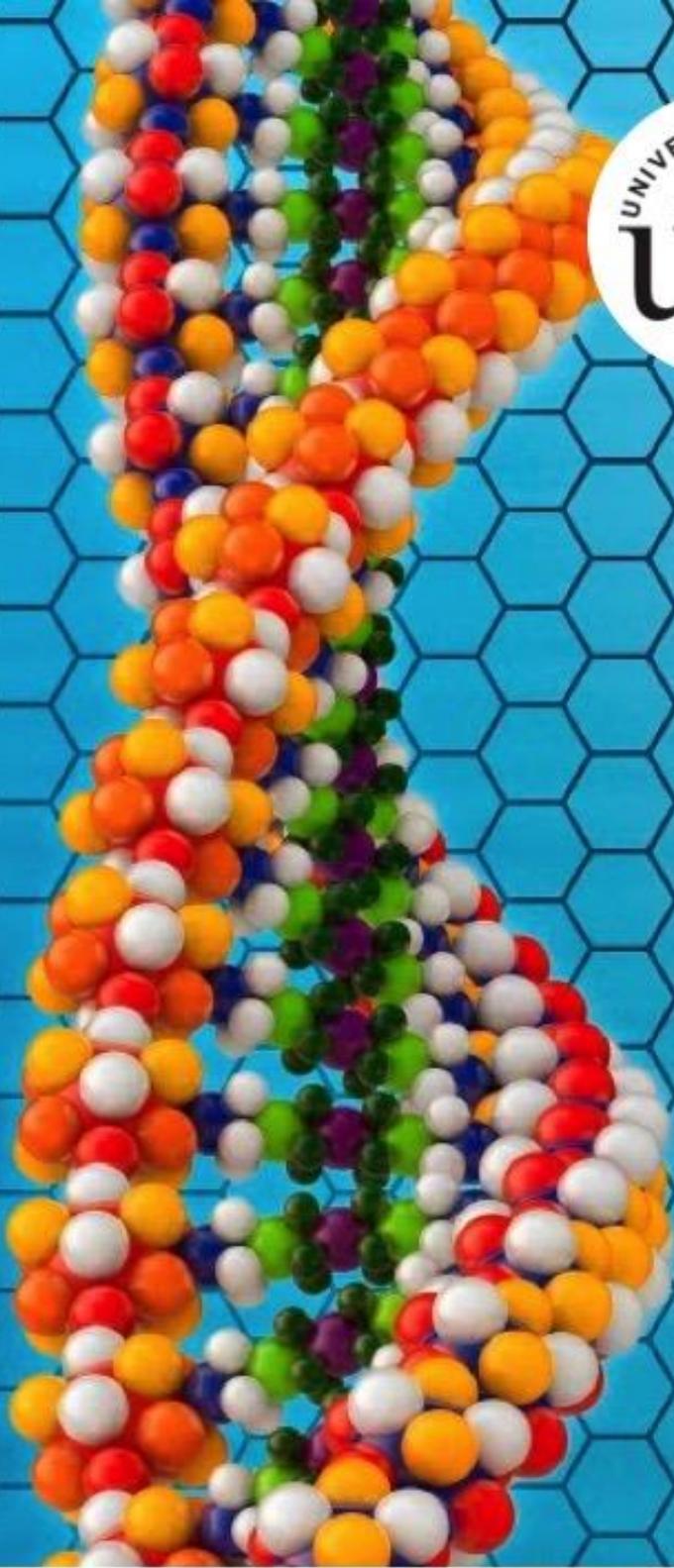




UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



BASES MOLECULARES DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

CRISTINA RAMIREZ TRUJILLO





UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

Bases Moleculares de la Hemocromatosis Hereditaria

AUTORA

Cristina Ramírez Trujillo

PRESENTACION

5 de julio del 2016 – Sala de Juntas

ÁREA

Bioquímica y Biología Celular

TUTOR

Martiniano Santiago Pavón

Trabajo de Carácter Bibliográfico

RESUMEN

La hemocromatosis hereditaria es la enfermedad más relevante dentro de las enfermedades hereditarias debido a su alta prevalencia. Se trata de una enfermedad del metabolismo del hierro que está afectada una correcta eliminación de este por el organismo y que es regulada, principalmente, por la hormona hepcidina y la proteína del gen HFE.

El hierro es una molécula necesaria para el organismo pero a su vez, si no se controlan los niveles de almacenamiento, puede causar graves problemas de sobrecarga en órganos pudiendo llegar a causar cirrosis, hepatocarcinoma, miocardiopatía, artritis o diabetes mellitus; se trata de patologías crónicas que a largo plazo podrían causar un desenlace fatal en los enfermos.

Sobre las bases moleculares que codifican esta enfermedad engloban a los procesos de absorción y transporte del hierro que no funcionarán correctamente debido a las mutaciones causadas por las distintas variantes de la enfermedad, pero, principalmente, por las ocasionadas al gen HFE. Las distintas mutaciones ocasionarán acumulación de hierro en los órganos con mayor o menor intensidad y con diferente progreso de la enfermedad.

Aunque esta sea la enfermedad hereditaria más común en la población la mayoría de los casos de esta enfermedad permanecen sin diagnosticar ya que la mayoría de las mutaciones no presentan síntomas hasta una edad adulta-madura. Por ello, es clave el diagnóstico que se realiza basándose en la técnica de la PCR y la realización de tratamientos como flebotomías o la búsqueda de incorporación de otros nuevos, como inyecciones de hepcidina.

Palabras clave: hemocromatosis hereditaria, hepcidina, gen HFE, hierro.

ÍNDICE

1. Introducción.....	Pag. 9
2. Metabolismo del hierro.....	Pag. 10
3. Objetivos.....	Pag. 17
4. Metodología.....	Pag. 17
5. Hepcidina.....	Pag. 18
6. Hemocromatosis hereditaria.....	Pag. 23
7. Diagnóstico.....	Pag. 29
8. Tratamiento.....	Pag. 30
9. Conclusión.....	Pag. 33
10. Bibliografía.....	Pag. 34

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una alteración hereditaria de tipo autosómico recesivo que afecta a la absorción de hierro en el intestino y que está caracterizada por el incremento de los depósitos de hierro en células y de hierro libre que va a pasar a las células de diversos órganos como hígado, páncreas, corazón, articulaciones, hipófisis y gónadas. El principal órgano afectado por una sobrecarga de hierro es el hígado (San-Miguel y cols., 2008)

Es crucial que el organismo mantenga un control estricto sobre la absorción de hierro y su distribución, asegurando la cantidad adecuada para los requerimientos de un ser humano, este hierro es regulado y retenido firmemente para prevenir el estrés oxidativo y la proliferación de microorganismos que puede ocurrir durante una infección (Schmidt, 2015).

Las deficiencias de hierro pueden llevar en el ser humano a detener el desarrollo de las células e, incluso, a ocasionar su muerte; pero, por otro lado, el exceso de hierro puede ser catastrófico generando hidroxilos citotóxicos o radicales libres que activan al sistema reticuloendotelial y agravan los procesos inflamatorios, además pueden afectar a todos los aspectos celulares, llevando a daños en los tejidos e incluso fallos orgánicos.

El hierro es un metal esencial tanto para células eucariotas como procariontas. En el ser humano juega un papel muy importante participando en funciones vitales como transporte de oxígeno, síntesis de ADN, energía y respiración celular. También debido a su capacidad para donar o aceptar electrones, el hierro es un valioso cofactor para las proteínas esenciales en estos procesos metabólicos (Silva y Faustino, 2015).

Dentro del metabolismo del hierro, éste posee tanto sensores como efectores, y un amplio rango de señales endógenas y exógenas, como pueden ser las demandas de hierro por hemorragias, eritropoyesis, inflamación o isquemia tisular, las cuales requieren el funcionamiento adecuado sobre el metabolismo del hierro y convergen en una proteína llamada hepcidina que controla el aporte de los sensores y los transmite para convertirlos en tres de los más importantes procesos celulares: absorción, almacenamiento y exportación de hierro.

Estos tres procesos están regulados por una variedad de proteínas como transferrina, ferritina, ferroportina y la proteína de la hemocromatosis (HFE), y sus actividades y expresiones son coordinadas de forma independiente. Por tanto, cualquier desorden genético o adquirido en una de estas proteínas puede alterar potencialmente, tanto de forma intracelular como

extracelular, el balance de hierro y dar lugar a condiciones patológicas, tanto de deficiencia, como de sobrecarga de hierro (Yun y Vincelette, 2015).

Por otra parte, la eritropoyesis es el proceso biológico que más demanda de hierro requiere para la síntesis de grupos hemo y su incorporación a las moléculas de hemoglobina. El contenido de los eritrocitos circulantes es mayoritariamente hemoglobina que, a su vez, contiene grupos hemo, éstos se unen temporalmente a las moléculas de oxígeno en los pulmones y los liberan al resto del organismo.

Cuando envejecen, los eritrocitos son fagocitados por los macrófagos y el hierro queda disponible para ser reutilizado (reciclaje del hierro), de esta forma, el organismo sólo necesita absorber de la dieta el hierro estrictamente necesario para cubrir las pérdidas no específicas de hierro en el organismo.

Todos estos procesos anteriores, como el control de la absorción por los enterocitos, su liberación desde los macrófagos y almacenamiento en los hepatocitos son buenos ejemplos donde va a intervenir el proceso de homeostasis del hierro y, por tanto, la hepcidina (Silva y Faustino, 2015).

La transcripción del gen de la hepcidina es inducible. Cuando los niveles de hierro son altos, junto a procesos de inflamación o infección, aumentan la liberación de la hormona, mientras que la anemia y la eritropoyesis inhiben su expresión.

El problema se ocasiona cuando el aumento de los niveles de hierro no conlleva un aumento de la hormona hepcidina porque no está adecuadamente regulada, lo que da lugar a la hemocromatosis hereditaria.

METABOLISMO DEL HIERRO

1. Introducción

En individuos sanos, la mayoría del hierro del cuerpo se mantiene en un rango de entre 3 y 4 g, con un control estricto sobre la absorción, movilización, almacenamiento y reciclaje. La excreción de hierro no está completamente controlada, siendo la descamación de la piel el mecanismo más importante de excreción (Gozzelino y Arosio, 2016).

De los aproximadamente 4 g de hierro que contiene el organismo, se distribuyen de la siguiente forma: el 60% (2,5 g) en la hemoglobina, el 25% (1 g) en los depósitos del hígado,

bazo y médula ósea, el 10% en la mioglobina y el resto unido a la transferrina (Gilsanz y Gilsanz, 2010).

Cada día los humanos absorbemos un promedio de 1-2 mg de hierro en la dieta, para compensar las pérdidas de sangrados generales, la menstruación o embarazo (en las mujeres), así como, la descamación de células epiteliales.

El hierro es un importante cofactor requerido para la síntesis de ADN, respiración mitocondrial y diferentes expresiones génicas. Además, se necesitan casi 25 mg de hierro al día para la síntesis de hemoglobina, ya que se estima que 20×10^{10} glóbulos rojos son reemplazados en este tiempo. La mayoría de este acúmulo de hierro se recicla por los macrófagos en los compartimentos reticuloendoteliales a partir de enterocitos envejecidos (Schmidt, 2015).

Las formas más frecuentes en el cuerpo humano son el hierro ferroso (Fe^{2+}) y férrico (Fe^{3+}). La transferencia de un electrón entre estos estados de oxidación se consigue fácilmente por agentes reductores habituales que llevan a cabo la reducción de Fe^{3+} acuoso a Fe^{2+} , mientras que el oxígeno molecular (O_2) da lugar a la reacción reversa. En condiciones fisiológicas de O_2 , la forma más estable de hierro es Fe^{3+} (Silva y Faustino, 2015).

La utilización del hierro en las células presenta limitaciones condicionadas por la insolubilidad en agua de ion férrico y la capacidad del hierro libre para formar radicales libres tóxicos (Gilsanz y Gilsanz, 2010).

La oxidación de Fe^{2+} por O_2 resulta en la formación de aniones superóxido. El radical hidroxilo es uno de los más potentes oxidantes del organismo y, además, es responsable del ataque a proteínas, ácidos nucleicos y carbohidratos, que propaga el proceso de peroxidación lipídica y que genera la apoptosis celular. Para evitar su acúmulo el organismo tiene mecanismos, como la absorción de hierro de la dieta por el duodeno, el transporte en sangre unido a proteínas, absorción celular y consumo, reciclado por macrófagos y almacenamiento en el hígado.

Mientras que Fe^{2+} es soluble en condiciones de anoxia, se vuelve insoluble en presencia de oxígeno ya que se oxida a Fe^{3+} , esta forma puede ser solubilizada por acidificación. Hay dos mecanismos que permiten al organismo adquirir hierro: uno de ellos se trata de la acidificación del medio para solubilizar Fe^{3+} promoviendo su reducción a Fe^{2+} , el cual es transportado a través de la membrana plasmática. El segundo de ellos es la síntesis y secreción de sideroformas (pequeñas moléculas orgánicas con afinidad por Fe^{3+}) (Silva y Faustino, 2015).

2. Absorción

El mecanismo general regulador de la absorción de hierro guarda una relación directa con la eritropoyesis e inversa con el nivel de sus depósitos. La absorción en el duodeno y el yeyuno proximal es un proceso activo, está sometido a fenómenos de saturación y está influido por factores luminales y celulares. En la luz intestinal está muy relacionado con el contenido y el tipo de hierro que se aporte en la dieta (Gilsanz y Gilsanz, 2010).

El hierro de la dieta se clasifica como hémico y no hémico (Yun y Vincelette, 2015), así se considera como hierro inorgánico (la forma iónica o hierro no hémico) y el hierro orgánico (hémico). Independientemente del tipo de hierro, la absorción tiene lugar en los enterocitos maduros. Las células intestinales alcanza la madurez para poder absorber durante su migración desde las criptas duodenales hacia el ápice de las vellosidades intestinales. Se han descrito dos formas importantes de absorción del hierro alimenticio; una de ellas está asociada con la HCP1 (proteína transportadora de hierro hémico) y la otra tiene que ver con la DMT1 (proteína transportadora de metales divalentes) (Przybyszewska y Żekanowska, 2014).

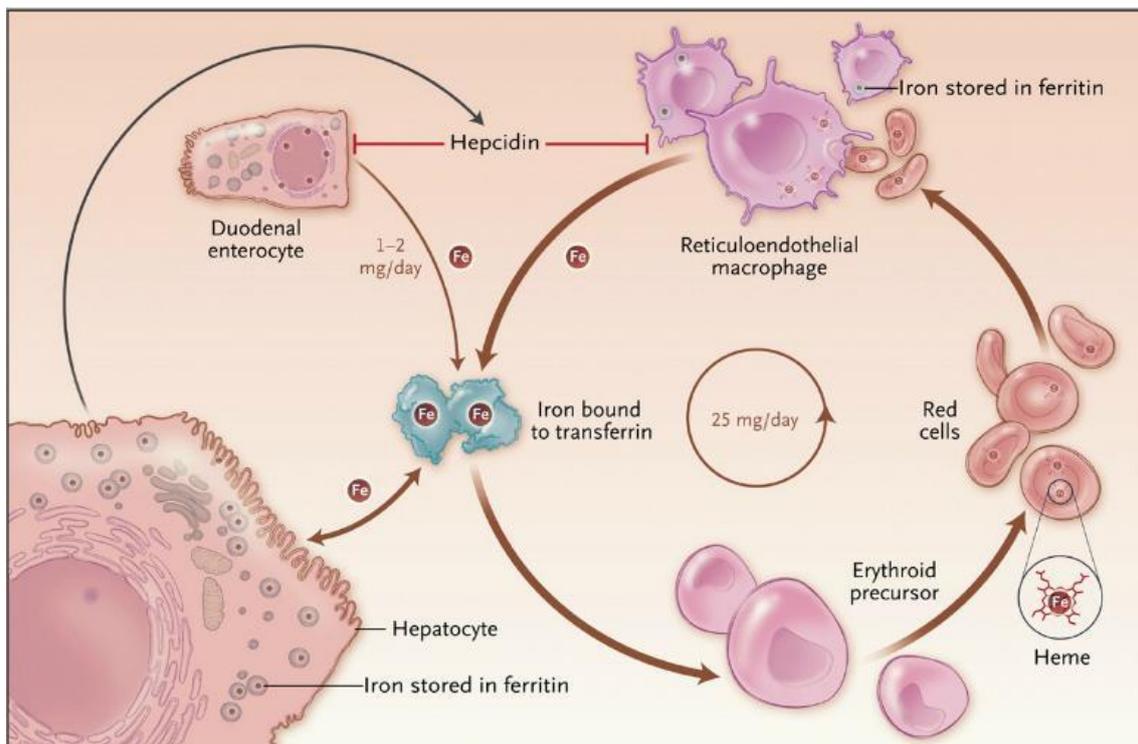


Figura 1. Circuito de absorción del hierro (Fleming, 2012).

2.1. Hierro hémico.

El hierro hémico es abundante en la carne, como componente de las hemoproteínas, hemoglobina y mioglobina. No se conoce el mecanismo responsable de la toma de

hierro en el organismo, pero se sabe que funciona por receptores mediados por endocitosis (Silva y Faustino, 2015). La absorción de esta forma de hierro es marcadamente más efectiva que la de la forma iónica.

HCP1 o proteína transportadora de hierro hémico es la proteína que permite el transporte a través de la membrana de grupos hemo desde el lumen del tracto duodenal hasta el enterocito. Ésta es una proteína altamente hidrofóbica en humanos y compuesta por 446 aminoácidos. La proteína se encuentra en la membrana apical formada por 9 dominios transmembrana y, aunque se encuentre mayoritariamente expresada en el duodeno, se ha detectado también su presencia en el hígado y el riñón. Durante la etapa post-transcripcional el nivel de HCP1 está modulado por la concentración de hierro en el duodeno, ésto probablemente se asocie con la transferencia de HCP1 de la membrana apical del enterocito hasta el citoplasma y viceversa. De forma que se han observado altas concentraciones de HCP1 en la membrana apical de ratones con deficiencia de hierro y a la inversa, donde debido a una sobrecarga de hierro la expresión de esta proteína se limitaba únicamente al citoplasma (Przybyszewska y Żekanowska, 2014).

Una vez que se ha unido el grupo hemo a la HCP1 de la superficie del enterocito, este complejo se internaliza y en el retículo endoplasmático del enterocito se libera el hierro (Gilsanz y Gilsanz, 2010). Esta molécula de hierro es catabolizada por una enzima microsomal, la hemo oxigenasa dando lugar a: iones de hierro divalentes Fe^{2+} , óxido de carbono (CO) y biliverdina IXa (Przybyszewska y Żekanowska, 2014).

2.2. Hierro no hémico o inorgánico.

El hierro no hémico se encuentra en su mayoría en el organismo en su forma oxidada (Fe^{3+}) (Silva y Faustino, 2015). La mayoría del hierro de la dieta está en forma de hierro Fe^{3+} no soluble y ninguna unión con proteínas puede hacer que se absorba directamente por los enterocitos del duodeno. Por ello Fe^{3+} es reducido a Fe^{2+} principalmente por el citocromo B ferredoxina (Dcytb) que se encuentra en la superficie duodenal de los enterocitos (Yun y Vincelette, 2015). Pero también este proceso de reducción puede ser llevado a cabo por nutrientes de la dieta como Vitamina C junto a proteínas de la carne o por factores endógenos como el aumento de ácido ascórbico. A su vez, también puede verse disminuido por condiciones patológicas del tracto alimentario, como puede ser la presencia de *Helicobacter pylori*.

El transporte de los iones de hierro reducidos previamente (Fe^{2+}) al citoplasma de las células entéricas está mediado por DMT1 o proteína mediadora del transporte de metales divalentes; esta proteína se expresa en la membrana apical de los enterocitos maduros (Przybyszewska y Żekanowska, 2014). Es una proteína de una sola cadena con amplia expresión que interviene en el transporte del hierro desde la luz intestinal al enterocito y en el resto de células participa en el paso del endosoma al citoplasma. (Gilsanz y Gilsanz, 2010). Además, DMT1 es responsable de la absorción de otras formas iónicas, como cobalto, zinc, cadmio, etc (Silva y Faustino, 2015).

3. Transporte y absorción celular

Una vez que ha sido absorbido por el enterocito, el hierro debe ser distribuido a las células para desarrollar tanto funciones generales como específicas. Para este transporte se precisa de una proteína muy concreta; la transferrina (Tf), compuesta por una sola cadena polipeptídica de unos 77 kDa y afectada por polimorfismo genético (19 variantes) que es capaz de transportar dos iones de Fe^{3+} a través del cuerpo.

La estabilidad de la transferrina asociada a hierro (Tf-Fe) depende de varios factores, como el estado de oxidación del hierro o el pH que tiene el medio. Tf se encuentra en plasma en tres posibles estados: apo-Tf (cuando no está unido el hierro), Tf monoférrica y Tf diférrica, también conocida como holotransferrina, (cuando están unidos uno o dos átomos de hierro, respectivamente). Estos tres tipos se dan en individuos sanos, evitando la toxicidad por un exceso de hierro en el organismo.

La absorción celular de Tf-Fe está mediada por el receptor de la transferrina TfR1 de la membrana celular. El cual se une a Tf-Fe formando un complejo sometido a endocitosis dependiente de clatrina. El pH del endosoma disminuye por la entrada de H^+ mediado por ATP dependiente de protones y se libera Fe^{3+} mientras la apo-Tf permanece unida a TfR1. En el endosoma, el hierro libre se reduce y es transportado al citoplasma por DMT1. Mientras el complejo Tf-TfR1 es conducido a la superficie celular donde apo-Tf se libera al plasma.

El hierro no ligado a transferrina (NTf-Fe) se suele encontrar en el plasma. Se ha sugerido que la mayoría de este es Fe^{3+} unido a citrato, pero hay otros transportadores como acetato. Sobre los mecanismos de absorción del plasma se sabe que NTf-Fe tiene alta afinidad por los hepatocitos y su absorción está mediada por un proceso independiente de endocitosis, el transporte se da probablemente mediante una proteína unida a zinc (Silva y Faustino, 2015).

4. Consumo y almacenamiento

Dentro de la célula, los niveles de hierro están finamente regulados por una serie de proteínas de respuesta a hierro (IRPs) y por los elementos de respuesta del hierro (IREs) (Gozzelino y Arossio, 2016).

El organismo tiene altos requerimientos de hierro usados en su mayoría por los eritroblastos para la síntesis de hemoglobina. Sobre un 70% del hierro del cuerpo se encuentra en forma de hierro hémico en los eritrocitos. Las mitocondrias son el orgánulo celular responsable del mantenimiento de la homeostasis del hierro, éste llega a las mitocondrias mediante una proteína de unión de tipo 1 (PCBP1) o directamente de los endosomas. Una vez que está en la mitocondria, el hierro se usa tanto para la síntesis de hémico como de proteínas que median el transporte electrónico (Silva y Faustino, 2015).

La ferritina es la proteína encargada del almacenamiento del hierro y está compuesta por 24 subunidades donde hay 12 cadenas ligeras y 12 cadenas pesadas, además puede almacenar hasta 4500 moléculas de hierro, sirviendo como una maquinaria de almacenamiento intracelular. La mayor parte de este hierro se moviliza ante las necesidades metabólicas y es esencial en la donación de hierro para la síntesis de grupo hémico en los precursores eritropoyéticos (Gilsanz y Gilsanz, 2010). Esta proteína está regulada a la baja en caso de deficiencia de hierro, buscando hierro disponible para cubrir la demanda y, al contrario, una sobreproducción induce la sobreexpresión para proteger a las células de la citotoxicidad inducida por radicales (Yun y Vincelette, 2015).

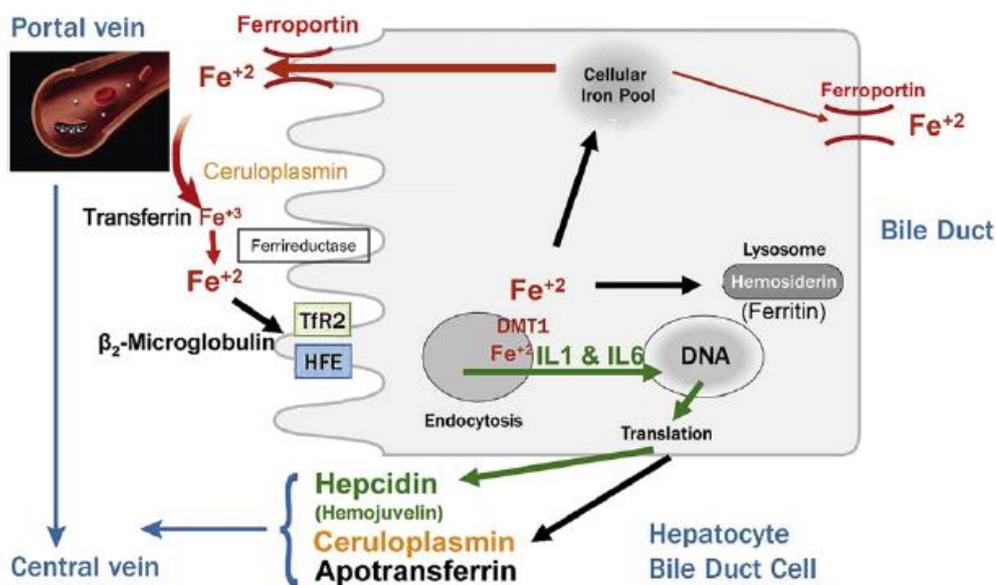


Figura 2. Representación de la distribución del hierro en el hígado (Moyer y cols., 2011).

Dentro del hígado existen varios compartimentos de hierro: i) el funcional, que posee una parte intramitocondrial e interviene en la formación de los citocromos, y otra parte extramitocondrial con diversas proteínas formando el cit-P450, ii) el hierro de depósito que lo forma la cadena ligera de la ferritina y está vinculada al almacenamiento férrico y iii) el hierro de tránsito que su cantidad aumenta o disminuye actuando como un reservorio funcional (Gilsanz y Gilsanz, 2010).

5. Reciclaje

Una de las funciones de los macrófagos esplénicos y hepáticos es recoger a los eritrocitos viejos para liberarlos de la hemoglobina haciendo que estén disponibles para otro ciclo de hemoglobina.

El reciclaje de los macrófagos contribuye a recuperar la mayoría del hierro plasmático y aporta una contribución mucho mayor que el hierro obtenido por la dieta. Se dan ciertas alteraciones por las que los macrófagos reconocen a los eritrocitos marcados como envejecidos y desencadenan la fagocitosis eritrocítica.

Una vez que se encuentra en el fagolisosoma, el eritrocito reactiva a las especies de oxígeno y enzimas hidrolíticas que promueven la liberación del grupo hemo al fluido vacuolar. Los macrófagos también pueden capturar la hemoglobina liberada al suero por la ruptura de los eritrocitos.

De esta forma los macrófagos permiten que esté de nuevo disponible la fracción del hierro hémico (Silva y Faustino, 2015).

OBJETIVOS

La realización de esta revisión tiene como objetivo la actualización de los datos disponibles sobre las bases moleculares de la hemocromatosis hereditaria, desde sus diversas mutaciones como las causas que dan lugar a una sobrecarga de hierro en el hígado y demás órganos afectados. Tomando como base los datos conocidos hasta ahora y mediante estudios que analicen en profundidad las bases genéticas que originan este tipo de trastornos.

Así como realizar una actualización de los conocimientos sobre la hepcidina y metabolismo del hierro que puedan contribuir a conocer mejor la enfermedad y de esta forma poder evolucionar en el diagnóstico y tratamiento de la misma.

MÉTODOLÓGÍA

Para realizar esta revisión bibliográfica se ha hecho uso de las búsquedas en bases de datos principalmente pubmed, también trip database y fisterra. Usando como referencia las palabras clave: hereditary hemochromatosis, HH, HFE, TfR2, HFE-HH, hemochromatosis treatment, C282Y, H636C, hemojuvenil hemochromatosis, diagnosis of hemochromatosis.

Siendo seleccionados los documentos que más información aportaban sobre este tema y los más centrados en hemocromatosis hereditaria, aunque puedan aparecer otras patologías. Y a su vez teniendo en cuenta la fecha de la publicación, el contenido del resumen, el título del artículo y la revista para poder disponer de información relevante y actualizada sobre el tema.

También se ha hecho uso del libro “Endocrinología” de A. Jara Albarrán.

HORMONA HEPCIDINA

La hepcidina es una hormona peptídica compuesta por 25 residuos de aminoácidos que, debido a sus propiedades antifúngicas y antibacterianas, fue considerada, inicialmente, un péptido antimicrobiano expresado por el hígado (Kali y cols., 2015). Se sintetiza en el hígado como una prehormona compuesta por 84 residuos de aminoácidos, la cual, sufre procesos de eliminación de una parte de la secuencia y maduración dando lugar al péptido activo de 25 residuos de aminoácidos. Este péptido de hepcidina se encuentra estabilizado por 4 puentes disulfuro formando una horquilla simple (Rochette y cols., 2015).

El gen HAMP (hepcidin antimicrobial peptide), que codifica a la hepcidina se encuentra en el cromosoma 19 (Kali y cols., 2015).

Existen varios tipos de hepcidina, distinguiéndose la hepcidina de 20, 22 y 25 aminoácidos. La hepcidina de 25 aminoácidos posee tanto actividad antimicrobiana como reguladora de hierro, mientras que las hepcidinas 20 o 22 sólo tienen función antimicrobiana (Rochette y cols., 2015). La actividad antimicrobiana de la hepcidina forma parte de la defensa inmunitaria innata de nuestro organismo, activando a numerosos mecanismos de defensa contra la invasión, previniendo así el crecimiento y proliferación de los patógenos. (Pietrangelo, 2015).

Aunque el hígado sea la principal fuente, existe producción de hepcidina extrahepática. Así, el corazón, los riñones, la retina, los monocitos y los macrófagos, así como células alveolares o adipocitos, son capaces de expresar hepcidina, aunque en cantidades muy bajas en comparación con las del hígado (Kali y cols., 2015). El hígado, por tanto, no es sólo un almacén de hierro, sino que tiene un papel crucial en el metabolismo de éste, produciendo hepcidina, en los hepatocitos, que se secreta desde los mismos hepatocitos y es excretada por el hígado (Rochette y cols., 2015).

Se han encontrado diferentes concentraciones de hepcidina en hombres y mujeres, siendo la concentración en hombres mayor que la de las mujeres premenopáusicas. De manera que esta concentración de hepcidina no variaba en los hombres a lo largo de su vida, mientras que en las mujeres había una concentración más alta en mujeres posmenopáusicas.

La hepcidina ejerce su acción en tres importantes tipos celulares asociados con el metabolismo del hierro, que son los enterocitos, los hepatocitos y los fagocitos retículoendoteliales (RE). Siendo éstos las principales fuentes de hierro plasmático o hierro unido a transferrina (Kali y cols.).

1. Función hepcidina

La hepcidina actúa como un regulador negativo de la movilización de hierro celular, inhibiendo a la ferroportina, que es el único exportador de hierro conocido, por medio de su internalización y degradación (Schmidt, 2015).

La ferroportina es una proteína transmembrana que permite el flujo de hierro desde los tejidos al suero, para que pueda ser utilizado en la eritropoyesis (Kali y cols., 2015). En los mamíferos es abundante en las células exportadoras de hierro como son los enterocitos, hepatocitos y macrófagos, y se presenta en niveles menores en otras células cuyas funciones no se conocen muy bien aún. La hepcidina va a unirse a la ferroportina desencadenando la ubiquitinización, inducida por un cambio conformacional; esto resulta en una endocitosis lisosomal que va a degradar el complejo hepcidina-ferroportina y a disminuir la exportación de hierro celular (Arezes y Nemeth, 2015). Consecuentemente, la interacción de hepcidina con ferroportina va a disminuir el flujo de los iones hierro desde los enterocitos al flujo sanguíneo (Prybyszewska y Żekanowska, 2014).

El papel esencial de la hepcidina para la absorción del hierro lo confirman enfermedades como la anemia asociada a un ataque autoinmune, infecciones crónicas, fallos renales y cáncer, donde niveles altos de hepcidina bloquean la absorción en pacientes que no tienen daños en el tracto gastrointestinal y dan lugar a un secuestro en los macrófagos (Camaschella y cols., 2016).

2. Regulación de hepcidina

La hepcidina regula la absorción hierro y, asimismo, la producción de hepcidina es regulada por la cantidad de hierro en circulación y en los almacenes del hígado: cuando el hierro es abundante, la producción de hepcidina aumenta para limitar la absorción de hierro procedente de la dieta y la liberación desde los almacenes; mientras que cuando se necesita hierro, hay una disminución de hepcidina que permite al hierro entrar en el plasma para cubrir la demanda (Arezes y Nemeth, 2015).

Aunque numerosos factores interaccionen a nivel genético, hay tres mecanismos que están implicados en el control de la producción de hepcidina por el hígado: regulación por almacenamiento de hierro, actividad eritropoyética e inflamación (Kali y cols., 2015). Las condiciones patológicas como inflamación, hemorragia, isquemia tisular y eritropoyesis regulan la expresión de los niveles de hepcidina y BMP (proteína morfogenética osea), la cual

fue identificada como un regulador a la alta en respuesta a la inflamación y los niveles de almacenamiento de hierro (Yun y Vincelette, 2015).

La transcripción del gen HAMP se encuentra estimulada por HFE cuyo mecanismo va a ser capaz de incrementar la cantidad de hierro almacenado en el organismo (Ulvik, 2015). De esta forma el HFE se necesita para la regulación normal de la síntesis hepática de hepcidina.

El gen HFE codifica a una proteína del mismo nombre compuesta por 343 aminoácidos que incluyen un péptido señal, una región de unión extracelular al receptor de transferrina ($\alpha 1$ y $\alpha 2$), un dominio de inmunoglobulina ($\alpha 3$), una región transmembrana y una corta cola citoplasmática (Barton y cols., 2015).

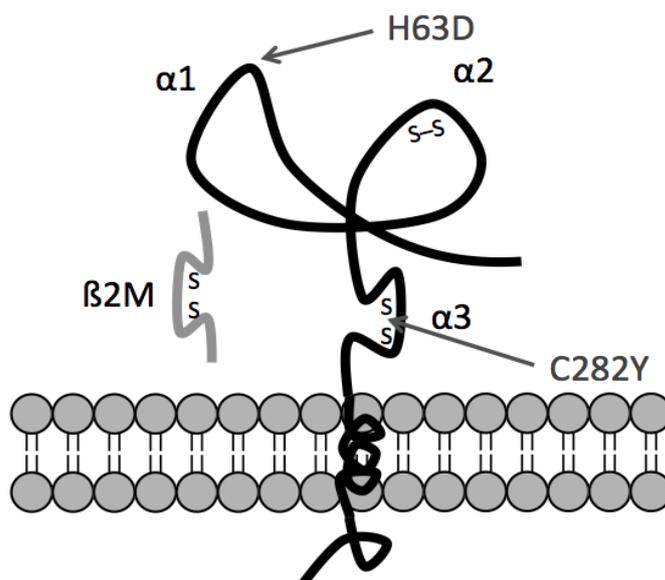


Figura 3. Proteína HFE

HFE va a asociarse con el receptor de transferrina tipo 1 (TfR1) a través de los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ y con el receptor de transferrina tipo 2 (TfR2) mediante el dominio $\alpha 3$. Los sitios de unión de TfR1 por HFE y la transferrina cargada de hierro (holotransferrina) son el mismo, esto da lugar a una competición entre HFE y holo-Tf por la unión con TfR1. Mientras que esta holo-Tf no va a competir con la unión de HFE por TfR2 (Gao y cols., 2009).

El receptor de la transferrina tipo 2 (TfR2) es un tipo 2 de glicoproteína transmembrana, miembro de la familia TfR y homólogo a TfR1, éste último aporta hierro a las células por la internalización del complejo transferrina-hierro a través de receptores mediados por

endocitosis (Silvestri y cols., 2014). La Tfr2 se caracteriza por su similitud estructural con TFR1, ambos son proteínas de membrana tipo 2 que funcionan como dímeros en uniones disulfuro y con un 66% de homología. Ambos Tfr1 y Tfr2 se unen a la transferrina y muchos aminoácidos que se encargan de la unión de Tfr1 con transferrina se conservan en Tfr2.

Aunque Tfr2 también sea capaz de la toma de hierro, tiene una afinidad 25 veces menor por éste que Tfr1. Esta diferencia de afinidad puede explicar el papel de Tfr2 como un sensor de hierro, siendo sensible a los cambios de saturación de transferrina en la sangre, pero esto no disminuye su habilidad de realizar la endocitosis (Worthen y Enns, 2014).

Se ha demostrado cómo la disrupción entre el complejo HFE/Tfr1 no va a regular la expresión de hepcidina, mientras que el complejo HFE/Tfr2 si es el encargado del proceso de activación de la hepcidina. De esta forma, un aumento de la saturación de Tf va a resultar en un aumento del complejo Tf/Tfr2/HFE, y así, la Tf que se encontraba unida con Tfr1 se libera de HFE para formar este nuevo complejo con Tf y Tfr2, que es el responsable del aumento de expresión de hepcidina (Gao y cols., 2009).

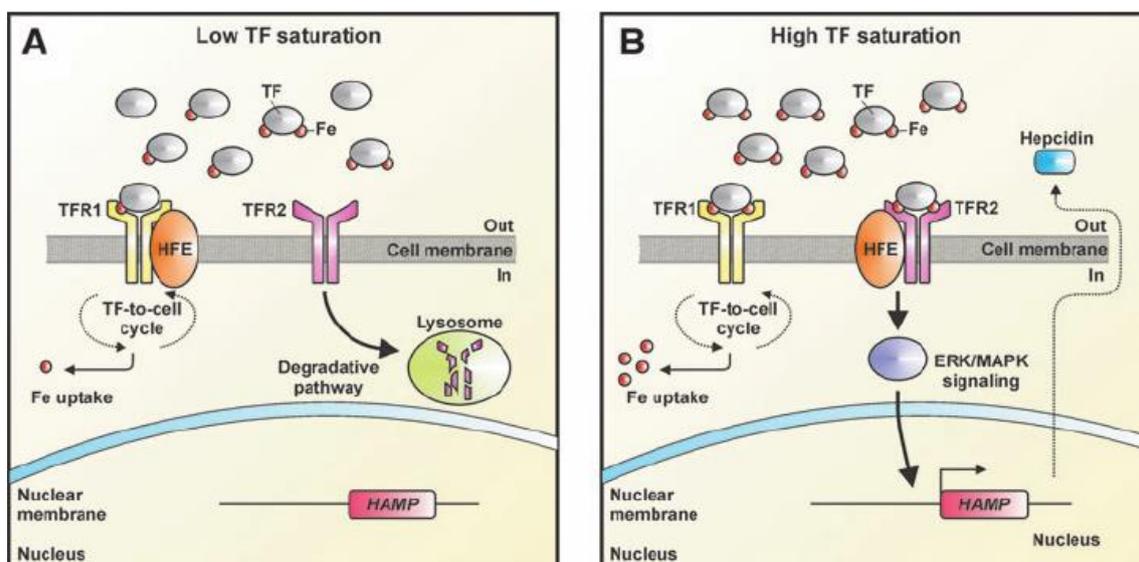


Figura 4. Procesos que desencadenan A. Bajos niveles de transferrina saturada y B. Altos niveles de transferrina saturada.

Tfr2 difiere de Tfr1 en numerosos aspectos; una diferencia característica entre ambas es que la expresión de Tfr2 se limita al hígado y a las células eritropoyéticas, mientras que Tfr1 se expresa en numerosos tejidos tisulares. Además, se regulan de forma diferente por el hierro y la holo-Tf, de forma que en altos niveles de hierro la expresión de Tfr1 mediante ARNm y gracias a elementos de respuesta al hierro (IRE) produce una respuesta rápida y es una proteína estable durante 24 horas, pero la respuesta a la regulación a la baja en células cuando

los niveles de hierro intracelulares son altos es lenta. Mientras que TfR2 carece de regulación por IRE en su ARNm por el hierro intracelular y el nivel proteico aumenta más rápido (Worthen y Enns, 2014).

En respuesta al aumento de saturación de la TfR2 se inicia una cascada de señales que activa la síntesis de BMP6. Esta proteína BMP6 interacciona con el receptor BMPR y es responsable de la regulación de hepcidina endógena. La HFE es requerida para transportar BMPR tipo 1 a la superficie, dando lugar a la apropiada interacción entre BMP y sus receptores.

En la ausencia de TfR2 funcional, BMP6 no se produce apropiadamente en respuesta a los incrementos de niveles de hierro y, por tanto, resulta en una inapropiada respuesta de HAMP. Y en ausencia de HFE funcional, el receptor tipo I de BMPR no se encuentra en la superficie de los hepatocitos y lleva a unos inapropiadamente bajos niveles de HAMP; aunque ciertos estudios han propuesto que en los hepatocitos los niveles de BMP6 se controlan por el almacén de hierro y no por el hierro en suero o la saturación de transferrina (Rishi, 2015).

Hasta ahora uno de los problemas más importantes que causan las enfermedades relacionadas con el hierro se debe a la gran variabilidad clínica y expresión biológica (Loréal y cols.) Las mutaciones que se producen en los genes que codifican a las diferentes proteínas involucradas en el metabolismo del hierro actúan como diferentes agentes etiológicos que generan una misma enfermedad: la hemocromatosis hereditaria.

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

La importancia del hierro en condiciones patológicas es cada día mayor y el principal tipo de desorden hereditario en el que contribuye este metal es la hemocromatosis hereditaria (HH) (Gozzelino y Arossio, 2016).

Dentro de la HH se incluye un grupo heterogéneo de desórdenes causados por sobrecarga de hierro que se originan por diferentes defectos moleculares y que pueden presentar disfunciones de órganos como cirrosis, carcinoma hepatocelular, arterosclerosis, artritis, varias endocrinopatías como diabetes, problemas de corazón (tanto arritmias como cardiomiopatías o pérdida de la función del músculo cardíaco), hiperpigmentación de la piel o se comprometen las defensas inmunitarias (Vujić, 2014).

Las diferentes formas de HH conducen a una misma patología: el mecanismo de control de los niveles de hierro en el plasma hace que sus cantidades se vuelvan mayores que las requeridas para los procesos dependientes de hierro, como es el caso de la eritropoyesis.

La gravedad de las distintas formas de HH es variable, aún así presentan características comunes (Silva y Faustino, 2015).

Internacionalmente, la HH está concentrada en la población caucásica descendiente de los norte-europeos (Ulvik, 2015). La HH es la enfermedad más frecuente por sobrecarga de hierro, caracterizada por una excesiva deposición de hierro en órganos vitales como el hígado, el corazón o el páncreas (Silva y Faustino, 2015).

El hígado es el principal órgano que sufre daño en la HH, se han descrito acúmulos de hierro en este órgano en las autopsias de pacientes con HH y debido a la fácil accesibilidad a este tejido, los conocimientos sobre la HH han aumentado mucho. Al ser el hígado el principal lugar donde se da un exceso de almacenamiento de hierro y donde se sintetiza hepcidina, el hígado es, inequívocamente, el órgano con mayor impacto en la fisiopatología de la HH (Ulvik, 2015).

Cuando la sobrecarga de hierro se desencadena por un aumento en la absorción del hierro que proviene de la dieta, éste se acumula en células parenquimales del hígado, formando un gradiente de deposición decreciente desde los hepatocitos periportales a los centrilobulares. Si el origen de la sobrecarga de hierro está asociado con una liberación descontrolada desde los macrófagos, el hierro va a acumularse a nivel mesenquimal, observándose una deposición de hierro en los hepatocitos que rodean a los macrófagos (Silva y Faustino, 2015). Además, el exceso de hierro depositado en los hepatocitos resulta tóxico y puede conducir a cirrosis, lo

que puede ser un diagnóstico importante de los pacientes que tengan HH (Crowover y Covey, 2013).

Clásicamente, la HH se ha diferenciado en dos tipos: hemocromatosis-HFE y hemocromatosis-noHFE. La tipo HFE está caracterizada por una gran variabilidad fenotípica en la expresión de sobrecarga de hierro hepática y enfermedades con las que cursa, lo que sugiere que la expresión fenotípica debe estar influenciada por genes modificantes y factores medioambientales como obesidad, dieta rica en hierro y consumo de alcohol. Mientras que la tipo no-HFE suele darse por efecto de la dieta, la siderosis hepática más común de este tipo se da en el África Subsahariana a causa de un exceso de ingesta de hierro de más de 200 mg al día, principalmente, a causa de la contaminación de la comida y la bebida (Ulvik, 2015).

Pero los nuevos descubrimientos sobre la enfermedad y los genes afectados han dividido a la enfermedad causada por la HH en cuatro tipos principales: hemocromatosis HFE, hemocromatosis juvenil, hemocromatosis asociada a TfR2 y enfermedad de la ferroportina (Silva y Faustino, 2015).

Tabla 1. Mutaciones según el gen afectado.

Gen afectado	Tipo mutación	Cromosoma afectado	Síntesis de hepcidina
HFE (C282Y, H63D)	1	6	Baja
Hemojuvelina (HJV)	2 ^a	1	Muy baja
Hepcidina (HAMP)	2B	19	Muy baja
Receptor transferrina (TfR2)	3	7	Baja
Ferroportina	4	2	
Transporte defectuoso			Baja-normal
Resistencia hepcidina			Alta

1. Tipo 1 o HFE-HH

El tipo más común de HH está asociada con mutaciones en el gen de la proteína HFE. Ésta es la enfermedad hereditaria con más alta incidencia en la población occidental, afecta, aproximadamente, a uno de cada 250 individuos (Vujić, 2014). La mayor prevalencia estimada se localiza, mediante controles poblacionales, en Cataluña, Guipúzcoa e Italia central (Barton, 2015).

Se ha descrito que más del 80% de los pacientes de HH es de tipo 1, la mayoría son caucásicos (Gozzelino y Arossio, 2016) y la frecuencia de esta mutación decrece desde el noroeste al suroeste de Europa, paralelamente al asentamiento de los Celtas. Se trataría de una mutación con una ventaja en la supervivencia de las personas con una dieta muy pobre en hierro (Vujić, 2014). Ya que este defecto genético no afecta a la reproducción (incluso puede conferir ventajas para la deficiencia de hierro o para defenderse de una infección patógena) ha ocasionado que se extienda en la población (Pietrangelo, 2015).

Existen diferentes tipos de mutaciones en el gen HFE relacionados con una sobrecarga de hierro en el organismo y que vamos a describir a continuación.

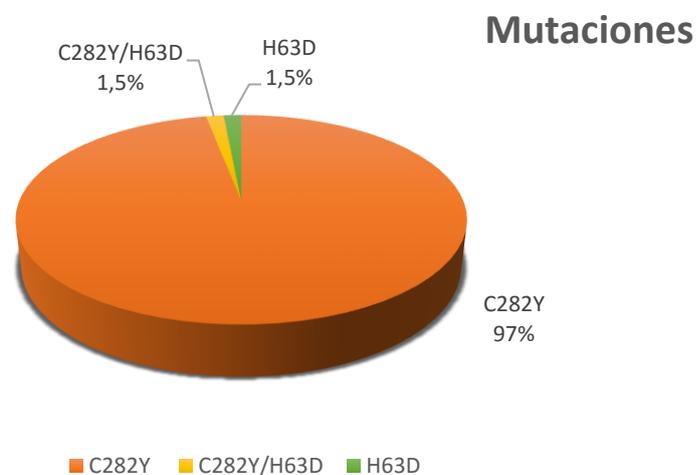


Figura 5. Prevalencia de los tipos de mutación más comunes

1.1. Mutación C282Y

El origen que desencadena esta enfermedad tiene lugar cuando el gen HFE muestra una mutación sin sentido en el aminoácido de la posición 282, productor de la proteína C282Y, aproximadamente, del 85 al 90% de los pacientes afectados son homocigóticos para esta mutación (Crownover y cols., 2013). Ésta se origina por una sustitución de cisteína por tirosina lo que interfiere en la formación de puentes disulfuro que, fisiológicamente, ocurren entre los residuos: C225 y C282, lo que es esencial para la asociación de HFE con β 2-microglobulina (Silva y Faustino, 2015). Esta asociación permite un transporte eficiente de HFE a la superficie celular para interactuar con TfR1, pero debido a la mutación la falta de interacción de HFE con TfR1 aumenta la afinidad de TfR1 por el hierro unido a transferrina y, de este modo, se modula la absorción del hierro.

Aunque el 70% de los pacientes con mutación C282Y homocigótica presentan elevados niveles de ferritina, menos del 10% de estos pacientes presentan fenotipos de hemocromatosis. Estudios previos habían sugerido que HFE debe interactuar con TfR1 para regular la importación y exportación de hierro, pero recientemente se ha demostrado como HFE es un sensor de los niveles de hierro formando el complejo Tf/TfR2/HFE que estimula la expresión de hepcidina. Las mutaciones en HFE provocan un descenso de los niveles de hepcidina, que deberían aumentar por la sobrecarga de hierro (Yun y Vincette, 2015).

La prevalencia de C282Y es más alta en determinados grupos de pacientes, como aquellos con enfermedades del hígado (5 a 10 puntos más alta que en la población normal) y cáncer hepático, el cual es, al menos, dos veces más frecuente entre los pacientes con HFE-hemocromatosis comparado con aquellos que tienen otras enfermedades del hígado como diabetes tipo 1, condrocalcinosis o porfiria cutánea tardía (Pietrangelo, 2015).

Sin embargo, solo un 10% de las personas que presentan la mutación C282Y de tipo homocigótico acaban presentando daños orgánicos o alguna manifestación clínica de HH, ya que la mayoría de los positivos sobre HH son asintomáticos (Crownover y Covey, 2013).

1.2. Mutación H63D

La segunda mutación más frecuente es una sustitución de la posición 63 de histidina por aspartato. Es un polimorfismo común en la población (Canavesi, 2012) cuya frecuencia es aproximadamente de un 14% en la población general y está menos sujeto a la variación geográfica (Pietrangelo, 2015). La frecuencia de este alelo en la población occidental de diversas etnias es de un 10-29% y en Norteamérica, para la población blanca no hispana, de un 14-15% (Barton y cols., 2015).

Esta mutación puede darse tanto de forma homocigótica como heterocigótica combinada con C282Y. Algunos sujetos homocigóticos (H63D) como heterocigóticos (H63D/C282Y) pueden presentar anormalidad en los parámetros de hierro, o incluso aumentos en los depósitos de hierro hepático, pero lo que éstos suelen tener son trastornos en los cofactores (Pietrangelo, 2015). Las consecuencias patológicas de la mutación H63D y, particularmente, las implicaciones de C282Y/H63D permanecen, de alguna manera, menos determinantes. Sólo una pequeña fracción de los que poseen la mutación heterocigótica parecen tener evidencias bioquímicas de carga de hierro y, generalmente, no desarrollan sobrecarga de hierro; así los estudios clínicos deben considerar la contribución de otros factores relacionados a la sobrecarga de hierro en pacientes con este genotipo (Heeney, 2014).

1.3. Mutación S65C

Esta mutación consiste en la sustitución de serina por cisteína en el aminoácido 65, pero su relevancia clínica no está clara (Henney, 2014). Este polimorfismo S65C ha sido asociado con el exceso de hierro en casos muy raros cuando se hereda junto a C282Y en un alelo (Pietrangelo, 2015)

1.4. Características diferenciales de mutaciones HFE

En la población con la mutación H63D el almacenamiento de hierro no es tan bajo, ni los requerimientos de hierro son tan altos como los que poseen la variante C282Y homocigótica (Canavesi, 2012). Además, en contraste con C282Y, la mutación H63D forma complejos estables con TfR1, lo que está de acuerdo con los datos clínicos sobre que la mutación de H63D afecta marginalmente a la absorción del hierro y pocas veces lleva a desencadenar HH (Vujić, 2014).

La evaluación de grandes poblaciones con C282Y homocigótico y C282Y/H63D heterocigótico ha revelado que la frecuencia de los síntomas clásicos no específicos y los síntomas de fin de daño orgánico no son comunes y en un estudio no son diferentes significativamente de los controles (Heeney, 2014).

2. Tipo 2 o hemocromatosis juvenil

La hemocromatosis juvenil es mucho más rara que la relacionada con una mutación de HFE. Según qué gen esté afectado se divide en dos subtipos: Tipo 2A está causada por una mutación en el gen de la hemojuvelina (HJV), que está localizado en el cromosoma 1, y la tipo 2B causada por una mutación en el gen de la hepcidina (HAMP), localizado en el cromosoma 19 (Liu, 2016). Aunque ambos genotipos tienen una alta incidencia, pero las mutaciones en HJV son las responsables de la mayoría de los casos de hemocromatosis juvenil (Heeney, 2014).

Este tipo se trata de un desorden más severo que afecta a individuos jóvenes causando rápidas y grandes sobrecargas de hierro en el hígado y el parénquima. Si permanece sin tratar, el hierro consigue llegar a causar multidisfunciones orgánicas (Gozzelino y Arosio, 2016). La edad de inicio de esta enfermedad es entre los 15 y 20 años y los resultados clínicos de la enfermedad son cardiomiopatías y defectos reproductivos. Se caracteriza por una severa sobrecarga de hierro que conduce a una saturación de Tf, altos niveles de estimulante de transporte del hierro) y deposición de hierro (Silva y Faustino, 2015).

Las mutaciones en HJV o HFE resultan en una inhibición de la transcripción de hepcidina y, por consiguiente, en sus niveles plasmáticos, lo que incrementa la absorción intestinal y la liberación del hierro retículoendotelial.

En contraste con los pacientes con HFE hemocromatosis, los pacientes con hemocromatosis juvenil son más propensos a presentar fallos endocrinos (hipogonadismo) o cardiomiopatías y los daños hepáticos son menos notorios. Si no son tratados, los pacientes afectados de hemocromatosis juvenil mueren, normalmente, sobre los 30 años (Henney, 2014).

3. Tipo 3 o hemocromatosis Tfr2

La mutación que inactiva el Tfr2 conduce a hemocromatosis tipo 3, una mutación recesiva caracterizada por sobrecarga de hierro, bajos niveles de hepcidina y la incapacidad de una adecuada regulación de los niveles de hepcidina después de una ingesta de hierro. Todas las mutaciones que causan esta HH se dan por una pérdida de función, principalmente, mutaciones sin sentido que afectan a la proteína C-terminal. Los residuos afectados deben ser, o esenciales para el correcto plegamiento y localización proteica, o relevantes para la interacción con otras proteínas que regulan a la Tfr2 (Silvestri y cols., 2014).

La mutación se da sobre Gly792Arg y es de tipo heterocigótica junto a otras combinaciones variables (Joshi y cols., 2015).

Es un tipo raro de HH, con un fenotipo similar a la HFE-HH, pero con mutaciones en el gen que codifica a Tfr2 que anula la capacidad de los sensores de Fe para interactuar con HJV y HFE en el hígado (Gozzelino y Arosio, 2016).

En un estudio reciente se ha estudiado el papel de Tfr2 en la HH y se ha mostrado como el complejo HFE/Tfr2/ferritina puede regular la transcripción de hepcidina, aunque aún no está claro si la señal trabaja conjuntamente con BMP/SMAD (Yun y Vincelette, 2015).

La prevalencia de mutaciones en Tfr2 es baja en comparación con las mutaciones de HFE, pero está más presente en todas las razas. Es de suponer que la pérdida de función de Tfr2 resulte en un descenso de la toma de hierro celular, pero las mutaciones en Tfr2 están asociadas a un gen autosómico recesivo, con un genotipo que causa sobrecarga de hierro muy similar a HFE-hemocromatosis, que está asociado con una predilección por la deposición de hierro hepatocelular (Henney, 2014). Aunque también puede darse un aumento de la acumulación de los depósitos de hierro en el corazón (Gozzelino y Arosio, 2016).

Por otra parte, al realizar una sobrecarga de hepcidina por vía oral se obtuvo que los pacientes con mutaciones en HFE mostraron una respuesta brusca a hepcidina, mientras que en los pacientes con mutación en Tfr2 no hubo respuesta. Estos resultados concluyen que Tfr2 es importante en la sobre-regulación de hepcidina en respuesta a la saturación de transferrina (Silvestri y cols., 2014).

4. Tipo 4 o enfermedad de la ferroportina

Esta enfermedad se diferencia de las anteriores en que posee una transmisión autosómica dominante y que no afecta a la expresión de hepcidina. Está causada por la mutación en el gen SLC40A1, que codifica al transportador de hierro, Fpn, también conocido como el blanco de la hepcidina. Además, está caracterizada por hiperferritinemia, saturación de Tf normal y sobrecarga de hierro en los macrófagos (Gozzelino y Arosio, 2016). También se da la presencia de una leve deficiencia de hierro que causa anemia en los estados iniciales de la enfermedad y una tolerancia reducida a flebotomías (Santos y cols., 2012).

DIAGNÓSTICO

Antes de la identificación del gen HFE, el diagnóstico de la hemocromatosis estaba basado en resultados de biopsias del hígado y niveles de hierro y su distribución. La relación de la hemocromatosis con la acumulación de hierro afecta típicamente a los hepatocitos, las células de Kupffer se mantienen útiles hasta los últimos estados de la enfermedad (Pietrangelo, 2015).

A los pacientes con índices sospechosos relacionados con sobrecarga de hierro, se les hacen test de saturación de transferrina y concentración de ferritina sérica. Para ello se tiene en cuenta que sean personas con síntomas, algún hayazgo clínico o que presenten familiares que hayan padecido de HH. Si ambos; saturación de transferrina y concentración de ferritina sérica, presentan niveles elevados está justificado el uso del diagnóstico genético para HFE (Crowner y Covey, 2013). Hoy en día los test genéticos de HFE permiten un diagnóstico directo (Pietrangelo, 2015).

Existen varios métodos para detectar las mutaciones en HFE basados en la amplificación de la región específica del gen por PCR, bien usan la enzima de restricción seguida de electroforesis en gel de agarosa, que diferencia el alelo mutante del normal, ya que difieren los tamaños de los fragmentos de ácidos nucleicos. También puede realizarse la ampliación de los alelos

específicos, para lo cual existen cebadores específicos del alelo mutante o normal. Cada cebador amplifica a su alelo específico y se identifica el genotipo por electroforesis. Otra posibilidad es una hibridación de cebadores comunes para alelos mutados y normales, que son específicos para las sondas de hibridación marcadas radiactiva o fluorescentemente, así se identifican los alelos por distintas temperaturas de fusión de PCR y a tiempo real (San-Miguel y cols., 2008).

Los cebadores usados son:

HFE282-5F: 5'-TGG CAA GGG TAA ACA GAT CC-3'.

HFE282-3R: 5'-CTC AGG CAC TCC TCT CAA CC-3'.

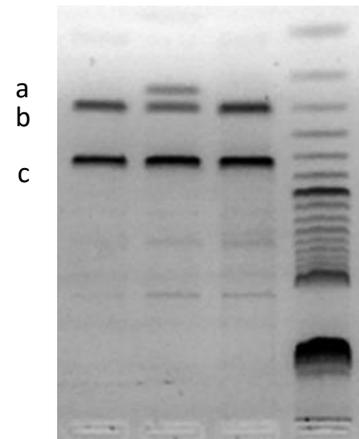


Figura 5. PCR que compara el peso molecular del gen mutado y sin mutar.

(a) 111 pb; (b) 140 pb; (c) 247 pb. (Cervera-Garcia y cols., 2013).

Mediante este par de oligonucleótidos HFE282 se amplifica un fragmento de 500 pares de bases que, al ser digerido mediante la enzima de restricción RsaI, posee un corte fijo y otro que varía según si está presente o no la mutación y que permitirá diferenciar el resultado (Información obtenida de: Cuaderno prácticas de Bioquímica Clínica y patología molecular humana del Grado en farmacia, 2016).

TRATAMIENTO

El tratamiento estándar de la HH consiste en realizar flebotomías repetidas que induzcan un balance negativo en los niveles de hierro y para retirar el exceso de hierro almacenado en los tejidos (Uhl y cols., 2014). Este tratamiento de elección consiste en extraer alrededor de 500 mL de sangre del organismo, lo que acelera la eritropoyesis, causando un drenaje de la sobrecarga de hierro desde los hepatocitos hasta la médula ósea, y así mantener la síntesis normal de hemoglobina (Ulvik, 2015).

Tabla 2. Guías de tratamientos según nivel de hemoglobina, ferritina sérica, saturación de transferrina y volumen corpuscular.

Nivel hemoglobina	Nivel ferritina sérica	Saturación transferrina	Volumen corpuscular	Guías tratamiento y consideraciones
Normal	Elevado	Elevado	Normal o elevado	Agresiva: una o dos unidades de 500 ml por semana, hasta un nivel de ferritina de 750 ng/ml
Normal	Elevado	Elevado	Normal	Agresiva a moderada: una unidad de 500 ml por semana, según hemoglobina y síntomas
Normal	Elevado	Elevado	Normal	Moderada: una unidad de 500ml por mes
Normal	Normal	Normal	Normal	Mantenimiento: una unidad de 500 ml entre 2 a 6 meses, mantener niveles de ferritina 50-150 ng/ml
Normal	Elevado	Normal	Normal	Descartar esteatohepatitis, enfermedad crónica del hígado y hiperferritinemia
Normal	Normal	Elevado	Normal a decreciente	Flebotomías discontinuas hasta alcanzar niveles de ferritina sérica en el rango ideal
Bajo	Elevado	Por debajo de lo normal	Normal a decreciente	Descartar anemia o inflamación crónica, comprobar si hay fiebre, tratar condiciones patológicas
Bajo	Elevado o normal	Elevado o normal	Elevado	Descartar deficiencia de vit B12 o ácido fólico, test sérico de ácido metilmalónico en orina y niveles de homocistina. Aportar vit B12 y suplementos de ácido fólico.

Por cada 500 ml de sangre del cuerpo se retiran de 200 a 250 mg de hierro y reduce los niveles de ferritina sérica aproximadamente 30 ng por ml (Crownover y Covey, 2013).

Los pacientes a los que se les realizan estas flebotomías terapéuticas las reciben en los ambulatorios por el personal de enfermería, la sangre es sacada durante 15-30 minutos, el tamaño de la aguja que se usa ha sido determinado previamente (Adams y Barton, 2011). Los niveles de hemoglobina deben de ser comprobados antes de cada flebotomía y la terapia se

reduce (puede pasar a 250-400 ml de sangre) cuando los niveles de hemoglobina sean menores que 12,5 g/dL. Además se monitorizan durante la terapia los niveles de ferritina sérica y se recomienda terminar el tratamiento cuando su concentración es de 50 µg/l (Ulvik, 2015).

Otra terapia posible es la “eritrocitoforesis”, ésta retira de la sangre el hierro unido a hemoglobina como en las flebotomías (Adams y Barton, 2011). En esta terapia alternativa los glóbulos rojos son retirados mediante una máquina de aféresis (Rombout-Sestrienkova y cols., 2016), teniendo los beneficios de que mantiene a otros componentes sanguíneos, como factores de coagulación y proteínas plasmáticas, además puede sacar más cantidad de sangre en un periodo más corto de tiempo. Muchos pacientes la prefieren cuando hay intolerancia a las flebotomías o cuando se necesita una rápida actuación por sobrecarga de hierro (Yun y Vincelette, 2015).

Por ello, un estudio realizado a varios pacientes concluyó que esta técnica era más efectiva que las flebotomías con una reducción en los tratamientos de un 42%, con una preferencia también por la reducción del tiempo necesario para el tratamiento y la cantidad de intervenciones realizadas, lo que implicaba menos costes en desplazamiento para la población y menos pérdidas de tiempo (Rombout-Seskientrova y cols., 2016).

Además de las terapias anteriores basadas en la eliminación de hemoglobina, existen otras terapias como la quelación, que se usan en pacientes intolerantes a las anteriores. La eficacia y la seguridad de la deferoxamina, un agente intravenoso, han sido estudiadas en pacientes con sobrecargas de hierro por transfusiones, pero su eficacia en hemocromatosis es más limitada. También existe otra alternativa denominada “Deferasirox” (Yun y Vincelette, 2016).

En contraste a las terapias de flebotomía que manipulan el exceso de hierro, se ha propuesto una aproximación que tiene como meta los mecanismos moleculares defectuosos en HFE-HH.

Así con las inyecciones de hepcidina a cortos y largos periodos de tiempo, o con la sobreexpresión de hepcidina transgénica en ratones con deficiencia en HFE ha permitido la recuperación de los niveles de hepcidina normales que están presentes en un ratón salvaje. Además, los altos niveles de hierro en plasma de los ratones con la mutación se redujeron drásticamente con los tratamientos de hepcidina, pero sin afectar a la sobrecarga de hierro hepático que continuó siendo alta (Vujić, 2014). La terapia hormonal por hepcidina puede ser usada, sobre todo, en pacientes con hemocromatosis juvenil, mediante péptidos de hepcidina de larga acción que, a diferencia de las que fabrica nuestro cuerpo, son de corta acción (Pietrangelo, 2015). Aunque el uso de estos nuevos péptidos de hepcidina tienen el

inconveniente de un gran coste asociado, por ello, se han desarrollado “mini-hepcidinas” que son péptidos con la actividad agonista de la hepcidina basados en la región que interacciona con la ferroportina y modificados para aumentar la biodisponibilidad y la vida media en circulación (Arezes y Nemeth, 2015).

CONCLUSIONES

En definitiva, el hierro es el eje principal sobre el que se sitúa la hemocromatosis hereditaria. Su metabolismo controlado por la hormona hepcidina es el desencadenante de que se mantengan unos niveles de hierro adecuados para nuestro organismo o, por el contrario, que se almacenen ocasionando una sobrecarga en los órganos. La hepcidina juega un papel importantísimo en este metabolismo, ya que se autorregula según los niveles de hierro en el organismo dando lugar a su almacenamiento o liberación.

La hemocromatosis hereditaria es un desorden autosómico recesivo que da lugar a esta sobrecarga de hierro, entre otros factores y que, en la mayoría de los pacientes, tiene lugar por una mutación en el cromosoma C282Y del gen HFE.

Las investigaciones realizadas en los últimos años nos han permitido clasificar las diferentes mutaciones que ocasionan esta enfermedad, así como los procesos bioquímicos que son llevados a cabo por el organismo cuando se enfrenta a ellas. De esta forma, se ha clasificado la enfermedad en: HFE-HH, HJV, Tfr2-HH o enfermedad de la ferroportina.

Además, cabe destacar, toda la información relevante y reciente encontrada acerca del tema en la búsqueda bibliográfica, afirmando que se trata de un problema actual en el cual se está investigando en profundidad para la búsqueda de nuevas soluciones.

Hoy en día esta enfermedad hereditaria tiene un buen pronóstico si hay un diagnóstico temprano (antes de que comience la sobrecarga de hierro en los órganos y se dañen) y permite a los pacientes que la sufren tener una vida normal, únicamente con un control de la dieta y la realización de flebotomías que suelen ser mensuales. A su vez, se está investigando en la mejora de las terapias, siendo la más importante el uso de la hormona hepcidina modificada, pero aún queda un largo camino por recorrer.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood*. 2011; 116(3): 316-325.
- Arezes J, Nemeth E. Hfeidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 37 (Suppl. 1): 92-98.
- Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. HFE gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene*. 2015; 574(2): 179-192.
- Camaschella C, Pagani A, Nai A, Silvestri L. The mutual control of iron and erythropoiesis. *Int. Jnl. Lab. Hem*. 2016; 38(4). DOI: 10.1111/ijhl.12505
- Canavesi E, Alfieri C, Pelusi S, Valenti L. Hfeidin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease? *World J Nephrol*. 2012; 1(6): 166-176.
- Cervera-García I, García-Heredia M, Collazo-Mesa T. Introducción del diagnóstico molecular de la hemocromatosis tipo 1 en Cuba. *Revista Finlay [en línea]*. 2013 [Consultado en Junio 2016]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/119>
- Crownover BK, Covey CJ. Hereditary Hemochromatosis. *Am Fam Physician*. 2013; 87(3): 183-190.
- Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med*. 2012; 366(4): 384-359.
- Fisterra. Atención primaria en la red [en línea]. Acceso por usuario virtual de la Universidad de Sevilla [Consultado en Mayo 2016]. Disponible en: <http://0www.fisterra.com.fama.us.es/guias-clinicas/hemocromatosis/>
- Gao J, Chen J, Kramer M, Tsukamoto H, Zhang A-S, Enns CA. Interaction of the Hereditary Hemochromatosis Protein, HFE, with Transferrin Receptor 2 is required for Transferrin-Induced Hfeidin Expressions. *Cell Metab*. 2009; 9(3): 217-227.
- Gilsanz C, Gilsanz C. Metabolismo del hierro. Hemocromatosis hereditaria. En: Jara Albarrán A., coordinador. *Endocrinología*. 2º ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 1119-1128.
- Gozzelino R, Arosio P. Iron homeostasis in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(130): 1-14.
- Henney MM. Iron clad: iron homeostasis and the diagnosis of hereditary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014; 1: 202-209.
- Joshi R, Shvartsman M, Morán E, Lois S, Aranda J, Barqué A, de la Cruz X, Bruguera M, Vagace JM, Gervasini G, Sanz C, Sánchez M. Functional consequences of transferrin receptor-2 mutations causing hereditary hemochromatosis type 3. *Mol Genet Genomic Med*. 2015; 3(3): 221-232.
- Kali A, Pravin Charles MV, Kolkebail Seetharan R S. Hfeidin – a novel biomarker with changing trends. *Pharmacogn Rev*. 2015; 9(17): 35-40.
- Liu J, Pu C, Lang L, Quiao L, Abdullahi MaH, Jiang C. Molecular pathogenesis of Hereditary Hemochromatosis. *Histol. Histopathol*. 2016; 31(8): 833-840.

- Loréal O, Cavey T, Bardou-Jacquet E, Guggenbuhl P, Ropert M, Brissot P. Iron, hepcidin, and the metal connection. *Front Pharmacol.* 2014; 5(128): 1-9.
- Moyer TP, Highsmith WE, Smyrk TC, Gross JB Jr. Hereditary hemochromatosis: laboratory evaluation. *Clin Chim Acta.* 2011; 412(17-18): 1484-1492.
- Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Hepcidin. *Gastroenterology.* 2015; 149(5): 1240-1251.
- Przybyszewska J, Żekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Prz Gastroenterol.* 2014; 9(4): 208-213.
- Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hepcidin: regulation of the master iron regulator. *Biosci. Rep.* 2015; 35(3): 1-11.
- Rochette L, Gudjoncik A, Guenancia C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The iron-regulatory hormone hepcidin: A possible therapeutic target?. *Pharmacol. Ther.* 2014; 146: 35-52.
- Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BA, Nieman FH, Noord PA, Janssen MC, van Deursen CT, Boonen A, Reuser-Kaasenbrood EP, Heeremans J, van Kraaij M, Masclee A, Koek GH. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion.* 2016; 56(1): 261-270.
- San-Miguel A, Alonso N, Calvo B, Iglesias R, San-Miguel R, Martín-Gil FJ. Diagnóstico molecular del gen HFE de la hemocromatosis hereditaria. *Gac Med Bilbao.* 2008; 105: 85-93.
- Santos PC, Krieger JE, Pereira AC. Molecular Diagnostic and Pathogenesis of Hereditary Hemochromatosis. *Int J Mol Sci.* 2012; 13(2): 1497-1511.
- Schmidt PJ. Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation. *J Biol Chem.* 2015; 290(31): 18975-1983.
- Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(7): 1347-1359.
- Silvestri L, Nai A, Pagani A, Camaschella C. The extrahepatic role of TfR2 in iron homeostasis. *Front Pharmacol.* 2014; 5(93): 1-6.
- Uhl P, Fricker G, Haberkorn U, Mier W. Current Status in the Therapy of Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(5): 7500-7512.
- Ulvik RJ. The liver in haemochromatosis. *J Trace Elem Med Biol.* 2014; 31: 219-224.
- Vujić M. Molecular basis of HFE-hemochromatosis. *Front Pharmacol.* 2014; 4(42): 1-6.
- Worthen CA, Enns CA. The role of hepatic transferrin receptor 2 in the regulation of iron homeostasis in the body. *Front Pharmacol.* 2014; 5(34): 1-8.
- Yun S, Vincelette ND. Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2015; 95(1): 12-25.