóstico e terapia da anemia baseados no bioindicador hepcidina pode oferecer uma abordagem mais efetiva. Estudos epidemiológicos são necessários para comprovar o valor da hepcidina no diagnóstico diferencial das anemias, incluindo protocolos de amostragem para análise, com padronização similar às utilizadas em outras avaliações bioquímicas, e estabelecimento de

Palavras-chave: Hpcidina, Ferro, Regulação do Ferro.

SUMMARY

The production of hepcidin it is homeostatically regulated by anemia and hypoxia. When oxygen supply is inadequate a decrease in the level of hepcidin occurs. Consequently, a greater amount of iron from the diet and macrophage and hepatocyte stores become available. Hpcidin has the function to bind to ferroportin, regulating the release of iron into the plasma. When the concentrations of hepcidin are low, ferroportin molecules are exposed on the plasma membrane and release the iron. When hepcidin levels increase, hepcidin binds to ferroportin molecules inducing its internalization and degradation, and the iron released progressively decreases. Apparently the development of anemia diagnosis and therapy based on the hepcidin bioindicator may offer a more effective approach. Epidemiological studies are needed to prove the value of hepcidin in the differential diagnosis of anemia, including sampling protocols for analysis, with standardization similar to those used in other biochemical evaluations, and establishment of cutoff

¹ Biomédica pela Faculdade Anhaguera de Anápolis; Analista Clínica no Laboratório Gênese Silvânia/GO; Pós-graduanda ² em Hematologia e Banco de Sangue pela Academia de Ciência e Tecnologia, São Jose do Rio Preto/SP.

points for urinary and plasma expression of this peptide.

Keywords: Heparin, Iron, Iron Regulation.

INTRODUÇÃO

A anemia é reconhecida como o problema nutricional de maior magnitude no mundo, acometendo sobretudo mulheres no período fértil e crianças menores de dois anos de idade. O mesmo quadro é descrito em estudos nacionais. Dados da última Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher revelaram que 20,9% das crianças e 29,4% das mulheres brasileiras têm anemia ¹. A deficiência do ferro pode ocorrer pela inadequação da ingestão dietética, pelo aumento das necessidades fisiológicas do nutriente e/ou pelo aumento das perdas, podendo ocasionar a anemia. Por este

motivo é grande o interesse em pesquisar métodos eficazes para o diagnóstico da anemia por deficiência de ferro. Estudos recentes têm avaliado a utilização da hepcidina como um biomarcador da regulação do metabolismo do ferro. A hepcidina tem-se apresentado como o principal regulador da homeostase do ferro e um provável mediador da anemia, de doenças crônicas e inflamação. Este papel tem sido amplamente comprovado em uma série de estudos recentes ¹², existindo um enorme interesse em quantificar os níveis circulantes de hepcidina em amostras clínicas ¹³.

METODOLOGIA

Desde sua descoberta, o número de pesquisas relacionadas a hepcidina têm aumentado consideravelmente. A hepcidina é um hormônio peptídico circulante composto por 25 aminoácidos, sintetizada no fígado e detectável no sangue e na urina ¹. Como o principal regulador sistêmico da homeostase do ferro, a hepcidina

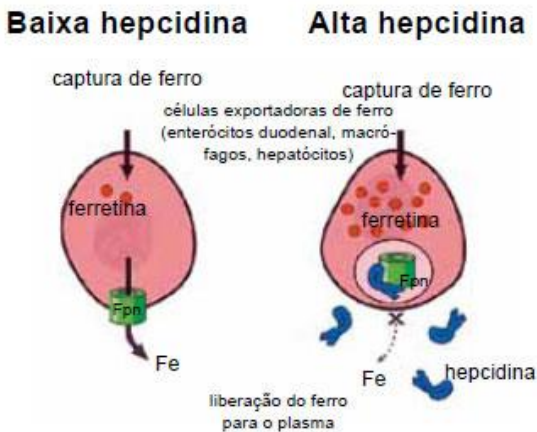
coordena a utilização e armazenamento deste mineral no organismo. Atua na inibição da absorção intestinal e na liberação do ferro por macrófagos e enterócitos, sendo o mediador no ciclo da absorção do ferro entre o fígado e o intestino ². A determinação das concentrações da hepcidina pode ser utilizada para

diferentes diagnósticos de anemia, como a anemia por deficiência de ferro, caracterizada por níveis reduzidos deste hormônio ^{8,9}. Em princípio, dosagens de hepcidina poderiam complementar os indicadores mais utilizados de reservas corporais de ferro total, como o ferro e a ferritina séricos, além de outros como receptor de transferrina, saturação de transferrina e zinco protoporfirina ^{6,7}. A homeostase do ferro é regulada por dois mecanismos principais: um deles intracelular, de acordo com a quantidade de ferro que a célula dispõe, e o outro sistêmico, onde a hepcidina tem papel crucial ³. Grande parte do ferro absorvido proveniente da dieta ou reciclado a partir da hemoglobina é destinada ao desenvolvimento dos eritrócitos, cuja produção é aumentada após um estímulo eritropoiético, como perda de sangue ou hipóxia. A produção de hepcidina é regulada homeostaticamente pela anemia e hipóxia, além de ser regulada por inflamação e estresse oxidativo⁴. Quando a oferta de oxigênio está inadequada, a resposta homeostática é o aumento da produção de eritrócitos. Então, o nível de hepcidina diminui, assim como o seu efeito inibitório. Conseqüentemente, mais ferro proveniente da dieta e dos estoques dos macrófagos e hepatócitos se torna disponível ⁵. Dependendo do tipo de célula, o ferro pode ser captado por diferentes vias. O ferro biodisponível da dieta está mais presente tanto na forma

férrica (Fe^{+++}) como na forma heme. A utilização do Fe^{+++} é mediada pela enzima redutase citocromo b duodenal - Dcytb, a qual reduz o Fe^{+++} para a forma ferrosa (Fe^{++}), que é carregada através da membrana celular pela proteína transportadora de metal divalente - DMT1 ⁵. No interior da célula, o Fe^{++} absorvido liga-se à ferritina dirigindo-se à membrana basolateral, onde está localizada a ferroportina, presente em enterócitos, macrófagos e hepatócitos, que é uma proteína necessária para o transporte do Fe^{++} para o plasma ⁶. A hepcidina possui a função de se ligar à ferroportina, regulando a exportação do ferro para o plasma. Em condições de sobrecarga do ferro a hepcidina é induzida fisiologicamente para diminuir os níveis de ferro circulante e assim proteger a toxicidade do ferro ⁷. Quando as concentrações de hepcidina estão baixas, as moléculas de ferroportina são expostas na membrana plasmática e exportam ferro. Quando as concentrações de hepcidina aumentam, esta se liga às moléculas de ferroportina induzindo sua internalização e degradação, e o ferro liberado diminui

progressivamente ^{1,8}. Veja a imagem a baixo.

Figura 1 - Mecanismo de regulação celular do ferro pela hepcidina



Fpn = ferroportina (adaptado de Ganz ³).

Portanto, em pacientes saudáveis, a produção hepática de hepcidina é regulada por um “feedback” induzido pela circulação de ferro. Baixas concentrações sanguíneas de hepcidina permitem que a ferroportina libere ferro para a corrente sanguínea; altas concentrações de hepcidina agem efetivamente diminuindo a absorção de ferro no enterócito não permitindo que a ferroportina libere ferro para o sangue ⁹. Aparentemente, esse mecanismo observado na ferroportina presente nos enterócitos funciona diferentemente da ferroportina presente nos macrófagos ou hepatócitos ^{6,10}. A anemia relacionada aos níveis de ferro em humanos e modelos animais aponta para a importância da eritropoiese na regulação da hepcidina e a

necessidade de entender suas bases moleculares. Além do mais, o desenvolvimento do diagnóstico e terapia das anemias baseados na hepcidina podem oferecer uma abordagem mais efetiva para prevenir a toxicidade associada à sobrecarga de ferro ¹¹.

CONCLUSÃO

Pesquisas recentes contribuíram para o conhecimento sobre as principais vias regulatórias da homeostase do ferro no organismo, evidenciando o papel da hepcidina neste processo. A dosagem deste hormônio tem o potencial de se tornar uma importante ferramenta para o diagnóstico e tratamento de anemias e doenças provocadas por distúrbios no metabolismo do ferro. Um melhor entendimento a respeito da precisa interação entre ferroportina e hepcidina poderá ser o caminho para o desenvolvimento de novas drogas que podem alterar a ação da hepcidina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:394-400.
2. Mena NP, Esparza AL, Núñez MT. Regulation of transepithelial transport of iron by hepcidin. *Bras J Med Biol Res.* 2006;39:191-3.
3. Piperno A, Mariani R, Trombini P, Girelli D. Hepcidin modulation in human diseases: from research to clinic. *World J Gastroenterol.* 2009;15:538-51.
4. Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:169-75.
5. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Am J Hematol.* 2006;1:29-35.
6. Oates PS. The relevance of the intestinal crypt and enterocyte in regulating iron absorption. *Pflugers Arch.* 2007;455:201-13.
7. Piogen C, Ilyin G, Courselaud BB, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001; 276:7811-7819.
8. Deicher R, Hörl WH. New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:301-9.
9. Collins JF, Wessling-Resnick M, Knutson MD. Hepcidin regulation of iron transport. *J Nutr.* 2008;138:2284-8.
10. Mena NP, Esparza A, Tapia V, Valdés P, Nuñez MT. Hepcidin inhibits apical iron uptake in intestinal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294;G-192-8.
11. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.* 2009;122:78-86.
12. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:75-83.
13. Huang X, Fung ET, Yip C, Zeleniuch-Jacquotte A. Serum pro-hepcidin is associated with soluble transferrin receptor-1 but not ferritin in healthy postmenopausal women. *Blood Cells Mol Dis.* 2008;41:265-9.