

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino†

Hierro: desde la homeostasis a la muerte por ferroptosis

▶ Alberto Jorge Lazarowski^{1a*}, Arturo Alberto Vitale^{2b}, Jerónimo Andrés Auzmendi^{3c}, Alicia Beatriz Pomilio^{4b}

¹ Bioquímico, Dr. en Bioquímica. (ORCID ID 0000-0001-8979-7631).

² Químico, Dr. en Química. (ORCID ID 0000-0003-4276-2209).

³ Biólogo, Dr. en Biología. (ORCID ID 0000-0001-7973-8486).

⁴ Química, Dra. en Química. (ORCID ID 0000-0002-4913-2181).

^a Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Universidad de Buenos Aires, Córdoba 2351, C1120AAF Buenos Aires, Argentina.

^b Departamento de Bioquímica Clínica, Área Hematología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Av. Córdoba 2351, C1120AAF Buenos Aires, Argentina.

^c CONICET - Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Universidad de Buenos Aires, Córdoba 2351, C1120AAF Buenos Aires, Argentina.

* Autor para correspondencia.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

El hierro (Fe) es un elemento vital para casi todos los organismos debido a su facilidad para donar y aceptar electrones. Es cofactor de muchas proteínas y enzimas necesarias para la adecuada utilización del oxígeno y la generación de energía. Su desregulación se relaciona a procesos de estrés oxidativo y muerte celular mediada por Fe(II) denominada ferroptosis. Las células de mamíferos utilizan múltiples mecanismos para garantizar la adquisición del hierro como nutriente esencial, que se encuentra oxidado [Fe(III)], y que debe ser reducido a Fe(II) para su adecuada utilización intracelular. Cada etapa de transferencia del hierro a través de las membranas biológicas exige una reconversión de su estado de oxidado a reducido y viceversa, dependiendo del paso metabólico implicado. La distorsión de dichos procesos se asocia con varias enfermedades: desde la deficiencia de hierro debida a defectos en la adquisición o distribución del metal, que causa anemia, a la sobrecarga de hierro que resulta de una absorción excesiva de hierro o en una utilización defectuosa, que causa una sobreoferta de Fe(II) en los tejidos y que lleva a un daño oxidativo y a la muerte celular. Existen múltiples mecanismos regulatorios que en conjunto aseguran el equilibrio en la homeostasis del hierro. Esta actualización describe los avances recientes en las vías reguladoras del hierro, así como en los mecanismos subyacentes al tráfico de dicho elemento desde su absorción, principalmente biodistribución y su uso intracelular, quizás el área más importante donde se define su adecuada utilización o la muerte celular por ferroptosis.

Palabras clave: Hierro; Ferritina; Estrés oxidativo; Ferroptosis; Neurodegeneración

Iron: from normal homeostasis to death by ferroptosis

Abstract

Iron (Fe) is a vital element for almost all organisms due to its ability to donate and accept electrons with relative ease. It serves as a cofactor for many proteins and enzymes necessary for the proper use of oxygen and energy generation, and its deregulation is related to the processes

of oxidative stress and iron-mediated cell death called ferroptosis. Mammalian cells use multiple mechanisms to ensure the acquisition of iron as an essential nutrient, which is normally oxidised in the form of Fe(III) and must be reduced to Fe(II) for adequate intracellular use. Each stage of iron transfer across biological membranes requires a reconversion of its state from oxidised to reduced and vice versa, depending on the metabolic step involved. Distortion of these processes is associated with various diseases, such as iron deficiency due to defects in the acquisition or distribution of the metal that causes anemia, as well as iron overload from excessive iron absorption or defective use, which results in an oversupply of Fe(II) in tissues leading to oxidative damage and cell death. There are multiple regulatory mechanisms that together ensure the balance in iron homeostasis. This update describes the recent advances in the iron regulatory pathways, as well as in the mechanisms underlying iron trafficking from its absorption, mainly biodistribution and its intracellular use, perhaps the most important area where its adequate utilisation or cell death by ferroptosis is defined.

Keywords: Iron; Ferritin; Oxidative stress; Ferroptosis; Neurodegeneration

Ferro: da homeostase normal à morte por ferroptose

Resumo

O ferro (Fe) é um elemento vital para quase todos os organismos devido à sua capacidade de doar e aceitar elétrons com relativa facilidade. O ferro serve como cofator para muitas proteínas e enzimas necessárias para o uso adequado do oxigênio e geração de energia, e a sua desregulação está relacionada a processos de estresse oxidativo e morte celular mediada por Fe(II) denominado ferroptose. As células de mamíferos utilizam múltiplos mecanismos para garantir a aquisição de ferro como nutriente essencial, que normalmente é oxidado na forma de Fe(III) e deve ser reduzido a Fe(II) para o uso intracelular adequado. Cada estágio de transferência de Fe através das membranas biológicas requer uma reconversão de seu estado de oxidado para reduzido e vice-versa, dependendo da etapa metabólica envolvida. A distorção desses processos está associada a várias doenças: desde a deficiência de ferro devido a defeitos na aquisição ou distribuição do metal que causa a anemia, até a sobrecarga de ferro resultante da absorção excessiva de ferro ou utilização defeituosa, que causa um excesso de oferta de Fe(II) nos tecidos levando ao dano oxidativo e morte celular. Existem múltiplos mecanismos regulatórios que juntos garantem o equilíbrio na homeostase do ferro. Esta atualização descreve os avanços recentes nas vias reguladoras do ferro, bem como nos mecanismos subjacentes ao tráfico deste elemento desde a sua absorção, principalmente biodistribuição e seu uso intracelular, talvez a área mais importante onde sua utilização adequada ou morte celular por ferroptose é definido.

Palavras-chave: Ferro; Ferritina; Estresse oxidativo; Ferroptose; Neurodegeneração

Introducción

La vida en la Tierra, aparte de estar basada en el carbono y el agua, está sustentada por el hierro (Fe), el cual es un elemento esencial para el funcionamiento de cada célula viva. En el organismo el hierro tiene una función clave en los procesos metabólicos, en el flujo electrónico y en la transformación de la energía.

También el hierro es el metal más abundante del Universo, incluido el planeta Tierra. Si bien en la corteza terrestre el metal más abundante es el aluminio (Al), el hierro representa un 5%. Se encuentra en el manto en baja proporción, ya que allí predomina el magnesio (Mg). Casi todo el hierro (~70%) como hierro nativo (Fe⁰) se encuentra en el núcleo terrestre, el cual también contiene níquel (Ni), y ambos metales

son los principales responsables del campo magnético terrestre.

El hierro es fundamental en el inicio del ciclo de los nutrientes, ya que fija el nitrógeno (N₂) atmosférico mediante las enzimas nitrogenasas utilizadas por las bacterias fijadoras de nitrógeno atmosférico, que por combinación con hidrógeno forman amoníaco en la forma de amonio (NH₄⁺), el cual dará origen a los aminoácidos y a todos los otros compuestos nitrogenados del organismo. Las nitrogenasas conforman un complejo catalítico que posee dos unidades proteicas diferentes:

1. Dinitrogenasa (proteína de Fe-Mo).
2. Dinitrogenasa-reductasa (proteína de Fe-S).

Ambas proteínas son sensibles al oxígeno atmosférico (O₂).

Importancia histórica y económica del hierro

Los primeros vestigios de trabajar el hierro en Europa datan del primer milenio a.C. (región siderúrgica de Siegerland en Alemania). En esa época el hierro empezó a desplazar al bronce, usado hasta entonces y se convirtió en el material más importante para la fabricación de armas e instrumentos, como puntas de lanza, jabalinas, hachas, tijeras, hoces, picos y arados (1). A través del tiempo y hasta la actualidad el hierro ha contribuido al desarrollo industrial, además de ser utilizado en el área médica.

Se enumeran algunos ejemplos:

- Uso ceremonial (ritual) durante el 2^{do} y 3^{er} milenio a.C.
- Siglos XII a X a.C., transición de armas de bronce a hierro (Edad del Hierro).
- Su uso se generalizó durante la Revolución Industrial.
- A fines del siglo XVIII y comienzos del XIX se empezó a emplear ampliamente como elemento estructural en la construcción de edificios, puentes, etc. El ejemplo más representativo de esa época es la Torre Eiffel en París, inaugurada para la Exposición Universal de 1889.
- Actualmente, el 95% en peso de la producción mundial de metal está representado por:
 - Acero (aleación con bajo porcentaje de carbono entre 0,030% y 1,075%).
 - Fundición (aleación con carbono superior al 2%).
- Los griegos le administraban hierro en forma de sales a los soldados heridos para recuperarlos de la debilidad causada por las heridas en batalla.

También se desarrollaron investigaciones especialmente desde el siglo XVIII que aportaron al mayor conocimiento de la función del hierro en el organismo humano:

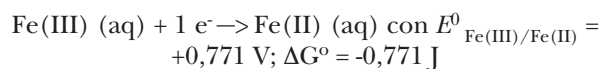
- Siglo XVIII - Menghini mostró que la sangre contenía hierro al elevar la sangre seca con un imán.
- 1825 - Se determinó que el contenido de hierro de hemoglobina era del 0,35%.
- 1832-1843 - La clorosis se definió por el bajo nivel de hierro en la sangre y el número reducido de glóbulos rojos.
- 1872 - Boussingault describió por primera vez la esencialidad nutricional del hierro.
- 1892 - Bunge describió la vulnerabilidad especial de los niños con deficiencia de hierro.
- 1928 - Mackay mostró que la anemia infantil se puede evitar mediante el uso de leche fortificada con hierro.

- 1960 - Se completaron en gran parte los estudios sobre la clínica, fisiología y nutrición del hierro.
- Desde 1990 se comenzaron a elucidar los detalles moleculares de cómo se regula el metabolismo del hierro.
- Actualmente, la deficiencia nutricional de hierro afecta aproximadamente a 3000 millones de personas en el mundo.
- El costo de fortificación con hierro de los alimentos para evitar la mencionada deficiencia no supera el valor de 1 dólar por año por persona afectada.

Propiedades químicas y bioquímicas del hierro

El hierro es un elemento de transición del bloque *d*, con número atómico 26, es decir que su configuración electrónica corresponde a: $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^2 3d^6 4s^2 = [\text{Ar}] 3d^6 4s^2$. Por lo tanto, puede formar cationes divalentes [Fe(II)] y trivalentes [Fe(III)], cada uno con la siguiente configuración electrónica: Fe(II) = [Ar] $3d^6$ y Fe(III) = [Ar] $3d^5$.

Una de las reacciones más importantes del hierro es la correspondiente a la reducción de los iones Fe(III) a iones Fe(II):



Esta reacción está favorecida pues $E^0 > 0$ y $\Delta G < 0$, por lo tanto la reacción es espontánea ($\Delta G = -nFE^0$); también se produce a nivel celular. Es decir, el hierro es uno de los pocos metales de transición en el que la reacción de reducción es más favorable que la de oxidación; esto ocurre también con el cobre [Cu(I)].

Sin embargo, hay una gran cantidad de procesos de óxido-reducción en los cuales el hierro se oxida, mientras que se reducen complejos que contienen cobre, como las enzimas conocidas como oxidasas multicobre o ferroxidasas, que tienen la capacidad de oxidar el hierro ferroso [Fe(II)] a hierro férrico [Fe(III)], que es la forma del hierro que puede ser cargada en la transferrina para su transporte. La familia de estas oxidasas multicobre comprende la ceruloplasmina circulante (representa ~90% del cobre en el plasma), la ceruloplasmina unida a la membrana basolateral con un anclaje glicosilfosfatidilinositol (GPI) conocida como ceruloplasmina GPI, así como hefaestina y zyklopen encontradas en los intestinos (también en bazo, pulmones, placenta y cerebro) (2) y la placenta respectivamente (3). Más aún, la hipoceruloplasminemia y la aceruloplasminemia producen una sobrecarga de hierro en ciertos tejidos, como hígado, cerebro y retina (4), lo que demuestra que la actividad ferroxidasa

de la ceruloplasmina es esencial para el flujo de hierro en el organismo. Además, el rol de las oxidasas multicobre en el metabolismo del hierro se confirma por la alteración de la movilización del hierro cuando hay deficiencia de cobre (5).

Este hecho de oxidación de Fe(II) por el cobre se debe a que los potenciales redox se modifican debido a la formación de complejos, favoreciendo esa oxidación del hierro que no ocurriría si se tratara de reacciones con compuestos sencillos, sin complejos.

Tal es así que la propia mitología griega consideraba que Ares, el dios de la guerra y que representaba al hierro (Marte, en la mitología romana) mantenía con Afrodita, la diosa de la belleza que representaba al cobre (Venus, de la mitología romana) un amor prohibido por Zeus. ¡Un caso “complejo”! (de lo contrario no hubiese sucedido).

En cambio, tanto los iones Fe(III) como los iones Fe(II) no pueden convertirse en Fe⁰ por tener potencial negativo: -0,44 V [Fe(II)/Fe]; -0,04 V [Fe(III)/Fe].

Esto significa que el hierro siempre se encuentra en forma iónica en los medios biológicos. Estos iones no se encuentran libres, sino formando complejos de coordinación. Es decir, el hierro está complejado, como una forma biológica de mantener controlado su estado de oxidación.

Por consiguiente, la bioquímica del hierro está controlada en gran parte por la química de coordinación o sea por la formación de complejos; el entorno químico inmediato es la primera capa o esfera de coordinación, la cual controla la actividad biológica del hierro en el almacenamiento de moléculas pequeñas, como por ejemplo, oxígeno molecular (O₂), transporte de electrones y catálisis. La primera capa de coordinación: (a) evita la hidrólisis y precipitación, (b) influye sobre el reconocimiento molecular, (c) controla el potencial redox y (d) controla la movilidad.

Es decir, que las propiedades del hierro se deben a que sus iones forman complejos que participan en las reacciones biológicas típicamente reversibles. Estos complejos son octaédricos, piramidales y planos, con números de coordinación 6, 5 y 4 respectivamente (Fig. 1 A), con una determinada constante de estabilidad ($K_{\text{estabilidad}}$) según el tipo de ligandos que posean (Tabla I). Los grupos comunes en biología que pueden actuar como ligandos del hierro son: (A) grupos funcionales de cadenas laterales de aminoácidos, como: (a) amino, (b) carboxilato, (c) imidazol, (d) fenol, (e) alcohol y (f) tiol; también: (B) EDTA, (C) citrato, (D) α -hidroxycarboxilato, (E) catecolato, (F) hidroxamato y (G) anillo tetrapirrólico como el del hemo y diversas porfirinas.

Los ligandos fuertes previenen la insolubilidad y la precipitación de los iones de hierro. La insolubilidad se debe a la hidrólisis en la que el hierro se coordina con el agua dando lugar a la formación de polímeros muy insolubles.

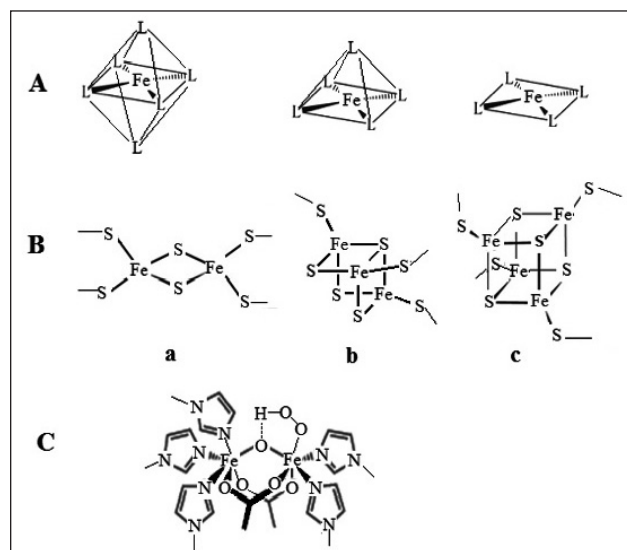


Figura 1. Complejos de coordinación del hierro.

(A) Complejos octaédricos, piramidales y planos que forman los iones Fe(II) y Fe(III) con diversos ligandos orgánicos (L). (B) Complejos con centros Fe-S en ferredoxinas: (a) 2Fe-2S; (b) 3Fe-4S y (c) 4Fe-4S. (C) Primera esfera de coordinación del centro Fe-O-Fe de hemoritina (Hr) del dominio N-terminal de la FBXL5 humana, proteína que regula la estabilidad de la proteína reguladora de hierro 2 (IRP-2: del inglés *Iron Responsive Protein 2* que es responsable del control transcripcional de la expresión de proteínas relacionadas a la homeostasis del hierro (6).

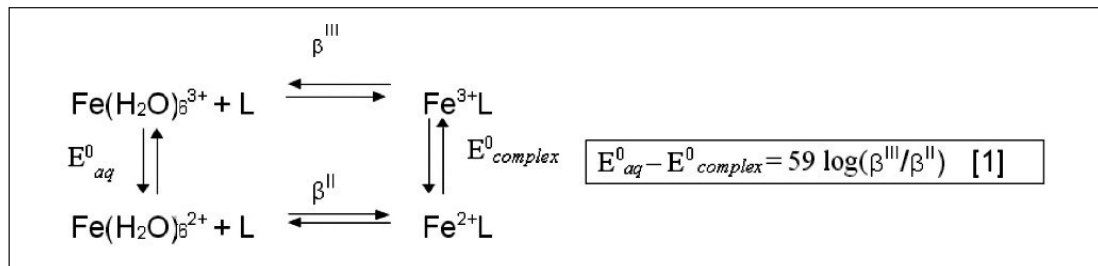
Tabla I. Constantes de estabilidad ($\log K_{\text{estabilidad}}$) de varios compuestos de coordinación de hierro

Ligando	L Fe ²⁺	L Fe ³⁺
Ácido oxálico	4,7	9,4
Pirofosfato		22,2
Ácido salicílico	6,55	16,35
Sarcosina	3,52	9,7
Serina	3,43	9,2
Ácido tartárico		7,49
Ácido cítrico	3,2	11,65
EDTA	14,3	25,7
Histamina	9,6	3,72

El mecanismo para impedir que el hierro participe en un ciclo catalítico que produzca radicales hidroxilo tóxicos y/o especies reactivas de oxígeno (ROS: *reactive oxygen species*) (por ejemplo: a través de la reacción de Fenton o ciclo de Haber-Weiss) es controlar su potencial redox por coordinación selectiva. De esta manera, el potencial redox para el hierro puede ser desplazado de la región donde podría formar parte de un ciclo redox dañino.

A partir del siguiente ciclo termoquímico puede obtenerse la ecuación (1) que relaciona el potencial redox de un complejo de hierro con la capacidad del ligando para discriminar entre Fe(III) y Fe(II), expresada por β_{III} y β_{II} (Fig. 2). Esta relación ilustra que la selectividad de un ligando para Fe(III) sobre Fe(II) aumenta con la disminución del potencial redox.

Figura 2. Potencial redox de un complejo de hierro con la capacidad del ligando para discriminar entre Fe(III) y Fe(II).



En la Tabla II se muestran, a modo de ejemplo, los potenciales redox de varios complejos de hierro.

Tabla II. Potenciales redox de complejos de hierro.

Oxidado	Reducido	E° (voltios)
NAD ⁺ + 2 H ⁺ + 2 e ⁻	NADH + H ⁺	-0,32
NADP ⁺ + 2 H ⁺ + 2 e ⁻	NADPH + H ⁺	-0,32
Ferredoxina (ox) + e ⁻	Ferredoxina (red)	-0,43
Citocromo b ₂ : Fe ³⁺ + e ⁻	Citocromo b ₂ : Fe ²⁺	+0,12
Citocromo c ₁ : Fe ³⁺ + e ⁻	Citocromo c ₁ : Fe ²⁺	+0,22
Citocromo c: Fe ³⁺ + e ⁻	Citocromo c: Fe ²⁺	+0,25
Citocromo a: Fe ³⁺ + e ⁻	Citocromo a: Fe ²⁺	+0,29
Citocromo a ₃ : Fe ³⁺ + e ⁻	Citocromo a ₃ : Fe ²⁺	+0,35
Citocromo f: Fe ³⁺ + e ⁻	Citocromo f: Fe ²⁺	+0,37
Fe ³⁺ + e ⁻	Fe ²⁺	+0,77
1/2 O ₂ + 2H ⁺ + 2 e ⁻	H ₂ O	+0,82

Complejos de hierro en el organismo

Los complejos de coordinación, o directamente complejos, que forma el hierro en el organismo, se suelen categorizar en cuatro clases principales (Fig. 3):

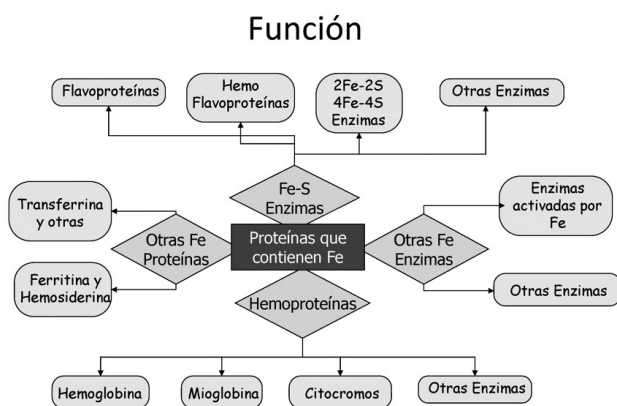


Figura 3. Complejos de hierro en el organismo.

a) **Hemoproteínas que contienen hierro** como: hemoglobina (65%), mioglobina (10%) y en-

zimas (prolilhidroxilasas, catalasas, peroxidasa y citocromos) (5%), que son importantes como sensores y transportadores de oxígeno, o para el transporte de electrones respectivamente.

- b) **Enzimas de hierro-azufre:** (flavoproteínas, hemo-flavoproteínas) que participan en el metabolismo energético.
- c) **Proteínas de almacenamiento (20%) y transporte de hierro (0,1%),** como: ferritina (Ft) y hemosiderina, transferrina, lactoferrina, las cuales actúan en la absorción, el transporte y el almacenamiento de hierro.
- d) **Otras enzimas** con hierro no hemínico y azufre (Fe-S) que contienen centros redox; con un ion hierro, se denominan **rubredoxinas** y con dos o cuatro iones hierro son las denominadas **ferredoxinas** (7). Las ferredoxinas son proteínas solubles, intracelulares, con bajo potencial redox, que intervienen en el transporte de electrones en varias rutas metabólicas, tanto en bacterias como en plantas, algas y animales, así como en la cadena respiratoria.

Se pueden categorizar en tres tipos: Tipo [2Fe-2S], Tipo [4Fe-4S] y Tipo [3Fe-4S] (Fig. 1 Ba, Bb y Bc respectivamente).

Ejemplos de ferredoxinas (oxidorreductasas) son la metilentetrahidrofolato reductasa que cataliza la reacción química de 5-metiltetrahidrofolato a 5,10-metilentetrahidrofolato y la ferredoxina-nitrato reductasa que cataliza la oxidación de nitrito a nitrato (7).

Además, existe el llamado *pool* de hierro lábil (LIP: *labile iron pool*) o también denominado “hierro libre” (~1µM), que en realidad no es hierro libre *sensu stricto*, sino que son complejos de baja afinidad, ya que en el citoplasma el ion Fe(II) se encuentra en un estado soluble y quelatable. Así, forma complejos con péptidos, carboxilatos y fosfatos; también está hidratado. En estos complejos el hierro puede causar daños por generar ROS. Para evitar ese tipo de daño, toda forma de vida que utiliza hierro lo une a proteínas. Por ejemplo, el hierro almacenado dentro de la Ft alcanza una concentración de 0,7-3,6 mM.

Rol del hierro en el organismo

- Hematopoyesis.
- Presente en los complejos de la superfamilia de citocromo P₄₅₀ y catalasa, que metabolizan fármacos y degradan peróxido de hidrógeno.
- Conversión de azúcar sanguíneo en energía.
- Producción de enzimas, nuevas células, aminoácidos, hormonas y neurotransmisores.
- Desarrollo del sistema nervioso central (SNC), el sistema autónomo, el sistema endocrino y el sistema cardiovascular.
- En el desarrollo del cerebro, el hierro interviene en la mielinización de la sustancia blanca y el desarrollo y funcionamiento de los diferentes sistemas de neurotransmisores, como sistemas de dopamina, norepinefrina y serotonina.
- Funcionamiento apropiado del sistema inmune.
- Regulación de la temperatura.
- Desarrollo cognitivo.
- Intervención en el aumento del rendimiento físico.

Regulación del metabolismo del hierro sistémico

Hay cuatro tipos de células que tienen funciones específicas en el metabolismo del hierro: (1) enterocitos

duodenales, (2) hepatocitos, (3) eritrocitos y (4) macrófagos del sistema reticuloendotelial (SRE), ahora llamado sistema mononuclear fagocítico (SMF) (Fig. 4) (8) (9). El SMF incluye todas las células derivadas de los precursores monocíticos de la médula ósea (monoblasto y promonocito), los monocitos de la sangre periférica y los macrófagos o histiocitos de los distintos órganos y tejidos (9).

Las etapas relevantes en el metabolismo del hierro son: 1) Absorción. 2) Transporte por sangre. 3) Captación celular y utilización. 4) Almacenamiento. 5) Reciclaje.

En la primera etapa se produce la absorción del hierro. En adultos aproximadamente el 95% del hierro proviene de la destrucción de los propios hematíes y sólo un 5% de la dieta (hemínico y no hemínico) que se absorbe en el duodeno y yeyuno proximal. El hierro hemínico es de origen animal (carne roja, vísceras y yema de huevo) y se absorbe en un 20 a 30%. El hierro no hemínico es del reino vegetal (leguminosas, hortalizas de hojas verdes, salvado de trigo, frutos secos) y es absorbido entre un 3 y un 8%. Para mejorar la absorción de hierro no hemínico es bueno consumir conjuntamente alimentos que contengan vitamina C.

Se observa una menor absorción del hierro de la dieta por exceso de calcio, zinc o manganeso. Asimismo, los oxalatos, lácteos, tanatos (té, café) o fitatos (cereales) impiden la absorción, debido a que tanto el ácido tánico como el ácido fítico forman complejos irreversibles con el hierro. En cambio, las sustancias reductoras favorecen la absorción, como el ácido ascórbico, lacta-

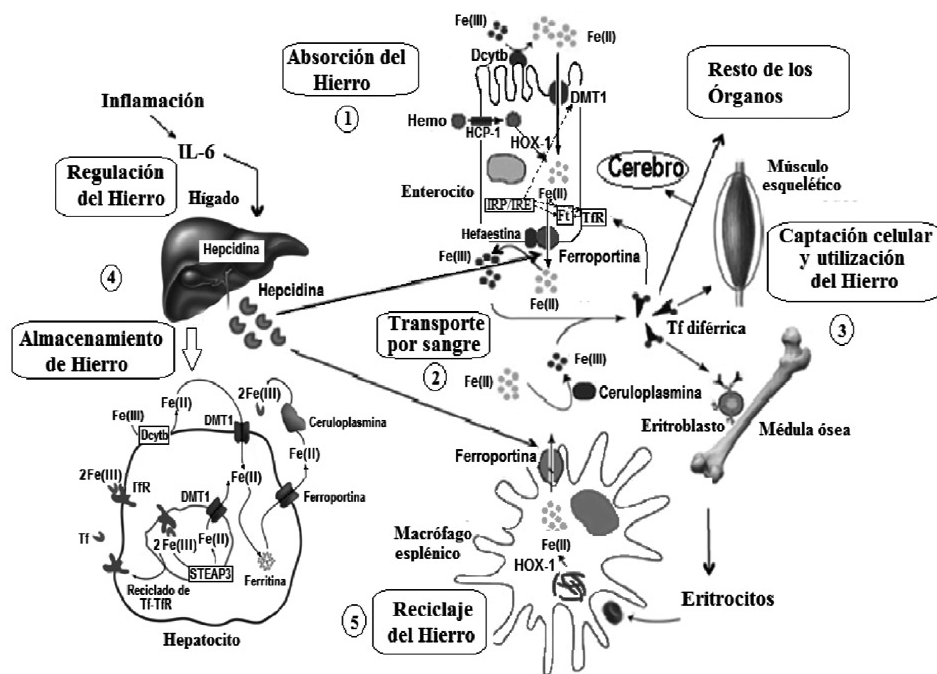


Figura 4. Regulación del metabolismo del hierro sistémico.

DMT1: transportador de metales divalentes-1 (Nramp-2); Dcytb: citocromo b duodenal (ferrirreductasa); ferroportina (IREG1); Ft: ferritina; HCP1 (SLC46A1); HOX-1: hemo-oxigenasa-1; HRG1: *heme response gene-1*; IRE: elementos de respuesta al hierro; IRP: proteínas reguladoras del hierro; TfR: receptor de transferrina.

to, piruvato, succinato y sorbitol, fundamentalmente debido a la constante de estabilidad (K_{estab}) de sus complejos con el hierro que los hace reversibles.

El hierro no hemínico [Fe(III)] se reduce a Fe(II) en el borde apical de los enterocitos duodenales por la acción de ferrirreductasas, principalmente citocromo *b* duodenal (Dcytb) (10). Una vez reducido el Fe(III) a Fe(II) en el ribete en cepillo intestinal, el transportador de metales divalentes 1 (DMT1; Nramp-2) (11), se encarga de incorporar el Fe (II) al citosol del enterocito. DMT1 es una proteína codificada por el gen *SLC11A2* en los seres humanos. En cambio, el hierro hemínico puede ser absorbido con alta eficiencia y especificidad, por la hemoproteína transportadora 1 (HCP1: del inglés *heme carrier protein*). Esta gran diferencia de eficiencia de absorción, comparada con el sistema Dcytb/DMT1, es la base de la alta tasa de deficiencias nutricionales de hierro antes mencionada, que caracteriza a las poblaciones con escaso acceso a las carnes rojas.

Una vez ingresado en el enterocito el hemo es degradado por la acción de la hemo-oxigenasa-1 (HOX-1) generando Fe(II), que se sumará al *pool* lábil de Fe(II) aportado por Dcytb/DMT1 y, a su vez, liberando biliverdina y monóxido de carbono. Los iones Fe(II) liberados en exceso se pueden almacenar dentro de la ferritina (Ft) siempre que la isoferritina H los convierta en Fe(III). Una cuota fisiológica del Fe(II) disponible en el *pool* lábil será transferida hacia la circulación por la ferroportina (FPT) (también llamada IREG1), acorde a la demanda de los diferentes sistemas que lo requieran, principalmente el eritropoyético. Para que este transporte hacia la sangre sea factible, el Fe(II) nuevamente debe ser convertido a Fe(III) para ser unido y transportado a todos los tejidos por la transferrina (Tf). Dicha reoxidación a Fe(III) es mediada por la ferroxidasa hefaestina (una proteína multicobre, de la familia de la ceruloplasmina y acoplada a la FPT).

Transporte de hierro en el plasma

El hierro transportado por el plasma está unido a la transferrina humana (hTf; PM~70-95 kD; 204-360 mg/dL), que tiene una vida media de 8 a 10 días y es sintetizada principalmente en el hígado y también por el SMF. La Tf está codificada por el gen TF que se encuentra en la banda cromosómica 3q21 (12). La síntesis de Tf es inducida por la deficiencia de hierro y por la hipoxia, pero también es una proteína de respuesta negativa en fase aguda, ya que se observa que disminuye en procesos inflamatorios, cáncer y ciertas enfermedades crónicas (coincidiendo con un bloqueo en la utilización del hierro y aumento de los depósitos en dichos procesos). Por otra parte, un alto nivel de Tf puede indicar una anemia por deficiencia de hierro. La atranferrinemia (deficiencia de Tf) está asociada con anemia hipocró-

mica microcítica, con aumento de los depósitos hepáticos de hierro (13).

La Tf es una glicoproteína plasmática extracelular formada por una cadena polipeptídica con 679 aminoácidos, con dos sitios activos de unión para Fe(III) y dos cadenas de hidratos de carbono. La cadena polipeptídica posee alfa-hélices y láminas beta (*beta sheets*) que forman dos dominios. Las secuencias N- y C-terminales están representadas por lóbulos globulares y entre los dos lóbulos hay un sitio de unión al hierro. Los aminoácidos de Tf que se unen a Fe(III) son idénticos para ambos lóbulos: 2 tirosinas, 1 histidina y 1 ácido aspártico, y para que Fe(III) se una se necesita un anión, como carbonato (CO_3^{2-}). La Tf unida a 2 iones Fe (III) (diférrica) se denomina holotransferrina y tiene mayor afinidad por el receptor que la transferrina monoférrica.

La Tf disminuye la toxicidad de los iones Fe(III); varios metales se pueden unir a Tf, pero la afinidad de Tf por Fe(III) es muy alta ($K_{\text{afinidad}}=10^{20} \text{ M}^{-1}$ a pH 7,4) pero disminuye al descender el pH por debajo de 7. No se debe usar sangre con EDTA para medir hierro porque saca el hierro del complejo Fe-Tf, ya que $\log K (\text{Fe-EDTA})=25$ vs. $\log K (\text{Fe-Tf})=20$.

Captación celular y utilización

El hierro circulante unido a Tf [complejo 2(Fe(III)-Tf)] ingresa a las células mediante una interacción con el receptor de transferrina (TfR) homodimérico que se encuentra en la superficie celular y el complejo Fe(III)-Tf-TfR se internaliza en los endosomas. La internalización de estos complejos se inicia luego de la fosforilación del TfR por PKC. Los complejos 2Fe-Tf-TfR son transportados a la célula por endocitosis mediante la invaginación de vesículas recubiertas de clatrina. El pH menor de la vesícula (pH ~ 5,5) (naturaleza ácida de los endosomas) hace que el hierro se disocie de Tf. El Fe(III) liberado se reduce a Fe(II) mediante Steap3 y se transporta mediante DMT1 al *pool* de hierro lábil (LIP) en el citoplasma, donde es almacenado en la Ft o es importado dentro de las mitocondrias mediante mitoferrina. TfR es luego reciclado a la superficie celular, listo para otra ronda de captación de hierro; así queda libre el hierro intracelular que se dirige a las mitocondrias, posiblemente ayudado por intermediarios intracelulares y allí es utilizado en la síntesis de la hemoglobina.

El hierro no unido a Tf (NTBI: del inglés *non-transferrin bound iron*) aparece principalmente durante los estados de sobrecarga de hierro [como Fe(III)], se reduce primero a Fe(II) mediante una ferrirreductasa y luego es transportado a la célula, ya sea por DMT1, Zip14 o por canales de Ca(II) dependientes de voltaje tipo L (LVDCs). La absorción de sideróforos de hierro está mediada por lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL). Gran parte del hierro asimila-

do por las células está destinado a las mitocondrias, el sitio de la biogénesis del hemo y del *cluster* Fe-S. Las mitocondrias captan hierro a través de mitoferrina, una proteína de transmembrana que reside en la membrana mitocondrial interna. La homeostasis del hierro mitocondrial requiere frataxina, una proteína chaperona de hierro involucrada en la biogénesis de *clusters* de Fe-S y del ensamblaje de hemo. La deficiencia de frataxina es la causa de la ataxia de Friedrich, con degeneración de las células de Purkinje (14). El hierro es exportado desde la mitocondria en forma de *clusters* de Fe-S o hemo. La exportación de *clusters* de Fe-S implica la actividad del transportador ABCB7. Mutaciones en el gen *ABCB7* del transportador generan una rara enfermedad hereditaria similar ligada al cromosoma X (XLSA/A), caracterizada por ataxia y un cuadro de anemia sideroblástica (15). Las células exportan hierro a través de ferroportina ubicada en la membrana plasmática.

Almacenamiento del hierro

El hierro es muy tóxico, por eso es esencial almacenarlo y liberarlo de manera controlada. Las células han resuelto el problema de almacenamiento de hierro mediante las ferritinas, familia de proteínas intracelulares que secuestran hierro en el *core* o núcleo de una cápsula esférica de proteína, como un mineral hidratado de óxido férrico-fosfato $[\text{FeO}(\text{OH})]_8[\text{FeO}(\text{H}_2\text{PO}_4)]$, similar en estructura al mineral ferrihidrita, que está unido covalentemente en el interior de la pared de la proteína, a las cadenas laterales de carboxilato (Fig. 5). Puede almacenar en su interior hasta 4500 iones de hierro, concentración equivalente a 0,25 M de hierro dentro de la proteína.

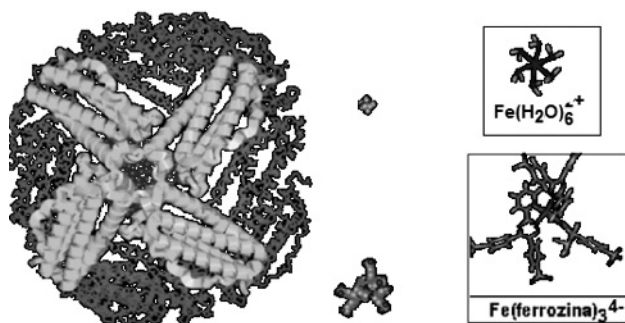


Figura 5. Tamaño de la ferritina humana. Comparación con el complejo hidratado de Fe(II) y la $\text{Fe}(\text{ferrozina})_3^{4-}$ (desde la parte superior derecha).

Esta familia de ferritinas suele mencionarse en singular, como simplemente ferritina (474 kDa). Presente en el SMF, aumenta ante el exceso de iones Fe(III). Se la describe como una proteína enorme con 24 subuni-

dades (o cadenas peptídicas) plegadas en elipsoides que conforman la cápsula o cáscara esférica. Cada subunidad es una molécula individual que se une a sus subunidades vecinas por interacciones no covalentes. La esfera hueca es de $\sim 80 \text{ \AA}$ de diámetro, con paredes de $\sim 10 \text{ \AA}$ de espesor. La Ft tiene dos tipos de canales que se encuentran en la pared de la proteína en la intersección de las subunidades. Cuatro subunidades forman las paredes de un canal de cuatro pliegos. Los canales de tres pliegos se producen en la intersección de tres subunidades.

Hasta hace poco se pensaba que todos los núcleos de Ft eran microcristalinos e idénticos. Los diferentes núcleos de Ft se han estudiado mediante espectroscopía de absorción de rayos X, espectroscopía Mössbauer y microscopía electrónica de alta resolución y se ha encontrado una serie de variaciones en el grado de ordenamiento estructural y magnético y en el nivel de hidratación (16).

Los iones Fe(II) ingresan a la Ft a través de los poros específicos presentes externamente en la cápsula de la misma; ya en el interior de la Ft, Fe(II) es oxidado a Fe(III), en un proceso mediado por O_2 /ceruloplasmina (que contiene cobre). La actividad ferroxidasa es exclusiva de la subunidad H de la Ft. Finalmente, el Fe(III) forma parte del núcleo de cristalización en el interior de la Ft. Cada una de las cadenas (subunidades H y L) de Ft, cumplen una función cooperativa durante este proceso de incorporación del hierro. La cadena L tiene mayor capacidad promotora en la formación de los núcleos de cristalización que la cadena H, mientras la cadena H posee mayor capacidad que la cadena L para inducir la oxidación del Fe(II) mediada por la presencia de O_2 /ceruloplasmina. Cuando se requiere liberar hierro desde los depósitos, el Fe(III) es reducido a Fe(II) en el interior de la Ft, para posteriormente ser liberado a través de los poros de la misma. En este proceso de reducción intervienen como mediadores, el ácido ascórbico y el mononucleótido de flavina reducido.

Los complejos de ferritina se encuentran en todas las células, pero son más comunes en la médula ósea, hígado y bazo. Normalmente el hierro se almacena principalmente en el hígado (hepatocitos), como ferritina o hemosiderina. La ferritina del hígado es la fuente fisiológica primaria de hierro de reserva del cuerpo. El hierro unido a transferrina (Fe-Tf) es tomado de la sangre por los hepatocitos, debido a la unión de la holo-Tf al receptor de transferrina (TfR). El hierro libre circulante llamado hierro no unido a transferrina (NTBI), que es sumamente escaso y excepcional, también puede ser absorbido por los hepatocitos mediante DMT1. La lipoperoxidación mediada por ROS, el hierro "libre" y la ferritinofagia son parte de un proceso conocido como ferroptosis.

La Ft también existe en el plasma, en bajas concentraciones en comparación a su concentración tisular,

pero en condiciones normales estas concentraciones se correlacionan con los depósitos intracelulares. También hay depósitos amorfos o granulares (cristalinos) intracelulares de hemosiderina, que no circulan por la sangre. El hierro dentro de los depósitos de hemosiderina no está disponible para ser suministrado a requerimiento. La hemosiderina es un conjunto de compuestos de almacenamiento intracelular de hierro que se forma por la descomposición de la hemoglobina de los glóbulos rojos, o por una ruta metabólica anormal de la Ft, produciendo esencialmente óxido férrico coloidal. La hemosiderina se encuentra generalmente en los macrófagos y es especialmente abundante luego de una hemorragia, lo que sugiere que su formación puede estar relacionada con la fagocitosis de los glóbulos rojos y la hemoglobina. Su naturaleza molecular es variable, si bien se sabe que está compuesta por una mezcla de Ft, Ft desnaturalizada y otros materiales como lisosomas parcialmente digeridos (17) (18). Muchas de las partículas densas presentes en los gránulos de hemosiderina tienen la estructura característica de las micelas de hidróxido de hierro de la ferritina molecular. En algunos depósitos de hemosiderina estas partículas forman redes similares a las de ferritina cristalina. Esa disposición ordenada se encontró en las organelas citoplasmáticas, las que se denominaron “siderosomas” y pueden derivar de las mitocondrias. Los gránulos de hemosiderina en células parenquimatosas y reticuloendoteliales hepáticas humanas dieron resultados similares, como se demostrara por microscopía electrónica en ratas con hemosiderosis inducida (18). Así se confirmó que la ferritina es un componente de la hemosiderina y que algunos de los llamados gránulos de hemosiderina son cristales de Ft (17) (18).

El valor de hemoglobina (Hb) en sangre indica cuánto hierro hay disponible en forma de Hb para transportar oxígeno a las células. En cambio, el valor de la ferritina sérica (FS) se usa para medir el hierro de depósito. Se ha determinado satisfactoriamente el hierro de Ft y hemosiderina en pacientes con reservas normales de hierro y con sobrecarga de hierro mediante la cinética de la FS (19). Niveles bajos de FS son indicadores indiscutibles de deficiencia de hierro de depósitos (20) (21). La anemia ferropénica es la manifestación clínica primaria de esta deficiencia.

Regulación de la absorción, el almacenamiento y la exportación del hierro

En los enterocitos, la absorción, el almacenamiento y la exportación de hierro están críticamente regulados por varias proteínas del metabolismo del hierro, como la hepcidina. Su síntesis y secreción por los hepatocitos depende de los niveles de hierro en el organismo y de la existencia de procesos inflamatorios, estrés del sistema mononuclear fagocítico (SMF), eritropoyesis e hipoxia (22).

La hepcidina (*HAMP*) es un polipéptido de bajo PM que pertenece a la familia de las defensinas, y es un regulador negativo que bloquea la función exportadora de la ferroportina, que se encuentra en la membrana de las células exportadoras de hierro, como los enterocitos duodenales, los hepatocitos y los macrófagos del SMF (Fig. 4).

Control traduccional del hierro celular

A pesar de cierto control a nivel transcripcional, la regulación de los niveles celulares de hierro es controlada en última instancia a nivel traduccional por proteínas reguladoras del hierro (IRP: del inglés *iron regulatory proteins*) como son IRP1 e IRP2, especialmente. Cuando los niveles de hierro son bajos estas proteínas son capaces de enlazar elementos respondedores al hierro (IRE: del inglés *iron-responsive element*). Los IRE son estructuras de tallo-bucle en las regiones sin traducir (UTR: del inglés *untranslated region*) de ARNm.

La ferritina y la ferroportina contienen un IRE en sus 5'-UTR, de modo que bajo deficiencia de hierro su traducción es reprimida por IRP2 (*iron regulatory protein 2*), evitando la innecesaria síntesis de proteínas de almacenamiento y la perjudicial exportación de hierro. Por el contrario, TFR1 y algunas variantes de DMT1 contienen 3'-UTR IRE donde se une IRP2 y ante la deficiencia de hierro y estabilizan el ARNm, lo que garantiza la síntesis de transferrina y de las proteínas importadoras del hierro.

FBXL5 es una subunidad de un complejo de ubiquitina-ligasa E3 que media la estabilidad de IRP2, que es la proteína reguladora de hierro 2, importante regulador postranscripcional de varios genes del metabolismo del hierro (8). La estabilidad de FBXL5 está regulada de una manera respondedora al hierro y al oxígeno, dependiendo de la presencia de su dominio N-terminal (Fig. 1 C).

IRP2 controla la traducción, o bien, la estabilidad de sus blancos de ARNm, por unión a estructuras de horquilla (*hairspin*) de ARN, conocidas como elementos responsivos al hierro IREs; IRP2 se acumula con deficiencia de hierro u oxígeno, pero es poliubiquitinada y degradada por el proteasoma cuando son abundantes.

Alteraciones en el metabolismo del hierro

Las alteraciones en el metabolismo del hierro conducen a trastornos por deficiencia o por acumulación del hierro y a la ferroptosis (Fig. 6). Estos efectos influyen en los diversos órganos y el sistema nervioso central (SNC) es uno de los más afectados. La importancia de la cadena H

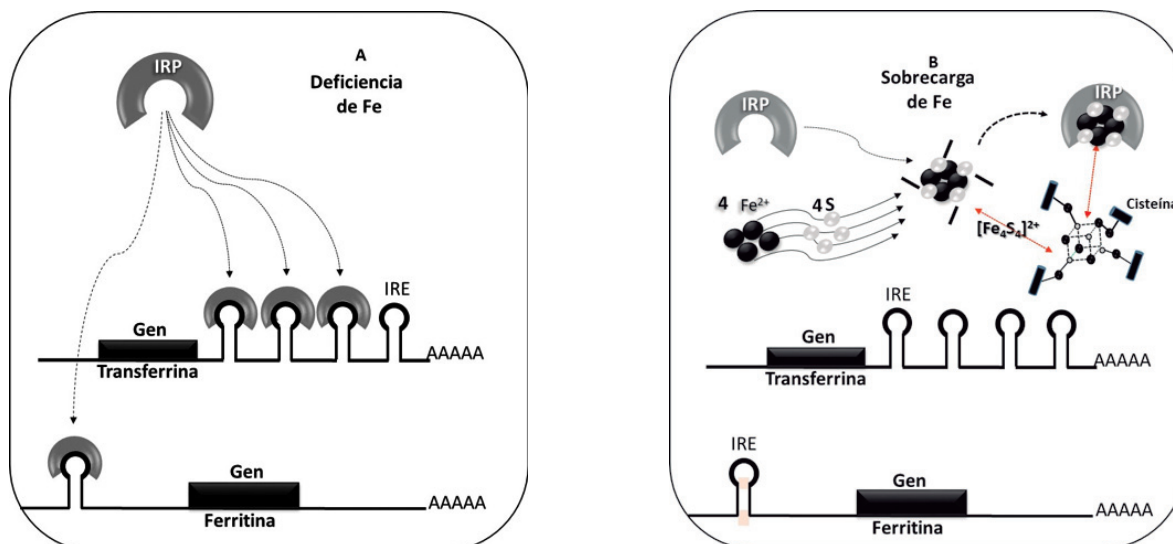


Figura 6. A. Durante la deficiencia de hierro, las proteínas reguladoras del hierro (IRP) se depositarán sobre los elementos responsivos al hierro (IRE) del ARNm de cada proteína relacionada al metabolismo del hierro. El mensajero de la Ft quedará inhibido mientras que el de la transferrina (Tf) se estabilizará y se podrán obtener muchas copias. Como resultado se tendrá: a- Tf altas con bajo porcentaje de saturación. b- Ft bajas (las IRP también tienen actividad aconitasa, convierten el citrato en isocitrato y favorecen la incorporación del hierro al citoplasma). B. Durante la sobrecarga de hierro, las IRP se unirán con los clusters de Fe-S libres en el citosol para formar el complejo IRP- $[Fe_4S_4]^{2+}$. Las IRP no se depositan en los IRE y así se desreprime la síntesis de Ft y se degrada el mensajero de Tf. Como resultado se tendrá: a- Tf bajas con alto porcentaje de saturación. b- Ft altas.

de la Ft humana como transportador a través de la barrera hematoencefálica (BHE) es sólo un ejemplo del nuevo papel revelado para una proteína de almacenamiento “antigua”, que explica algunas observaciones controvertidas sobre la presencia de hierro en el cerebro (23).

La importancia del hierro para la función cerebral se refleja en la presencia de receptores para Tf (TfRs) en las células endoteliales de los capilares cerebrales (24). El transporte de hierro a través de la BHE sugiere un mecanismo que implica el desprendimiento de hierro de la Tf dentro de las células de la BHE, seguido por el reciclaje de la apotransferrina al plasma sanguíneo y la liberación de hierro como hierro “no unido a la Tf” (NTBI) en el intersticio cerebral, desde donde el hierro es absorbido por las neuronas y las células gliales.

Otra hipótesis afirma que el complejo 2Fe-Tf se transporta al cerebro mediante transcitosis a través de la BHE. Esto incluye la “homeostasis cerebral del hierro”, que consiste en mantener concentraciones constantes de hierro dentro del cerebro mediante la regulación de su transporte a través de las barreras cerebrales, la captación celular del hierro por las neuronas y la glía, y su exportación del cerebro a la sangre (24).

Se llegó a la conclusión que el principal transporte de hierro a través de la BHE ocurre por endocitosis mediada por TfRs que contienen hierro, a través de las células endoteliales capilares, seguida por el reciclaje de Tf a la sangre y por el transporte del NTBI dentro del cerebro.

En las neuronas ocurren las etapas de regulación y metabolismo de hierro, que se han mencionado para otras células, con la diferencia de la intervención de la llamada Ft mitocondrial (FtMt) que es un homopolímero de 24 subunidades, con alto grado de homología de secuencia con la cadena H de la Ft humana. Tiene dos centros de hierro de ferroxidasa, con actividad de ferroxidación y mineralización más lentas, debido a Ser¹⁴⁴. FtMt se expresa en los testículos y en el cerebro, lo que sugiere su rol tisular. En la enfermedad de Alzheimer, la sobreexpresión del gen *FtMt* atenúa la neurotoxicidad inducida por β -amiloides. Además, previene el daño celular dopaminérgico inducido por 6-hidroxidopamina en la enfermedad de Parkinson.

La desregulación de la homeostasis neuronal del hierro resulta ser un efecto unificador alternativo de las mutaciones que causan la enfermedad de Alzheimer familiar (25). Asimismo, la alteración de la bioquímica del hierro y de los procesos redox es importante para desbloquear estrategias terapéuticas en la enfermedad de Parkinson (26).

Deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro en la vida temprana provoca riesgo de trastornos psiquiátricos en la infancia y la adolescencia: trastornos del estado de ánimo, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastornos del desarrollo (27)

(28). Es decir, afecta al desarrollo de los procesos del SNC, que dependen en gran medida de las enzimas y proteínas que contienen hierro.

Uno de los procesos más conocidos por deficiencia marcada de hierro es la anemia ferropénica que influye significativamente en el desarrollo y funcionamiento cognitivo, sensorio-motriz y socio-emocional (29) (30). La anemia ferropénica y otras deficiencias de hierro están asociadas significativamente con alteraciones de los neurotransmisores monoaminérgicos y la mielinización anormal de la sustancia blanca (31).

La deficiencia de hierro también tiene graves consecuencias clínicas y de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca (32).

Acumulación de hierro

Acumulación de hierro en los tejidos o hemocromatosis

La hemocromatosis es una enfermedad hereditaria que ocurre a causa de una mutación en un gen que controla la cantidad de hierro que el organismo absorbe de los alimentos. Se produce entonces una alteración en el metabolismo del hierro debida a una elevada absorción del mismo en el tubo digestivo que supera a la eliminación diaria del organismo, provocando así un depósito excesivo y progresivo de hierro en distintos órganos. Hay también saturación de las proteínas que coordinan hierro y depósito de hemosiderina en los tejidos. Los tejidos afectados son el hígado, el páncreas, la piel y el corazón, dañando a estos órganos, produciendo cirrosis, diabetes, piel color bronce y también varios tipos de cáncer causados por daños en los órganos internos. La hemocromatosis es conocida como la “diabetes de bronce”, debido al color que toma la piel de muchos pacientes; es el trastorno genético más común en la población occidental, que afecta a uno de cada 200 a 300 personas. Los pacientes pueden desarrollar fatiga, dolor en las articulaciones y una falta generalizada de energía.

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por la acumulación excesiva de hierro en los tejidos. Se conocen cinco tipos de HH: 1) HH tipo 1 (mutaciones en el gen *HFE*), 2) HH tipo 2 (mutaciones en los genes *HJV* y *HAMP*), 3) HH tipo 3 (mutaciones en el gen *TFR2*), 4) HH-4 (mutaciones en el gen *SLC40A1*) y 5) HH debido a mutaciones en el gen *BMP6*. Las formas 1, 2 y 3 son enfermedades autosómicas recesivas y las últimas dos, 4 y 5, son dominantes.

Hemocromatosis hereditaria tipo 1 o hemocromatosis clásica

Es la forma más común de HH y se debe principalmente a la mutación homocigótica Cys282Tyr del gen *HFE*. Afecta a los hombres más que a las mujeres. Desde

el punto de vista clínico, la enfermedad comienza entre los 30 y los 50 años de edad; causa fatiga crónica, pigmentación oscura de la piel y puede afectar severamente el hígado, el páncreas, las articulaciones, los huesos, las glándulas endocrinas o el corazón. Da lugar a diversas complicaciones que aparecen en la edad adulta, como la fibrosis hepática, cirrosis con riesgo de carcinoma hepatocelular, diabetes *mellitus*, artropatía, osteoporosis, hipogonadismo hipogonadotrófico e insuficiencia cardíaca. Las anomalías bioquímicas incluyen niveles séricos elevados de hierro, saturación de transferrina sérica y niveles de ferritina sérica. Un análisis genético con resultado homocigoto para la mutación Cys282Tyr confirma el diagnóstico de HH de una manera no invasiva. El tratamiento consiste en flebotomías (drenaje sanguíneo) que inicialmente se realizan semanalmente y posteriormente reducen la frecuencia. Tiene un pronóstico muy bueno si se diagnostica tempranamente y si se trata adecuadamente antes del desarrollo de complicaciones graves.

Hemocromatosis juvenil de tipo 2A

Es la forma más frecuente; se describió por primera vez en 1930 con el nombre de “síndrome hepatorenal del corazón y endocrino” y se debe a la mutación en el gen *HJV* (o *HFE2*), localizado en el cromosoma 1, que codifica a la proteína hemojuvenil (HJV).

La hemocromatosis juvenil es la forma más temprana y grave de HH. Es una enfermedad rara (menos de 100 casos descritos en la literatura), con una amplia distribución geográfica. La enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres. La edad de aparición suele ser inferior a los 30 años. La forma juvenil de la hemocromatosis presenta las manifestaciones clásicas de la HH, pero se caracteriza también por una grave miocardiopatía e hipogonadismo. Son frecuentes la artropatía, la fibrosis hepática, la intolerancia a la glucosa y la melanodermia. Las anomalías bioquímicas incluyen una elevación del índice de saturación de la Tf y del nivel de hierro y FS. Los análisis clínicos para establecer el diagnóstico se basan en la medición del índice de saturación de la Tf (>90%) y la concentración de la FS (frecuentemente >2000 µg/L). La resonancia magnética nuclear (RMN) permite visualizar la sobrecarga visceral de hierro (especialmente hepática y cardíaca). El *test* genético molecular en sangre conduce a establecer el diagnóstico, sin tener que recurrir a una biopsia hepática.

Hemocromatosis juvenil de tipo 2B

Es una forma rara de HH causada por mutaciones en el gen *HAMP*, localizado en el cromosoma 19, que codifica directamente a la hepcidina. Estas mutaciones resultan en un déficit de hepcidina grande o total, que aumenta drásticamente la absorción intestinal de hie-

ro y la liberación de hierro por parte del bazo. Esta enfermedad rara se caracteriza por una elevación de los niveles séricos de Ft (hiperferritinemia) y saturación de Tf y hierro sérico, que generan sobrecarga severa de hierro, insuficiencia cardíaca e hipogonadismo hipogonadotrófico (hipogonadismo que se debe a un problema con la hipófisis o el hipotálamo), a edad temprana (adultos menores de 30 años).

El tratamiento de ambas hemocromatosis juveniles se basa en flebotomías intensivas, en ocasiones combinadas con una terapia de quelación del hierro. Las complicaciones, tales como la insuficiencia cardíaca, son frecuentemente fatales. Un tratamiento depletivo de hierro, temprano e intenso, puede mejorar significativamente el pronóstico de esta enfermedad que, de otra manera, es devastadora.

Hemocromatosis tipo 3 (gen TFR2)

Es una enfermedad rara caracterizada por hiperferritinemia, saturación de Tf y hierro sérico, lo que genera una severa sobrecarga de hierro en varios tejidos, especialmente en el hígado. Las manifestaciones clínicas de la HH tipo 3 son muy similares a las de la HH tipo 1, pero estos pacientes suelen presentar síntomas más graves y a edades más tempranas que en el caso de la HH tipo 1.

Las mutaciones en el gen *SLC40A1* que codifica la ferroportina (FPN1) causan dos tipos de trastornos del metabolismo del hierro, ambos autosómicos dominantes:

Enfermedad de ferroportina 4A

Es la más común y suele ser asintomática sin complicaciones ni sobrecarga hepática de hierro en el futuro. Esta enfermedad se caracteriza por la elevación de la FS, con valores normales y/o baja saturación de Tf y una tendencia a la anemia en pacientes que han recibido flebotomía. La sobrecarga de hierro ocurre en los macrófagos del sistema reticuloendotelial del bazo y el hígado, pero no en los hepatocitos. El curso de esta enfermedad suele ser de naturaleza benigna.

Enfermedad de ferroportina 4B o HH tipo 4B

Se caracteriza por presentar hiperferritinemia, saturación de Tf y sobrecarga hepática de hierro en los hepatocitos, lo que puede conducir a hepatomegalia y cirrosis. Este tipo de enfermedad de ferroportina es menos común que la de tipo 4A y se debe a mutaciones específicas que confieren resistencia a la ferroportina que se degrada por la interacción con la hormona hepcidina.

Hiperferritinemias

La Ft es la proteína responsable del almacenamiento y la distribución intracelular del hierro. Se compone de dos subunidades llamadas *L*-ferritina y *H*-ferritina. La síntesis de estas subunidades está controlada por proteínas

reguladoras, llamadas proteínas reguladoras de hierro (IRP), que se unen a un elemento regulador denominado elemento responsivo al hierro (IRE) presente en el 5'-UTR del ARNm de cada una de estas dos subunidades.

En 1984 se describió por primera vez en nuestro medio la interpretación diagnóstica diferencial de la hiperferritinemia asociada a los valores de Tf total, lo que indicó la heterogeneidad diagnóstica de diferentes procesos inflamatorios crónicos asociados a dichos valores (21).

Hiperferritinemia con catarata hereditaria

En 1995 se describió por primera vez el síndrome de hiperferritinemia con catarata hereditaria (HHCS: *Hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome*). Se caracteriza por niveles elevados de Ft sérica sin sobrecarga de hierro, cataratas congénitas y herencia autosómica dominante. La producción excesiva de Ft se debe a mutaciones en el elemento regulador (IRE) en la ferritina L (FTL). El exceso de Ft se acumula en la lente ocular, lo que conduce al desarrollo de cataratas. El grado de afectación varía, incluso entre individuos con la misma mutación (33). Un diagnóstico genético correcto de esta enfermedad es importante, ya que a menudo se confunde con hemocromatosis hereditaria debido a los altos niveles de Ft sérica presentes en ambas enfermedades.

La sobreproducción de Ft en suero también puede deberse a mutaciones en la secuencia codificante del gen para la *L*-ferritina. En 2009 Kannengiesser *et al.* (34) describieron una nueva forma de hiperferritinemia genética, conocida como hiperferritinemia benigna sin sobrecarga de hierro, con herencia dominante.

En 2001, Kato *et al.* (35) describieron una mutación en el IRE localizado en el 5'-UTR del gen de ferritina-H (*FTHI*) en una familia japonesa con síndrome de sobrecarga de hierro y patrón de herencia dominante. Según ese estudio, esta mutación produce sobrecarga de hierro en el hígado, el páncreas y el corazón y una elevación en el hierro sérico y la Ft.

Neurodegeneración por acumulación de hierro en el cerebro

El hierro se acumula en regiones cerebrales, especialmente en la *substantia nigra*, que experimentan degeneración en enfermedades neurológicas, como las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la ataxia de Friedreich y otros trastornos que se detallarán más adelante. Afecta principalmente a las vías dopaminérgicas.

La neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, o hierro encefálico, se suele denominar con la sigla NBIA (del inglés *Neurodegeneration with brain iron accumulation*). Son una serie de trastornos neurológicos hereditarios raros que se caracterizan por una acumulación anormal de hierro en el cerebro y una degeneración progresiva del sistema nervioso. Se han encontrado varios genes que causan diferentes síndromes NBIA (36) (37).

Los síntomas varían mucho entre pacientes y generalmente se desarrollan durante la infancia y pueden incluir: distonía (distorsiones de las contracciones musculares de las extremidades, la cara o el tronco), disartria (habla arrastrada o lenta), coreoatetosis (movimientos musculares espasmódicos involuntarios y sin propósito), rigidez muscular, espasticidad (espasmos musculares repentinos e involuntarios); ataxia (incapacidad para coordinar los movimientos), confusión, convulsiones, estupor, demencia y cambios visuales. El deterioro cognitivo ocurre en algunas formas de NBIA; la mayoría de los pacientes no lo tienen (36) (37).

La NBIA es una condición progresiva. La mayoría de las personas experimentan períodos de rápido declive que duran semanas o meses, con períodos intermedios relativamente estables. La tasa de progresión se correlaciona con la edad de inicio, por lo que los niños con síntomas tempranos tienden a tener peores resultados. Para aquellos con un inicio temprano, la distonía y la espasticidad pueden eventualmente limitar la capacidad de caminar. La expectativa de vida es variable, aunque la muerte prematura ocurre en NBIA. Ésta generalmente ocurre debido a complicaciones secundarias, como dificultad para tragar o confinamiento en una cama o silla de ruedas, lo que puede conducir a una nutrición deficiente o neumonía por aspiración. Sin embargo, con una mejor atención médica, un mayor número de personas afectadas alcanzan la edad adulta. En la NBIA atípica de inicio tardío, muchas personas son diagnosticadas en la edad adulta y llegan a vivir hasta bien entrada la adultez (Fig. 7) (36) (37).

El tratamiento es sintomático y de apoyo, y puede incluir terapia física u ocupacional, fisiología del ejercicio y/o patología del habla. Hay muchos medicamentos disponibles para tratar los síntomas primarios de distonía y espasticidad, entre ellos medicamentos orales, bomba de baclofeno intratecal, estimulación e inyec-

ción de toxina botulínica (37).

Se conocen las llamadas PKAN (PKAN: *pantothenate kinase-associated neurodegeneration*; NBIA1) o neurodegeneración asociada a la deficiencia de la enzima pantotenato quinasa y PLAN (PLAN: *PLA2G6-associated neurodegeneration*; NBIA2) o neurodegeneración asociada a la fosfolipasa A2 grupo VI (PLA2G6): dos fenotipos principales de NBIA en la infancia (con regresión neurológica y disfunción motora). Hay varios fenotipos clásicos y atípicos en cada una. PKAN y PLAN son trastornos autosómicos recesivos debido a mutaciones en *PANK2* y *PLA2G6* respectivamente.

a) PKAN es la forma más común de NBIA y representa aproximadamente el 50% de la población de NBIA. Actualmente se está investigando cómo esta deficiencia enzimática daña las células del cerebro y cómo se genera la característica acumulación de hierro en el SNC.

b) PKAN generalmente se separa en formas clásicas y atípicas, aunque algunas personas tendrán características que las ubican entre estas dos categorías. Los individuos con enfermedad clásica tienen una progresión más rápida de los síntomas. En la mayoría de los casos, la enfermedad atípica progresa lentamente durante varios años y, a veces, décadas. Los síntomas y los hallazgos físicos varían de un caso a otro.

Los niños con PKAN típica manifiestan problemas de marcha alrededor de los 3 años y luego desarrollan distonía progresiva, disartria, rigidez, espasticidad, hiperreflexia y signos de extensión de los dedos de los pies. La degeneración retinal es común, particularmente en la PKAN clásica. Es probable que las personas con PKAN de inicio tardío presenten dificultad para hablar. Los síntomas psiquiátricos son más frecuentes en la forma de aparición más tardía.

a) PLAN: El grupo incluye a la distrofia neuroaxonal infantil y/o distrofia neuroaxonal atípica (INAD o NAD atípica), que comienza unos años más tarde y a la distonía-parkinsonismo relacionada con *PLA2G6*, cuyo inicio varía desde la niñez hasta la segunda y tercera década de la vida.

La INAD (del inglés *infantile neuroaxonal dystrophy*) se caracteriza por retraso psicomotor y regresión, afectación neurológica progresiva y simétrica del tracto piramidal y tetraplejía espástica. La INAD puede ser clásica o atípica y los pacientes pueden presentar síntomas en un espectro continuo que van de un tipo al otro.

La INAD clásica tiene un inicio temprano y una progresión rápida. Las personas afectadas suelen desarrollar signos y síntomas de la enfermedad entre los 6 meses y los 3 años. Los primeros signos suelen ser retrasos en el desarrollo de habilidades, como caminar y hablar. Los niños pueden estar flácidos o tener un tono muscular bajo desde el principio (hipotonía), pero esto luego se convierte en rigidez (espasticidad) a medida que crecen, especialmente en los brazos y las piernas.

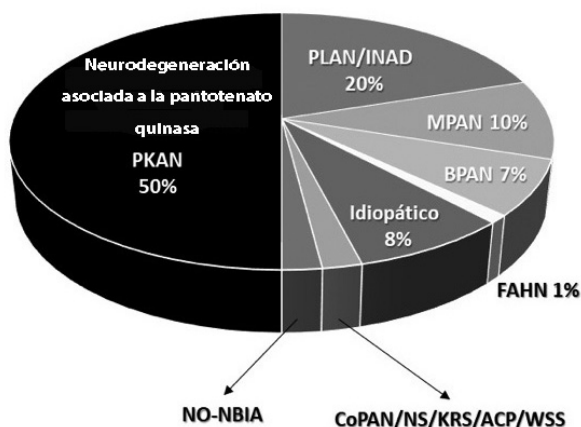


Figura 7. Frecuencia de los síndromes neurodegenerativos con acumulación de hierro en el cerebro (NBIA) más comunes (38).

La enfermedad ocular causada por la degeneración del nervio óptico (atrofia óptica) es común y puede causar mala visión y, finalmente, ceguera.

NAD (del inglés *neuroaxonal dystrophy*) comienza a una edad más tardía que INAD, generalmente durante la primera infancia, aunque puede ser tan tarde como en la segunda década. Tiene una progresión más lenta y una variedad diferente de problemas de movimiento que INAD. Al principio, los niños pueden tener retraso en el habla o características similares al autismo. Eventualmente se desarrolla dificultad con el movimiento. A diferencia del INAD clásico, estos individuos “atípicos” suelen tener distonía. También es más probable que tengan cambios de comportamiento, del tipo impulsivo, a veces no prestan atención durante largos períodos o se deprimen, lo que puede requerir tratamiento médico.

La distonía-parkinsonismo relacionado con *PLA2G6* es un trastorno del movimiento con distonía, que afecta especialmente la musculatura orofacial, y tiene síntomas parkinsonianos. Los pacientes presentan lentitud, falta de equilibrio, rigidez y deterioro cognitivo marcado. Esta sintomatología es de inicio rápido y posteriormente permanece estable a lo largo de la enfermedad.

c) MPAN (del inglés *mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration*)

Es una neurodegeneración asociada a la proteína de la membrana mitocondrial causada por el gen autosómico recesivo *C19orf12*. El inicio generalmente ocurre desde la niñez hasta la edad adulta temprana con distonía, espasticidad, debilidad, atrofia óptica y cambios neuropsiquiátricos.

d) 9-BPAN (del inglés *beta-propeller protein-associated neurodegeneration*)

Es una neurodegeneración asociada a la proteína beta-hélice causada por mutaciones en el gen *WDR45*, ubicado en el cromosoma X. La mayoría de los individuos afectados identificados hasta ahora han sido casos simples o aislados y son la única persona en su familia que tiene la enfermedad. La mayoría son mujeres, lo que indica que las mutaciones son nuevas o *de novo*, y sugiere que las mutaciones pueden ser letales en la mayoría de los hombres antes del nacimiento. Ha habido casos de varios hermanos en una familia afectada con BPAN. En estos casos, la mutación se heredó de un padre levemente afectado.

Los pacientes presentan un retraso global en el desarrollo durante la infancia con ganancias motoras y cognitivas lentas. Sin embargo, durante la adolescencia o la edad adulta, experimentan un inicio relativamente repentino de distonía-parkinsonismo progresivo y demencia.

e) Aceruloplasminemia

La aceruloplasminemia es causada directamente por anomalías en el metabolismo del hierro, principalmen-

te en astrocitos. La ferroxidasa del plasma ceruloplasmina oxida Fe(II) a Fe(III). La aceruloplasminemia se ha estudiado principalmente en Japón, donde ocurre en aproximadamente uno de cada 2 millones de adultos. No está claro con qué frecuencia ocurre en otras poblaciones. El gen responsable es *CP*. Es una forma inusual de NBIA porque el hierro se acumula no sólo en el cerebro, sino también en otros órganos, incluido el hígado. Los principales síntomas son degeneración de la retina, diabetes y enfermedad neurológica relacionada con la acumulación de hierro en los ganglios basales. Los problemas de movimiento incluyen distonía de cara y cuello, blefaroespasma, temblores y movimientos espasmódicos.

f) FAHN (del inglés *fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration*)

Es una neurodegeneración asociada a la hidroxilasa de ácidos grasos, causada por una mutación en el gen *FA2H*. El inicio ocurre en la niñez con distonía de piernas, debilidad y caídas. Las personas afectadas también experimentan atrofia óptica, atrofia cerebelosa profunda y cambios en la sustancia blanca del cerebro, además de niveles elevados de hierro en el cerebro.

g) Síndrome de Kufor-Rakeb

Lleva el nombre de la aldea de Jordania donde se describió por primera vez en 1994. En 2010 se consideró responsable a una mutación en el gen *ATP13A2*. Se ha encontrado que dos personas en los Estados Unidos tenían esta forma de NBIA. También se ha observado en algunas personas de América del Sur, Medio Oriente, países asiáticos y una en Italia. Se ha sugerido que sólo una parte de los casos puede tener acumulación de hierro; ésta puede desarrollarse tarde en el curso de la enfermedad o puede estar asociada sólo con mutaciones más graves. Los síntomas incluyen parkinsonismo juvenil, demencia, movimientos oculares anormales y sacudidas involuntarias de los músculos faciales y de los dedos.

h) Neuroferritinopatía (NF)

Es una rara enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen de la cadena liviana de ferritina 1 (*FTL1: ferritin light chain 1*) que causa una acumulación excesiva de hierro en el cerebro, predominantemente en los ganglios basales. Esta es una de las dos subunidades que componen la Ft, que es una proteína que ayuda a almacenar y desintoxicar el hierro en el organismo. El depósito de hierro se diferencia del de otros metales mediante resonancia magnética de imágenes (39).

Por lo general comienza durante la edad adulta con distonía, movimientos bruscos (corea) y cambios leves en el pensamiento (efectos cognitivos). Dentro de los 20 años, por lo general, comienza a afectar el movimiento en todas las extremidades, causa dificultad para hablar, y se parece a la enfermedad de Huntington. Aunque se

desconoce la prevalencia, sólo se han encontrado alrededor de 100 casos y la mayoría de ellos comparten el mismo cambio genético, lo que sugiere que descienden de un ancestro común.

Se conocen presentaciones iniciales de pacientes con NF con mutaciones respectivas (indicadas entre paréntesis) en casos sintomáticos informados. Corea (39,7%; 460InsA, 646InsC, 641-642 4bp dup) y distonía (38,5%; 460InsA, 458InsA, 646InsC, 468DupT) son las presentaciones iniciales más frecuentes, seguidas de temblor (7,2%; 498InsTC, 469_484dup16nt), parkinsonismo (6%; 460InsA), ataxia cerebelosa (4,8%; 498InsTC, 469_484dup16nt), síntomas psiquiátricos (2,4%; 474 G>A, 468_483dup16nt) y tics (1,2%; 460InsA). La mutación 460InsA es la más común.

i) Síndrome de Woodhouse-Sakati

Este síndrome se describió en 12 familias de Arabia Saudita. Una mutación fundadora en *DCAF17* explica los casos en la población de Arabia Saudita. Dos personas en los Estados Unidos han sido diagnosticadas recientemente con este trastorno. Las personas afectadas tienen niveles altos de hierro en el cerebro y distonía, además de pérdida de cabello, diabetes, pérdida de la audición, disfunción gonadal y retraso mental.

j) CoPAN (del inglés *COASY protein-associated neurodegeneration*)

Es una neurodegeneración causada por una mutación en el gen *COASY*. Hasta el momento solo se han identificado unos pocos casos con esta rara forma de NBIA. En la actualidad parece que el inicio suele ocurrir en la infancia y la espasticidad y la distonía de los miembros inferiores se presentan de manera temprana, mientras que la distonía de la boca y la mandíbula aparece más tarde en el proceso de la enfermedad. También se observan problemas del habla, como tartamudeo y confusión de palabras, causados por la disartria.

k) NBIA idiopática

Es un tipo de origen desconocido que se sospecha que es genético. Es probable que todavía haya varios genes adicionales, menos comunes, por encontrar. Para muchas familias, la persona diagnosticada con NBIA es el primer y único individuo afectado, por lo que es difícil saber si existe un patrón de herencia específico. Se piensa que la mayoría de estos casos son probablemente recesivos porque hay algunas familias con más de un hijo afectado y porque la NBIA idiopática es más común en familias donde los padres están relacionados, como primos lejanos. Esto hace que sea más probable que compartan un gen recesivo común. Los síntomas en este grupo son más variados porque probablemente haya varias causas diferentes de neurodegeneración. Al igual que con otras formas de NBIA, existen tipos de inicio temprano y de inicio tardío (Tabla III) (36).

Tabla III. Listado de los síndromes NBIA más comunes, indicando el gen involucrado y las respectivas formas de herencia.

Subtipos de NBIA	Gen	Herencia
Neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN)	<i>PANK2</i>	AR
Neurodegeneración asociada a fosfolipasa A2 (PLAN)	<i>PLA2G6</i>	AR
Neurodegeneración asociada a proteína mitocondrial de membrana (MPAN)	<i>C19orf12</i>	AR
Neurodegeneración asociada a proteína beta-hélice (BPAN)	<i>WDR45</i>	Ligada al X-dominante
Neurodegeneración asociada a hidroxilasa de ácidos grasos (FAHN)	<i>FA2H</i>	AR
Neurodegeneración asociada a la proteína coenzima A sintasa (CoPAN)	<i>COASY</i>	AR
Síndrome de Kufor-Rakeb	<i>ATP13A2</i>	AR
Síndrome de Woodhouse-Sakati	<i>DCAF17</i>	AR
Neuroferritinopatía	<i>FTL</i>	AD
Aceruloplasminemia	<i>CP</i>	AR

AR: autosómico recesivo; AD: autosómico dominante

Ferroptosis en el sistema nervioso central

La ferroptosis es una forma de muerte celular regulada que depende del hierro y las ROS, que se caracteriza por la peroxidación de lípidos (40). La muerte celular en la ferroptosis implica tres principales factores: aumento del "hierro intracelular libre" (LIP; hierro que está formando complejos de baja afinidad), agotamiento del glutatión redox/GPx4/sistema Xc y oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA: *polyunsaturated fatty acids*) de membrana (41). La ferroptosis es morfológica y bioquímicamente distinta de otros procesos de muerte celular. Dado que la ferroptosis es inducida por la inhibición de la captación de cisteína o la inactivación de la enzima reparadora de lípidos glutatión peroxidasa 4 (GPX4), el proceso se ve favorecido por la inhibición química o mutacional del antiportador de cistina/glutamato y culmina en la acumulación de ROS en forma de hidroperóxidos lipídicos (42) (43).

A diferencia de la muerte celular accidental (un proceso pasivo descontrolado), la muerte celular regulada (activa) puede estar mediada por una serie de mecanismos moleculares y sus diferentes vías de señalización (44). La forma mejor estudiada de muerte celular programada es la apoptosis, que se desencadena principalmente por la activación de proteasas de la familia de las caspasas.

Si bien esta vía de muerte celular no apoptótica ha surgido como una posible herramienta terapéutica capaz de vencer la resistencia natural a la apoptosis que carac-

teriza a las células neoplásicas, la ferroptosis ha llamado poderosamente la atención como posible protagonista en procesos de daño tisular, especialmente relacionados a procesos hipóxico-isquémicos con alto impacto, tanto a nivel cardíaco (45) como cerebral (46) (47).

Una de las formas de muerte celular no apoptótica es la ferroptosis, que se define como una necrosis programada (controlada) dependiente del hierro y causada por un daño masivo sobre las membranas mediado por la peroxidación de lípidos (48). La toxicidad del hierro y la peroxidación de lípidos fueron descritas en los años 1900 y 1950, respectivamente (49).

Es de destacar que los primeros trabajos, principalmente de Bannai *et al.* (50) (51), mostraron que los procesos involucrados en la translocación de cistina a través de la membrana plasmática en una amplia gama de tipos celulares pueden ser tanto dependientes como independientes de Na^+ . En este último caso, la captación de cistina está mediada por un intercambiador electroneuro de cistina-glutamato denominado " X_C^- ", mientras que en presencia de Na^+ , la cistina se acumula en la célula mediante transportadores de glutamato de alta afinidad, conocidos colectivamente como X_{AG}^- (52). Se ha podido demostrar una estrecha relación entre la captación de cistina y su intercambio por glutamato, y a partir de ello se

han dirigido muchos esfuerzos para investigar los vínculos entre la absorción de cistina, con la toxicidad del glutamato y el estrés oxidativo en el cerebro (53).

La muerte celular no apoptótica ha atraído recientemente una amplia atención en la terapia de tumores porque la resistencia a la apoptosis es un sello distintivo del cáncer. Una de esas modalidades no apoptóticas de muerte celular es la ferroptosis, la cual se define como una necrosis regulada dependiente de hierro que es causada por el daño masivo de la membrana mediado por la peroxidación de lípidos (48) (54).

Aunque el término "ferroptosis" se acuñó en 2012 después de la detección de pequeñas moléculas capaces de inhibir el crecimiento de células cancerosas portadoras de mutaciones en el gen *RAS* (55), la idea teórica inicial de ferroptosis pudo haberse desarrollado a partir de las observaciones pioneras en mostrar la muerte de células cancerosas inducida por el agotamiento de nutrientes (en particular cisteína) (56) y por la "oxitosis", es decir, la muerte de las neuronas que sucumben a la excitotoxicidad del glutamato y la inhibición simultánea del miembro 11 de la familia 7 transportadora de soluto antiportador de aminoácidos (SLC7A11/xCT/system xc-) (57) (58) (59) (60) (Fig. 8). Si bien un estudio inicial indicó que la ferroptosis es morfológica, bioquímica y

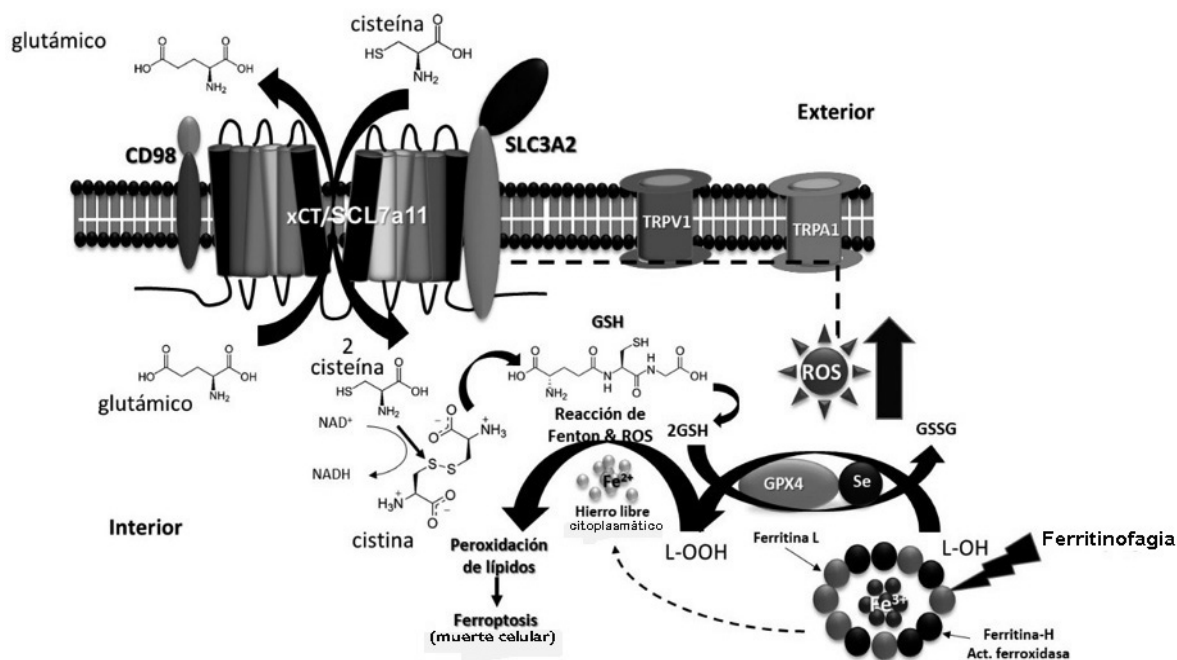


Figura 8. El sistema antiportador heterodímero glutamato-cistina X_c^-/xCT (SCL7a11/SLC3A2) y su relación con los canales TRP.

xCT es una proteína de membrana integral con 12 dominios transmembrana y forma un complejo con CD98. xCT exporta glutamato (independiente de Na^+) a cambio de importar cistina. La cistina se procesa aún más a su forma reducida de cisteína, que se requiere para la biosíntesis de proteínas y glutatió (GSH). La hipótesis del "glutatió solo" define esta función particular esencial para las células cancerosas. Un concepto competitivo coloca al glutamato en el centro de la biología de los tumores cerebrales (hipótesis del microambiente del glutamato). La hipótesis del microambiente del glutamato está respaldada por datos que demuestran que la eliminación de xCT o la deficiencia genética de xCT no son esenciales para el crecimiento celular. Además, los canales TRP son sensibles a ROS y pueden mediar en la liberación de glutamato. En este esquema, se especula que los canales TRP pueden desafiar la actividad del transportador xCT . Abreviaturas: Cys, cisteína; Glu, glutamato; GSH, glutatió; ROS, especies reactivas de oxígeno.

genéticamente distinta de la apoptosis, la necrosis y la autofagia (55), la mayoría de los investigadores coinciden en que las células que experimentan ferroptosis generalmente muestran cambios morfológicos similares a los de la necrosis (61). Estas características incluyen pérdida de la integridad de la membrana plasmática, hinchazón citoplasmática (oncosis), hinchazón de las organelas citoplasmáticas y condensación moderada de la cromatina. En algunos casos, la ferroptosis también se acompaña de desprendimiento y redondeo de células, así como de aumento de autofagosomas.

Es de destacar que la ferroptosis que se produce en una célula puede propagarse a las células adyacentes en una onda de propagación rápida (62) (63). A nivel ultraestructural, las células ferroptóticas suelen presentar anomalías mitocondriales, como condensación o hinchazón, aumento de la densidad de la membrana, cresta reducida o ausente, así como ruptura de la membrana externa (55) (64) (65).

A pesar de estos cambios significativos en la morfología mitocondrial, el papel de estas organelas en la ferroptosis sigue siendo controvertido. Las mitocondrias son el centro del metabolismo y una importante fuente de ROS en la mayoría de las células de mamíferos. En desacuerdo con un estudio inicial que indicaba que la producción de ROS mediada por mitocondrias no sería necesaria para la ferroptosis (55), la evidencia más reciente indica que la producción de ROS mediada por mitocondrias, el estrés del ADN y la reprogramación metabólica son procesos necesarios para la peroxidación de lípidos y posterior ferroptosis (66) (67) (68).

Una gran cantidad de evidencia indica que muchas enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la acumulación de hierro local en regiones específicas del SNC y/o del sistema nervioso periférico. Esta acumulación a menudo es causada por la redistribución del propio hierro celular y puede activar y catalizar a la reacción química de Fenton generando radicales libres. Diversos estudios han demostrado que la acumulación de hierro en forma de Fe(II) y la peroxidación de lípidos, acompañadas de una disminución de los niveles de GSH y GPX4 se asocian con el desarrollo de diversas enfermedades neurológicas.

Ferroptosis en la enfermedad de Alzheimer

En la enfermedad de Alzheimer (EA), la dishomeostasis del hierro se ve agravada tanto por el depósito tóxico del amiloide- β (A β) como por la agregación de la proteína Tau hiperfosforilada (Tau-P), que contribuyen ambas a la acumulación de hierro tóxico a nivel neuronal (69). Curiosamente, se sugirió que la proteína precursora beta-amiloide (APP) tendría actividad ferroxidasa, para generar la reoxidación de Fe (II) a Fe(III) y permitir que la ferroportina exporte Fe(III) fuera de las neuronas. Esta actividad puede ser inhibida por la

presencia de Zn (II) extracelular (70) o por la deficiencia de proteínas Tau funcionales (71) (72).

La hiperfosforilación de Tau en Ser199 y 262 y Thr212 y 231 puede inducir su autoensamblaje, de manera similar a la observada en la acumulación de priones (73).

Este mecanismo sugiere que la hiperfosforilación de Tau puede asumirse como una deficiencia funcional de esta proteína, que coopera con la acumulación de hierro intracelular, el estrés oxidativo y la ferroptosis. Sin embargo, más recientemente se confirmó que la APP endógena, si bien es esencial para la estabilidad de la ferroportina en la superficie neuronal, no tendría la actividad de ferroxidasa antes sugerida, la que sería aportada por la hefaestina. En este sentido, el anclaje de APP con la ferroportina a nivel de membrana, sería indispensable para la normal exportación de hierro de las neuronas (74). Además, se demostró que la actividad ferroxidasa de la hefaestina desempeña un papel crítico en la salida de hierro mediada por ferroportina en las neuronas primarias del hipocampo, lo que sugiere que APP podría desempeñar un papel en la estabilización del complejo ferroportina-hefaestina (75) (76) (Fig. 2).

En condiciones fisiológicas normales, la proteína Tau se encuentra en un equilibrio de unión *vs.* separación con los microtúbulos (MT). Se considera que este equilibrio está regulado principalmente por una proteína Tau que se encuentra parcialmente fosforilada (77).

Ferroptosis en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades más comunes y mejor conocidas del sistema nervioso, que afecta aproximadamente al 0,1-0,2% de la población general y al 1% de la población mayor de 60 años. Se la caracteriza como una enfermedad neurodegenerativa de evolución lenta con manifestaciones clínicas motoras y no motoras, debido a una intensa disminución en la producción de dopamina (78).

Como se ha visto, el hierro es necesario para el crecimiento sináptico, la formación de vainas de mielina y la actividad de producción y transmisión de neurotransmisores, y también es esencial para el desarrollo normal del cerebro y el funcionamiento cognitivo.

En la EP el hierro se acumula progresivamente con la edad (79) y se observa una mayor acumulación en el cerebro, incluida la vía nigroestriatal y los ganglios basales; es decir, el globo pálido y las neuronas dopaminérgicas en el núcleo caudado y en el putamen, lo que da lugar a los trastornos neurodegenerativos. La principal característica fisiopatológica de la EP es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, área en la que abunda el hierro con alto nivel de estrés oxidativo (80), lo que lleva al agotamiento de la dopamina del cuerpo estriado, la desaparición de la neuromelanina y la aparición de cuerpos de Lewy intracelulares que tienen agregados de α -sinucleína como principal componente (81). Esto provoca síntomas clínicos, como tem-

blor, bradiquinesia, rigidez y trastornos del equilibrio. La EP está asociada con el hierro, que es particularmente abundante en las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra compacta. La conversión de Fe(II) a Fe(III) ocurre con la reducción de α -sinucleína (α -syn), y luego Fe(III) se combina con α -syn/C (82), lo que sugiere que el déficit de α -syn favorece la acumulación de Fe(II) libre con alto riesgo de ferroptosis. Es más, la afinidad de Fe(II) y Fe(III) por α -syn es muy alta, lo que podría acelerar la acumulación de α -syn, un mecanismo asociado a la atrofia multisistémica (AMS). La AMS se caracteriza por inclusiones citoplasmáticas de α -syn mal plegadas en los oligodendrocitos, denominadas inclusiones citoplasmáticas gliales (ICG). Los oligodendrocitos poseen altas cantidades de hierro, los que junto con las ICG contribuyen probablemente a la patogénesis de la AMS. De hecho, la densidad de ICG se asocia con el nivel de neurodegeneración en las redes autonómicas centrales, así como en las vías olivopontocerebelosas y estriadonigrales. El hierro convierte la α -syn nativa en una conformación " β -sheet" que promueve su agregación (plegamiento irregular), ya sea directamente o a través de niveles crecientes de estrés oxidativo (Fig. 9) (83).

El quelante de hierro deferoxamina (DFO) puede inhibir el plegamiento anormal de la α -syn, normalizando su función (84). El uso de DFO alivia la lesión por dicho estrés oxidativo y aumenta la actividad de la dopamina, inhibiendo el deterioro de la función motora y mejorando así los síntomas neurológicos (85).

Recientes estudios experimentales en ratones han encontrado que la ferroptosis está involucrada en el desarro-

llo de la EP inducida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP). Además, la administración del inhibidor de ferroptosis, ferrostatina-1, puede reducir el daño a las neuronas dopaminérgicas en dichos modelos de EP inducidos tanto por MPTP como por rotenona (85).

Algunos trabajos previos sobre la EP describieron la presencia de peroxidación de PUFA, disminución de la actividad de GPx4 y agotamiento del sistema de glutatión, asociado con un aumento del estrés oxidativo. La primera evidencia de ferroptosis en la EP fue descrita por Do Van *et al.* (85). Más recientemente se ha demostrado que la agregación de β -syn (una característica común en la EP) es responsable de la producción de ROS seguida de la peroxidación de lípidos de una manera dependiente del hierro, lo que resulta en un aumento del flujo de entrada de calcio y la consiguiente muerte celular (86). De esta forma, el uso de inhibidores de la ferroptosis como la ferrostatina o los quelantes del hierro, ha sido suficiente para suprimir la muerte celular, lo que respalda la hipótesis de que la ferroptosis es un actor importante en este proceso y puede albergar potencial terapéutico (87).

Ferroptosis en la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, causada por una secuencia polimórfica (repetitiva) de tres nucleótidos CAG en exón 1 del gen *HTT15* [Huntingtin (*HTT*)], que se encuentra en p16.3. La EH fue descrita por George Huntington en 1872 luego de observar en Long Island una rara enfermedad presente en algunas familias de la región y la denominó enfermedad de "corea hereditaria". Los principales signos clínicos observados son trastornos motores (como movimientos involuntarios), déficits cognitivos, emocionales y psiquiátricos (tales como cambios de personalidad y demencia). Los portadores de esta enfermedad también pueden tener disfagia, lo que conduce a la pérdida de peso. En los pacientes menores de 20 años afectados de EH juvenil, los trastornos más observados son los del comportamiento, las dificultades de aprendizaje y, a menudo también, las convulsiones. Es decir que clínicamente reúne una amplia variedad de síntomas (88).

Uno de los procesos celulares implicados en el desarrollo de la EH es la ferroptosis y la acumulación continua de hierro, y podrían prevenirse con la administración de DFO (89) (90). También se han verificado anomalías en los niveles de glutamato y GSH, los cuales son características patológicas típicas de la EH. El contenido de GSH en plasma de pacientes con EH suele ser bajo y disminuye la actividad de GPX en los eritrocitos, que están estrechamente relacionados con la ferroptosis.

Estos mecanismos se repiten en otras patologías neurodegenerativas como la esclerosis amiotrófica lateral (EAL), la ataxia de Friedreich, la leucomalasia periventricular (PVL) y en la hipoxia isquemia-reperfusión, el *stroke*, entre otras (91).

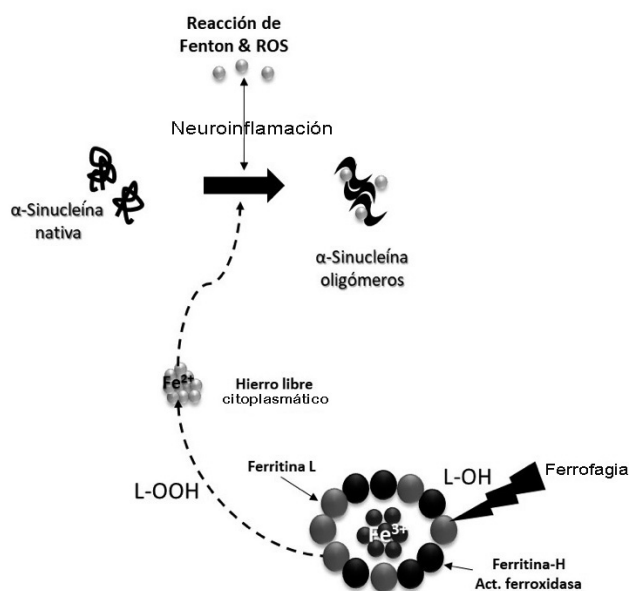


Figura 9. Representación esquemática de la formación de oligómeros de sinucleína con Fe(II), como consecuencia de la simultánea neuroinflamación y ferritofagia, formación de radicales libres, e incremento de concentraciones de Fe(II) libre (descontrolado).

Ferroptosis en epilepsia

La epilepsia es una de las afecciones cerebrales más comunes y se caracteriza por una disfunción espontánea, transitoria y recurrente del SNC que resulta de un exceso de actividad sincrónica de descarga por parte de las neuronas cerebrales. La epilepsia tiene altas tasas de morbimortalidad y afecta a más de 70 millones de personas en todo el mundo; casi el 80% de los pacientes con epilepsia pertenece al grupo de ingresos bajos y medianos. Dentro de una amplia gama de trastornos en los potenciales de membrana, en los canales iónicos y en los cambios metabólicos observados en las neuronas epilépticas, una excesiva carga de estrés oxidativo es uno de los cambios patológicos más típicos asociados con ataques convulsivos (92). El cerebro es más vulnerable al estrés oxidativo por su alto consumo de oxígeno y, a su vez, por contener muchos PUFA en las membranas neuronales que son el blanco específico de la peroxidación lipídica (93).

En base a estas consideraciones, la repetitiva descarga convulsiva implica una concomitante repetición de estallidos respiratorios, estrés oxidativos y peroxidación lipídica con la consiguiente muerte celular por ferroptosis. Es más, la acumulación del hierro intracerebral ha sido debidamente documentada en casos clínicos (94) (95), y en los últimos años se han incrementado las evidencias experimentales que demostraron que la ferroptosis es un mecanismo propio de procesos convulsivos que conlleva procesos paulatinos de neurodegeneración, en tanto las crisis no son debidamente controladas. Dicho mecanismo puede ser inhibido o controlado con el uso de ferostatina (96).

Las crisis convulsivas, particularmente las clónicas generalizadas, pueden inducir efectos secundarios sobre órganos periféricos, entre ellos la ferroptosis en cardiomiocitos, como lo observado en un modelo experimental de *status epilepticus* asociado a muerte súbita en epilepsia (SUDEP), en el cual se generó un alto depósito de hierro en el miocardio de los animales de experimentación (97), confirmando que el proceso convulsivo funciona como un fenómeno de isquemia-reperusión.

Ferroptosis y síndromes "NBIA"

La neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro (NBIA) comprende un grupo de enfermedades neurológicas hereditarias raras pero devastadoras, con características unificadoras de deterioro cognitivo y motor progresivos, y aumento de la deposición de hierro en los ganglios basales. Hasta la fecha se han identificado 15 entidades distintas de enfermedades monogénicas. Las cuatro formas más comunes son: PKAN, PLAN, BPAN y MPAN, cuyas características se han analizado en una sección anterior (98). Las superposiciones de la perturbación de las mitocondrias, el

metabolismo anormal de los lípidos y la desregulación del hierro indican una teoría novedosa para el mecanismo fisiopatológico de NBIA, dado que NBIA y la ferroptosis comparten algunas características comunes, como la perturbación de las mitocondrias, marcada por una forma mitocondrial alterada y un potencial de membrana disminuido. Además, la peroxidación de lípidos se encuentra tanto en NBIA como en ferroptosis, lo que finalmente se convierte en la causa de la muerte celular. Por último, pero no menos importante, el fenómeno de acumulación de hierro observado en NBIA es similar al que se observa en la ferroptosis. Si bien no se ha identificado ningún mecanismo que permita asociar la acumulación de hierro con el síndrome PKAN, se especula que el alto nivel de cisteína que se encuentra en los pacientes con PKAN puede complejar el hierro en una forma lábil (complejo de baja afinidad) y disponerlo para la acumulación del *pool* de Fe(II) (LIP), lo cual favorece el daño mediado por estrés oxidativo (ROS) (Fig. 10) (99).

Como se ha visto en la sección correspondiente, las opciones terapéuticas en NBIA siguen siendo muy limitadas, sin tratamientos modificadores de la enfermedad comprobados hasta el momento. Sin embargo, actualmente se están desarrollando varios enfoques diferentes con un acento cada vez mayor en las terapias de precisión dirigidas. Los avances recientes en el campo dan esperanza de que las estrategias novedosas, como la terapia génica, la edición de genes y las terapias de reemplazo de sustrato, sean científicamente y financieramente viables para estas afecciones.

Perspectivas y conclusiones

En primer lugar, resulta importante destacar que la ferroptosis puede desencadenarse en todos y cada uno de los órganos y tejidos del organismo, ya sea como procesos de disfunción específica de los órganos, como consecuencia de alteraciones sistémicas, como desbalances energéticos, hipoxias, traumas, o incluso infecciones virales, de las cuales COVID-19 es quizás la más representativa (100) (101) (102).

Es conocido el clásico balance de deficiencia *vs.* sobrecarga de hierro en el organismo, que va desde las anemias hipocrómicas microcíticas con ferritinas muy disminuidas, hasta aumentos de depósitos de hierro con ferritinas elevadas. Sin embargo, en los procesos inflamatorios crónicos, se puede tener una situación de impedimento en el uso adecuado del hierro con eritropoyesis inhibida y altos depósitos de hierro con ferritinas elevadas. Esta situación no sólo se comparte sistémicamente en patologías crónicas como diabetes, síndrome metabólico, aterosclerosis (103), autoinmunidad, cáncer, siderosis pulmonar y cardíaca, sino también en las diferentes enfermedades neurodegenerativas antes mencionadas (Fig. 10).

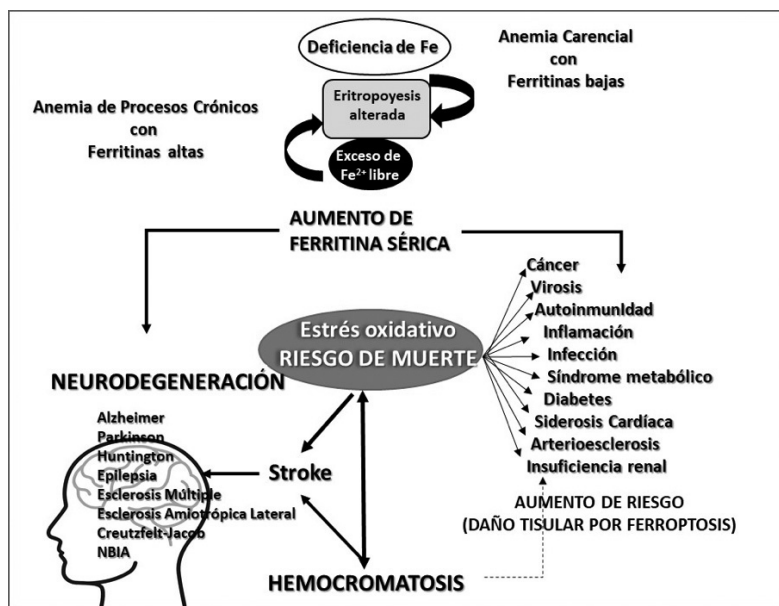


Figura 10. La mayoría de las patologías inflamatorias se caracterizan por un incremento en los depósitos de hierro, que afectan en forma sistémica generalizada o en forma específica de órgano y se asocian a aumentos en la ferritina sérica.

Contribución de cada autor

Todos los autores contribuyeron al artículo y aprobaron la versión enviada.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la República Argentina por el acceso a la biblioteca electrónica. ABP es Investigadora Superior de CONICET (Argentina).

Fuentes de financiación

La elaboración del presente trabajo fue realizada sin una financiación específica.

Correspondencia

Prof. Dr. ALBERTO J. LAZAROWSKI
Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica,
Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC),
Universidad de Buenos Aires
Córdoba 2351,
C1120AAF CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina.
Correo electrónico: nadiatom@ffyb.uba.ar; alazarowski@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Toussaint F (h), Barraca JM (traductores) La conquista del acero: Desde el mineral hasta la obtención del acero. Traducción de: Toussaint F. *Der Weg des Eisens*. 4ª ed. Düsseldorf: Stahl Eisen M.B.H.; 1960.
2. Corrales-Agudelo V, Parra-Sosa BE, Burgos-Herrera LC. Proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro corporal. *Perspect Nutr Humana* 2016; 18: 95-116.
3. Vashchenko G, MacGillivray RT. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients* 2013; 5 (7): 2289-313.
4. Kono S. Aceruloplasminemia. *Curr Drug Targets* 2012; 13 (9): 1190-9.
5. Thackeray EW, Sanderson SO, Fox JC, Kumar N. Hepatic iron overload or cirrhosis may occur in acquired copper deficiency and is likely mediated by hypoceruloplasminemia. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (2): 153-8.
6. Wang H, Shi H, Rajan M, Canarie ER, Hong S, Simoneschi D, *et al.* FBXL5 regulates IRP2 stability in iron homeostasis via an oxygen-responsive [2Fe2S] cluster. *Mol Cell* 2020; 78 (1): 31-41.e5.
7. Franco Bodek D, Castillo Blum SE. Ferredoxinas. *Educ Quím* 2013; 24 (4): 426-30.
8. Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, *et al.* Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *Arch Latinoam Nutr* 2003; 53 (2): 119-32.
9. Muñoz Gómez M, Campos Garríguez A, García Erce JA, Ramírez Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología* 2005; 25 (1): 9-19. *Nefrología* 2005; 25 (1): 9-19.

10. Lane DJR, Bae DH, Merlot AM, Sahni S, Richardson DR. Duodenal cytochrome *b* (DCYTB) in iron metabolism: an update on function and regulation. *Nutrients* 2015; 7 (4): 2274-96.
11. Picard V, Govoni G, Jabado N, Gros P. Nramp 2 (DCT1/DMT1) expressed at the plasma membrane transports iron and other divalent cations into a calcein-accessible cytoplasmic pool. *J Biol Chem* 2000 Nov; 275 (46): 35738-45.
12. Wessling-Resnick M. Iron transport. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 129-52.
13. Beutler E, Gelbart T, Lee P, Trevino R, Fernandez MA, Fairbanks VF. Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood* 2000; 96 (13): 4071-4.
14. Kakhlon O, Manning H, Breuer W, Melamed-Book N, Lu C, Cortopassi G, *et al.* Cell functions impaired by frataxin deficiency are restored by drug-mediated iron relocation. *Blood* 2008; 112 (13): 5219-27.
15. Xiong S, Jia Y, Li S, Huang P, Xiong J, Mao D, *et al.* The first case report of X-linked sideroblastic anemia with ataxia of chinese origin and literature review. *Front Pediatr* 2021; 9: 692459.
16. Taft KL, Papaefthymiou GC, Lippard SJ. A mixed-valent polyiron oxo complex that models the biomineralization of the ferritin core. *Science* 1993; 259 (5099): 1302-5.
17. Richter GW. A study of hemosiderosis with the aid of electron microscopy: with observations on the relationship between hemosiderin and ferritin. *J Exp Med* 1957; 106 (2): 203-18.
18. Richter GW. Electron microscopy of hemosiderin: presence of ferritin and occurrence of crystalline lattices in hemosiderin deposits. *J Biophys Biochem Cytol* 1958; 4 (1): 55-8.
19. Saito H, Tomita A, Ohashi H, Maeda H, Hayashi H, Naoe T. Determination of ferritin and hemosiderin iron in patients with normal iron stores and iron overload by serum ferritin kinetics. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74 (1-2): 39-49.
20. Rochna Viola EM, Domingo NB, Lazarowski A. Ferritina sérica: su aplicación clínica. *Rev Biol Med Nuclear* 1981; XIII: 29-35.
21. Lazarowski A, Domingo NB, Rochna Viola EM. Hiperferritinemia y transferrina total, su utilidad diagnóstica. *Rev Biol Med Nuclear* 1984; XV (1): 30-1.
22. Eisenstein RS. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 627-62.
23. Iancu TC. Ultrastructural aspects of iron storage, transport and metabolism. *J Neural Transm (Vienna)* 2011; 118 (3): 329-35.
24. Moos T. Brain iron homeostasis. *Dan Med Bull* 2002; 49 (4): 279-301.
25. Lumsden AL, Rogers JT, Majd S, Newman M, Sutherland GT, Verdile G, *et al.* Dysregulation of neuronal iron homeostasis as an alternative unifying effect of mutations causing familial Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2018; 12: 533.
26. Ma L, Gholam Azad M, Dharmasivam M, Richardson V, Quinn RJ, Feng Y, *et al.* Parkinson's disease: alterations in iron and redox biology as a key to unlock therapeutic strategies. *Redox Biol* 2021; 41: 101896.
27. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001; 131 (2S-2): 649S-66S. Discussion 666S-8S.
28. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, *et al.* Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 161.
29. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003; 133 (5 Suppl 1): 1468S-72S.
30. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr* 2008; 138 (12): 2534-6.
31. Burhans MS, Dailey C, Beard Z, Wiesinger J, Murray-Kolb L, Jones BC, *et al.* Iron deficiency: differential effects on monoamine transporters. *Nutr Neurosci* 2005; 8 (1): 31-8.
32. Toxqui L, De Piero A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. Deficiencia y sobrecarga de hierro: implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp* 2010; 25 (3): 350-65.
33. Volkmann M, Richter R, Herrmann T, Hentze S, Hör M, Hasche H, *et al.* Hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome (HHCS) - an underestimated condition: ferritin light chain variant spectrum in German families. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57 (12): 1837-45.
34. Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, Mosser A, Muzeau F, Henry D, *et al.* A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica* 2009; 94 (3): 335-9.
35. Kato J, Fujikawa K, Kanda M, Fukuda N, Sasaki K, Takayama T, *et al.* A mutation, in the iron-responsive element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet* 2001; 69 (1): 191-7.
36. Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. Emerging disease-modifying therapies in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) disorders. *Front Neurol* 2021; 12: 629414.
37. NIH. Neurodegeneration with brain iron accumulation information page. What research is being done? <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Neurodegeneration-Brain-Iron-Accumulation-Information-Page>. (Fecha de acceso: 19 de abril de 2022).
38. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord* 2015; 8 (1): 1-13.
39. Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: pathophysiology, presentation, differential diagnoses and management. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016; 6: 355.
40. Čepelak I, Dodig S, Dodig DČ. Ferroptosis: regulated cell death. *Arh Hig Rada Toksikol* 2020; 71 (2): 99-109.
41. Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med* 2019; 133: 130-43.
42. Bu ZQ, Yu HY, Wang J, He X, Cui YR, Feng JC, *et al.*

- Emerging role of ferroptosis in the pathogenesis of ischemic stroke: a new therapeutic target? *ASN Neuro* 2021; 13: 17590914211037505.
43. Liu M, Kong XY, Yao Y, Wang XA, Yang W, Wu H, *et al.* The critical role and molecular mechanisms of ferroptosis in antioxidant systems: a narrative review. *Ann Transl Med* 2022; 10 (6): 368.
 44. Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res* 2019; 29 (5): 347-64.
 45. Guo Y, Lu C, Hu K, Cai C, Wang W. Ferroptosis in cardiovascular diseases: current status, challenges, and future perspectives. *Biomolecules* 2022; 12 (3): 390.
 46. Du K, He M, Zhao D, Wang Y, Ma C, Liang H, *et al.* Mechanism of cell death pathways in status epilepticus and related therapeutic agents. *Biomed Pharmacother* 2022; 149: 112875.
 47. Hanke N, Rami A. Cerebral ischemia induces iron deposit, ferritin accumulation, nuclear receptor coactivator 4-depletion, and ferroptosis. *Curr Neurovasc Res* 2022; 19 (1): 47-60.
 48. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 2017; 171 (2): 273-85.
 49. Moore B, Hawkes JL. An investigation of the toxic actions of dilute solutions of the salts of certain heavy metals (*viz.*: copper, iron, nickel, cobalt, manganese, zinc, silver, and lead) upon the *Bacillus typhosus*, with a view to practical application in the purification of shell-fish. *Biochem J* 1908; 3 (6-8): 313-45.
 50. Bannai S. Induction of cystine and glutamate transport activity in human fibroblasts by diethyl maleate and other electrophilic agents. *J Biol Chem* 1984; 259 (4): 2435-40.
 51. Bannai S, Christensen HN, Vadgama JV, Ellory JC, Englesberg E, Guidotti GG, *et al.* Amino acid transport systems. *Nature* 1984; 311 (5984): 308.
 52. Beckers P, Lara O, Belo do Nascimento I, Desmet N, Massie A, Hermans E. Validation of a system x_c^- functional assay in cultured astrocytes and nervous tissue samples. *Front Cell Neurosci* 2022; 15: 815771.
 53. Hung CC, Lin CH, Lane HY. Cystine/glutamate antiporter in schizophrenia: from molecular mechanism to novel biomarker and treatment. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (18): 9718.
 54. Mbah NE, Lyssiottis CA. Metabolic regulation of ferroptosis in the tumor microenvironment. *J Biol Chem* 2022; 298 (3): 101617.
 55. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149 (5): 1060-72.
 56. Eagle H. Nutrition needs of mammalian cells in tissue culture. *Science* 1955; 122 (3168): 501-14.
 57. Davis JB, Maher P. Protein kinase C activation inhibits glutamate-induced cytotoxicity in a neuronal cell line. *Brain Res* 1994; 652 (1): 169-73.
 58. Sato H, Tamba M, Kuriyama-Matsumura K, Okuno S, Bannai S. Molecular cloning and expression of human xCT, the light chain of amino acid transport system xc-. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2 (4): 665-71.
 59. Tan S, Schubert D, Maher P. Oxytosis: a novel form of programmed cell death. *Curr Top Med Chem* 2001; 1 (6): 497-506.
 60. Jyotsana N, Ta KT, DelGiorno KE. The role of cystine/glutamate antiporter SLC7A11/xCT in the pathophysiology of cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 858462.
 61. Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15 (2): 135-47.
 62. Riegman M, Sagie L, Galed C, Levin T, Steinberg N, Dixon SJ, *et al.* Ferroptosis occurs through an osmotic mechanism and propagates independently of cell rupture. *Nat Cell Biol* 2020; 22 (9): 1042-8.
 63. Katikaneni A, Jelcic M, Gerlach GF, Ma Y, Overholtzer M, Niethammer P. Lipid peroxidation regulates long-range wound detection through 5-lipoxygenase in zebrafish. *Nat Cell Biol* 2020; 22 (9): 1049-55. Erratum in: *Nat Cell Biol* 2021; 23 (5): 566.
 64. Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, Bauer AJ, Yang WS, Fridman DJ, *et al.* RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature* 2007; 447 (7146): 864-8.
 65. Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, Tyurina YY, Tyurin VA, Hammond VJ, *et al.* Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nat Cell Biol* 2014; 16 (12): 1180-91.
 66. Gao M, Yi J, Zhu J, Minikes AM, Monian P, Thompson CB, *et al.* Role of mitochondria in ferroptosis. *Mol Cell* 2019; 73 (2): 354-63.e3.
 67. Lee H, Zandkarimi F, Zhang Y, Meena JK, Kim J, Zhuang L, *et al.* Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis. *Nat Cell Biol* 2020; 22 (2): 225-34.
 68. Li C, Zhang Y, Liu J, Kang R, Klionsky DJ, Tang D. Mitochondrial DNA stress triggers autophagy-dependent ferroptotic death. *Autophagy* 2021; 17 (4): 948-60.
 69. Yan N, Zhang J. Iron metabolism, ferroptosis, and the links with Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2020; 13: 1443.
 70. Duce JA, Tsatsanis A, Cater MA, James SA, Robb E, Wikke K, *et al.* Iron-export ferroxidase activity of β -amyloid precursor protein is inhibited by zinc in Alzheimer's disease. *Cell* 2010; 142 (6): 857-67.
 71. Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, Spoerri L, Ciccotosto GD, Wright DK, *et al.* Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat Med* 2012; 18 (2): 291-5.
 72. Chen K, Jiang X, Wu M, Cao X, Bao W, Zhu LQ. Ferroptosis, a potential therapeutic target in Alzheimer's disease. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 704298.
 73. Alonso AD, Cohen LS, Corbo C, Morozova V, Elidrissi A, Phillips G, *et al.* Hyperphosphorylation of tau associates with changes in its function beyond microtubule stability. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 338.
 74. Wong BX, Tsatsanis A, Lim LQ, Adlard PA, Bush AI, Duce JA. β -Amyloid precursor protein does not possess

- ferroxidase activity but does stabilize the cell surface ferrous iron exporter ferroportin. *PLoS One* 2014; 9 (12): e114174.
75. McCarthy RC, Park YH, Kosman DJ. sAPP modulates iron efflux from brain microvascular endothelial cells by stabilizing the ferrous iron exporter ferroportin. *EMBO Rep* 2014; 15 (7): 809-15.
 76. Ji C, Steimle BL, Bailey DK, Kosman DJ. The ferroxidase hephaestin but not amyloid precursor protein is required for ferroportin-supported iron efflux in primary hippocampal neurons. *Cell Mol Neurobiol* 2018; 38 (4): 941-54.
 77. Mazanetz MP, Fischer PM. Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6 (6): 464-79.
 78. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag* 2017; 7 (6): 365-76.
 79. Abeyawardhane DL, Fernández RD, Murgas CJ, Heitger DR, Forney AK, Crozier MK, *et al.* Iron redox chemistry promotes antiparallel oligomerization of α -synuclein. *J Am Chem Soc* 2018; 140 (15): 5028-32.
 80. Ayton S, Lei P. Nigral iron elevation is an invariable feature of Parkinson's disease and is a sufficient cause of neurodegeneration. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 581256.
 81. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39 (6): 889-909.
 82. Duce JA, Wong BX, Durham H, Devedjian J-C, Smith DP, Devos D. Post translational changes to α -synuclein control iron and dopamine trafficking; a concept for neuron vulnerability in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2017; 12: 45.
 83. Kaindlstorfer C, Jellinger KA, Eschlböck S, Stefanova N, Weiss G, Wenning GK. The relevance of iron in the pathogenesis of multiple system atrophy: a viewpoint. *J Alzheimers Dis* 2018; 61 (4): 1253-73.
 84. Davies P, Moualla D, Brown DR. α -Synuclein is a cellular ferrireductase. *PLoS One* 2011; 6 (1): e15814.
 85. Do Van B, Gouel F, Jonneaux A, Timmerman K, Gelé P, Pétrault M, *et al.* Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC. *Neurobiol Dis* 2016; 94: 169-78.
 86. Angelova PR, Choi ML, Berezhnov AV, Horrocks MH, Hughes CD, De S, *et al.* α Synuclein aggregation drives ferroptosis: an interplay of iron, calcium and lipid peroxidation. *Cell Death Differ* 2020; 27 (10): 2781-96. Erratum in: *Cell Death Differ* 2020; 27 (9): 2747. Erratum in: *Cell Death Differ* 2021; 28 (5): 1755.
 87. Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, Orian L, Venerando R, Roveri A, *et al.* Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1. *Redox Biol* 2020; 28: 101328.
 88. Wexler A, Wild EJ, Tabrizi SJ. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. *Brain* 2016; 139 (Pt 8): 2326-33.
 89. Chen J, Marks E, Lai B, Zhang Z, Duce JA, Lam LQ, *et al.* Iron accumulates in Huntington's disease neurons: protection by deferoxamine. *PLoS One* 2013; 8 (10): e77023.
 90. Agrawal S, Fox J, Thyagarajan B, Fox JH. Brain mitochondrial iron accumulates in Huntington's disease, mediates mitochondrial dysfunction, and can be removed pharmacologically. *Free Radic Biol Med* 2018; 120: 317-29.
 91. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, *et al.* Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis* 2020; 11 (2): 88.
 92. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg* 2000; 100 (4): 201-13.
 93. Perry G, Nunomura A, Hirai K, Zhu X, Pérez M, Avila J, *et al.* Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med* 2002; 33 (11): 1475-9.
 94. Zimmer TS, David B, Broekaart DWM, Schidlowski M, Ruffolo G, Korotkov A, *et al.* Seizure-mediated iron accumulation and dysregulated iron metabolism after status epilepticus and in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* 2021; 142 (4): 729-59.
 95. Petrillo S, Pietrafusa N, Trivisano M, Calabrese C, Saura F, Gallo MG, *et al.* Imbalance of systemic redox biomarkers in children with epilepsy: role of ferroptosis. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 (8): 1267.
 96. Chen KN, Guan QW, Yin XX, Wang ZJ, Zhou HH, Mao XY. Ferrostatin-1 obviates seizures and associated cognitive deficits in ferric chloride-induced posttraumatic epilepsy via suppressing ferroptosis. *Free Radic Biol Med* 2022; 179: 109-18.
 97. Akyuz E, Doganyigit Z, Eroglu E, Moscovicz F, Merelli A, Lazarowski A, *et al.* Myocardial iron overload in an experimental model of sudden unexpected death in epilepsy. *Front Neurol* 2021; 12: 609236.
 98. Spaul RVV, Soo AKS, Hogarth P, Hayflick SJ, Kurian MA. Towards precision therapies for inherited disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2021; 11: 51.
 99. Wang ZB, Liu JY, Xu XJ, Mao XY, Zhang W, Zhou HH, *et al.* Neurodegeneration with brain iron accumulation: insights into the mitochondria dysregulation. *Biomed Pharmacother* 2019; 118: 109068.
 100. Nishiga M, Jahng JWS, Wu JC. Ferroptosis of pacemaker cells in COVID-19. *Circ Res* 2022; 130 (7): 978-80.
 101. Zhang R, Sun C, Chen X, Han Y, Zang W, Jiang C, *et al.* COVID-19-related brain injury: the potential role of ferroptosis. *J Inflamm Res* 2022; 15: 2181-98.
 102. Cavezzi A, Menicagli R, Troiani E, Corrao S. COVID-19, cation dysmetabolism, sialic acid, CD147, ACE2, viroporins, hepcidin and ferroptosis: a possible unifying hypothesis. *F1000Res* 2022; 11: 102.
 103. Sullivan JL. Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the iron hypothesis. *Am Heart J* 2003; 145 (2): 190-4.

Recibido: 7 de mayo de 2022

Aceptado: 19 de septiembre de 2022