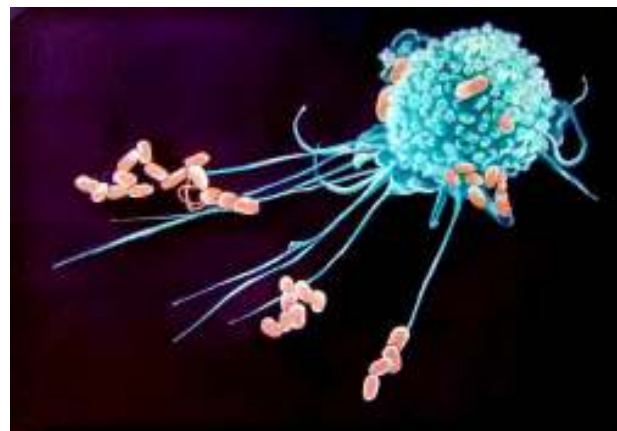


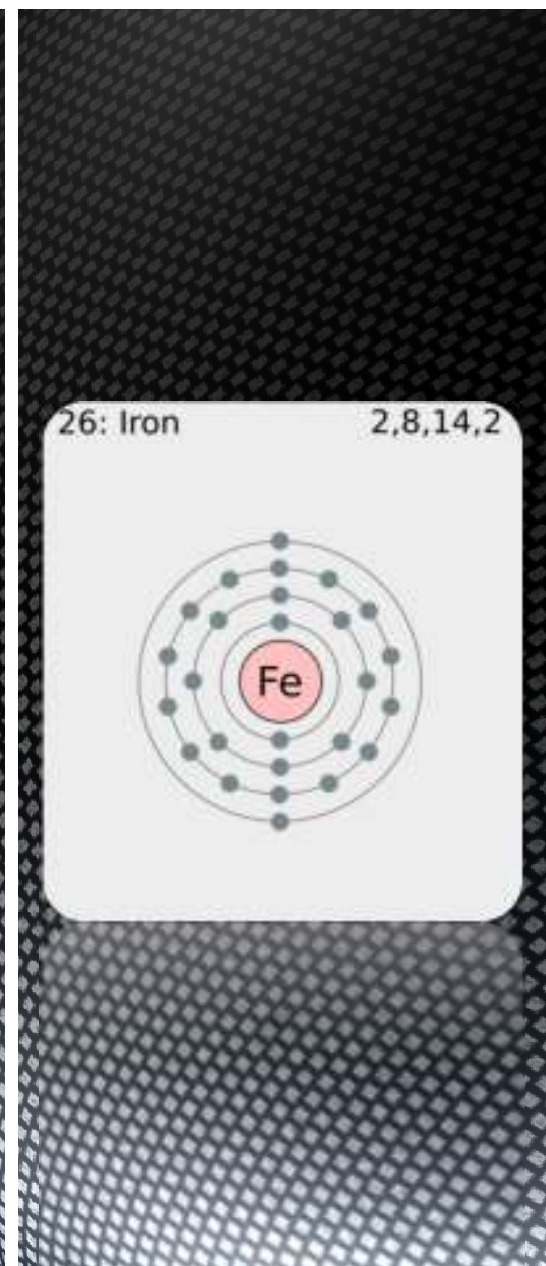


Ο διττός ρόλος του σιδήρου στην φυσική ανοσία



Αργύρης Συμεωνίδης
Καθηγητής Αιματολογίας

Διευθυντής Αιματολογικού Τμήματος
Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών





Βιολογικός ρόλος του σιδήρου στον άνθρωπο

- Βασικό ιχνοστοιχείο ευρίσκεται **σε κάθε ανθρώπινο κύτταρο**
- Σημαντικός συνενζυμικός ρόλος, λόγω αναστρέψιμης μετατροπής από Fe^{++} σε Fe^{+++} και της δι' αυτής μεταφορά ηλεκτρονίων / ενεργειακού δυναμικού

Κυτταρικές λειτουργίες που συμμετέχει ο Fe

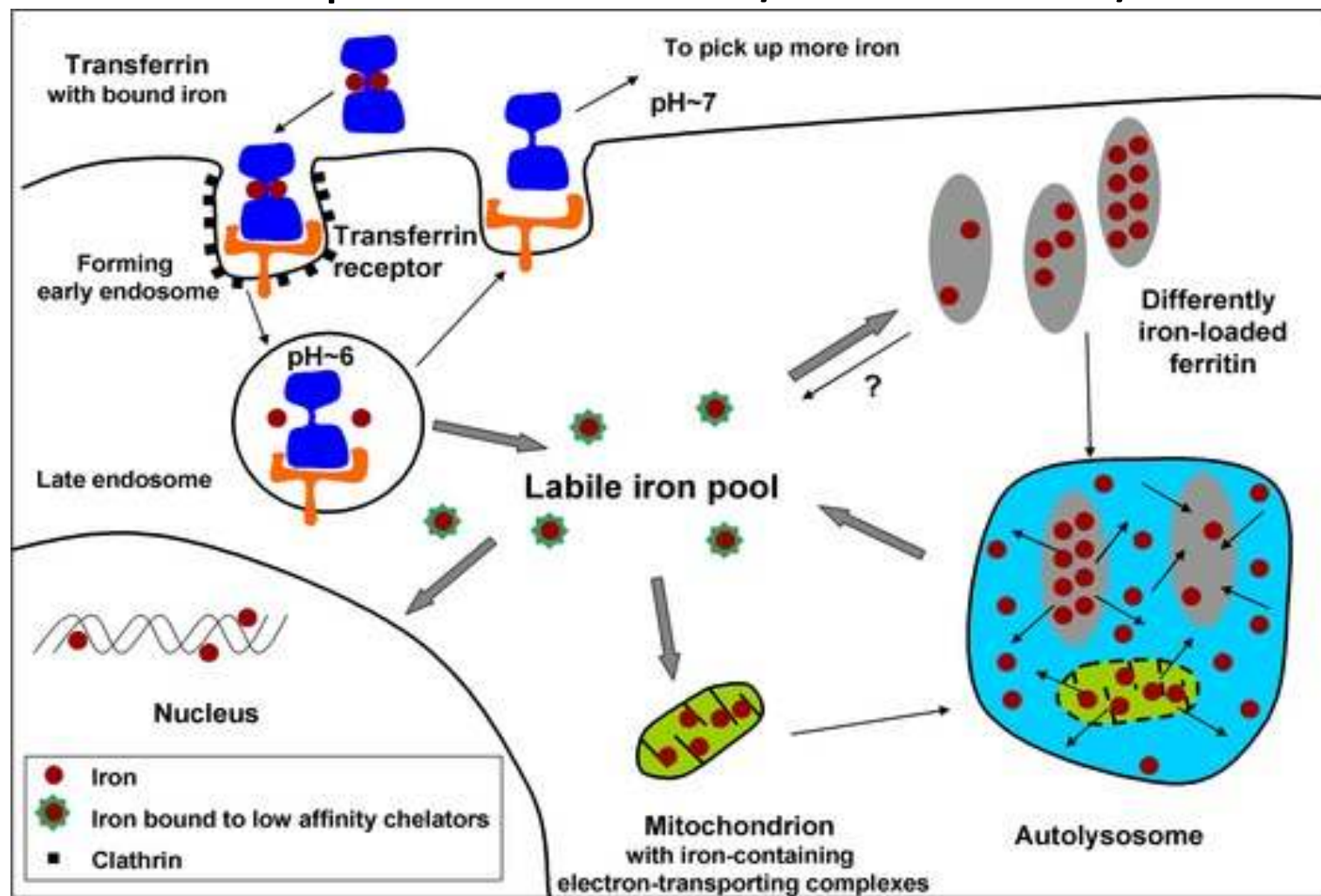
- Κυτταρική αναπνοή, μεταφορά ηλεκτρονίων (κυτοχρώματα)
- Δέσμευση & μεταφορά O_2 (Hb, μυοσφαιρίνη)
- Ρύθμιση κυτταρικού κύκλου
- Σύνθεση και επιδιόρθωση του DNA
 - ➔ **Συνένζυμο οξυγόνωσης και υδροξυλίωσης**
 - Μεταλλοπρωτεΐνάσες, υπεροξειδάσες, καταλάσες
 - NADPH οξειδάση, ξανθινοξειδάση
- Κυτταρικός πολλαπλασιασμός (**Ριβονουκλεοτιδική ρεδοукτάση**)
- Απόπτωση
- Αντιμικροβιακή άμυνα (αναπνευστική έκρηξη)





Εκτός τρανσφερρίνης - συνδεδεμένος Fe (NTBI)

Labile iron pool και Labile Cellular / Plasma Iron – LCI / LPI





Ο ρόλος του σιδήρου στην κυτταρική αύξηση και ανάπτυξη

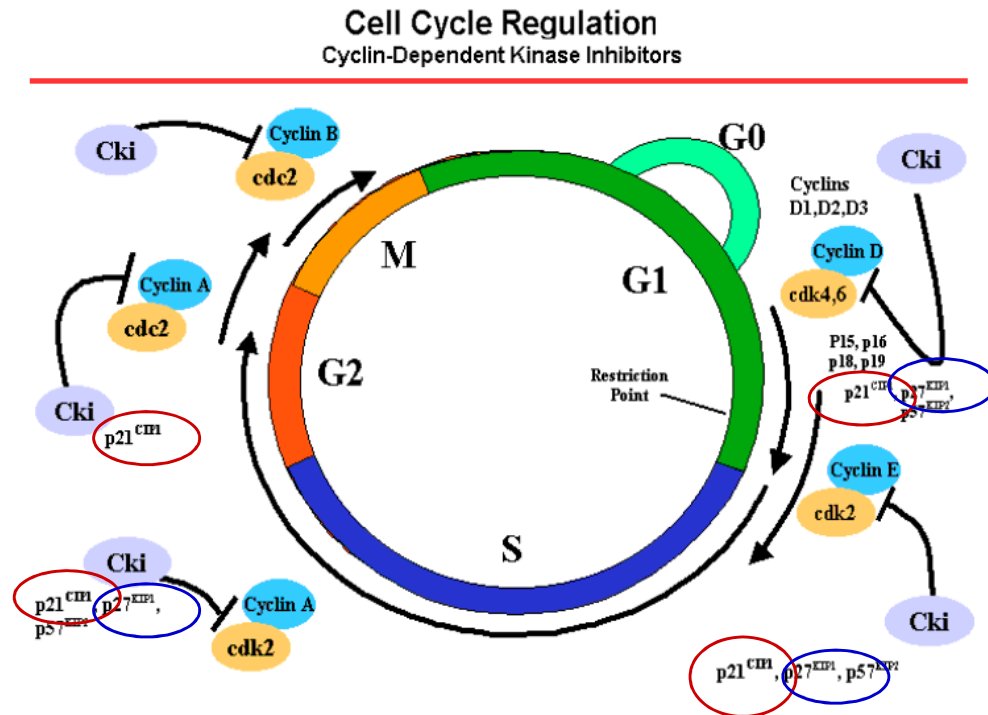
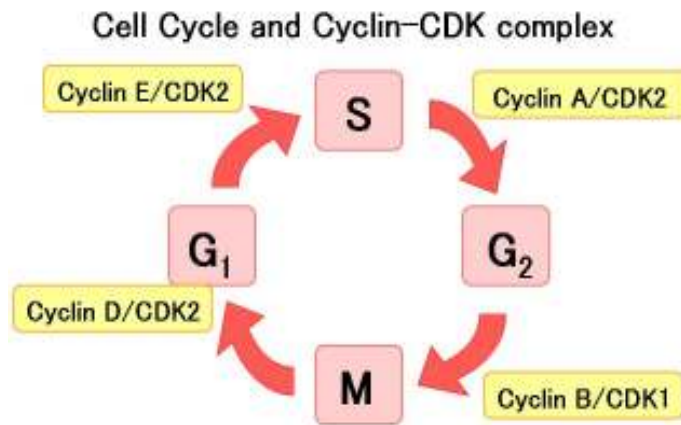
- ★ Κάθε κύτταρο που εισέρχεται στην φάση S αυξάνει την έκφραση του TfR-1 (CD71) για να συλλέξει σίδηρο από τον εξωκυττάριο χώρο του
- ★ Συνένζυμο της ριβονουκλεοτιδικής ρεδουκτάσης (σύνθεση DNA)
- ★ Μεταφορέας οξυγόνου στα μιτοχόνδρια (κυτταρική αναπνοή)
- ★ Ενεργοποιεί τα σύμπλοκα (ρύθμιση της μετάβασης από την φάση G1 στην S) =>
- ★ Χαμηλά επίπεδα ενδοκυττάριου Fe^{+++} => αύξηση του αναστολέα p21^{CIP1/WAF1} της κυκλινοεξερτώμενης κινάσης A και E και εφεξής των επιπέδων Bax => ενεργοποίηση της κασπάσης-9 => **απόπτωση**

Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της τρανσφερρίνης =>
=> είδος **αντιπολλαπλασιαστικής - αντινεοπλασματικής** θεραπείας

- ★ Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για για την μικροβιακή ανάπτυξη



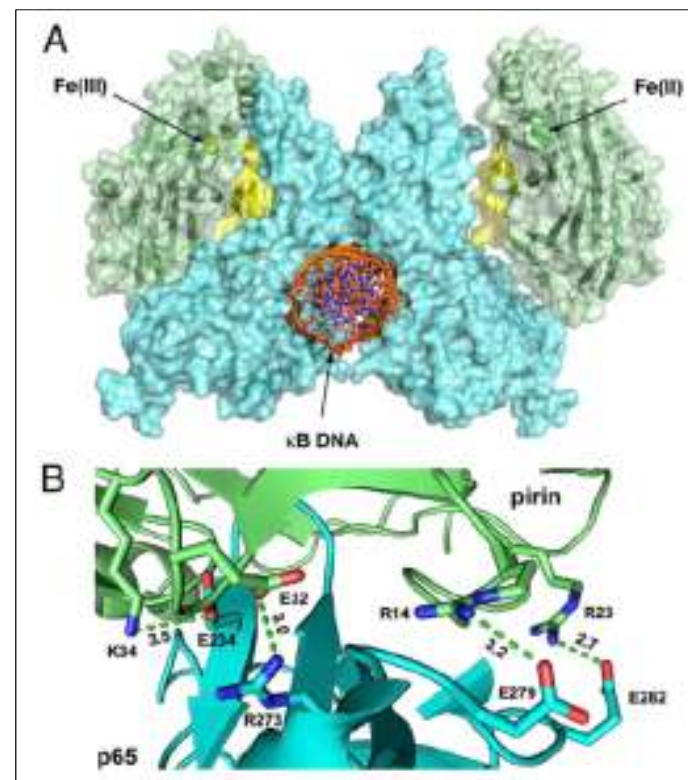
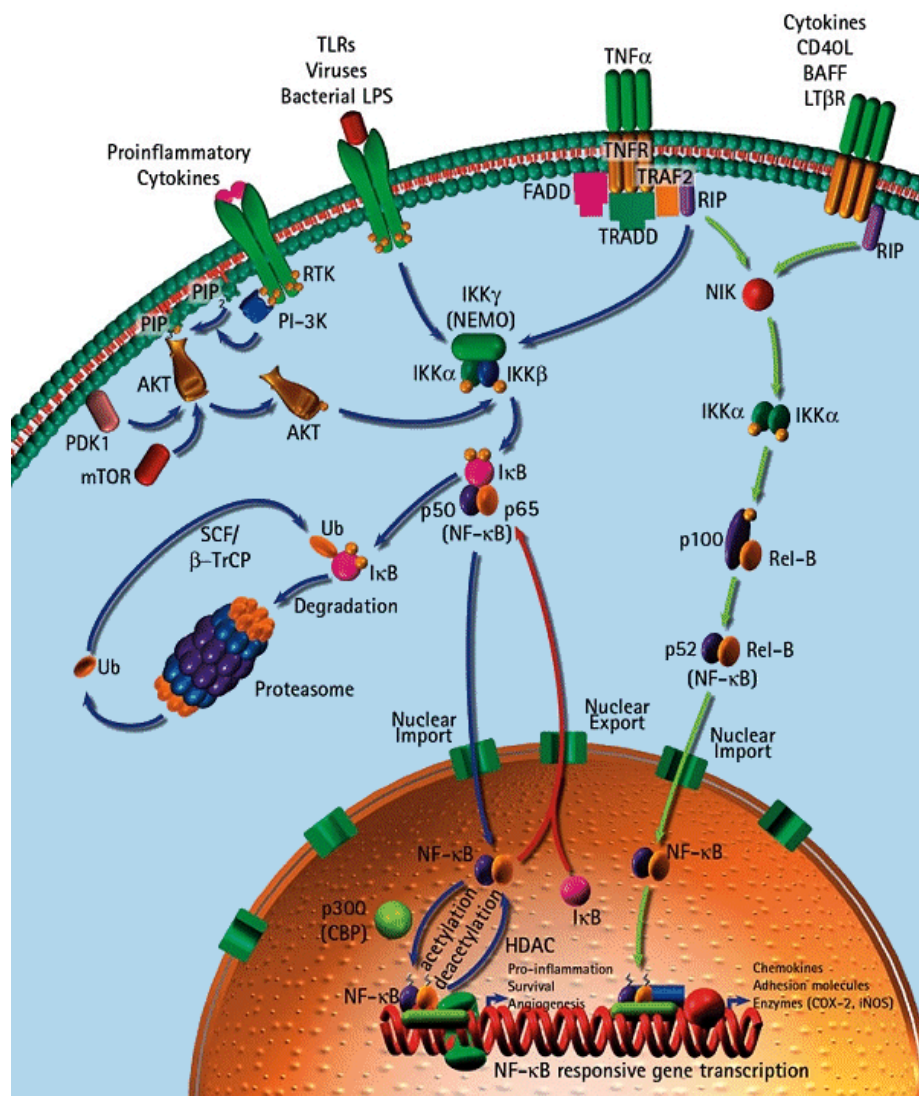
Τα επίπεδα ενδοκυττάριου Fe είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστής της δραστηριότητας των CdK-i



Σε συνθήκες ένδειας ενδοκυττάριου Fe $\uparrow$ επιπέδων p21^{CIP1/WAF1} $\Rightarrow$
 $\Rightarrow$ αναστολή Cyclin-A/cdc2, Cyclin-D/cdk4 και Cyclin-E/cdk2 συμπλεγμάτων $\Rightarrow$
 $\Rightarrow$ αναστολή μετάβασης στην S φάση $\Rightarrow$ ελάττωση επιπέδων Bcl-2 & αύξηση Bax
 $\Rightarrow$ ενεργοποίηση κασπάσης-3, -8 και -9 $\Rightarrow$ απόπτωση



Ενδοκυττάριος Fe και δραστικότητα του NF-κB



Το υπερσύμπλοκο πυρίνης- p65, αλληλοπροσ-
 άπτεται στερεότερα όταν η πυρίνη έχει Fe^{3+} (Α-
 αρ.), σε σύγκριση με όταν έχει Fe^{2+} , οπότε η
 μοριακή επαφή είναι χαλαρή/ασταθής (Α-δε).
*Liu F et al: Pirin is an iron-dependent redox regulator
 of NF-κB. PNAS 2013;110: 9722-27*



Η περίσσεια Fe προκαλεί κυτταρικό οξειδωτικό stress

Ο σίδηρος επίσης ενοχοποιείται για:

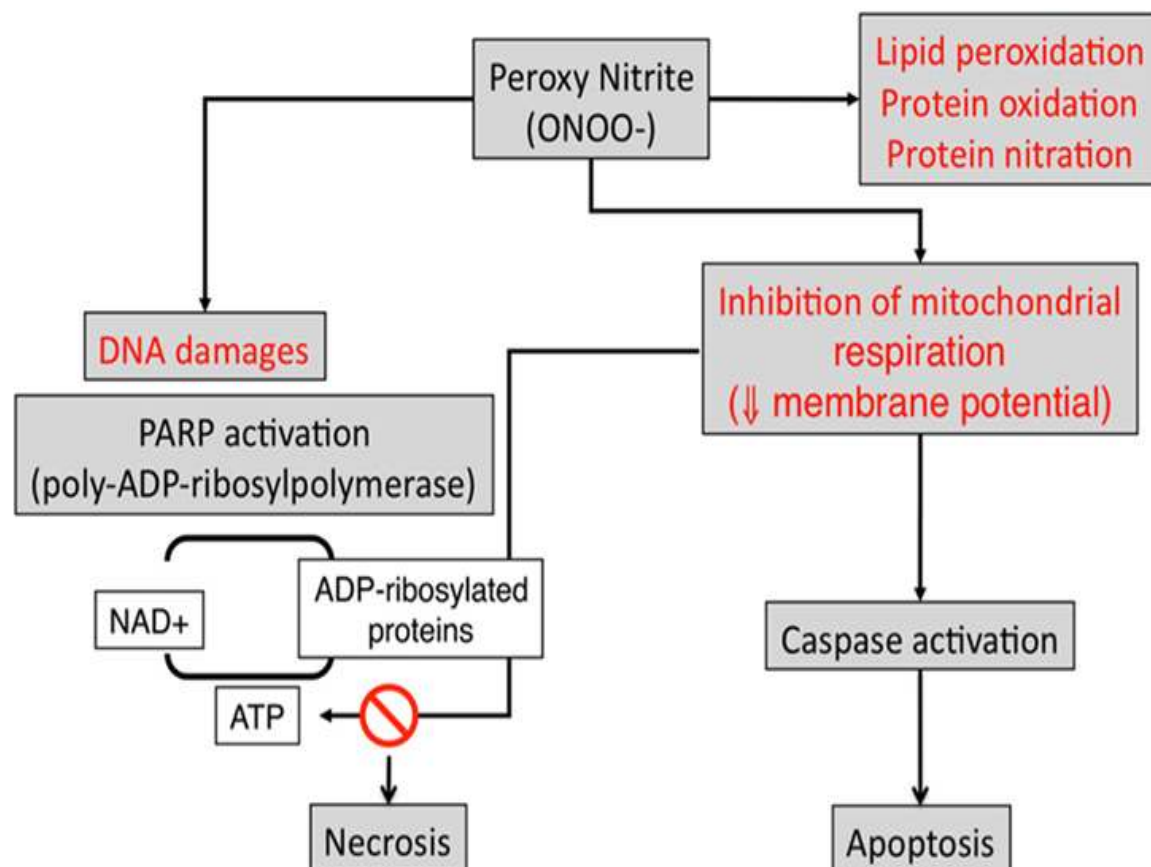
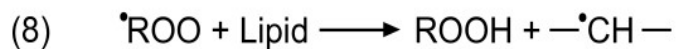
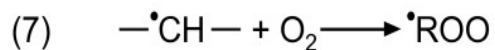
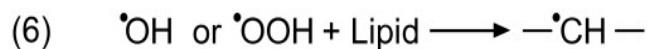
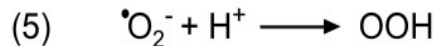
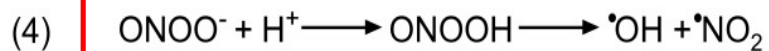
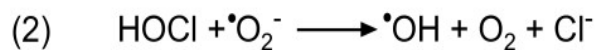
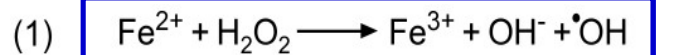
δημιουργία ελευθέρων ριζών $\text{OH}^\bullet$ από H_2O_2 και $\text{O}_2^\bullet$

- Στο πρώτο στάδιο ο τρισθενής σίδηρος ανάγεται σε δισθενή
 $\text{Fe}^{3+} + \bullet\text{O}_2^- \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$
- Ακολουθεί η **αντίδραση Haber-Weiss** σε 2 στάδια που απαιτούν την παρουσία Fe^{2+} :
$$\text{H}_2\text{O}_2 + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2^\bullet + \text{H}^+ \text{ και}$$
$$\bullet\text{O}_2^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \bullet\text{OH} + \text{HO}^- + \text{O}_2$$

Η αντίδραση αυτή είναι βραδεία
- Ένα τρίτο στάδιο είναι η **αντίδραση Fenton**:
 $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \bullet\text{OH}$



Ενδοκυττάριος Fe και σχηματισμός *δραστικών ριζών οξυγόνου* - ROS





Τα προϊόντα υπεροξείδωσης των λιπιδίων της μεμβράνης έχουν μεταλλαξιογόνο δράση

- Meerang M et al: "Increased urinary 1,N6-ethenodeoxyadenosine and 3,N4-ethenodeoxycytidine excretion in thalassemia patients: markers for lipid peroxidation-induced DNA damage." Free Radic Biol Med. 2008;44(10):1863-8.
- Τα **προϊόντα υπεροξείδωσης των λιπιδίων** (LPO) προσθέτουν **αιθενο-ομάδες** στα νουκλεοτίδια, προκαλώντας in situ δημιουργία αντιμεταβολιτών. Τα **αιθενονουκλεοτίδια**, όπως η **1,N6-αιθενοδεοξυαδενοσίνη (edA)** και η **3,N4 αιθενοδεοξυκυτιδίνη (edC)** αφαιρούνται από τα επιδιορθωτικά ένζυμα και αποβάλλονται στα ούρα. Έτσι η ανεύρεσή τους στα ούρα ενός ατόμου υποδηλώνει πρόκληση βλάβης στο DNA και επιτυχή επιδιόρθωσή της.
- Τα **επίπεδα των ουσιών αυτών βρέθηκαν 9 και 13 φορές υψηλότερα στα ούρα θαλασσαιμικών ασθενών σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες.**
- Τα επίπεδα του αποβαλλόμενου edC συσχετίζονταν θετικά με τα επίπεδα του NTBI ($r=0.517$; $P=0.002$). Η ύπαρξη αυτών των έντονα μεταλλαξιογόνων ουσιών πιθανώς συνεισφέρει στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος που έχουν οι Μεσογειακοί ασθενείς.



Σιδηροπενική αναιμία και ανοσοποιητικό σύστημα



The American Journal of Clinical Nutrition

Immune function is impaired in iron-deficient, homebound, older women¹⁻³

Namanjeet Ahluwalia, Jianqin Sun, Deanna Krause, Andrea Mastro, and Gordon Handte

Lymphocyte proliferation response by group ¹		
Index	Iron-deficient group	Iron-sufficient group
	<i>cpm/1000 T cells</i>	
Concanavalin A		
3 mg/L	339 (138, 832) ^{2,3}	741 (355, 1549)
12 mg/L	537 (214, 1349) ³	1288 (575, 2884)
25 mg/L	525 (209, 1318) ³	1380 (759, 2512)
Phytohemagglutinin A		
5 mg/L	603 (204, 1778) ⁴	1445 (562, 3715)
10 mg/L	1479 (741, 2951) ⁴	2455 (1175, 5129)

¹ *n* for proliferation response at various concentrations varied between 11 and 12 in the iron-deficient group and between 41 and 47 in the iron-sufficient group.

Η λεμφοκυτταρική υπερπλαστική αντίδραση με προσθήκη μιτογόνων ήταν σημαντικά νωθρότερη στα λεμφοκύτταρα των Fe-πενικών γυναικών

Phagocytosis and oxidative burst function of granulocytes by group ¹		
Index	Iron-deficient group	Iron-sufficient group
Phagocytosis ²		
Percentage of granulocytes expressing phagocytosis (%)	94.1 ± 6.0	94.8 ± 4.0
Phagocytosis fluorescence intensity per cell	87.8 ± 29.6	77.3 ± 21.9
Oxidative burst ²		
Percentage of granulocytes expressing oxidative burst (%)	92.5 ± 4.7	92.7 ± 5.7
Oxidative burst fluorescence intensity per cell	58.1 ± 17.3 ⁴	81.3 ± 30.6

Η οξειδωτική έκρηξη και η ενδολυσσώμική καταστροφή των βακτηριδίων υστερεί σε γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία

Impact of iron deficiency anemia on cell-mediated and humoral immunity in children: A case control study



Table 3: Comparison of iron parameters among the control group (A), IDA group before treatment (B) and IDA group after treatment (C)

Parameters	Control group (A)	Study group baseline (B)	Study group post-treatment (C)	P value of unpaired (A versus B and A versus C) and paired (B versus C) t-tests
Serum iron ($\mu\text{g/dl}$)	97.78 $\pm$ 13.16	24.35 $\pm$ 7.36	99.58 $\pm$ 11.44	(A) versus (B)-<0.001, S (B) versus (C)-<0.001, S (A) versus (C)-0.516, NS
Serum ferritin (ng/ml)	98.78 $\pm$ 22.03	12.08 $\pm$ 4.34	98.40 $\pm$ 11.28	(A) versus (B)-<0.001, S (B) versus (C)-<0.001, S (A) versus (C)-0.924, NS
TIBC ($\mu\text{g/dl}$)	324.03 $\pm$ 39.84	470.28 $\pm$ 74.41	321.20 $\pm$ 21.97	(A) versus (B)-<0.001, S (B) versus (C)-<0.001, S (A) versus (C)-0.896, NS

Indranil Das,
Kaushik Saha,
Debanjan
Mukhopadhyay¹,
Shreese Roy,
Gargi Raychaudhuri²,
Mitali Chatterjee¹,
Pradip Kumar Mitra

Departments of Pathology, ¹Pharmacology; Institute of Post Graduate Medical Education and Research, ²Department of Pathology, College of Medicine and Sagore Dutta Hospital, Kolkata, West Bengal, India

Address for correspondence:

Dr. Kaushik Saha, 42/9/2, Sashi Bhushan Neogi Garden Lane, Baranagar, Kolkata - 700 036, West Bengal, India; E-mail: drkaushik.saha@yahoo.com

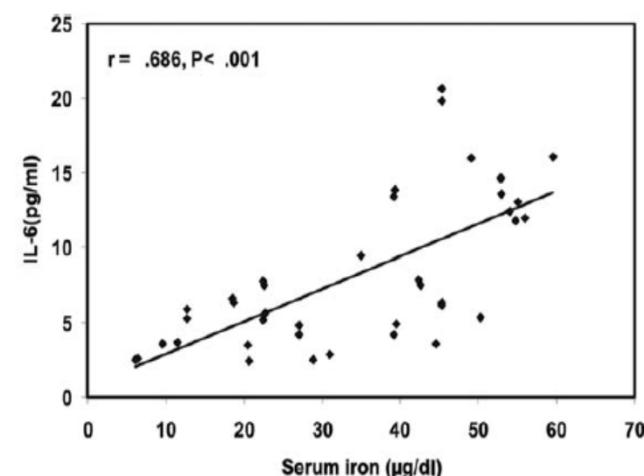
Table 4: Comparison of immunological parameters among the control group (A), IDA group before treatment (B) and IDA group after treatment (C)

Parameters	Control group (A)	Study group baseline (B)	Study group post-treatment (C)	P value of unpaired (A versus B and A versus C) and paired (B versus C) t tests
CD4+cells (%)	47.55 $\pm$ 4.76	35.32 $\pm$ 3.54	48.01 $\pm$ 3.96	(A) versus (B)-<0.001, S (B) versus (C)-<0.001, S (A) versus (C)-0.638, NS
CD4+cells (/mm ³)	839.75 $\pm$ 270.00	620.98 $\pm$ 176.57	869.95 $\pm$ 230.43	(A) versus (B)-<0.001, S (B) versus (C)-<0.001, S (A) versus (C)-0.592, NS
CD8+cells (%)	28.70 $\pm$ 2.33	28.07 $\pm$ 4.56	29.27 $\pm$ 2.78	(A) versus (B)-0.445, NS (B) versus (C)-0.004, S (A) versus (C)-0.323, NS
CD8+cells (/mm ³)	504.40 $\pm$ 157.87	488.13 $\pm$ 128.72	526.30 $\pm$ 128.76	(A) versus (B)-0.615, NS (B) versus (C)-0.004, S (A) versus (C)-0.499, NS
CD4:CD8	1.67 $\pm$ 0.19	1.29 $\pm$ 0.23	1.65 $\pm$ 0.19	(A) versus (B)-<0.001, S (B) versus (C)-<0.001, S (A) versus (C)-0.786, NS



Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children

Tamer Hasan Hassan, MD^{a,*}, Mohamed Ahmed Badr, MD^a, Nehad Ahmed Karam, MD^a, Marwa Zkaria, MD^a, Hosam Fathy El Saadany, MD^a, Doaa Mohamed Abdel Rahman, MD^a, Doaa Abdallah Shahbah, MD^a, Salah Mohamed Al Morshedy, MD^a, Manar Fathy, MD^a, Asmaa Mohamed Hosni Esh, MD^b, Amal Mohamed Selim, MD^a

**Table 2**

Immunological parameters in patients and controls.

Immunological parameters	Patients (n = 40)	Controls (n = 20)	t	P
IgG, mg/dl $\bar{x} \pm \text{SD}$ Range	634.59 $\pm$ 215.24 90.1–970.7	779.24 $\pm$ 156.84 624.9–1219.5	–2.67	0.01
IgA, mg/dL $\bar{x} \pm \text{SD}$ Range	92.66 $\pm$ 61.54 8.9–236	105.04 $\pm$ 61.98 40–265	–0.73	0.47
IgM, mg/dL $\bar{x} \pm \text{SD}$ Range	139.57 $\pm$ 64.42 21.3–358	143.98 $\pm$ 46.58 40.5–235.5	–0.27	0.79
IL-6, pg/mL $\bar{x} \pm \text{SD}$ Range	8.25 $\pm$ 5.06 2.4–20.6	12.3 $\pm$ 6.36 3.9–24.6	–2.68	0.01
CD4/CD8 ratio (%) $\bar{x} \pm \text{SD}$ Range	1.46 $\pm$ 0.55 0.58–2.9	1.43 $\pm$ 0.51 0.58–2.48	0.20	0.84
Phagocytic activity (%) $\bar{x} \pm \text{SD}$ Range	76.40 $\pm$ 6.54 62–90	97.00 $\pm$ 1.77 94–100	–13.78	<0.001
Oxidative burst (%) $\bar{x} \pm \text{SD}$ Range	25.25 $\pm$ 2.79 18–30	29.05 $\pm$ 2.42 25–35	–5.191	<0.001

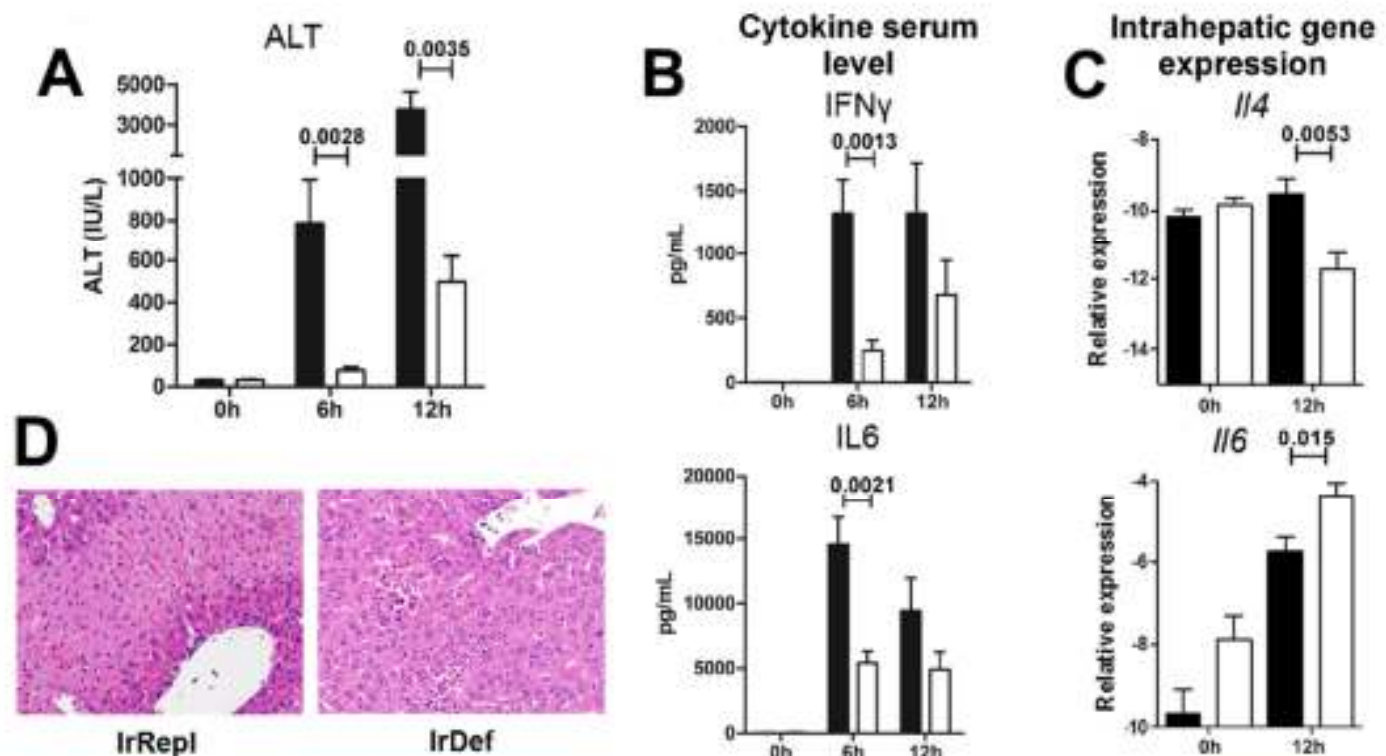
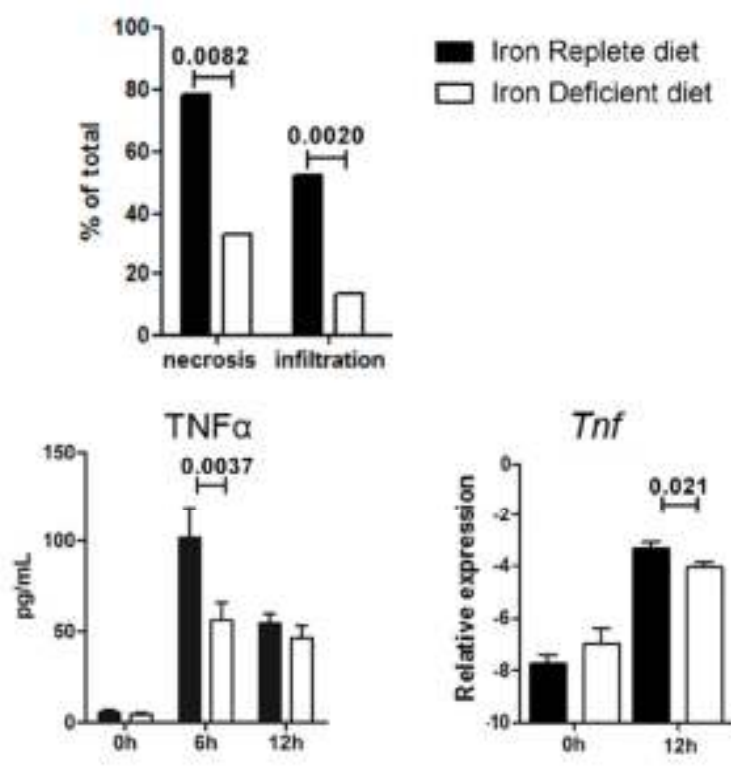
Τα μονοπύρρηνα κύτταρα σιδηροπενικών παιδιών εμφανίζουν χαμηλότερη φαγοκυτταρική ικανότητα και ηπιότερη αναπνευστική έκρηξη, ενώ τα επίπεδα IL-6 ορού συναρτώνται με τα επίπεδα Fe



Iron Deficiency Impairs Intra-Hepatic Lymphocyte Mediated Immune Response

Eliano Bonaccorsi-Riani¹*, Richard Danger¹*, Juan José Lozano², Marta Martinez-Picola², Elisavet Kodela¹, Roser Mas-Malavila¹, Miquel Bruguera², Helen L. Collins³, Robert C. Hider⁴, Marc Martinez-Llordella¹, Alberto Sanchez-Fueyo¹*

Σιτιογενής στέρηση σιδήρου x 4w σε ποντίκια οδηγεί σε εξασθενημένη ηπατιτιδική αντίδραση μετά από λεμφοκυτ. διέγερση, με χαμηλότερα επίπεδα SGPT, IFN γ , IL-6 και TNF α ορού και αντίστοιχα χαμηλότερα επίπεδα μεταγράφων IL4, IL6 and TNF α στα ηπατοκύτταρα





Βαριά σιδηροπενία: ανοσοκατασταλτική κατάσταση

- **Μακροφάγα:** ↓↓ βακτηριοκτόνος δράση
- **Ουδετερόφιλα:** ↓↓ δραστηριότητα μυελοϋπεροξειδάσης και βακτηριοκτόνος ικανότητα, περιορισμένη οξειδωτική απάντηση μετά έκθεση σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (βελτίωση με χορήγηση Fe iv)
- **T-λεμφοκύτταρα:** ↓↓ πολλ/σιασμός, χημειοταξία, παραγωγή IL-2

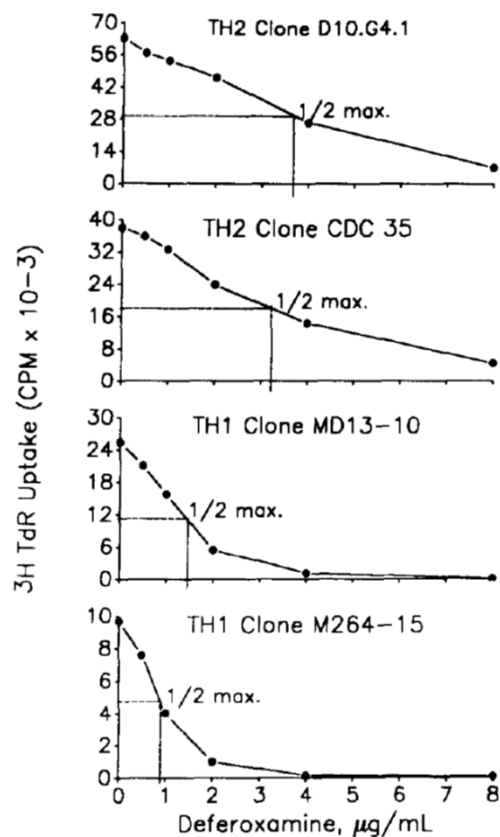
Arch Dis Child 1973; 48:864-866, J Nutr 2001; 131:S568-S579



Τα επίπεδα ενδοκυτταρίου Fe προσδιορίζουν την κατεύθυνση λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης

Τα TH1 λεμφοκύτταρα εξαρτώνται πολύ περισσότερο από την παρουσία Fe, επομένως συνθήκες χαμηλού ενδοκυττάριου Fe στρέφουν την λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση προς την TH2 κατεύθυνση

FERROBIOLOGY OF T CELL ACTIVATION

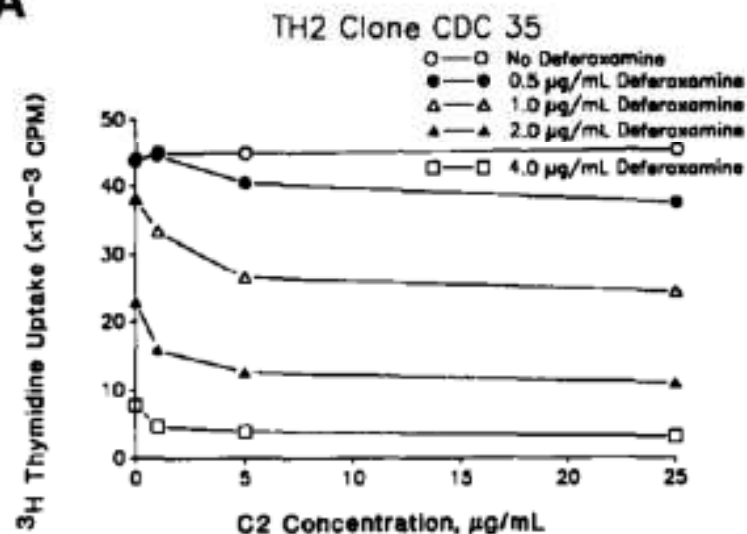


Role of Iron in T Cell Activation: TH1 Clones Differ from TH2 Clones in Their Sensitivity to Inhibition of DNA Synthesis Caused by IGG Mabs against the Transferrin Receptor and the Iron Chelator Deferoxamine¹

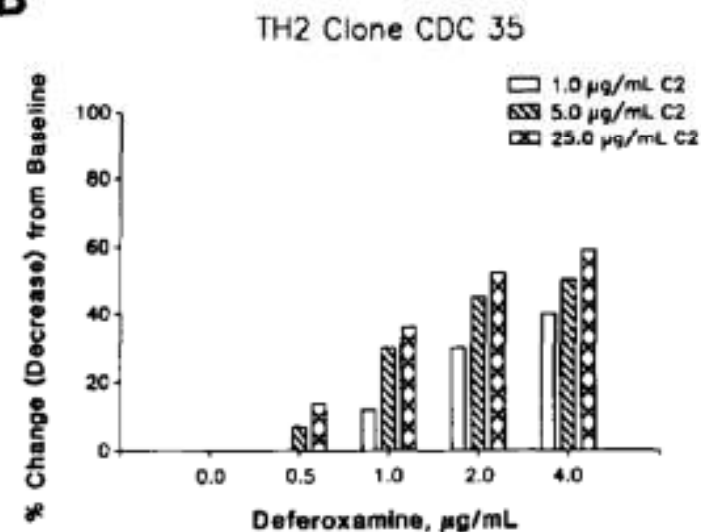
JOHN A. THORSON, KEVIN M. SMITH, FRANCISCO GOMEZ, PAUL W. NAUMANN, AND JOHN D. KEMP²

CELLULAR IMMUNOLOGY 134, 126-137 (1991)

A



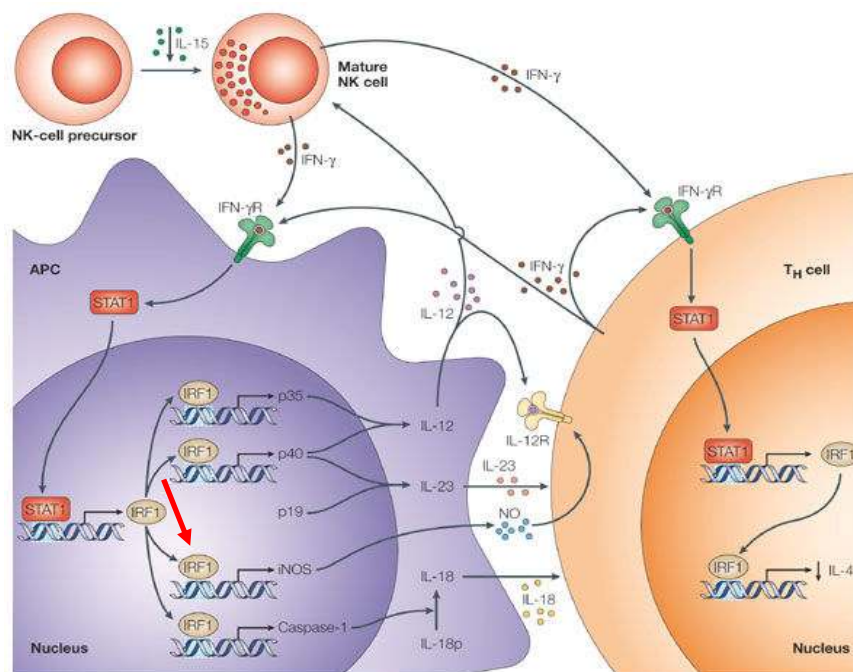
B





Επίδραση του Fe στην ανοσολογική απάντηση: Ουδετερόφιλα

- Ανεπαρκής **προσκόλληση, χημειοταξία και βακτηριοκτόνος δράση** φυσιολογικών ουδετεροφίλων ασθενών και υγιών ατόμων, προεπωασμένων σε ορό θαλασσαιμικών. (*Bassariss HP et al, J.Infect.Dis.1982*) (*Skoutelis AT et al, J.Infect.1984*).
- **Παθολογία δυσλειτουργίας ουδετεροφίλων:** υπεροξείδωση των λιπιδίων της κυτταροπλ. μεμβράνης λόγω παραγωγής ριζών OH_2 , **αντίδραση που καταλύεται από Fe^{++}** (*Hoepelman IM et al, Br.J.Haematol. 1989*).
- Οι ανωμαλίες αυτές σχετίζονται με **υπερφόρτωση Fe** και διορθώνονται με χηλική θεραπεία (*Cantineaux B et al, Am J Haematol, 1990*).
- Στην δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση μεγάλο ποσοστό του NTBI (*Non-transferrin-bound iron*), συνδέεται με την **φερριτίνη** και συμμετέχει στην **υπεροξείδωση των λιπιδίων** της μεμβράνης=> ↓ φαγοκυττάρωση ουδετεροφίλων (*Abdalla D.S., et al, Arteriosclerosis,1992*).
- **Υπεύθυνο μόριο** δυσλειτουργίας ουδετεροφίλων στην αιμοσιδήρωση: **Fe συνδεδεμένος στην φερριτίνη**. Επώαση φυσιολογικών ουδετεροφίλων με ορό θαλασσαιμικών: L-υποομάδας φερριτίνης και Fe κυττάρων (*Cantineaux B. et al, J.Lab Clin Med, 1999*).

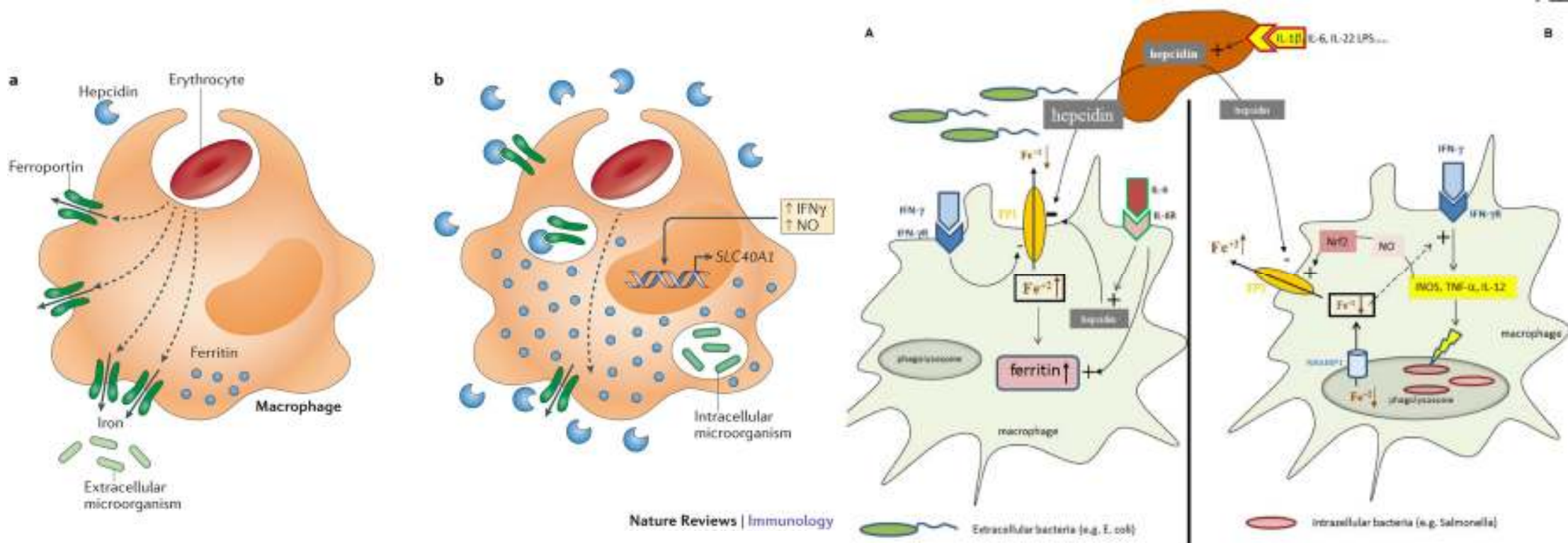


Ρυθμιστικός παράγων-1 της ιντερφερόνης (IRF-1) και Fe

- Gira AK et al: “Induction of interferon regulatory factor 1 expression in human dermal endothelial cells by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha is transcriptionally regulated and **requires iron.**” J Invest Dermatol. 2003; 121(5):1191-1196.
- Ο ρυθμιστικός παράγων-1 της ιντερφερόνης (IRF-1) ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που αφορούν την φλεγμονώδη αντίδραση και τον κυτταρικό κύκλο.
- Η έκφραση IRF1-mRNA ρυθμίζεται από τον TNF-α ή την IFN-γ, μέσω οδών μεταγωγής μηνύματος, **που εμπλέκεται σίδηρος, και αναστέλλεται όταν τα κύτταρα επωαστούν με χηλικούς παράγοντες.**
- Η προσθήκη εξωγενούς Fe αποκαθιστά την ανταπόκριση στις προαναφερθείσες κυτταροκίνες.



Διαφορετικός ενδοκυττάριος μεταβολισμός των μακροφάγων, αναλόγως της εντόπισης του μικροοργανισμού





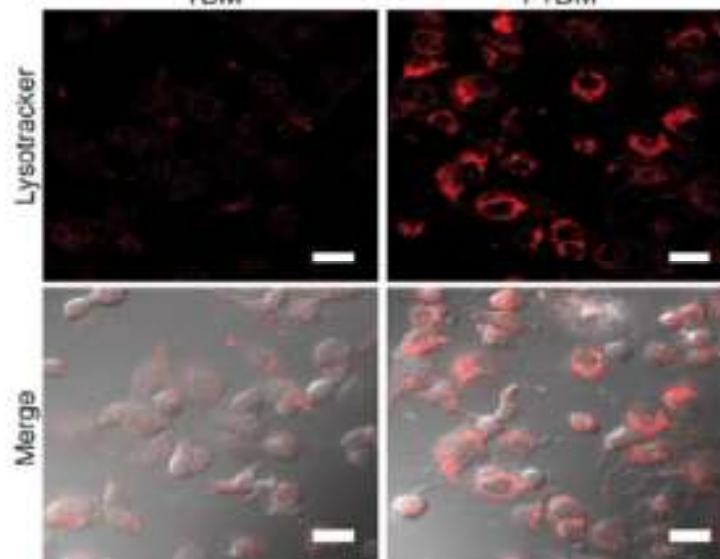
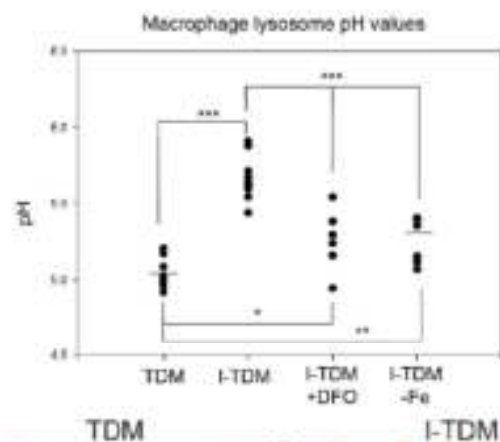
Σύνοψη των συνεπειών της εξάντλησης του ενδοκυτταρίου Fe

Cellular Iron Depletion and the Mechanisms Involved in the Iron-dependent Regulation of the Growth Arrest and DNA Damage Family of Genes^{*[S]}

Received for publication, June 20, 2011, and in revised form, August 7, 2011. Published, JBC Papers in Press, August 18, 2011, DOI 10.1074/jbc.M111.273060

Federica Saletta, Yohan Suryo Rahmanto, Aritee R. Siafakas, and Des R. Richardson¹

- 1. Αναστολή λειτουργίας RR => αναστολή σύνθεσης DNA**
- 2. Επαγωγή έκφρασης του ογκοκατασταλτικού ρυθμιστικού γονιδίου του N-myc**
- 3. Επαγωγή έκφρασης του p53**
- 4. Καταστολή έκφρασης της κυκλίνης-D1 που είναι απαραίτητη για την εξέλιξη της G1 φάσης στην S**
- 5. Καταστολή έκφρασης της πρωτεΐνης p21^{CIP1/WAF1} σε ορισμένους τύπους κυττάρων και ενδεχόμενη επαγωγή απόπτωσης**
- 6. Καταστολή έκφρασης του Bcl-2 και επαγωγή του προαποπτωτικού μορίου Bax**
- 7. Επαγωγή του κύκλου διαίρεσης 14A, που δρα σε πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την κυτταρική διαίρεση (p27kip1 και κυκλίνη-E)**

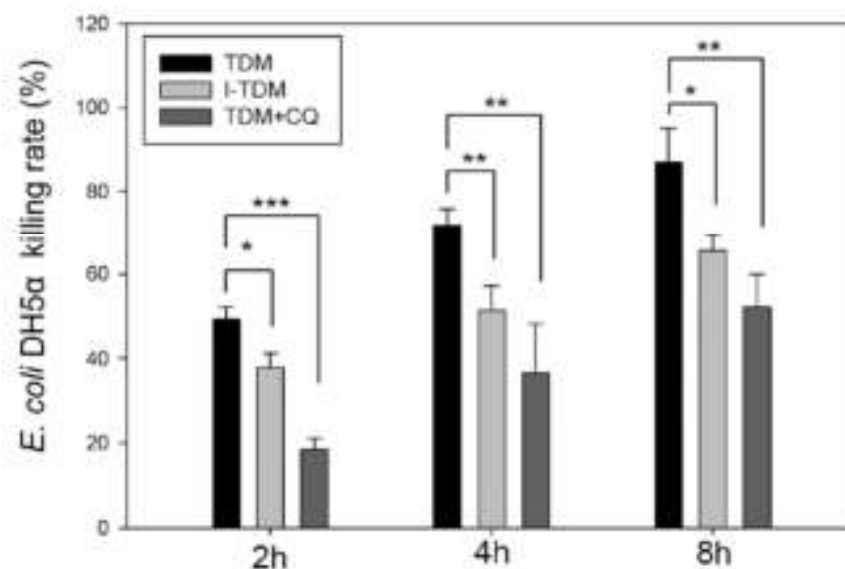


Υπερφορτωμένα με σίδηρο μακροφάγα εμφανίζουν δυσλειτουργία λυσοσωμάτων με αύξηση του ενδολυσosomalικού pH, ελαττωμένη βακτηριοκτόνο δράση και αντισταθμιστική αύξηση του αριθμού τους ανά κύτταρο

RESEARCH ARTICLE

Chronic Iron Overload Results in Impaired Bacterial Killing of THP-1 Derived Macrophage through the Inhibition of Lysosomal Acidification

Jun-Kai Kao^{1,2}, Shih-Chung Wang², Li-Wei Ho^{1,2}, Shi-Wei Huang², Shu-Hao Chang³, Rei-Cheng Yang², Yu-Yuan Ke⁴, Chun-Ying Wu⁵, Jiu-Yao Wang^{7,8*}, Jeng-Jer Shieh^{1,2,9*}



Δοσοεξαρτώμενα μειωμένη βακτηριοκτόνος δράση έναντι μη παθογόνου E.coli και παθογόνου Ps. Aeruginosa

Αιτία: δυσλειτουργία λυσοσωματίων –ανικανότητα οξείδωσης, ↑ pH, επηρεασμένη δράση καθεψινών, μειωμένη αυτοφαγία.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Severe bacterial infections in patients with non-transfusion-dependent thalassemia: prevalence and clinical risk factors



Nattiya Teawtrakul^{a,*}, Arunee Jetsrisuparb^b, Chittima Sirijerachai^a, Kanchana Chansung^a, Chinadol Wanitpongpun^a

^a Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

^b Division of Hematology, Department of Pediatrics, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

- Προδιαθεσικοί παράγοντες
- σπληνεκτομή (> 10 χρόνια)
- υπερφόρτωση με **σίδηρο**
- αποσιδήρωση με **desferal**

Multivariate analysis of risk factors for bacterial infection in 211 patients with non-transfusion-dependent thalassemia

Variables	AOR	95% CI	p-Value
Serum ferritin >1000 ng/ml	5.6	0.6–51.5	0.1
Deferoxamine therapy	1.8	0.4–7.7	0.4
Time after splenectomy >10 years	2.5	0.5–11.1	0.2
Hemoglobin ≤7 g/dl	1.1	0.2–4.3	0.9
Thalassemic facies	0.6	0.2–2.5	0.5
β-thalassemia	0.6	0.1–3.2	0.5

AOR, adjusted odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.



Iron and Microbial Growth

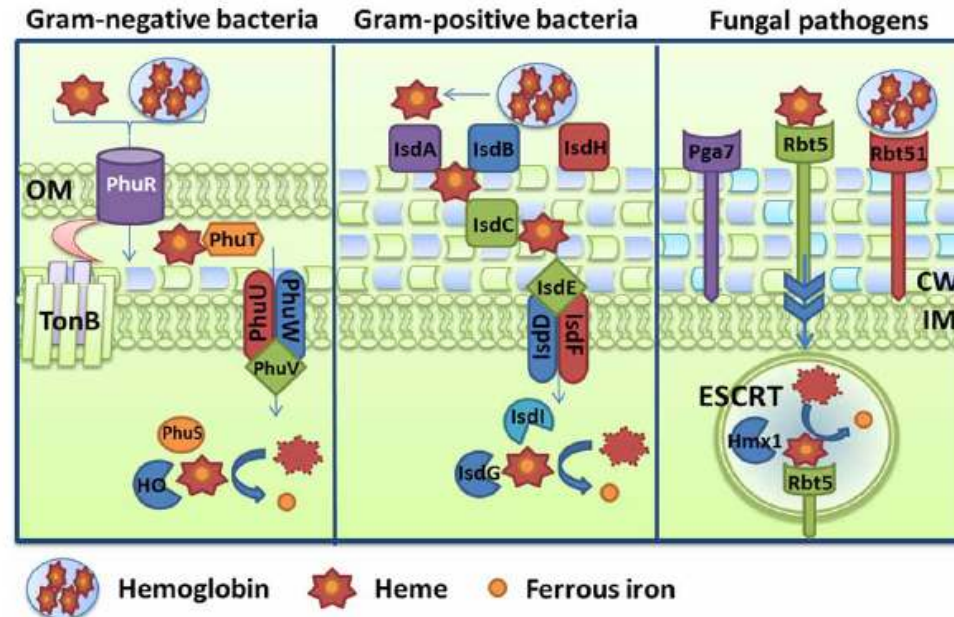
Argiris Symeonidis¹ and Markos Marangos²

¹Hematology Division and

²Division of Infectious Diseases,

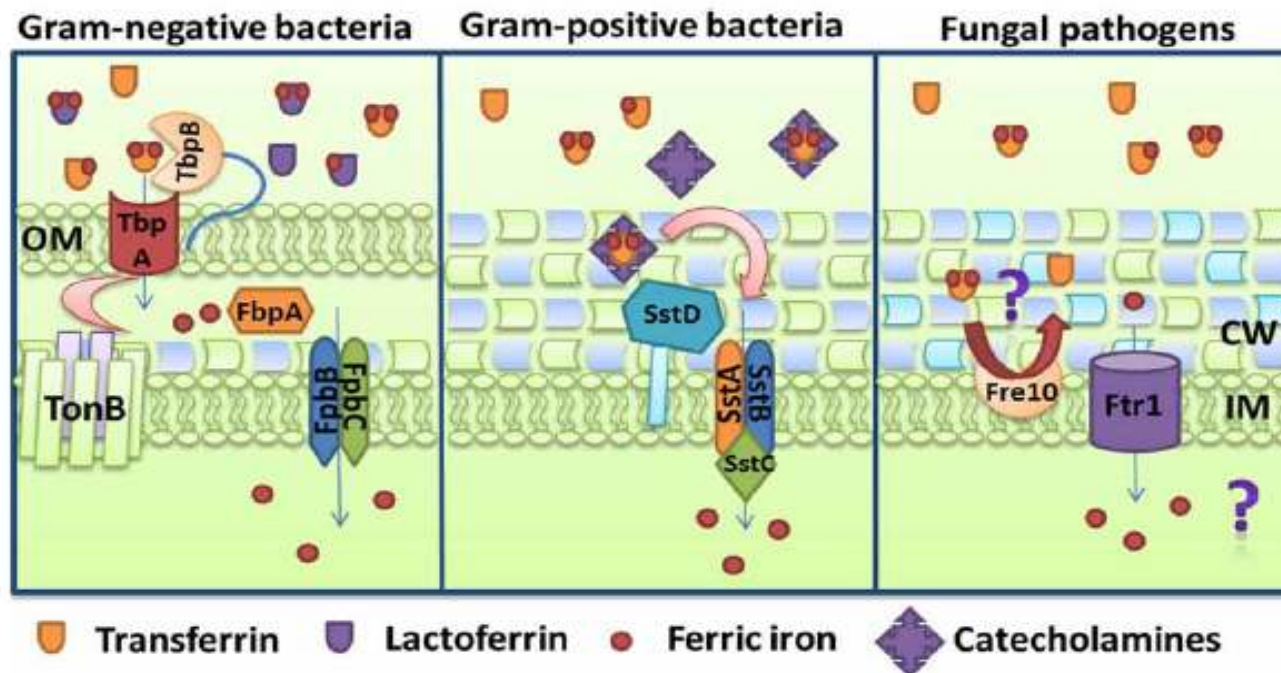
Dept of Internal Medicine, University of Patras Medical School, Patras,

Greece





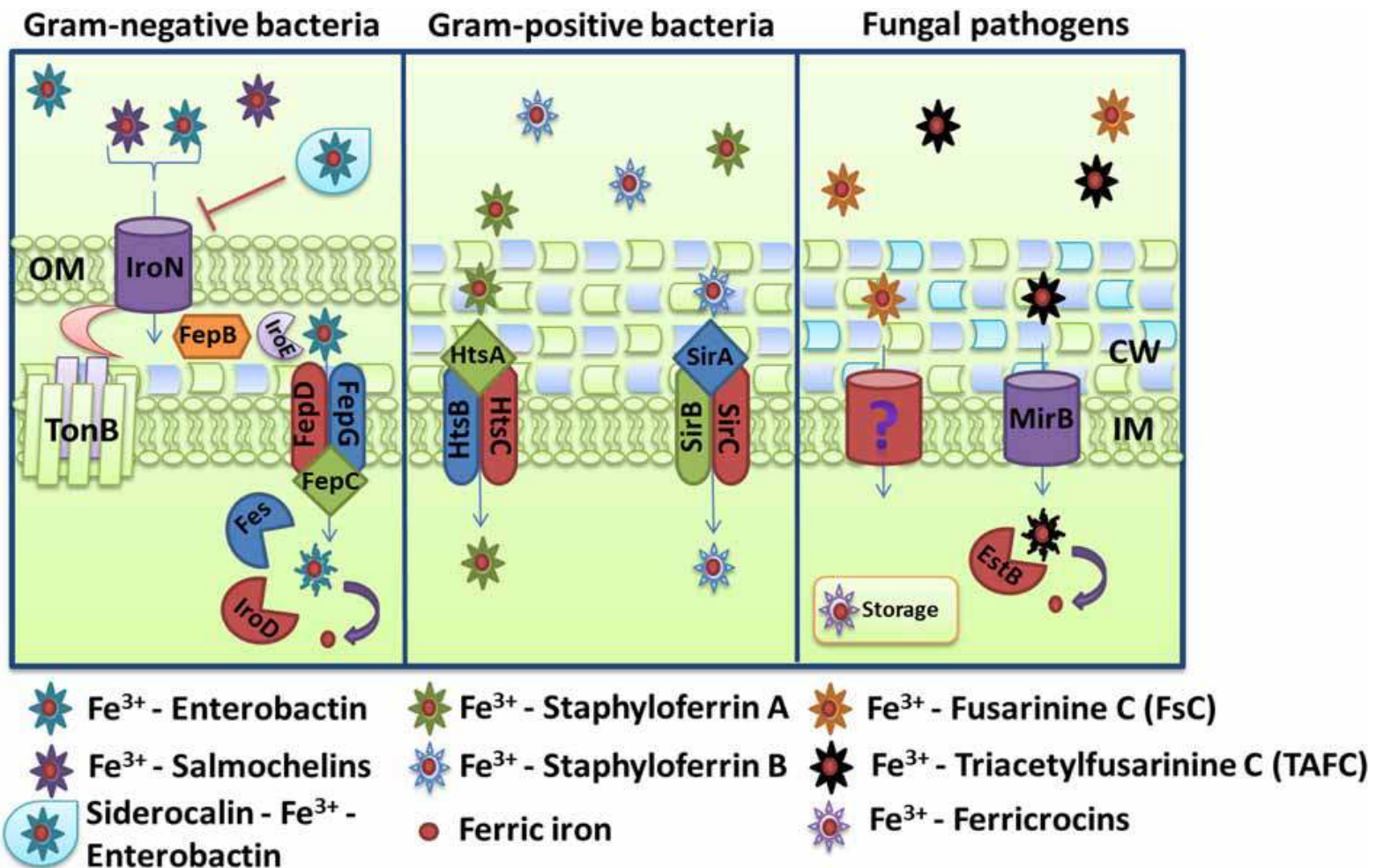
Μικροβιακή πρόσληψη Fe από την τρανσφερρίνη και τη λακτοφερρίνη



- Στα Gram- βακτηρίδια ενεργοποιείται ο μεταφορέας TbpAB-FbpABC και στα Gram+ ο Sst ABCD και οι κατεχολαμίνες. Στην *Candida albicans* η πρόσληψη Fe γίνεται από την τρανσφερρίνη με την αναγωγή (σιδηροφόρο) Fre-10 και την περμεάση Ftr1.



Πρόσληψη Fe μέσω σιδηροφόρων





Συγγενής αιμοχρωμάτωση και λοιμώξεις

Ασθενείς με αιμοχρωμάτωση τύπου I (μεταλλάξεις γονιδίου *HFE*): ευαίσθητοι σε συστηματικές βακτηριακές λοιμώξεις (σηψαιμία από *Vibrio vulnificus* και από *Yersinia enterocolitica*).

Ερμηνεία: ευόδωση της μικροβιακής ανάπτυξης λόγω ↑ συγκεντρώσεων Fe (κυκλοφορούντος και ιστικού) αλλά και επηρεασμένη ανοσολογική απάντηση

Μονοκύτταρα ασθενών: ↓ έκκριση TNF-α σε απάντηση σε LPS (in vitro) και ελαττωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα

Ασθενείς με αιμοχρωμάτωση τύπου IV (μεταλλάξεις γονιδίου *FPN*): αυξημένος κίνδυνος φυματίωσης.

Ερμηνεία: ↓ δυσλειτουργία της *FPN* στα μακροφάγα => αυξημένες συγκεντρώσεις ενδοκυττάριου Fe => ευλοδωση ανάπτυξης ενδοκυτταρίων βακτηριδίων, όπως *Mycob. Tuberculosis*, *Salmonella typhimurium*, *Leishmania donovani*, *Chlamydia psittaci*, *C. trachomatis*, και *Legionella pneumophila*



Miller HK et al: “Hereditary Hemochromatosis Predisposes Mice to *Yersinia pseudotuberculosis* Infection Even in the Absence of the Type III Secretion System”



in Cellular and Infection Microbiology

2016

- **Σοβαρότερη λοίμωξη** σε ασθενείς υπό αγωγή με desferrioxamine (δράση ξενοσιδηροφόρου από την *Yersinia enterocolitica* και *Yersinia pestis*), ακόμα και από στελέχη ανίκανα να συνθέ-σουν yersinianbactin, (σιδηροφόρο απαραίτητο για την ανάπτυξή τους) είναι απολύτως λοιμογόνα σε ασθενείς **με συγγενή αιμοχρωμάτωση**
- Η πρόοδος και επιθετικότητα της λοίμωξης από *Yersinia* διαφέρει σημαντικά σε ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου σε σύγκριση με τους άλλους, λόγω:
 - **περίσσειας βιοδιαθέσιμου σιδήρου**
 - **προβληματικής φαγοκυτταρικής ικανότητας**
 - **διαφοράς των παραγομένων από το βακτήριο παραγόντων διείσδυσης.**

(Burrows & Jackson, 1956; Robins- Browne & Prpic, 1985; Galvan et al., 2010; Quenee et al., 2012).



Survival of *Aspergillus fumigatus* in Serum Involves Removal of Iron from Transferrin: the Role of Siderophores

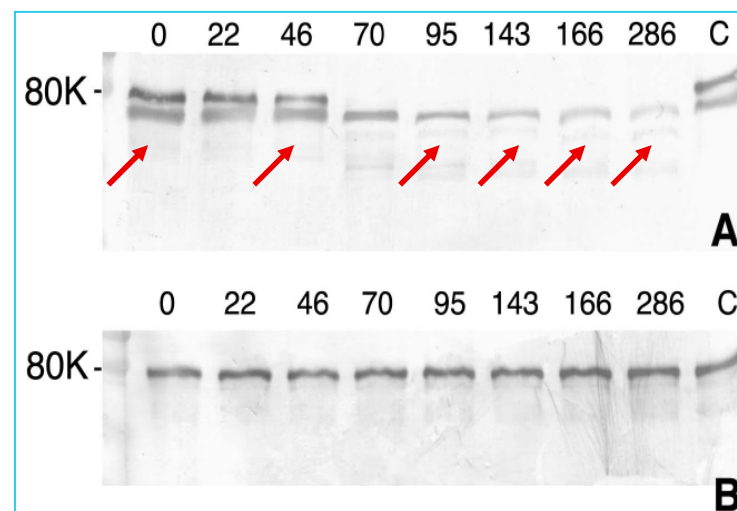
A. H. T. Hissen, J. M. T. Chow, L. J. Pinto, and M. M. Moore*

Department of Biological Sciences, Simon Fraser University, Burnaby, British Columbia V5A 1S6, Canada

Η ολοτρανσφερρίνη αλλά όχι η αποτρανσφερρίνη υποστηρίζει την ανάπτυξη του *A.fumigatus* σε θρεπτικό υλικό μη εμπλουτισμένο με Fe

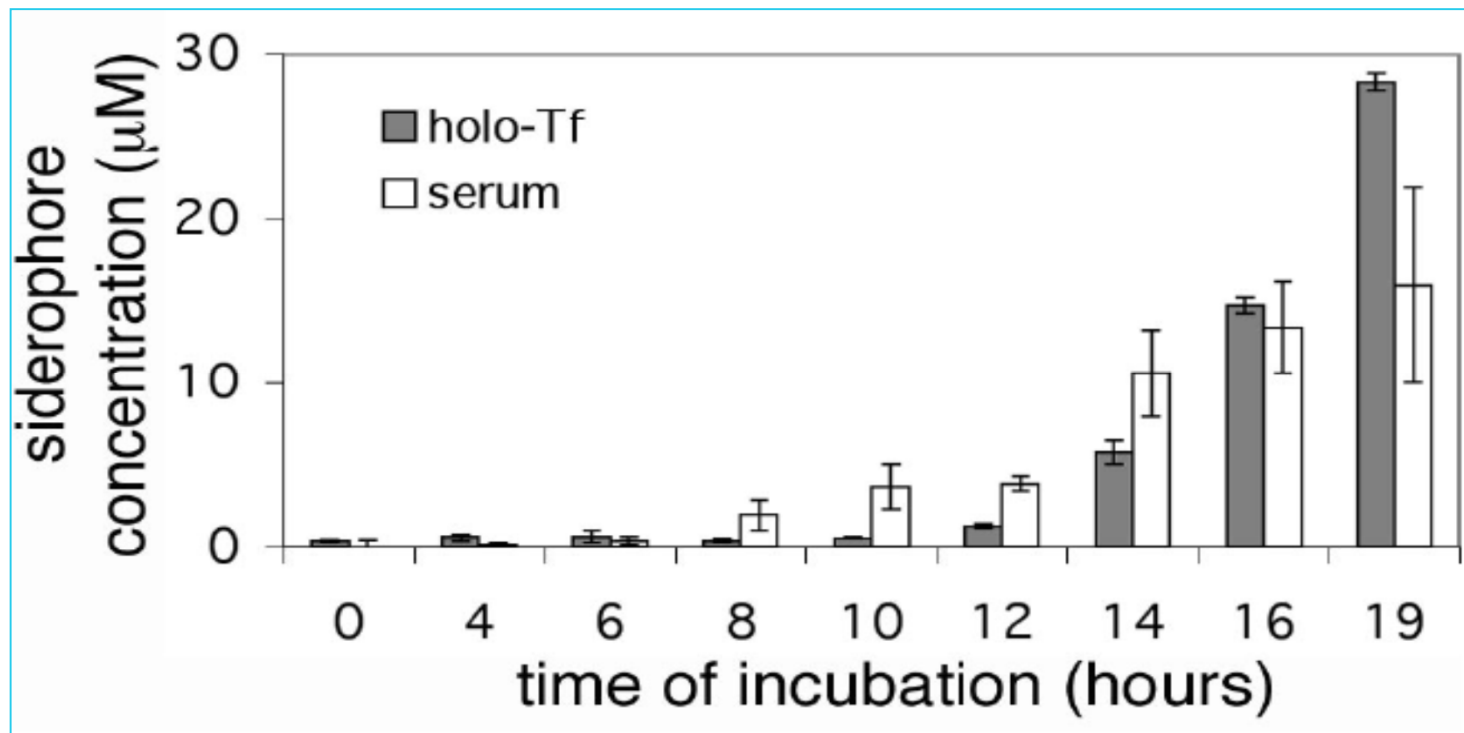
TABLE 1. Growth of *A. fumigatus* in MEM (5 ml) containing a 250 μ M concentration of the iron chelator 2,2'-dipyridyl and supplemented with holotransferrin, apotransferrin, or FeCl_3

Iron source	Mean $\pm$ SD mycelial dry wt after 96 h (mg)
None (MEM and 2,2'-dipyridyl alone).....	0.13 $\pm$ 0.07
Holotransferrin (25 μ M).....	1.30 $\pm$ 0.90 ^a
Apotransferrin (25 μ M).....	0.02 $\pm$ 0.05
FeCl_3 (50 μ M).....	0.80 $\pm$ 0.40 ^a





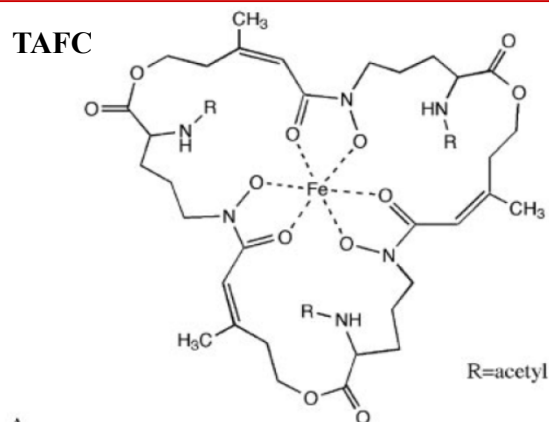
Παραγωγή σιδηροφόρων από *A. fumigatus* σε υλικά που περιέχουν ολοτρανσφερρίνη ή ανθρώπινο ορό



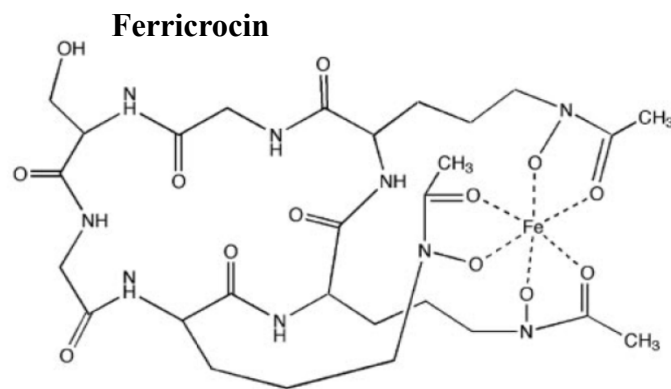
Σπόροι *A.fumigatus* (10^6 /ml) προστέθηκαν σε θρεπτικό υλικό με παρουσία 2.5 M ολοτρανσφερρίνης ή 10% ανθρώπινου ορού και καλλιεργήθηκαν. Οι συγκεντρώσεις του σιδηροφόρου στα υπερκείμενα προσδιορίστηκαν με την δοκιμασία CAS.



Χημική δομή των σιδηροφόρων του *A.fumigatus*



A



B

Συντελεστές συγγένειας για Fe^{3+}

- ◆ **TAFC** 31.8
- ◆ **Φερρικροσίνη** 26.5
- ◆ **Τρανσφερρίνη** 23.6

Γονίδια μυκήτων σχετιζόμενα με την βιοσύνθεση σιδηροφόρων

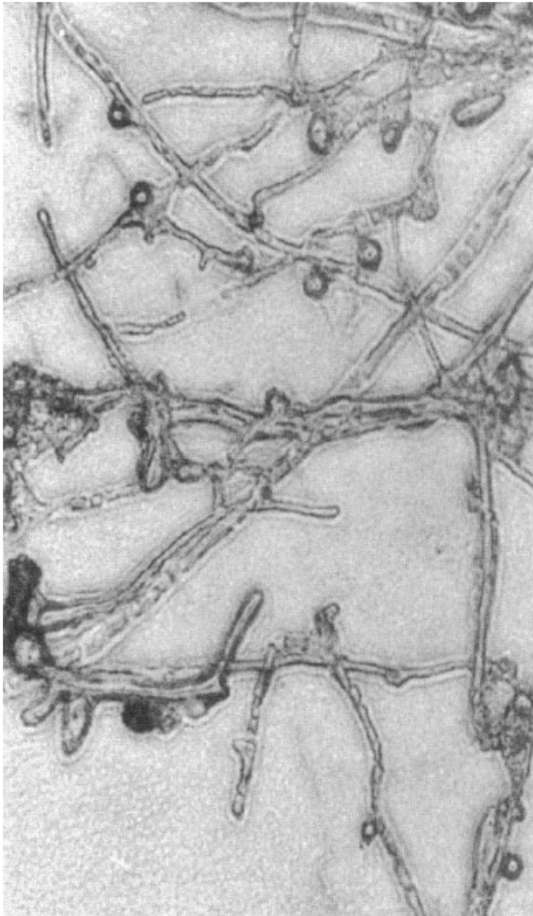
- ◆ **sidA** (Asper. Nidulans)
- ◆ **dffA** (Asper. Oryzae)
- ◆ **Sid1**] Ustilago maydis
- ◆ **sid2**] » »
- ◆ **pvdA** (Burkholderia cepacia)

Hissen et al: INFECTION AND IMMUNITY 73:5493–5503, 2005

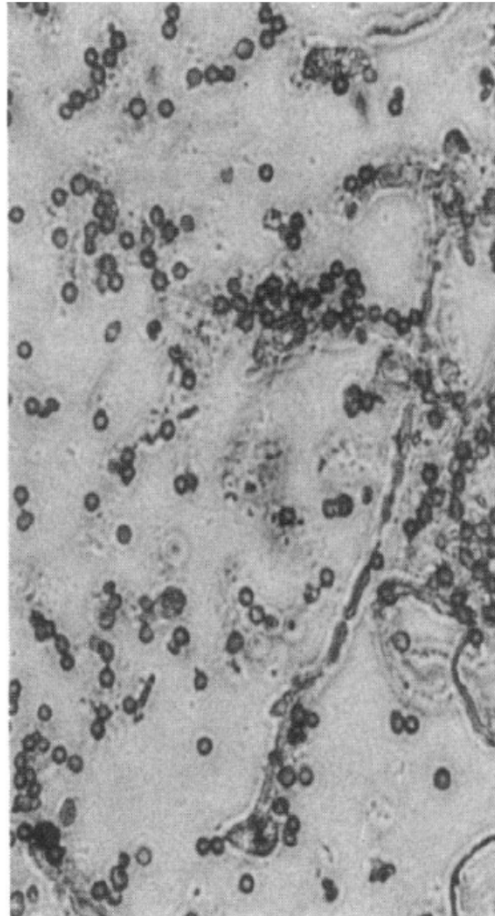


Επίδραση ορού και Fe-DFO στην ανάπτυξη *Rhizopus*

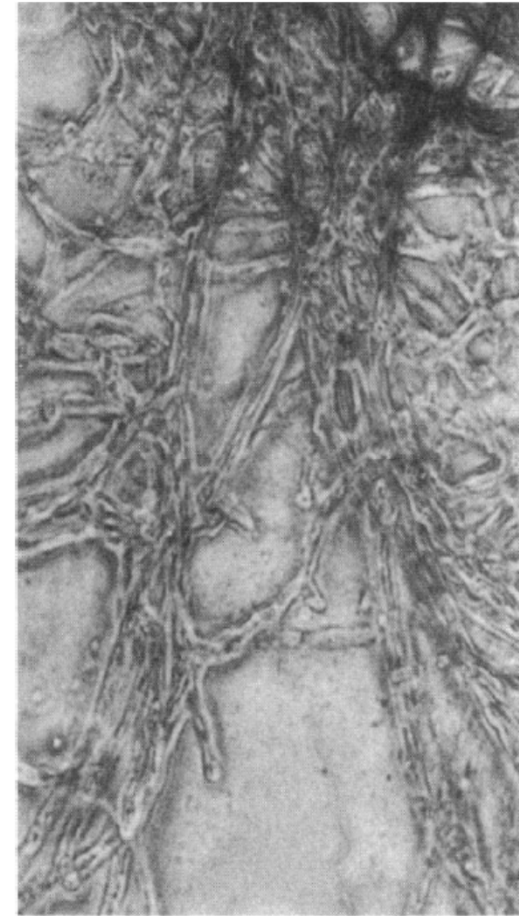
Johan Boelaert et al: J.Clin.Invest. 91:1979-86, 1993



Standard culture medium



+ human serum 40%



serum+1 μ M Fe-DFO

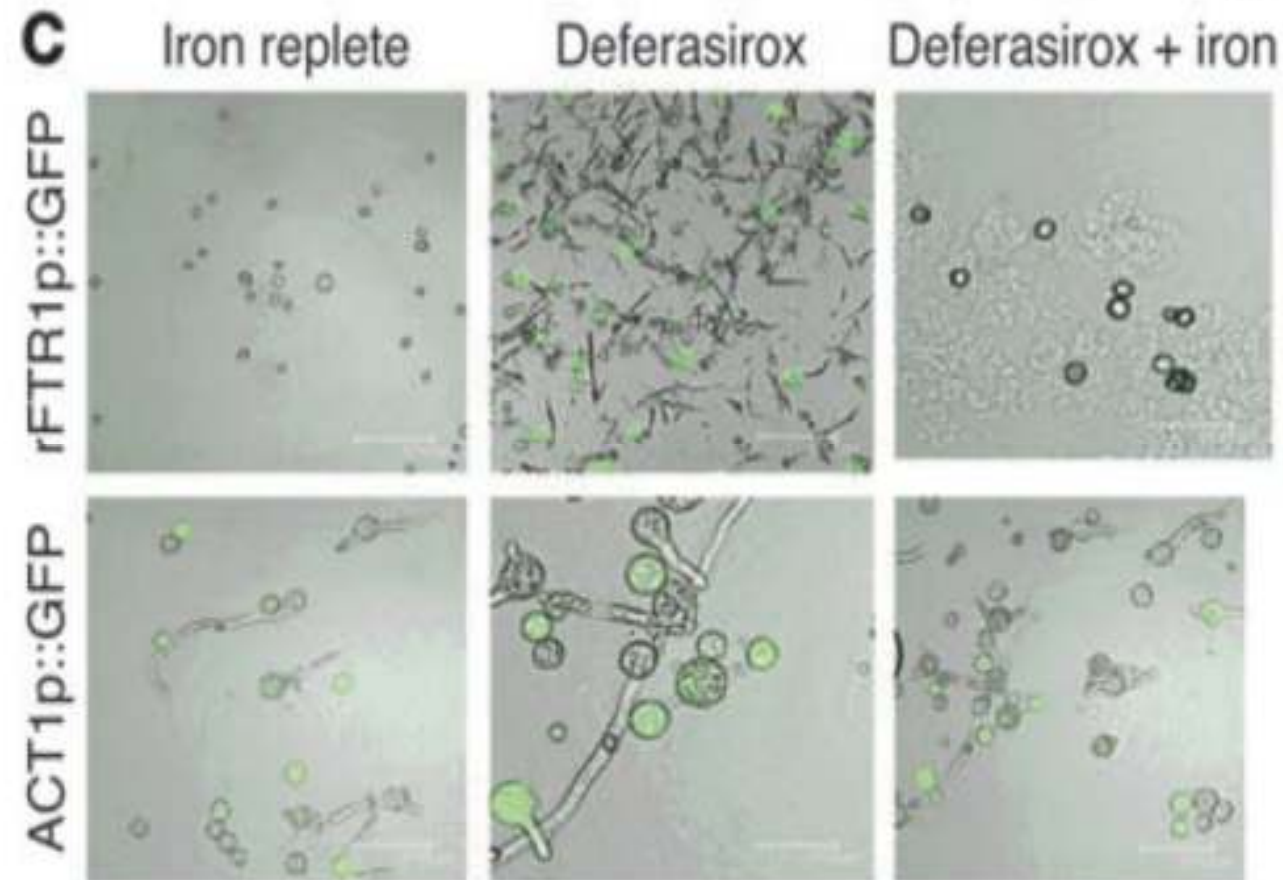


**Αντίθετα το deferasirox προστατεύει τα πειραματόζωα από μουκορμύκωση
στερώντας τους τον σίδηρο – Παρόμοια αποτελέσματα: deferiprone**

RESEARCH ARTICLE

Fob1 and Fob2 Proteins Are Virulence Determinants of *Rhizopus oryzae* via Facilitating Iron Uptake from Ferrioxamine

Mingfu Liu¹, Lin Lin^{1,2}, Teclegiorgis Gebremariam¹, Guanpingsheng Luo¹, Christopher D. Skory³, Samuel W. French^{1,4}, Tsui-Fen Chou⁵, John E. Edwards, Jr.^{1,2}, Ashraf S. Ibrahim^{1,2*}



A. Ibrahim et al: J. Clin. Invest. 117: 2649-57, 2007



Βελτίωση μουκορμύκωσης ΚΝΣ με deferasirox σαν μονοθεραπεία



Caitlin Reed et al: Antimicrob Agents Chemoth. 50: 3968–69, 2006



Επομένως:

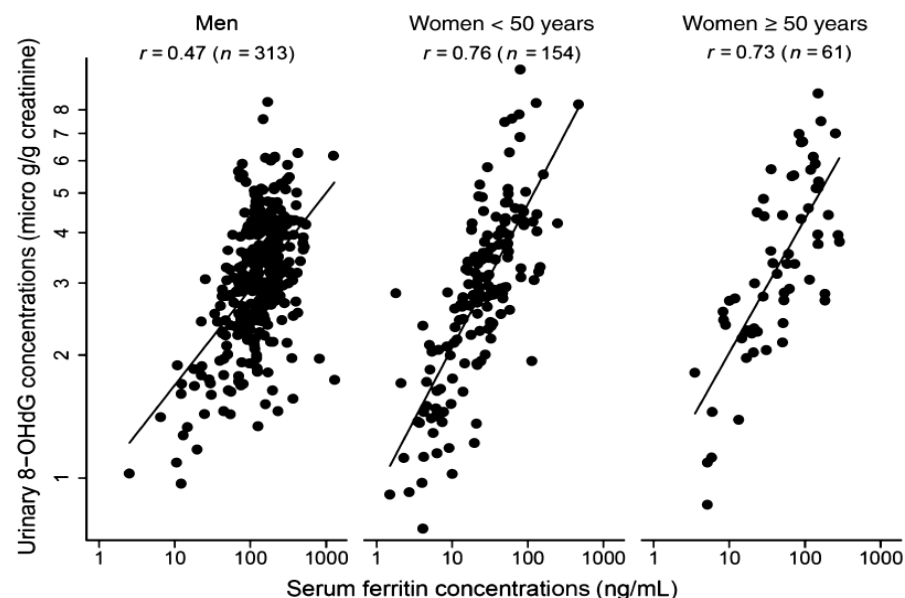
Η υπερφόρτωση με σίδηρο προδιαθέτει σε λοιμώξεις κυρίως οφειλόμενες σε «σιδηρόφιλους» μικροοργανισμούς :

- *Yersinia* (*pestis, pseudotuberculosis, enterocolitica*)
- *Klebsiella* (*pneumoniae, oxytoca, terrigena, planticola*)
- *Salmonella*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Listeria*
- *Legionella*
- *Staphylococcus*
- *Zygomycetes* και άλλους υφομύκητες
- Η αποσιδήρωση με **δεσφεριοξαμίνη** διευκολύνει την ανάπτυξη αυτών, χρησιμοποιούμενη ως σιδηροφόρο, κάτι που δεν ισχύει για τους άλλους χηλικούς παράγοντες (δεφεριπρόνη-δεφεράσιροξ)



Body iron store as a predictor of oxidative DNA damage in healthy men and women

Ai Hori,^{1,2,6} Tetsuya Mizoue,¹ Hiroshi Kasai,³ Kazuaki Kawai,³ Yumi Matsushita,¹ Akiko Nanri,¹ Masao Sato⁴ and Masanori Ohta⁵



Ισχυρή σχέση μεταξύ επιπέδων φερριτίνης και οξειδωτικής βλάβης και επιδιόρθωσης του DNA σε 528 υγιή άτομα χωρίς υπερφόρτωση Fe. Σαν δείκτης οξειδωτικής βλάβης του DNA χρησιμοποιήθηκαν τα επίπεδα 8-υδροξυγουανωσίνης των ούρων. Τα αποθέματα Fe του οργανισμού αποτελούν έμμεσο δείκτη συστηματικής οξειδωτικής βλάβης του DNA ακόμα και σε υγιή πληθυσμό.



Body iron store as a predictor of oxidative DNA damage in healthy men and women

Ai Hori,^{1,2,6} Tetsuya Mizoue,¹ Hiroshi Kasai,³ Kazuaki Kawai,³ Yumi Matsushita,¹ Akiko Nanri,¹ Masao Sato⁴ and Masanori Ohta⁵

Table 2. Urinary 8-OHdG concentrations by serum ferritin levels

Ferritin tertile (ng/mL)		Geometric mean (95% CI) of 8-OHdG concentrations (μg/g creatinine)						
		<i>n</i>	Unadjusted	Model 1†	<i>n</i>	Model 2‡	<i>n</i>	Model 3§
Women <50 years	<17	51	1.80 (1.61–2.00)	1.90 (1.65–2.20)	51	2.16 (1.82–2.56)	51	1.91 (1.63–2.24)
	17–35	51	2.93 (2.69–3.19)	3.04 (2.60–3.56)	51	3.20 (2.73–3.75)	51	3.00 (2.52–3.58)
	≥36	52	4.19 (3.82–4.61)	4.37 (3.76–5.08)	52	4.57 (3.92–5.33)	49	4.39 (3.71–5.19)
	<i>P</i> for trend		<0.001	<0.001		<0.001		<0.001
Women ≥50 years	<25	20	2.03 (1.69–2.43)	1.66 (1.16–2.37)	20	1.84 (1.22–2.76)	20	1.44 (1.01–2.04)
	25–84	20	3.57 (3.05–4.19)	2.87 (1.91–4.30)	20	3.11 (2.02–4.77)	20	2.24 (1.47–3.39)
	≥85	21	4.87 (4.21–5.64)	3.92 (2.49–6.16)	21	4.19 (2.64–6.64)	21	3.41 (2.21–5.28)
	<i>P</i> for trend		<0.001	<0.001		<0.001		<0.001
Men	<98	105	2.47 (2.30–2.65)	2.47 (2.32–2.63)	99	2.38 (2.21–2.56)	105	2.45 (2.30–2.61)
	98–179	102	3.22 (3.03–3.43)	3.17 (2.98–3.38)	97	3.05 (2.83–3.28)	98	3.24 (3.03–3.47)
	≥180	106	3.56 (3.36–3.77)	3.59 (3.35–3.83)	98	3.39 (3.13–3.68)	106	3.58 (3.34–3.84)
	<i>P</i> for trend		<0.001	<0.001		<0.001		<0.001

†Adjusted for age, smoking status, and body mass index. ‡Adjusted for age, smoking status, body mass index, and hemoglobin.

§Adjusted for age, smoking status, body mass index, alcohol consumption, physical activity, vitamin C and vitamin E intake. 8-OHdG, 8-hydroxydeoxyguanosine; CI, confidence interval.

- **Λίαν σημαντική στατιστικά αντίστροφη συσχέτιση, μεταξύ επιπέδων φερριτίνης ορού και αποβαλλόμενου 8-OHdG στα ούρα φυσιολογικών ατόμων**



Στον πόλεμο με τα μικρόβια χρειαζόμαστε τον σίδηρο,
αλλά όχι σε υπερβολική ποσότητα....



The key to life is balance