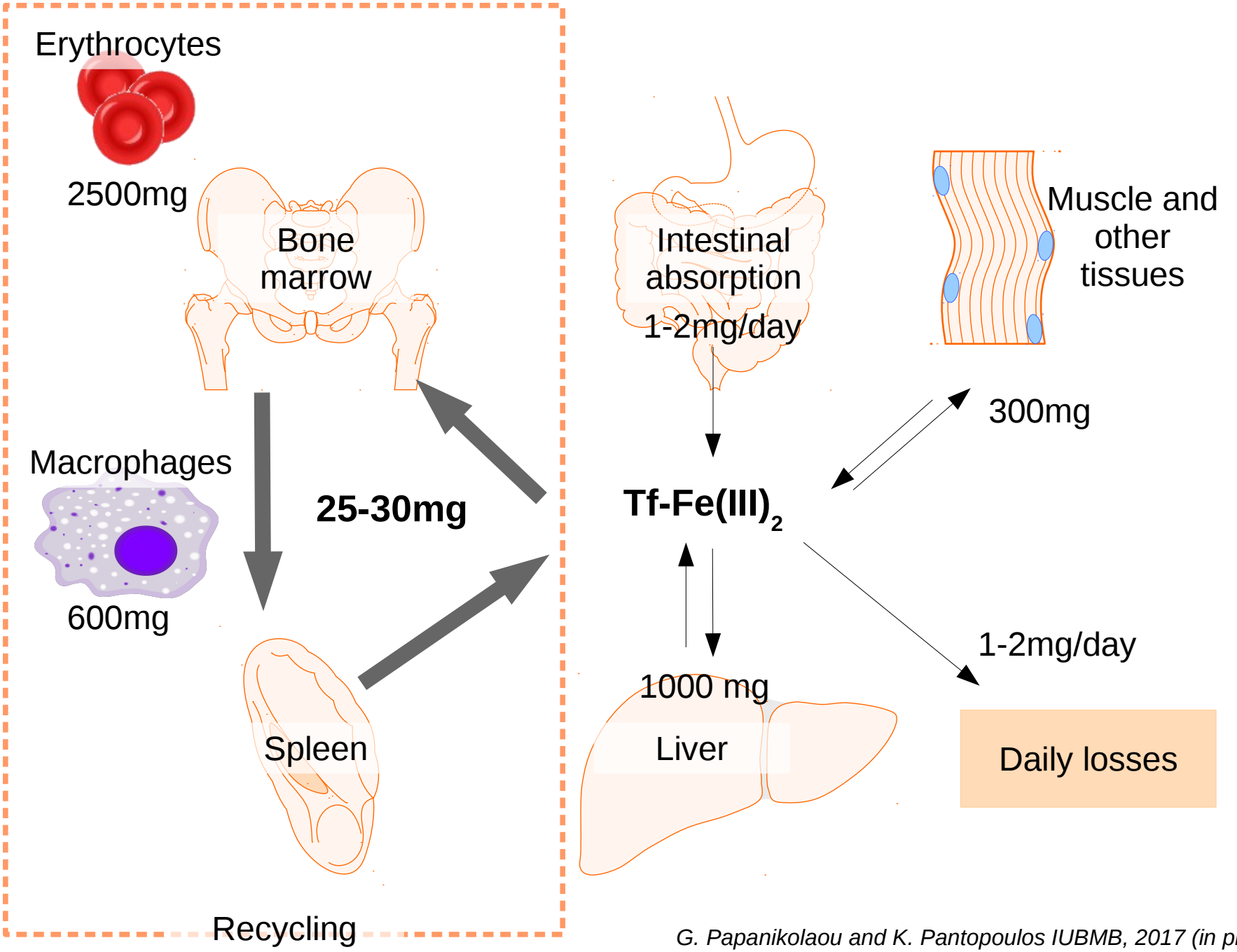
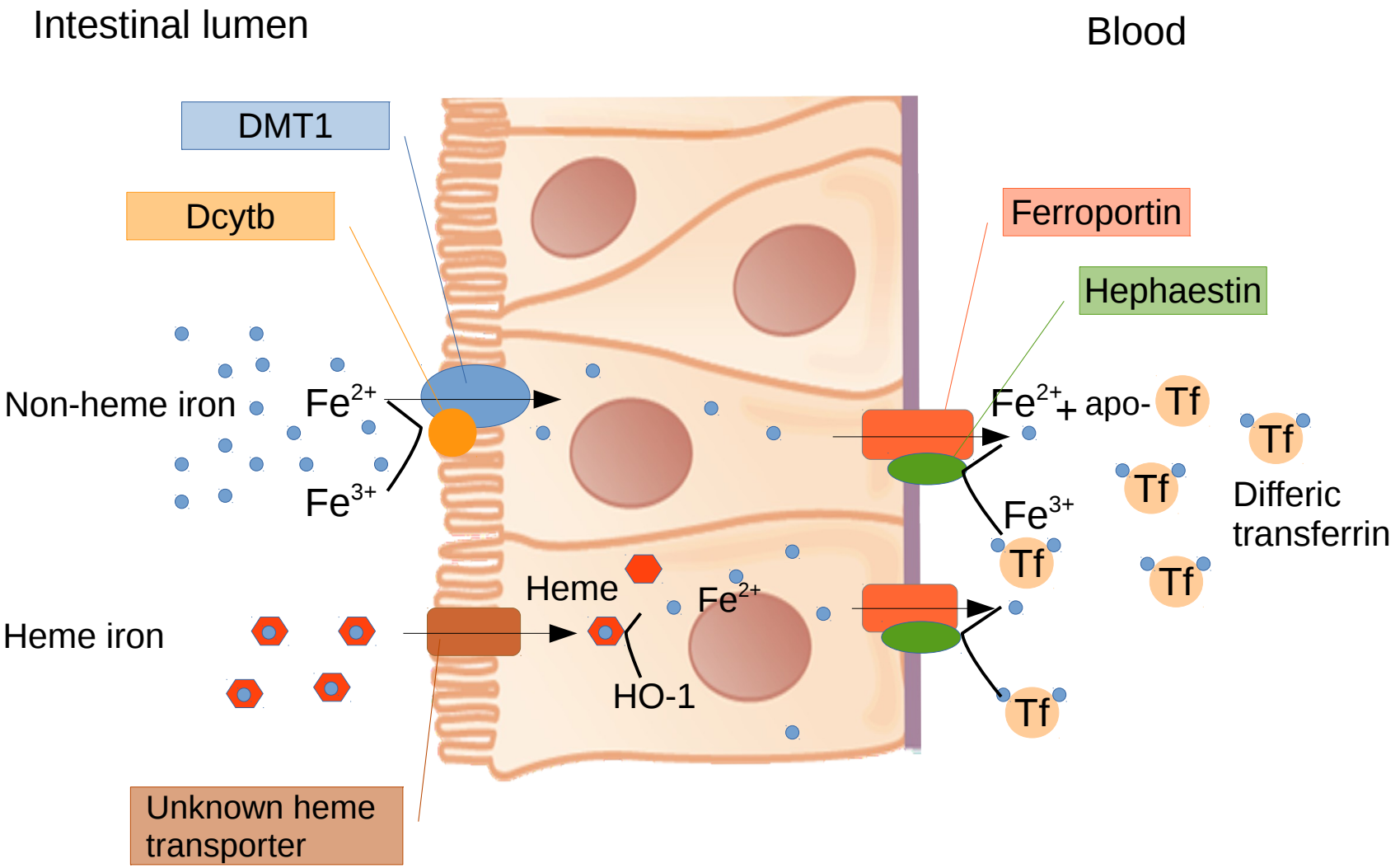
Σύγχρονες απόψεις για το μεταβολισμό του σιδήρου και τη σχέση του με την ερυθροποίηση

Γ. Ν. Παπανικολάου

Λέκτορας Παθοφυσιολογίας-Γενετικής του Ανθρώπου
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

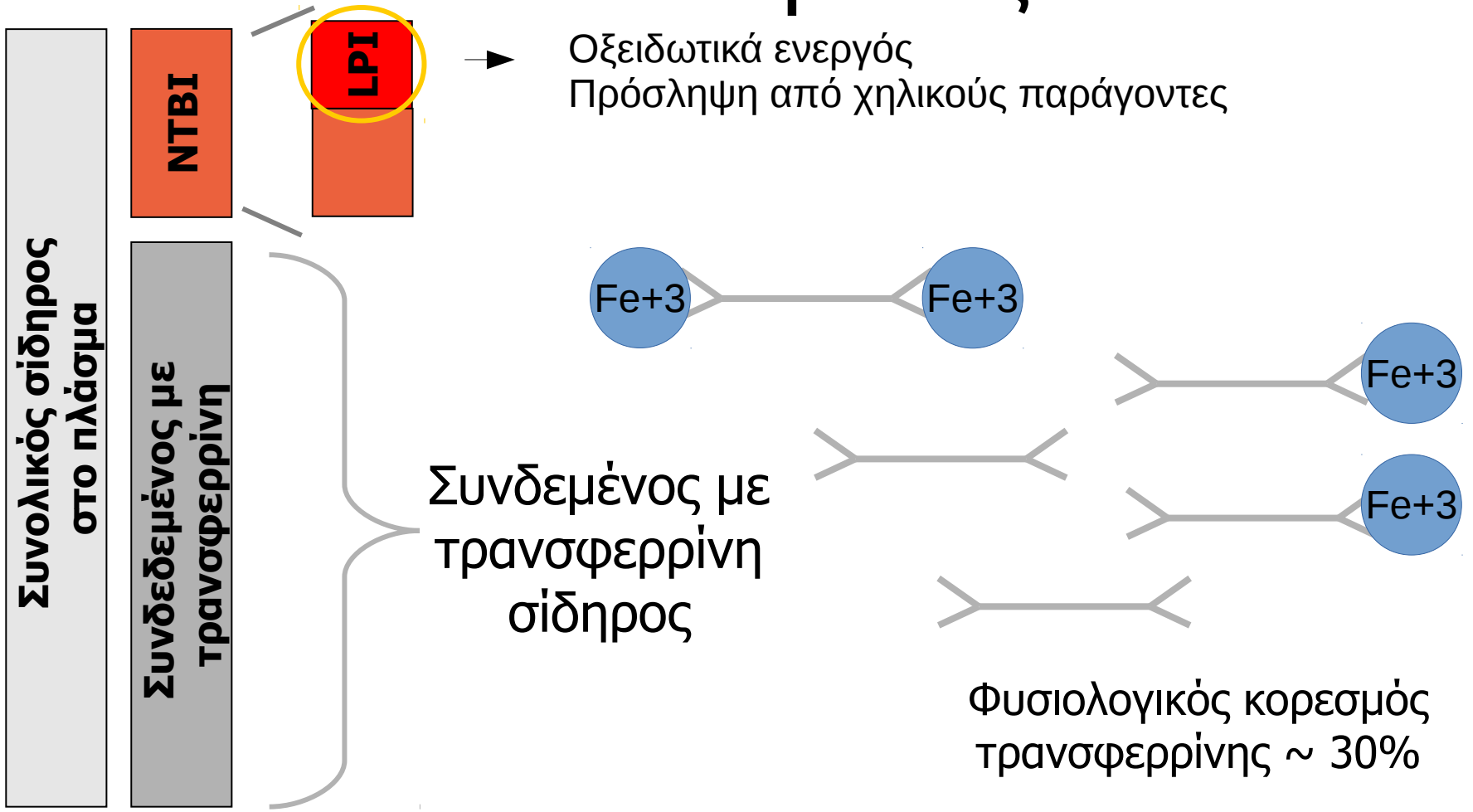


G. Papanikolaou and K. Pantopoulos IUBMB, 2017 (in press)

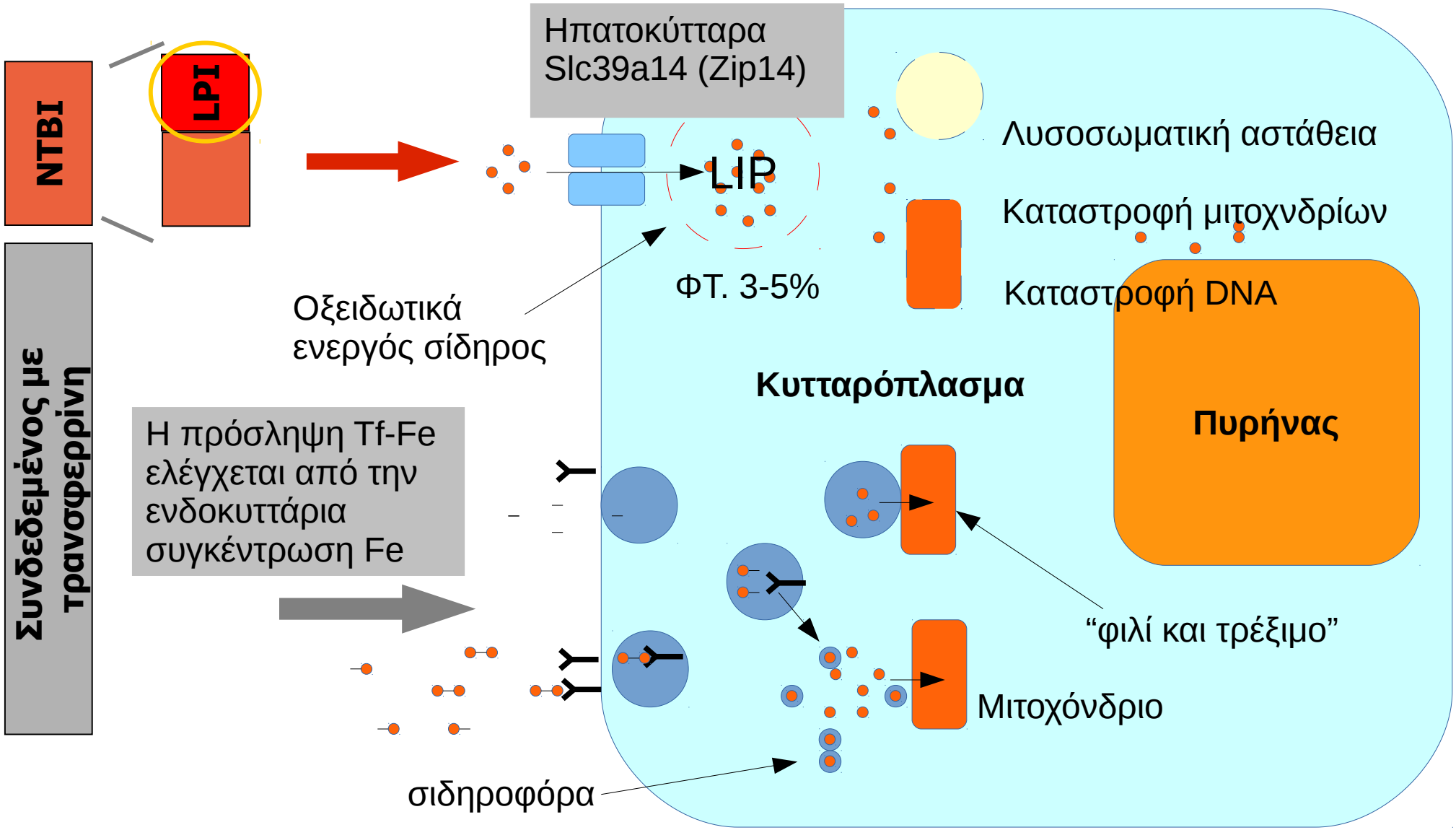


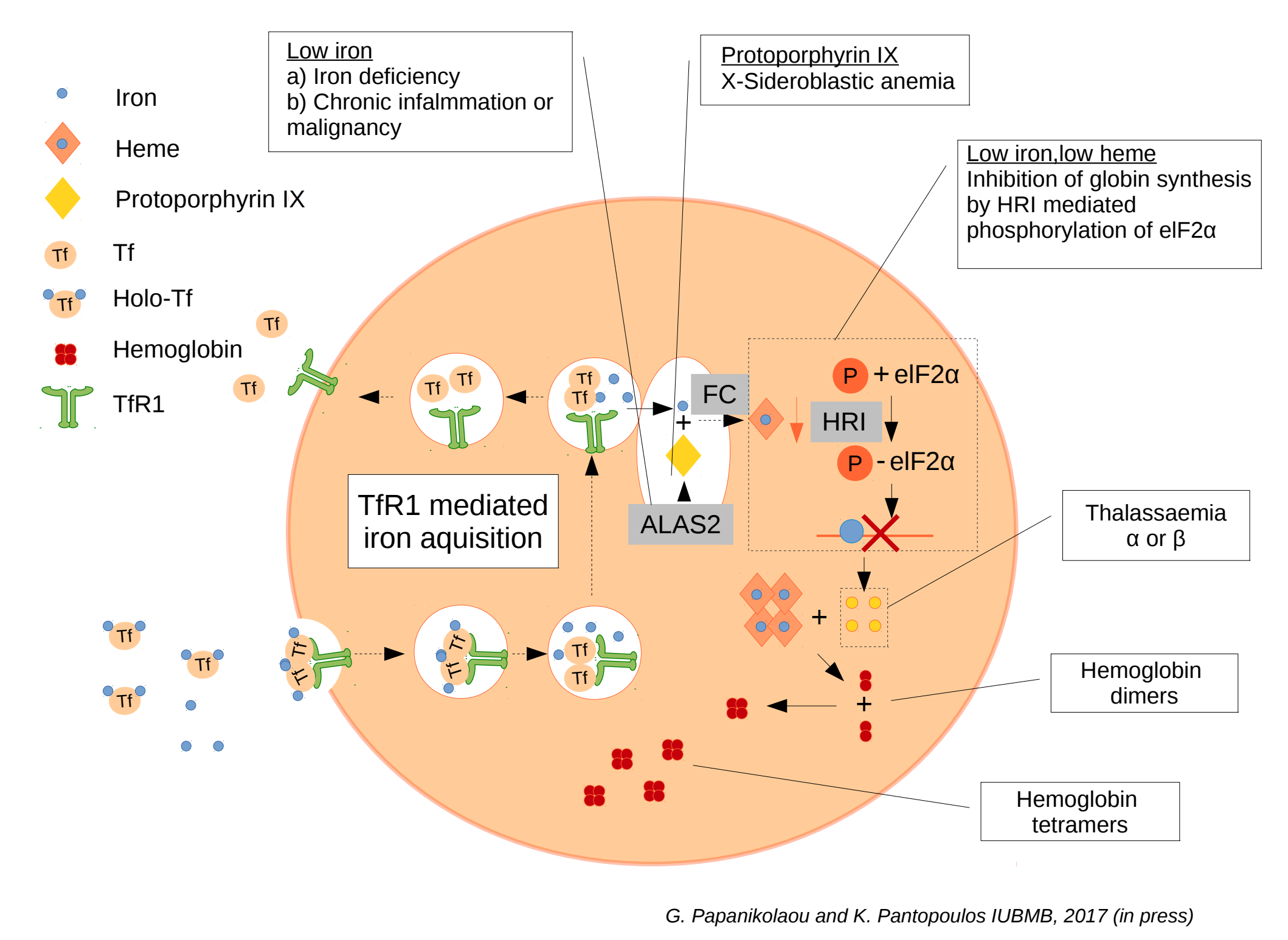
G. Papanikolaou and K. Pantopoulos IUBMB, 2017 (in press)

Σίδηρος και τρανσφερρίνη πλάσματος

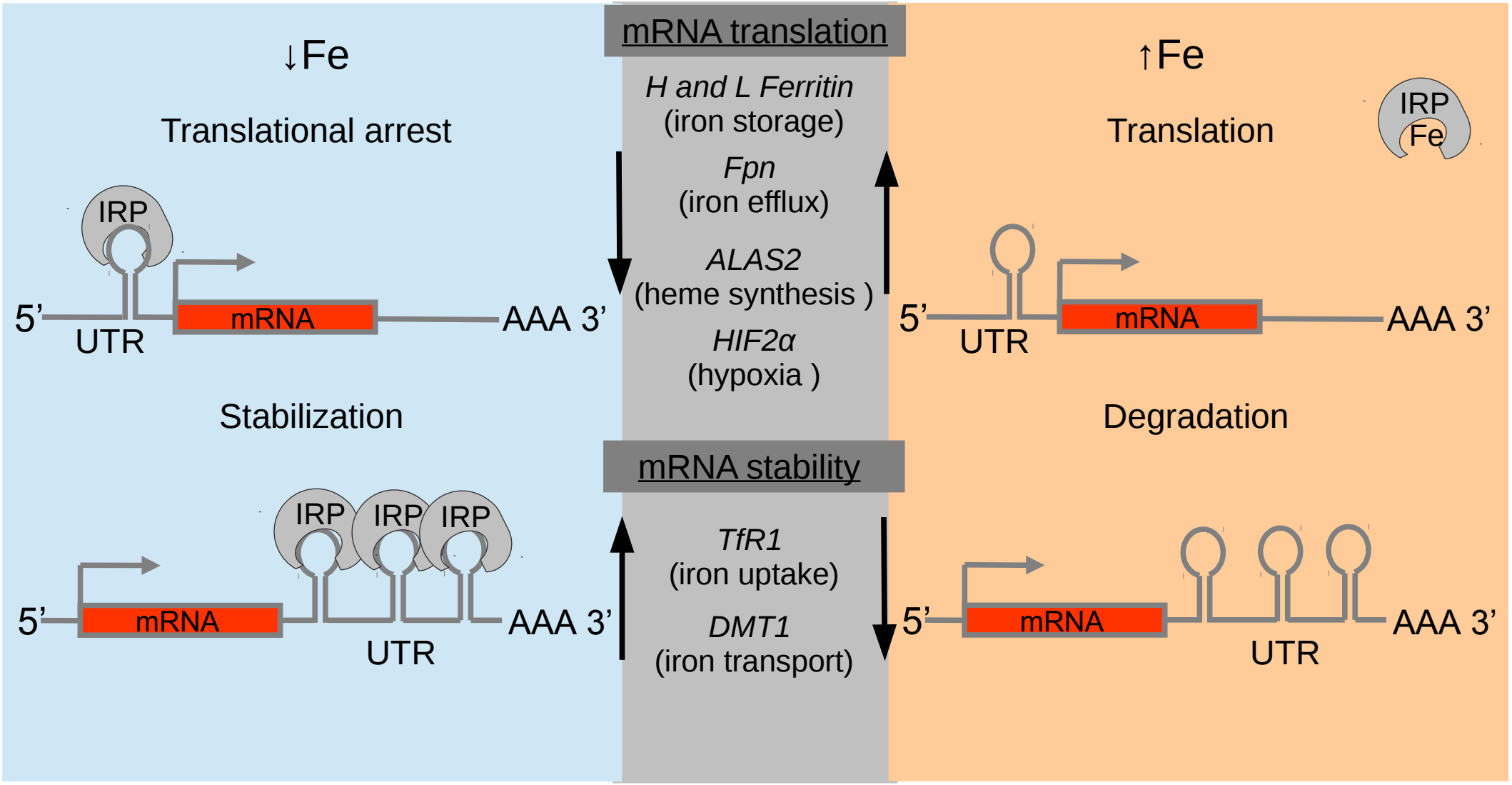


Κλάσματα NTBI μεταφέρονται από τις μεμβράνες χωρίς ρύθμιση προκαλώντας υπερσυσσώρευση σιδήρου στο κύτταρο



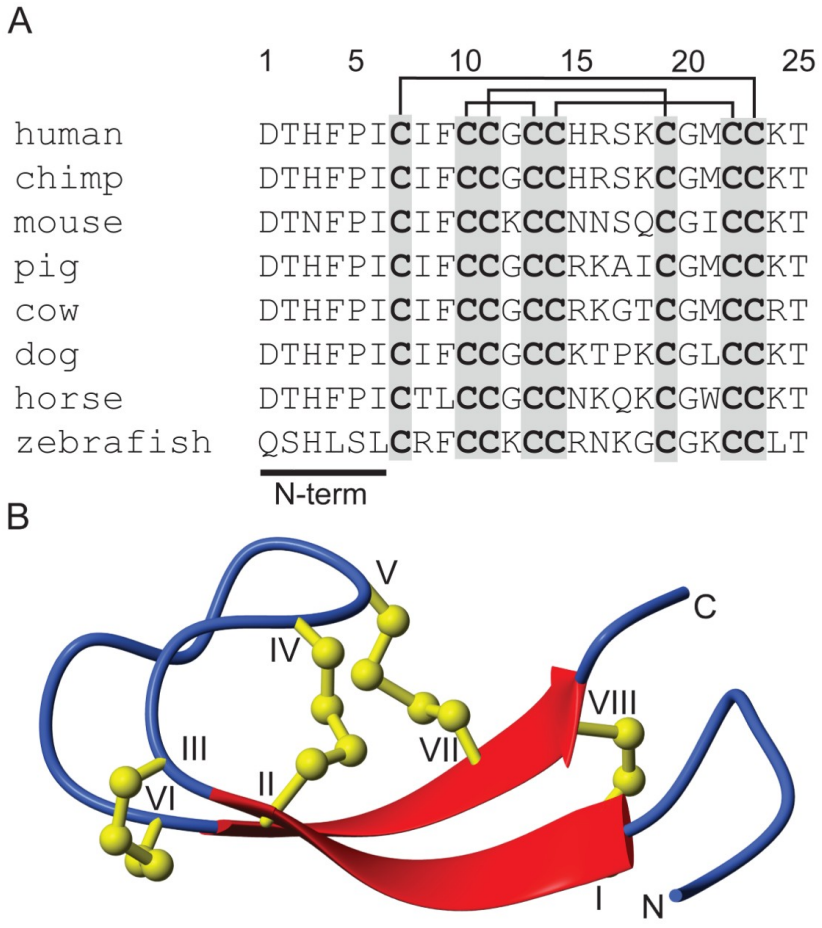


G. Papanikolaou and K. Pantopoulos IUBMB, 2017 (in press)



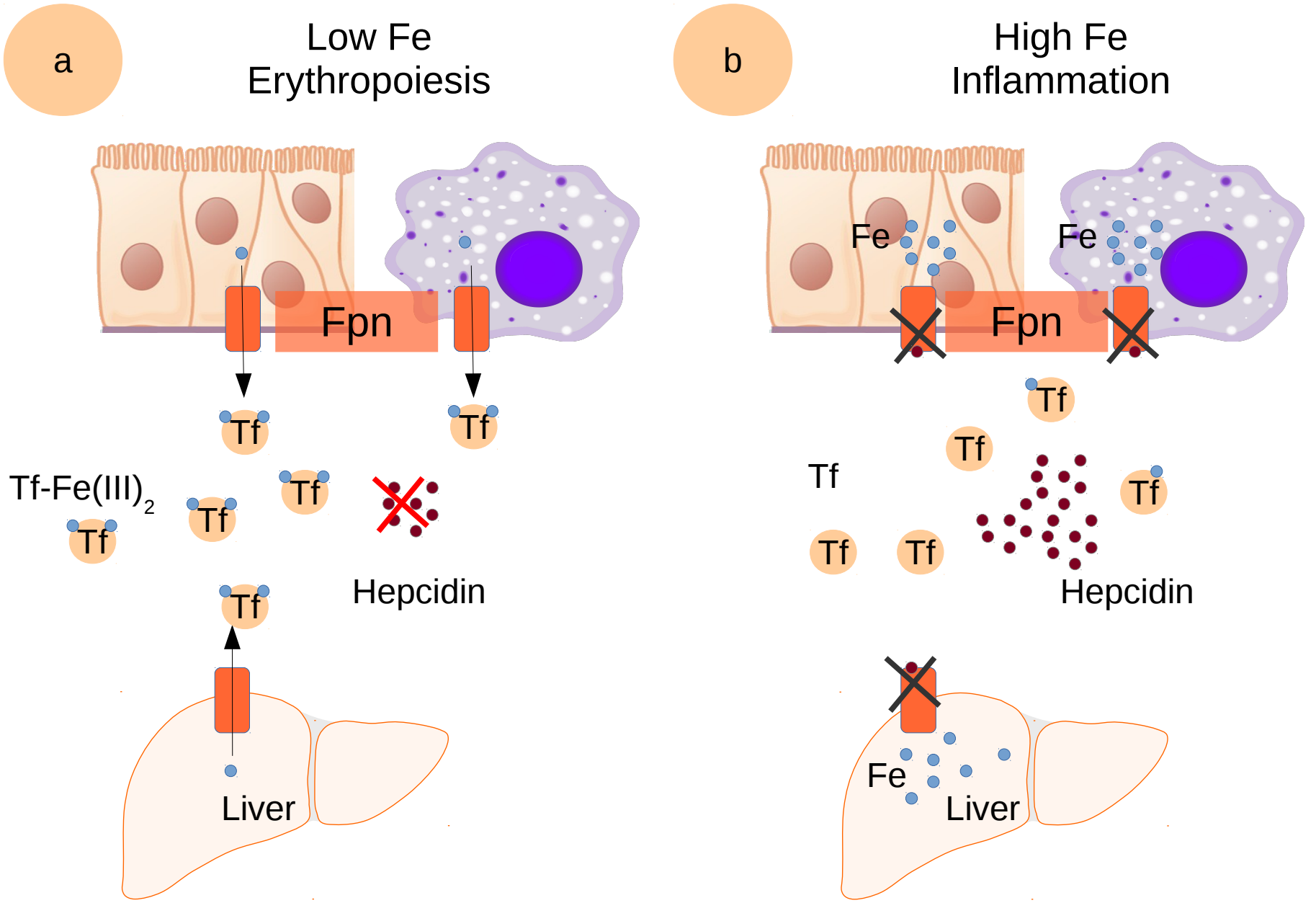
G. Papanikolaou and K. Pantopoulos IUBMB, 2017 (in press)

Εψιδίνη



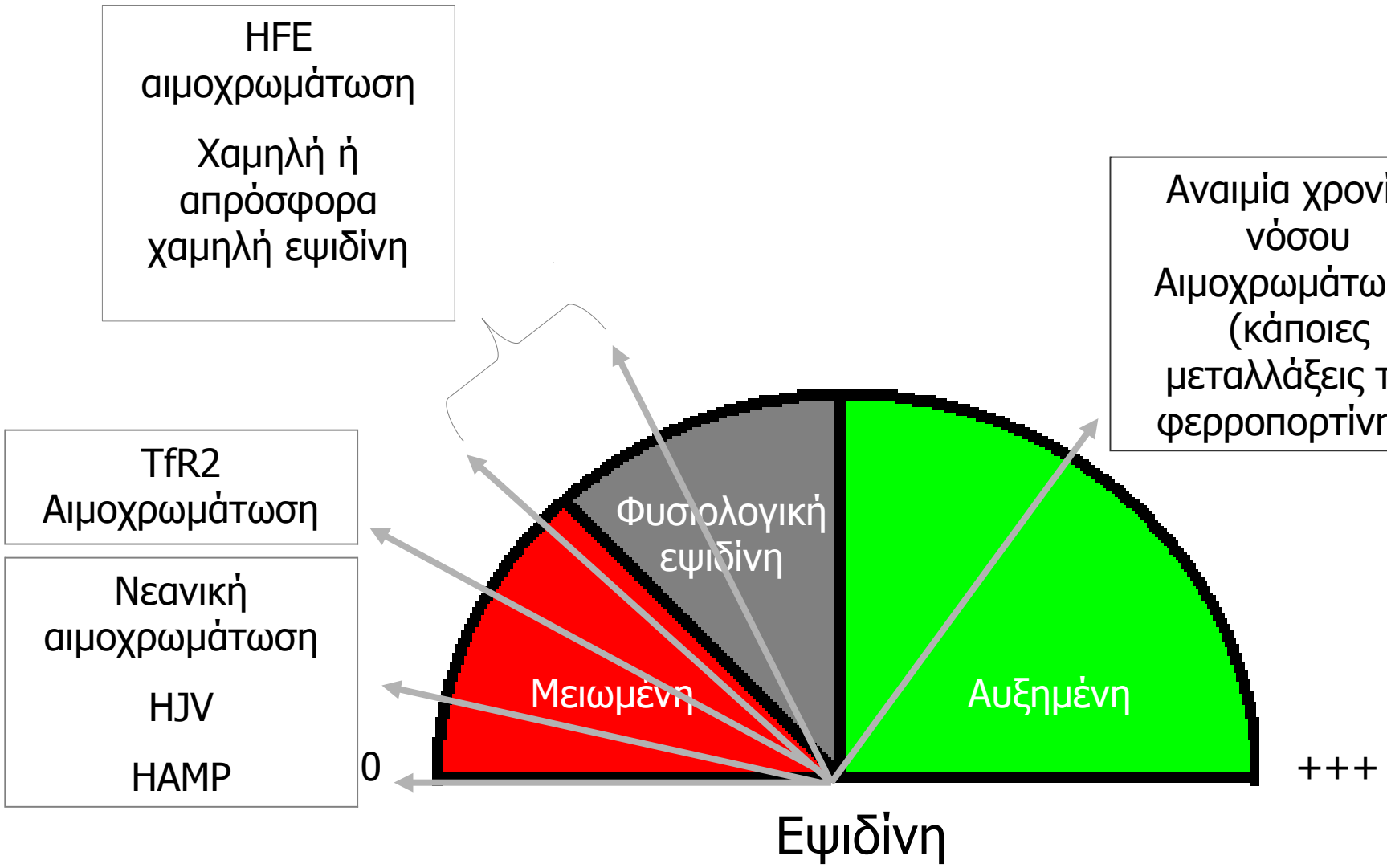
- Συντίθεται στο ήπαρ
- Προ-προεψιδίνη 84α
- Βιολογικά δραστική πεπτίδιο 25α
- Συντηρημένο δραστικό αμινοτελικό άκρο
- Οκτώ κυστείνες στα 25 α του δραστικού πεπτιδίου
- Δύσκολια ανάδειξης αντιγονικών επίτοπων

R. Clark et al. Chem. Biol, 2011



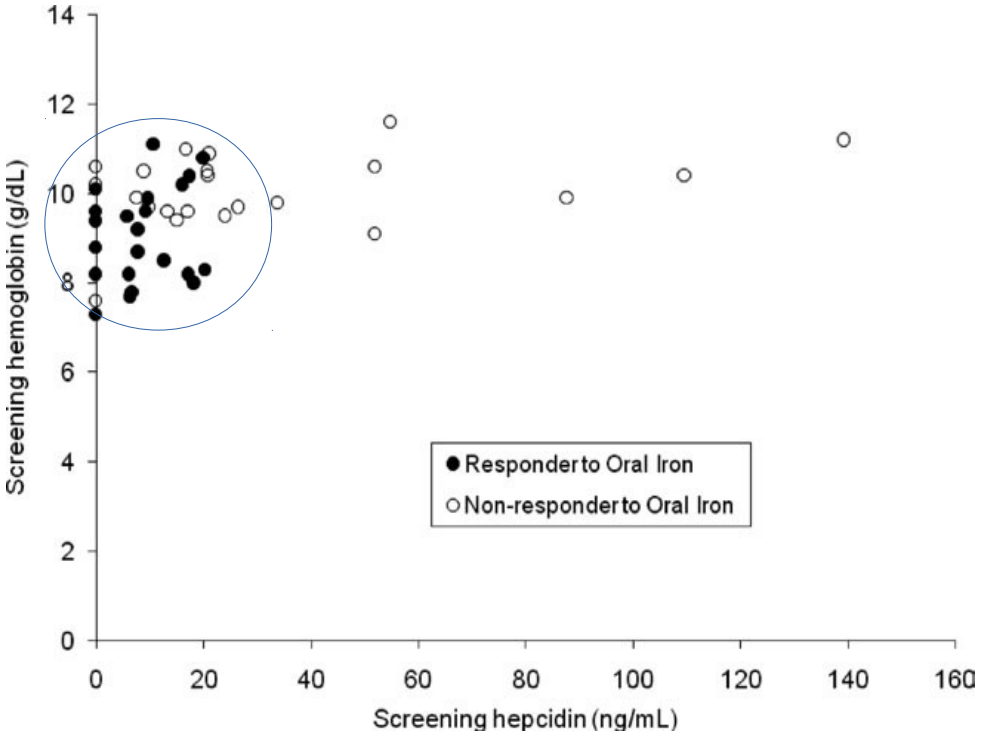
G. Papanikolaou and K. Pantopoulos IUBMB, 2017 (in press)

Εψιδίνη στην αιμοχρωμάτωση



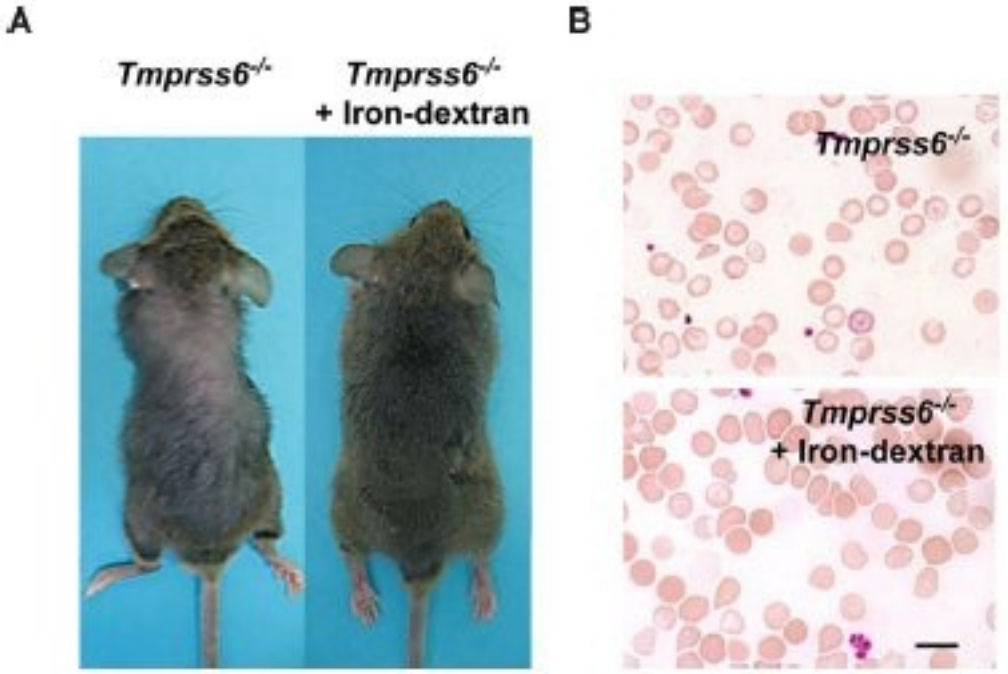
Μέτρηση εψιδίνης στην σιδηροπενική αναιμία

- Πολύ χαμηλές μετρήσεις (συχνά κάτω από το διακριτικό όριο της μεθόδου)
- Διάκριση έλλειψης σιδήρου σε καταστάσεις που περιπλέκονται με φλεγμονή
- Πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε χορήγηση per os σιδήρου



D. Bregman et al Am. J. Hem. 2012

Tmprss6 $^{-/-}$ ποντίκια και IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia)



Folgueras et al. Blood 2009

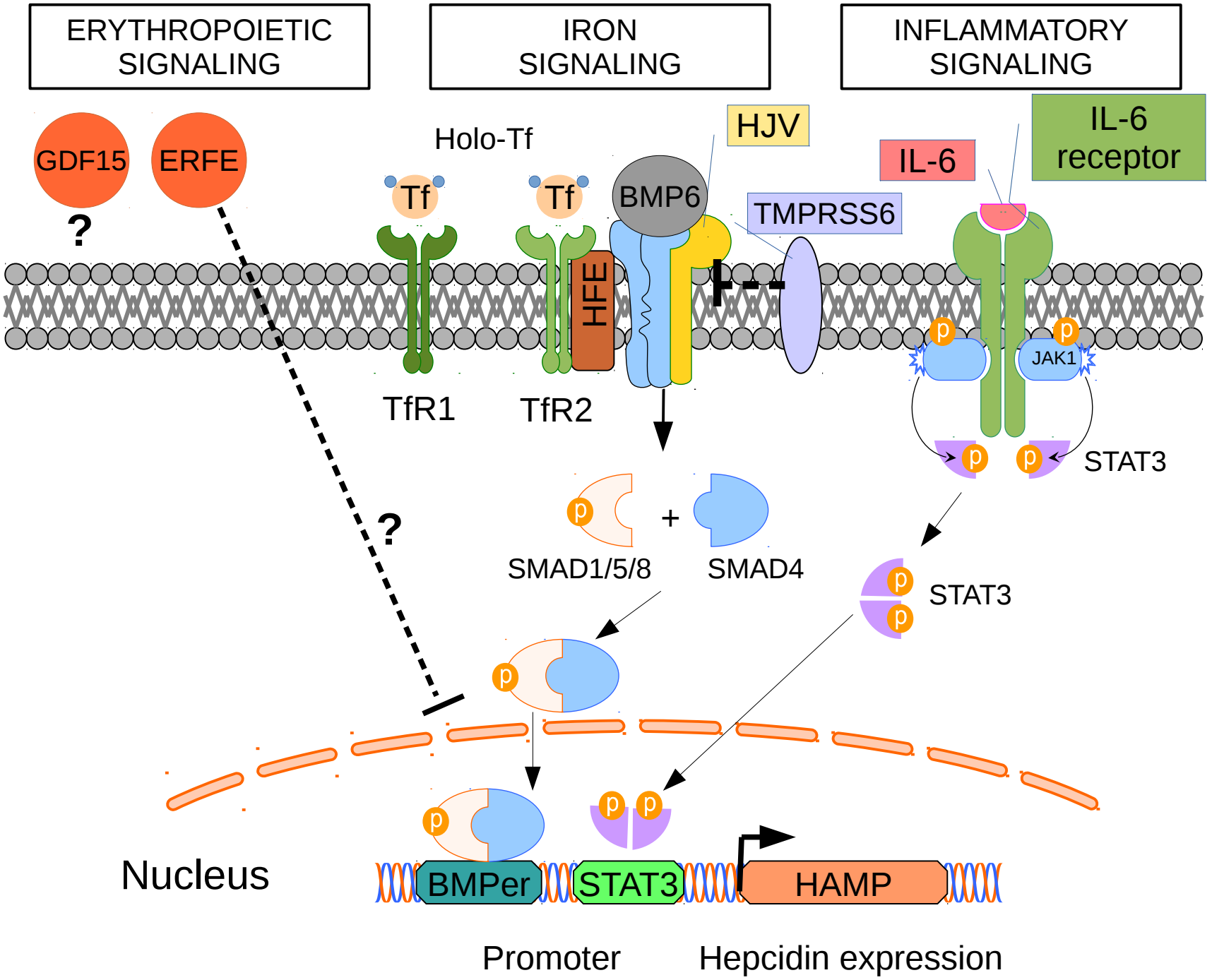
IRIDA

Υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία

χαμηλός TS, φερριτίνη

Απρόσφορα υψηλή εψιδίνη

Ανθεκτική στην από του στόματος χορήγηση σιδήρου

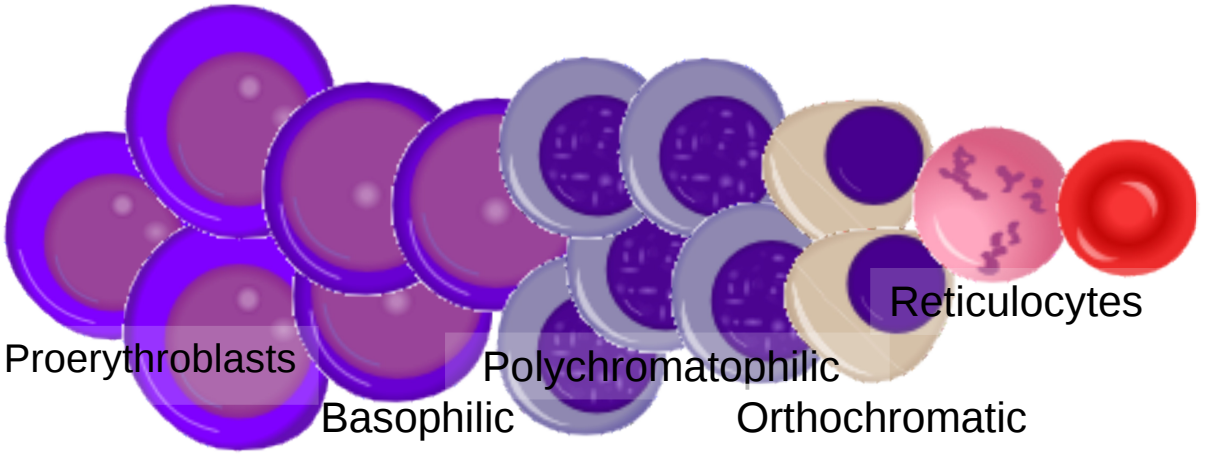

ERYTHROPOIETIC SIGNALING
IRON SIGNALING
INFLAMMATORY SIGNALING
GDF15
ERFE
?
Holo-Tf
Tf
Tf
HFE
BMP6
HJV
TMPRSS6
IL-6
IL-6 receptor
JAK1
TfR1
TfR2
STAT3
SMAD1/5/8
+
SMAD4
STAT3
?
Nucleus
BMPer
STAT3
HAMP
Promoter
Hepcidin expression

Σιδηροπενία

Αύξηση
CFU-E

Αναστολή της τελικής διαφοροποίησης

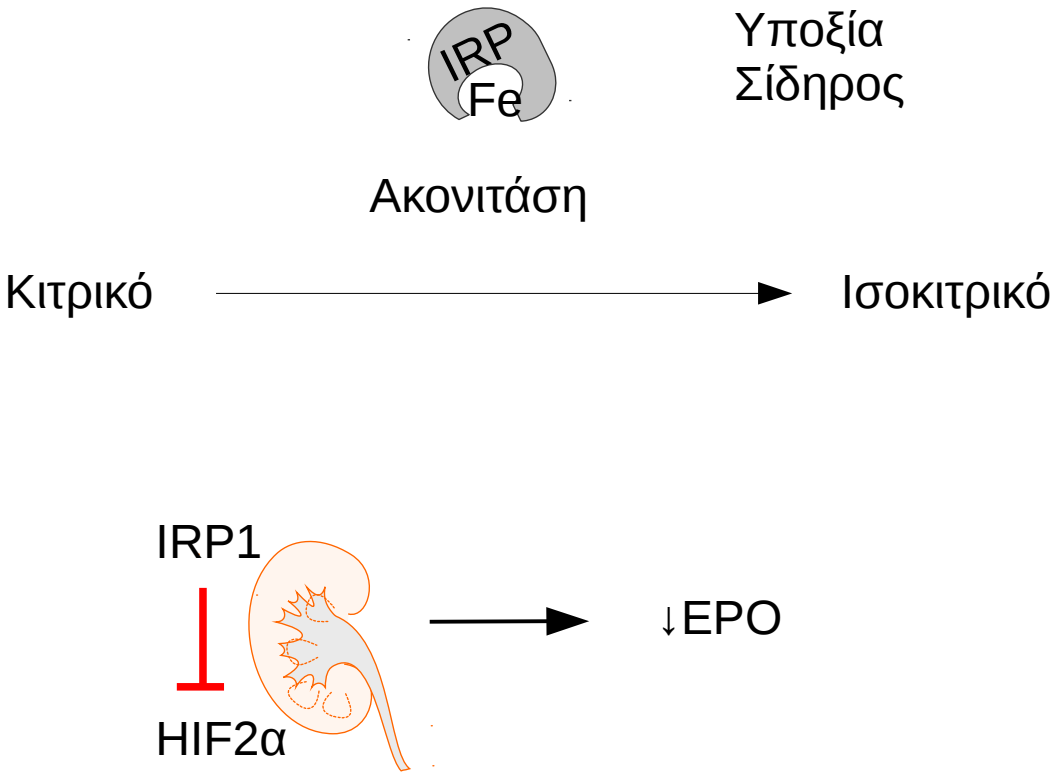
BFU-E/CFU-E



Υποκυτταρικός μυελός

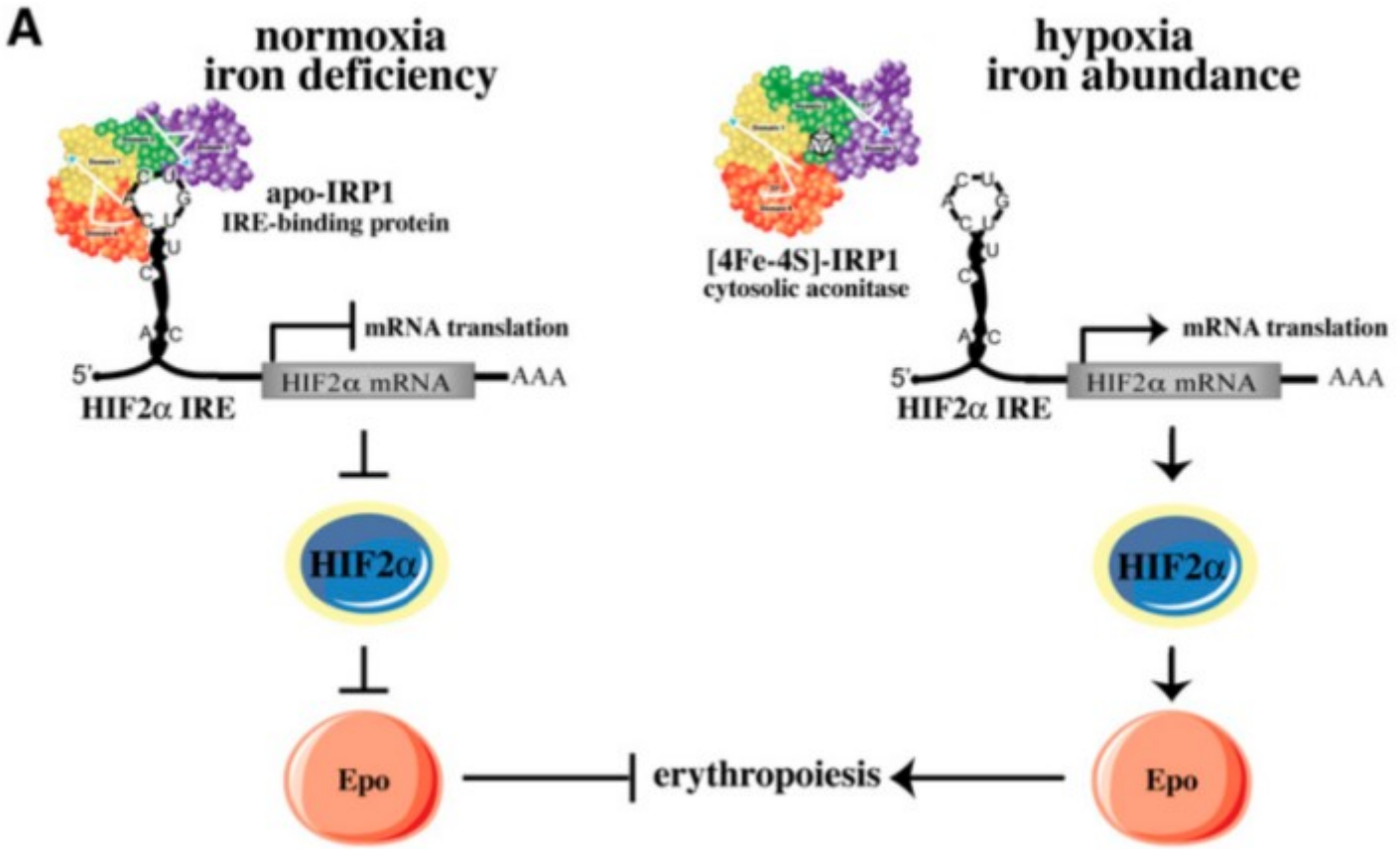
(Μεσογειακή αναιμία και άλλες καταστάσεις με ανεπιτυχή ερυθροποίηση: αύξηση)

Ρύθμιση της παραγωγής EPO στον νεφρό



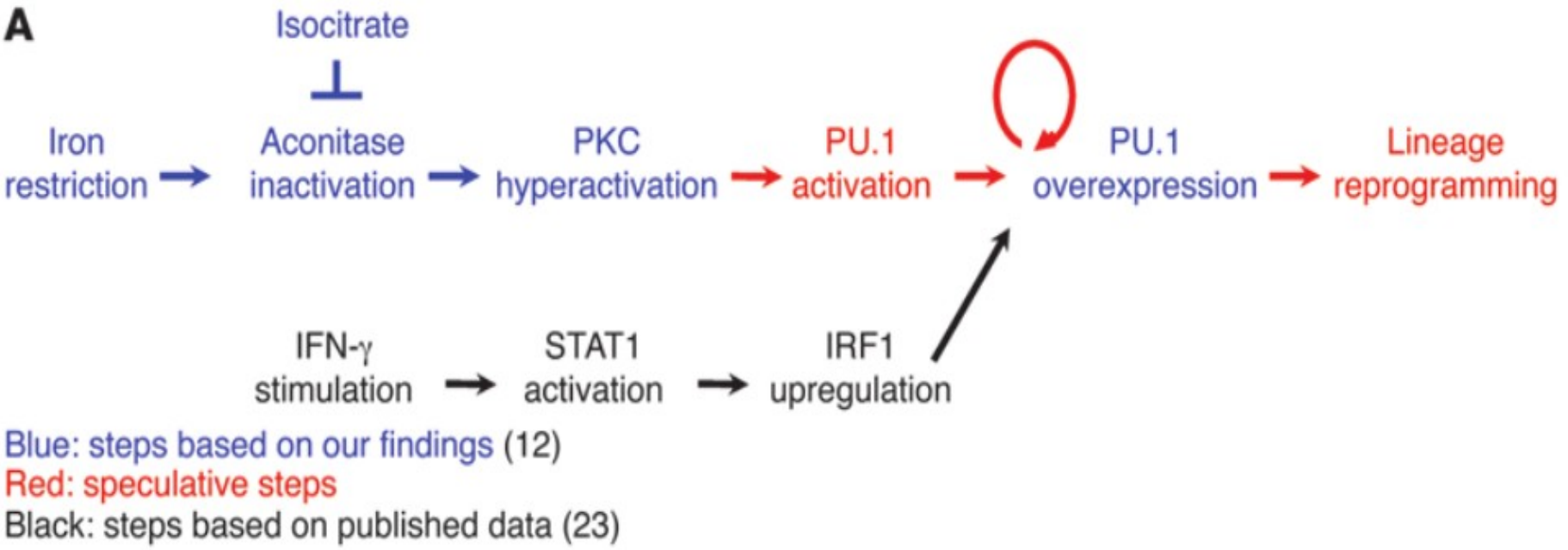
Τα Irp1 -/- ποντίκια εμφανίζουν πολυκυταραιμία, εξωμυελική ερυθροποίηση και χαμηλή εψιδίνη κάτω από συνθήκες έλληψης σιδήρου

Τα Irp1 -/- ποντίκια εμφανίζουν πολυκυταραιμία, εξωμυελική ερυθροποίηση και χαμηλή εψιδίνη κάτω από συνθήκες έλλειψης σιδήρου



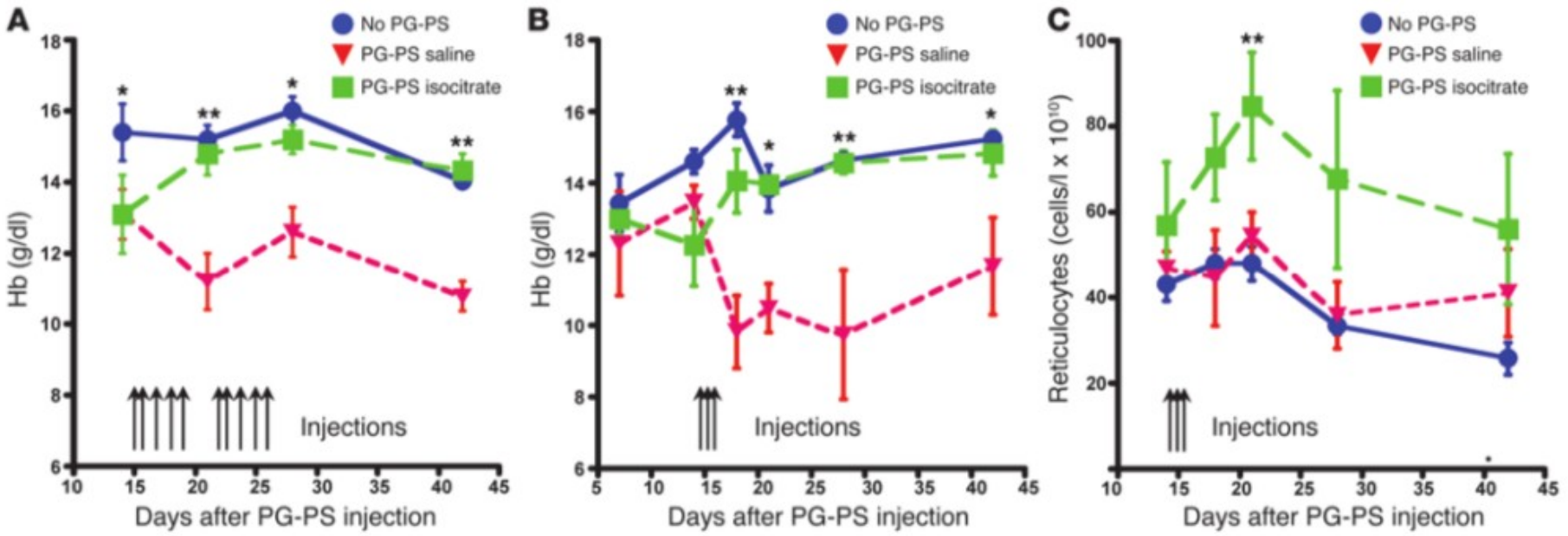
Nicole Wilkinson and Kostas Pantopoulos, Blood 2017

Η σιδηροπενία οδηγεί σε υπερέκφραση του PU.1



G. Bullock et al, Blood 2010

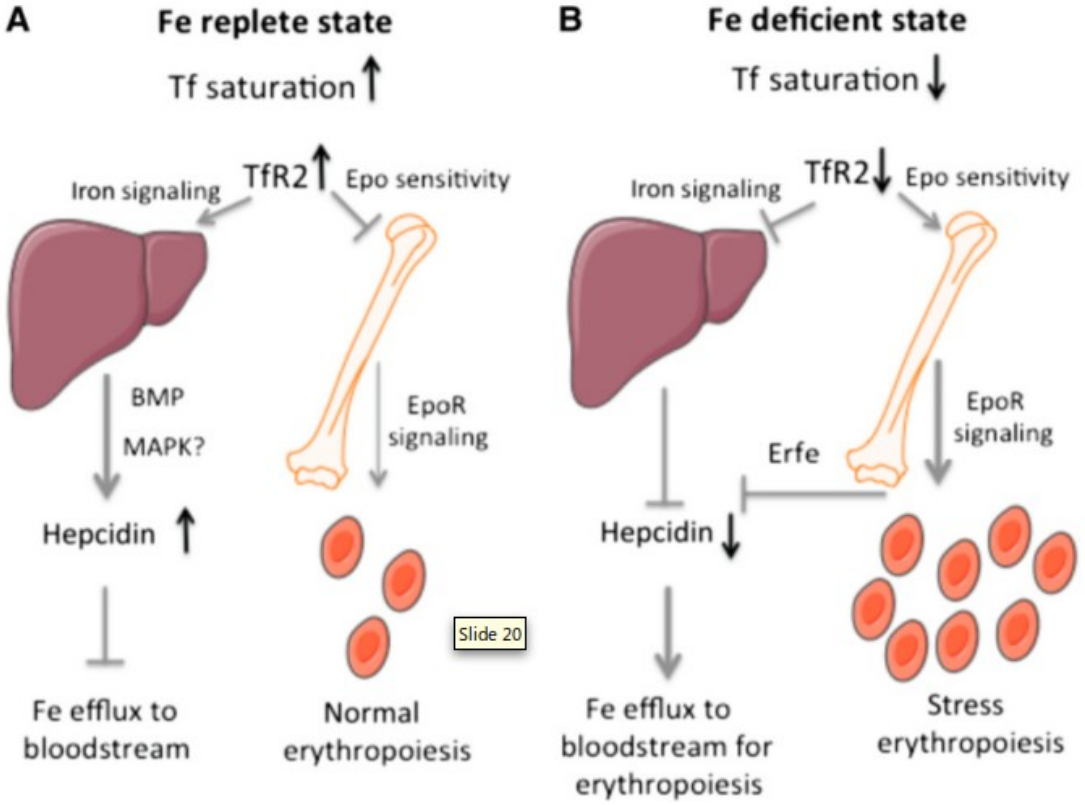
Η χορήγηση ισοκιτρικού βελτίωσε την αναιμία σε πειραματικό μοντέλο αναιμίας χρονίας νόσου



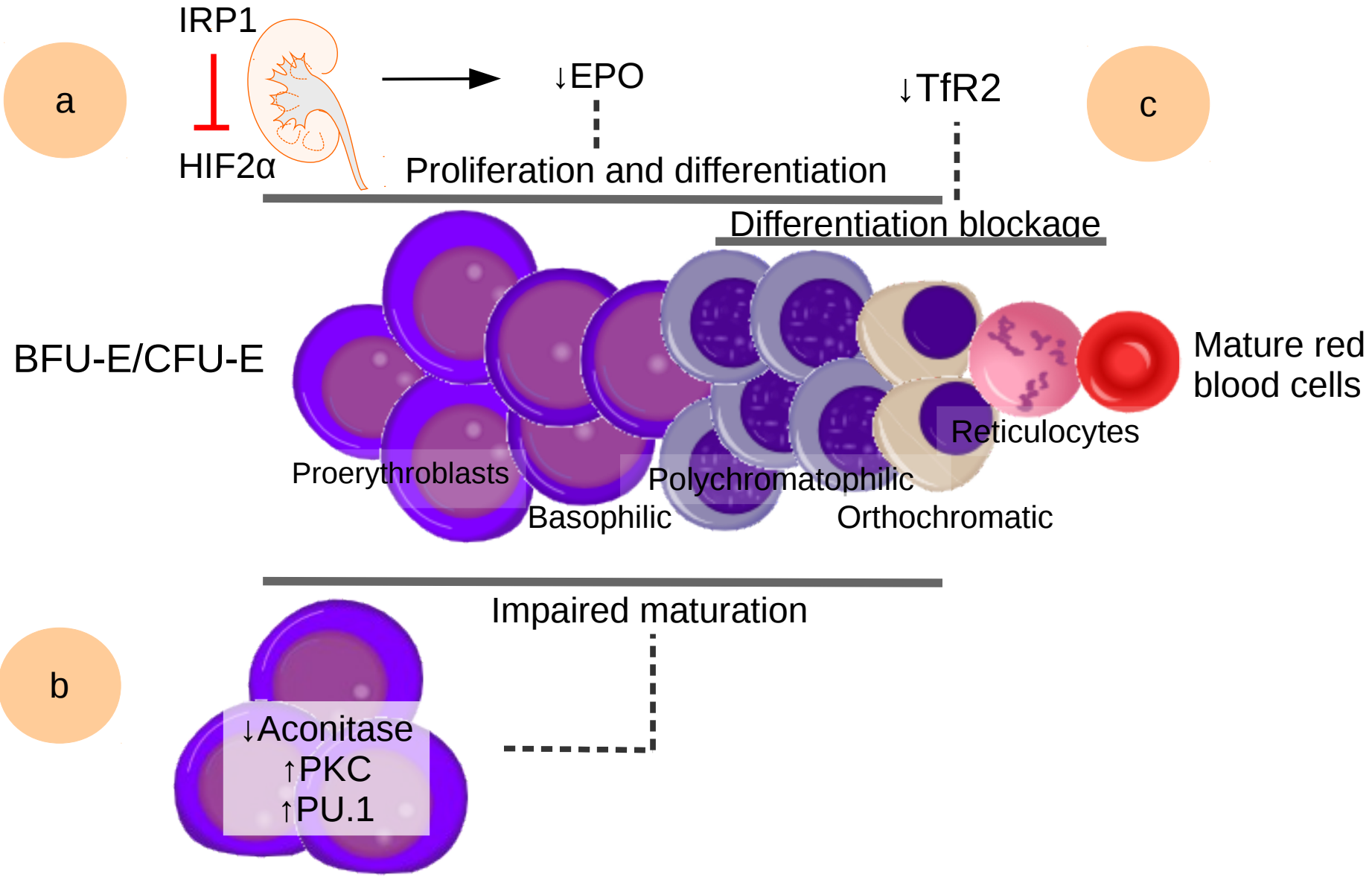
Richardson et al, J Clin Invest. 2013

Ο ρόλος του TfR2 στην αιμοποίηση

- Ποντίκια με εκλεκτική απαλοιφή του TfR2 στον μυελό των οστών εμφανίζουν κάτω από σιδηροπενικές συνθήκες εξωμυελική ερυθροποίηση

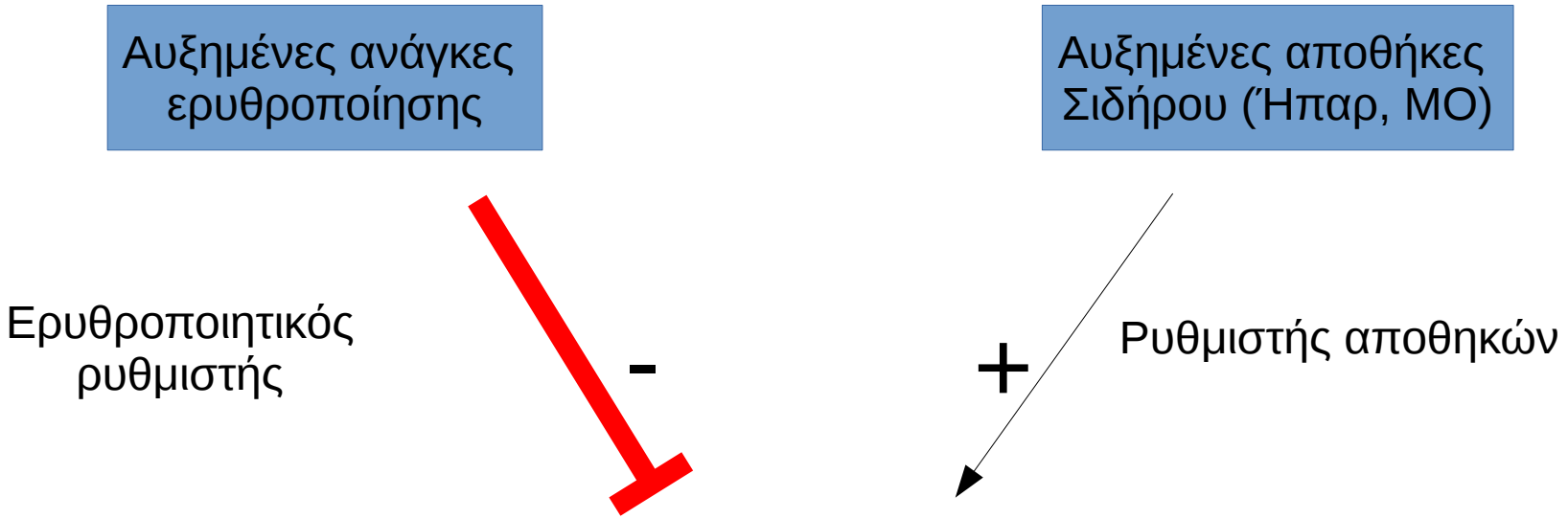


↓ Fe

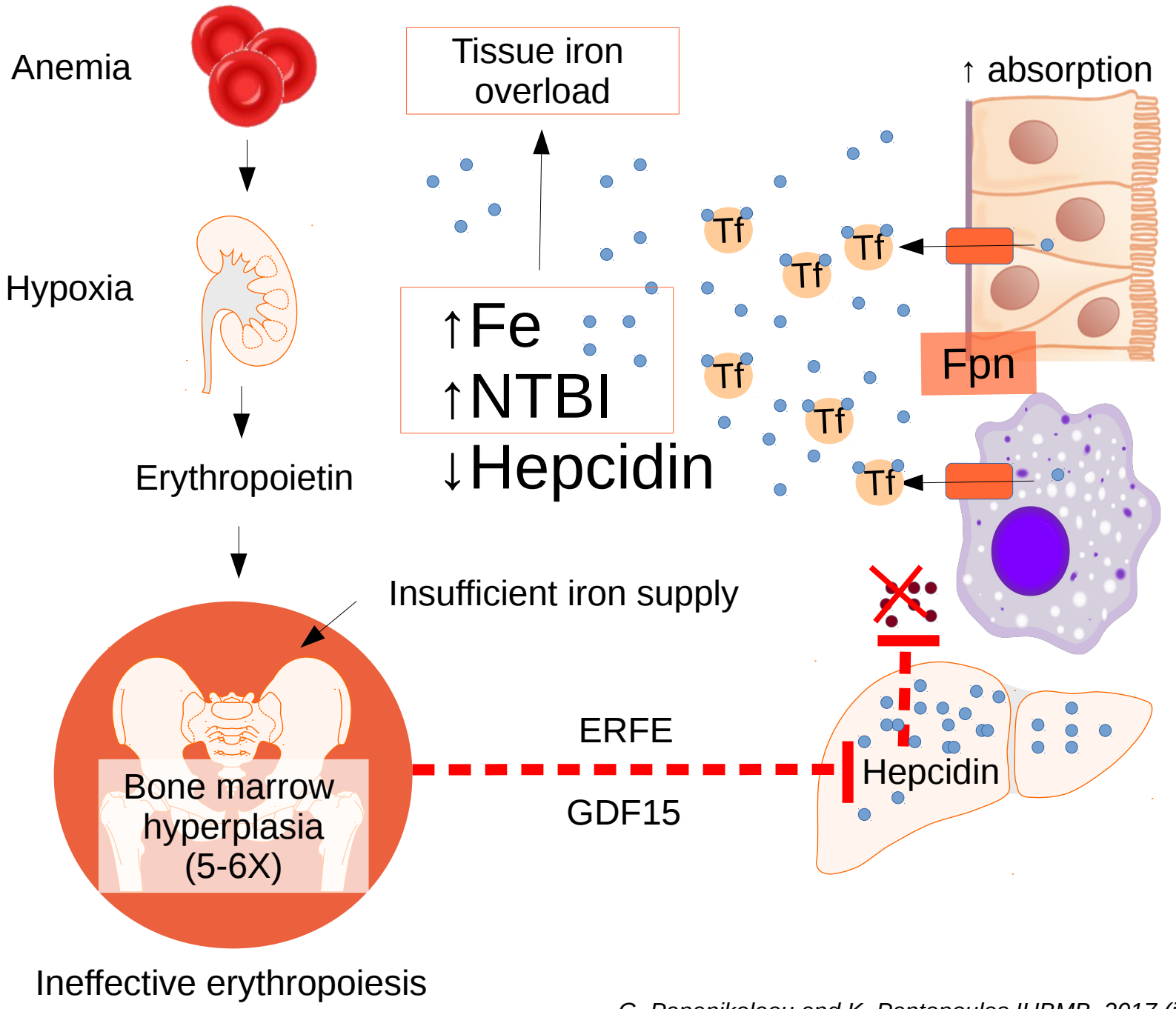


G. Papanikolaou and K. Pantopoulos IUBMB, 2017 (in press)

Απορρύθμιση της ομοιοστασίας στη Μεσογειακή αναιμία

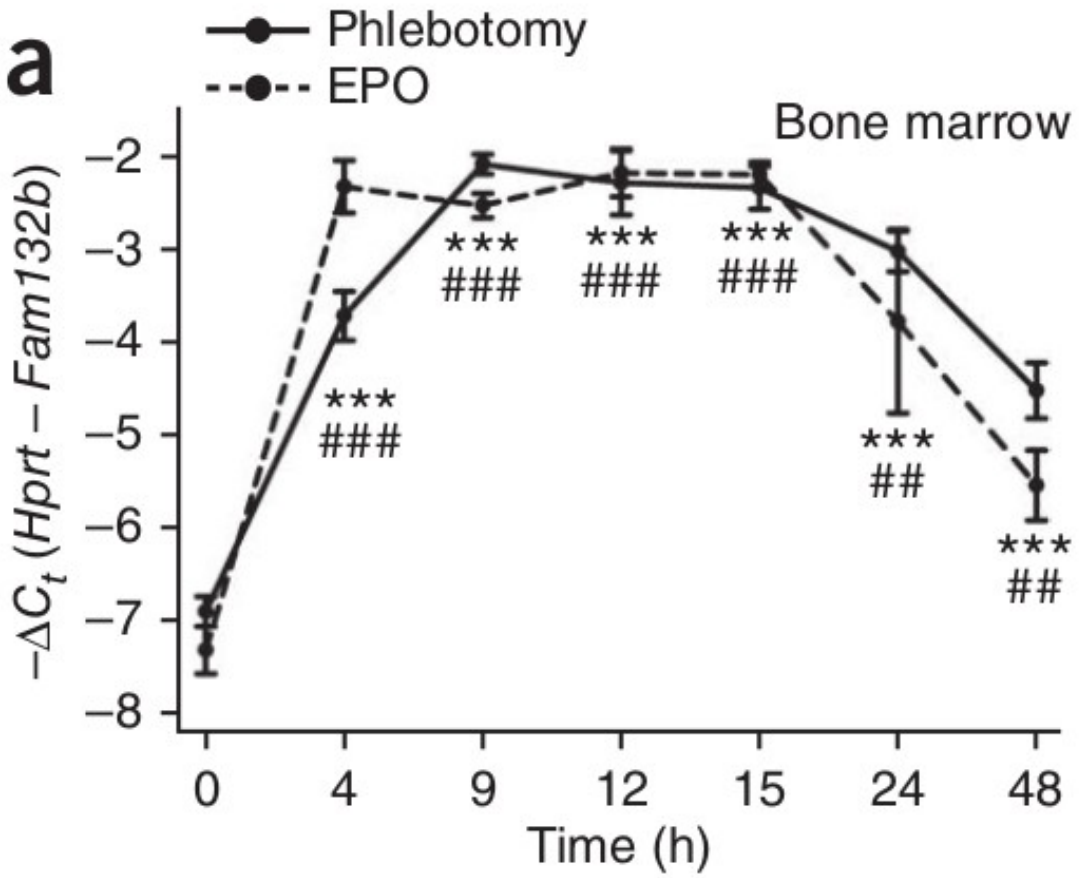


Μειωμένη εψιδίνη σε σχέση με τις αποθήκες σιδήρου



G. Papanikolaou and K. Pantopoulos IUBMB, 2017 (in press)

Ερυθροφερρόνη και ερυθροποιητίνη μετά από αφαίμαξη



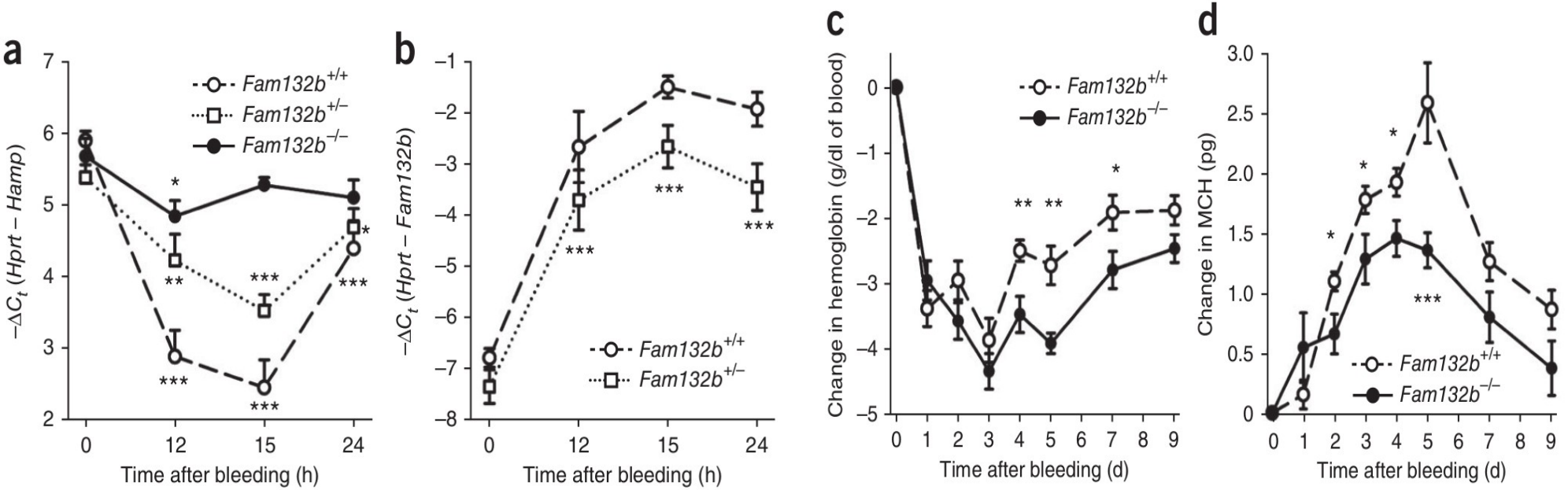
Kautz L, Nat Genet. 2014

Ερυθροφερρόνη και εψιδίνη και αιμοσφαιρίνη μετά από αφαίμαξη

Εψιδίνη

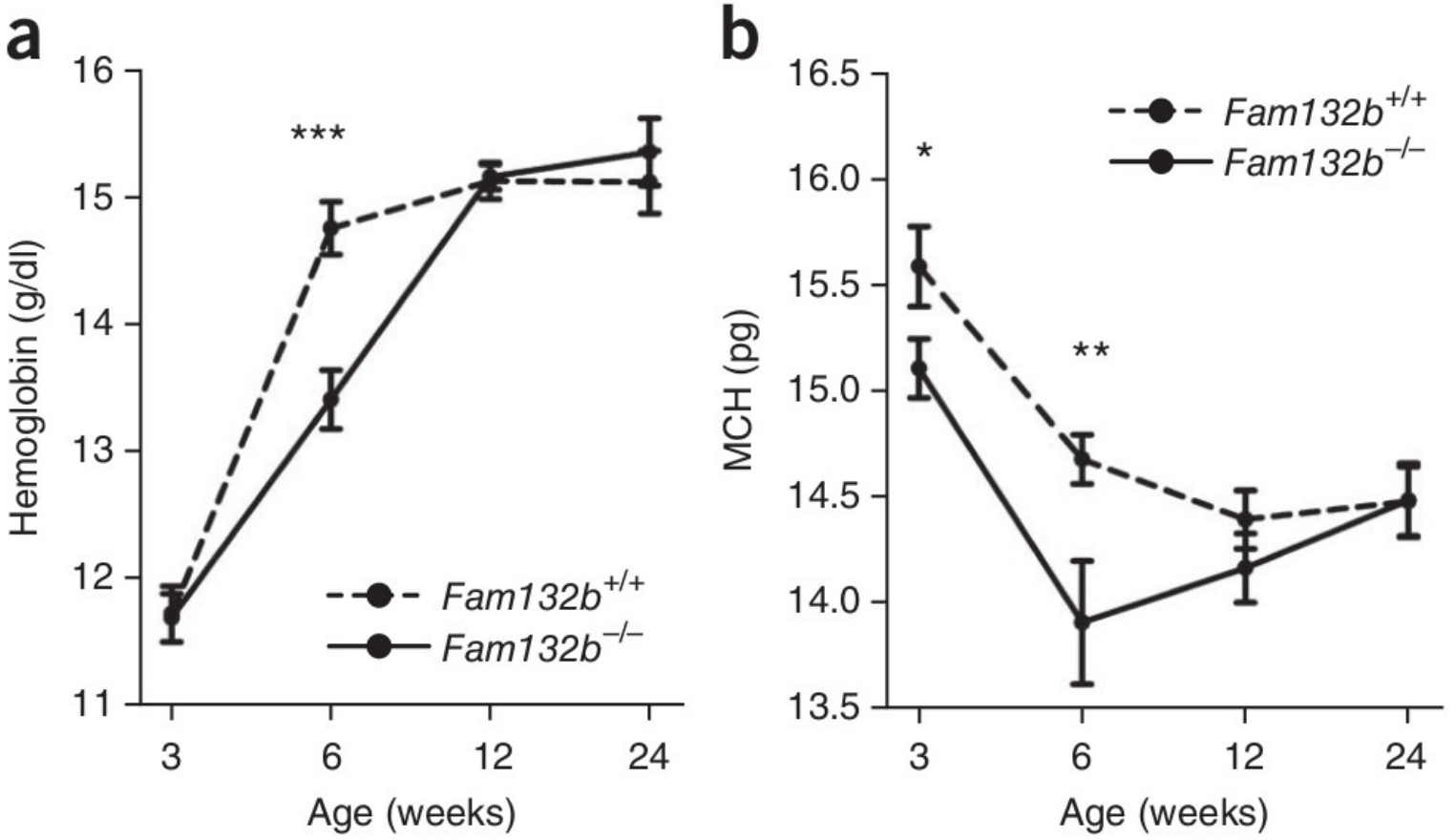
Ερυθροφερρόνη

Αιμοσφαιρίνη



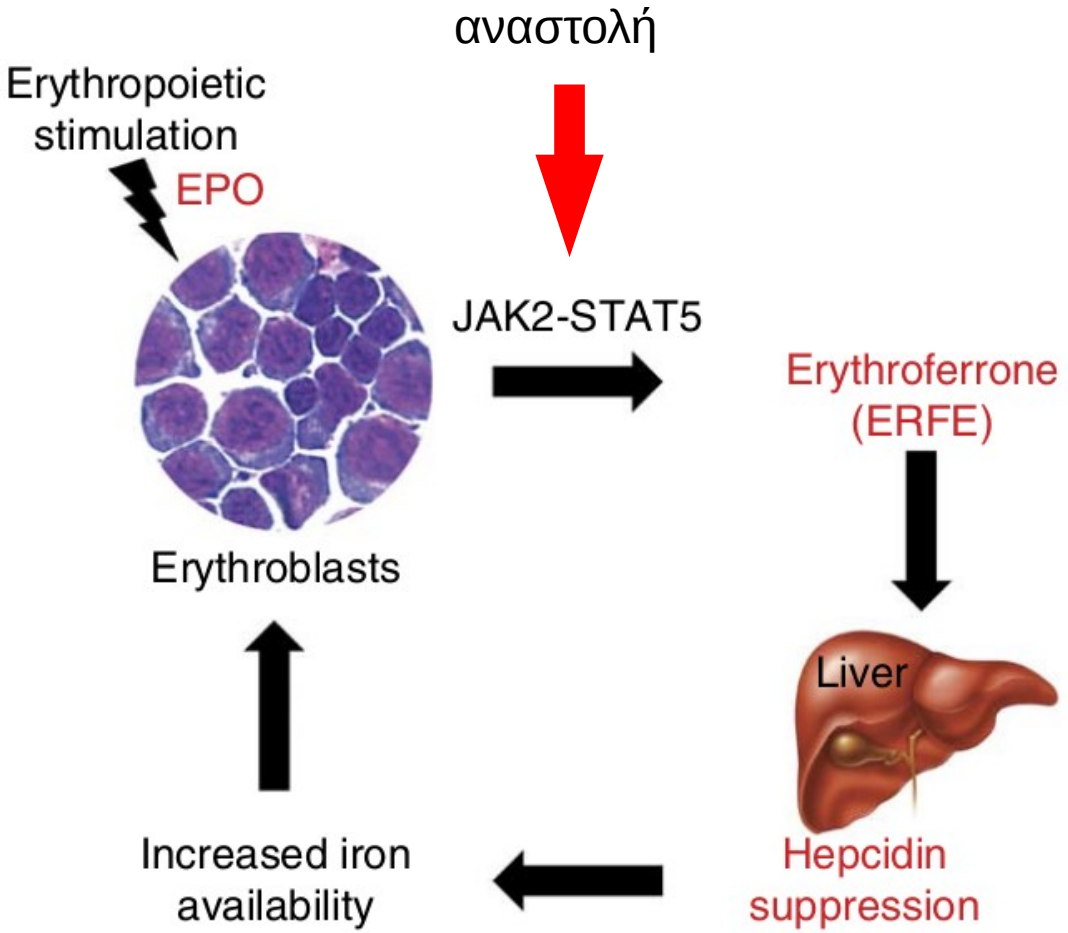
Kautz L, Nat Genet. 2014

Αιμοσφαιρίνη σε φυσιολογικά και Erfe -/- ποντίκια



Kautz L, Nat Genet. 2014

Δράση της ερυθροφερρόνης



Η ερυθροφερρόνη είναι υψηλή στα ζωϊκά μοντέλλα μεσογειακής αναιμίας και τα Erfe -/- ποντίκια με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία αποκαθιστούν την εψιδίνη τους και βελτιώνουν την αιμοσφαιρίνη

Kautz L, Nat Genet. 2014

Νέες προσεγγίσεις στη θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας

Παθολογικές μορφές σιδήρου (NTBI)
Διαταραχή στην κατανομή του σιδήρου (παρεγχυματικά κύτταρα >> κύτταρα ΔΕΣ)
Αυξημένη απορρόφηση

→ Χαμηλή εψιδίνη

Χορήγηση εψιδίνης

Βελτίωση Hb, μείωση της σπληνομεγαλίας και εξωμυελικής ερυθροποίησης, ανακατανομή σιδήρου , μείωση Fe

Ανεπιτυχής ερυθροποίηση – κορεσμένη τρανσφερρίνη

→ Κορεσμένη τρανσφερρίνη, NTBI

Χορήγηση απο-τρανσφερρίνης

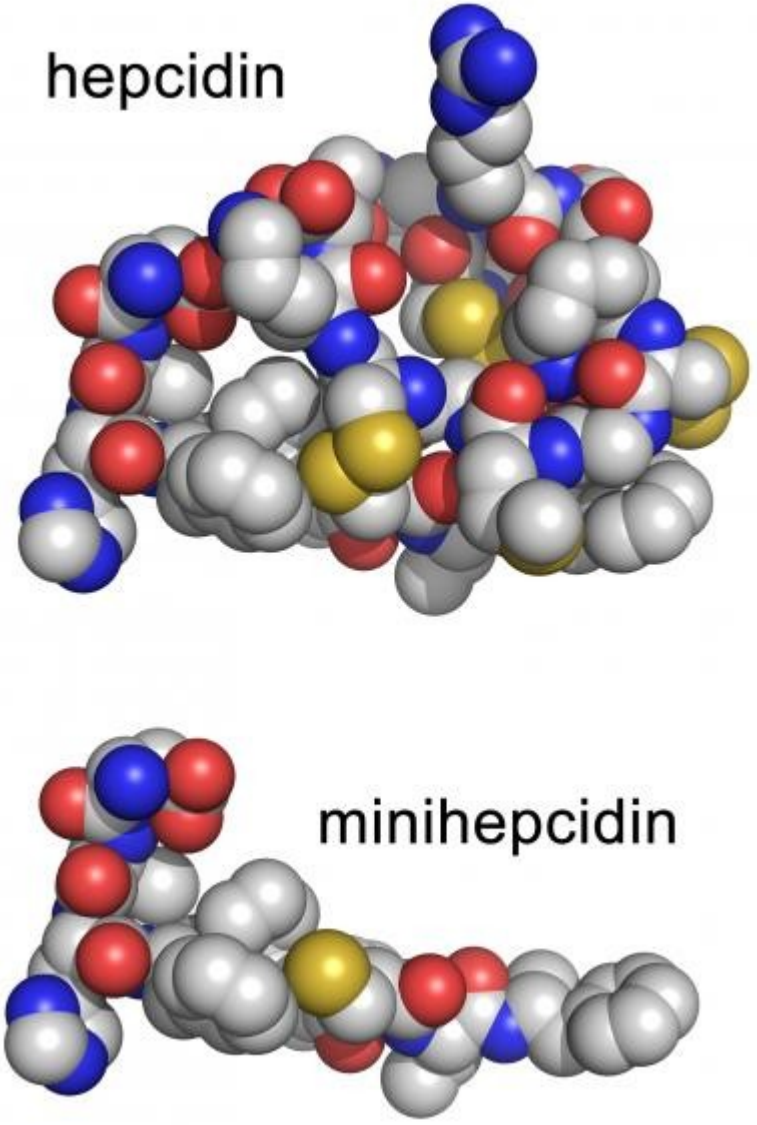
Αύξηση Hb, μείωση MCV, μείωση του σπλήνα, αύξηση εψιδίνης, μείωση EPO

Αγωνιστές εψιδίνης

Τρόπος δράσης	Θεραπευτικοί παράγοντες	Κλινικές δοκιμές
Μιμητικά της εψιδίνης	Minihepcidins	Δεδομένα σε ποντίκια
Προαγωγή της σύνθεσης εψιδίνης	TMPRSS6 siRNA ή ASO	Δεδομένα σε ποντίκια
	BMP6	Δεδομένα σε ποντίκια
	Μικρά μόρια που ενεργοποιούν την οδό Stat/Smad (genistein)	Zebrafish / διαλογή

Eileen Fung and Elizabeta Nemeth, Haematologica 2013 (τροποποιημένο)

Αγωνιστές της εψιδίνης - minihepcidins



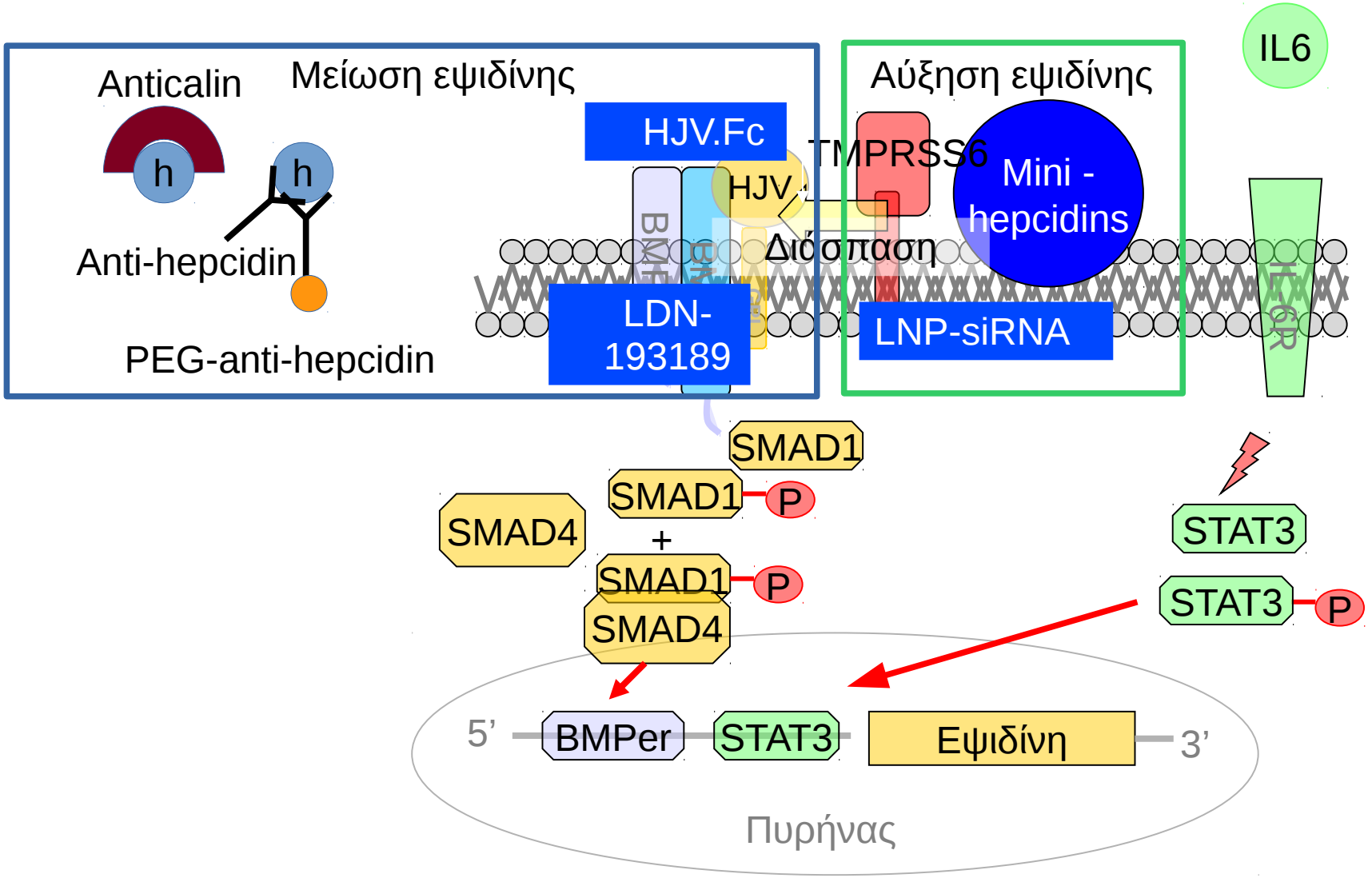
- Διατήρηση των 9 αμινοτελικών αμινοξέων
- Σύνδεση μη φυσικών αμινοξέων (αντίσταση στην πρωτεόλυση)
- Λιπαρά οξέα (αύξηση χρόνου ημίσειας ζωής)

Ανταγωνιστές της εψιδίνης

Τρόπος δράσης	Θεραπευτικοί παράγοντες	Κλινικές δοκιμές
Αναστολείς της παραγωγής εψιδίνης	Πρόσδεση στις BMP (sHJV.Fc, ηπαρίνη)	Ποντίκια /LMW – 5 ασθενείς
	Μικρά μόρια αναστολείς των BMPR (LDN-193189)	Δοκιμή σε ποντίκια
	Αντινοηματικά ολιγονουκλεοτίδια έναντι της HJV	Δοκιμή σε ποντίκια
	TfR2 siRNA	Δοκιμή σε ποντίκια
	Αντινοηματικά ολιγονουκλεοτίδια έναντι εψιδίνης ή siRNA	Δοκιμή σε ποντίκια
	Αντι φλεγμονώδης δράση (anti IL6/IL6R AG490)	/ AG490 δοκιμή σε ποντίκια
	ESAs	
Αδρανοποίηση του πεπτιδίου της εψιδίνης	Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι εψιδίνης →	LY278106 – φάση I
	Αντικαλίνες →	PRS-080 – πίθηκοι – προγραμματιζόμενη Φ1
	Spiegelmers – NOX H94 →	Πίθηκοι / φάση I
Παρεμπόδιση της πρόσδεσης της εψιδίνης στην φερροπορτίνη	Μονοκλωνικά έναντι φερροπορτίνης →	Φάση I
	Fursultiamine	Δοκιμή σε ποντίκια
Προαγωγή της παραγωγής φερροπορτίνης	Υπο ανάπτυξη	

Eileen Fung and Elizabeta Nemeth, Haematologica 2013 (τροποποιημένο)

Τροποποίηση της παραγωγής εψιδίνης



Προοπτικές

- Μελέτη της αξίας της επίδρασης στον άξονα εψιδίνης – φερροπορτίνης σε διάφορα νοσήματα με φαρμακευτικούς παράγοντες
- Διερεύνηση της οδού μεταγωγής σήματος του ERFE και ανεύρεση πιθανών θεραπευτικών στόχων