# Die Regulation des Eisenstoffwechsels

## Neue Erkenntnisse

Franziska Demarmels Biasiutti
Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital Bern


### Quintessenz

- Unser Organismus verfügt über keine Möglichkeit, eine Eisenüberladung via Steigerung der Eisenausscheidung zu kompensieren. Die Eisenhomöostase wird ausschliesslich durch eine akribische Kontrolle der Eisenaufnahme im Darm gewährleistet.
- Ferroportin ist ein wichtiger Eisen-Exporter und als solcher verantwortlich für den Transport des via DMT1 aus dem Darmlumen in die Darmzelle aufgenommenen $Fe^{2+}$ durch die basolaterale Zellmembran ins Blut.
- Hepcidin, ein Akutphasenprotein, reguliert die Eisenbalance im Körper, indem es bei hohem Körpereisen ansteigt und damit die Internalisierung/Degradation von Ferroportin induziert mit konsekutiver Verhinderung der enteralen Eisenresorption, während es bei knappem Körpereisen absinkt und damit die Funktion von Ferroportin und so die Eisenaufnahme intakt lässt.


### Einleitung

Eisen ist ein Paradoxon, indem es für unsern Organismus einerseits lebensnotwendig ist, diesem aber andererseits auch Schaden zufügen kann. Es gilt also, sowohl ein «Zuwenig» als auch ein «Zuviel» an Eisen zu verhindern. Entgegen dem Titel dieses Artikels existiert jedoch kein Eisenmetabolismus im engeren Sinn, welcher für die richtige Balance im Eisenhaushalt sorgen würde. Eine Eisenüberladung kann auch nicht durch eine vermehrte natürliche Eisenausscheidung korrigiert werden. Vielmehr beruht die Eisenhomöostase auf einer akribischen Kontrolle der intestinalen Eisenresorption, der effektiven Verwendung des Eisens in der Erythropoese, dem effizienten Recycling aus den Erythrozyten und der kontrollierten Lagerung in Hepatozyten und Makrophagen. Eisenmangelanämie, Hämochromatose und Begleitanämie sind Beispiele für eine Störung dieser Balance bzw. Verteilung des Eisens. Die Entdeckung von mehreren bislang unbekannten Schlüsselfaktoren (insbesondere Hepcidin und Ferroportin) und Regelmechanismen hat das Verständnis für die hochkomplexe und störanfällige Reise des Eisens durch unsern Organismus in jüngster Zeit stark erweitert, wenn auch nach wie vor nicht restlos geklärt.

### Die Regulation des Eisenhaushaltes

Der normale Eisengehalt unseres Körpers beträgt ca. 3–4 g, wovon ca. 2,5 g im Hämoglobin (1 g Hämoglobin enthält 3,4 mg Eisen), ca. 400 mg in eisenhaltigen Proteinen (u.a. Myoglobin, Cytochrome), 3–7 mg an Transferrin gebunden und der Rest als Speichereisen (Ferritin, Hämosiderin) in Leber, Milz und Knochenmark vorliegen. Männer haben ca. 1 g Speichereisen, Frauen deutlich weniger je nach Intensität der Menses, Anzahl durchgemachter Schwangerschaften, Geburten, Stillphasen und Eisenzufuhr. Das 2-wertige Häm-Eisen (Fleisch, Fisch, Geflügel) wird wesentlich besser aufgenommen als das 3-wertige Nicht-Häm-Eisen (vegetarische Nahrung). Ascorbinsäure verbessert die Aufnahme von Eisen im Darm (durch Reduktion von $Fe^{3+}$ zu $Fe^{2+}$), während Tannine, Phytate, Phosphat, Oxalat (Schwarztee) und Antazida diese (durch Komplexbildung) hemmen. Wie bereits eingangs erwähnt existiert keine regulierte Eisenausscheidung. Ca. 1 mg/Tag geht via Schweiss, abgeschilferte Haut- und Darmzellen sowie ausfallende Haare verloren. Mit der reichlichen Expression von DMT1 (s. unten) in den proximalen Nierentubuli und den Sammelrohren ist die theoretische Voraussetzung für eine renale Eisenausscheidung zwar vorhanden, doch wird diese durch eine konstitutive Reabsorption des Eisens wieder wettgemacht. Die pharmakologische Blockade der letzteren könnte theoretisch eine therapeutische Option bei Eisenüberladung darstellen.

Ausgehend von einer alimentären Zufuhr von 12–18 mg werden täglich etwa 1–2 mg Eisen im proximalen Duodenum resorbiert, dies in Abhängigkeit vom vorhandenen Speichereisen und von der Lebhaftigkeit der Erythropoese. $Fe^{2+}$ wird direkt, $Fe^{3+}$ nach Reduktion durch eine Membranreduktase (duodenales Zytochrom b mit Ascorbinsäure als Kofaktor) zu $Fe^{2+}$ via **DMT1** (divalent metal transporter 1) durch die apikale Enterozytenmembran transportiert (Abb. 1A). Bei knappem alimentärem Eisenangebot wird DMT1 durch die Einwirkung von **IRE** (iron responsive element) hinaufreguliert, vermittelt durch die Bindung eines **IRP** (iron regulatory protein) an das 3'-Ende der IRE-mRNA. Der Effekt ist eine erhöhte DMT1-Expression und damit gesteigerte Eisenaufnahme. Bei hohem alimentärem Eisenangebot geht die Bindungsfähigkeit von IRP an die IRE-mRNA verloren, und es wird weniger DMT1 synthetisiert und damit weniger Eisen resorbiert. In der Darmzelle wird das $Fe^{2+}$ entweder in Form von intrazellulärem Ferritin gespeichert oder zur basolateralen Zellmembran transportiert (Abb. 2A). DMT1 ist vermutlich auch wichtig für die Resorption anderer Metalle wie $Zn^{2+}$, $Cu^{2+}$, $Pb^{2+}$, $Mn^{2+}$ und $Co^{2+}$.

#### Ferroportin

Bleibt das Eisen in der Darmepithelzelle, so wird es zusammen mit dieser im Rahmen ihrer Alterung via Faeces ausgeschieden. Weiterverwendung findet nur das Eisen, welches durch die basolaterale Membran ins Blut transportiert wird. An der basolateralen Enterozytenmembran wird das nicht in Ferritin eingelagerte Eisen in Form von $Fe^{2+}$ an **Ferroportin**, ein noch nicht lange bekannter Eisen-Exporter, gebunden (Abb. 1A). Coeruloplasmin und membrangebundenes Hephaestin sind dabei nicht nur

Die Autorin erklärt, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

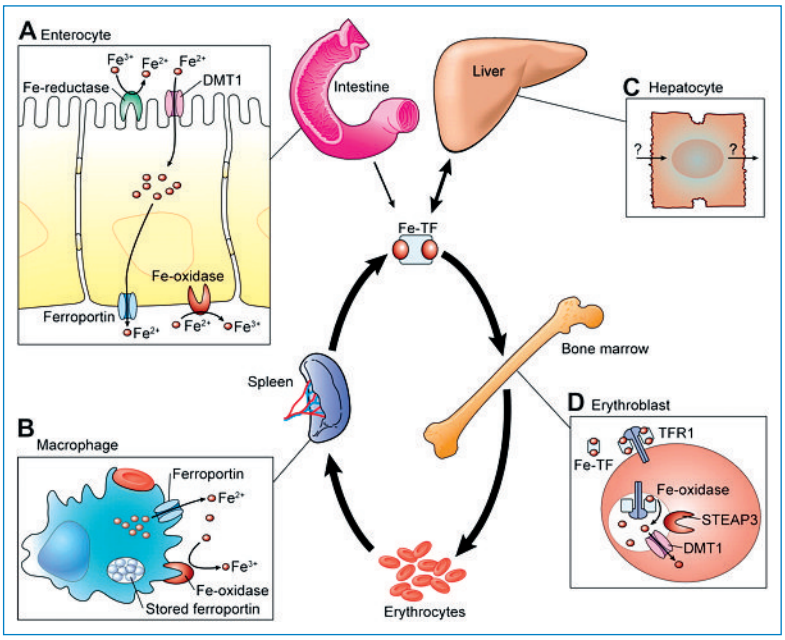


**Abbildung 1. Die Eisenhomöostase**
In der Mitte ist die Zirkulation des Eisens innerhalb des Körpers dargestellt. Es gelangt vom Dünndarm zum Transferrin (TF), zum Hauptverbraucher Knochenmark, zu den zirkulierenden Erythrozyten, zu den Gewebsmakrophagen, welche alternde Erythrozyten phagozytieren und Eisen wiederverwerten (Milz), zur Speicherung in Hepatozyten, und zurück zu TF durch Mobilisierung der Eisenspeicher.
Der zelluläre Eisentransport ist schematisch in den vier Ecken der Abbildung dargestellt:
A Nicht-Häm-Eisentransport durch einen intestinalen Enterozyten.
B Erythrophagozytose und Eisenrecycling in einem Gewebsmakrophagen. Die ovale Struktur im Zytoplasma repräsentiert ein Depot von gespeichertem Ferroportin.
C Hepatozytärer Eisentransport. Die Pfeile deuten den nicht gänzlich geklärten Import und Export an.
D Eisenaufnahme durch den Transferrinzyklus im Erythroblasten.

Wiedergabe aus Ref. [1] mit freundlicher Genehmigung von Autorin und Verlag (© American Society of Hematology).

für die Oxidation des aus dem Enterozyten exportierten $Fe^{2+}$ zu $Fe^{3+}$ als Voraussetzung für dessen Bindung an Transferrin essentiell, sondern auch für die Lokalisation von Ferroportin an der basolateralen Zelloberfläche. Ferroportin als zellulärer Eisenexporter ist ebenfalls in der Membran von Makrophagen und möglicherweise von Hepatozyten lokalisiert (Abb. 1B und 1C) und wird reguliert durch das verfügbare Eisen, vor allem aber durch seine Interaktion mit Hepcidin (s. unten). Ist das im Blut zirkulierende Hepcidin erhöht, bindet es an Ferroportin, wodurch dessen Internalisierung und Ubiquitin-mediierte Degradierung induziert wird. Dadurch kann das Eisen nicht aus dem Darm resorbiert und ausserdem nicht aus den Makrophagen oder Hepatozyten in die Zirkulation freigegeben werden, wodurch das Serumeisen sinkt (Abb. 2A).

### Die Rolle von Hepcidin

**Hepcidin** ist ein erst vor kurzem entdecktes Akutphasenprotein mit antimikrobieller Aktivität und Schlüsselfunktion bei der Regulation des Eisens. Bei hohem Körpereisen, Entzündungen (Interleukin-6-Erhöhung) und Infektionen wird das Hepcidin-Gen *Hamp* hinaufreguliert, was wie oben erwähnt die Eisenresorption aus dem Darm und die Freigabe von Eisen in die Zirkulation verhindert durch Internalisierung und Degradation von Ferroportin. Die dabei erwirkte Sequestration des Eisens in die Makrophagen scheint die Abwehr gegenüber pathogenen Keimen zu verstärken. Bei Eisenmangel, eisenarmer Ernährung, Hypoxie, Anämie, ineffektiver Erythropoese und erhöhtem Erythropoetin wird Hepcidin hinunterreguliert, womit die enterale Resorption und die Freigabe von Eisen aus Makrophagen in die Zirkulation via Ferroportin gefördert werden. Hepcidin ist ein kleines, aus 25 Aminosäuren bestehendes Peptid und wird als solches wahrscheinlich beim «first-pass» durch die Niere ausgeschieden. Die Regulation des Hepcidinspiegels erfolgt mutmasslich vorwiegend via seine Produktion. Das von Hippel-Lindau/HIF (hypoxia-inducible transcription factor)-System scheint die Hepcidinexpression ebenfalls zu kontrollieren. HIF1α, der bei Hypoxie nicht hydroxyliert wird, demzufolge nicht an das von Hippel-Lindau-Protein bindet und deshalb nicht proteosomal degradiert wird, wirkt als Repressor von Hepcidin. Wichtige weitere Inhibitoren von Hepcidin sind **Haemojuvelin** und **TfR2** (Transferrin-Rezeptor 2). Der stärkste Hepcidin-Inhibitor dürfte aber die Serinprotease **TMPRSS6** (Matriplase) sein. Der zytoplasmatische Teil von TMPRSS6 vermittelt bei vorliegendem Eisenmangel die Hemmung von *Hamp* und damit via Reduktion des Hepcidinspiegels die gesteigerte Eisenaufnahme aus dem Darm. Das transmembranäre **HFE-Protein** kompetiert mit Transferrin um die Bindung an den TfR1. Kürzliche Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Eisen beladenes Transferrin die Aktivität von HFE fördert, indem es dieses vom Transferrin-Rezeptor 1 (TfR1) verdrängt, was auf bisher unbekanntem Weg zu einer verstärkten Transkription von Hepcidin führt.

> Hepcidin ist ein erst kürzlich entdecktes Akutphasenprotein mit antimikrobieller Aktivität und Schlüsselfunktion bei der Eisenregulation

### Weitertransport des Eisens durch Transferrin

Wird das intrazelluläre Eisen via Ferroportin aus dem Darmepithel, den Hepatozyten oder Makrophagen freigegeben, wird es durch **Transferrin** weitertransportiert. Transferrin hat zwei Bindungsstellen, welche je ein dreiwertiges Eisenatom binden können. Es wird von den Hepatozyten aktiv sezerniert, hält das Eisen löslich und gibt es ans Gewebe frei via Bindung an den TfR1. Dieser ist auf sich rasch teilenden Zellen, aktivierten Lymphozyten und insbesondere roten Vorläuferzellen zu finden, bindet selektiv diferrisches Transferrin und internalisiert dieses durch Rezeptor-mediierte Endozytose (Transferrin-Zyklus) (Abb. 1D). Das im dabei entstehenden Endosom infolge Protoneneinstroms herrschende saure Milieu führt zu einer Konformationsänderung von Transferrin und Transferrin-Rezeptor 1, womit die Freigabe des Eisens erleichtert wird. Das im Endosom freigesetzte Eisen wird durch eine Ferrireduktase (**STEAP 3**) zu $Fe^{2+}$ reduziert, welches via DMT1 durch die Endosom-Membran ins Zytoplasma transportiert wird (Abb. 1B und D). Das meiste Eisen wird für die Hämsynthese in den Erythroblasten benutzt. Ist der TfR1 nicht an diferrisches Transferrin gebunden, wird er nicht endozytiert und gelangt via Einwirkung von Membranproteasen als löslicher TfR (sTfR) in die Zirkulation. Der sTfR korreliert direkt mit der Aktivität der Erythropoese. Bei Eisenmangel ist er erhöht und bei Entzündungsanämie erniedrigt.

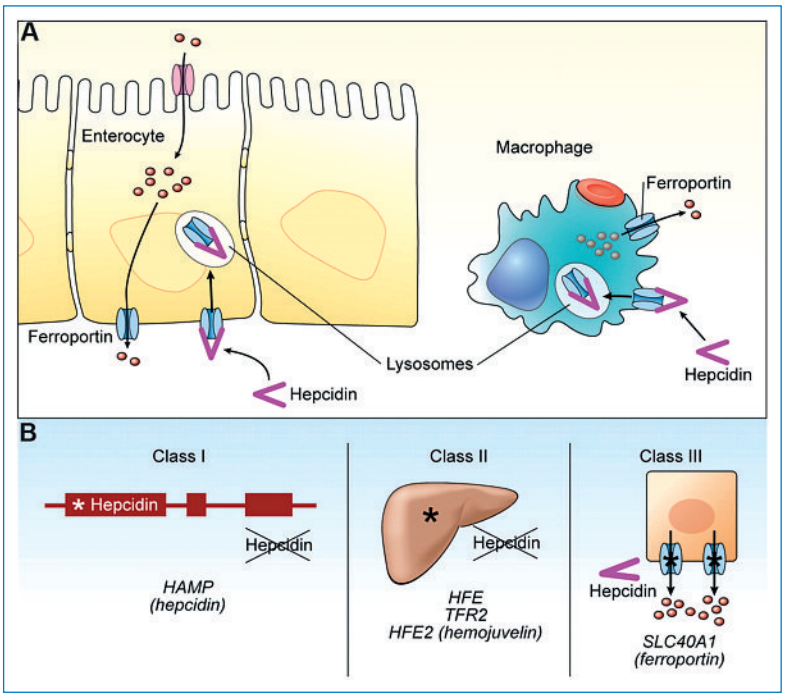


**Abbildung 2. Hepcidin und Hämochromatose**

A Wirkung des Hepcidin auf das Ferroportin der Enterozyten und Makrophagen. Hepcidin bindet an Ferroportin und triggert damit dessen Internalisierung und lysosomale Degradation.

B Alle drei Klassen von Hämochromatosestörungen beeinträchtigen die Regulationsachse Hepcidin/Ferroportin:
Klasse 1: Defekte im Hepcidin-Gen (HAMP) behindern die Produktion von funktionsfähigem Hepcidin.
Klasse 2: Defekte in den Genen HFE, TFR2, oder HFE2 beeinträchtigen die normale hepatische Regulation der Hepcidinexpression.
Klasse 3: Defektes Ferroportin stört die normale Hepcidinregulation.

Wiedergabe aus Ref. [1] mit freundlicher Genehmigung von Autorin und Verlag (© American Society of Hematology).

## Ferritin

Für die intrazelluläre Eisen-Homöostase ist es wichtig, dass das Eisen bei hohem Anfall in **Ferritin** eingebaut werden kann. Ein Molekül Ferritin kann 4500 Eisenatome speichern, wobei seine H-Kette Ferroxidaseaktivität aufweist und damit für den Einbau der dreiwertigen Eisenatome ins Ferritin zuständig ist. Ferritin ist ein Akutphasenprotein und gehört zusammen mit TfR und Tf zur Familie der Proteine, die die Abwehr gegen oxidativen Stress und Entzündung orchestrieren. Eine wichtige Rolle spielt die 5'-untranslatierte Region der H- und L-Ferritin mRNA, indem diese IREs formieren können, an welche in Abhängigkeit vom Eisenanfall IRPs binden. Ist der Eisenanfall niedrig, kommt es zu einer Akkumulation von IRP2, womit die Translation der Ferritin mRNA blockiert wird, während ein hohes intrazelluläres Eisen zu einem Abbau von IRP2 führt und damit zu einer vermehrten Ferritinsynthese. Akkumuliert das Ferritin, so konvertiert es zu Hämosiderin, aus welchem das Eisen nur langsam freigegeben werden kann.

Das IRE/IRP-Regulationssystem ist auch für die Expression von TfR1 von Bedeutung. TfR1 hat mehrere IREs an der 3'-untranslatierten Region seiner mRNA. Bei niedrigem Eisen schützt die IRP-IRE Bindung die TfR1-mRNA vor der Spaltung und damit vor der Degradation, während es bei hohem Eisen zu einer Destabilisierung der TfR1-mRNA kommt. Das Resultat ist, dass der TfR1 bei niedrigem Eisen reichlich, bei hohem Eisen nur in geringer Menge auf der Zelloberfläche vorhanden ist. Auch die Synthese von Ferroportin und Aminolaevulinsäure bzw. DMT1 ist durch IREs/IRP-Interaktionen reguliert.

Für die intrazelluläre Eisen-Homöostase ist es wichtig, dass das Eisen bei hohem Anfall in Ferritin eingebaut werden kann

## Bedeutung für die Pathophysiologie

Dass dieses komplexe Gefüge der Eisenbalance mit den zahlreichen feinregulierten Mitspielern erworbene wie auch angeborene Fehler aufweisen kann, ist nicht verwunderlich. Entsprechend kann sehr wohl davon ausgegangen werden, dass sich im Gefolge der neuen Erkenntnisse in der Physiologie der Eisenregulation auch neue Aspekte in deren Pathophysiologie ergeben werden.

Neben den schon seit längerem bekannten HFE-Mutationen, welche mit der klassischen Hämochromatose einhergehen, und den Haemojuvelin-Mutationen als Ursache für die **juvenile Hämochromatose** sind neuerdings auch gewisse Hepcidin-Mutationen als Ursache für eine juvenile Hämochromatose zu erwähnen (Abb. 2B). Daneben wurden auch Mutationen von TfR2 und Ferroportin mit der Hämochromatose in Verbindung gebracht. Auf der anderen Seite ergeben sich auch neue Erkenntnisse beim Eisenmangel, indem Mutationen des DMT1 mit hypochromer mikrozytärer Anämie bei gleichzeitiger hepatischer Eisenüberladung beschrieben wurden. Ein ähnliches Bild ergibt sich auch bei Transferrinmutationen, und die kongenitale eisenrefaktäre Eisenmangelanämie (IRIDA) wurde neulich in Zusammenhang gebracht mit TMPRSS6-Mutationen.

Obwohl die letzten Jahre einen gehörigen Schub im Verständnis der Eisenregulation gebracht haben, dürfte dieses Kapitel weder bezüglich Physiologie noch Pathophysiologie bereits geschlossen werden können.

**Korrespondenz:**
Dr. med. Franziska Demarmels Biasiutti
Universitätsklinik für Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital
CH-3010 Bern
franziska.demarmels-biasiutti@insel.ch

**Literatur**

1 Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. Blood. 2008;112:219–30.
2 Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2004;306:2090–3.
3 Delaby C, Pilard N, Gonçalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. Blood. 2005;106:3979–84.
4 Du X, She E, Trukas J, Lee P, Xia Y, Khovananth K, Mudd S, Mann N, Moresco EM, Beutler E, Beutler B. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. Science. 2008;320:1088–92.
5 Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. Semin Hematol. 1998;35:35–54.