

Papel del receptor 1 de transferrina en la captación del hierro y su relación con la deficiencia gestacional de hierro y la preeclampsia

Function of Receptor 1 in uptaking transferrin and its relation to iron deficiency and iron gestational preeclampsia

ND. Alejandra María Gómez-Gutiérrez, ND. MSc. Beatriz Elena Parra-Sosa, MD. MSc. Ph. D. Julio César Bueno-Sánchez

Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

RESUMEN

La anemia ferropénica gestacional afecta al 48 % de las mujeres y se asocia con efectos deletéreos para la madre y el feto. Para la captación del hierro de la gestante es necesaria la expresión en el sincitiotrofoblasto de la glicoproteína receptor 1 de transferrina (TfR1). En ensayos celulares, en modelos animales y en humanos la deprivación de hierro se ha asociado a un aumento en la transcripción y expresión del TfR1, que se ha explicado como un mecanismo compensatorio para la captación del hierro a favor del feto. De otra parte, en alteraciones de la gestación como la preeclampsia se espera un aumento en la expresión del TfR1 placentario, sin embargo se ha evidenciado una reducción de este. Este evento se ha explicado como una regulación de tipo transcripcional relacionada con el factor de transcripción inducible por la hipoxia. El objetivo fue revisar evidencia que soporte que en la reducción de la expresión del TfR1 en preeclampsia, estén implicados cambios en la glicosilación como una modificación postraducciona l relacionada con el adecuado plegamiento, maduración y exportación del receptor a la membrana celular. La base de datos Pubmed fue consultada para identificar los artículos más relevantes. Los descriptores usados fueron metabolismo de hierro, anemia, placenta, receptor de transferrina, preeclampsia, glicosilación. Se propone una regulación postranscripcional relacionada con la glicosilación que explica como, pese al aumento en la expresión del RNA mensajero del TfR1 inducido por la hipoxia en la placenta preeclá mptica, se genera una reducción en su expresión.

Palabras clave: metabolismo de hierro, deficiencia de hierro, placenta, receptor de transferrina, preeclampsia, N-glicosilación.

ABSTRACT

Iron deficiency gestational anemia affects 48 % of women and it is associated with deleterious effects for the mother and her fetus. For mother iron uptake, the syncytiotrophoblast expression of glycoprotein transferrin receptor 1 (TfR1) is required. In cellular trails, in animal models and in humans, iron deprivation has been associated with an increase in TfR1 transcription and expression, which has been explained as a compensatory mechanism for the fetus iron uptake. On the other hand, pregnancy alterations such as preeclampsia are expected to increase in the expression of placental TfR1; however, a reduction of it has shown. This event has been explained as a type transcriptional regulatory factor related to the hypoxia-inducible transcription. Our objective was to review evidence to support that in the reduction of TfR1 preeclampsia expression, changes in glycosylation are involved as a posttranslational modification regarding the appropriate folding, maturation and receptor export to the cell membrane. PubMed database was consulted to identify the most relevant articles. The descriptors used were iron metabolism, anemia, placenta, transferrin receiver, preeclampsia, glycosylation. A posttranscriptional regulation related to glycosylation is proposed explaining how a reduction in expression is generated, despite of the increase in RNA expression of TfR1 messenger induced by hypoxia in the preeclamptic placenta.

Key words: iron metabolism, iron deficiency, placenta, transferrin receptor, preeclampsia, N-glycosylation.

INTRODUCCIÓN

El estado nutricional materno antes y durante la gestación, tiene un gran impacto en el desarrollo y los resultados materno-fetales.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que 30,2 % de las mujeres en el mundo en edad fértil y 41,8 % de las gestantes son anémicas y que en los países en desarrollo la cifra de anemia materna alcanza el 52 %.² Adicionalmente, la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN 2010) mostró para Colombia que 17 % de las gestantes son anémicas.³

El hierro es un nutriente esencial para los procesos metabólicos ya que es cofactor de los citocromos para la transferencia de electrones en la cadena respiratoria y de algunas enzimas que participan en el ciclo de Krebs. Además es importante en la actividad de enzimas antioxidantes como las catalasas y peroxidasas, también de las oxigenasas.⁴ Este micronutriente es un componente esencial de la hemoglobina encargada de transportar el oxígeno a los tejidos, de la mioglobina presente en las células musculares y de la ferritina, proteína encargada de su almacenamiento.⁴ Es necesario para la síntesis de neurotransmisores y en la mielinización del sistema nervioso.⁵

Durante la gestación se necesitan aproximadamente 1 000 a 1 200 mg de hierro; de estos, 300 mg son transferidos al feto principalmente en el tercer trimestre, 50 mg a la placenta, 250 mg se pierden durante el parto y 450 mg, se necesitan para la expansión de la masa celular eritrocitaria materna. Además, se deben tener en cuenta las pérdidas de hierro basal que tiene la madre, las cuales alcanzan 240 mg aproximadamente.⁶ Cubrir esta importante demanda, implica que una mujer aumente la absorción promedio de hierro de 0,8 mg/día en el primer trimestre a 7,5 mg/día en

el tercero, lo que se traduce en una necesidad de hierro dietético durante la gestación que varía entre 30 mg/día y 55 mg/día, según diferentes recomendaciones.⁶

La anemia gestacional, la cual se diagnostica por una concentración de hemoglobina menor de 11 g/dL², tiene como consecuencias: la disminución en la capacidad de trabajo materno,^{7,8} un aumento en el riesgo de infecciones debido a una reducción en la actividad de los linfocitos y un incremento en el tiempo de recuperación de estas, especialmente cuando los valores de hemoglobina se encuentran por debajo de 8 g/dL. Adicionalmente, la anemia gestacional se ha asociado con un mayor riesgo de muerte materna por hemorragia durante el parto.^{7,8}

Entre los efectos deletéreos más importantes de la anemia gestacional en el recién nacido, se encuentran: el bajo peso al nacer (BPN) y la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).⁹ El BPN, atribuible a deficiencias nutricionales durante el embarazo, se considera un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular en la vida posnatal adulta, lo que indica que sus consecuencias pueden presentarse a largo plazo.¹⁰ Otro impacto de la anemia gestacional es el aumento en el riesgo de muerte perinatal,¹¹ especialmente cuando la hemoglobina materna es menor a 8 g/dL. A pesar de las deficiencias de hierro en la madre, no es frecuente encontrar neonatos con anemia, pero sí con reservas de hierro bajas, que en combinación con un bajo aporte de hierro en la leche materna de mujeres anémicas, aumenta el riesgo de padecer anemia durante el primer año de vida. En ese sentido y de acuerdo con la ENSIN 2010, uno de cada dos niños entre los 6 y 12 meses tiene anemia en Colombia.³

La deficiencia de hierro intrauterino y en los primeros años de vida, se ha asociado con alteraciones en el desarrollo cognitivo lo que repercute en el aprendizaje del niño en los años escolares, situación que puede ser irreversible aun cuando en la edad preescolar se suministran dosis terapéuticas de hierro, para corregir la anemia.⁵ Además, este diagnóstico durante la gestación se ha relacionado con menor tiempo gestacional;¹² en la primera parte del embarazo parece aumentar el parto pretérmino el cual por supuesto, tiene como consecuencia fetos con BPN. Por lo anterior, la importancia de comprender la fisiología de los mecanismos de transferencia de hierro materno fetal y cómo se regulan de acuerdo con la situación nutricional y de salud de la gestante, es importante en países en vía de desarrollo que presentan una alta morbilidad materno-fetal para emprender aproximaciones nutracéuticas y de promoción de la salud.

El receptor 1 de transferrina

La placenta ofrece una interfase entre el feto en desarrollo y la madre que funciona como una barrera selectiva de macro y micronutrientes así como del oxígeno mediante una superficie de intercambio que impide la mezcla de la sangre fetal y la materna.¹³

Se ha descrito que la barrera de intercambio placentaria está constituida por cuatro capas histológicas: el sincitiotrofoblasto, que es la capa más externa en contacto directo con la sangre materna; el citotrofoblasto, subyacente al sincitiotrofoblasto y que tiene características de célula madre; el tejido conectivo de la vellosidad (mesodermo extraembrionario) y el endotelio de los capilares fetales;¹⁴ sin embargo, a medida que avanza la gestación, la capa de citotrofoblasto empieza a ser discontinua dejando en algunas partes el sincitiotrofoblasto en íntimo contacto con el capilar fetal formando la denominada membrana vasculosincitial.^{13,15} El sincitiotrofoblasto exhibe en su superficie o membrana apical, unas microvellosidades que aumentan el área de contacto con la sangre materna en las

que se expresan la mayor parte de los receptores y canales necesarios para la captación de los nutrientes desde la circulación materna. En esta superficie se ancla una glicoproteína conocida como el receptor 1 de transferrina (TfR1), la cual une la transferrina que porta el hierro proveniente de la circulación materna.^{13,16}

El TfR1 es una proteína constituida por dos homodímeros, cada uno de 90 kDa de peso molecular, unidos por dos puentes disulfuro. Cada subunidad posee un sitio de unión para la transferrina y tiene una gran afinidad por la transferrina diférrica.¹⁷ Este receptor se encuentra anclado a la membrana a través de un dominio transmembrana hidrofóbico de unos 28 residuos. Posee, además, un dominio citosólico N-terminal de aproximadamente 5 kDa y 61 residuos y una región C-terminal extracelular de 672 residuos en el que se encuentra el sitio de unión a la transferrina.^{17,18}

El TfR1 es una glicoproteína que presenta *N*- y *O*- glicosilaciones. Las *N*-glicosilaciones ocurren en tres residuos de asparagina (Asn 251, Asn 317 y Asn 727),^{18,19} mientras que la *O*-glicosilación se encuentra en la treonina 104.²⁰ La glicosilación enzimática es una modificación postraducciona que consiste en la unión covalente de oligosacáridos (llamados glicanos desde el punto de vista funcional) a residuos de aminoácidos. Los glicanos parecen estar implicados en el adecuado plegamiento, estabilidad, conformación, vida media circulatoria y función de las proteínas.²¹ Se estima que aproximadamente el 70 % de las proteínas humanas están glicosiladas. Para el caso de la mayoría de las proteínas de membrana, la *N*-glicosilación ocurre mediante un procesamiento enzimático en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, en secuencias consenso de aminoácidos conocidas como sitios de *N*-glicosilación (asparagina-X-serina/treonina), mientras que los *O*-glicanos son procesados a partir de su unión en aminoácidos serina o treonina, sin que exista una secuencia en particular.²¹

Análisis estructurales y funcionales de los glicanos del TfR1 han mostrado que la glicosilación no es necesaria para la dimerización del mismo ni la unión específica con la transferrina sérica, pero la afinidad por esta puede ser influenciada por la presencia o ausencia de glicanos.²² Se ha visto además que una falla en la glicosilación del TfR1 reduce su exportación a la superficie celular,²² posiblemente porque los *N*-glicanos parecen participar en el adecuado plegamiento de la proteína y por lo tanto en su exportación a la membrana celular.¹⁸ Otros estudios han mostrado que la eliminación de la *O*-glicosilación ubicada en el residuo 104 aumenta la susceptibilidad del receptor a la proteólisis, generando una forma de TfR1 soluble.²³ El bloqueo de la *N*-glicosilación ubicada en la Asn 317, han mostrado tanto una disminución en la unión al ligando como en la expresión en la superficie celular.¹⁹ Se ha visto además, que el proceso de endocitosis y el reciclaje del TfR1 pueden ocasionar cambios ya sea por de o re-sialización y demanosialización que pueden ser de relevancia biológica.¹⁸

Papel del receptor 1 de transferrina en el transporte de hierro materno-fetal

Durante la gestación los nutrientes se transfieren al feto a través de la placenta, mediado por la función de las células del sincitiotrofoblasto. El transporte de hierro en el sincitiotrofoblasto varía del que se presenta en otras células debido a que en este la movilización del ión es unidireccional y contra gradiente de concentración.²⁴

La captación de hierro por la placenta se hace mediante el TfR1 anclado en la membrana apical del sincitiotrofoblasto. La afinidad del TfR1 por la transferrina depende de la carga de hierro de la proteína siendo máxima cuando la transferrina está en su forma diférrica. El complejo transferrina-receptor es endocitado por la

membrana celular generando al interior de la célula un endosoma, estabilizado por clatrininas.¹³ Posteriormente, el endosoma es acidificado y el cambio de pH provoca la inestabilidad del complejo, lo que ocasiona la disociación espontánea de los átomos de hierro. Al interior del endosoma parece encontrarse una ferrereductasa que permite al hierro pasar de su forma férrica (Fe^{+++}) a la ferrosa (Fe^{++}). El hierro luego es liberado hacia el citoplasma por el transportador de metales divalentes (DMT1) y llevado hacia la cara basal del sincitiotrofoblasto para ser exportado a la circulación fetal y/o almacenado en la placenta en forma de ferritina. Para el egreso del hierro por la membrana basal del sincitiotrofoblasto es necesaria la ferroportina (FPN) y para su incorporación en la transferrina fetal se requiere de la actividad de una enzima ferroxidasa similar a la de la hefastina intestinal.^{13,25,26}

Por su parte el endosoma, que contiene el complejo apotransferrina-receptor, es llevado nuevamente hacia la membrana apical donde el cambio de pH provoca la disociación del mismo y la liberación de la apotransferrina, la cual queda disponible para la captación y el transporte de hierro y del TfR1, que se dispone en la membrana.^{13,25,27}

En la regulación del hierro están implicadas además unas proteínas citosólicas de aproximadamente 98 kDa de peso molecular, conocidas como proteínas reguladoras de hierro (IRPs 1 y 2 por sus siglas en inglés), las cuales son capaces de unirse a elementos de respuesta al hierro (IREs). Los IREs son estructuras en forma de horquilla, localizadas en las regiones 5' o 3' de los RNA mensajeros (mRNA) de las proteínas que controlan la homeostasia del hierro.²⁸

Cuando la reserva de hierro celular disminuye, las IRPs se unen a los IREs en el extremo 3' de la región no traducida del mRNA del TfR1, estabilizándolo y promoviendo así la síntesis de la proteína. Por otro lado, existe un IRE localizado en el extremo 5' de la región no traducida del mRNA de la ferritina; la unión de la IRP a este IRE, inhibe la traducción del mRNA de la ferritina²⁹. Por el contrario, cuando los niveles intracelulares de hierro están elevados, las IRPs se disocian de los IREs, con lo que aumenta la traducción del mRNA de la ferritina y se acelera la degradación del mRNA del TfR1.^{29,30}

Expresión del receptor 1 de transferrina en la placenta

Estudios iniciales en modelos *in vitro* e *in vivo* permitieron determinar que la expresión del TfR1 aumenta en estados de deficiencia de hierro. Gambling y otros (2001), suministraron dietas con diferente aporte de hierro a ratas gestantes y observaron un incremento del mRNA del TfR1, lo mismo que la expresión de la proteína. Estos resultados fueron corroborados en células BeWo, en las que se utilizó un quelante de hierro y también se evidenció el aumento del mRNA del TfR1.^{31,32}

Estudios posteriores indicaron que el mRNA del TfR1 aumentaba hasta tres veces en las placentas de mujeres anémicas comparadas con mujeres no anémicas y que la expresión del TfR1 presentaba la misma tendencia. Se encontró además que el mecanismo compensatorio en la expresión del TfR1 se perdía cuando las mujeres tenían anemia grave, con valores de hemoglobina inferiores a 7,7g/dL.²⁴

Resultados similares a los anteriores fueron obtenidos por Young y otros (2010), al intentar dilucidar el papel del estado materno y neonatal de hierro en la expresión del TfR1 en placentas de mujeres adolescentes. El estudio reveló que la expresión del TfR1 incrementó en las placentas correspondientes a los neonatos con ferritinas menores a 34 μ g/L, indicando que la reserva de hierro neonatal se asocia

inversamente con la expresión del receptor; de la misma manera, la expresión de este receptor se asoció inversamente con el estado materno de hierro.³³

Estos resultados sugieren que la capacidad de transferir hierro por medio de la placenta aumenta con la deficiencia de hierro posiblemente como mecanismo compensatorio y protector del feto en respuesta a la deficiencia de hierro materna durante el embarazo. Sin embargo, en las complicaciones obstétricas asociadas al BPN como los trastornos hipertensivos del embarazo, entre estos la preeclampsia, la expresión del receptor no presentó el mismo comportamiento. Un estudio que comparó la expresión del TfR1 en placentas de mujeres gestantes sanas y preeclámpticas reportó que la expresión del TfR1 en el sincitiotrofoblasto de las mujeres preeclámpticas estaba marcadamente reducido, situación que puede contribuir al RCIU que se presenta en la mayoría de estas gestaciones.³⁴

Mandó y otros (2011), encontraron en las placentas de gestaciones con RCIU, que además presentaban una reducción en la presión de oxígeno, un descenso hasta de un 36 % en el mRNA del TfR1 y de un 67 % en la expresión del TfR1 comparadas con las placentas de mujeres sanas. Al correlacionar sus observaciones, estos mismos autores encontraron una asociación significativa entre la menor expresión del TfR1 con una mayor severidad de la RCIU.³⁵

La explicación del por qué se ha evidenciado una reducción significativa en la expresión del TfR1 en alteraciones de la placentación, como la preeclampsia y el RCIU, es aún tema de discusión en la literatura.

Hipoxia y la expresión del receptor 1 de transferrina

El estado de hipoxia prolongada en la placenta preeclámptica, aumenta la acumulación del factor de transcripción inducido por la hipoxia (HIF1 α). El HIF1 α es un heterodímero que tiene una subunidad α y otra β ; esta última se expresa constitutivamente, mientras que la subunidad α se estabiliza en estados de hipoxia por la inactivación de hidroxilasas de prolina y asparagina. Bajas concentraciones de oxígeno promueven la dimerización y la formación de un complejo con el coactivador de la transcripción p300/CBP y la unión a los elementos de respuesta a la hipoxia (HRE) en genes blanco, que luego de ser transcritos promueven cambios fenotípicos celulares.^{36,37}

Estudios previos han mostrado que el promotor del TfR1 tiene un HRE por lo que es susceptible de control transcripcional; así dicha regulación se ha evidenciado al aumentar la transcripción del mRNA del TfR1 en estados hipóxicos.³⁸ Mujeres con preeclampsia, las cuales tienen placentas bajo el efecto prolongado de la hipoxia, pudieran aumentar la expresión del TfR1, debido al aumento en la transcripción inducida por el HIF1 α y de este modo aumentar la captación de hierro para su transferencia al feto. Sin embargo, los hallazgos que muestran la reducción del TfR1 en estas placentas permiten plantear la posibilidad de que este mecanismo presente fallas o modificaciones en la hipoxia prolongada.

Bianchi y otros (1999), desarrollaron experimentos quelando el hierro en células de hepatocarcinoma, buscando imitar un estado hipóxico y hallaron que la expresión del TfR1 aumentaba entre 3 y 5 veces y el mRNA entre 10 y 20 veces, lo que sugería una complementación entre un control transcripcional y postranscripcional tal vez mediado por la interacción de las IRPs con los IREs.³⁸

Por su parte, Tacchini y otros, encontraron que la actividad de las IRPs en extractos citosólicos de células de hepatocarcinoma se reducía cuando las células se quelaban con hierro y se reprimía cuando se exponían a la hipoxia. A pesar de la reducción

de la actividad ligadora de las IRPs a los IREs la expresión del TfR1 aumentó, indicando nuevamente que el control en la expresión podría ser fundamentalmente transcripcional.³⁹

De acuerdo con estos resultados parece ser que la regulación transcripcional del TfR1 vía HIF1 α y la postranscripcional dependiente de la actividad de las IRPs, no son los únicos mecanismos de control que se presentan en la homeostasis de hierro en la placenta preecláptica.

En conclusión el adecuado estado de hierro materno durante la gestación es fundamental para su transferencia al feto. En estados carenciales de hierro en la madre, se han observado adaptaciones en la placenta que permiten optimizar su transporte, pero aún falta comprender los cambios en la transferencia de hierro materno fetal en la placenta preecláptica. La reducción en la expresión del TfR1 en placentas preeclápticas permite considerar la posibilidad de que esta situación ocurra como un efecto de alteraciones postraduccionales que impidan su exportación a la membrana celular y no precisamente en el nivel de la transcripción de su mRNA, ni en la estabilización de este. En ese sentido nosotros creemos que las modificaciones en la proteína TfR1 asociadas a la glicosilación, pueden tener un papel en la exportación de la glicoproteína a la membrana del sincitiotrofoblasto. Estos mecanismos pudieran estar mediados por el HIF1 α , como ocurre en las células de coriocarcinoma humano, las cuales modifican el glicocalix bajo el efecto del CoCl₂, un bloqueador competitivo de las prolihidroxilasas y un inductor mimético de la hipoxia (Bueno y otros, manuscrito en preparación).

Como ya se mencionó, algunas evidencias han mostrado que la *N*-glicosilación en el TfR1 es un evento crítico para el plegamiento de la proteína y para su transporte hacia la membrana plasmática y la pérdida de la *O*-glicosilación, se ha asociado con el clivaje del receptor. Esta evidencia permite pensar que la versatilidad del mecanismo postraduccionales del TfR1 media su expresión y probablemente su función y en consecuencia, el transporte y el metabolismo del hierro durante la gestación.

Comprender la fisiología de los mecanismos de transferencia de hierro materno fetal y cómo se regulan de acuerdo a la situación nutricional y de salud de la madre es importante para emprender acciones de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, en las que se pueden considerar las intervenciones farmacológicas y nutracéuticas, que busquen reducir la morbilidad materno-fetal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaiser L, Allen LH, Association AD. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. J Am Diet Assoc. 2008;108(3):553-61.
2. World Health Organization. Center for Disease Control and Prevention Atlanta. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. [internet]. [consultado 18 Abr 2011]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf

3. Fonseca CZ, Heredia VP, Ocampo TP, Forero TY, Sarmiento DO, Alvarez UM, et al. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 ENSIN. 1ra. ed. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Instituto de Bienestar familiar, Instituto Nacional de Salud, Profamilia; 2011.
4. Anderson J. Minerals. En: Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 120-163.
5. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):931-45.
6. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol.* 2008;87(12):949-59.
7. Kalaivani K. Prevalence & consequences of anaemia in pregnancy. *Indian J Med Res.* 2009;130(5):627-33.
8. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1280S-4S.
9. Rasmussen K. Is There a Causal Relationship between Iron Deficiency or Iron-Deficiency Anemia and Weight at Birth, Length of Gestation and Perinatal Mortality? *J Nutr.* 2001;131(2S-2):590S-601S; discussion S-3S.
10. Lewis RM, Cleal JK, Hanson MA. Review: Placenta, evolution and lifelong health. *Placenta.* 2012;33 Suppl:S28-32.
11. Little MP, Brocard P, Elliott P, Steer PJ. Hemoglobin concentration in pregnancy and perinatal mortality: a London-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):220-6.
12. Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, Deng CQ, Tao X, Stoltzfus RJ. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *Am J Epidemiol.* 1998;148(10):998-1006.
13. Fuchs R, Ellinger I. Endocytic and transcytotic processes in villous syncytiotrophoblast: role in nutrient transport to the human fetus. *Traffic.* 2004;5(10):725-38.
14. Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol.* 2008;61(12):1296-302.
15. Bischof P, Irminger-Finger I. The human cytotrophoblastic cell, a mononuclear chameleon. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(1):1-16.
16. Wada HG, Hass PE, Sussman HH. Transferrin receptor in human placental brush border membranes. Studies on the binding of transferrin to placental membrane vesicles and the identification of a placental brush border glycoprotein with high affinity for transferrin. *J Biol Chem.* 1979;254(24):12629-35.
17. Orberger G, Geyer R, Stirn S, Tauber R. Structure of the N-linked oligosaccharides of the human transferrin receptor. *Eur J Biochem.* 1992;205(1):257-67.

18. Orberger G, Fuchs H, Geyer R, Gessner R, Köttgen E, Tauber R. Structural and functional stability of the mature transferrin receptor from human placenta. *Arch Biochem Biophys.* 2001;386(1):79-88.
19. Byrne SL, Leverence R, Klein JS, Giannetti AM, Smith VC, MacGillivray RT, et al. Effect of glycosylation on the function of a soluble, recombinant form of the transferrin receptor. *Biochemistry.* 2006;45(21):6663-73.
20. Do SI, Enns C, Cummings RD. Human transferrin receptor contains O-linked oligosaccharides. *J Biol Chem.* 1990;265(1):114-25.
21. Ohtsubo K, Marth JD. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell.* 2006;126(5):855-67.
22. Hunt RC, Riegler R, Davis AA. Changes in glycosylation alter the affinity of the human transferrin receptor for its ligand. *J Biol Chem.* 1989;264(16):9643-8.
23. Rutledge E, Root B, Lucas J, Enns C. Elimination of the O-linked glycosylation site at Thr 104 results in the generation of a soluble human-transferrin receptor. *Blood.* 1994; 83(2):580.
24. Li YQ, Yan H, Bai B. Change in iron transporter expression in human term placenta with different maternal iron status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol;* 2008:48-54.
25. Bastin J, Drakesmith H, Rees M, Sargent I, Townsend A. Localisation of proteins of iron metabolism in the human placenta and liver. *Br J Haematol.* 2006;134(5):532-43.
26. McArdle HJ, Lang C, Hayes H, Gambling L. Role of the placenta in regulation of fetal iron status. *Nutr Rev.* 2011;69 Suppl 1:S17-22.
27. Gambling L, Danzeisen R, Fosset C, Andersen HS, Dunford S, Srai SK, et al. Iron and copper interactions in development and the effect on pregnancy outcome. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 1):1554S-6S.
28. Forrellat M, Fernández N, Hernández P. Nuevos conocimientos sobre el metabolismo del hierro. [consultado 16 Mar 2011]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol21_3_05/hih03305.htm
29. Schneider BD, Leibold EA. Effects of iron regulatory protein regulation on iron homeostasis during hypoxia. *Blood.* 2003;102(9):3404-11.
30. Forrellat B M, Gautier H, Fernández N. Metabolismo del hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2000;16(3):149-60.
31. Gambling L, Danzeisen R, Gair S, Lea RG, Charania Z, Solanky N, et al. Effect of iron deficiency on placental transfer of iron and expression of iron transport proteins in vivo and in vitro. *Biochem J.* 2001;356(Pt 3):883-9.
32. Gambling L, Andersen HS, Czopek A, Wojciak R, Krejpcio Z, McArdle HJ. Effect of timing of iron supplementation on maternal and neonatal growth and iron status of iron-deficient pregnant rats. *J Physiol.* 2004;561(Pt 1):195-203.

33. Young MF, Pressman E, Foehr ML, McNanley T, Cooper E, Guillet R, et al. Impact of maternal and neonatal iron status on placental transferrin receptor expression in pregnant adolescents. *Placenta*. 2010;31(11):1010-4.
34. Khatun R, Wu Y, Kanenishi K, Ueno M, Tanaka S, Hata T, et al. Immunohistochemical study of transferrin receptor expression in the placenta of pre-eclamptic pregnancy. *Placenta*. 2003;24(8-9):870-6.
35. Mandò C, Tabano S, Colapietro P, Pileri P, Colleoni F, Avagliano L, et al. Transferrin receptor gene and protein expression and localization in human IUGR and normal term placentas. *Placenta*. 2011;32(1):44-50.
36. Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB J*. 2002;16(10):1151-62.
37. Pringle KG, Kind KL, Sferruzzi-Perri AN, Thompson JG, Roberts CT. Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):415-31.
38. Bianchi L, Tacchini L, Cairo G. HIF-1-mediated activation of transferrin receptor gene transcription by iron chelation. *Nucleic Acids Res*. 1999;27(21):4223-7.
39. Tacchini L, Bianchi L, Bernelli-Zazzera A, Cairo G. Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation. *J Biol Chem*. 1999;274(34):24142-6.

Recibido: 20 de octubre de 2012.
Aprobado: 3 de noviembre de 2012.

Alejandra María Gómez-Gutiérrez. Universidad de Antioquia. Carrera 53 # 61-30. Laboratorio 534. Postal Code 050010. Medellín, Colombia. Autor para la correspondencia: *Julio César Bueno Sánchez*. Correo electrónico: jcesarbs@gmail.com