

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Hepcidina: su interacción con la hemojuvelina y su aporte en el diagnóstico de las enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro

MARÍA CLAUDIA ESQUIVIA MERCADO,<sup>1</sup> PAOLA ANDREA ACEVEDO TORO<sup>2</sup>

## Resumen

La hepcidina es una hormona peptídica, producida en el hígado y considerada un regulador del metabolismo del hierro. Su regulación está dirigida a la absorción intestinal del hierro y a la función de la ferroportina dentro de la célula, a fin de mantener un balance entre el consumo y las reservas de hierro. Esta hormona, a su vez, está regulada por procesos inflamatorios, estados de anemia ferropénica, actividad hematopoyética y algunas vías de señalización como SMAD, STAT y JAK. En estas vías interviene una proteína de membrana llamada hemojuvelina, la cual actúa como un correceptor de la proteína morfogenética ósea, cuya función es inducir el gen de transcripción de la hepcidina mediante la vía SMAD1/5/8-SMAD4. Debido a la asociación de la hemojuvelina con la expresión de la hepcidina y la relación de esta última con procesos inflamatorios y regulación del metabolismo del hierro, se han propuesto algunas técnicas para la determinación de ambas proteínas como Elisa, Dotblot, inmunoensayos y SELDI-TOF MS.

**Palabras clave:** hepcidina, hemojuvelina, metabolismo del hierro.

---

1 Microbióloga y bioanalista. Estudiante de Maestría, Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

2 Microbióloga y bioanalista. MS en Ciencias Básicas Biomédicas. Docente de Hematología, Escuela de Microbiología. Investigadora del Grupo de Hematopatología Molecular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: 12/05/2011.

Revisado: 10/04/2012.

Aceptado: 3/07/2012

## Title: Hepcidin: Interaction with Hemojuvelin and its Contribution in the Diagnosis of Diseases Related to Iron Metabolism

### Abstract

The hepcidin is a peptide hormone produced by the liver with anti-bacterial activity, is involved in regulation iron metabolism, making it possible to use it as another parameter to assess some entities related to disorders associated with iron metabolism. Hepcidin regulates intestinal absorption of iron level and the role of ferroportin in the cell, preventing either iron overload or iron consumption reserve, this is turn regulating for inflammatory stimuli, iron store, erythropoietic activity and signaling pathway SMAD, STAT and JAK; in this signaling pathway involved a membrane protein called hemojuvelin. The hemojuvelin acts as a bone morphogenetic protein co-receptor, they induce hepcidin gene transcription through the SMAD1/5/8-SMAD4. Because of the associations of hemojuveline with hepcidin expression and the relationship of the latter with inflammatory processes and regulations of iron metabolism have been proposed some techniques for the determination of both proteins as Elisa, Dotblot, Immunoassays and SELDI-TOF MS.

**Key words:** Hepcidin, hemojuvelin, iron metabolism.

### Introducción

El hierro, como elemento esencial en el organismo, tiene importantes funciones como son: participación en la formación de nuevos glóbulos rojos, transporte y almacenamiento de oxígeno y participación en el metabolismo oxidativo. Estas funciones garantizan un adecuado transporte y captación de oxígeno y, por lo tanto, una adecuada oxigenación tisular y funcionamiento orgánico [1].

Recientemente, la hepcidina se ha considerado una hormona peptídica reguladora del metabolismo del hierro [2,3]. En el 2001, fue aislada tanto en la sangre como en la orina [2-4] por dos laboratorios independientes; se le dio el nombre de hepcidina por *hep*, de hepático, y *cidin*, por la actividad antimicrobial que presenta [3].

Su regulación está relacionada con la hemojuvelina [5], proteína que funciona como correceptora de la proteína morfogenética ósea (BMP) [6], la cual promueve —mediante el complejo BMP/HJV— la síntesis del RNAm de la hepcidina [3]. Cuando se presenta una mutación del gen de la hemojuvelina (HJV) se encuentran concentraciones séricas de hepcidina disminuidas [4-6], lo que indica la regulación que ejerce sobre esta.

Desde hace poco y por la novedad, la hepcidina, como reguladora del metabolismo del hierro [2], ha comenzado a estudiarse, aun cuando no hay total claridad acerca de muchos aspectos que intervienen dentro de este proceso, como son sus vías de señalización, las proteínas involucradas en su producción y expresión, entre otros. El real interés en ahondar en este tema es conocer más sobre esta proteína y sus propiedades en relación con su utilidad como un posible parámetro para el diagnóstico de enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro o, en su defecto, como un complemento diagnóstico en los paráme-

tros convencionalmente utilizados para medir las reservas de hierro.

En este artículo nos referiremos a diferentes aspectos de la hepcidina y su función en el metabolismo del hierro, además de su interacción con la HJV y cómo influye en su funcionamiento normal.

## **Aspectos estructurales y moleculares de la hepcidina y la hemojuvelina**

### ***Hepcidina***

La hepcidina es una hormona peptídica producida en el hígado. Su expresión está regulada por el gen HAMP (del inglés *hepatic antimicrobial peptide*), ubicado en el cromosoma 19q13.1. Es codificada por un RNAm de 0,4 kb, generado por tres exones y dos intrones [2-4,7,8]. Estructuralmente contiene ocho cisteínas que forman una molécula en forma de horquilla con una lámina  $\beta$  distorsionada, estabilizada por cuatro puentes disulfuros entre las dos cadenas antiparalelas [2,7,9]. En cada extremo de la molécula se encuentra un N-terminal y un C-terminal, los cuales están involucrados en la degradación e interiorización de la ferroportina, proteína exportadora del hierro [10].

El proceso de formación de la hepcidina se inicia con un precursor de la proteína, constituido por 84aa. Inicialmente

pasa al citoplasma y se forma una prehepcidina de larga duración, la cual sufre una escisión de la cual resulta una prehepcidina de 64aa. Seguida a esta se forma un péptido de 39aa en el lumen del retículo endoplásmico que finalmente, por una convertasa de furina, da lugar a una molécula biológicamente activa de 25aa, con propiedades antibacterianas, además con la capacidad de regular el metabolismo el hierro [7,11].

La hepcidina presenta tres isoformas: 20aa, 22aa y 25aa. Las dos primeras presentan el N-terminal truncado [12], por lo que la función de degradación e interiorización de la ferroportina no la poseen y son consideradas producto de degradación de la isoforma 25. Las isoformas 20 y 25 se encuentran tanto en la orina como en la sangre, y ambas tienen propiedades antimicrobianas. La isoforma 22 solo se encuentra en la orina y se considera un producto de degradación urinario de la isoforma 25 [7,13].

### ***Hemojuvelina***

La HJV es una proteína de membrana producida principalmente en el hígado y, en una menor proporción, en el músculo esquelético y cardíaco [5,14]. Pertenecce a la familia de las moléculas de orientación repulsiva *c* (RGMc) [5,14,15]. El gen de expresión de la HJV está ubicado en el cromosoma 1q21 y es también conocido como HJV o HFE2 (por ser responsable de la hemocromatosis juvenil).

El RNAm codifica para una isoforma de 426aa. La proteína contiene una secuencia señal N-terminal transmembrana, un sitio de clivaje proteolítico, un dominio tipo D para el anclaje al glicosilfosfatidilinositol (GPI) y al factor von Willebrand [5,8,14]. Con la eliminación de esta porción de la proteína se cree que se genera la forma soluble de la HJV (sHJV) [6], encontrada en el suero o en el plasma, la cual es responsable de la hemocromatosis juvenil y que corresponde esta a una mutación del gen HJV [5,8,14].

La HJV se considera una reguladora positiva de la hepcidina, por sus propiedades antiinflamatorias, además de actuar como correceptora de la BMP. Esta proteína actúa como inductora del gen de transcripción de la hepcidina mediante la vía de señalización SMAD, y mediante la formación del complejo BMP/HJV se regula la expresión de la hepcidina [3,5,14].

### **Función de la hepcidina en el metabolismo del hierro e intervención de la hemojuvelina en su regulación**

La hepcidina regula el metabolismo del hierro. Su función es mantener las concentraciones normales del hierro de reserva, interviniendo así en la absorción intestinal de este metal [16-18]. Cuando el hierro es ingerido en la dieta, llega al intestino en estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) o como grupo heme. Ahí sufre una reducción ( $\text{Fe}^{2+}$ )

[3,7] por el citocromo duodenal *b* (Dcytb), encontrado en la superficie apical de las células intestinales [2,7]. Posterior a esto el hierro, en su forma soluble, es absorbido por las células duodenales, debido a la acción del transportador de metales divalente 1 (DMT-1). Ya interiorizado el hierro, actúa el receptor de la proteína transportadora del grupo heme (HCP-1), que permite el reconocimiento del grupo heme en el interior de la célula. Finalmente, participa la hemoxigenasa-1 (HO-1) que separa al hierro del grupo heme [7,19].

Al encontrarse el hierro libre en la célula, participa la ferroportina como proteína exportadora de este, pues permite la salida del hierro de la célula y su unión con la transferrina, la cual va a transportar el hierro a los tejidos que lo requieran [2].

Cuando la célula intestinal detecta las concentraciones de hierro, en el hígado se produce la hepcidina [14], que controla la cantidad de hierro que ingresa al organismo y bloquea así su absorción; además, interioriza y degrada la ferroportina, para impedir que esta exporte el hierro de la célula y mantener la ferritina en cantidades normales en los tejidos [7,10].

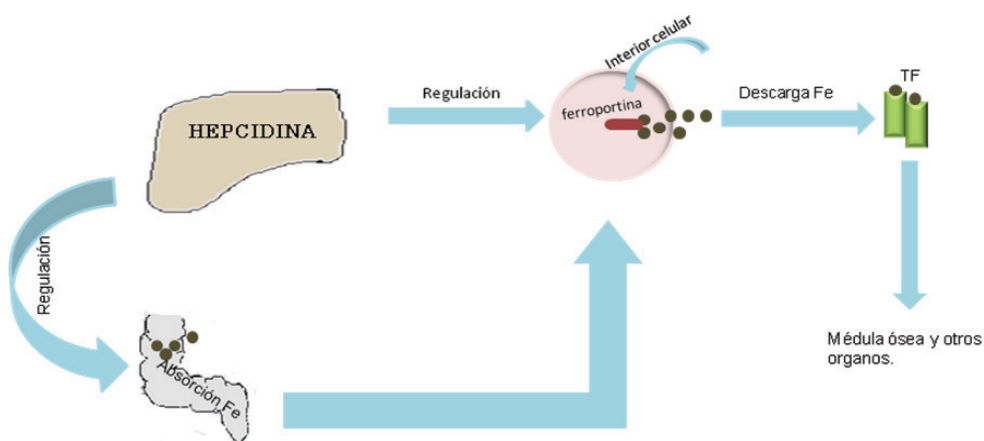
En el momento en que se presenta deficiencia de hierro en la dieta y se produce anemia ferropénica, en el hígado disminuye la producción de la hepcidina.

Ello aumenta la absorción intestinal del hierro y la acción de la ferroportina en la célula, para permitir la disponibilidad del hierro de reserva y su transporte a la médula ósea, a fin de aumentar así la actividad eritropoyética [2,3,7,20].

En contraste, cuando se padece de alguna enfermedad inflamatoria o cuando se presenta alguna enfermedad de curso crónico, las concentraciones de hepcidina aumentan e impiden que se consuma el hierro de reserva [2,3,7]. Aunque este aumento es provocado por factores proinflamatorios —como IL-1, IL-6 y LPS, principalmente—, las cantidades elevadas de hepcidina llevan a la inhibición de la absorción del hierro intestinal y a la inhibición de la acción de la ferroportina, debido a

su degradación (figura 1). Ello impide que se utilice el hierro de reserva y, de este modo, aumenta del hierro de depósito en el macrófago. En consecuencia, puede presentarse anemia ferropénica por la enfermedad inflamatoria, debido a que no hay hierro disponible, en este caso, para llevar a cabo la actividad eritropoyética [2,3,20-22].

Durante la expresión de la hepcidina intervienen cuatro vías de regulación, entre las cuales se encuentran la actividad hematopoyética, la reserva de hierro, la inflamación y las vías de señalización [5,23,24]. Recientemente se ha involucrado la HJV como reguladora de la expresión de la hepcidina [5,14,25]. La HJV interviene en esta re-



**Figura 1. Hepcidina como reguladora de la función de la ferroportina dentro de la célula**

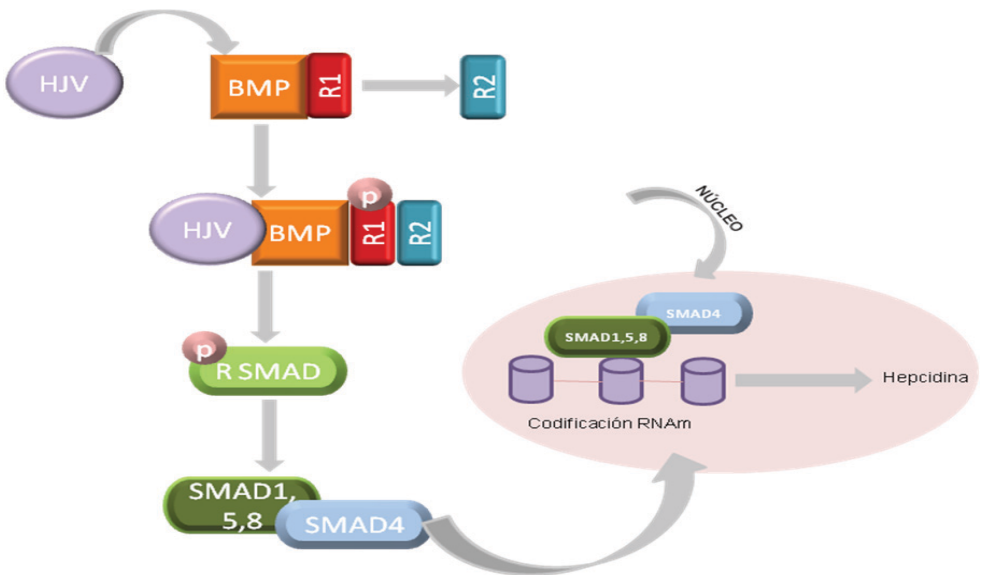
**Nota.** La hepcidina regula la función de la ferroportina en el interior de la célula. La ferroportina exporta el hierro de la célula y lo descarga en la transferrina (TF), que transporta el hierro a la médula ósea y demás órganos. En el intestino, la hepcidina regula la absorción del hierro, a fin de evitar una sobrecarga de este elemento en el organismo. El hierro absorbido en el intestino se interioriza en la célula y se repite el proceso explicado inicialmente.

gulación uniéndose a la BMP, formando el complejo BMP/HJV. Posterior a esto se da la fosforilación del receptor tipo I de la BMP, mediante el receptor tipo II, y así se activa la vía SMAD1, 5 y 8. Finalmente, se forma el complejo SMAD1, 5,8/SMAD4, mediado por la fosforilación del receptor SMAD. Este complejo es traslocado al núcleo, donde incrementa la transcripción del RNAm de la hepcidina [5,18] (figura 2).

En los pacientes que presentan hemocromatosis juvenil, las concentraciones

de hepcidina son indetectables, lo que sugiere que la HJV es una reguladora positiva del péptido [14,26]. En condiciones de sobrecarga primaria o secundaria de hierro, la HJV se encuentra aumentada, en contraste con las cantidades de hepcidina, las cuales estarían disminuidas, para permitir la intervención de la ferroportina y, de esta forma, utilizar el hierro que se encuentra en exceso.

En este caso, la función de la HJV sería permitir la expresión de la hepcidina ante la inhibición que presenta por



**Figura 2. Proteína morfogenética ósea (BMP) unida al receptor 1 (R1) y hemojuvelina unida a la BMP**

Nota. La proteína morfogenética ósea (BMP) se une al receptor 1 (R1). La hemojuvelina (HJV) se une a la BMP y luego este complejo se asocia con el receptor 2 (R2) de la BMP. Inmediatamente se activa la fosforilación del receptor SMAD (RSMAD) y se forma, posterior a esto, el complejo SMAD1,5,8/SMAD4, el cual es traslocado al núcleo e inicia la expresión del RNAm de la hepcidina.

las altas concentraciones de hierro [27]. Caso contrario sucede con los procesos inflamatorios, en que la HJV presenta disminuciones hepáticas, debido a que la proteína tiene actividad antiinflamatoria, además responde ante el aumento de la hepcidina inhibiendo la producción exagerada de esta hormona [14]. El aumento de la hepcidina, en este caso, se debería a factores proinflamatorios, como la IL-6, que promueven la síntesis de la hepcidina por una vía distinta a la utilizada por la HJV: la vía de JAK/STAT3. Ello nos permite concluir que la HJV y la IL-6 intervienen en la síntesis de RNAm de la hepcidina por diferentes vías [8,28,29].

La HJV presenta una isoforma soluble correspondiente a la alteración de esta proteína, responsable de la hemocromatosis juvenil (sHJV) [8,30,31]. En esta enfermedad, la mutación consiste en la sustitución de una valina por una glicina [30,31]. Las concentraciones de hepcidina son casi indetectables en la hemocromatosis juvenil, lo cual indica que la sHJV inhibe su síntesis [8]. La explicación a este hecho es la competencia de la sHJV con la HJV por la BMP, que impide la formación del complejo BMP/HJV, responsable de la síntesis del RNAm de la hepcidina [6,3,32]. Desde este punto de vista, es claro que la HJV tiene una participación importante dentro del metabolismo del hierro a través de la regulación de la síntesis de la hepcidina [3,25].

## **Perspectivas del diagnóstico y manejo clínico de algunos trastornos relacionados con el metabolismo del hierro**

Según algunas investigaciones, la hepcidina puede usarse como un biomarcador de enfermedades de curso crónico o inflamatorio, como es el caso de las anemias por deficiencia de hierro, hemocromatosis hereditaria y anemia de las enfermedades crónicas [2,33]. Ello permite mostrar un panorama general del estado de las reservas de hierro y su alteración en el metabolismo, por lo que es un parámetro utilizado como predictor para el diagnóstico de las enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro [34,35] o como apoyo complementario de los parámetros del hierro convencionalmente utilizados [2].

La hepcidina en la hemocromatosis hereditaria, enfermedad caracterizada por una mutación en el gen HFE (por lo cual hay sobrecarga de hierro) [36], presenta cantidades extremadamente bajas [30,37], debido a la supresión en la síntesis por la mutación del gen HFE. En estos casos se pretende utilizar la hepcidina como un parámetro de ayuda diagnóstica y para monitorear su evolución durante el tratamiento [2]; sin embargo, no se tendrían en cuenta personas con anomalías hepáticas [38] e inflamación [2].

En procesos anémicos sucede lo mismo con las concentraciones de hepcidina:



estos se encuentran en pocas cantidades, debido al aumento en los requerimientos de hierro y la actividad eritropoyética [39], que regula negativamente a la hepcidina, por lo que en estos casos sería un predictor de las reservas de hierro en el organismo [2].

En contraste, los procesos inflamatorios y las anemias por enfermedades crónicas presentan concentraciones altas de hepcidina [40-42]. Esto se atribuye a la deficiencia en la producción de eritropoyetina (EPO) [2], pues al disminuir la actividad eritropoyética se estimula la síntesis de hepcidina, además de la acción que ejerce el proceso inflamatorio en la síntesis de esta [2,5,23], lo que empeora la condición de anemia que se presenta en estos casos [43]. Debido a esto, al tratar a los pacientes con EPO, disminuye la hepcidina, [44,45] y así es como se podría utilizar como un evaluador del tratamiento con la eritropoyetina [46] y administración de hierro oral [2].

La ventaja de la hepcidina frente a los parámetros convencionalmente utilizados para medir las reservas de hierro en el organismo se la confiere su actividad reguladora en dicho metabolismo pues, desde este punto de vista, permite evaluar el comportamiento del hierro en ciertas entidades sin las limitaciones que generalmente se presentan en parámetros como la ferritina, la cual aumenta en procesos inflamatorios y altera los resultados en la medición del hierro. Esto mismo sucede con otros parámetros, como transferrina, receptores de transferrina y protoporfirina de cinc, los cuales también son afectados por procesos inflamatorios que interfieren con un diagnóstico preciso y veraz (tabla 1) [1-3].

Para llevar a cabo todas las investigaciones relacionadas con la regulación del metabolismo del hierro mediante la hepcidina, se ha hecho necesario aislarla a partir de suero u orina. La determinación de la hormona se ha logrado

**Tabla 1. Concentraciones de hepcidina frente a otros parámetros del hierro relacionados con enfermedades asociadas a trastornos del metabolismo del hierro**

Entidad	Prueba			
	Hierro sérico	Ferritina	Transferrina	Hepcidina sérica
Hemocromatosis	A	A	D	D
Acidosis ferropénica	D	D	A	D
Enfermedades crónicas e inflamación	D	A	A	A

A: aumentado; D: disminuido.

Nota. Se muestra el estado en el que se encuentran cada uno de los parámetros que evalúa el estado del hierro y su metabolismo con relación a las enfermedades asociadas a trastornos en el metabolismo del hierro.



mediante las siguientes técnicas principalmente:

*Dotblot*: técnica semicuantitativa utilizada para aislar la hepcidina de muestras de orina [2,21]. Su limitación es que los anticuerpos utilizados no están disponibles comercialmente, por lo que dificulta conseguirlos con garantías específicas [2].

*Elisa*: esta técnica es de fácil acceso y aplicación. Existe un kit disponible comercialmente que utiliza anticuerpos directos contra péptido de la hepcidina [41]; pero este ensayo ha creado controversia, porque no es clara la correlación existente con la hepcidina [13,22] y otros parámetros del hierro [47,48]. Sin embargo, en la actualidad, según un estudio realizado en el 2009 [49], se está ensayando un kit que usa hepcidina-25 recombinante producida con alto rendimiento y un anticuerpo policlonal contra este péptido, para la determinación de la hepcidina sérica.

Con este último ensayo, el método por Elisa se muestra como una técnica apropiada para determinar la hepcidina y para el posible diagnóstico de las enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro, sobre todo por ser un ensayo dirigido específicamente contra la forma bioactiva de la molécula (hepcidina-25). En este estudio se muestra la fuerte correlación entre las concentraciones de hepcidina y ferritina y cómo en

enfermedades inflamatorias se presentan altos niveles de la hormona peptídica, y en anemia, por deficiencia de hierro, estos cifras son casi indetectables. Estos hallazgos corresponden a lo descrito en la literatura y evidencian la utilidad de la técnica para medir la hepcidina sérica.

*SELDI-TOF MS*: es descrita como espectrometría de masas en tiempo de vuelo mediante desorción-ionización por láser de superficie. Esta técnica detecta las tres isoformas de la hepcidina [50] y permite su determinación tanto en la orina como en el suero con una alta sensibilidad en su cuantificación [2]. La mayor limitación de la técnica es el costo, el manejo del equipo (pues requiere personal totalmente capacitado) y la imposibilidad de recuperar la muestra, debido al proceso de fragmentación que sufre durante su análisis por esta técnica [2].

Respecto a la sHJV, debido a la inhibición que produce en la síntesis de la hepcidina, se propone utilizar dosis altas de sHJV recombinante en el tratamiento de la anemia por inflamación [8], de tal forma que las concentraciones de hepcidina disminuyan y permitan que se use el hierro de reserva [2,8,43].

Se ha propuesto determinar la HJV sérica mediante inmunoensayo, que consiste en utilizar la molécula de orientación repulsiva *c* (RGMc) recombinante y un anticuerpo policlonal dirigido contra la HJV, capaz de reconocer el péptido

recombinante y la sHJV mediante inmunoprecipitación. Hasta el momento solo se ha utilizado con fines investigativos y para entender la función fisiológica que cumple la proteína [51].

En este orden de ideas, la hepcidina se visiona como una herramienta valiosa dentro del diagnóstico de las enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro, y aunque no existe todavía una técnica estandarizada para su uso en la práctica clínica, las investigaciones mencionadas pretenden establecer algunas pruebas idóneas para la medición de este parámetro y postularla, de acuerdo con los resultados obtenidos, como una prueba complementaria en el diagnóstico de las enfermedades crónicas y la medición del estado del hierro en el organismo [2,3].

La desventaja, en este caso, es el poco conocimiento existente en el medio sobre la molécula, razón por la cual es importante aprender cada detalle de su metabolismo, regulación y función. De esta forma, se obtendrá mayor información acerca de sus ventajas frente a otras técnicas y su real utilidad diagnóstica.

## Referencias

1. Mackenzie S. Anemia por defecto en la síntesis del hem. En: Hematología clínica. 2a ed. México: Manual Moderno; 2000. p. 145-75.
2. Kemna E et al. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008;93(1): 90-7.
3. Viatte L, Vaulont S. Heparin: the iron watcher. *J Biochem*. 2009;91:1223-8.
4. Pietrangeli A. Hereditary hemochromatosis. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1763:700-10.
5. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA et al. Bone morphogenetic protein signaling by hepcidin regulates hepcidin expression. *Nat Genet*. 2006;38:531-9.
6. Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *J Clin Invest*. 2007;117:1933-9.
7. Singh B, Sarika A, Poonam A, Gupta SK. Heparin: A novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11-12):823-30.
8. Lin L, Goldberg YP, Ganz T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated. *Blood*. 2005;106:2884-9.
9. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem*. 2002;277:37597-603.
10. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin downregulation. *Mol Biol Cell*. 2007;18(7):2569-78.
11. Wallace DF, Jones MD, Pedersen P, Rivas L, Sly LI, Subramaniam VN. Purification and partial characterization of recombinant human hepcidin. *Biochimie*. 2006;88:31-7.
12. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide

- de synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276:7806-10.
13. Kemna EHJM, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem*. 2007;53:620-8.
  14. Malyszko J. Hemojuvelin: the hepcidin story continues. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32:71-6.
  15. Lin L, Nemeth E, Goodnough JB, Thapa DR, Gabayan V, Ganz T. Soluble hemojuvelin is released by proprotein convertase-mediated cleavage at a conserved polybasic RNRR site. *Blood Cell Mol Dis*. 2008;40:122-31.
  16. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306:2090-3.
  17. De Domenico I, Ward DM, Nemeth E, Vaughn MB, Musci G, Ganz T et al. The molecular basis of ferroportin-linked hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:8955-60.
  18. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425-33.
  19. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*. 2005;122:789-801.
  20. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I et al. Hepcidin: a new iron regulatory peptide *J Clin Invest*. 2002;110:1037-44.
  21. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK et al. IL-6 mediates hypoferremia in inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-6.
  22. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood*. 2005;106:1864-6.
  23. Verga Falzacappa MV, Spasic MV, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT-3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood*. 2007;109:353-8.
  24. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002;110(7):1037-44.
  25. Maxson JE, Enns CA, Zhang A-S. Processing of hemojuvelin requires retrograde trafficking to the Golgi in HepG2 cells. *Blood*. 2009;113(8):1786-93.
  26. Mok H, Mlodnicka AE, Hentze MW, Muckenthaler M, Schumacher A. The molecular circuitry regulating the switch between iron deficiency and overload in mice. *J Biol Chem*. 2006;281:7946-51.
  27. Lou DQ, Lesbordes JC, Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Van Rooijen N, Kahn A, Renia L, Vaulont S. Iron-and inflammation-induced hepcidin gene expression in mice is not mediated by Kupffer cells in vivo. *Hepatology*. 2005;41:1056-64.
  28. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108:3204-9.
  29. Verga Falzacappa MV, Casanovas G, Hentze MW, Muckenthaler MU. A

- bone morphogenetic protein (BMP)-responsive element in the hepcidin promoter controls HFE2-mediated hepatic hepcidin expression and its response to IL-6 in cultured cells. *J Mol Med.* 2008;86:531-40.
30. Papanikolaou G et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet.* 2004;36:77-82.
  31. Lee PL, Beutler E, Rao SV, Barton JC. Genetic abnormalities and juvenile hemochromatosis: mutations of the HJV gene encoding hemojuvelin. *Blood.* 2004;103:4669-71.
  32. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. *Blood.* 2007;110:2182-9.
  33. Reis Lemos A, Silva IL, Carvalho MC, Frota Borges MT, De Carvalho Rondó PH. Hepcidin as a biochemical parameter for the assessment of iron deficiency anemia. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(5):596-9.
  34. Bayele HK, McArdle H, Srai SKS. Cis and trans regulation of hepcidin expression by upstream stimulatory factor. *J Am Soc Haematol.* 2006;108:4237-45.
  35. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:75-83.
  36. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood.* 2005;105:4103-5.
  37. Valenti L, Valenti G, Como G, Burdick L, Santorelli G, Dongiovanni P, Rametta R, Bamonti F, Novembrino C, Fracanzani AL, Messa PG, Fargion S. HFE gene mutations and oxidative stress influence serum ferritin, associated with vascular damage, in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2007;27:101-7.
  38. Detivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troade MB, Leroyer P et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function. *Blood.* 2005;106:746-8.
  39. Weinstein David, Roy Cindy N, Fleming Mark D, Loda Massimo F, Wolfsdorf Joseph I, Andrews Nancy C. Anemia: implications for the anemia of chronic disease. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory. *Blood.* 2002;100:3776-81.
  40. Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, Higuchi M, Yamaya H, Umehara H et al. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip system. *Blood.* 2006;108:1381-7.
  41. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, Stremmel W. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut.* 2004;53:735-43.
  42. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood.* 2008;112:4292-7.
  43. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *J Med.* 2005;352:1011-23.
  44. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res.* 2006;55(6):667-74.

45. Pak M, López MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*. 2006;108(12):3730-5.
46. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, Taube DH, Bloom SR, Tam FWK, Chapman R, Maxwell PH, and Choi P. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematol*. 2010;95:505-8.
47. Brookes MJ, Sharma NK, Tselepis C, Iqbal TH. Serum pro-hepcidin: measuring active hepcidin or non-functional precursor? *Gut*. 2005;54:169-70.
48. Roe MA, Spinks C, Heath AL, Harvey LJ, Foxall R, Wimperis J et al. Serum prohepcidin concentration: no association with iron absorption in healthy men, and no relationship with iron status in men carrying HFE mutations, hereditary haemochromatosis patients undergoing phlebotomy treatment, or pregnant woman. *Br J Nutr*. 2007;97:544-9.
49. Koliarakis V, Marinou M, Vassilakopoulos TP, Vavourakis E, Tsochatzis E, Pangalis GA. A novel immunological assay for hepcidin quantification in human serum. *PLoS ONE*. 2009;4(2):1-7.
50. Kemna E, Tjalsma H, Laarakkers C, Nemeth E, Willems H, Swinkels D. Novel urine hepcidin assay by mass spectrometry. *Blood*. 2005;106:3268-70.
51. Brasse-Lagnel C, Céline Lesueur M, Grandchamp B et al. Immunoassay for human serum hemojuvelin. *Haematologica*. 2010;95(12):2031-7.

### *Correspondencia*

Paola A. Acevedo  
Escuela de Microbiología  
Universidad de Antioquia  
Calle 67 No. 53-108, bloque 5,  
oficina 435  
Medellín, Colombia  
micropao@hotmail.com