

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo
Eritropoyesis inefectiva:
anemia y hemocromatosis

Autor

Alcívar Loor Ciro Erasmo

Curso & Paralelo

Cuarto nivel "B"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

Sábado, 25 de Mayo del 2019

Manta- Manabí - Ecuador



INTRODUCCIÓN

Los eritrocitos son el principal transportador de oxígeno en los sistemas de los vertebrados. La capacidad de transporte de oxígeno reside en la hemoglobina, capaz de unirse al oxígeno y suministrarlo al tejido a través de los glóbulos rojos circulantes (GRC). La eritropoyesis y los niveles de hierro, entonces, están estrechamente vinculados con la disposición del oxígeno por parte de los tejidos, puesto de que de ellos depende mantener un equilibrio saludable entre el reciclaje de hierro a partir de eritrocitos envejecidos, y la utilización de hierro para la generación de nuevos eritrocitos; generando una capacidad de transporte constante (parámetros normales de hemoglobina).

El hierro posee características particulares que lo hacen idóneo para la tarea clave de dotar de “combustible” a los sistemas fisiológicos de los mamíferos. Una de tales propiedades es la capacidad de interconversión en su estado de oxidación, de trivalente (Fe^{3+}) a divalente (Fe^{2+}) (Lewis y Drickamer 1968). Si bien esto confiere la ventaja de disponer del hierro como un componente esencial de las proteínas que transportan oxígeno (hemoglobina; mioglobina) y de varias enzimas redox, también hace propicio que el hierro genere radicales oxidantes dañinos (Rice-Evans y Baysal 1987); es por ello que el hierro, a causa de su naturaleza dicotómica, requiere de una buena regulación. Cuando esta regulación se ve comprometida o alterada se puede originar una serie de trastornos, con síntomas que van desde la anemia hasta la hemocromatosis (sobrecarga de hierro). Aunque varios de tales trastornos han sido descritos dentro de la clínica, es importante reconocer los procesos moleculares involucrados en la eritropoyesis y su variante ineficaz, puesto que otorgará una mayor perspectiva al momento del diagnóstico y un mejor enfoque terapéutico.

DESARROLLO

Eritropoyesis: islotes eritroblásticos

La eritropoyesis ocurre en zonas especializadas de la médula ósea y el bazo, las cuales están caracterizadas por la presencia de células eritroides en diferentes etapas de diferenciación que rodean a un macrófago central. Estas observaciones obtenidas gracias a micrografías electrónicas y sobre todo la generación de islas eritroblásticas *in vitro* a partir de cultivos líquidos a largo plazo de células de la médula ósea, ponen de manifiesto el papel que juega en la eritropoyesis la interacción entre los macrófagos y los precursores eritrocíticos. Además, se ha demostrado que la adhesión célula a célula es un factor clave que regula la diferenciación eritroide en una isla eritroblástica (Gupta et al. 2018).

Gracias a estudios experimentales en ratones knock out¹ se ha identificado a la proteína macrófaga/eritroblasto (expresada en eritroblastos y macrófagos), como mediadora de las uniones intercelulares (Chasis 2006). Además, el bloqueo de la interacción entre ICAM²-4, expresadas en células eritroides, y la integrina α -V, expresadas en macrófagos, provoca una considerable disminución de los islotes eritroblásticos (Figura1) (Mohandas y Chasis 2010). La interacción entre VCAM³-1 y la integrina β -1 también se ha implicado en el contacto de macrófagos eritroides en la isla eritroblástica (Sadahira, Yoshino, y Monobe 1995).

La eritropoyesis dentro de las islas eritroblásticas conlleva varias etapas de diferenciación y desarrollo. La formación de células eritroides da comienzo con la diferenciación y proliferación de las células madre hematopoyéticas (HSC⁴) multipotentes en células formadoras de brotes eritroides (BFU-E⁵), que a su vez dan lugar a la unidad formación de colonias de eritrocitos (CFU-E⁶). La diferenciación terminal de eritroides comienza en la etapa pro-eritroblástica. En esta etapa las

¹ **Ratones knock out:** tecnología desarrollada por Mario Capecchi, Martin Evans y Oliver Smithies, con la que los investigadores han manipulado genéticamente ratones y han creado modelos para el estudio de enfermedades. *Revista Médica Elsevier Enero-Febrero 2008. vol. 7*

² **ICAM:** por sus siglas en inglés Molécula de Adhesión Intercelular

³ **VCAM:** por sus siglas en inglés Molécula de Adhesión de las Células Vasculares

⁴ **HSC:** Hematopoietic Stem Cells

⁵ **BFU-E:** Burst-forming unit erythrocyte

⁶ **CFU-E:** Colony-forming unit erythrocyte

células previas se someten a tres mitosis consecutivas para generar eritroblastos basófilos, eritroblastos policromáticos y finalmente eritroblastos ortocromáticos. Estos últimos expulsan sus núcleos para generar reticulocitos que son liberados a la circulación, donde experimentan cambios adicionales para convertirse en eritrocitos maduros (Liu et al. 2013). Las diferentes etapas de la diferenciación eritroide terminal se han dilucidado tanto mediante la secuenciación del ARN⁷ como por la morfología (Sadahira, Mori, y Kimoto 1990).

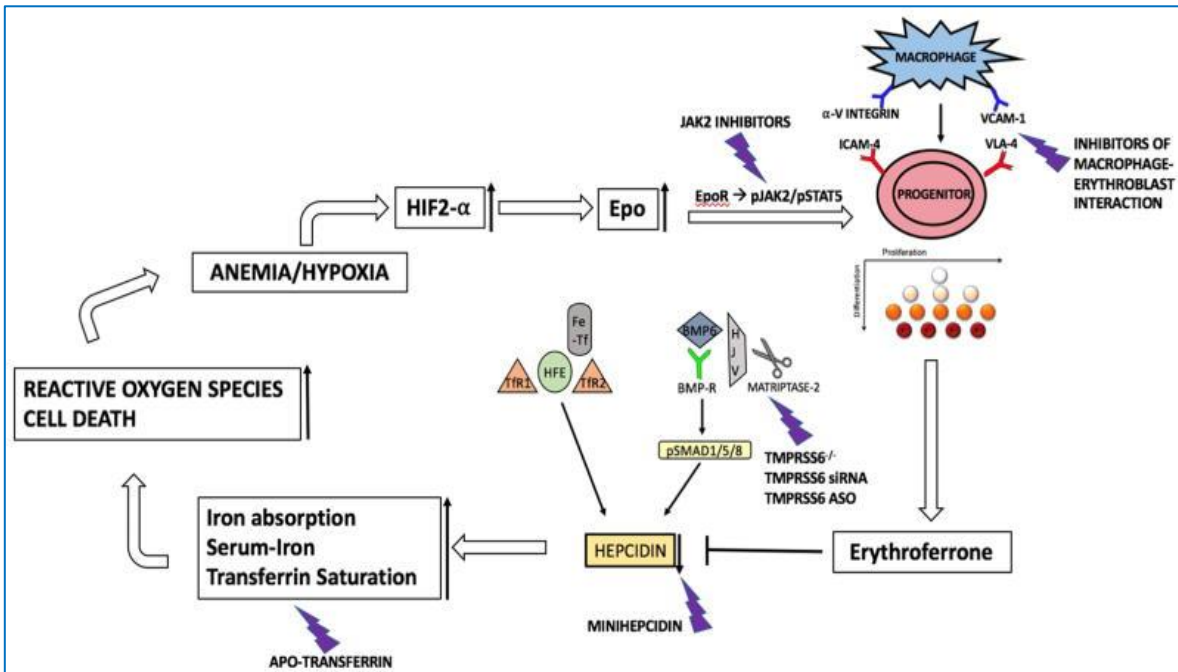


Figura1. La eritropoyesis ineficaz y su orientación terapéutica.(Gupta et al. 2018)

Hepcidina y homeostasis del hierro

La hepcidina se considera una molécula importante en la regulación de la homeostasis del hierro (Nemeth et al. 2004). La hepcidina es producida principalmente por los hepatocitos y actúa como un regulador negativo de la disponibilidad de hierro al evitar la exportación de hierro (Figura2) de enterocitos duodenales, hepatocitos, macrófagos y trofoblastos placentarios. Cuando se encuentra en niveles elevados se puede producir una hipoferremia. Esta regulación negativa de la disponibilidad es ejecutada por vinculación y degradación directa del exportador de hierro conocido como ferroportina (Nemeth et al. 2004). En un ciclo

⁷ ARN: ácido ribonucleico

de retroalimentación, la hepcidina en sí misma se encuentra también regulada por el elemento que controla: el hierro. Esto sucede de tal manera que cuando los niveles de hierro son abundantes, la expresión de HAMP⁸ se eleva con el fin de disminuir los niveles excedentes. Por lo contrario, en condiciones de deficiencia de hierro, la expresión de HAMP disminuye considerablemente, de manera que se favorece la liberación de hierro en la circulación, aumentando la saturación de transferrina a la par de los niveles de hierro en plasma (Nicolas et al. 2002).

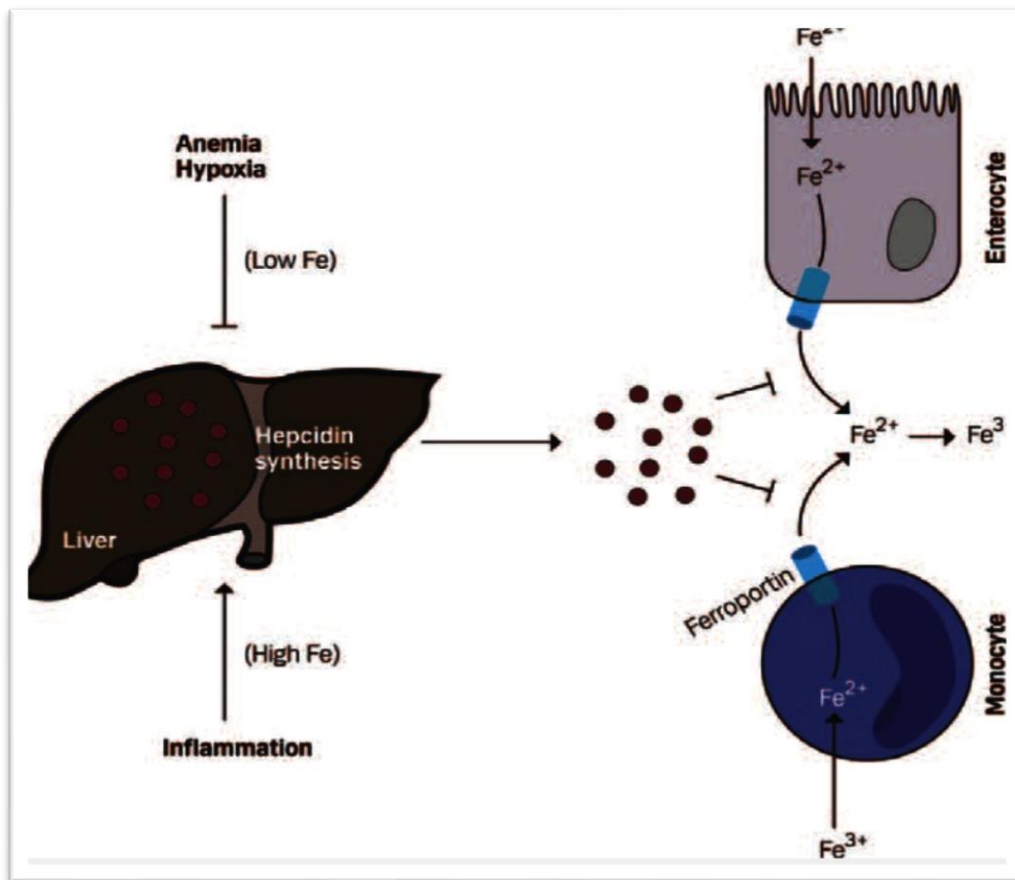


Figura 2. Regulación de la homeostasis sistémica del hierro por hepcidina. Los enterocitos y monocitos liberan Fe^{2+} a través de la ferroportina exportadora de hierro, que luego se oxida a Fe^{3+} y se transporta a través del torrente sanguíneo. La hepcidina derivada del hígado inhibe el flujo de hierro de estas células al unirse a la ferroportina, lo que promueve la internalización y degradación de la ferroportina. La síntesis de hepcidina en el hígado se induce por el hierro y las señales inflamatorias y se suprime por deficiencia de hierro, anemia o hipoxia. (Nielsen et al. 2015)

⁸ HAMP: Gen que codifica a la hepcidina.

Una vía que controla la expresión de HAMP implica la disponibilidad de hierro y la presencia de holo-transferrina⁹. Esto es mediado por la proteína de membrana HFE. En condiciones de altos niveles de hierro sérico y saturación de transferrina o concentraciones aumentadas de holo-transferrina, la proteína de membrana HFE, generalmente secuestrada por la unión a TFR1¹⁰ se desplaza TFR2¹¹, formando así un complejo hierro-transferrina-HFE-TFR2. Este complejo se ha implicado en la transcripción por aumento de HAMP. En general los TFR intervienen en la entrada de holo-transferrina a la célula y en la liberación del hierro de la transferrina que sucede intracelularmente. Los TFR se encuentran en la superficie de todas las células nucleadas, en mayor o menor número dependiendo del requerimiento celular de hierro. El receptor tradicional se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 3. Se ha descrito un análogo del receptor (receptor de transferrina 2) que se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q22). El TFR 2, que también se une a la transferrina, con la misma función que TFR y se expresa predominantemente en el hígado (Zúñiga Cabrera y Orera Clemente 2002).

La vía clave para inducir la expresión de HAMP implica la acción de BMP6¹², que se une al complejo en los receptores BMP I y II, incluida la correctora de BMP hemojuvelina (HJV), que confiere sensibilidad de unión. La activación del receptor de BMP conduce a la fosforilación de SMAD1¹³ en el citosol y este último luego interactúa y forma un complejo con SMAD4¹⁴ que se transloca al núcleo e induce la expresión de HAMP.

⁹ Transferrina diférrica

¹⁰ **TFR1**: Receptor de transferrina

¹¹ **TFR2**: Receptor de transferrina 2

¹² **BMP**: Proteína morfogénica ósea

¹³ El gen SMAD1 codifica una proteína involucrada en la vía de señalización corriente abajo de los miembros de la subfamilia de la proteína morfogénica ósea (BMP). *Obtenido de:* <https://www.omim.org/entry/601595>

¹⁴ El gen SMAD4 codifica una proteína involucrada en la transducción de señales del factor de crecimiento transformante, la superfamilia y las proteínas morfogénicas óseas al mediar la activación transcripcional de los genes diana. *Obtenido de:* <https://www.omim.org/entry/600993?search=SMAD4&highlight=smad4>

Fisiopatología de la eritropoyesis ineficaz

La eritropoyesis es impulsada por la hormona renal eritropoyetina. En condiciones de pérdida de sangre aguda o demandas de aumento de la oxigenación, la hipoxia celular existente controla la expresión de eritropoyetina a través del factor alfa 2 inducible por hipoxia (HIF2 alfa). La expresión de eritropoyetina regulada al alza provoca una mayor respuesta eritropoyética, conocida como eritropoyesis por estrés. La eritropoyesis por estrés se caracteriza por un desequilibrio del eje de diferenciación y proliferación eritroides, lo que resulta en una expansión del conjunto de progenitores eritroides para satisfacer las demandas de aumento de la generación de GRC y la oxigenación. La eritropoyesis se extiende a sitios extramedulares como el hígado y el bazo, y de hecho la esplenomegalia es otra característica de la eritropoyesis por estrés (Camaschella y Nai 2016). Esto, con una regulación positiva simultánea de la eritropoyetina, trabaja para aumentar la generación de glóbulos rojos, la disponibilidad de hierro y la oxigenación de los tejidos en condiciones de estrés por eritropoyesis.

Un estado crónico de eritropoyesis por estrés que se observa en ciertos trastornos se conoce como eritropoyesis ineficaz. En la eritropoyesis inefectiva, el desequilibrio de la proliferación y diferenciación de los eritroides se caracteriza por un aumento de la proliferación de eritroblastos que no logra diferenciarse y dar lugar a glóbulos rojos enucleados, lo que da lugar a anemia. El modelo de enfermedad de la β -talasemia se ha utilizado para estudiar y caracterizar la eritropoyesis inefectiva. Ante la falta de una generación disminuida de cadenas de globina beta, existe una acumulación de cadenas alfa que se depositan en las membranas eritroides, lo que genera hemicromos y causa un estrés oxidativo sustancial y la muerte celular. Como resultado de esto, a pesar de una expansión del grupo de progenitores eritroides, se produce un estado continuo de eritropoyesis por estrés crónico y el conjunto expandido de precursores eritroides no puede generar eritrocitos. La anemia resultante también se acompaña de una disminución en la expresión de HAMP, lo que aumenta la disponibilidad de hierro. Por lo tanto, a pesar de la incapacidad de generar glóbulos rojos debido a la apoptosis de los precursores eritroides, la eritropoyesis ineficaz en la talasemia beta se caracteriza por un aumento de los

niveles séricos de EPO y una caída simultánea de los niveles de HAMP, lo que lleva a una mayor absorción de hierro y sobrecarga de hierro.(Gupta et al. 2018)

La fisiopatología de la eritropoyesis ineficaz se ha atribuido en parte a los macrófagos, que son un componente clave de las islas eritroblásticas dentro de la médula ósea y el bazo (Ramos et al. 2013). Las diversas proteínas y vías implicadas en mantener el contacto entre el macrófago de enfermería central y los eritroblastos circundantes contribuyen potencialmente a la fisiopatología mediada por macrófagos observada en la eritropoyesis ineficaz de la beta talasemia. El mecanismo subyacente de esto sigue siendo desconocido.

También hay otros factores que se han relacionado con la anemia secundaria a eritropoyesis inefectiva observada en la talasemia beta, asociada principalmente con el desequilibrio de las cadenas alfa-beta. Uno de estos factores es el HSP 70 (proteína de shock térmico 70) que se traslada al núcleo y protege el factor de transcripción eritroide GATA1 de la escisión por caspasa 3. En estudios in vitro de eritroblastos de BM humanos de pacientes con talasemia beta, se ha demostrado que HSP 70 es secuestrado por cadenas alfa como resultado de lo cual se escinde GATA1 y se deteriora la maduración eritroide. Otro factor es GDF11, un miembro de la superfamilia beta de TGF que se ha demostrado que está elevado tanto en la talasemia beta como en otro trastorno que presenta algunas características de eritropoyesis inefectiva, MDS (síndrome mielodisplásico) (Rivella 2012).

En ausencia de terapia de transfusión, la eritropoyesis ineficaz en pacientes con beta talasemia se asocia con defectos óseos locales debido a la expansión de la médula ósea y la aparición de pseudotumores hematopoyéticos extramedulares. También se asocia con varias secuelas clínicas debido a la anemia resultante y la sobrecarga de hierro. También se ha descrito un estado hipercoagulable debido a la muerte prematura de glóbulos rojos en esta población de pacientes, lo que lleva a eventos trombóticos frecuentes y otros eventos vasculares (Taher et al. 2006)

Sobrecarga de hierro y su orientación terapéutica.

La hepcidina regulada a la baja y su posterior impacto en la homeostasis del hierro da como resultado una mayor absorción de hierro y un estado de sobrecarga de hierro y el consiguiente estrés oxidativo. Los trastornos primarios de la sobrecarga de hierro incluyen la hemocromatosis hereditaria (HH), cuya causa más común es la mutación en el gen HFE. La talasemia beta también se asocia con una sobrecarga de hierro debida a la regulación por disminución de hepcidina por eritropoyesis inefectiva como se indicó anteriormente. Aunque la carga de hierro por el aumento de la absorción intestinal en la talasemia beta es más lenta que la secundaria a la terapia de transfusión regular, aún puede alcanzar umbrales clínicamente significativos asociados con una morbilidad grave. O

Se han explorado varias vías para abordar la eritropoyesis inefectiva y la sobrecarga de hierro en modelos de ratón de talasemia beta no dependiente de transfusión. Dado el importante papel de TMPRSS6 en la escisión de HAMP, el agotamiento genético o farmacológico de TMPRSS6 ha sido objeto de muchos estudios. Además, las minihepcidinas que son agonistas de moléculas pequeñas miméticas de la actividad de HAMP también se han utilizado en estudios preclínicos de ratones que muestran una mejoría de la anemia y síntomas de eritropoyesis (Casu et al. 2016). También se han utilizado dichos tratamientos en combinación con el tratamiento del quelatante de hierro deferiprona dirigido al órgano diana en condiciones de mejorar la eritropoyesis inefectiva (Schmidt et al. 2015). Las terapias adicionales que también se han utilizado incluyen la administración de Apo-transferrina, que muestran una caída sustancial en la sobrecarga de hierro, la formación de hemicromos y la mejora de la anemia (Li et al. 2017).

CONCLUSIÓN

Analizados aquellos procesos biomoleculares y celulares que intervienen en la homeostasis del hierro, podemos ver dos posibles enfoques de la hemocromatosis eritropoyesis ineficaz aplicables a la clínica y terapéutica de tal anomalía. Si bien uno implica acciones terapéuticas dirigidas a la disminución en la absorción de hierro, cuando existen alteraciones que involucran a la hepcidina o al complejo hierro-transferrina-HFE-TFR, etc; el otro involucra la influencia independiente de los macrófagos en los islotes eritroblásticos, causante de una eritropoyesis ineficaz y sobrecarga de hierro característica de las talasemias beta. Conociendo los procesos de interacción moleculares y genéticos involucrados en este segundo enfoque es posible implementar nuevos tratamientos dirigidos a este foco de observación: la isla eritroblástica.

Referencias Bibliográficas:

- Camaschella, Clara, y Antonella Nai. 2016. «Ineffective Erythropoiesis and Regulation of Iron Status in Iron Loading Anaemias». *British Journal of Haematology* 172 (4): 512-23. <https://doi.org/10.1111/bjh.13820>.
- Casu, Carla, Paraskevi Rea Oikonomidou, Huiyong Chen, Vijay Nandi, Yelena Ginzburg, Princy Prasad, Robert E. Fleming, et al. 2016. «Minihepcidin peptides as disease modifiers in mice affected by β -thalassemia and polycythemia vera». *Blood* 128 (2): 265-76. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-676742>.
- Chasis, Joel Anne. 2006. «Erythroblastic Islands: Specialized Microenvironmental Niches for Erythropoiesis». *Current Opinion in Hematology* 13 (3): 137-41. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000219657.57915.30>.
- Gupta, Ritama, Khaled M. Musallam, Ali T. Taher, y Stefano Rivella. 2018. «Ineffective Erythropoiesis, Anemia and Iron Overload». *Hematology/oncology clinics of North America* 32 (2): 213-21. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.009>.
- Li, Huihui, Tenzin Choesang, Weili Bao, Huiyong Chen, Maria Feola, Daniel Garcia-Santos, Jie Li, et al. 2017. «Decreasing TfR1 expression reverses anemia and hepcidin suppression in β -thalassemic mice». *Blood* 129 (11): 1514-26. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-742387>.
- Liu, Jing, Jianhua Zhang, Yelena Ginzburg, Huihui Li, Fumin Xue, Lucia De Franceschi, Joel Anne Chasis, Narla Mohandas, y Xiuli An. 2013. «Quantitative Analysis of Murine Terminal Erythroid Differentiation in Vivo: Novel Method to Study Normal and Disordered Erythropoiesis». *Blood* 121 (8): e43-49. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-456079>.
- Mohandas, Narla, y Joel Anne Chasis. 2010. «The Erythroid Niche: Molecular Processes Occurring within Erythroblastic Islands». *Transfusion Clinique Et Biologique: Journal De La Societe Francaise De Transfusion Sanguine* 17 (3): 110-11. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2010.05.009>.
- Nemeth, Elizabeta, Marie S. Tuttle, Julie Powelson, Michael B. Vaughn, Adriana Donovan, Diane McVey Ward, Tomas Ganz, y Jerry Kaplan. 2004. «Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization». *Science (New York, N. Y.)* 306 (5704): 2090-93. <https://doi.org/10.1126/science.1104742>.
- Nicolas, Gaël, Caroline Chauvet, Lydie Viatte, Jean Louis Danan, Xavier Bigard, Isabelle Devaux, Carole Beaumont, Axel Kahn, y Sophie Vaulont. 2002. «The Gene Encoding the Iron Regulatory Peptide Hepcidin Is Regulated by Anemia, Hypoxia, and Inflammation». *The Journal of Clinical Investigation* 110 (7): 1037-44. <https://doi.org/10.1172/JCI15686>.
- Nielsen, Ole Haagen, Mark Ainsworth, Mehmet Coskun, y Günter Weiss. 2015. «Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease». *Medicine* 94 (23). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000963>.
- Ramos, Pedro, Carla Casu, Sara Gardenghi, Laura Breda, Bart J. Crielgaard, Ella Guy, Maria Franca Marongiu, et al. 2013. «Macrophages Support Pathological Erythropoiesis in Polycythemia Vera and β -Thalassemia». *Nature Medicine* 19 (4): 437-45. <https://doi.org/10.1038/nm.3126>.

- Remacha, Dr Angel F. s. f. «FISIOLOGÍA Y METABOLISMO DEL HIERRO», 19.
- Rice-Evans, C, y E Baysal. 1987. «Iron-mediated oxidative stress in erythrocytes.» *Biochemical Journal* 244 (1): 191-96.
- Rivella, Stefano. 2012. «The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia». *Blood Reviews*, Recent advances and treatment challenges in patients with non-transfusion-dependent thalassemia, 26 (abril): S12-15. [https://doi.org/10.1016/S0268-960X\(12\)70005-X](https://doi.org/10.1016/S0268-960X(12)70005-X).
- Sadahira, Y., M. Mori, y T. Kimoto. 1990. «Isolation and Short-Term Culture of Mouse Splenic Erythroblastic Islands». *Cell Structure and Function* 15 (1): 59-65.
- Sadahira, Y., T. Yoshino, y Y. Monobe. 1995. «Very Late Activation Antigen 4-Vascular Cell Adhesion Molecule 1 Interaction Is Involved in the Formation of Erythroblastic Islands». *The Journal of Experimental Medicine* 181 (1): 411-15. <https://doi.org/10.1084/jem.181.1.411>.
- Schmidt, Paul J, Tim Racie, Mark Westerman, Kevin Fitzgerald, James S Butler, y Mark D Fleming. 2015. «Combination therapy with a Tmprss6 RNAi-therapeutic and the oral iron chelator deferiprone additively diminishes secondary iron overload in a mouse model of β -thalassemia intermedia». *American Journal of Hematology* 90 (4): 310-13. <https://doi.org/10.1002/ajh.23934>.
- Taher, Ali, Hussain Isma'eel, Ghassan Mehio, Daniela Bignamini, Antonis Kattamis, Eliezer A. Rachmilewitz, y Maria Domenica Cappellini. 2006. «Prevalence of Thromboembolic Events among 8,860 Patients with Thalassaemia Major and Intermedia in the Mediterranean Area and Iran». *Thrombosis and Haemostasis* 96 (4): 488-91.
- Zúñiga Cabrera, A., y M. A. Orera Clemente. 2002. «Genética de las sobrecargas férricas». *Anales de Medicina Interna* 19 (4): 51-57.