

Transferin u zdravlju i bolesti

Tatjana Belovari¹, Aleksandar Kibel², Ljiljana Kostović-Knežević^{1,3}

¹Zavod za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

²student Medicinskoga fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

³Zavod za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Pregledni članak

UDK 615.272:611.013+611.018

Prispjelo: 28. travnja 2006.

Transferin je glikoprotein plazme kojeg izlučuju različite stanice u organizmu, prije svega hepatociti. Glavna mu je zadaća održavanje homeostaze željeza, a djeluje i kao čimbenik rasta tijekom embrionalnoga razvoja, ali i kod tumora. Veže se s transferinskim receptorima i procesom endocitoze ulazi u stanicu, što se nastoji iskoristiti za dostavu lijekova određenim stanicama. Sustav transferin/transferinski receptor povezan je s poremećajima proizvodnje transferina (atransferinemija, hipotransferinemija) i regulacije razine željeza (nasljedna hemokromatoza), a vjerojatno i s nekim neurodegenerativnim bolestima.

Ključne riječi: čimbenik rasta, transferin, transferinski receptor, željezo

Stanice koriste željezo za održavanje i proliferaciju. Željezo je nužno u respiracijskom i oksidativnom metabolizmu, te za sintezu DNA. Iako je željezo nužno za preživljavanje stanica, ono ih može i oštetiti, jer je u slobodnom ferri-obliku (Fe^{3+}) netopivo, a u slobodnom fero-obliku (Fe^{2+}) toksično zbog stvaranja slobodnih radikala. Stoga su složeni organizmi tijekom evolucije razvili djelotvoran mehanizam za prijenos željeza pomoću sustava transferin/transferinski receptor. Transferin omogućuje siguran i djelotvoran prijenos željeza, a transferinski receptori osiguravaju unos željeza u stanice koje ga trebaju i istovremeno ih štite od prekomjernoga nakupljanja i oštećenja željezom. Transferin reverzibilno veže željezo, koje se kroz tijelo prenosi unutar njegove molekule (1) i tada se naziva holotransferin, a njegov oblik bez željeza naziva se apotransferin. Transferinski gen nalazi se na 3. kromosomu (lokacija 3q21). Proučavanja građe i genskoga ustroja upućuju na to da je transferin nastao podvostručenjem prvobitnoga gena (31), što objašnjava činjenicu da se sastoji od dviju vrlo sličnih podjedinica. Takva građa predstavlja evolucijsku prednost jer olakšava otpuštanje željeza i sprječava gubitak putem bubrega (44). Postoje transferini karakteristični za životinje, kao što su ovotransferin (u sekretu jajovoda ptica i gmazova, te u bjelanjku jajeta) i drugi proteini koji vežu željezo u beskralježnjaka i bakterija (11,22).

Molekula transferina i uloga u organizmu čovjeka

Humani je transferin glikoprotein plazme (β -globulin) molekularne mase 79 570 Da, koji se sastoji od dviju podjedinica povezanih pomičnim zglobom. Svaka podjedinica sadrži po jedno vezno mjesto za željezo. Primanje i otpuštanje željeza praćeno je značajnim promjenama građe molekule transferina (3). Glavna je zadaća transferina prenošenje željeza od mjesta apsorpcije u tankom crijevu (duodenum), do mjesta pohrane u jetri, te dopremanje stanicama. Osim vezanja i prijenosa željeza, transferin sprječava gubitak željeza iz tijela i pomaže u obrani od mikroorganizama kojima je željezo nužno za rast. Željezo je najvažniji metal koji se veže na transferin in vivo, iako je transferin sposoban vezati i neke druge ione metala (22).

Unutar skupine transferina i njima srodnih proteina u čovjeka su

izolirani plazmatski transferin, transferin u sluznicama probavnoga sustava, u središnjem živčanom sustavu, testikularni transferin (koji izlučuju Sertolijeve stanice), laktotransferin u sekretima: mlijeko, suze, slina, sekret gušterače te melanotransferin ili antigen p97 (u stanicama humanih malignih melanoma). Transferin se u čovjeka prije svega stvara u jetri, no sintetiziraju ga i brojne druge stanice kao što je endotel moždanih kapilara, ependimske stanice koroidnoga spleta, astrociti, oligodendrociti, Sertolijeve stanice, makrofazi, limfociti, limfni čvorovi, mliječna žlijezda u vrijeme laktacije, citotrofoblast, te neke maligne stanice kao što su stanice melanoma, A431 stanice humanoga raka kože i sitnostaničnoga raka pluća (10,13,14,22,41).

U eksperimentalnim životinjskim sustavima *in vivo* i *in vitro* dokazano je da sintezu transferina u jetrenim stanicama potiču steroidni hormoni i nedostatak željeza, dok je u stanicama jajovoda nedostatak željeza bez učinka. Sinteza transferina u Sertolijevim stanicama povećava se pod utjecajem folikulostimulirajućega hormona, inzulina i retinola. U živčanom tkivu na sintezu transferina utječu hormoni (hidrokortizon) i neurotransmiteri (serotonin). Estrogen potiče sintezu transferina u humanim stanicama karcinoma dojke (36,45,42).

Transferinski receptori i unos željeza u stanicu

Transferin se unosi u stanice endocitozom posredovanom receptorima. Poznata su dva receptora za transferin: *transferinski receptor1* (TfR1) koji je široko rasprostranjen u organizmu (nalazi se na velikom broju stanica, ponajviše tijekom proliferacije) i *transferinski receptor2* (TfR2) koji je izražen u jetri, na epitelnim stanicama Lieberkühnovih kripti u dvanaesniku i trombocitima. Glasnička RNA TfR2 dokazana je u nezrelim krvnim stanicama (12, 16, 24). Gen za TfR1 nalazi se na 3. kromosomu (3q29), a za TfR2 na 7. kromosomu (7q22).

Transferinski receptori koncentrirani su u obloženim jamicama na staničnoj membrani. Nakon vezanja transferina obložene jamice uvlače se i odvajaju od stanične membrane, te nastaju mjehurići koji se nazivaju endosomi ili receptosomi. Željezo se otpušta zbog strukturnih promjena molekule transferina pri

vezanju s receptorom (9) i niskog pH unutar endosoma (35), a zatim ga metalni transporter NRAMP2/DMT1 prenosi preko membrane endosoma u citosol. Nakon otpuštanja željeza, kompleks transferinski receptor/transferin vraća se na površinu stanice gdje se pri neutralnom pH transferin odvajava od receptora (3).

Kontrola izražaja transferinskoga receptora izravnije je povezana sa staničnim razinama željeza od izražaja transferina. Kao odgovor na povećanje koncentracije željeza u citosolu stanica povećava sintezu feritina, koji veže višak željeza, te smanjuje sintezu receptora. U oba odgovora posreduju iste citoplazmatske vezne bjelančevine ovisne o željezu (IRE-BP, *iron-responsive element binding protein*), koje prepoznaju karakteristično zavijene dijelove molekule mRNA koje postoje i na receptorskoj i na feritinskoj mRNA, a nazivaju se elementi koji odgovaraju na željezo (IRE, *iron-responsive elements*). IRE se na receptorskoj mRNA nalazi na 3'-kraju molekule, a na feritinskoj na 5'-kraju. Kada se IRE-BP vežu na 3'-kraj, povećava se stabilnost molekule, što dovodi do povećane sinteze receptora, a kada se veže na 5'-kraj, sprječava translaciju i tako smanjuje sintezu feritina. Obrnuto, kada se koncentracija željeza poveća, IRE-BP veže željezo i odvajava se od receptorske mRNA te dolazi do razgradnje mRNA (7). Tako stanice koje trebaju željezo izražavaju mnogo više transferinskih receptora na površini od onih koje ga ne trebaju. Osim željeza i brojni drugi čimbenici, kao npr. oksidativni stres, dušikov oksid, neki interleukini, pa čak i virusi (SV 40) mogu utjecati na izražaj transferinskoga receptora (4, 20). Etanol potiče izražaj transferinskih receptora na hepatocitima, što bi moglo objasniti nakupljanje željeza kod pacijenata s alkoholnom bolesti jetre (38). Regulacija sinteze transferinskoga receptora za vrijeme proliferacije i diferencijacije odvija se na razini transkripcije (8, 23).

Značenje i primjena endocitoze transferina

Velika gustoća transferinskih receptora na stanicama koje brzo proliferiraju, posebno malignim kao npr. karcinomi, sarkomi, Hodgkinov limfom (18), pobudila je nade da bi transferin mogao poslužiti kao nosač za citostatike koji bi se unosili u stanice preko receptora. Time bi se djelomično postiglo tumor-specifično djelovanje lijeka i ujedno smanjila eliminacija iz plazme. Ipak, treba imati na umu da bi zbog prisutnosti receptora na endotelnim stanicama moždanih kapilara, epitelnim stanicama koroidnoga spleta, glija-stanicama i neuronima, citostatici vezani na transferin mogli izazvati oštećenja živčanoga sustava (21, 28). To se svojstvo nastoji iskoristiti za transport lijekova preko barijere krv-mozak. Istraživanja pokazuju da se lijekovi vezani za protutijelo protiv štakorskoga transferinskog receptora nakon vezanja protutijela za receptor unose endocitotskim putem u endotelne stanice kapilara i egzocitozom otpuštaju u živčano tkivo (transcitoza posredovana receptorima) (30). Osim toga, protutijelima protiv transferinskih receptora može se inhibirati stanični rast *in vitro* i rast tumora *in vivo* (43).

Transferin tijekom embrionalnoga razvoja

Prva otkrivena funkcija transferina bila je prijenos i isporuka željeza ciljnim stanicama i tkivima. Kasnije je pronađeno da transferin ima i određenu ulogu u bakteriostazi. Danas se zna da djeluje i kao čimbenik rasta, jer potiče proliferaciju i diferencijaciju raznih stanica. Uloga transferina dokazana je tijekom razvoja spolnih stanica. Transferin inhibira stvaranje progesterona

potaknuto folikulostimulirajućim hormonom kod žena, dok je kod neplodnih muškaraca nađena značajno snižena koncentracija transferina u sjemenskoj tekućini (2, 27). Kod eksperimentalnih životinja transferin je nađen u tkivima tijekom ranoga embrionalnog razvoja, još prije uspostavljanja optoka krvi i pojave plazme, a razina u tkivima najveća je tijekom fetalnoga razvoja, kada organi naglo rastu (45).

Mnogobrojni eksperimenti pokazali su da transferin potiče diferencijaciju miotuba i živčanoga tkiva (37, 40), hrskavice i cilindričnoga (probavnoga ili respiracijskoga) epitela (5), metanefrogenoga mezenhima i bubrega (15) te zuba (32). Tijekom enhondralnoga okoštavanja hipertrofični hondrociti izlučuju transferin koji ima kemotaktički i kemokinetički učinak na endotelne stanice, te služi kao angiogenična molekula (6). Transferin bez željeza također može potaknuti diferencijaciju stanica i očuvati njihov razvojni potencijal (5) što upućuje na zaključak da transferin tijekom diferencijacije ima i neke druge uloge osim opskrbljivanja stanica željezom.

Poremećaji povezani s transferinom i njegovim receptorima

Atransferinemija vrlo je rijetka nasljedna bolest kod koje postoji mutacija gena za transferin. Prvi put opisana je 1961. godine i do danas je opisano samo nekoliko slučajeva. Kod oboljelih prisutna je hipokromna anemija i generalizirano opterećenje željezom. Poremećaj se liječi infuzijama plazme ili apotransferinom (34).

Hipotransferinemija jest poremećaj sličan *atransferinemiji*. Kod oboljelih nađene su mutacije gena za transferin i gena za hemokromatozu (Hfe) (26). Prekomjerni izražaj transportera DMT1 uzrok je nakupljanju željeza u plućima hipotransferinemičnih miševa (19).

Nasljedna hemokromatoza (tip 1) autosomno je recesivan poremećaj metabolizma željeza uzrokovan mutacijama Hfe gena koji kodira bjelančevinu HFE. Normalno se HFE bjelančevina veže s pomoćnom molekulom β_2 - mikroglobulinom koji je potreban za prijenos od endoplazmatske mrežice do stanične površine. Na staničnoj površini HFE bjelančevina stvara stabilni kompleks s transferinskim receptorom. Budući da se vezno mjesto za HFE fizički i funkcionalno preklapa s veznim mjestom za transferin, HFE smanjuje afinitet transferinskoga receptora za transferin. Glavna mutacija dovodi do zamjene cisteina tirozinom (C282Y) i nađena je u osoba podrijetlom iz sjeverozapadne Europe, dok kod druge mutacije postoji zamjena histidina aspartatom (H63D). Mutirani oblik bjelančevine gubi sposobnost vezanja s β_2 - mikroglobulinom što ometa transport na staničnu površinu i dovodi do gubitka HFE represorske funkcije (17) te povećane apsorpcije željeza u apsorpcijskim stanicama dvanaesnika. U južnoj Italiji identificiran je rijedak oblik hemokromatoze (tip 3) kod kojega postoji mutacija gena za TfR2, a klinička slika slična je hemokromatozi - tip 1. Druge oblike hemokromatoze uzrokuju mutacije gena za bjelančevine uključene u metabolizam željeza. Mutacije gena (Hamp) za hepcidin i gena (Hjv) za hemojuvelin uzrokuju juvenilnu hemokromatozu - tip 2, a hemokromatozu - tip 4 uzrokuje mutacija gena za ferroportin (33).

Osim poremećaja povezanih s proizvodnjom transferina i regulacijom uzimanja željeza, transferin je povezan i s brojnim drugim patološkim stanjima. Transferin izlučuju neke maligne

stanice, koje posjeduju transferinske receptore te djeluje kao autokrini čimbenik rasta (29, 41, 42). Uz istovremeni učinak na angiogenezu transferin potpomaže daljnji razvoj tumora (6). Transferin i željezo na neki su način povezani s oksidativnim stresom u neurodegenerativnim bolestima, kao što su Alzheimerova i Parkinsonova bolest, gdje su nađeni poremećeni omjeri koncentracija transferin/željezo u različitim dijelovima mozga (27) i bolestima dišnoga sustava (40).

Zaštitna uloga transferina sastoji se u tome da veže željezo i održava niske koncentracije iona željeza u tjelesnim tekućinama. Budući da gotovo svi organizmi trebaju željezo za umnažanje stanica, transferin na taj način djeluje bakteriostatski. Tako npr. žljezdane stanice velikih žlijezda slinovnica izlučuju slinu i laktoferin koji veže željezo. Ipak, njegov je učinak ograničen jer neke bakterije proizvode spojeve koji se s transferinom natječu za željezo ili ga čak mogu uzeti od transferina, kao npr. *Staphylococcus aureus* (11).

Može se zaključiti da transferin ima brojne značajne uloge u organizmu. Kao dio sustava transferin/transferinski receptor sudjeluje u održavanju homeostaze željeza, što je bitno za rast i razvoj normalnih stanica i njegovo bakteriostatsko djelovanje. Iz istih razloga transferin poticajno djeluje na rast malignih stanica. Iako uloga transferina tijekom embrionalnoga razvoja nije u potpunosti razjašnjena, istraživanja pokazuju da njegovo djelovanje na diferencijaciju embrionalnih stanica ne mora biti povezano s dopremanjem željeza. Poremećaji u funkcioniranju toga sustava dovode do bolesti koje su povezane s nepravilnostima proizvodnje transferina i transferinskih receptora ili regulacije željeza u organizmu.

LITERATURA

- 1) Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33:940-59.
- 2) Anapliotou ML, Goulandris N, Douvara R. Seminal fibronectin-like antigen and transferrin concentrations in infertile and fertile man. *Andrologia.* 1995;27:137-42.
- 3) Baker HM, Anderson BF, Baker EN. Dealing with iron: common structural principles in proteins that transport iron and heme. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:3579-83.
- 4) Beard P, Offord E, Paduwat N, Bruggmann H. SV40 activates transcription from the transferrin receptor promoter by inducing a factor which binds to the CRE/AP-1 recognition sequence. *Nucleic Acids Res.* 1991;19:7117-23.
- 5) Belovari T, Stević N, Gajović S, Kostović-Knežević LJ. Differentiation and developmental potential of rat post-implantation embryo without extra-embryonic membranes cultured In Vitro or grafted In Vivo. *Anat Histol Embryol.* 2004;33:90-5.
- 6) Carlevaro MF, Albin A, Ribatti D, Gentili C, Benelli R, Cermelli S, i sur. Transferrin promotes endothelial cell migration and invasion: implication in cartilage neovascularization. *J Cell Biol.* 1997;136: 1375-84.
- 7) Casey JL, Hentze MW, Koeller DM, Caughman SW, Rouault TA, Klausner RD, i sur. Iron-responsive elements: regulatory RNA sequences that control mRNA levels and translation. *Science.* 1988;240: 924-28.
- 8) Chan LN., Gerhardt EM. Transferrin receptor gene is hyperexpressed and transcriptionally regulated in differentiating erythroid cells. *J Biol Chem.* 1992;267:8254-9.
- 9) Cheng Y, Zak O, Aisen P, Harrison SC, Walz T. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex. *Cell.* 2004;116,565-76.
- 10) Connor RJ, Menzies SL, St Martin SM, Mufson EJ. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains. *J Neurosci Res.* 1990;27:595-611.
- 11) Dale SE, Doherty-Kirby A, Lajoie G, Heinrichs DE. Role of siderophore biosynthesis in virulence of *Staphylococcus aureus*: Identification and characterization of genes involved in production of siderophore. *Infect Immun.* 2004;72: 29-37.
- 12) Deaglio S, Capobianco A, Cali A, Bellora F, Alberti F, Righi L, i sur. Structural, functional, and tissue distribution analysis of human transferrin receptor-2 by murine monoclonal antibodies and a polyclonal antiserum. *Blood.* 2002;100:3782-9.
- 13) Djeha A, Perez-Arellano JL, Hayes SL, Oria R, Simpson RJ, Raja KB, i sur. Cytokine-mediated regulation of transferrin synthesis in mouse macrophages and human T lymphocytes. *Blood.* 1995;85:1036-42.
- 14) Dunn LL, Sekyere EO, Suryo Rahmanto Y, Richardson DR. The function of melanotransferrin: a role in melanoma cell proliferation and tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2006;27:2157-69.
- 15) Ekblom P, Thesleff I, Saxen L, Miettinen A, Timpl R. Transferrin as a fetal growth factor: Acquisition of responsiveness related to embryonic induction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80:2651-5.
- 16) Enns CA, Rutledge EA, Williams AM. The transferrin receptor. *Biomembranes.* 1996;4:255-87.
- 17) Feder JN, Penny DM, Irrinki A, Lee VK, Lebron JA, Watson N, i sur. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:1472-7.
- 18) Gatter KC, Brown G, Trowbridge IS, Woolston R-E, Mason D-Y. Transferrin receptors in human tissue: their distribution and possible clinical relevance. *J Clin Pathol.* 1983;36:539-45.
- 19) Ghio AJ, Wang X, Silbajoris R, Garrick MD, Piantadosi CA, Yang F. DMT1 expression is increased in the lungs of hypotransferrinemic mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003;284:L938-44.
- 20) Hentze MW, Kuhn LC. Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:8175-82.
- 21) Hoshino T, Misaki M, Yamamoto M, Shimizu H, Ogawa Y, Toguchi H. In vitro cytotoxicities and in vivo distribution of transferrin-platinum (II) complex *J Pharm Sci.* 1995;84:216-21.
- 22) Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev.* 1987;67:520-82.
- 23) Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T, Uchida E, Hayakawa T. Commitment of neutrophilic differentiation and proliferation of HL-60 cells coincides with expression of transferrin receptor. *J Biol Chem.* 1999;274:25471-80.
- 24) Kawabata H, Yang S, Hiramata T, Vuong PT, Kawano S, Gombart AF, i sur. Molecular cloning of transferrin receptor 2- a new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem.* 1999;274:20826-32.
- 25) Kawano Y, Narahara H, Miyamura K, Mifune K, Miyakawa I. Inhibitory effect of transferrin and progesterone production in the granulosa cell of humans in vivo and porcine granulosa cell in vitro. *Gynecol Obstet invest.* 1995;40:1-4.
- 26) Lee PL, Halloran C, Trevino R, Felitti V, Beutler E. Human transferrin G277S mutation: a risk factor for iron deficiency anaemia. *Br J Haematol.* 2001;115:329-33.
- 27) Mainous AG, Eschenbach SL, Wells BJ, Everett CJ, Gill JM. Cholesterol, transferrin saturation, and the development of dementia and Alzheimer's disease: Results from an 18-year population-based cohort. *Fam Med.* 2005;37 :36-42.
- 28) Moos T, Morgan EH. Transferrin and transferrin receptor function in brain barrier systems. *Cell Mol Neurobiol.* 2000; 20: 77-95.
- 29) Morrone G, Corbo L, Turco MC, Pizzano R, De Felice M, Bridges S, i sur. Transferrin-like autocrine growth factor, derived from T-lymphoma cells, that inhibits normal T-cell proliferation. *Cancer Res.* 1988;48:3425-9.
- 30) Newton HB. Advances in strategies to improve drug delivery to brain tumors. *Expert Rev Neurother.* 2006;6:1495-509.
- 31) Park I, Schaeffer E, Sidoli A, Baralle FE, Cohen GN, Zakin MM. Organization of the human transferrin gene: Direct evidence that it originated by gene duplication. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82: 3149-53.
- 32) Partanen AM, Thesleff I. Growth factors and tooth development. *Int J Dev Biol.* 1989;33:165-72.
- 33) Robson KJ, Lehmann DJ, Wilmhurst VLC, Livesey KJ, Combrick M, Merryweather-Clarke AT, i sur. Synergy between the C2 allele of transferrin and the C282Y allele of the hemochromatosis gene (HFE) as risk factors for developing Alzheimer's disease. *J Med Genet.* 2004;41:261-65.
- 34) Schwick H. Therapy of atransferrinemia with transferrin. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1977;16:73.

- 35) Sipe DM, Murphy RM. Binding to cellular receptors results in increased iron release from transferrin at mildly acidic pH. *J Biol Chem.* 1991;266:8002-7.
- 36) Skinner MK, Schlitz SM, Anthony CT. Regulation of Sertoli cell differentiated function: testicular transferrin and androgen-binding protein. *Endocrinology.* 1989;124:3015-24.
- 37) Sow A, Lamant M, Bonny J-M, Larvaron P, Piaud O, Lécureuil C, i sur. Oligodendrocyte differentiation is increased in transferrin transgenic mice. *J Neurosci Res.* 2006;83:403-14.
- 38) Suzuki M, Fujimoto Y, Suzuki Y, Hosoki Y, Saito H, Nakayama K, i sur. Induction of transferrin receptor by ethanol in rat primary hepatocyte culture. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004; 28(Suppl 8): 98-105.
- 39) Škreb N, Bulić-Jakuš F, Crnek V, Stipić J, Vlahović M. Differentiation and growth of rat egg-cylinders cultured in vitro in a serum-free medium. *Int J Dev Biol.* 1993;37:151-4.
- 40) Turi JL, Yang F, Garrick MD, Piantadosi CA, Ghio AJ. The iron cycle and oxidative stress in the lung. *Free Radic Biol Med.* 2004;36:850-7.
- 41) Vostrejs M, Moran PL, Seligman, PA. Transferrin synthesis by small cell lung cancer cells acts as an autocrine regulator of cellular proliferation. *J Clin Invest.* 1988;82:331-9.
- 42) Vyhlidal C, Li X, Safe S. Estrogen regulation of transferrin gene expression in MCF-7 human breast cancer cells. *J Mol Endocrinol.* 2002;29:305-17.
- 43) White S, Taetle R, Seligman PA, Rutheford M, Trowbridge IS. Combinations of anti-transferrin receptor monoclonal antibodies inhibit human tumor cell growth in vitro and in vivo: evidence for synergistic antiproliferative effects. *Cancer Res.* 1990;50:6295-301.
- 44) Zak, O., Aisen, P. Iron release from transferrin, its C-lobe, and their complexes with transferrin receptor: presence of N-lobe accelerates release from C-lobe at endosomal pH. *Biochemistry.* 2003;42:12330-4.
- 45) Zakin MM. Regulation of transferrin gene expression. *FASEB J.* 1992;6:3253-8.

TRANSFERRIN IN HEALTH AND DISEASE

Tatjana Belovari¹, Aleksandar Kibel², Ljiljana Kostović-Knežević^{1,3}

¹Institute of Histology and Embryology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine

²student of J. J. Strossmayer University Osijek, Faculty of Medicine

³Institute of Histology and Embryology, University of Zagreb, Faculty of Medicine

ABSTRACT

Transferrin is an iron-binding glycoprotein, secreted by different cells in the body, important in the regulation of iron metabolism and homeostasis, and functioning as a growth factor - both in embryonic development, as well as in tumor growth. It could also be used for drug-delivery to certain cells. By interaction with transferrin receptors, and subsequent endocytosis, transferrin is entering cells. After releasing iron, the complex recycles back to the surface. The transferrin/transferrin receptor system is also connected with some disorders, including atransferrinemia, hypotransferrinemia, hereditary hemochromatosis, and probably even neurodegenerative diseases.

Key words: transferrin, transferrin receptor, iron, growth factor