



## PANNELLO METABOLISMO DEL FERRO

### HFE (C282Y e H63D) - EMOCROMATOSI

Emocromatosi ereditaria di tipo 1

Il ferro costituisce un minerale essenziale per l'organismo e contribuisce in molteplici modi ai processi fisiologici del corpo umano, sia come parte del citocromo eme, sia come molecola chiave dell'emoglobina e dell'eme mioglobina che lega l'ossigeno nei globuli rossi. Data l'assenza nell'organismo di un efficace meccanismo escretore, il mantenimento dei normali livelli di ferro è fondamentale e viene seguito principalmente dalla regolazione dell'assorbimento intestinale e dal continuo riciclo e riutilizzo del ferro cellulare. La capacità del ferro di rilasciare i radicali liberi dell'ossigeno può essere un pericolo potenziale per la salute, mentre livelli eccessivi di ferro possono promuovere lo stress ossidativo aumentando la concentrazione allo stato stazionario i radicali dell'ossigeno intermedi. Ciò può portare a fibrosi e cancerogenicità e può anche disattivare gli enzimi metabolici essenziali.

I livelli di ferro devono quindi essere finemente regolati tramite un'omeostasi adeguata che permetta alle cellule di utilizzare il ferro evitandone gli effetti dannosi.

Il gene HFE, localizzato sul braccio corto del cromosoma 6, è legato al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e codifica per la proteina HFE di tipo MHC di classe I, la quale lega la beta-2 microglobulina. L'HFE ha una distribuzione tissutale compatibile con un ruolo nell'assorbimento del ferro (intestino), nel riciclaggio (macrofagi) e nel trasporto al feto (placenta). L'HFE influenza l'assorbimento del ferro modulando l'espressione principale regolatore del metabolismo di questo elemento: l'ormone peptidico epcidina. L'epcidina regola l'assorbimento e il riciclaggio del ferro legandosi e avviando l'internalizzazione e la degradazione dell'unico esportatore di ferro cellulare, la ferroportina, normalizzando così l'efflusso di ferro da enterociti, macrofagi ed epatociti.

Quando i livelli ematici di ferro aumentano l'epcidina viene secreta maggiormente, inibendo il rilascio di ferro nel flusso sanguigno da parte degli enterociti, dei macrofagi della milza, delle cellule di Kupffer e degli epatociti. Alterazioni nella regolazione dell'epcidina giocano quindi un ruolo importante nella patogenesi dell'emocromatosi.

L'HFE è il gene associato all'emocromatosi ereditaria di tipo 1, che si trasmette con modalità autosomica recessiva quindi solo i soggetti che ereditano l'alterazione del gene da entrambi i genitori manifesteranno i sintomi della patologia. Lo screening genetico indaga le varianti polimorfiche a livello di questo gene conosciute come **C282Y** e **H63D** che alterano la funzionalità dell'HFE e rappresentano circa il 90% dei fenotipi dell'emocromatosi. Identificare soggetti geneticamente predisposti all'emocromatosi ereditaria permette di mettere in atto strategie preventive e evitare complicazioni causate da tale patologia.



## PANNELLO METABOLISMO DEL FERRO

### TMPRSS6- ANEMIA SIDEROPENICA

#### Anemia sideropenica

Il ferro è quantitativamente il metallo più importante dell'organismo ed è fondamentale per molteplici meccanismi cellulari come il trasporto dell'ossigeno, la produzione di energia, la regolazione genica e la sintesi del DNA, la respirazione cellulare, la crescita e lo sviluppo del sistema nervoso centrale, la regolazione del metabolismo lipidico e del ciclo degli acidi tricarbossilici. La dieta costituisce la principale fonte di ferro per l'organismo e l'equilibrio di questo minerale è normalmente mantenuto dalla regolazione dell'assorbimento a livello intestinale.

Un essere umano adulto ben nutrito contiene circa 3-5 gr di ferro. Quasi il 60% è incorporato nell'emoglobina, con il 10% nella mioglobina muscolare. Il resto è immagazzinato negli epatociti e nel reticolo endoteliale dei macrofagi.

Data la sua importanza bassi o alti di ferro nell'organismo umano producono danni rilevanti dal punto di vista clinico: possono infatti causare problematiche di rilievo a livello cellulare, di organi e sistemi.

La manifestazione clinica più conosciuta associata alla carenza di ferro è l'anemia.

Il gene **TMPRSS6** (serina 6 della proteasi transmembrana) viene espresso maggiormente nel fegato, regola omeostasi del ferro inibendo l'espressione del peptide antimicrobico epcidina.

L'epcidina, codificata dal gene **HAMP**, è un regolatore chiave nell'omeostasi del ferro nell'organismo umano inibendo direttamente la proteina ferroportina, conosciuta anche come **SLC40A1**, un noto trasportatore che facilita l'uscita del ferro dai macrofagi e dagli enterociti. Quando i livelli di ferro nel sangue sono bassi, questa via di segnalazione riduce la produzione di epcidina, la ferroportina viene espressa sulle membrane cellulari, consentendo un maggiore assorbimento di ferro dalla dieta attraverso l'intestino e il trasporto fuori dai siti di stoccaggio (in particolare nel fegato e nella milza) nel flusso sanguigno.

Il gene **TMPRSS6** risulta essenziale per la normale omeostasi sistemica del ferro e nella normale eritropoiesi.

Mutazioni o polimorfismi genetici a livello di questo gene possono contribuire a una carenza di ferro nell'organismo e quindi allo sviluppo dell'anemia sideropenica in soggetti con o senza altri fattori predisponenti. Lo screening genetico indaga le varianti polimorfiche a livello di questo gene conosciute come **D521D** e **V736A** che alterano la funzionalità del gene **TMPRSS6**.