

**Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul -
UNIJUÍ**

**Departamento de Ciências da Vida - DCVida
Curso de Pós-graduação *Latu Sensu* em Hematologia Laboratorial
Trabalho de Conclusão de Curso**

**HEPCIDINA COMO REGULADOR DA HOMEOSTASE DO FERRO: UMA
REVISÃO**

Katiúscia Aozani Munareto

Ijuí, 2015

Katiúscia Aozani Munareto

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**HEPCIDINA COMO REGULADOR DA HOMEOSTASE DO FERRO: UMA
REVISÃO**

Orientador: Matias Nunes Frizzo

Ijuí, 2015

HEPCIDINA COMO REGULADOR DA HOMEOSTASE DO FERRO: UMA REVISÃO

HEPCIDIN AS A REGULATOR OF IRON HOMEOSTASIS: A REVIEW

Katiúscia Aozani Munareto¹

Matias Nunes Frizzo²

Endereço para correspondência

Contato: Katiúscia Aozani Munareto

Endereço: Rua Jandir Nascimento, nº 590

CEP/ Cidade/ País: 98865 – 000, São Miguel das Missões, Brasil

E-mail: katiusciamunareto@bol.com.br

¹Pós-Graduada em Hematologia Laboratorial, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, São Miguel das Missões, RS, Brasil, katiusciamunareto@hotmail.com, (55) 3381 1109

²Doutor, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, Ijuí, RS Brasil, matias.frizzo@gmail.com, (55) 9641 2000

HEPCIDINA COMO REGULADOR DA HOMEOSTASE DO FERRO: UMA REVISÃO

HEPCIDIN AS A REGULATOR OF IRON HOMEOSTASIS: A REVIEW

Resumo: O ferro é um elemento crucial a todas as células do organismo. O equilíbrio dos níveis de ferro deve ser regulado para que este metal não seja deficiente e nem excessivo. Nesta revisão objetivou-se avaliar a ação da hepcidina na homeostase do ferro e sua aplicação clínica. Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados PUBMED, LILACS e Scielo, no período 2000 a 2015, referentes a hepcidina como um biomarcador da homeostase do ferro. Foram selecionados 76 estudos publicados em revistas internacionais e nacionais. A compreensão da função da hepcidina, um pequeno hormônio peptídico produzido pelo fígado, contribuiu para uma melhor compreensão dos vários mecanismos envolvidos na homeostase do ferro, apresentando-se como um importante regulador e um fator patogênico em distúrbios comuns de ferro. A desregulação da hepcidina está envolvida nos diversos processos patológicos relacionados aos distúrbios de ferro. A deficiência da hepcidina provoca a sobrecarga de ferro na hemocromatose hereditária e anemia de ferro-carregamento, enquanto que o excesso de hepcidina contribui para o desenvolvimento de anemias por restrições de ferro em doenças inflamatórias, infecções, alguns tipos de câncer e doença renal crônica. Devido a isso, a hepcidina pode tornar-se uma ferramenta útil para o diagnóstico e proporcionar novas abordagens terapêuticas para doenças associadas com a desregulação de ferro. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos da hepcidina na regulação do ferro e para delinear sua contribuição nas diferentes desordens do metabolismo do ferro.

Palavras-chave: Hepcidina, homeostase do ferro, anemia, sobrecarga de ferro.

Abstract: Iron is an essential element for all the cells of the organism. The balance of the levels of iron must be regulated so that the metal is not with low or in surplus levels. The aim of this review was to evaluate the action of hepcidin in the iron homeostasis and its clinical application. Bibliographic survey was carried out on PUBMED, LILACS and Scielo databases, in the period from 2000 to 2015, relating to the hepcidin as a biomarker of iron homeostasis. A total of 76 studies published in international and national magazines were selected. The understanding of the hepcidin function, a small peptide hormone, produced by the liver, contributed for a better understanding of the various mechanisms involved in the iron homeostasis, positioning itself as an important regulator and a pathogenic factor in common disorders of iron. The hepcidin disruption is involved in the several pathologic processes related to the iron disorders. The hepcidin deficiency causes the iron overload in the hereditary hemochromatosis and iron loading anemia, while the surplus of hepcidin contributes for the development of anemias due to iron restriction in inflammatory diseases, infections, some types of cancer and chronic kidney disease. For this reason, the hepcidin can become a useful tool for the diagnostic and provide new therapeutic approaches for diseases associated with the iron deregulation. However, more researches are necessary to clarify the mechanisms of hepcidin in the iron regulation and to outline the contribution in the different disorders of the metabolism of iron.

Keyword: Hepcidin, Iron homeostasis, anemia, iron overload.

Introdução

O ferro é um nutriente necessário para a eritropoiese e metabolismo celular. Uma vez que não existe mecanismo fisiológico para a excreção do excesso de ferro, a absorção dietética do ferro é um processo que precisa ser bem regulado ^[1]. A evolução da informação molecular sobre o transporte e homeostase do ferro proporcionou uma compreensão abrangente dos complexos mecanismos envolvidos neste processo. Sabe-se que os níveis de ferro devem ser rigorosamente regulados para fornecer o nutriente essencial que está envolvido na distribuição de oxigênio, garantindo assim que este metal não seja deficiente nem excessivo ^[2, 3].

Por ser um elemento essencial para a homeostase celular, a capacidade do ferro de doar e receber elétrons o torna indispensável para diversas reações celulares. É componente-chave funcional de transporte e armazenagem de oxigênio e participa da formação de diversas proteínas ^[4, 5]. Evidências sugerem que o mediador primário da homeostase do ferro seja a hepcidina. Descoberta independentemente por três laboratórios e relatada pela primeira vez em 2000 e 2001 ^[6], a hepcidina é um hormônio peptídico, constituído por 25 aminoácidos, sintetizado nos hepatócitos, induzida por sobrecarga de ferro, infecção, lipopolissacarídeos (LPS) e citocinas pró-inflamatórias, tais como a Interleucina-6 ^[7, 8, 9].

A ação principal da hepcidina é internalizar e degradar a ferroportina, proteína responsável pela transferência de ferro para a circulação através de enterócitos e monócitos ^[10, 11]. Assim, um nível elevado de hepcidina leva à supressão da absorção intestinal de ferro e da liberação de ferro a partir de macrófagos e hepatócitos, enquanto uma baixa concentração de hepcidina conduz a aceleração da liberação de ferro a partir dessas células ^[12].

A interação da hepcidina com a ferroportina e o seu papel na regulação do transporte de ferro tem possibilitado um entendimento a nível molecular da regulação homeostática da absorção e distribuição do ferro e do seu comportamento na hemocromatose hereditária e anemia da inflamação ^[13]. Estão disponíveis para fins de pesquisa ensaios de espectrometria de massa e imunoquímicos de hepcidina sérica. Esses ensaios seriam úteis no diagnóstico da anemia por deficiência de ferro e diagnóstico e estratificação da hemocromatose hereditária, uma vez que a desregulação da hepcidina é a causa dessa doença e testes genéticos muitas vezes são inconclusivos. Os ensaios também podem ajudar a guiar o tratamento com ferro na anemia ^[14].

A hepcidina parece ser o regulador central da homeostase sistêmica do ferro. A desregulação da sua produção resulta em uma variedade de doenças relacionadas ao distúrbio

de ferro. Técnicas para sua dosagem e aplicações terapêuticas sobre a hepcidina estão começando a surgir. Várias pesquisas estão em andamento para elucidar os mecanismos da hepcidina na regulação do ferro e para delinear a sua contribuição das suas alterações nas desordens do ferro ^[15].

O objetivo deste trabalho é discutir a importância da hepcidina como regulador primário na homeostase do ferro e sua aplicação clínica.

Metabolismo do ferro

O ferro é um metal muito importante para todas as células. A falta do ferro resulta na morte celular, mas a sobrecarga de ferro pode ser da mesma forma prejudicial ^[16]. Os seres humanos não possuem mecanismos efetivos para eliminar o excesso de ferro, portanto, o único meio de manter o equilíbrio é através da regulação intestinal ^[13]. Os dois principais mecanismos envolvidos na homeostase do ferro são regulados a nível intracelular, de acordo com a quantidade de ferro que a célula dispõe, e o outro sistêmico, onde a hepcidina tem papel crucial ^[17, 4].

Os seres humanos adultos têm cerca de 3 a 5 g de ferro no organismo, a grande maioria dos quais é ligado à hemoglobina. Em grande parte, o ferro é estritamente conservado através da sua reciclagem, a partir da hemoglobina de eritrócitos senescentes. O maior armazenamento do ferro ocorre no fígado, ou mais especificamente nos hepatócitos, onde a maioria do ferro é ligado a ferritina ^[16].

O fígado contribui para a manutenção da homeostase do ferro através do armazenamento de ferro e da regulação da secreção da hepcidina. O ferro da dieta é absorvido pelo epitélio intestinal e em seguida é transportado para a circulação através da ferroportina. O ferro absorvido é rapidamente ligado à proteína de ligação de ferro, transferrina. O ferro ligado à transferrina é entregue a células eritróides precursoras. Outra importante fonte de ferro é a reciclagem de ferro de eritrócitos senescentes por macrófagos. O excesso do ferro no plasma será armazenado nos hepatócitos, sob a forma de ferritina ^[18].

A regulação do metabolismo do ferro intracelular é coordenado por mudanças na expressão ou atividade de proteínas envolvidas na absorção de ferro, armazenamento e utilização. A IRE-IRP (*iron-responsive elemento - iron-regulatory protein*) é o regulador central do metabolismo do ferro celular, pois permite alterações rápidas na síntese de proteínas em resposta a variações nas concentrações do ferro intracelular. O controle da síntese de proteínas permitido pelo sistema IRE-IRP ocorre no nível da tradução no

citoplasma, incluindo a iniciação da transcrição, o processamento do núcleo e a exportação de mRNA para o citosol. A expressão de proteínas também pode ser regulada transcricionalmente por ferro em uma HIF-dependente (*hypoxia-inducible fator*). Além disso, várias citocinas inflamatórias, incluindo o interferon- γ e interleucinas 1, 2 e 6 podem alterar a transcrição de mRNA de proteínas do metabolismo do ferro [19].

A regulação do metabolismo do ferro por citocinas, particularmente em relação a IL-6, é a responsável pelo mecanismo patogênico da anemia da doença crônica. Uma vez que na anemia da inflamação a produção de hepcidina é estimulada pelo aumento dessa citocina [20, 8]. Em geral, a ligação de citocinas a receptores de superfície inicia uma cascata de sinalização que regula a transcrição no interior do núcleo. Como exemplo, a IL-6 aumenta a expressão de genes – chave, como o HAMP (*hepcidin*) que codifica a hepcidina através da JAK (*Janus kinase*)/STAT (*signal transducer and activator of transcription*). A regulação da ferritina por citocina condiz com seu comportamento de proteína de fase aguda, sendo secretada no fígado em resposta à inflamação [21, 19].

Em relação à regulação sistêmica do ferro, na última década verificou-se que a hepcidina desempenha um papel central. Este pequeno peptídeo constituído por 25 aminoácidos é sintetizado pelo fígado [14]. A hepcidina é o hormônio regulador central que controla a absorção de ferro a partir do intestino e da reciclagem de ferro de eritrócitos senescentes, podendo desencadear a internalização da proteína ferroportina [18]. A ferroportina é a única proteína exportadora de ferro nos mamíferos que contribui para a homeostase do ferro a nível sistêmico. Aumenta a disponibilidade de ferro através da libertação das células duodeno, baço e fígado, dos locais de absorção, reciclagem e armazenamento de ferro respectivamente [22].

A hepcidina atua bloqueando os principais fluxos de ferro no plasma, como a absorção do ferro no intestino, a libertação de ferro reciclado a partir de macrófagos e a mobilização do ferro de lojas hepáticas. Um aumento de hepcidina provoca uma diminuição das concentrações dos níveis de ferro no plasma, restringindo a disponibilidade de ferro para a síntese de hemoglobina [23]. Consequentemente, quando o ferro é deficiente os hepatócitos não sintetizam a hepcidina, permitindo a entrada de mais ferro no plasma [24].

Hepcidina

A hepcidina foi isolada independentemente em três estudos. Primeiramente Krause et al. [25] descreveram o isolamento no ultrafiltrado de sangue um novo peptídeo humano rico em

cisteína com 25 aminoácidos, com atividade antimicrobiana, o qual chamaram de LEAP-1 (*liver-expressed antimicrobial peptide*). Paralelamente, Park et al. [26] isolaram o mesmo peptídeo a partir de uma amostra humana a que chamaram de hepcidina devido a sua origem do fígado e suas propriedades antimicrobianas. No mesmo ano, Pigeon et al. [27] relataram que esse novo peptídeo desempenhava um papel específico durante a sobrecarga de ferro e mostrava funções distintas de sua atividade antimicrobiana, e quase simultaneamente Nicolas et al. [28] demonstraram que um defeito na expressão do gene de hepcidina foi responsável pela sobrecarga de ferro no fígado de camundongos semelhante à hemocromatose humana. Mais tarde esses mesmos autores observaram que a superexpressão de hepcidina resultou em anemia severa por deficiência de ferro [29] demonstrando assim o papel fundamental que a hepcidina exerce na homeostase do ferro.

A hepcidina é sintetizada predominantemente em hepatócitos, mas os seus baixos níveis de expressão podem ser encontrados em outras células e tecidos, incluindo os neutrófilos [30], monócitos [31, 32], linfócitos [33], adipócitos [34] e cérebro [8]. O papel da hepcidina extra-hepática ainda não se encontra completamente esclarecido [3], mas provavelmente tenha mais relevância para o controle do sistema autócrino e parácrino de fluxos de ferro corporal [8].

O maior evento molecular desencadeado no plasma pela hepcidina é a internalização e degradação lisossomal da ferroportina, que resulta rapidamente após a ligação da hepcidina-ferroportina na membrana plasmática [14]. Dentro do plasma a hepcidina pode circular ligada à proteína transportadora, α -2-macroglobulina [35]. A ferroportina é o maior exportador de ferro nos macrófagos e na membrana basolateral do enterócito duodenal [36]. É expressa a partir de enterócitos duodenais, macrófagos envolvidos na reciclagem de ferro a partir de eritrócitos senescentes e hepatócitos envolvidos no armazenamento de ferro [8].

As ações biológicas da hepcidina são mediadas pela sua ligação a ferroportina, o principal canal de efluxo de ferro celular [37]. No caso de enterócitos duodenais, o aumento da hepcidina impede a circulação de ferro da dieta para a circulação através da ferroportina. O rápido sequestro de ferro em macrófagos e a redução entérica da absorção de ferro a longo prazo, pode eventualmente levar à anemia, diminuindo a disponibilidade de ferro para a eritropoiese. Por outro lado, a ausência de hepcidina leva à absorção de ferro duodenal não regulamentado e subsequente a sobrecarga de ferro [38].

A expressão de hepcidina é mediada através da proteína morfogenética óssea (BPM) e vias de sinalização JAK2/STAT3 [39, 40], sob condições não-patológicas os níveis de ferro no organismo regulam sua expressão. A produção de hepcidina é regulada homeostaticamente

pela anemia, hipóxia e inflamação [13, 41], a regulação por inflamação evoluiu provavelmente como um mecanismo de defesa do hospedeiro para limitar a disponibilidade de ferro para microrganismos [38, 15].

Segundo Ganz [42], quando as concentrações de hepcidina estão diminuídas, as moléculas de ferroportina são expostas na membrana plasmática e exportam ferro, assim como quando as concentrações de hepcidina se elevam, esta se liga à ferroportina induzindo sua internalização e degradação, diminuindo progressivamente o ferro liberado. Dessa forma, a regulação da hepcidina por ferro é um processo complexo que requer a coordenação de múltiplas proteínas, incluindo a BMP6 (*bone morphogenetic protein 6*), proteína da hemocromatose hereditária, receptor de transferrina 2, matriprase-2, receptores de BMP e transferrina [39].

Atualmente, duas formas de hepcidina têm sido identificadas (hepcidina-20 e hepcidina-22) [38, 26]. Devido ao seu pequeno tamanho, a hepcidina é provavelmente filtrada nos rins na primeira passagem e reabsorvida no túbulo proximal. Além disso, tem sido detectada e quantificada em amostras de urina, pois sua rápida excreção implica numa maior regulação dos níveis séricos, modulando a síntese da mesma [43, 38].

Diagnóstico de distúrbios do ferro

O desarranjo do metabolismo do ferro celular ou sistêmico podem acompanhar diversos processos patológicos. A desregulação da hepcidina é encontrada na anemia de doença crônica, anemia por deficiência de ferro, câncer, hemocromatose hereditária, e eritropoiese ineficaz, tal como a β -talassemia. A produção de hepcidina por macrófagos inflamatórios para controlar a disponibilidade de ferro local é um fenômeno relevante em desordens caracterizadas por inflamação de baixo grau, tais como obesidade, diabetes e síndrome metabólica. O eixo hepcidina-ferroportina tem sido proposta para mediar alterações agudas e crônicas na distribuição de ferro que contribuem para a defesa do hospedeiro em grandes infecções. Os estudos realizados com desordens genéticas raras de ferro estão começando a elucidar os importantes mecanismos patogênicos ou de proteção nas principais doenças humanas. Assim, a regulação da hepcidina é o tema de interesse para a melhoria dos efeitos prejudiciais de qualquer deficiência de ferro ou de sobrecarga [40, 39].

Estudos recentes indicam que a dosagem dos níveis de hepcidina são úteis para avaliar as reservas de ferro em lactantes [44], classificação e diagnóstico das formas raras de hemocromatose, na distinção entre a elevação de ferritina por sobrecarga de ferro ou por

inflamação e no diagnóstico clínico da deficiência de ferro. Seus níveis também podem ser utilizados para monitorar o tratamento com suplementação de ferro, mesmo antes de um aumento dos níveis de hemoglobina ser observado ^[15].

Outro aspecto relevante é que a interleucina-6 é um forte indutor da expressão da hepcidina durante a inflamação, e um aumento da síntese da hepcidina está implicada na etiologia na anemia da inflamação ^[45, 46]. Em um estudo em pacientes com artrite reumatóide com anemia foi avaliado os efeitos de IL-6 e terapias de bloqueios sobre a anemia. Antes do tratamento, o nível de hepcidina no soro de pacientes com artrite reumatóide mostrou significativa relação positiva com níveis de ferritina sérica, proteína c reativa, fator de crescimento endotelial vascular. Essas correlações sugerem que existe uma ligação entre hepcidina, homeostase anormal do ferro e inflamação. Assim, especula-se que a produção excessiva de hepcidina conduz ao um aumento no armazenamento de ferro e reduz a quantidade de ferro no sangue disponível para a síntese de hemoglobina e produção de eritrócitos, o que leva por sua vez a anemia ferropriva na artrite reumatoide ^[47].

A anemia também está presente em pacientes com doença renal crônica (DRC), atualmente o tratamento para esta condição envolve a administração de doses elevadas de agentes estimuladores da eritropoiese. Estudos têm demonstrado que os efeitos dos agentes estimuladores da eritropoiese são potencializados pela administração parenteral de ferro, o que sugere que um componente restritivo de ferro esta implicado na patogênese da anemia. Os pacientes com DRC têm níveis aumentados de hepcidina que provavelmente resultam de uma combinação de inflamação e inadequado apuramento de hepcidina pelo rim ^[15]. Devido à sua eliminação renal e regulação por inflamação, é possível que a insuficiência renal progressiva altere o metabolismo da hepcidina, afetando subsequentemente a absorção entérica de ferro a disponibilidade das reservas de ferro ^[38].

Devido sua ação na regulação do ferro, a hepcidina pode ser utilizada como um biomarcador para avaliação clínica de pacientes com anemia por deficiência de ferro. Estudos tem demonstrado que os níveis de hepcidina apresentam maior valor preditivo em comparação com os níveis de saturação de transferrina ou ferritina para pacientes em suplementação com ferro ^[48].

O fator chave na etiologia da hemocromatose hereditária esta associado a alterações na expressão do gene hepcidina (HAMP). A perda parcial ou total da expressão do gene HAMP restringe a entrada de ferro para a circulação, assim, a terapia com o hormônio de hepcidina seria útil para evitar o excesso da deposição de ferro, particularmente nas formas graves de hemocromatose juvenil. Alternativamente, a utilização de agonistas de hepcidina pode ser

uma estratégia terapêutica valiosa para elevar os níveis de hepcidina no soro ou o favorecimento da internalização e degradação da ferroportina [49, 50].

A regulação do eixo ferroportina-hepcidina contribuem substancialmente na regulação do ferro a nível sistêmico e também têm um papel-chave no câncer [51]. As células cancerosas aumentam o ferro metabolicamente disponível não apenas por aumentar a absorção de ferro e diminuir o seu armazenamento, mas também por diminuição do efluxo de ferro, além disso a ferroportina se correlaciona metabolicamente com o ferro disponível. Em pacientes com câncer de mama demonstrou-se que a combinação de alta e baixa hepcidina-ferroportina foi associada a um prognóstico favorável, mesmo em mulheres com metástases em linfonodos, o que demonstra que a avaliação laboratorial de ferroportina e hepcidina pode ser usado no prognóstico do câncer de mama, bem como em inúmeros outros tumores malignos [52].

Síndromes de talassemia e outras anemias com eritropoiese ineficaz são caracterizadas pela redução da síntese de hepcidina causada por um sinal eritróide ainda não identificado [53], no entanto, apesar da sobrecarga de ferro presente na β -talassemia, os níveis de hepcidina não são elevados [54].

Na β -talassemia a deficiência da hepcidina permite o aumento da absorção do ferro intestinal com taxas semelhantes aos descritos na hemocromatose hereditária grave. Na anemia com sobrecarga de ferro a hepcidina parece ser regulada por influências da atividade eritropoiética as quais suprimem sua expressão [55]. Pasricha et al. [56], demonstraram que em pacientes com β -talassemia que possuem altos níveis de sobrecarga de ferro, os níveis de hepcidina são mais baixos do que o esperado por causa da eritropoiese exuberante. A redução da atividade eritropoiética por transfusões dos eritrócitos alivia parcialmente a supressão da hepcidina, sendo assim, o efeito das transfusões sobre a hepcidina é devido a correção da anemia associada a diminuição das concentrações da eritropoietina e não esta relacionado ao teor de ferro dos eritrócitos transfundidos.

Apesar da relevância dos níveis séricos de hepcidina para sua aplicação diagnóstica, metodologias para sua dosagem ainda são limitadas. Recentemente, vários kits validados estão disponíveis comercialmente, no entanto, os resultados das diferentes avaliações demonstrou a necessidade de uma validação das técnicas bem como dos respectivos valores de referência [44], grande parte dos ensaios publicados foram realizados em pequeno grupo de pacientes e em grande parte em modelos animais [57, 41, 53].

Materiais e Métodos

Revisão descritiva da literatura científica, abordando temas referentes à homeostase do ferro e hepcidina e sua relação com os distúrbios do metabolismo do ferro.

O processo de revisão foi realizado através de uma busca na base de dados eletrônica, Pubmed (*National Library of Medicine's Biomedical Literature*), no ano de 2015, utilizando os descritores Hepcidina (*hepcidin*), Homeostase do Ferro (*iron homeostasis*) e Sobrecarga de Ferro (*iron overload*). Foram encontrados o total de 361 artigos, estes passaram por uma análise de título e resumo para então selecionar os que estavam relacionados ao tema pesquisado “*hepcidina como regulador da homeostase do ferro*” e que foram publicados a partir do ano de 2000. Após essa análise foram selecionados 88 artigos. Após a leitura na íntegra, foram selecionados 76 artigos. Os demais artigos, total de 12 foram excluídos por não estarem relacionando aos objetivos de pesquisa.

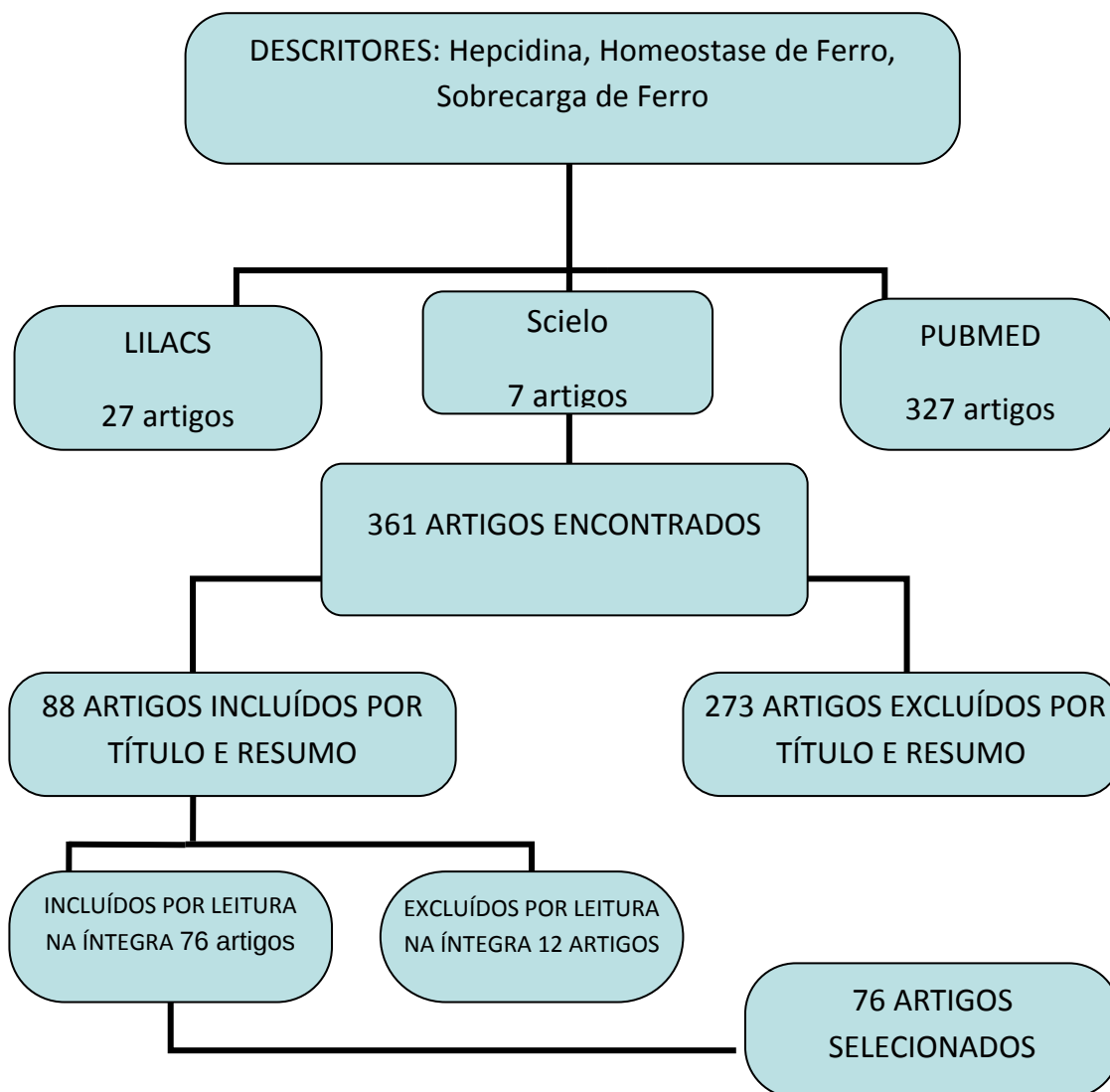


Figura 1 - Fluxograma de análise dos artigos.

Resultados e Discussão

O ferro é essencial para a vida humana, mas tóxico se presente em excesso. Para evitar a sobrecarga de ferro e manter sua homeostase todas as células são capazes de regular os seus níveis através do controle pós-transcricional dos genes de ferro. Ao nível sistêmico, a homeostase do ferro é regulada pelo hormônio peptídico hepcidina, sendo que a perda no controle da sua regulação predispõe fortemente a patologias caracterizadas por deficiência de ferro ou de sobrecarga de ferro. Alterações no controle do metabolismo do ferro também são encontradas em desordens adquiridas, tais como anemias por eritropoiese ineficaz e anemia de doenças crônicas associada com condições inflamatórias comuns. A deficiência de hepcidina provoca a sobrecarga de ferro na hemocromatose hereditária e anemias de ferro-carregamento, enquanto que o excesso de hepcidina contribui para o desenvolvimento da anemia de restrição de ferro em doenças inflamatórias, infecções, alguns tipos de câncer e doença renal crônica. Nesse sentido diversos estudos apontam que hepcidina pode tornar-se uma ferramenta útil para o diagnóstico e abrir caminhos para novas intervenções terapêuticas em perturbações de ferro ^[54, 15].

As formas clinicamente mais graves de hemocromatose são causadas por mutações no gene hemojuvelina (HJV), receptor de transferrina 2 (TFR2) ou hepcidina (HAMP) ^[58, 59], no entanto a maioria dos casos de hemocromatose hereditária são identificadas mutações no gene HFE (C282Y). Wu et al. ^[60], descreveram a função molecular do gene de HFE, que impede a degradação da proteína óssea morfogenética (BPM) e do receptor de tipo I (ALK 3), aumentando assim a expressão desse receptor na superfície celular de hepatócitos, consequentemente a transcrição da hepcidina é ativada. Em estudos com modelos animais *knockout* para o gene da hepcidina demonstrou-se a indução da hemocromatose hereditária, na qual os níveis de hepcidina no soro são indetectáveis e observou-se aumento do ferro no plasma e acúmulo maciço de ferro do parênquima ^[61].

Embora as transfusões de concentrado de hemácias sejam frequentemente a fonte predominante de ferro em pacientes talassêmicos, atualmente foi descrito que os pacientes que não dependem da transfusão também desenvolvem a sobrecarga de ferro. O principal contribuinte para a carga total de ferro nesses pacientes é o aumento da absorção intestinal em vez da transfusão de sangue ^[62]. Já nas anemias com sobrecarga de ferro a hepcidina parece ser regulada por influências eritropoiéticas que suprimem a sua atividade e ocorre o aumento da carga de ferro ^[63]. Segundo Nemeth ^[23], em pacientes com β -talassemia ou anemia com sobrecarga de ferro, os eritroblastos estimulados pela eritropoietina produzem supressores que

atuam sobre o fígado para suprimir a produção da hepcidina. Kautz et al., ^[64] demonstraram que os níveis de hepcidina também podem ser suprimidos na β -talassemia por meio de fatores derivados da medula óssea através de um hormônio *erythroferrone* (ERFE) que controla a supressão de hepcidina durante o estresse na eritropoiese.

Em crianças africanas anêmicas a hepcidina foi o principal preditor de incorporação de ferro nos eritrócitos, sugerindo que a hepcidina pode ser usada como forma de controle do uso do ferro oral na dieta ^[65]. Em recém nascidos com baixo peso a hepcidina sérica respondeu bem com a suplementação de ferro, na qual as concentrações de hepcidina aumentaram significativamente como uma resposta à carga de ferro e foram significativamente menores em crianças com deficiência de ferro estando relacionada com a ferritina sérica e com outros indicadores do estado de ferro ^[44, 66].

O desbalanço na homeostase do ferro é caracterizado como um elemento chave para a patogênese da anemia da inflamação. Eijk et al., ^[67] investigaram a eficácia de um antagonista de hepcidina (lexaptetid) na prevenção da queda de ferro no soro de pacientes durante a inflamação sistêmica para avaliar os efeitos dessa droga sobre a resposta inata. O tratamento com lexaptetid foi bem tolerado e eficaz no bloqueio da redução do ferro sérico por inflamação durante a inflamação sistêmica. Já Sasu et al., ^[68] para explorar o papel da hepcidina na anemia da inflamação, em um modelo animal, demonstraram que a superexpressão de hepcidina foi suficiente para provocar deficiência de ferro e anemia e a neutralização de hepcidina reverteu este efeito. A modulação na anemia da inflamação foi examinada por supressão de mRNA de hepcidina através da terapia com um anticorpo antihepcidina, a terapia reverteu a anemia da inflamação comprovando ser capaz de redistribuir o ferro dos locais de armazenamento bem como permitir a absorção de ferro da dieta normal ^[69].

Em um grupo de pacientes oncológicos a hepcidina foi inversamente correlacionada com a hemoglobina, particularmente em pacientes com a doença em estágios mais avançados, também encontrou-se níveis elevados de hepcidina associados ao aumento da ferritina, ferro sérico e saturação de transferrina inferior ao nível. Além disso, os níveis mais baixos de hemoglobina foram associados com elevação em interleucinas pró-inflamatórias, principalmente, a IL-6, demonstrando uma correlação positiva com a IL-1, hepcidina e ferritina ^[70]. Durigova et al., ^[71] também demonstraram uma correlação positiva entre a hepcidina e os níveis de hemoglobina em pacientes com câncer, associando também os baixos níveis de hepcidina como preditivos para o desenvolvimento da anemia.

Em pacientes com doença renal crônica (DRC) os níveis de hepcidina e suas isoformas estão aumentados ^[72], na qual os níveis de hepcidina mostraram-se positivamente associados com os estoques de ferro, ferritina, inflamação e a presença de diabetes, e inversamente correlacionado com a eritropoiese, função renal residual e o gênero masculino. Segundo Weerd et al., ^[73] a hepcidina é envolvida na via fisiopatológica da anemia renal e disponibilidade de ferro.

Apesar do potencial da hepcidina para o diagnóstico de distúrbios de ferro, as metodologias dos testes laboratoriais para medir as concentrações de hepcidina são limitadas. Atualmente, os ensaios de hepcidina estão disponíveis somente para fins de pesquisa ^[15], sendo que a maioria dos estudos em humanos foi baseada na excreção da hepcidina urinária ^[74]. Entretanto, ainda não foi estabelecida a relação entre os níveis urinários e séricos de hepcidina e os valores de referência entre a faixa etária e gênero na população. Vários imunoensaios e ensaios de espectrometria de massa foram demonstrados para avaliar a hepcidina em soro, plasma e urina. Imunoensaios tais como o ELISA tem o potencial para ampla difusão em ambientes clínicos sendo mais apropriado para quantificação em grande escala devido seu alto rendimento e custo relativamente baixo quando comparado com ensaios de espectrometria de massa. Contudo, na metodologia de ELISA perde-se a especificidade absoluta para as isoformas de hepcidina em função de vários graus de reações cruzadas com anticorpos ^[75, 76, 15].

Conclusão

O ferro é essencial para todas as células do corpo e seu papel não está limitado a eritropoiese ou doenças hepáticas. 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 qual é apontada como um potencial biomarcador laboratorial das desordens do metabolismo do ferro.

A descoberta da hepcidina e o seu papel na homeostase do ferro revolucionou a compreensão sobre a patogênese da sobrecarga de ferro e anemias de restrição de ferro e têm promovido o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e terapêuticos para estes distúrbios. No entanto, as metodologias dos testes laboratoriais para determinar as concentrações de hepcidina são limitadas, uma vez que a maioria dos estudos em humanos ainda não foi padronizada nem os seus respectivos valores de referência na população. Dessa forma, mais estudos são necessárias para elucidar os mecanismos da hepcidina na regulação

do ferro e para delinear a sua contribuição específica nas diferentes desordens do metabolismo do ferro, bem como determinar seus valores de referência para sua inserção na rotina laboratorial.

Agradecimento

Ao Prof. Dr. Matias Nunes Frizzo, brilhante professor que foi fundamental para a realização deste trabalho.

Referências

1. MAST AE, SCHLUMPF KS, WRIGHT DJ et al. Hepcidin level predicts hemoglobin concentration in individuals undergoing repeated phlebotomy. *Haematol.* 2013; 98 (8): 1324-1330.
2. RESNICK M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr.* 2010; 30 (21): 105-122.
3. PORTO G, OLIVEIRA S, PINTO JP. Hepcidina: A molécula-chave na regulação do metabolismo do ferro. *GE-J Port – Gastroenterol.* 2012; 19: 26-32.
4. LEMOS AR, ISMAEL LAS, BOATO CCM et al. A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. *Rev. Assoc Bras.* 2010; 56 (5): 596-599.
5. GROTTO HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010; 32 (2): 8-17.
6. PIGEON C, ILYIN G, COURSELAUD B et al. A New Mouse Liver-specific Gene, Encoding a Protein Homologous to Human Antimicrobial Peptide Hepcidin, Is Overexpressed during Iron Overload. *J Biol Chemistry.* 2001; 276 (11): 7811-7819.
7. ROY CN, MAK HH, AKPAN I et al. Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation. *Blood.* 2007; 109 (9): 4038-4044.
8. NEMETH E, GANZ T. The Role Hepcidin in Iron Metabolism. *Acta Haematol.* 2009; 122 (2-3): 78-86.
9. BAYELE HK. *Cis* and *trans* regulation of hepcidina expression by upstream stimulatory factor. *Blood.* 2006; 108 (13): 4236-4245.
10. THEURL I, AIGNER E, THEURL M et al. Regulation iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009; 113 (21): 5276-5286.

11. WEISS G, GASCHÉ C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematol.* 2010; 95 (2): 175-178.
12. CHENG PP, XY J, XH W et al. Hepcidin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia. *Clin Exp Med.* 2011; 11 (1): 33-42.
13. GANZ T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematol.* 2006; 1 (29): 29-25.
14. GANZ T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011; 117 (17): 4425-4433.
15. AREZES J, NEMETH E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int Jnl Lab Hem.* 2015; 31 (1): 92 – 98.
16. LAWEN A. Is erythroferrone finally the long sought-after systemic erythroid regulator of iron? *World J Biol Chem.* 2015; 6 (3): 78 – 82.
17. GROTO HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008; 30 (5): 390 – 397.
18. PENG A, WANG H, WU Q et al. Elevated serum transaminase activities were associated with increased serum levels of iron regulatory hormone hepcidin and hyperferritinemia risk. *Sci Rep.* 2015; 5 (13106): 1 – 9.
19. LAWEN A, LANE DJR. Mammalian Iron Homeostasis in Health and Disease: Uptake, Storage, Transport, and Molecular Mechanisms of Action. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 18 (18): 2473 – 2507.
20. WEISS G, GOODNOUGH LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med.* 2005; 352 (10): 1011 – 1023.
21. ZHANG X, ROVIN BH. Hepcidin Expression by Human Monocytes in Response to Adhesion and Pro-Inflammatory Cytokines. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1800 (12): 1262 – 1267.
22. LAKHAL-LITTLETON S, WOLAN N, CARR CA et al. Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function. *PNAS.* 2015; 112 (10): 3264 – 3169.
23. NEMETH E. Anti-hepcidin therapy for iron-restricted anemias. *Blood.* 2013; 122 (17): 2929 – 2931.
24. GANZ T, NEMETH E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1823 (9): 1434 – 1443.
25. KRAUSE A, NEITZ S, MAIGERT HJ et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *Febs Letters.* 2000; 480 (2000): 147 – 150.

26. PARK CH, VALORE EV, WARING A et al. Hepcidina, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chemistry*. 2001; 276 (11): 7806 – 7810.
27. PIGEON C, ILYIN G, COURSELAUD B 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 (11): 7811 – 7819.
28. 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. *PNAS*. 2001; 98 (15): 8780 – 8785.
29. NICOLAS G, BENNOUN M, PORTEU A et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidina. *PNAS*. 2002; 99 (7): 4596 – 4601.
30. PEYSSONNAUX C, ZINKERNAGEL AS, DATTA V et al. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood*. 2006; 107 (9): 3727 – 3732.
31. LIU XB, NGUYEN NB, MARQUESS KD et al. Regulation of hepcidin and ferroportin expression by lipopolysaccharide in splenic macrophages. *Blood Cells Mol Dis*. 2005; 35 (1): 47 – 56.
32. SOW FB, FLORENCE WC, SATOSKAR AR et al. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. *J Leukoc Biol*. 2007; 82 (4): 934 – 945.
33. PINTO JP, DIAS V, ZOLLER H et al. Hepcidin messenger RNA expression in human lymphocytes. *Immunology*. 2010; 130 (2): 217 – 230.
34. BEKRI S, GUAL P, ANTY R et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006; 131 (3): 788 – 796.
35. PESLOVA G, PETRAKA J, KUZELOVA K et al. Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to α -2 macroglobulina in blood. *Blood*. 2009; 113 (24): 6225 – 6235.
36. PAK M, LOPEZ MA, GABAYAN V et al. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*. 2006; 108 (12): 3730 – 3735.
37. NEMETH E, TUTTLE MS, POWELSON J et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306 (5704): 2090 – 2093.
38. YOUNG B, ZARITSKY J. Hepcidin for Clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (8): 1384 – 1387.
39. ZHAO N, ZHANG A, ENNS CA. Iron regulation by hepcidin. *The J Clin Invest*. 2013; 123 (6): 2337 – 2342.

40. CAMASCHELLA C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematol.* 2013; 2013 (1): 1 – 8.
41. THEURL I, SCHROLL A, NAIRZ M et al. Pathways for the regulation of hepcidin expression in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia *in vivo*. *Haematol.* 2011; 96 (12): 1761 – 1769.
42. GANZ, T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (2): 392 – 400.
43. ANDREWS N. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood.* 2008; 112 (2): 219 – 230.
44. BERGLUND S, LONNEERDAL B, WESTRUP B et al. Effects of iron supplementation on serum hepcidin and serum erythropoietin in low-birth-weight infants. *Am Soc Nutrition.* 2011; 94 (6): 1553 – 1561.
45. NISHIMOTO N, HASHIMOTO J, MIYASAKA N et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (9): 1162 – 1167.
46. WEINSTEIN DA, ROY CN, FLEMING MD et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood.* 2002; 100 (10): 3776 – 3781.
47. SONG SJ, IWAHASHI M, TOMOSUGI N et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitor on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research & Therapy.* 2013; 15 (141): 01 – 10.
48. BREGMAN DB, MORRIS D, KOCH TA et al. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013; 88 (2): 97 – 101.
49. PIETRANGELO A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Hepcidin. *Gastroenterology.* 2015; 149 (5): 1240 - 1251.
50. YUN S, VINCELETTE ND. Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis. *Crit Rev Onc/Hemat.* 2015; 95 (1): 12 – 25.
51. TORTI SV, TORTI FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13 (5): 342 – 355.
52. PINNIX ZK, MILLER LD, WANG W et al. Ferroportin and Iron Regulation in Breast Cancer Progression and Prognosis. *Sci Transl Med.* 2010; 4 (2): 1 – 20.

53. RAVASI G, PELUCCHI S, TROMBINI P et al. Hepcidin Expression in Iron Overload Diseases Is Variably Modulated by Circulating Factors. *Plos One*. 2012; 7 (5): 1 – 6.
54. CAMASCHELLA C, SILVESTRINI L. Molecular Mechanisms Regulating Hepcidin Revealed by Hepcidin Disorders. *The Scie World J*. 2011; 11 (2): 1357 – 1366.
55. NEMETH, E. Hepcidin and b-thalassemia major. *Blood*. 2013; 122 (1): 3 – 4.
56. PASRICHA S, FRAZER DM, BOWDEN DK et al. Transfusion suppresses erythropoiesis and increases hepcidin in adult patients with b-thalassemia major: a longitudinal study. *Blood*. 2013; 122 (1): 124 – 133.
57. PIPERNO A, MARIANI R, TROMBINI P et al. Hepcidin modulation in human diseases: From research to clinic. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (5): 538 – 551.
58. MUCKENTHALER, M. How mutant HFE causes hereditary hemochromatosis. *Blood*. 2014; 124 (8): 1212 – 1213.
59. PELUSI S, RAMETTA R, CORTE CD et al. Juvenile hemochromatosis associated with heterozygosity for novel hemojuvelin mutations and with unknown cofactors. *A of Hepatology*. 2014; 13 (5): 568 – 571.
60. Wu X, WANG Y, WU Q et al. HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression. *Blood*. 2014; 124 (8): 1335-1343.
61. ZUMERLE S, MATHIEU JRR, DELGA S et al. Targeted disruption of hepcidin in the liver recapitulates the hemochromatotic phenotype. *Blood* 2014; 123 (23): 3646 – 3650.
62. TAHER AT, VIPRAKASIT V, MUSALLAM KM et al. Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematology*. 2013; 88 (5): 409 – 415.
63. NEMETH E, GANZ T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematol*. 2006; 91 (6): 727 – 732.
64. KAUTZ L, JUNG G, VALORE EV et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014; 46 (7): 678 – 684.
65. PRENTICE AM, DOHERTY CP, ABRAMS SA et al. Hepcidin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children. *Blood*. 2012; 119 (8): 1922 – 1928.
66. KOENING MD, TUSSING-HUMPHREYS L, DAY J et al. Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. *Nutrients*. 2014; 6 (8): 3062 – 3083.
67. EIJK LT, JOHN AS, SCHWOEBEL F et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexaptetid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *The Am Soc Hematology*. 2014; 24 (17): 2643 – 2646.

68. SASU BJ, COOKE KS, ARVEDSON TL et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*. 2010; 115 (17): 3616 – 3624.
69. SHU T, JING C, LV Z et al. Heparin in tumor-related iron deficiency anemia and tumor-related anemia of chronic disease: pathogenic mechanisms and diagnosis. *Haematol*. 2014; 91, (1): 67 – 73.
70. MACCIO A, MADEDDU C, GRAMIGNANO G et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematol*. 2015; 100 (1): 124 – 132.
71. DURIGOVA A, LAMY P, THEZENAS S et al. Anemia and iron biomarkers in patients with early breast cancer. Diagnostic value of hepcidin and soluble transferrin receptor quantification. *Clin Chem Laborat Med*. 2013; 51 (9): 1833 – 1841.
72. PETERS HPE, LAARAKKERS CMM, SWINKELS DW et al. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 (2): 848 – 853.
73. WEERD NC, GROOTEMAN MPC, BOTS ML et al. Heparin-25 in Chronic Hemodialysis Patients Is Related to Residual Kidney Function and Not to Treatment with Erythropoiesis Stimulating Agents. *Plos One*. 2012; 7 (7): 1 – 8.
74. PETERS HPE, LAARAKKERS CMM, PICKKERS P et al. Tubular reabsorption and local production of urine hepcidin-25. *BMC Nephrology*. 2013; 14 (70): 1 – 6.
75. CAMPOSTRINI N, TRAGLIA M, MARTINELLI N et al. Serum levels of the hepcidin-20 isoform in a larger general population: The Val Borbera study. *J Proteomics*. 2012; 76 (5): 28 – 35.
76. KROOT JJC, LAARAKKERS CMM, GEURTS-MOESPOT AJ et al. Immunochemical and Mass-Spectrometry-Based Serum Heparin Assays for Iron Metabolism Disorders. *Clin Chemistry*. 2010; 56 (10): 1570 – 1579.