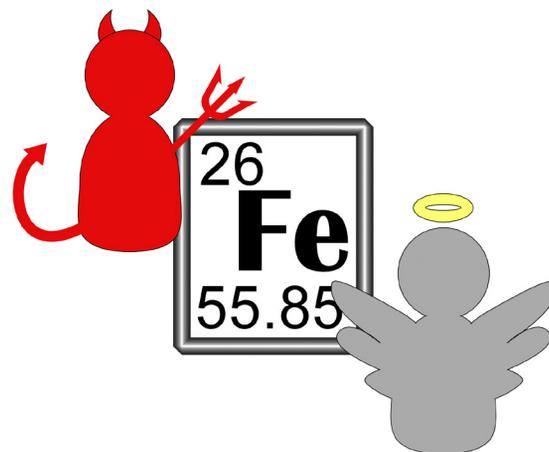


## ARTÍCULO

# Hierro: fundamental para la vida y causante de enfermedades



Lucía Gutiérrez\*

El hierro es un elemento fundamental para la vida, siendo imprescindible en procesos vitales como el transporte de oxígeno, la transferencia de electrones, reacciones enzimáticas, metabolismo aeróbico, la fotosíntesis o la fijación de nitrógeno. Dada la relevancia de este elemento en rutas metabólicas centrales para el desarrollo de la vida, no nos tiene que sorprender el gran número de enfermedades que están asociadas a problemas relacionados con el metabolismo del hierro. Las especies patológicas con hierro que aparecen en el marco de algunas enfermedades son materiales nanométricos cuya caracterización presenta grandes dificultades. El conocimiento en detalle de estas especies puede tener gran relevancia en situaciones tan diferentes como la mejora de técnicas de diagnóstico de la malaria o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

*Palabras clave:* Hierro, enfermedades, ferritina, biomineralización.

Iron is a fundamental element for life, being essential in vital processes such as oxygen transport, electron transfer, enzymatic reactions, aerobic metabolism, photosynthesis or nitrogen fixation. Given the relevance of this element in metabolic routes central to life development, it is unsurprising that a great number of pathologies are linked to iron metabolism problems. Iron pathological species that appear in the frame of some diseases are nanometric materials, whose characterization presents huge difficulties. Detailed knowledge of these species may have great relevance in different problems such as the improvement of malaria diagnostic techniques or the treatment of neurodegenerative diseases.

*Keywords:* Iron, diseases, ferritin, biomineralization

El hierro es un elemento fundamental para la vida, ya sea en humanos, animales o plantas. Es imprescindible en procesos vitales como el transporte de oxígeno, la transferencia de electrones, reacciones enzimáticas, metabo-

lismo aeróbico, la fotosíntesis o la fijación de nitrógeno. Por sorprendente que pueda parecer, el origen de la necesidad del hierro por los organismos surge de la composición química de nuestro planeta en el momento en que comenzó la vida y, para entender bien su papel fundamental, hay que remontarse al origen del universo.

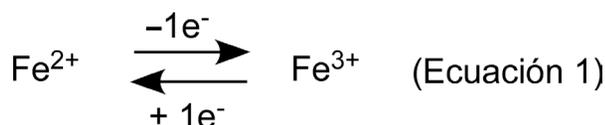
\* Lucía Gutiérrez es licenciada en Química y doctora en Física por la Universidad de Zaragoza. Después de trabajar como investigadora en la Universidad Queen Mary de Londres y la Universidad de Western Australia, actualmente se encuentra en el Departamento de Biomateriales y Materiales Bioinspirados del Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (ICMM/CSIC), Madrid, España. Está especializada en las áreas de nanotoxicidad de nanopartículas magnéticas y biomineralización de hierro y ha publicado numerosos trabajos en revistas científicas del reconocido prestigio internacional. (e-mail: lucia@icmm.csic.es)

## Necesidad de hierro y la formación de la Tierra hace millones de años

Hace millones de años, en el comienzo del universo, el elemento mayoritario era el hidrógeno. Con el paso del tiempo, al formarse las estrellas, y con ellas dar lugar a las condiciones necesarias para la existencia de reacciones nucleares, empezó la formación de elementos más pesados. Debido a la proporción de protones y neutrones del núcleo del hierro, este es un ele-

mento con un núcleo muy estable<sup>1</sup>, por lo que diferentes reacciones de fusión y fisión producidas en el espacio dieron lugar a la formación de este elemento en grandes cantidades. La Tierra, cuya formación se estima ocurrió hace más de 4000 millones de años, nació siendo un planeta rico en hierro. Se calcula que, del total de la masa de la Tierra, algo más del 32% es debida al hierro<sup>2</sup>.

En el momento del origen de la vida en nuestro planeta, los elementos con mayor abundancia en la corteza terrestre eran carbono, nitrógeno, hidrógeno, azufre y hierro; por tanto, no es de extrañar que la vida surgiera entorno a estos elementos. La importancia del hierro radica en el hecho de que presenta dos posibles estados de oxidación estables ( $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$ ) y esto le hace muy especial porque puede intercambiar electrones con facilidad entre esos dos estados (Ecuación 1). Por este motivo, este elemento acabó teniendo un papel fundamental como catalizador de reacciones redox biológicas que tuvieron parte en el inicio de la vida.



En el momento del origen de la vida había una gran cantidad de  $\text{Fe}^{2+}$  soluble en los océanos debido a la ausencia de grandes cantidades de oxígeno en la atmósfera. Más adelante, la aparición de bacterias que usan clorofila para captar la energía solar cambió radicalmente la composición de la atmósfera, debido a la producción de oxígeno como subproducto de la fotosíntesis. Sin embargo, este cambio de composición no fue inmediato, y pasó mucho tiempo hasta que estos organismos produjeron el oxígeno suficiente para que se acumulara en la atmósfera. El motivo de esta tardanza es que antes de que se acumulara en la atmósfera, todo el  $\text{Fe}^{2+}$  soluble que había en los océanos se oxidó a  $\text{Fe}^{3+}$  y precipitó en el fondo de los mismos en forma de óxidos y oxohidróxidos de hierro ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{FeO}(\text{OH})$ , etc.). Prueba de esta etapa son los sedimentos de óxidos de hierro depositados en condiciones oxidantes que se encuentran en algunas partes del mundo y que se han relacionado con este lejano periodo<sup>3</sup>. En esta atmósfera con alto contenido en oxígeno, el hierro soluble en los océanos se convirtió en un ele-

mento muy escaso. Por ese motivo, los organismos tuvieron que desarrollar moléculas específicas para coger, almacenar y reciclar el hierro necesario para sus procesos biológicos.

## Especies fundamentales que contienen hierro en el organismo

A continuación se describen algunas de las proteínas con hierro fundamentales para la vida (Fig. 1).

### • Transferrinas

Las transferrinas son una familia de proteínas encargadas del transporte de hierro por el organismo<sup>4</sup>. Se encuentran en muchos fluidos corporales como la sangre, leche, lágrimas o saliva. Al encargarse del transporte del hierro, son capaces de controlar la cantidad de este elemento en los fluidos corporales y sirven también de antibióticos, ya que la concentración de hierro puede ser un factor limitante en el crecimiento de algunas bacterias. Dentro de esta familia, la proteína más abundante es la transferrina sérica, encargada del transporte de hierro entre la mucosa intestinal, el lugar de absorción del hierro a partir de los alimentos ingeridos, hasta las células donde el hierro es necesario. La transferrina sérica es capaz de transportar uno o dos átomos de hierro en estado  $\text{Fe}^{3+}$  (Fig.1a)<sup>5</sup>.

### • Ferritina

La ferritina es la proteína de almacenamiento de hierro y está presente en especies tan distintas como las bacterias, plantas y mamíferos. En mamíferos, la parte proteica de la ferritina, la apoferritina, es una proteína globular formada por 24 subunidades (Fig. 1b). Su tamaño externo es de unos 12-14 nm de diámetro, y presenta una cavidad interna de unos 5-7 nm<sup>6</sup>. Es en esta cavidad donde se acumula el hierro en forma de una partícula nanométrica de ferrihidrita<sup>7</sup>, un oxohidróxido de hierro. A diferencia del resto de las proteínas con hierro, en las que los átomos independientes de este elemento se encuentran ligados a la estructura de la proteína, la ferritina almacena hierro en forma mineral. Por este motivo, es fácilmente distinguible por técnicas de caracterización de especies nanométricas como la microscopía electrónica de transmisión (Fig. 2) en la que los núcleos de ferrihidrita puede observarse en forma de pequeñas esferas de tamaño homogéneo.

La acumulación de hierro dentro de la ferritina es reversible, de manera que esta proteína puede almacenar hierro o liberarlo según sus necesidades. Los niveles de ferritina en sangre se utilizan, normalmente, como referente de los niveles de hierro totales del organismo<sup>8</sup>, a pesar de que este dato puede no representar de manera fiable diferentes niveles de hierro en los diversos órganos, sobre todo en el marco de patologías específicas de acumulación de hierro<sup>9</sup>.

1. Fewell, M. P., *Am. J. Phys.* **1995**, 63 (7), 653-658. (📄)
2. Morgan, J. W. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1980**, 77 (12), 6973-6977. (📄)
3. Lundgren, D. y col., *Biogeochemistry of iron. Biogeochemical Cycling of Mineral-Forming Elements, PA Trudinger, and DJ Swaine, Eds., Elsevier, Amsterdam* **1979**, 211-223. (📄)
4. Ponka, P. y col., *Sem. Hematol.* **1998**, 35 (1), 35-54. (📄)
5. Chasteen, N., *Adv. Inorg. Biochem.* **1983**, 5, 201-233.
6. Massover, W. H., *Micron* **1993**, 24 (4), 389-437. (📄)
7. Cowley, J. y col., *J. Struct. Biol.* **2000**, 131 (3), 210-216. (📄)
8. Walters, G. y col., *J. Clin. Pathol.* **1973**, 26 (10), 770-772.
9. Mazza, P. y col., *Haematologica* **1995**, 80 (5), 398-404. (📄)

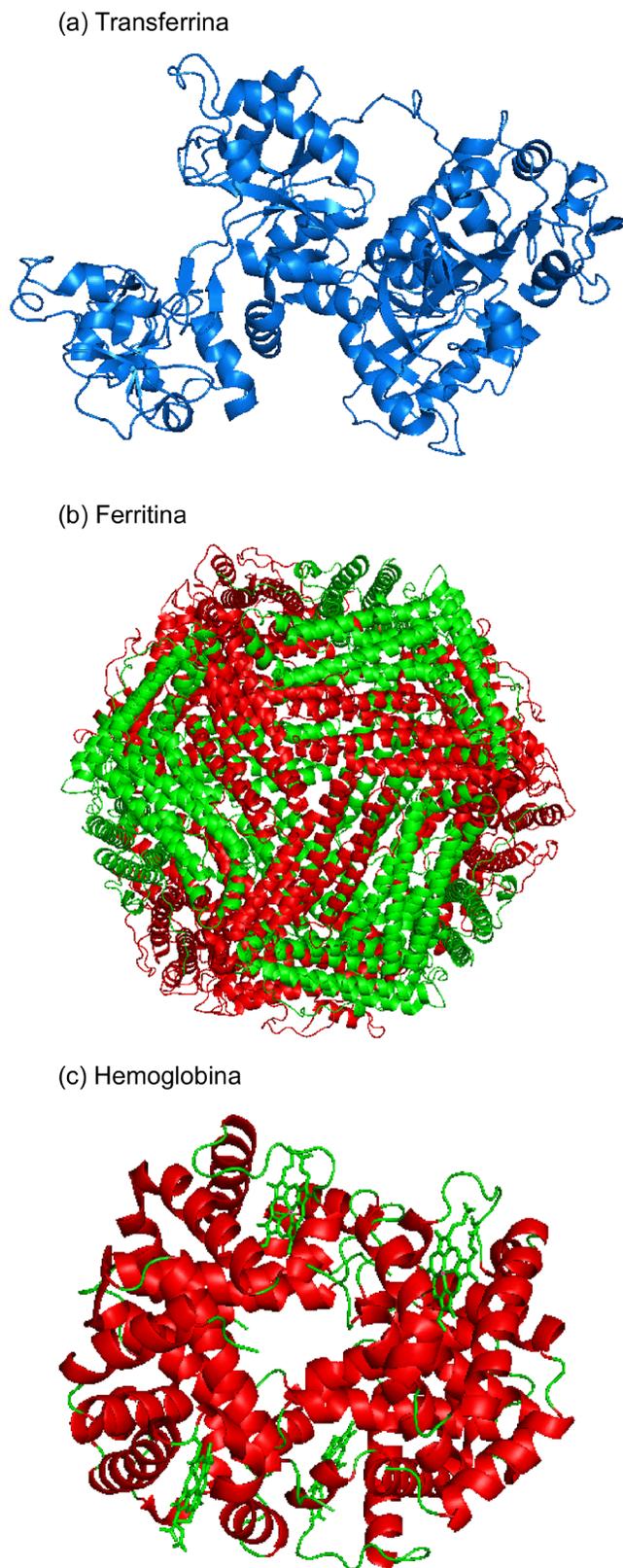


Fig. 1. Algunas de las proteínas fundamentales con hierro en humanos: (a) Transferrina, encargada del transporte de hierro, (b) Ferritina, encargada del almacenamiento de hierro y (c) Hemoglobina encargada del transporte de oxígeno al unirse a alguno de los cuatro átomos de hierro de su estructura.

Las proteínas se han representado utilizando el programa Pymol y los siguientes ID del Protein Data Bank ([www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)): a) 2hau, b) 1z6o and c) 1a3n.

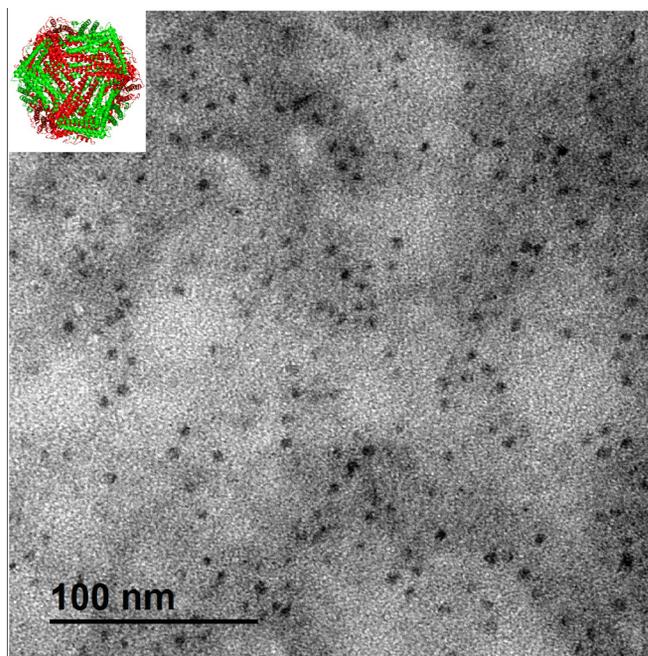


Fig. 2. Núcleos de ferritina observados mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM). Aunque no se distingue la proteína, sí se pueden observar las nanopartículas biominerales de ferritidrita, un oxohidróxido de hierro, las cuales son almacenadas dentro de la cavidad de la proteína (micrografía de la autora).

### • Hemoproteínas

Las hemoproteínas se distinguen del resto de las proteínas con hierro porque tienen al menos un grupo prostético “hemo”, que está formado por un átomo de hierro situado en el centro de un heterociclo orgánico denominado porfirina. Estas proteínas tienen funciones tan diversas como el transporte de gases, la catálisis química o la transferencia de electrones. Las hemoproteínas se pueden dividir en 3 grupos: hemoglobinas, mioglobinas y citocromos.

La hemoglobina contiene la mayor parte del hierro del organismo en humanos. Se encuentra en los eritrocitos de la sangre y es responsable del transporte de oxígeno y  $\text{CO}_2$  por el cuerpo. La mayor parte de la hemoglobina contiene cuatro átomos de  $\text{Fe}^{2+}$  (Fig. 1c), aunque pueden existir también otras hemoglobinas minoritarias con  $\text{Fe}^{3+}$ , como la metahemoglobina, que se forma en procesos de oxidación en hematomas. La hemoglobina presenta unas propiedades magnéticas muy interesantes que fueron descritas por Linus Pauling hace casi 80 años al darse cuenta de que estas cambiaban dependiendo de si la proteína está ligada al oxígeno (oxihemoglobina) o no (deoxihemoglobina)<sup>10</sup>.

La mioglobina se encuentra, normalmente, en los tejidos musculares, donde sirve como almacenamiento de oxígeno.

Los citocromos engloban a una familia de proteínas

10. (a) Pauling, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1977**, 74 (7), 2612-2613 (📄); (b) Pauling, L. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1936**, 22 (4), 210. (📄)

muy diversa que sirven para el transporte de electrones. El estado de oxidación del hierro cambia entre  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$  durante su actividad.

## Problemas asociados a la cantidad de hierro

Asimilar hierro de un planeta en el que sus formas solubles son tan escasas es extremadamente complicado para los organismos. Como consecuencia, la deficiencia de hierro es causante de enfermedades tanto en animales como en plantas. La anemia por deficiencia de hierro es el problema nutricional más extendido del mundo<sup>11</sup>. Afecta especialmente a niños y mujeres en países en vías de desarrollo pero es, además, la única deficiencia nutricional prevalente también en países desarrollados. Según la organización mundial de la salud, más del 30% de la población del mundo es anémica<sup>12</sup>, una gran parte debida a la falta de hierro (Fig. 3). Este problema no es específico de los humanos (o los animales),

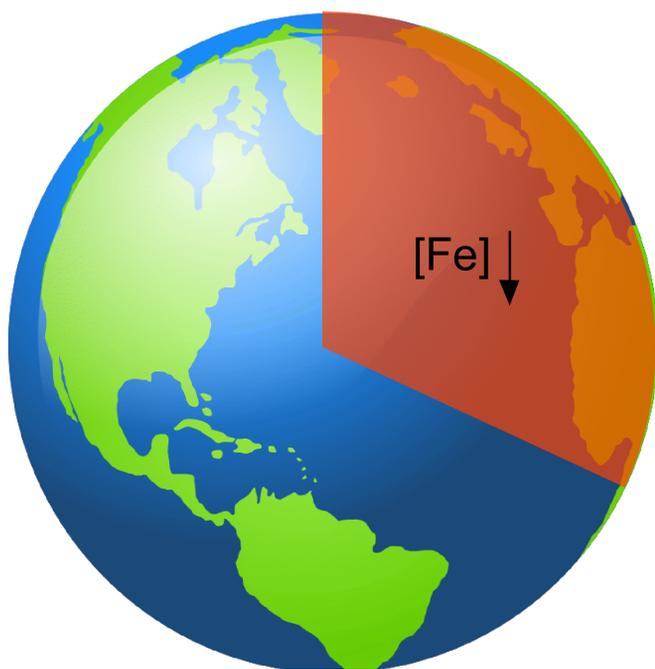


Fig. 3. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, la deficiencia de hierro afecta al 30 % de la población mundial, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.

11. Killip, S. y col., *Am Fam Physician* **2007**, 75 (5), 671-8.
12. <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/>. (📄)
13. Lucena, J. J., *J. Plant Nutr.* **2000**, 23 (11-12), 1591-1606. (📄)
14. Fleming, R. E. y col., *N. Engl. J. Med.* **2012**, 366 (4), 348-359. (📄)
15. Iancu, T. C., *Electron Microsc. Rev.* **1992**, 5 (2), 209-229. (📄)
16. Quintana, C. y col., *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **2010**, 1800 (8), 770-782. (📄)
17. Whitnall, M. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, 109 (50), 20590-20595. (📄)
18. Quintana, C. y col., *J. Struct. Biol.* **2004**, 147 (2), 166-178. (📄)

las plantas sufren igual la deficiencia de hierro, típicamente observada cuando las hojas presentan un color amarillento en lugar de verde (clorosis férrica)<sup>13</sup>.

De todas formas, no sólo la falta de hierro es motivo de enfermedades, su exceso también tiene como consecuencia diversas patologías<sup>14</sup> (Fig. 4). En el marco de la acumulación de hierro, se pueden distinguir dos tipos de enfermedades, aquellas de origen genético, como la hemocromatosis donde el cuerpo absorbe de manera descontrolada hierro de la dieta, siendo incapaz de eliminarlo de ninguna manera, o aquellas de carácter secundario que resultan, por ejemplo, de la necesidad de transfusiones periódicas de sangre.

Pero no sólo es la falta de hierro o su acumulación lo que puede dar lugar a diferentes patologías. La forma en la que el hierro se acumula en los organismos, su especiación, o la distribución intracelular del mismo pueden tener consecuencias fatales (Fig. 4)<sup>15</sup>. Se pueden observar depósitos anómalos de hierro en el cerebro de pacientes con enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, el Alzheimer<sup>16</sup> o el Huntington. Cuando se produce una mala distribución intracelular del hierro se encuentra otra enfermedad neurodegenerativa: la ataxia de Friedreich. Esta enfermedad se caracteriza por una acumulación de hierro en las mitocondrias de las células y una deficiencia férrica en el citoplasma<sup>17</sup>. También aparecen depósitos de hierro anómalos en el marco de enfermedades tropicales parasitarias como la malaria o la esquistosomiasis.

Conseguir conocer con detalle estas especies de hierro patológicas, su lugar de acumulación y los mecanismos de formación o posibles rutas de degradación son retos para la ciencia actual. Los avances en el conocimiento de estas especies permitirán mejorar el diagnóstico de algunas enfermedades así como el desarrollo de nuevos tratamientos más específicos y eficientes.

## Biominales de hierro patológicos

A continuación se describen algunos ejemplos de biominales con hierro que aparecen en el marco de las enfermedades anteriormente citadas.

### • Ferritina patológica

La concentración de hierro en el cerebro aumenta progresivamente al envejecer. Se ha observado que los pacientes que sufren enfermedades neurológicas como el Parkinson o el Alzheimer acumulan hierro en regiones específicas del cerebro dependiendo de la enfermedad. Algunos estudios que han utilizado técnicas microscópicas avanzadas para la evaluación de las especies de hierro acumuladas en el marco de estas enfermedades han podido determinar la estructura cristalina de los núcleos de ferritina acumulada en el cerebro de pacientes con enfermedades neurodegenerativas (Fig. 5a)<sup>18</sup>. Además de nanopartículas de ferrihidrita, en cerebros patológicos, se ha observado también otro tipo de estructuras cristalinas formando parte del núcleo de la ferritina, como la magnetita o la hematitas<sup>18</sup>. Una hipótesis que se

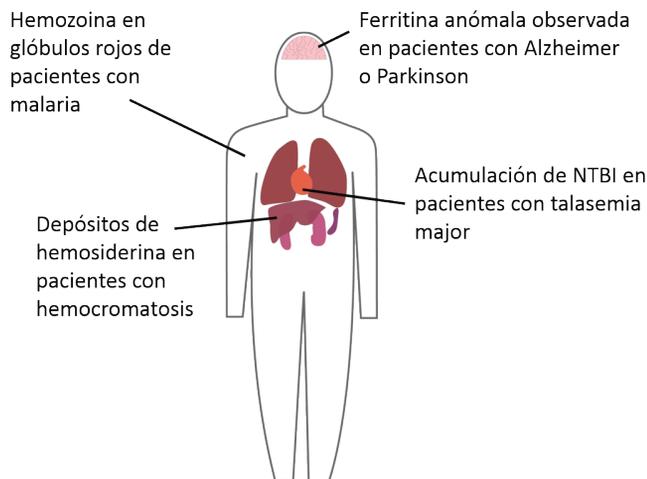


Fig. 4. Algunas de las enfermedades en las que se acumulan especies patológicas con hierro y su localización en el organismo

baraja es que la diferente mineralización del hierro dentro de la ferritina podría jugar un papel relevante en el desarrollo de estas enfermedades. Es importante conocer el rol de estas especies biominerales anómalas en el desarrollo de estas enfermedades para poder actuar sobre ellas y evaluar su papel en posibles tratamientos alternativos.

● **Hemosiderina**

El término hemosiderina se utiliza generalmente para describir un producto de degradación de la ferritina. Sin embargo, al contrario que la ferritina, su composición es más heterogénea y su estructura está peor definida<sup>16</sup>. Generalmente, la hemosiderina se describe como la forma insoluble de hierro que aparece como consecuencia de la degradación de la parte proteica de la ferritina. No obstante existen otro tipo de especies también denominadas “hemosiderina” con un origen y composición completamente diferente. Existen artículos científicos que llaman hemosiderina también a los productos de degradación de la hemoglobina, especialmente como consecuencia de hemorragias. También se ha denominado como “hemosiderina” a los depósitos de hierro acumulados en tejidos como consecuencia de la administración de algún compuesto artificial con hierro.

● **NTBI**

Al igual que la hemosiderina, el hierro no ligado a transferrina (NTBI, de su nombre en inglés, *non-transferrin bound iron*), es una especie de hierro cuya estructura no está definida con exactitud. NTBI es el nombre que se le da al hierro sérico que no está asociado a proteínas de la sangre conocidas como transferrina, ferritina sérica o hemoglobinas<sup>19</sup>. De esta forma, NTBI se utiliza para nombrar a un grupo bastante heterogéneo de especies, generalmente compuestas de hierro y citratos.

La presencia de NTBI se detecta en sangre general-

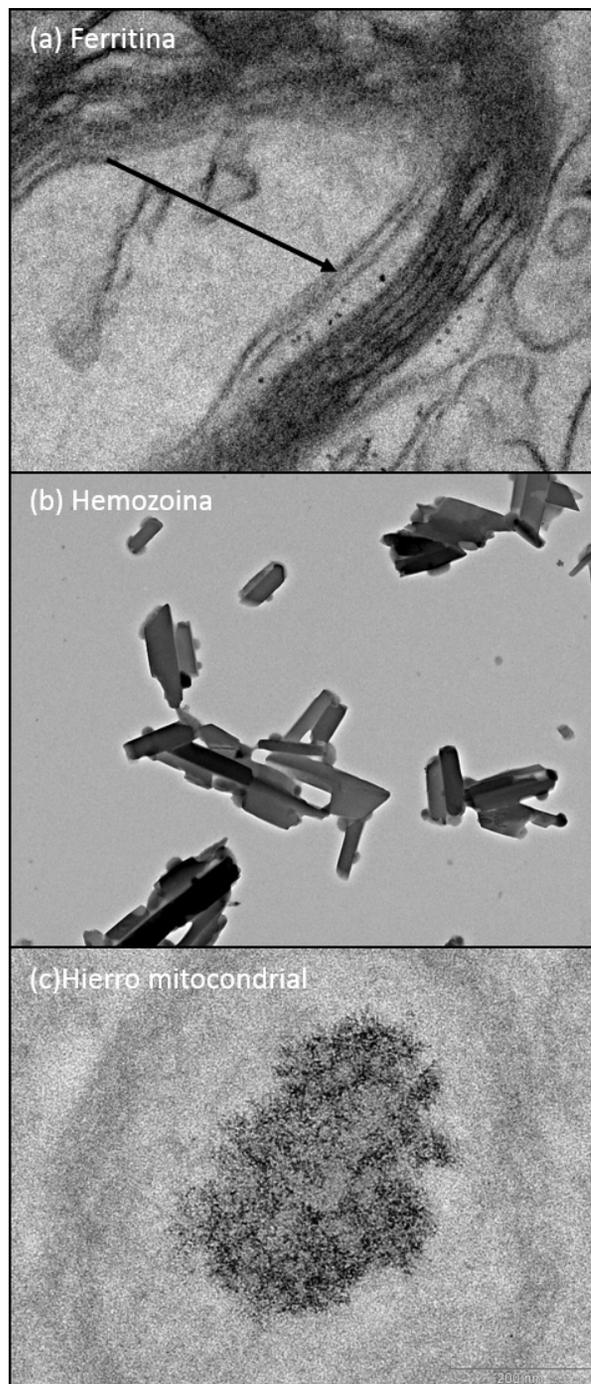


Fig. 5. Imágenes de microscopía electrónica de transmisión de algunas especies de hierro asociadas a enfermedades: (a) Ferritina acumulada en tejidos cerebrales en el marco de enfermedades neurodegenerativas, (b) Hemozoina formada por el parásito de la malaria y (c) Depósitos de hierro intramitocondriales observados en animales con Ataxia de Friedreich.

mente asociada a procesos de acumulación del hierro cuando la transferrina está saturada y no existen mecanismos alternativos de transporte de hierro. Recientemente, se ha visto una relación entre el aumento de la concentración de NTBI y

19. Hider, R., *Eur. J. Clin. Invest.* **2002**, *32* (s1), 50-54. (📄)

la acumulación de hierro en el corazón, lo que da lugar a diferentes patologías cardíacas<sup>20</sup>. El conocimiento de los mecanismos de acumulación de NTBI en diferentes órganos puede ser crucial para la mejora del tratamiento de enfermedades de acumulación de hierro, mediante la producción de quelantes específicos para este tipo de compuestos.

### ● Hemozoina

La mala distribución del hierro en el organismo puede observarse también en el marco de algunas enfermedades tropicales como la malaria o la esquistosomiasis. Estas enfermedades afectan a millones de personas en el mundo. En el caso de la malaria, una vez producida la infección, una de las fases de reproducción del parásito *Plasmodium*, se produce en los glóbulos rojos de la sangre. Los glóbulos rojos tienen un contenido muy elevado en hierro procedente de la hemoglobina y para evitar la toxicidad del hierro que proviene de la hemoglobina, el parásito de la malaria genera un material nuevo, llamado hemozoina (Fig. 5b), resultante de la acumulación apilada de grupos hemo<sup>21</sup>. En el caso de la esquistosomiasis, también se han observado depósitos de hemozoina en el hígado de los pacientes enfermos. Una de las propuestas para mejorar el diagnóstico de la malaria se basa en la concentración de los glóbulos rojos infectados con alto contenido en hemozoina haciendo uso de sus propiedades magnéticas<sup>22</sup>.

### ● Depósitos de hierro mitocondrial anómalo

La ataxia de Friedreich es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria. Los pacientes con esta enfermedad no expresan suficiente cantidad una proteína mitocondrial llamada frataxina. La consecuencia de esta deficiencia es la acumulación de hierro dentro de las mitocondrias (Fig. 5c). Además de la acumulación de hierro en las mitocondrias, también se produce una deficiencia de hierro en el citoplasma celular. Esto da lugar a una mala distribución del hierro, independientemente de que la cantidad total no sea muy diferente a la que se encuentra en las personas sanas. A pesar de los estudios realizados para caracterizar con detalle las especies de hierro acumuladas dentro de las mitocondrias, todavía no está muy clara su composición. Recientemente se ha comprobado que este tipo de depósitos intramitocondriales son muy diferentes a las especies biominerales normales, como la ferritina, y presentan un menor tamaño de partícula y diferentes propiedades magnéticas<sup>17</sup>. Sin un conocimiento detallado de la composición de estos depósitos, es complicado desarrollar tratamientos específicos que ayuden a redistribuir el hierro acumulado dentro de las mitocondrias.

## Aún nos queda por aprender

Ya hemos visto que la composición química de nuestro planeta en el momento del origen de la vida tuvo como consecuencia que todas las formas de vida tengan una gran dependencia del hierro para infinidad de procesos biológicos. Además de jugar un papel fundamental para la vida, este elemento tiene una gran relevancia en el desarrollo de muchas enfermedades. A pesar de los avances comentados, aún queda por conocer con detalle la composición de especies de hierro generadas en el marco de diversas patologías, sus mecanismos de formación y posibles rutas de degradación pues estas son fundamentales para desarrollar técnicas de diagnóstico avanzadas y tratamientos más eficientes.

Recibido: 26 de octubre de 2015

Acceptado en forma final: 23 de noviembre de 2015

### *Bibliografía esencial:*

- Mielczarek, E. V., & McGrayne, S. B. *Iron, Nature's Universal Element: Why People Need Iron & Animals Make Magnets*. Rutgers University Press, 2000.
- Crichton, R., & Boelaert, J. R. *Inorganic biochemistry of iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences*. John Wiley & Sons, 2001.

20. Oudit, G. Y. y col., *Nat. Med.* **2003**, 9 (9), 1187-1194. (📄)

21. Egan, T. J., *J. Inorg. Biochem.* **2008**, 102 (5), 1288-1299. (📄)

22. Karl, S. y col., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2011**, 85 (5), 815-817. (📄)