



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

Assorbimento del Ferro: aspetti molecolari e fisiopatologici

Iron Absorption: molecular and pathophysiological aspects

Tesi di Laurea di

Scheggia Paola

Docente referente

Prof.ssa Bacchetti Tiziana

Sessione autunnale (dicembre) 2023/2024

Review

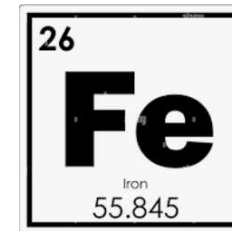
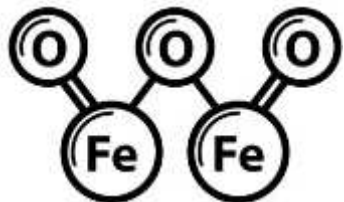
Iron Absorption: Molecular and Pathophysiological aspects

Margherita Correnti, Elena Gammella, Gaetano Cairo e Stefania Recalcati



Riassunto

Il ferro è un nutriente essenziale per la crescita di tutti i rami della vita, ma mentre il ferro è tra gli elementi più comuni, il ferro biodisponibile è un nutriente relativamente scarso. Poiché il ferro è fondamentale per diversi processi biologici, la carenza di ferro può essere deleteria. D'altra parte, l'eccesso di ferro può portare a danni alle cellule e ai tessuti. Di conseguenza, l'equilibrio del ferro è strettamente regolato. Poiché l'escrezione di ferro non è controllata fisiologicamente, l'omeostasi sistemica del ferro è mantenuta al livello di assorbimento. Qui, delineiamo i recenti progressi che hanno aumentato la nostra comprensione degli aspetti molecolari dell'assorbimento del ferro ed esaminiamo l'impatto di queste recenti intuizioni sulle strategie dietetiche per mantenere l'equilibrio del ferro.



Introduzione

- deve essere presente nella **quantità corretta** nel nostro corpo poiché:

- L'**eccesso** può ristabilire la minaccia di microrganismi innocui



- La **carenza** provoca anemia con conseguente compromissione della crescita e dell'immunità



Il ferro:



- è importante per le sue *proprietà chimiche* di accettare e donare elettroni convertendosi fra stato **ferroso** e **ferrico**

- nei mammiferi è coinvolto:
1- nel **trasporto di ossigeno**



- 2- nel **metabolismo energetico** (ciclo di Krebs, catena di trasporto degli elettroni)



- 3- nella **sintesi di DNA** e nella **replicazione cellulare**



Assorbimento del ferro



- Il ferro biodisponibile viene assorbito dalle:
 - diete miste** (14/18%) con maggior assorbimento dell'eme dalle fonti animali
 - diete vegetali** (5/12%)
- Se le riserve di ferro sono esaurite o la domanda di Fe aumenta, negli individui carenti si osserva un assorbimento fino al 20% di ferro non eme e 35% di ferro eme
- Le esigenze aumentano nei **neonati**, **donne mestruate** e nelle **donne incinte**



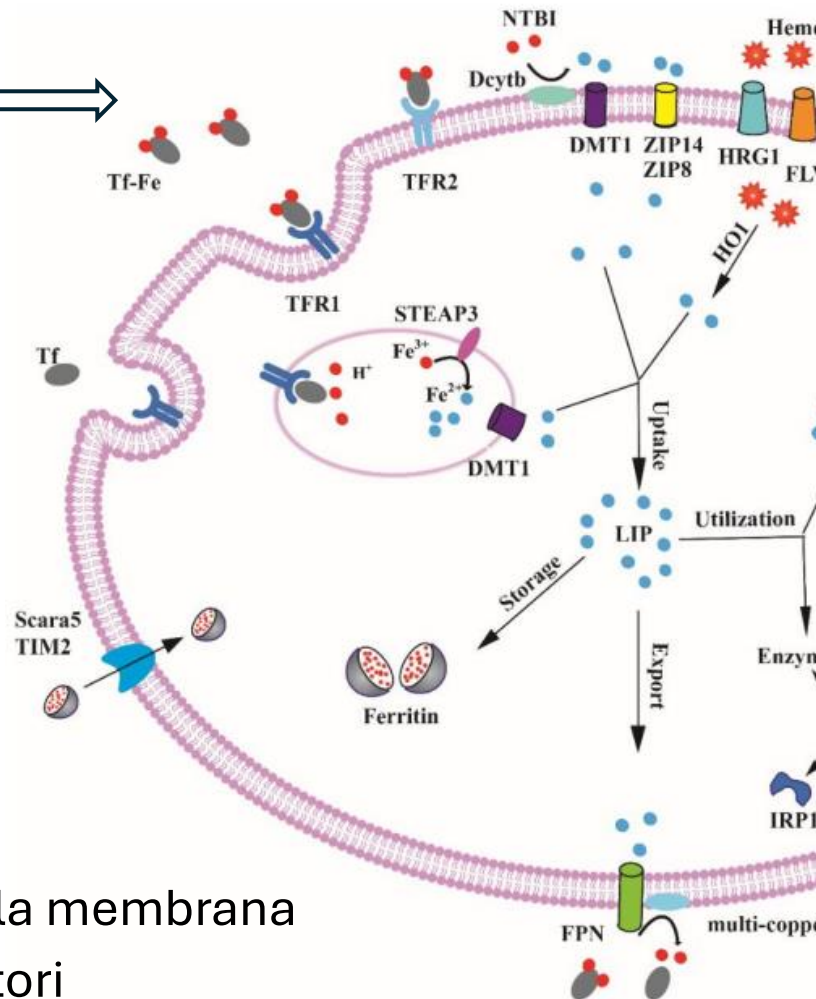
Entrata del ferro nella cellula



Può avvenire con diversi meccanismi:

1 ENDOCITOSI

- tramite **olotransferrina (Tf)** per endocitosi mediata da clatrina dopo il legame col recettore **TR1** della superficie cellulare
- l'acidificazione degli endosomi innesca il rilascio di ferro
- il ferro viene ridotto da **STEAP3**
- il ferro viene trasportato attraverso la membrana endosomiale grazie a dei trasportatori (DMT1, ZIP8, ZIP14)



2 TRASPORTATORI

come:

- DMT1**, utilizzato per lo più dal ferro non eme, con precedente riduzione del ferro dalla forma ferrosa a ferrica da **Dcytb**
- ZIP 14, ZIP8**
- HRG1, HCP1** per il ferro eme

Meccanismo di assorbimento

- È composto da **tre fasi**:

1- APICALE (per lo più nel duodeno):

varia per il ferro eme e non eme.

Per l'eme nelle cellule poi, è presente l'**HO-1** per liberare il ferro ferroso che segue lo stesso destino del ferro non eme

2- INTRACELLULARE: una volta entrato nella cellula il ferro finisce

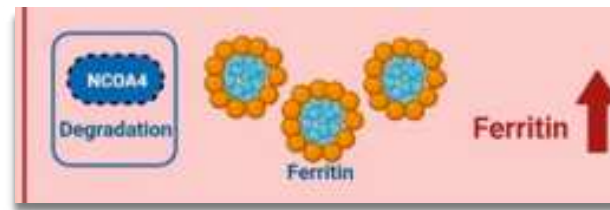
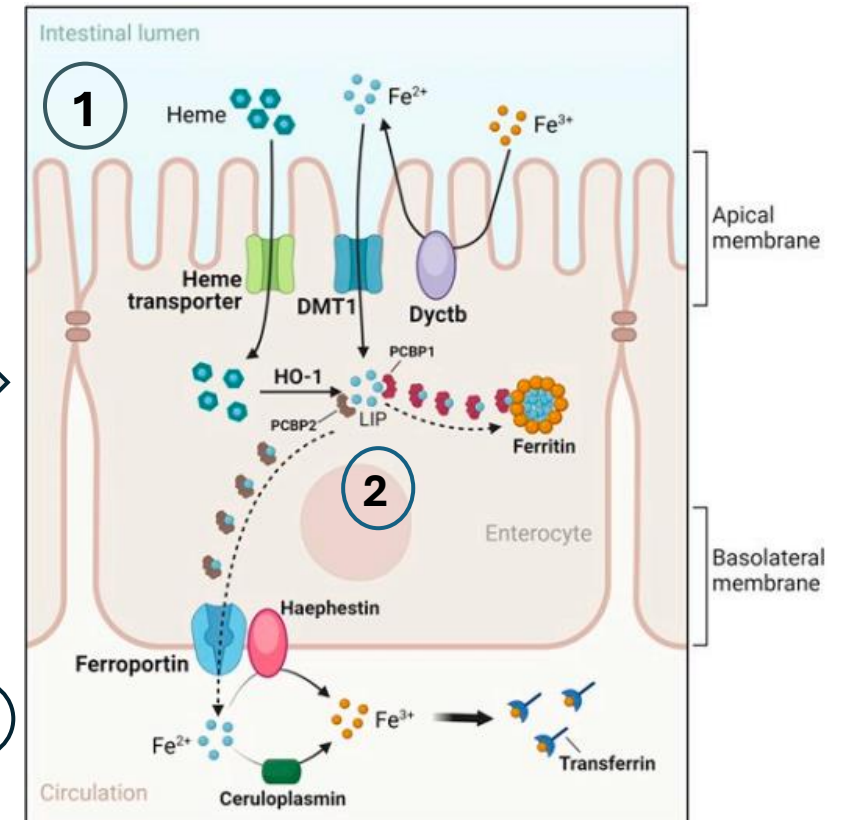
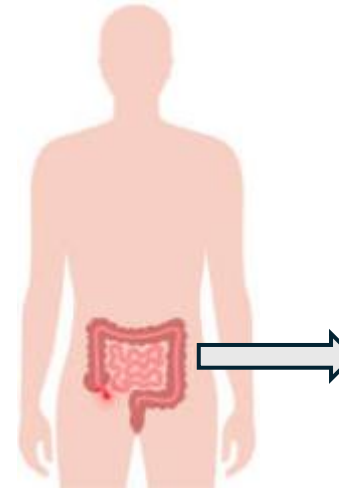
in un pool di ferro labile (LIP) e poi o :

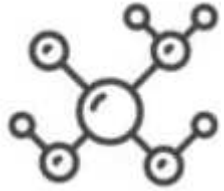
- lega composti come il glutatione
 - viene rilasciato dalla **ferroportina**
 - viene immagazzinato nella **ferritina**
- per via dei chaperoni **PCBP1** e **PCBP2**.

In questo contesto l'**NCOA4** ha un ruolo essenziale per il rilascio del ferro legato alla ferritina grazie al processo di *ferritinofagia*

3- BASOLATERALE: comporta un cambiamento di conformazione della

ferroportina e con l'aiuto di due **ferrossidasi multirame (haepestina e ceruloplasmina)** l'efflusso di Fe è facilitato



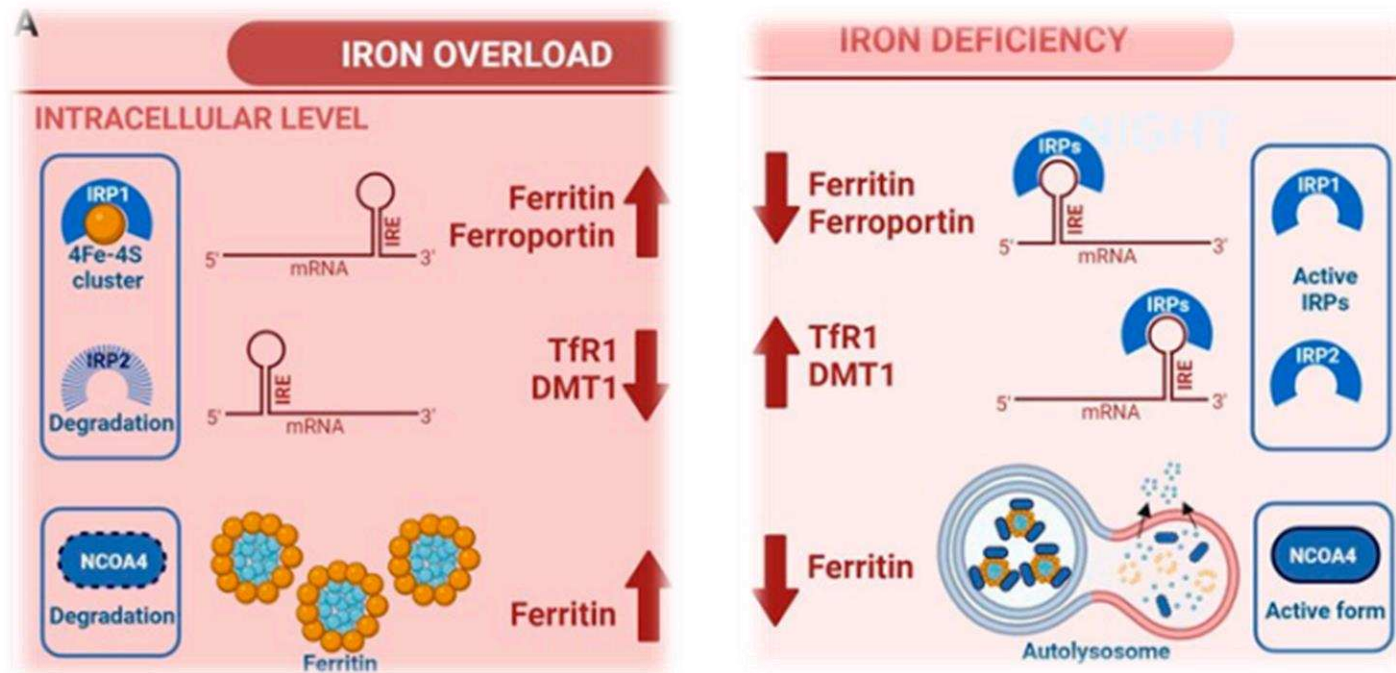


Esistono **3 vie di regolazione** che controllano l'assorbimento di ferro duodenale:

1 Regolazione dell'omeostasi cellulare

- Data principalmente dalle proteine **IRP1/IRP2** leganti gli elementi sensibili al ferro **IRE**:

-se il livello di ferro è **alto** le IRP sono **inattive**



-se il livello di ferro è **basso** le IRP sono **attive** e legano IRE aumentando la disponibilità di Fe

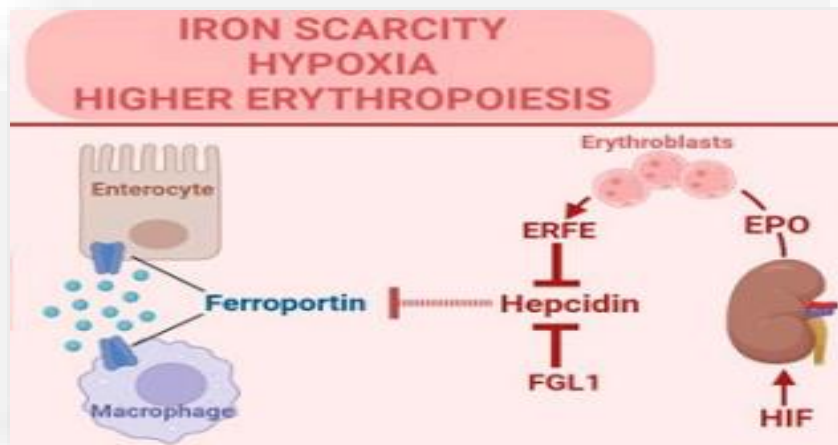
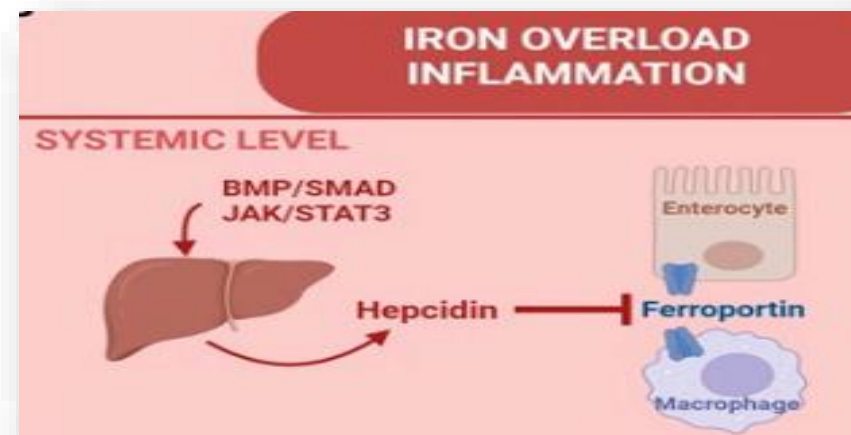




2 Regolazione dell'omeostasi sistemica

- Il ferro è nel corpo umano è presente nei globuli rossi, nel fegato, nei muscoli e nei macrofagi
- L'equilibrio sistemico è mantenuto dall'**epdicina**:

-se i livelli di ferro sono **alti**, l'epdicina **aumenta** per via delle proteine SMAD 1/5/8 e IL-6

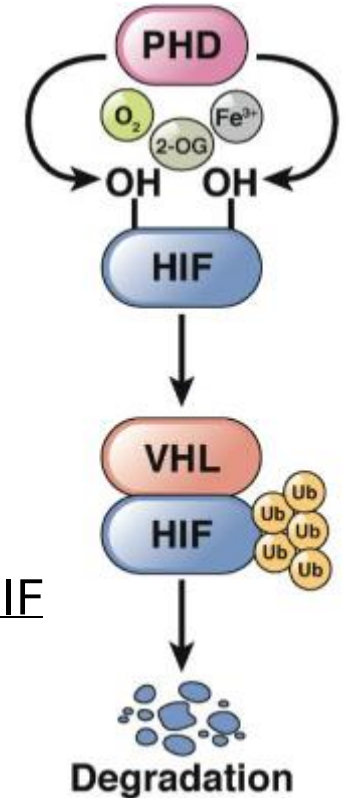


- se i livelli di ferro sono **bassi**:
 - 1- viene attivato **HIF** (anche in condizioni di ipossia)
 - 2- **HIF** porta alla produzione di eritropoietina
 - 3- l'eritropoietina porta all'espressione di **ERFE**
 - 4- **ERFE inibisce** l'espressione dell'epdicina



3 Regolazione dell'assorbimento

- La terza via per la regolazione consiste nel sistema HIF regolato dall'ossigeno e dal ferro, dove le **PHD** catalizzano l'**idrossilazione prolica** di HIF portandola all'ubiquitinazione
- I tre percorsi interagiscono poiché le **IRP** regolano la traduzione degli mRNA di HIF e diversi geni codificanti proteine del metabolismo del ferro sono bersagli di **HIF**



Se i livelli di ferro, e quindi di epdicina sono **alti**, vi è una downregulation della ferroportina con conseguente aumento delle **PHD**, degradazione di HIF e inattivazione di IRP

Se i livelli di ferro e quindi di epdicina sono **bassi**, le IRP si attivano impedendo l'attività di PHD e stabilizzando HIF

Malattie legate all'assorbimento del ferro

1-anemia/carenza di Fe non anemica: bisogno fisiologico maggiore in alcuni momenti della vita

2-anemia IRIDA: data dalla mutazione del gene **TMPRSS6** che codifica per la **matriptasi 2**, proteasi regolatrice dell'epdicina

3-anemia IDA: per diete povere di Fe, si riscontra per lo più in:

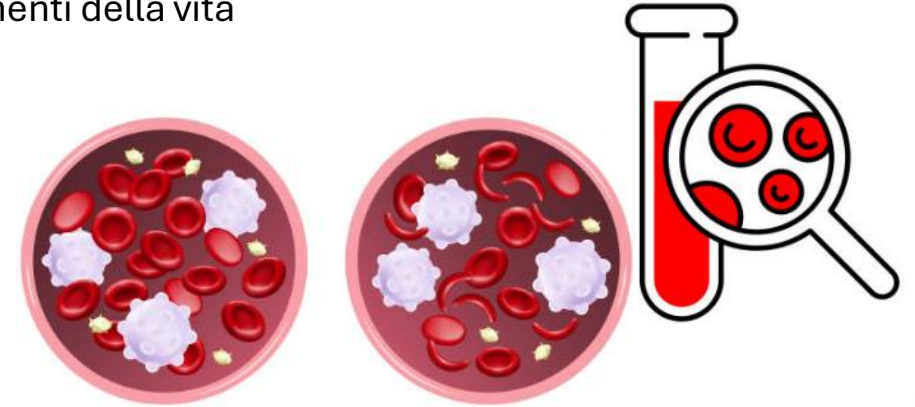
- soggetti celiaci
- soggetti con ACD
- soggetti con IBD (morbo di Crohn, colite ulcerosa)

4-talassemia: data da mutazioni dei geni **HBA1/HBB** codificanti catene di α - e β -globine

5-anemia falciforme (SCD): data da una singola sostituzione nella sequenza amminoacidica nella β -globina con conseguente rottura prematura dei globuli rossi

6-HH: provoca carenza di epdicina per mutazioni del gene **HFE**

7- NON HFE HH: data da mutazioni dei geni **HAMP/HJV/TFR2**



Normal blood

Sickle cell anemia

Disease	Non Genetic Cause	Mutated Gene	Function of Altered Target Protein	Molecular Basis of Altered Iron Absorption	Iron Absorption
IRIDA	-	TMPRSS6	Negative regulation of hepcidin	Hepcidin increase	Reduced ↓
IDA	Diet (major cause)	-	-	Hepcidin decrease	Increased ↑
ACD	Inflammation	-	-	Hepcidin increase	Reduced ↓
HH	-	HFE	Modulation of hepcidin production	Inappropriate hepcidin decrease	Increased ↑
Non-HFE HH	-	HAMP TFR2 HJV SLC40A1	Down-regulation of ferroportin Regulation of hepcidin expression Iron export	Loss of hepcidin regulation Hepcidin resistance	Increased ↑
Thalassemia	-	HBA1 HBB	Hb formation	ERFE-mediated hepcidin repression	Increased ↑
SCD	-	HBB	Hb formation	ERFE-mediated hepcidin repression (to be confirmed)	Increased ↑



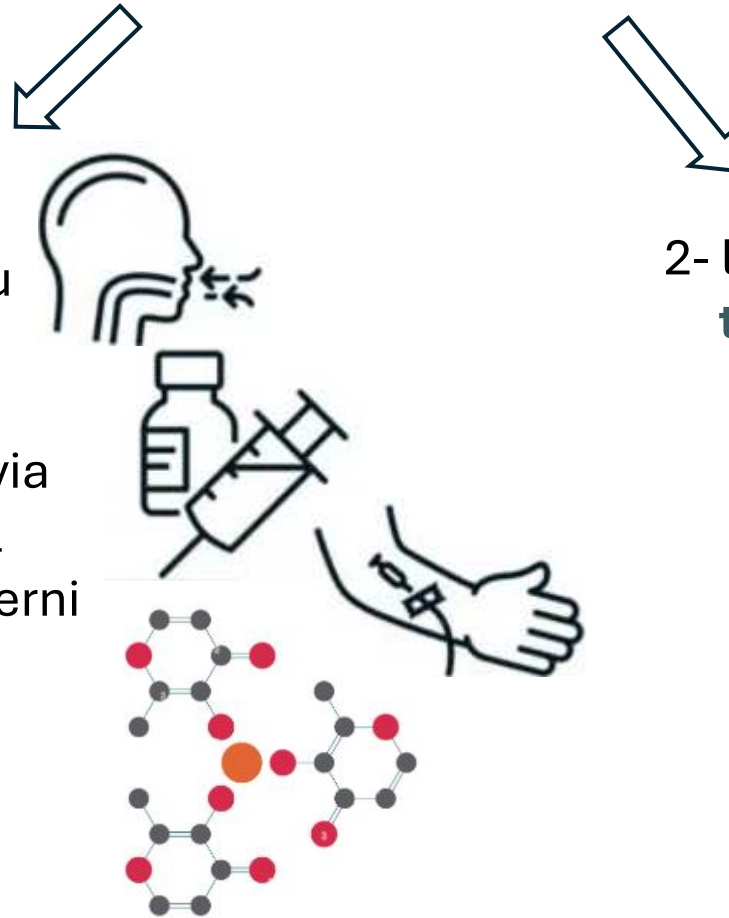
Terapie

Parliamo di approcci per affrontare l'insufficiente disponibilità di ferro come:

1-la **lavorazione degli alimenti**, poiché la **via orale** è più diffusa (anche se quella endovenosa è più rapida).

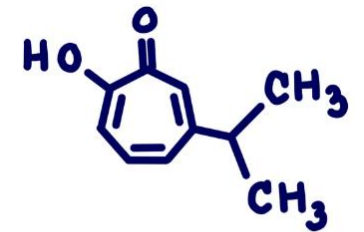
I preparati di ferro si basano per lo più sulla *forma ferrosa* per via della maggiore biodisponibilità e il dosaggio è consigliato in giorni alterni

Il **complesso maltolo-ferro** si basa sulla *forma ferrica* del ferro, che protetta da un doppio strato di *fosfolipidi* e una *matrice di sucrestere*



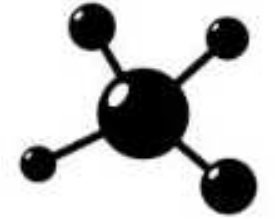
ferric maltol

2- lo **sfruttamento del gradiente transmembrana**, come l'**hinokitiol**



Hinokitiol

Conclusioni



- L'identificazione delle **proteine chiave** coinvolte nell'assorbimento intestinale del ferro e la maggiore conoscenza del controllo della loro espressione e attività è un aspetto importante relativo all'integrazione di ferro



- Le prove disponibili indicano che il ferro somministrato in quantità non fisiologiche può **umentare** il rischio di infezioni microbiche



- Concentrazioni troppo elevate di ferro nel corpo possono provocare patologie rilevanti per la salute umana come il **cancro**. Infatti, sono state osservate delle perturbazioni dei meccanismi di controllo dei trascritti codificanti proteine che regolano il ferro nelle cellule tumorali.



- Quantità inferiori di ferro in una matrice o in formulazioni sono probabilmente meno pericolose, offrendo un miglior equilibrio tra rischi e benefici