

Nieuwe inzichten in aandoeningen voor de ijzerstofwisseling en de consequenties voor de klinische praktijk

Dorine W. Swinkels

Afdeling Laboratoriumgeneeskunde UMC St. Radboud.

Ijzer is een essentieel element in de synthese van haem en dus van belang voor de aanmaak van hemoglobine in de rode bloedcellen. Daarnaast maakt ijzer in alle lichaamscellen onderdeel uit van vele eiwitten en enzymen, waaronder de zogenaamde ijzerzwavelclusters (Fe-S clusters). Een tekort aan ijzer kan leiden tot defecten in de haemsynthese, verstoring van enzymatische processen, remming van de celproliferatie en uiteindelijk celdood. Anderzijds is een overmaat aan ijzer toxisch voor cellen en kan leiden tot orgaanschade. Dit kan worden voorkomen door een strikte regulatie van de ijzerhomeostase op zowel systemisch als cellulair niveau.

De systemische ijzerregulatie draagt zorg voor de onderlinge afstemming van de ijzerbehoefte van de verschillende organen. In deze regulatie spelen verschillende processen een belangrijke rol, zoals de ijzeropname in de darm, gebruik van ijzer voor aanmaak van rode bloedcellen, een efficiënt hergebruik van ijzer uit de macrofagen en gereguleerde opslag van ijzer in het reticuloendotheliale systeem en de lever. Een sleutelrol is hierin weggelegd voor het ijzerregulerend hormoon hepcidine. Hepcidine wordt vooral gemaakt in de lever en past als een sleutel op het slot van het ijzerexporterende eiwit ferroportin, wat vervolgens wordt geïnternaliseerd en afgebroken. Ferroportin wordt voornamelijk aangetroffen op de basolaterale membraan van dunne darmcellen en de celmembraan van macrofagen. Aldus leidt een verminderde productie van hepcidine tot een toename van ijzeropname in de darm en ijzerafgifte door de macrofagen. Dit is fysiologisch bij ijzerdeficiëntie, maar pathologisch bij bijvoorbeeld hereditaire hemochromatose. Bij ontstekingsprocessen maakt de lever meer hepcidine, waardoor het ijzer in de macrofagen minder beschikbaar wordt voor de erythropoëse. Hierdoor kan de zogenaamde anemie van de chronische ziekte ontstaan. Een te veel aan hepcidine kan ook het gevolg zijn van een aangeboren defect in het levercelmembraan eiwit matriptase-2 en tot een ijzergebreksanemie leiden die niet verbetert door behandeling met orale ijzerpreparaten.

De cellulaire ijzerhomeostase wordt gecoördineerd door eiwitten die betrokken zijn bij de cellulaire ijzeropname, -gebruik en -opslag. Deze processen zorgen er samen voor dat er voldoende ijzeraanvoer is en tegelijkertijd te hoge en dus toxische concentraties in de cel worden voorkomen. Ijzer komt de cel binnen via de binding van het *diferri*c-transferrinemolecuul aan de transferrinereceptor, dat vervolgens als complex wordt geëndocyteerd. Het ijzer wordt in dit endosoom van het transferrine vrijgemaakt en bereikt via de cellulaire ijzer importer DMT1 het cytoplasma. Het ijzer verlaat de cel via

de ijzerexporter ferroportin die hierbij samenwerkt met de ferroxidases hephaestin (in de dunne darm) en ceruloplasmine (de andere cellen). Het ijzer wat niet gebruikt wordt, wordt veilig in de cel opgeslagen in de nanoholte van het ferritine. De aanmaak van de cellulaire eiwitten die betrokken zijn bij de ijzerhomeostase van de cel worden op het nivo van mRNA gereguleerd. Onder invloed van de vrije cellulaire ijzerconcentraties worden zogenaamde *iron regulatory proteins* (IRP's) gevormd die aan de *iron response element* (IRE's) van het mRNA van deze eiwitten kunnen binden en daarmee de afbraak van mRNA remmen of de translatie van dit mRNA naar eiwit beletten. Het merendeel van het intracellulaire ijzer wordt naar de *mitochondria* getransporteerd en aldaar gebruikt voor de synthese van Fe-S clusters en haem. Eiwitten die een rol spelen bij deze processen zijn onder andere de ijzerchaperon frataxine, het voor de Fe-S cluster vorming relevante mitochondriële membraan eiwit ABCB7, en diverse enzymen betrokken bij de haemsynthese zoals ALAS2 en ferrochelatase.

Aangeboren en verworven defecten in bovengenoemde eiwitten die van belang zijn voor de systemische, cellulaire of mitochondriële ijzerstofwisseling kunnen leiden tot ijzerstapeling, ijzertekort en stoornissen in de ijzerverdeling binnen en tussen cellen, en liggen daarmee ten grondslag aan diverse vormen van hemochromatose en anemie.

Recente toename van kennis over het ijzermetabolisme heeft bijgedragen tot de opheldering van een aantal tot nu toe slecht begrepen aangeboren en verworven vormen van aandoeningen van de ijzerstofwisseling. Deze nieuwe verworven inzichten bieden nieuwe diagnostische en therapeutische mogelijkheden.

Verantwoording

Bergmans JPH, Stalenhoef AFH, Marx JJM, Janssen MCH, Swinkels DW, Jacobs EMG, et al. Hereditaire hemochromatose: nieuwe genen, nieuwe ziekten en hepcidine. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2007;151:1121-7.

Camaschella C. Recent advances in the understanding of inherited sideroblastic anaemia. *Br J Haematol* 2008;143:27-38.

Cuijpers MLH, Wiegerinck ETG, Brouwer R, de Witte TJM, Swinkels DW. IJzergebreksanemie door een matriptase 2-mutatie. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2010;154:A1038

Cuijpers ML, Raymakers RA, Mackenzie MA, de Witte TJ, Swinkels DW. Recent advances in the understanding of iron overload in sideroblastic myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2010 149(3):322-33.

Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008;40:569-71.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142:24-38.

Iolascon A, De Falco L, Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematologica* 2009;94:395-408.

Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008;93:90-7.

Kroot JJ, Laarakkers CM, Geurts-Moespot AJ, Grebenchtchikov N, Pickkers P, van Ede AE et al. Immunochemical and Mass-Spectrometry-Based Serum Hepcidin Assays for Iron Metabolism Disorders. *Clin Chem* 2010, in press

Peters HP, Laarakkers CM, Swinkels DW, Wetzels JF. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(3):848-53.

Rooijen KL van, Raymakers RA, Cuijpers ML, Brons PP, Janssen MC, Swinkels DW. Nieuw ontdekte oorzaken van microcytaire anemie door erfelijke stoornissen in de ijzerhomeostase. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2010;154(22): 1061-6.

Rouault TA, Tong WH. Iron-sulfur cluster biogenesis and human disease. *Trends Genet* 2008;24:398-407.

Swinkels DW, Wetzels JF. Hepcidin: a new tool in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2450-3.

www.hepcidinanalysis.com