

Señalan el papel clave de la proteína NOD1 en las enfermedades relacionadas con el hierro

- Una investigación liderada desde el CIBERCV y el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM) describe el rol preeminente de esta proteína en la homeostasis del hierro y la ferroptosis
- Los resultados de este trabajo, publicado en *Biomedicine & Pharmacotherapy*, abren la puerta a nuevas líneas de investigación para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el hierro

Madrid, 3 de mayo de 2022.- La proteína NOD1, que ya se había relacionado con numerosas patologías inflamatorias y cardiovasculares, desempeña también un papel preeminente en el equilibrio de los niveles de hierro en el organismo (homeostasis) y la ferroptosis (muerte celular por exceso de hierro). Así lo demuestra un estudio liderado desde el área de Enfermedades Cardiovasculares del CIBER (CIBERCV) y el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM), con participación también del área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas del CIBER (CIBEREHD). El trabajo destaca que los mecanismos mediados por NOD1 podrían proporcionar nuevas vías para el avance de la investigación tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el hierro.

La biodisponibilidad de hierro es esencial para el correcto funcionamiento de diversos órganos y procesos celulares. En los mamíferos, el transporte de oxígeno es dependiente de hemoproteínas, pero también procesos como la regulación de la transcripción génica o la producción de radicales libres como mecanismos de defensa frente a patógenos están estrechamente relacionados con el hierro. La desregulación del metabolismo del hierro conduce a diversas enfermedades, desde distintos tipos de anemias hasta infecciones, además de alteraciones en el sistema inmunológico, inflamación o incluso aterosclerosis. No sólo el déficit de hierro conduce a estas patologías, sino que su exceso también es perjudicial y es el principal responsable de un proceso de muerte celular específico conocido como ferroptosis.

Por tanto, el control de la homeostasis del hierro es un factor clave para la correcta función celular. En este sentido, los monocitos y los macrófagos son esenciales en la modulación del metabolismo del hierro, así como de la función del bazo, el cual además es uno de los principales órganos que regulan su biodisponibilidad.

El objetivo de este nuevo trabajo se centró en estudiar el papel de una proteína del sistema inmune, NOD1, que ya se había relacionado previamente con numerosos

trastornos, entre los que se incluyen ciertas enfermedades inflamatorias y cardiovasculares. “Las conexiones entre el metabolismo del hierro y las enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis están todavía mal definidas”, señala Lisardo Boscá, jefe de grupo del CIBERCV en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols y uno de los coordinadores de este estudio. Por ello, este equipo puso el foco en la contribución de NOD1 a la función de los monocitos y macrófagos para la homeostasis del hierro en un contexto aterogénico, estudiando modelos humanos y de ratón.

Homeostasis del hierro y aterosclerosis

“Nuestros hallazgos destacan el papel preeminente de NOD1 en la homeostasis del hierro y la ferroptosis, sobre todo en condiciones pro-aterogénicas”, señala el Dr. Boscá.

En concreto, este equipo pudo observar que los ratones carentes de NOD1 y sometidos a condiciones aterogénicas (mediante la administración de una dieta rica en grasa) presentaban una notable disminución en el contenido de hierro en diversos órganos, incluyendo el bazo, hígado y corazón, tres de los mayores reservorios y tejidos reguladores de este elemento.

Al mismo tiempo, se determinó que estos órganos presentaban una significativa fibrosis como consecuencia del incremento en el contenido en células proinflamatorias procedentes de la circulación. “En ausencia de NOD1, los niveles de hierro disminuyeron en el bazo, y esta disminución del hierro estuvo acompañada de un aumento del reclutamiento de macrófagos”, detalla Victoria Fernández, una de las autoras principales del estudio. “Uno de los factores implicado en este reclutamiento es el aumento del receptor de la interleucina 8, también conocido como CXCR, que media la movilización (quimiotaxis) de monocitos y macrófagos a áreas de inflamación, incluida la placa aterosclerótica”, explica.

Además, las investigaciones llevadas a cabo por este grupo permitieron observar que la activación de NOD1 aumentó los niveles de GPX4 y otras proteínas reguladoras del hierro, dando lugar a una menor ferroptosis.

“Estos resultados abren nuevas vías para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades relacionadas con el hierro y mediadas por NOD1”, destacan ambos científicos. En este campo, apuntan a que las conexiones entre la ferroptosis, la modulación de la función del bazo, la aterosclerosis y la movilización de leucocitos brindan campos multidisciplinarios para la investigación y la identificación de nuevas dianas farmacológicas contra diferentes enfermedades inmunometabólicas, como diferentes tipos de anemias, incluida la anemia falciforme, entre otras.

Artículo de referencia:

NOD1 splenic activation confers ferroptosis protection and reduces macrophage recruitment under pro-atherogenic conditions. *Biomed Pharmacother.* 2022 Apr;148:112769. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112769. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35247718.

Sobre el CIBERCv

El CIBER (Consortio Centro de Investigación Biomédica en Red) depende del Instituto de Salud Carlos III –Ministerio de Ciencia e Innovación– y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). El CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCv) lo forman 40 grupos de investigación seleccionados sobre la base de su excelencia científica pertenecientes a 24 instituciones consorciadas. Su trabajo se articula alrededor de 6 líneas de investigación enfocadas en los principales desafíos de la salud cardiovascular, con 4 programas longitudinales (daño miocárdico, enfermedad arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatías estructurales) y 2 programas transversales (biomarcadores y plataformas, y epidemiología y prevención cardiovascular).

Más información

Unidad de Cultura Científica UCC+I CIBER
culturacientifica@ciberisciii.es