

FERRO

Il ferro come simbolo di forza e potere risale alla mitologia greca, dove Efesto era il dio del fuoco e del ferro

E' al centro della vita aerobica in quanto media l'utilizzo dell'ossigeno: **metabolismo energetico**

ed anche della vita anaerobica per la sintesi del desossiribosio e quindi del DNA: **proliferazione cellulare**

FUNZIONI BIOLOGICHE DEL FERRO

EMOPROTEINE

emoglobina	trasporto di O ₂
mioglobina	riserva di O ₂
citocromo ossidasi	utilizzo di O ₂
citocromi	trasporto di elettroni
citocromo P450	detossificazione
perossidasi	utilizzo di H ₂ O ₂
catalasi	utilizzo di H ₂ O ₂

PROTEINE CON FERRO NON-EME

proteine Fe-S	catena respiratoria
aconitasi	ciclo di Krebs
succinato deidrogenasi	ciclo di Krebs
fosfoenolpiruvato carbossilasi	gluconeogenesi
diossigenasi	sintesi collagene
ribonucleotide reductasi	sintesi DNA
lattoferrina	antimicrobica
transferrina	trasporto
ferritina	riserva

L'organismo deve

assicurare un adeguato introito di ferro,
nutriente essenziale

ma deve prevenire un eccesso, tossico, di
ferro

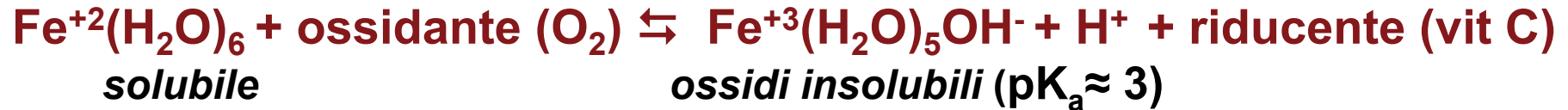
**OMEOSTASI REGOLATA DA SISTEMI
COMPLESSI E SOFISTICATI**

Chimica del ferro

metallo di transizione presente in due forme redox Fe^{+2} e Fe^{+3}

Elemento più abbondante sulla terra dopo O, Si, Al
ma di difficile disponibilità per gli organismi viventi

PROPRIETA' CHIMICHE



in vitro Fe⁺³ mantenuto in soluzione da chelanti (es. citrato)

In condizioni fisiologiche la forma termodinamicamente stabile è il Fe⁺³

- al pH acido dello stomaco in soluzione entrambe le forme
- al pH intestinale o delle altre parti del corpo il Fe forma dei complessi insolubili di ossidi di Fe

L'organismo deve rendere il ferro
SOLUBILE e BIO-DISPONIBILE

Metabolismo conservativo con riciclaggio del ferro

funziona da catalizzatore in reazione redox

Quando non opportunamente controllate, le reazioni redox possono causare danni per la **formazione di derivati reattivi dell'ossigeno (ROS)**

REAZIONE di FENTON



L'organismo deve rendere il ferro NON TOSSICO

Potenziale ossidativo tenuto sotto controllo tramite legame del Fe a proteine

METABOLISMO DEL FERRO

Contenuto totale nel corpo umano:

3-4 grammi (uomo > donna *che ha minori riserve*)

≈ 2/3 per le varie funzioni metaboliche o enzimatiche
(≈ 85% emoglobina)

≈ 1/3 riserva e trasporto (aumenta in caso di sovraccarico)

METABOLISMO REGOLATO DAL BILANCIO TRA

I. ASSUNZIONE che dipende da

- quantità e biodisponibilità del ferro nella dieta
- capacità di assorbire il ferro

II. PERDITE

III. RISERVE CORPOREE

BILANCIO STRETTAMENTE CONTROLLATO

per evitare

DANNI DA CARENZA O DA EMOSIDEROSI

I. ASSORBIMENTO: PUNTO DI CONTROLLO PRIMARIO

Duodeno e parte superiore del digiuno

Per rimpiazzare le perdite

- **inversamente proporzionale alle riserve**
- **direttamente correlato alla velocità di eritropoiesi**

(↑ emorragia, emolisi, ipossia)
in casi gravi assorbiti oltre 20 mg/die

II. ELIMINAZIONE

organismo incapace di escrezione attiva
passiva per esfoliazione

- **esfoliazione cellule mucosa intestinale**
(emivita 3-5 giorni - Fe accumulato come ferritina):
responsabile per il 50-60%
- esfoliazione cellule pelle $\approx 0,2-0,3$ mg/die
- bile (totale nelle feci $\approx 0,6$ mg/die)
- urine $<0,1$ mg/die
- sudore - trascurabile
- **donne: mestruazioni 1,4-3 mg/die**

DIETA E ASSORBIMENTO

I. FORMA CHIMICA

❖ **Ferro eme**

❖ **Ferro non-eme**

sali di Fe; \approx 80% nella dieta; nei vegetali ed alimenti fortificati

assorbimento (2-20%) influenzato da

- *altri componenti dieta*
- *stato nutrizionale*

II. CARICA

ferro non eme: Fe^{+2} più solubile Fe^{+3}

III. ALTRI COMPONENTI DIETA

Inibenti l'assorbimento del Fe non eme

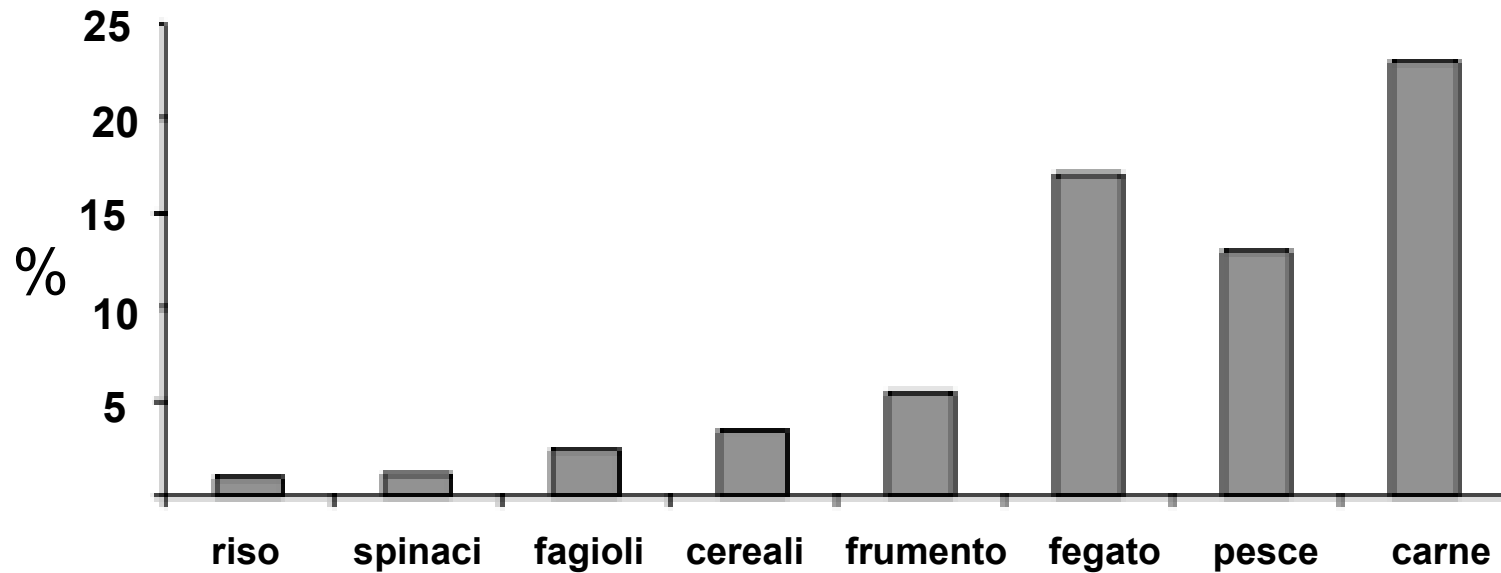
- complessi organici con **fitati** (grano integrale, noci, legumi, lenticchie)
- **polifenoli** (caffè, tè, vino rosso)
- **fibre**
- **proteine soia**
- eccesso altri **ioni metallici** (Zn, Cu, Mn – Ca, P)

Stimolanti l'assorbimento del Fe non eme

- **vitamina C** (riduce, può complessare, libera ferro dalla ferritina)
- **amminoacidi** (lisina, metionina, istidina)
- **alcol** *relazione diretta fra assunzione di alcol e riserve epatiche di Fe*
- **retinolo e carotenoidi**

Dieta vegetariana: fattori inibenti prevalgono su fattori stimolanti (vit C)

% Assorbimento del ferro



Fonte vegetale: Fe-non eme
di cui meno 10% assorbito

Fonte animale: Fe-eme
di cui 15-35% assorbito

DIETA OCCIDENTALE: 6-7 mg di Fe per 1.000 kcal

assunzione in genere correlata alle calorie assunte: maggior rischio di carenza quando le richieste di Fe sono proporzionalmente superiori alle richieste energetiche (fase di crescita, donna adolescente con mestruazioni, donna gravida)

10-20% Fe-eme (1/3 Fe assorbito)

(↓Ca, ↑proteine animali)

80-90% Fe non-eme:

60% Fe di origine animale, 100% Fe di origine vegetale

100 g di carne di manzo:	3,3 mg di Fe
petto di pollo:	1.0
pesce	1,1

dieta semivegetariana (pollo e pesce)

BIODISPONIBILITA' (in ordine crescente)

- **alimenti di origine vegetale**
- **latte e derivati** (Fe latte umano assorbito per 50%)
- **carne** - promuove anche l'assorbimento del Fe non eme dall'intero pasto

LARN

6-24 mesi	8 mg/die
Uomo (18-60 anni)	10
Donna (>50 anni)	10
(14-40 anni)	18
Gestante	30
Nutrice	18

Dieta vegetariana 18/mg/die M - 32 mg/die F

APPORTO CARENTE

- deficienza delle scorte
- a lungo termine bassi livelli di Hb e anemia
- ❖ **30% popolazione nei paesi in via di sviluppo**
(in particolare bambini, adolescenti, donne)
- ❖ **paesi sviluppati** (in particolare adolescenti e donne)
 - restrizione calorica
 - consumo alimenti poveri in micronutrienti vegetariani

***nel bambino:** maggiore suscettibilità ad infezione, diminuita attività motoria e sviluppo mentale, minore performance scolastica, diminuita attività tiroidea (forse per diminuita attività della tiroide perossidasi);*

***nell'adulto:** diminuita capacità lavorativa*

MAGGIORI RICHIESTE

- **bambino** (fino a 2 anni causa richieste per la crescita)

*nato a termine: scorte fino a 6 mesi (scorta di 250 mg)
da latte materno: 0,15 mg/die di Fe assorbito vs 0,55 mg/die
di Fe richiesti*

pretermine o a basso peso: scorte fino a 2-3 m

- **adolescente:** rispettivamente 20% e 30% in più per M o F
del padre o della madre

durante la crescita si accumula 0,5 mg Fe/die per arrivare a scorta
dell'adulto di 4-5 g

- **donna** mestruazioni, gravidanza

GRAVIDANZA.

basse richieste nei primi tre mesi, poi aumenta con un massimo al terzo trimestre: aumenta la capacità di assorbimento ma la dieta non riesce a fornire tutto il ferro
(dieta occidentale con ferro biodisponibile equivale a mangiare 500 g carne/die)

Si utilizzano le scorte

Problema con **gravidanza in adolescenti** che ancora non hanno finito di crescere

Anemia nel primo trimestre è dovuta ad aumentato volume del plasma accompagnato da una aumentata capacità dei globuli rossi di portare ossigeno alla placenta per aumento del 2,3 difosfoglicerato.

ALTRE CAUSE DI CARENZA NON LEGATE ALLA DIETA

- ❖ Celiachia per atrofia della mucosa
- ❖ Gastriti, acloridia, gastrite da infezione da *Helicobacter pylori*
- ❖ Sanguinamento intestinale - uso di aspirina - perdita di sangue occulto (parassitosi intestinale nei paesi in via di sviluppo)
- ❖ Stati infiammatori
- ❖ Anemia da sport
- ❖ **Difetti genetici (*rari*)** associati a DMT-1 e glutaredoxina

ECCESSO: accumulo di ferro nel fegato, cuore, pancreas, articolazioni con conseguente danno da radicali

❖ **Non dipendente dalla dieta, tranne eccezioni**

“Bantu siderisosis” birra fermentata in contenitori di ferro; anche problemi genetici?

❖ **Trasfusioni** (talassemia)

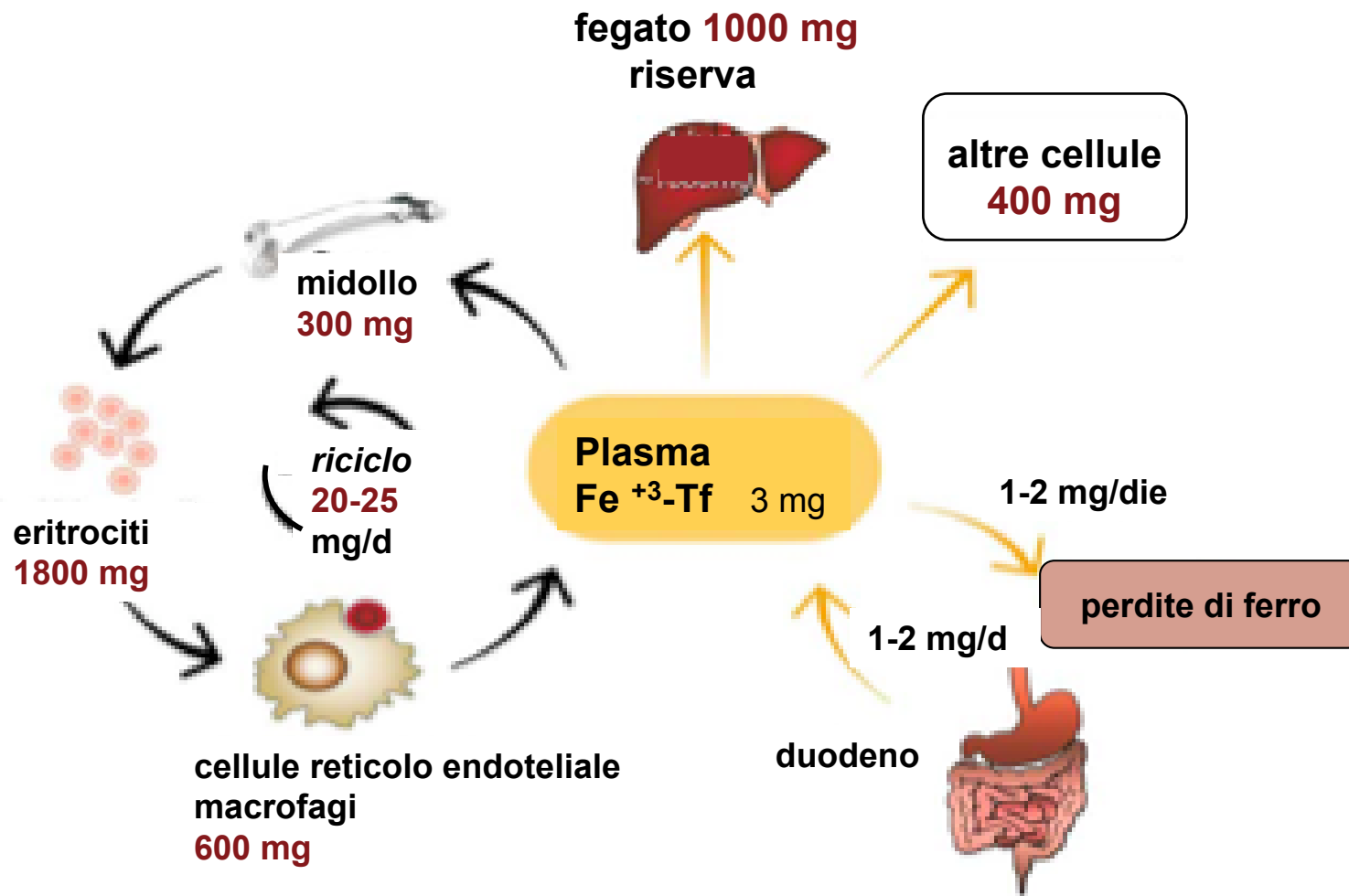
❖ **Fattori genetici** (emocromatosi ereditaria: 1 su 10 europei ne sono portatori per mutazione della proteina HFE che interagisce con il recettore della transferrina; ↑ assorbimento intestinale)

❖ **Pancreatiti** aumento del Fe^{+2} (il succo pancreatico alcalino per bicarbonato sposta l'equilibrio verso Fe^{+3})

❖ **Eccesso di somministrazione farmacologica**

UL (*Tolerable Upper Intake Level*) = 45 mg/die sulla base dei disturbi all'apparato digerente.

Distribuzione del ferro



Proteine del metabolismo del Fe

DMT1	trasportatore per la captazione
Ferroportina	esportazione - <u>unico esportatore conosciuto</u>
Efestina	ferrossidasi per esportazione da enterocita
Ceruloplasmina	ferrossidasi per esportazione dalle altre cellule
Transferrina	trasporto ematico
TfR1	Recettore per la Transferrina ad alta affinità
TfR2	Recettore per la Transferrina a bassa affinità
HFE	regolazione TfR1
IRP-1, IRP-2	(<i>Iron-Regulatory Protein</i>) proteine regolatorie
Frataxina	trasporto mitocondriale per la sintesi dell' eme
Epcidina	regola livelli di ferroportina

OMEOSTASI DEL FERRO

Valenza del Fe importante per il metabolismo

Deposito e trasporto come Fe^{+3}

(transferrina, ferritina)

ossidato da O_2 tramite le proteine a rame efestina (enterocita) e ceruloplasmina (plasma)

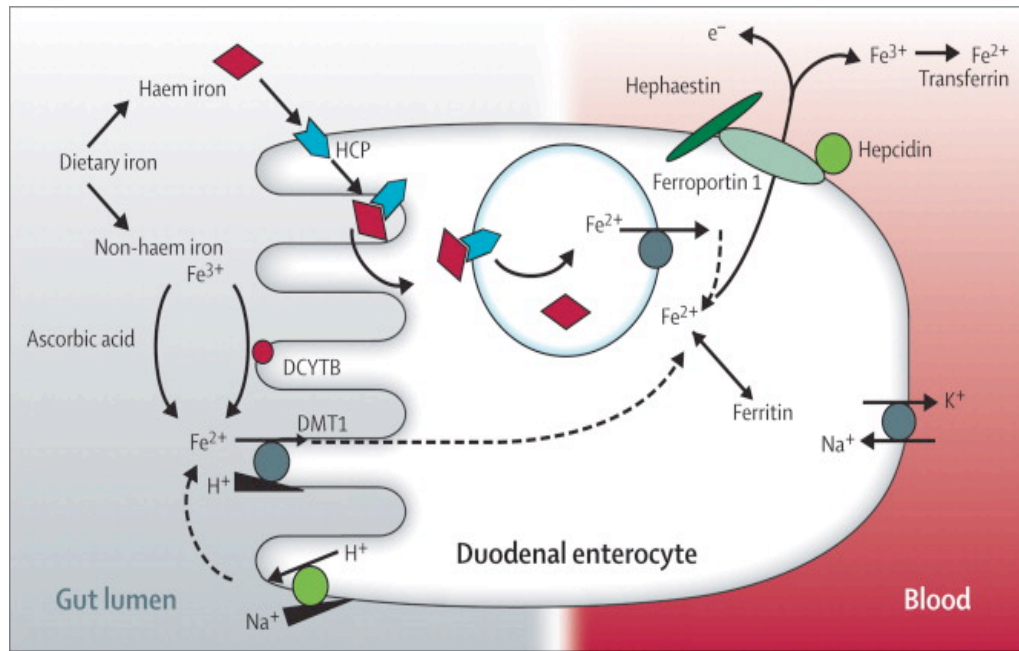
Rilascio come Fe^{+2}

riduzione da vit C, NADH, FMNH₂

frazione citosolica - “**labile iron pool**” - legato a chelanti a basso peso molecolare (citrato, AMP, ADP, istidina,..)

→ **ROS**

Enterocita duodenale



CAPTAZIONE FERRO NON EME

meccanismo regolato

DMT1 H⁺/divalent metal symporter
(Zn⁺², Cu⁺², Mn⁺², ..)

Dcytb (Duodenal Cytochrome b):
ferrireduttasi Fe⁺³ → Fe⁺²
cofattori vit C e NADH

Upregolati da ipossia e carenza di Fe

CAPTAZIONE FERRO EME:

2005: identificato un trasportatore **haem-carrier protein 1 (HCP1)**

Nell'enterocita: **Fe-eme + emossigenasi** → Fe + bilirubina + CO

HCP1 : *up-regolato da ipossia e carenza di Fe (può trasportare anche i folati)*

Ferritina : accumulo di ferro che viene eliminato con la esfoliazione dell'enterocita

RILASCIO DEL FERRO DALLA CELLULA

ENTEROCITA (membrana basolaterale)

-ferroportina (/Irg1/MTP)

proteina transmembrana; *up-regolato da ipossia e carenza di Fe*

-efestina

enzima transmembrana **Cu-dipendente** ad attività ferrossidasica

CELLULE NON INTESTINALI

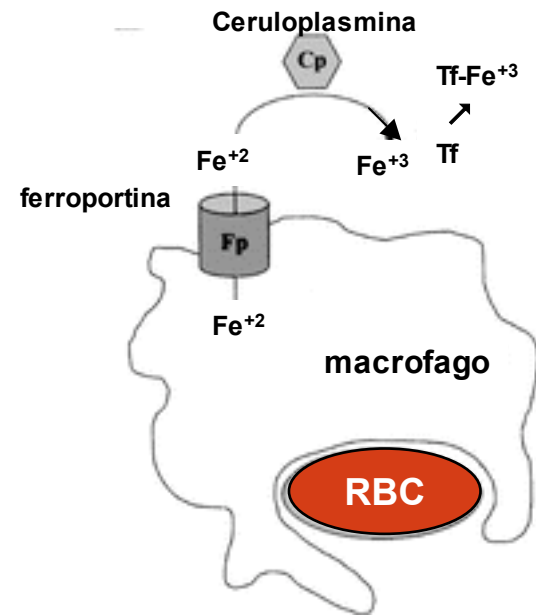
macrofagi, epatociti, sincizio placentare, cellule sistema nervoso

- ferroportina

-ceruloplasmina

enzima plasmatico **Cu-dipendente** ad attività ferrossidasica)

efestina e ceruloplasmina: punto di incontro del metabolismo del ferro e del rame



TRANSFERRINA: trasporto ematico inter-organo

≈ 0,1% ferro totale legato alla transferrina (Tf), proteina plasmatica sintetizzata nel fegato

La Tf ha due siti di legame per il Fe^{+3} ma satura per il 30%;

SCOPO: - mantenere il ferro in una forma solubile e non reattiva
- prevenire accumulo tossico di Fe non legato a proteina.

saturazione della transferrina: livello Fe sierico / livello Tfr
analisi di laboratorio come indice di stato per il ferro

	carenza	anemia	sovraccarico
Saturazione Tf	↓	↓	↑↑

LATTOFERRINA: LATTE MATERNO E SECREZIONI (saliva, lacrime,)

- assorbimento del ferro nel neonato.
- difesa antibatterica ed Immunità innata

RECETTORE per la TRANSFERRINA

Tf-R1 ubiquitario - **Tf-R2** in epatociti, enterociti, cellule eritroidi

➤ **Tf-R è un recettore di membrana**

(omodimero capace di legare due molecole di Tf al pH ematico)

➤ **Endocitosi del complesso Tf-Tf-R**

L'endosoma viene acidificato da una pompa protonica (pH 5,4) e si libera Fe^{+3} , ridotto da una ferreduttasi a Fe^{+2} , che tramite il trasportatore DMT-1, viene trasferito nel citoplasma.

➤ **ApoTf e Tf-R ritornano alla superficie cellulare per un ulteriore ciclo di uptake**

LA QUANTITÀ DI FERRO CAPTATO DIPENDE

- dalla saturazione della Tf
- dai livelli ematici della Tf
- dai livelli di Tf-R.

HFE: forma un complesso con Tf-R e ↓ affinità per Tf

Variante C282Y 30% della popolazione europea

EMOCROMATOSI HFE (o di Tipo I)

omozigote per mutazione Cys282Tyr

(limitata popolazione Nord-Ovest Europa: 5/1000)

64% causa di emocromatosi in Italia

82-90% USA, Francia, Gran Bretagna

100% Australia

(vantaggio selettivo in una popolazione – Celtica?

mutazione 2000 anni fa- con limitata disponibilità di Fe alimentare)

Mutazione: comporta mancato inserimento di HFE nella membrana plasmatica

**Tf-R importa maggior quantità di Fe
ed**

↑ ASSORBIMENTO INTESTINALE

EMOCROMATOSI HFE

verso i 30-40 anni accumulo in Fe tale da dare sintomi clinici (fibrosi, cirrosi)

per l'eterozigote non sembrerebbe fattore di rischio
per l'omozigote fattore necessario ma non sufficiente -

anche altre cause:

genetiche (contributo epcidina?)

alimentari:

alcol > 60g/die

alti livelli di assunzione di Fe

EMOCROMATOSI NON-HFE

Tipo 2	mutazione epcidina
Tipo 3	TfR2
Tipo 4	ferroportina

FERRITINA

forma di riserva del ferro; ubiquitaria

apoproteina: involucro costituito da 24 subunità di tipo L (leggera) ed H (pesante)

subunità H: enzima con attività ferrossidasica ($Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3}$)

subunità L: facilita la nucleazione

4.500 atomi di Fe

sotto forma di complesso di **ossido e fosfato ferrico**

cuore, muscolo predomina **tipo H** (rapido turnover, utilizzo per il metabolismo cellulare)

fegato, milza predomina **tipo L** (riserva a lungo termine)

precursore delle **emosiderina**, aggregato eterogeneo di ferro, componenti lisosomiali ed altri prodotti di digestione cellulare

FERRITINA SIERICA (12-40 ug/L)

Sottoprodotto della ferritina tissutale

Subunità G: forma modificata e glicosilata di L ed entra nella via secretoria

- Scopo biologico?
- Usata come indicatore semiquantitativo delle riserve di ferro

direttamente proporzionale alle riserve corporee

**1 ug/litro equivale a 8-10 mg di ferro di riserva corporea
oppure a 120 ug di ferro di riserva per kg di peso corporeo**

*Indice specifico con eccezioni essendo una proteina della fase acuta
livelli elevati in presenza di infiammazione, di processi patologici con
distruzione tissutale, di stati dismetabolici*

	carenza	anemia	sovraccarico
Ferritina sierica	↓	↓↓	↑

CONTROLLO DEL METABOLISMO A LIVELLO CELLULARE

a livello della trascrizione

Ipossia

↑ trascrizione di Tfr e Tfr-R per aumentata eritropoiesi

a livello della traduzione

ferritina (H e L)

Tf-R

δ -aminolevulinato sintetasi

DMT-1

ferroportina

REGOLAZIONE A LIVELLO TRADUZIONALE

Sistema IRP- IRE

Iron Regulatory Protein - Iron Responsive Elements

Le proteine IRP funzionano da biosensori

bassi livelli di Fe ⇌ *alti livelli di Fe*

IRP-1 ⇌ c-aconitasi [4Fe-4S]

IRP-2 → degradata

IRP-1 proteina bifunzionale - *adattamento a breve termine*

IRP-2 degradazione-sintesi - *adattamento a lungo termine*

IRP legano sequenze IRE non tradotte dell'mRNA

5' ___ **IRE** ___ mRNA codificante ___ 3'

IRE in posizione **5'**:
*legame con IRP **impedisce traduzione***

5' ___ mRNA codificante ___ **IRE** ___ 3'

IRE in posizione **3'**:
*legame con IRP **stabilizza l'mRNA ed aumenta la traduzione***

sintesi coordinata e reciprocamente controllata

BASSI LIVELLI DI FERRO

IRP si legano ad IRE

↓ **traduzione e sintesi della ferritina**

mRNA ferritina

5' **IRE** mRNA codificante 3'

contemporaneamente

↑ **sintesi del recettore tipo1 per la Tf**

mRNA TfR-1

5' mRNA codificante **IRE** 3'

RISULTATO GLOBALE: ↑ ferro disponibile

ALTI LIVELLI DI FERRO

IRP **NON** si legano ad IRE

↑ **sintesi ferritina**

↓ **sintesi recettore TfR1**

RISULTATO GLOBALE: ↓ ferro disponibile

REGOLAZIONE SISTEMICA

Chi trasmette all'enterocita le informazioni sullo stato (riserve di ferro, eritropoiesi) dell'organismo?

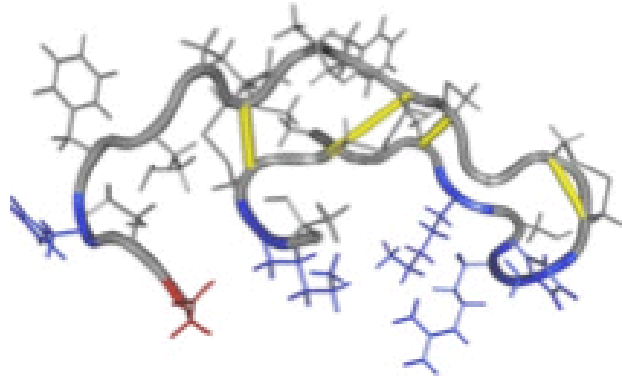
Nel 2000 isolato in peptide antimicrobico (due forme di 20 e 25 aa)

sintetizzato nel fegato a partire da un precursore di 84 aa

EPACIDINA

da hepcidin (hepatic bactericidal protein)

“ormone del ferro”



25 a.a.

Ricca in Cys con 4 ponti S-S

Può assumere varie conformazioni

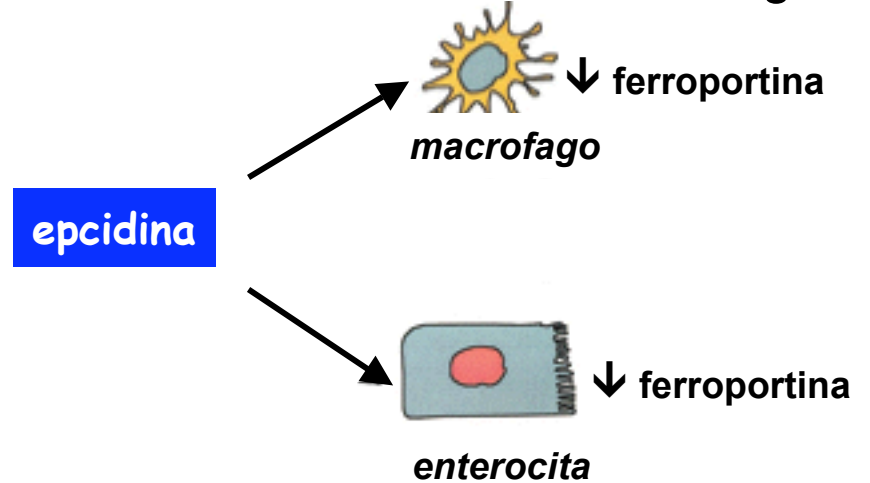
❖ Attività antimicrobica

❖ Attività ormonale per il metabolismo del ferro

2001 Evidenze che l'epacidina è un regolatore negativo dell'assorbimento del ferro alimentare e del rilascio del ferro dai macrofagi

Bersaglio cellulare: enterocita, macrofago

Bersaglio molecolare: ferroportina



- anemia
- eritropoietina
- ipossia
- dieta povera di ferro
- alcol

↓

↓ EPACIDINA

↓

↑ assorbimento duodenale

↑ rilascio dai macrofagi ⇒ ↑ Fe

- sovraccarico di Fe
- stati infiammatori (via citochine, IL-6) (infezioni, artrite, cancro, ...)

↓

↑ EPACIDINA

↓

↓ assorbimento duodenale

↓ rilascio dai macrofagi ⇒ ↓ Fe

MECCANISMO D'AZIONE PROPOSTO

- I.** l'epcidina lega la ferroportina, che viene (Tyr) fosforilata
- II.** la ferroportina-P viene internalizzata e degradata
- III.** viene pertanto bloccato l'esporto di ferro da enterocita e macrofagi
- IV.** l'accumulo di Fe nell'enterocita blocca la sintesi dei trasportatori e l'assorbimento del ferro
- V.** entrambi i meccanismi portano a diminuzione del ferro sierico

Conrad ME, Crosby WH. Intestinal mucosal mechanisms controlling iron absorption. Blood. 1963;22:406-415.

Proposero questo meccanismo di controllo 50 anni prima che fosse dimostrato