Εξωκυττάρια ομοιοστασία σιδήρου

Φώτης Μπερής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η απορρόφηση του σιδήρου από το 12δάκτυλο γίνεται χάρη στην ύπαρξη της DMT1 και της φερροπορτίνης η οποία και συμμετέχει και στην απελευθέρωσή του σιδήρου από τις εφεδρείες (μακροφάγα κύτταρα). Η ρύθμιση της απορρόφησης/απελευθέρωσης του σιδήρου βασίζεται στα επίπεδα εψιδίνης αίματος. Αυξημένη εψιδίνη οδηγεί σε ελαττωμένη απορρόφηση/απελευθέρωση σιδήρου ενώ χαμηλή εψιδίνη ευνοεί στην αύξηση του σιδήρου στο πλάσμα. Η εψιδίνη παράγεται στο ήπαρ (κυρίως). Η ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της εψιδίνης γίνεται από τα αποθέματα σιδήρου (θετική ρύθμιση), από την ύπαρξη και το βαθμό φλεγμονής (θετική ρύθμιση) και από το βαθμό ερυθροποίησης (αρνητική ρύθμιση). Τελευταίως ανευρέθηκε η ερυθροφερρόνη η οποία αποτελεί τον κρίκο μεταξύ ερυθροποίησης και έκκρισης εψιδίνης. Γνωρίζοντας σχεδόν στο σύνολο την εξωκυττάρια ομοιοστασία του σιδήρου, έγινε κατανοητή η μοριακή βάση των 5 γνωστών μορφών αιμοχρωμάτωσης, ταυτοποιήθηκαν καινούργια συγγενή νοσήματα του αίματος και τέθηκαν τα θεμέλια για την ανάπτυξη καινούργιων φαρμάκων για την καταπολέμηση μερικών σχετικά συχνών μορφών αναιμίας.

Haema 2016; 7(3): 259-266 Copyright ΕΑΕ

Ι. Εισαγωγή

Ο σίδηρος είναι υπερβολικά πολύτιμος για τον ανθρώπινο οργανισμό και απαιτείται όχι μόνο για την μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς αλλά και για τον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης, καθώς επίσης και για την παραγωγή της απαιτούμενης ενέργειας για τον μεταβολισμό. Γι' αυτό το λόγο ο σίδηρος θεωρείται «πολύτιμο μέταλλο» για τον οργανισμό. Και επειδή η απορρόφησή του βασίζεται στη λεγόμενη «υψηλού κόστους διατροφή» (κυρίως κρέας και ψάρι), ο ανθρώπινος οργανισμός έχει αναπτύξει ένα πολύπλοκο μηχανισμό απορρόφησης του σιδήρου, που επιτρέπει την αυξομείωση αυτής, αλλά στερείται παντελώς μηχανισμού αποβολής αυτού όταν σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις υπάρχει υπερφόρτωση σιδήρου. Επίσης, αν και είναι πολύ περισσότερες οι παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε υπερφόρτωση σιδήρου λόγω παθολογικής αυξημένης απορρόφησης (αιμοχρωμάτωση), είναι υπερβολικά σπάνιες οι παθολογικές καταστάσεις, που οδηγούν σε ένδεια σιδήρου λόγω αναστολής απορρόφησης του μετάλλου από τον εντερικό σωλήνα.

Σ' αυτό το άρθρο του περιοδικού ΑΙΜΑ θα δούμε με λεπτομέρεια πως ρυθμίζεται και γίνεται η απορρόφηση του σιδήρου από τις εντερικές λάχνες του δωδεκαδακτύλου. Ακολούθως, θα ασχοληθούμε με την ορμόνη του σιδήρου, την εψιδίνη, η οποία ελέγχει τόσο την είσοδο του σιδήρου στον οργανισμό, όσο και την απελευθέρωση αυτού από τις αποθήκες (μακροφάγα κύτταρα). Οι πιο ενδιαφέρουσες όμως επιστημονικές επιτεύξεις τα τελευταία χρόνια αφορούν τη ρύθμιση έκκρισης της εψιδίνης από το ήπαρ: ρύθμιση από τα αυξημένα ή χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον οργανισμό, από τον βαθμό της ερυθροποίησης, το ρόλο της υποξίας στην έκκριση της εψιδίνης αλλά και στην απορρόφηση του σιδήρου, το ρόλος της φλεγμονής και τέλος της επίδρασης της κύησης στη ρύθμιση της λειτουργίας του γονιδίου της εψιδίνης.

Η πλήρης γνώση της φυσιολογίας του μεταβολισμού του σιδήρου επιτρέπει την καλύτερη κατανόηση των παθολογικών καταστάσεων αυτού, οι οποίες θα αναπτυχθούν λεπτομερώς στα υπόλοιπα κεφάλαια αυτού του τεύχους. Για λόγους καθαρά εκπαιδευτικούς στο τέλος αυτού του κεφαλαίου παρατίθεται πίνακας που αναφέρει τις κυριότερες πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον σίδηρο, καθώς επίσης και συνοπτική περιγραφή της δράσης τους με την αντίστοιχη βιβλιογραφία.

τ. Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Γενεύης, ΕΛΒΕΤΙΑ & Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΕΛΛΑΣ

Παρούσα θέση: Διευθυντής Αιματολογικού Τμήματος, UNILABS Coppet, Switzerland

Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Φώτης Μπερης, e-mail: photis.beris@unilabs.com

III. Πίνακας πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον μεταβολισμό του σιδήρου

Όνομα	Πρωτεΐνη	Λειτουργία
Δωδεκαδακτυλικό κυττόχρωμα b	DCYTB	Αναγωγή του Fe^{3+} στις εντερικές λάχνες
Μεταλλοαναγωγάσες STEAP (χρωμόσωμα 2, γονίδιο της STEAP3)	STEAP3 (=*Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 3*)	Μεταλλοαναγωγάση, ικανή να μετατρέπει τον σίδηρο από τη μορφή (Fe^{3+}) στη μορφή (Fe^{2+})
Οικογένεια διαλυτών φορέων 11 μέλος 2 (γονίδιο *SLC11A2*)	DMT1	Μεταφορέας δισθενών μετάλλων (Fe^{2+}, Mn^{2+}, Cd^{2+} και πιθανόν Cu)
Οικογένεια διαλυτών φορέων 9, μέλος 3 (γονίδιο *SLC9A3*)	NHE3	Εναλλάκτης νατρίου/υδρογόνου που παρέχει την κινητήρια δύναμη για τη λειτουργία του DMT1
Οξειδάσης της αίμης	HO	Απελευθερώνει από το ενδόσωμα τον σίδηρο που ευρίσκεται υπό τη μορφή αίμης
Πρωτεϊνικός μεταφορέας της αίμης (Heme Carrier Protein1)	HCP1	Παρεμβαίνει στη μεταφορά της αίμης δια της ενδοκυττάρωσης στο 12δάκτυλο
Φερροπορτίνη	FPN1	Επιτρέπει την έξοδο του σιδήρου από τα κύτταρα (12δακτύλου, μακροφάγα, πλακούντος)
Ηφαιστίνη	HEPH	Πρωτείνη που οξειδώνει τον δισθενή σε τρισθενή σίδηρο κατά την έξοδό του στο 12δάκτυλο. Στα μακροφάγα κύτταρα αυτή ή λειτουργία γίνεται από τη σερουλοπλασμίνη
Τρανσφερρίνη	Tr	Πρωτεΐνη στο πλάσμα που μεταφέρει 1 ή 2 άτομα τρισθενούς σιδήρου στους ιστούς.
Εψιδίνη	HEPC	Παράγεται στο ήπαρ και ρυθμίζει την απορρόφηση του σιδήρου συνδεόμενη με τη φερροπορτίνη
Ερυθροφερρόνη	ERFE	Παράγεται από τους ερυθροβλάστες πριν από την ωρίμανσή τους σε ερυθρά. Αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου της εψιδίνης

II. Φυσιολογία

1) Εντερικός σωλήνας (μηχανισμοί και ρυθμιστικές μορφές εντερικής απορρόφησης του σιδήρου)

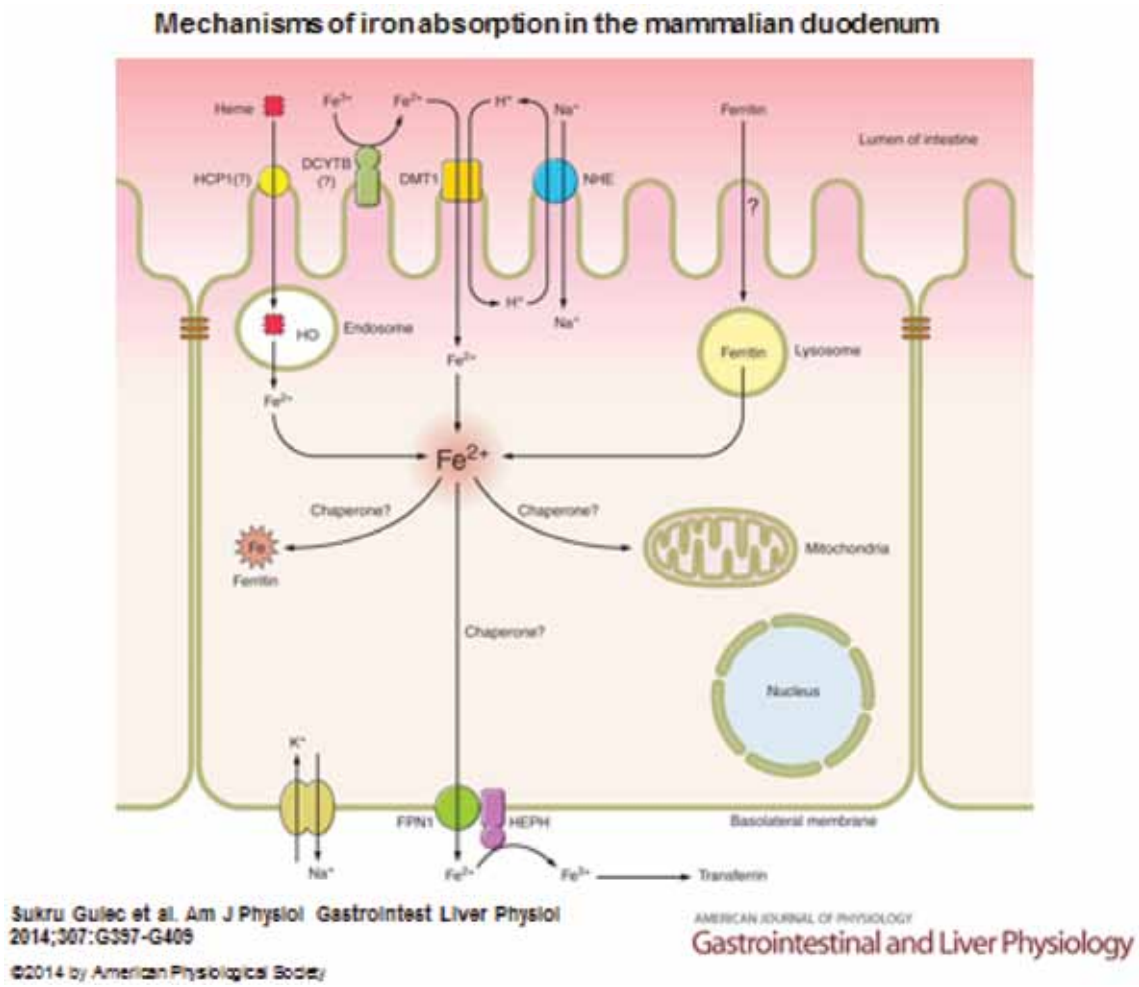
Η απορρόφηση του σιδήρου γίνεται από τις δύο μορφές του στις τροφές, το: οργανικό (ευρισκόμενο στην αίμη) και τον ανόργανο σίδηρο. Η απορρόφηση του ανόργανου σιδήρου είναι αυτή που έχει περισσότερο μελετηθεί και είναι η πλέον γνωστή. Η απορρόφηση του ανόργανου σιδήρου στον εντερικό σωλήνα γίνεται κυρίως στην αναχθείσα μορφή (ferrous iron, Fe^{2+}) στο δωδεκαδάκτυλο. Στις τροφές όμως ο σίδηρος ευρίσκεται στην οξειδωμένη του μορφή (ferric iron, Fe^{3+}). Το πρώτο βήμα λοιπόν στην απορρόφηση του Fe συνίσταται στην αναγωγή αυτού πριν την είσοδό του στο εντερικό κύτταρο. Πιστεύεται ότι αυτό γίνεται, χωρίς και να εξαρτάται απολύτως, από την αναγωγάση του σιδήρου που ευρίσκεται στις εντερικές λάχνες του δωδεκαδακτύλου, γνωστή με το όνομα DCYTB -duodenal cytochrome b[1]. Η αναγωγή αυτή γίνεται με τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου προερχόμενου από το ενδοκυτταρικό ασκορβικό οξύ και ίσως αυτός να είναι και ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο η βιταμίνη C προάγει την απορρόφηση του σιδήρου και όχι μέσω απευθείας αναγωγής του Fe^{3+} [2]. Η έκφραση της DCYTB αυξάνεται σημαντικά σε περίπτωση έλλειψης σιδήρου και οξείας ανοξίας. Δεν πρέπει όμως και να υποτιμηθεί και ο ρόλος άλλων αναγωγικών παραγόντων που προωθούν την απορρόφηση του σιδήρου είτε ενδοκυτταρίων (πρωτεΐνες STEAP)[3] είτε ευρισκομένων στις τροφές[4].

Στο κύτταρο του δωδεκαδακτύλου, η απορρόφηση του σιδήρου γίνεται από τη μεμβράνη των εντερικών λαχνών που έχουν δομή δίκην βούρτσας (brush-border membrane). Εκεί ο αναχθείς Fe μεταφέρεται διασχίζοντας τη μεμβράνη χάριν στην ύπαρξη μιας πρωτεΐνης γνωστής ως δισθενής μεταφορέας μεταλλικών ιόντων,

DMT1 (divalent metal-ion transporter)[5] προϊόν του γονιδίου *SLC11A2*. Τα πρωτόνια, τα οποία παρέχουν την κινητήρια δύναμη για τη μεταφορά του σιδήρου παρέχονται από την πρωτεΐνη ανταλλαγής νατρίου/υδρογόνου, (NHE3, Na-Hydrogen exchanger3), η οποία αυξάνει την οξύτητα του λιμνάζοντας υδάτινου στρώματος που καλύπτει τις εντερικές λάχνες (βλέπε και Εικόνα 1). Ο DMT1 είναι ο ουσιώδης εντερικός μεταφορέας που εισάγει σίδηρο στον οργανισμό. Άτομα με μεταλλάξεις στο γονίδιο *SLC11A2* πάσχουν από σοβαρή ένδεια σιδήρου[6]. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο DMT1 ανευρίσκεται και στη μεμβράνη των ενδοσωμάτων των ερυθροβλαστών και για αυτό τον λόγο επί βλάβης του παρατηρείται υπόχρωμος μικροκυτταρική αναιμία με αιμοχρωμάτωση (απορρόφηση σιδήρου από το κανάλι της αίμης).

Στο δωδεκαδάκτυλο ο οργανικός σίδηρος (σίδηρος αίμης) φαίνεται ότι απορροφάται με ενδοκύττωση της αίμης. Στο δημιουργούμενο ενδόσωμα, ο σίδηρος απελευθερώνεται με τη βοήθεια της οξειδάσης της αίμης. Εάν η ενδοκυττάρωση γίνεται με την παρέμβαση πρωτεΐνης(ών) όπως την HCP1 ή άλλων, δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί[4]. Ο σίδηρος από τη φερριτίνη απορροφάται με άγνωστο μηχανισμό και πιθανώς να απελευθερούται μέσα στα λυσοσώματα. Ο απορροφηθείς σίδηρος από τις τρεις προαναφερθείσες διαιτητικές πηγές καταλήγει σε μία κοινή ενδοκυττάρια δεξαμενή από όπου είτε αποθηκεύεται είτε χρησιμεύει για τις ίδιες ανάγκες του κυττάρου είτε εξέρχεται στην κυκλοφορία μέσω της φερροπορτίνης υπό τη μορφή δισθενούς σιδήρου. Η σύνδεση του σιδήρου με την τρανσφερρίνη στο πλάσμα γίνεται κατόπιν οξείδωσης αυτού από την ηφαιστίνη σε τρισθενή σίδηρο (βλέπε και εικόνα 1).

Μετά τη διακίνηση του σιδήρου μέσα στο εντερικό κύτταρο θα πρέπει να αναφερθούμε και στους παράγοντες κυρίως διαιτητικούς που επηρεάζουν την απορρόφηση του (μη οργανικού) σιδήρου. Πράγματι η γαστρική οξύτητα και η βιταμίνη C προάγουν την απορρόφηση του σιδήρου. Αντιθέτως οι πολυφενόλες, οι ταννίνες και



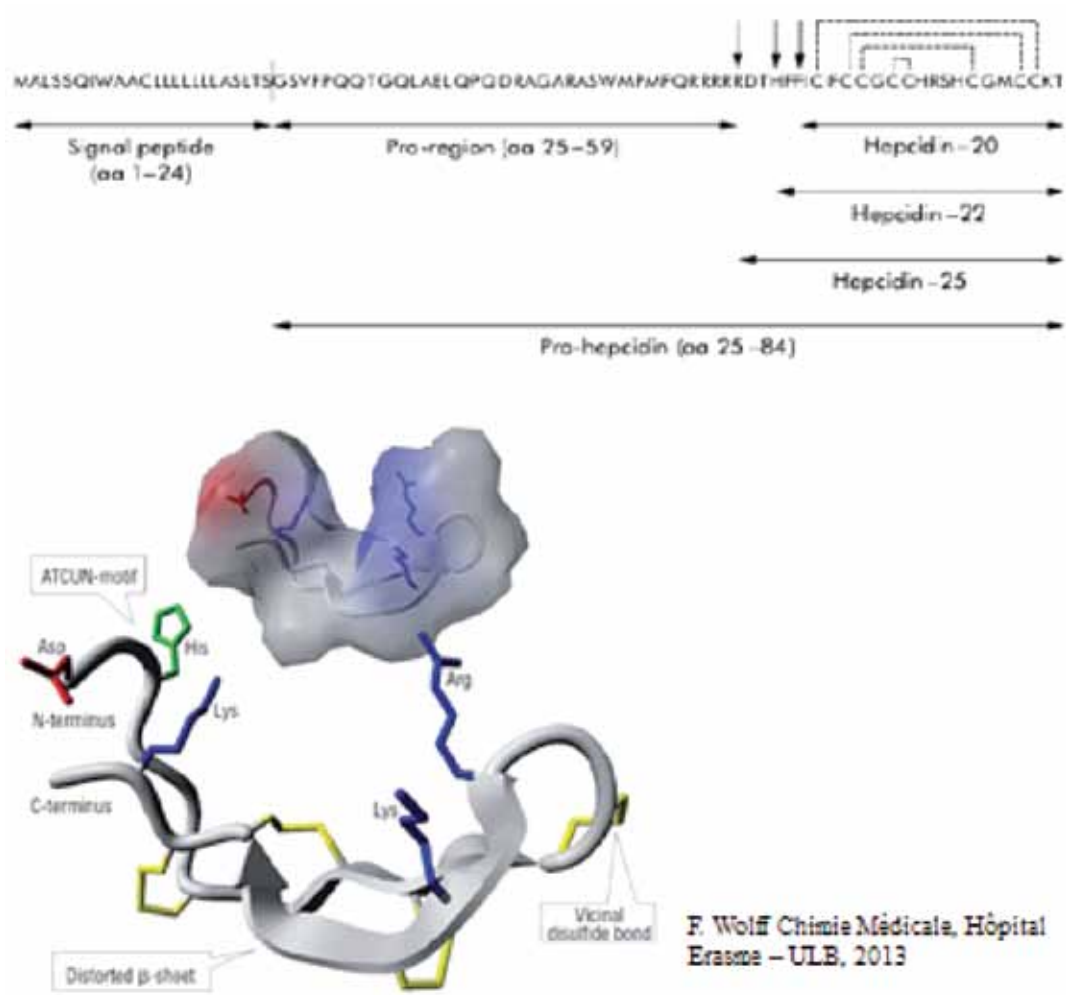
Εικόνα 1. Μηχανισμοί απορρόφησης του σιδήρου στο 12δάκτυλο των θηλαστικών.

τα οξαλικά ελαττώνουν την απορρόφησή του. Δυσαπορρόφηση του σιδήρου συμβαίνει και με τη χρόνια χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ή κατόπιν λοιμώξεως με *Helicobacter pylori*[7].

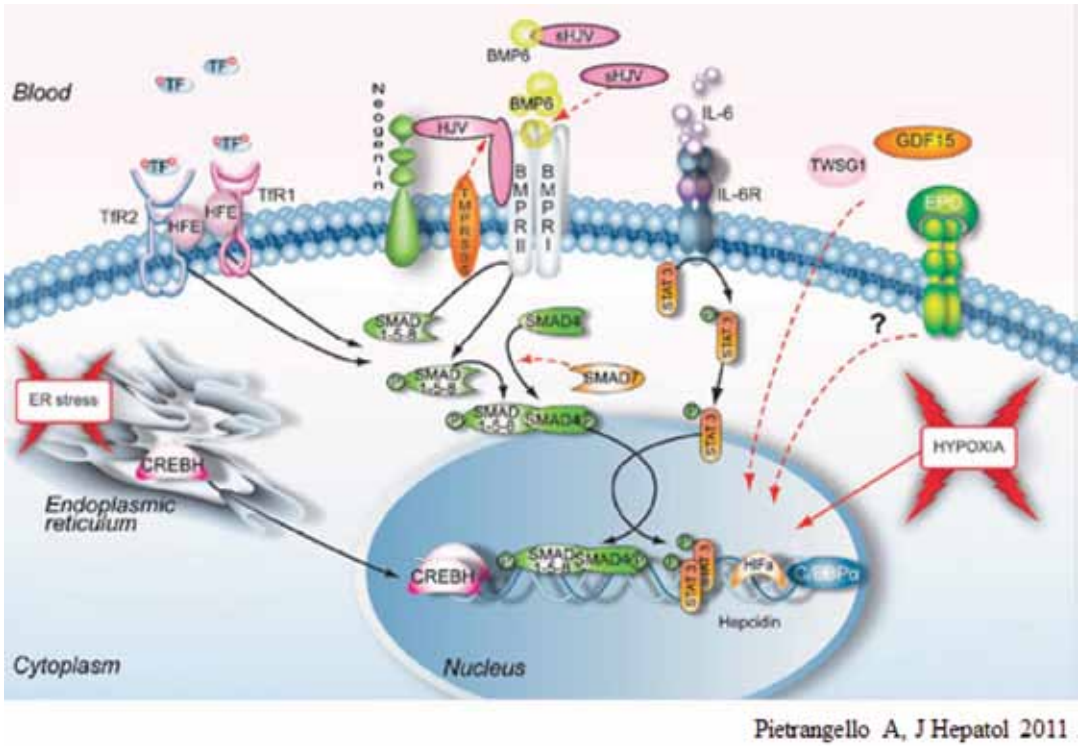
2) Ήπαρ (παραγωγή και λειτουργία της εψιδίνης. Οι άλλες πρωτεΐνες του ήπατος που συνδέονται με τον μεταβολισμό του σιδήρου)

Ανακαλύφθηκε το 2001 από μία ομάδα Γάλλων ερευνητών[8]. Το γονίδιο συνθέτει την προ-εψιδίνη από όπου θα προέλθει το 20, 22 ή 25 πολυπεπτίδιο, η ενεργός εψιδίνη (βλέπε και Εικόνα 2). Η εψιδίνη δρα στον υποδοχέα της, τη φερροπορτίνη και ρυθμίζει την απορρόφηση του σιδήρου[9] προκαλώντας την είσοδο του συμπλέγματος HEPC-FPN1 και την αποδόμησή της από το πρωτεόσωμα. Κατά συνέπεια η εψιδίνη δρα στις εντερικές λάχνες ρυθμίζοντας την είσοδο του σιδήρου από το έντερο και στα μακροφάγα κύτταρα σπληνός και ήπατος, ρυθμίζοντας την απελευθέρωση του μετάλλου από τις αποθήκες στην κυκλοφορία.

Τα τελευταία 10 χρόνια, το ενδιαφέρον των ερευνητών των ασχολουμένων με τον μεταβολισμό του σιδήρου εντοπίσθηκε στη ρύθμιση του γονιδίου της εψιδίνης. Η εικόνα 3 απεικονίζει τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών μέχρι το έτος 2011. Αυτές οι μελέτες οδήγησαν στην εξιχνίαση των οδών του σιδήρου και της φλεγμονής, οδοί που αναπτύσσονται λεπτομερώς σε άλλα κεφάλαια του παρόντος τεύχους. Δεν πρόκειται λοιπόν να αναφερθώ σ' αυτές τις οδούς. Θα περιοριστώ γράφοντας ότι η εξιχνίαση αυτών των οδών οδήγησε στην ανακάλυψη και άλλων πρωτεϊνών σχετιζομένων με τον μεταβολισμό του σιδήρου, σε ανακάλυψη άλλων μορφών συσσωρεύσεως σιδήρου (αιμοχρωμάτωση) στον οργανισμό καθώς επίσης και σε καινούργια, συγγενή ως επί το πλείστον, νοσήματα του μεταβολισμού του σιδήρου.



Εικόνα 2. Εψιδίνη : η ορμόνη του σιδήρου.



Εικόνα 3. Σχηματική ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της εψιδίνης.

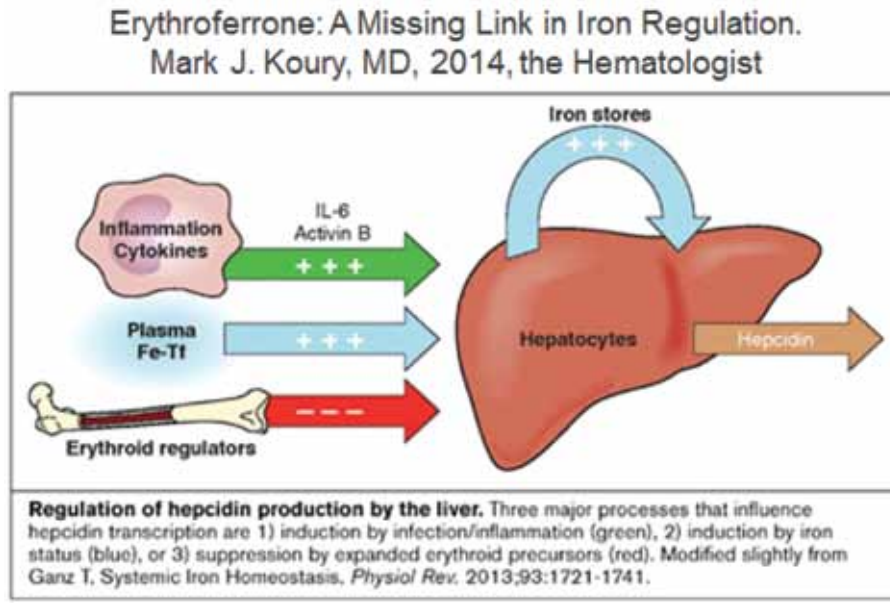
3) Ερυθροποίηση και σίδηρος ή η ιστορία της ερυθροφερρόνης

Αμέσως μετά την ανακάλυψη της εψιδίνης έγινε αντιληπτό ότι έπρεπε να υπάρχει και ένας συνδετικός κρίκος μεταξύ αυτής και της ερυθροποίησης, λαμβανομένου υπ' όψιν της μεγάλης ποσότητος σιδήρου που απαιτεί η παραγωγή των ερυθρών. Επιπλέον, μερικές καταστάσεις χαρακτηριζόμενες με υπερπλασία της ερυθράς σειράς στο μυελό και αναιμία, γνωστές ως καταστάσεις με μη αποδοτική ερυθροποίηση, ακόμη και χωρίς μεταγγίσεις ανέπτυσσαν αιμοχρωμάτοση (βλέπε και Εικόνα 4). Έτσι στην αρχή ως υποψήφιοι ρυθμιστές της εψιδίνης από την ερυθροποίηση ανεφέρθησαν οι TWSG1 και ο GDF15[10,11]. Σύντομα όμως κλινικές και πειραματικές παρατηρήσεις σχεδόν απέκλεισαν αυτόν τον ρόλο, που αποδιδόταν σε αυτούς τους παράγοντες και ενέτειναν τις προσπάθειες ανεύρεσης του πραγματικού κρίκου μεταξύ ερυθροποίησης και σιδήρου. Έτσι η ομάδα του Thomas Ganz δημοσίευσε τον Ιούνιο του 2014 την ερυθροφερρόνη σαν τον ρυθμιστή της εψιδίνης από την ερυθροποίηση[12]. Ο προταθείς μηχανισμός της δράσεως αυτού του ρυθμιστού της εψιδίνης αναφαίνεται στην εικόνα 5. Εν ολίγοις, οιαδήποτε αύξηση της ερυθροποίησης από αυξημένη ερυθροποιητίνη, οδηγεί μέσω της οδού JAK2/STAT5 στην ταχεία παραγωγή ερυθροφερρόνης (ERFE), η οποία οδηγεί σε καταστολή της παραγωγής της εψιδίνης από το ήπαρ[13]. Πολλά πειραματικά δεδομένα συνηγορούν για αυτό το ρόλο της ερυθροφερρόνης και παραπέμπουμε τον αναγνώστη στη μελέτη της σχετικής ειδικής βιβλιογραφίας. Σήμερα εξακολουθούμε να αγνοούμε ποιός είναι ο υποδοχέας της ερυθροφερρόνης και με μια οδό μεταφοράς σήματος καταστέλλει στο ηπατικό κύτταρο την έκφραση του γονιδίου της εψιδίνης.

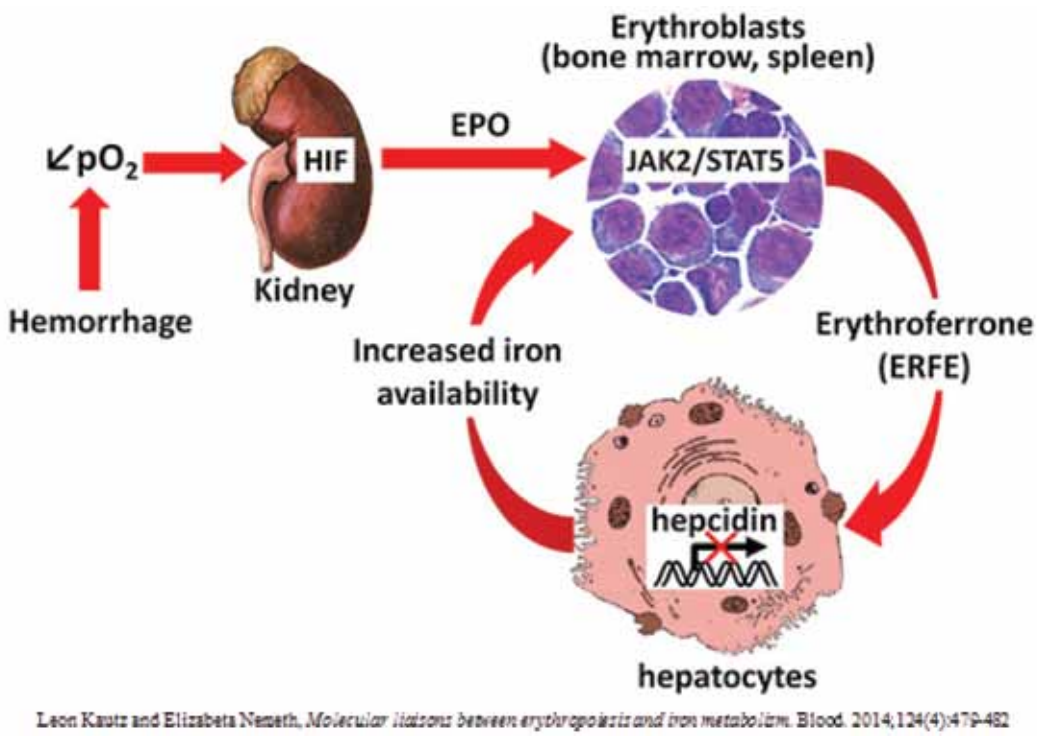
Η ανακάλυψη της ερυθροφερρόνης οπωσδήποτε θα οδηγήσει σε νέα θεραπευτικά σχήματα μιας σειράς αναιμιών όπως η ενδιάμεση β-μεσογειακή αναιμία, η σιδηροβλαστική αναιμία και η ανθεκτική αναιμία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, τουλάχιστον ως πρός την αποφυγή της συσσώρευσης του σιδήρου. Επίσης πιθανώς να επηρεασθή και η θεραπεία της αναιμίας της χρόνιας νόσου, που χαρακτηρίζεται από υψηλή εψιδίνη στο αίμα[14].

4) Ρόλος του σιδήρου στην επιδείνωση της μη αποδοτικής ερυθροποίησης

Στα πρόγονα κύτταρα της ερυθράς σειράς η τελική διαφοροποίηση εις βάρος της επέκτασης (πολλαπλασιασμού) των ερυθροβλαστών, ρυθμίζεται τουλάχιστον εν μέρει, από μέλη της οικογένειας των TGF-β παραγόντων (βλέπε Εικόνα 6). Πράγματι, ένωση του GDF11 στον υποδοχέα του ActRII ευνοεί τον πολλαπλασιασμό των ερυθροβλαστών

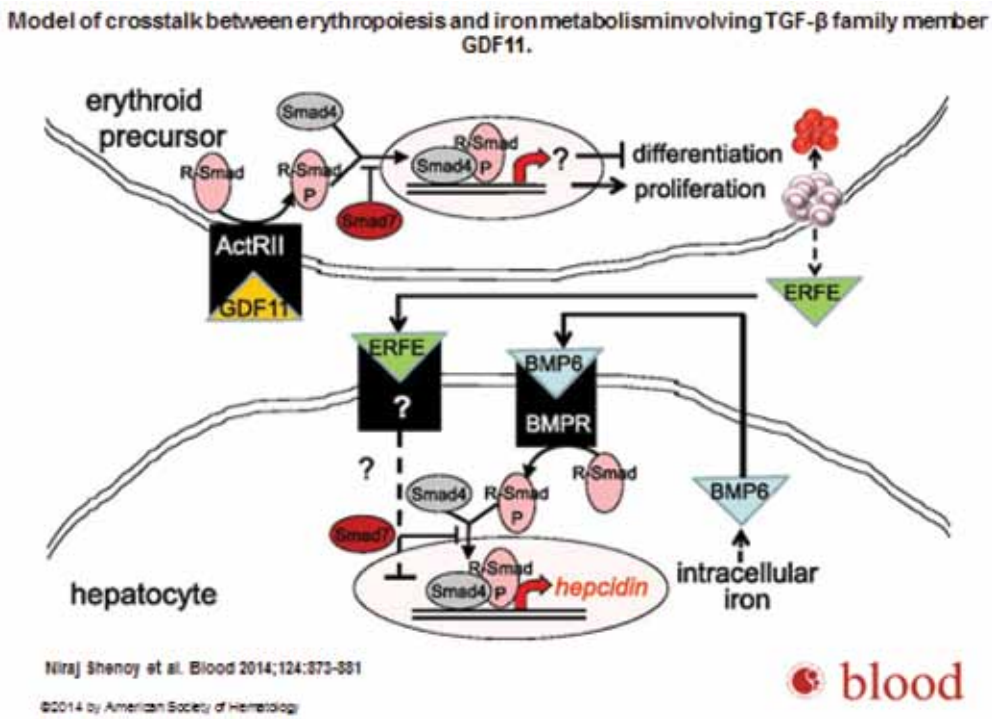


Εικόνα 4. Οι τρεις οδοί που ελέγχουν θετικά ή αρνητικά την λειτουργία του γονιδίου της εψιδίνης.



Εικόνα 5. Σχέσεις μεταξύ ερυθροποιητίνης και έκκρισης της ερυθροφερρόνης.

έναντι της ωρίμανσης τους[15]. Καταστάσεις με μη αποδοτική ερυθροποίηση ευρέθησαν να έχουν υψηλά επίπεδα GDF11 και σημαντικά χαμηλή στάθμη του Smad7, ενός αρνητικού ρυθμιστή του συμπλέγματος Smad[16,17]. Φαίνεται ότι η ρύθμιση της εψιδίνης από την ερυθροποίηση υπερτερεί αυτής από το σίδηρο (Εικόνα 6). Μην γνωρίζοντας πως αυξάνουν τα επίπεδα GDF11 (παίζει ρόλο η συσσώρευση του σιδήρου;), μπορούμε να βελτιώσουμε



Εικόνα 6. Ρόλος του GCF11 στον πολλαπλασιασμό/διαφοροποίηση των ερυθροβλαστών.

την αποδοτικότητα της ερυθροποίησης συναγωνιζόμενοι με φάρμακα τον υποδοχέα του GDF11 όπως τα υπό μελέτη σκευάσματα Lupatercept και Sotatercept[18]

IV. Συμπεράσματα και διασύνδεση με την παθολογία

Ο σίδηρος απορροφάται από το έντερο και απελευθερούται από τα μακροφάγα κύτταρα χρησιμοποιώντας τη φερροπορτίνη ως μεταφορέα διά μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Τα επίπεδα της εψιδίνης στο αίμα ρυθμίζουν αντίστροφα την ποσότητα του σιδήρου που απορροφάται/απελευθερώνεται. Η ποσότητα της εψιδίνης στο αίμα εξαρτάται από τα αποθέματα σιδήρου (θετική σχέση), την ύπαρξη φλεγμονής (θετική σχέση), και την ερυθροποίηση (αρνητική σχέση). Η ερυθροποιητίνη και η υποξία μάλλον δρουν μέσω των μεταβολών που επιφέρουν στην ερυθροποίηση, (υπερπλασία ερυθρών), μέσω της παραγόμενης ερυθροφερρόνης.

Διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου οδηγούν σε 1) μία από τις 5 μορφές αιμοχρωμάτωσης, 2) σε συγγενείς σιδηροπενικές αναιμίες, 3) σε συγγενείς σιδηροβλαστικές αναιμίες. Οι παθολογικές αυτές καταστάσεις πού συνδέονται με ανωμαλίες του μεταβολισμού του σιδήρου περιγράφονται εκτενώς σε άλλα κεφάλαια του παρόντος τεύχους. Ο ρόλος του GDF11 στην ωρίμανση ή αντιθέτως στον πολλαπλασιασμό των μη ωριμαζόντων ερυθροβλαστών οδηγεί στη μελέτη βελτιώσεως της μη αποδοτικής ερυθροποίησης από τη χρήση μιας ομάδος φαρμάκων που συνδέονται με τους υποδοχείς του GDF11 στους ερυθροβλάστες

Extracellular iron homeostasis

by Photis Beris

Professor of Haematology, Medical School, University of Geneva, Switzerland & Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece and Head of Haematology Department, UNILABS Coppet, Switzerland

ABSTRACT: Iron absorption is done in the duodenum by DMT1 and ferroportin. The last one is also participating in the liberation of iron from the iron stores (macrophages). Regulation of absorption/libera-

tion of iron is based on the levels of serum hepcidin. High hepcidin leads in decreased absorption/liberation of iron, while decreased hepcidin leads to increased iron absorption/liberation. Hepcidin is produced (mainly) in the liver. Regulation of hepcidin's gene expression is done by iron stores (positive regulation), by the degree of inflammation (positive regulation) and by the degree of erythropoiesis (negative regulation). Recently erythroferrone has been described as the liaison between erythropoiesis and hepcidin secretion. Knowing almost in total the extracellular homeostasis of iron, we understood at a molecular level the basis of the 5 different forms of familial hemochromatosis, we described new hereditary diseases of the blood and we start developing new drugs against some, rather common forms of anemia.

Βιβλιογραφία

1. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. Science. 2001; 291:1755-1759.
2. Luo X, Hill M, Johnson A et al. Modulation of Dcytb (Cybrd 1) expression and function by iron, dehydroascorbate and Hif2alpha in cultured cells. Biochim Biophys Acta. 2014; 1840:106-112.
3. Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A et al. The Steap proteins are metalloreductases Blood. 2006; 108:1388–1394.
4. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014; 307:G397-G409.
5. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature. 1997; 388:482-488.
6. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, et al. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. Blood. 2005; 105:1337-1342.
7. Francesco F, Tortora A, Di Rienzo T, et al. Role of Helicobacter pylori infection on nutrition and metabolism World J Gastroenterol. 2014; 20:12809-12817
8. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2(USF2) knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98:8780-8785.
9. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2004; 306:2090-2093.
10. Tanno T, Porayette P, Sripichal O, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroide regulator of hepcidin expression in murine and human cells. Blood. 2009; 114:181-186.
11. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF 15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. Nat Med. 2007; 13:1096-1101.
12. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 2014; 46:678-684.
13. Kautz L, Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism. Blood. 2014; 124:479-482.
14. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. Trends Pharmacol Sci. 2014; 35:155-161.
15. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, et al. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. Blood. 2014; 124:873-881.
16. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al Transforming growth factor-β ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. Nat Med. 2014; 20:408-414.
17. Zhou L, McMahon C, Bhagat T, et al. Inhibition of the TGF-beta receptor I kinase promotes hematopoiesis in MDS Blood. 2008; 112:3434-3443.
18. Santini V. Anemia as the main manifestation of myelodysplastic syndromes Semin Hematol. 2015; 52:348-356.