

# Inzoomen op hemolyse: zijn bijwerkingen te voorkomen?

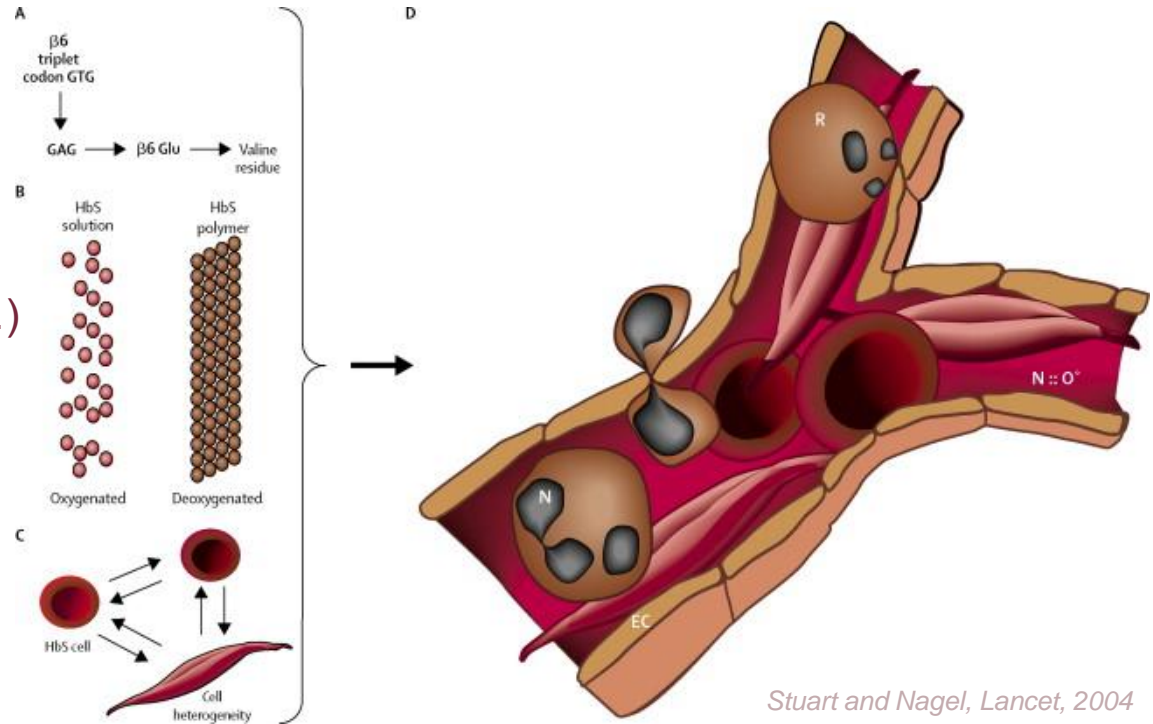
**Kristof Van Avondt, PhD**

Departement Immunopathologie, Inflammatie Groep

PPOP-14-31

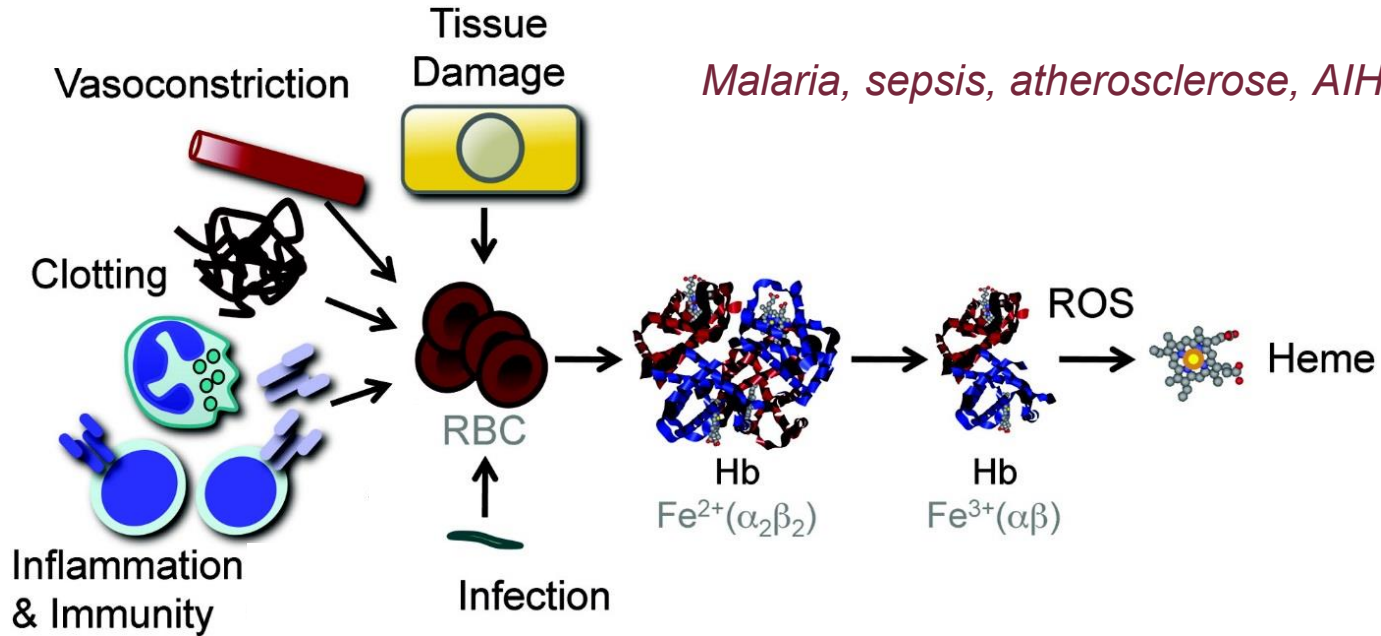
## Sikkelcelziekte

- Monogenetisch
- Systemische gevolgen (endotheel, neutrofielen,...)
- Hemolytische anemie
- Vaso-occlusie (VOC)



Stuart and Nagel, Lancet, 2004

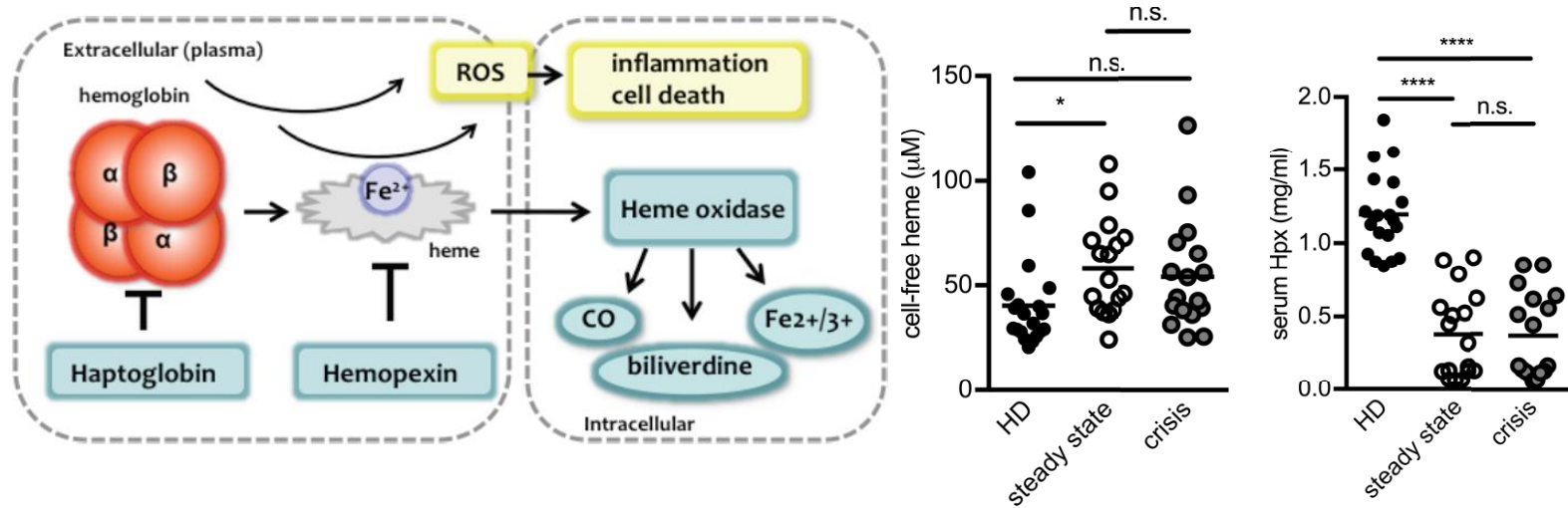
## Sikkelcelziekte, een hemolytische conditie



*Malaria, sepsis, atherosclerose, AIHA, PNH...*

*Gozzelino and Soares, Antioxidants & redox signaling, 2014*

## Levels hemopexine verlaagd in circulatie van sickelcelpatiënten



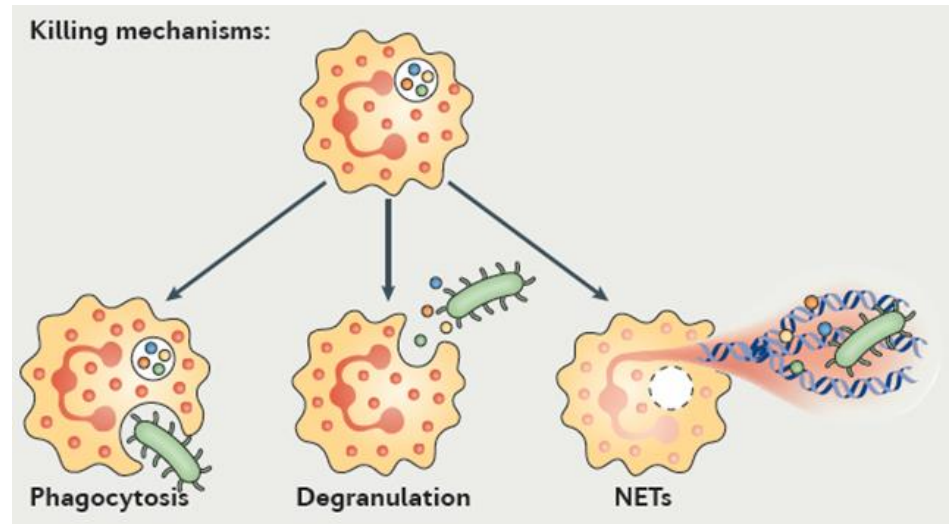
### Hemopexin therapy reverts heme-induced proinflammatory phenotypic switching of macrophages in a mouse model of sickle cell disease

Francesca Vinchi,<sup>1-3,\*</sup> Milene Costa da Silva,<sup>1,2,4,5,\*</sup> Giada Ingoglia,<sup>3</sup> Sara Petrillo,<sup>3</sup> Nathan Brinkman,<sup>6</sup> Adrian Zuercher,<sup>7</sup> Adelheid Cerwenka,<sup>5</sup> Emanuela Tolosano,<sup>3,†</sup> and Martina U. Muckenthaler<sup>1,2,†</sup>

## Neutrophil extracellular traps (NETs)

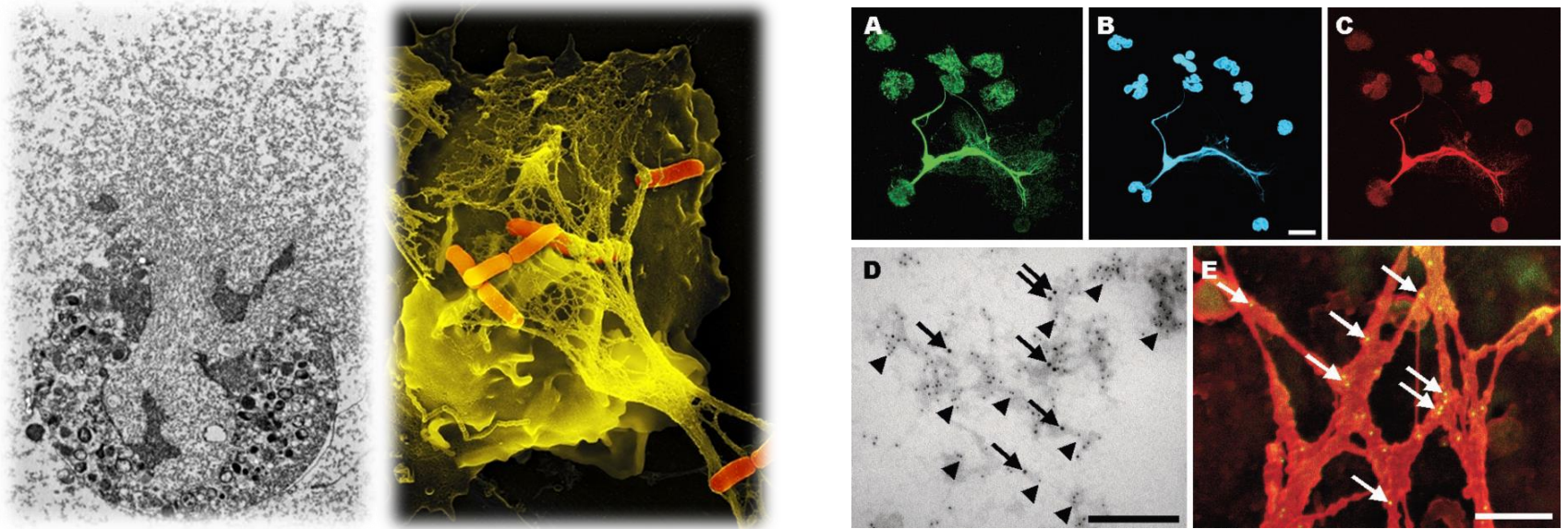
- Antimicrobieel wapen<sup>1</sup>
- Mogelijk weefselschade
- Sepsis, auto-immuun aandoeningen, vasculaire ontsteking en trombose

<sup>1</sup>Brinkmann et al., *Science*, 2004



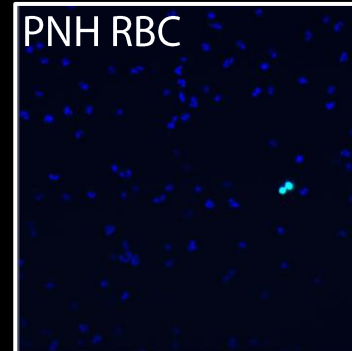
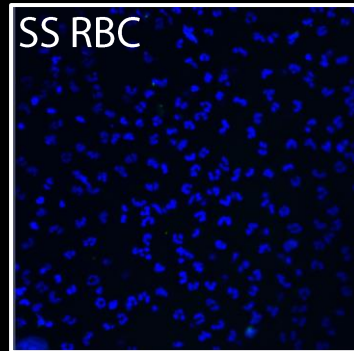
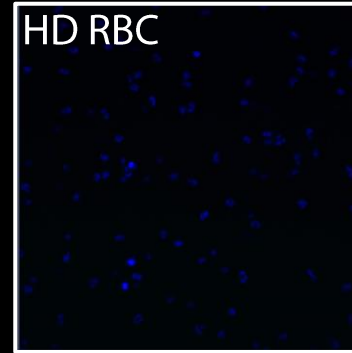
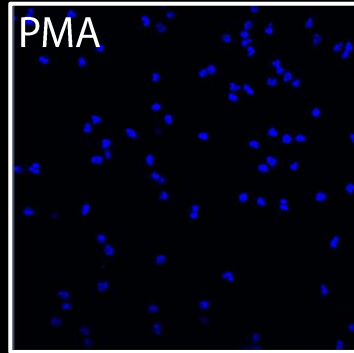
Kolaczowska & Kubes, *Nat. Rev. Imm.*, 2013

## Neutrophil extracellular traps: een close-up

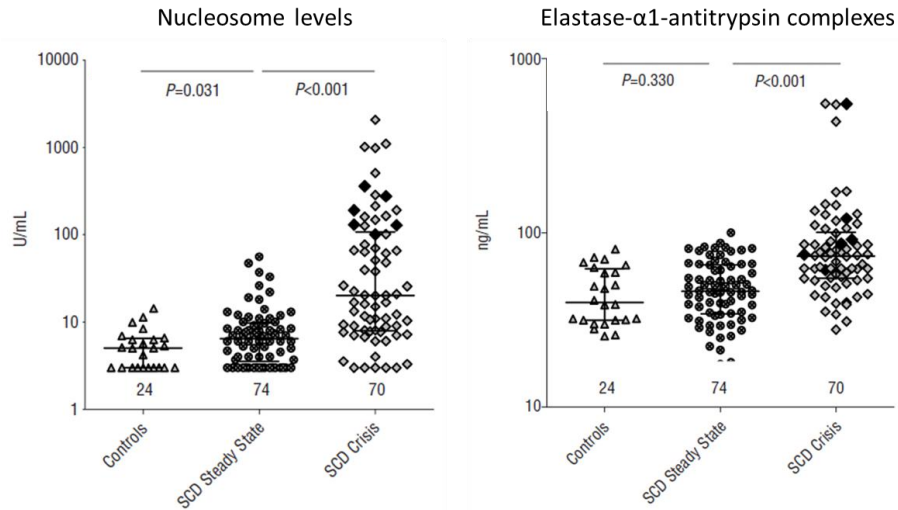


Brinkmann et al., *Science*, 2004

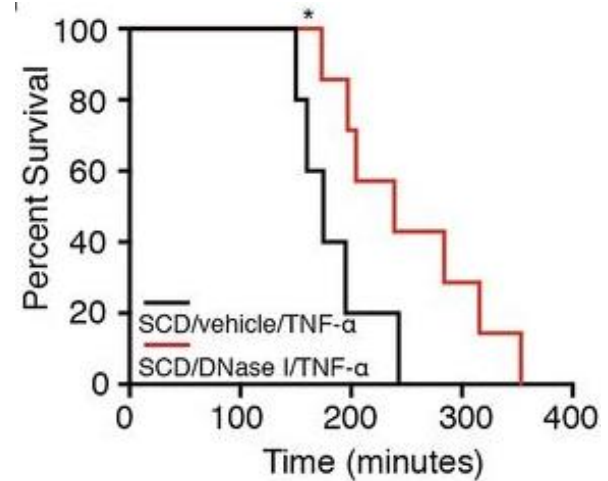
## Sikkelcellen doen neutrofielen ontsporen



## NETs in sikkelcelziekte



NETs in circulatie van patiënten met sikkelcelziekte<sup>1</sup>



Muis model: heem-geïnduceerde NETs dragen bij aan ziektebeeld sikkelcelaandoening<sup>2</sup>

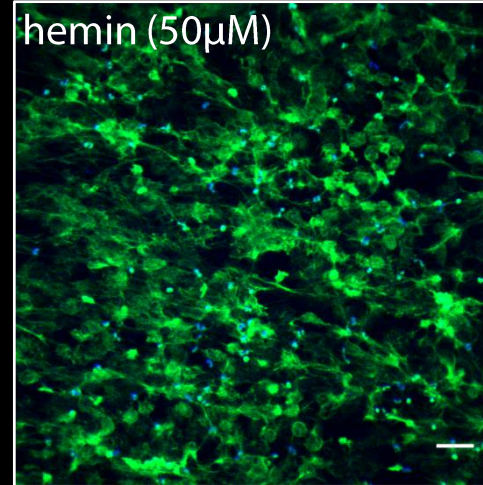
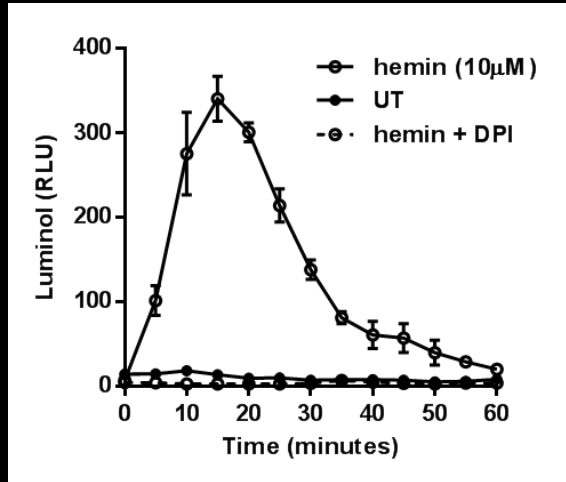
<sup>1</sup>Schimmel et al., Haematologica, 2013

<sup>2</sup>Chen et al., Blood, 2014

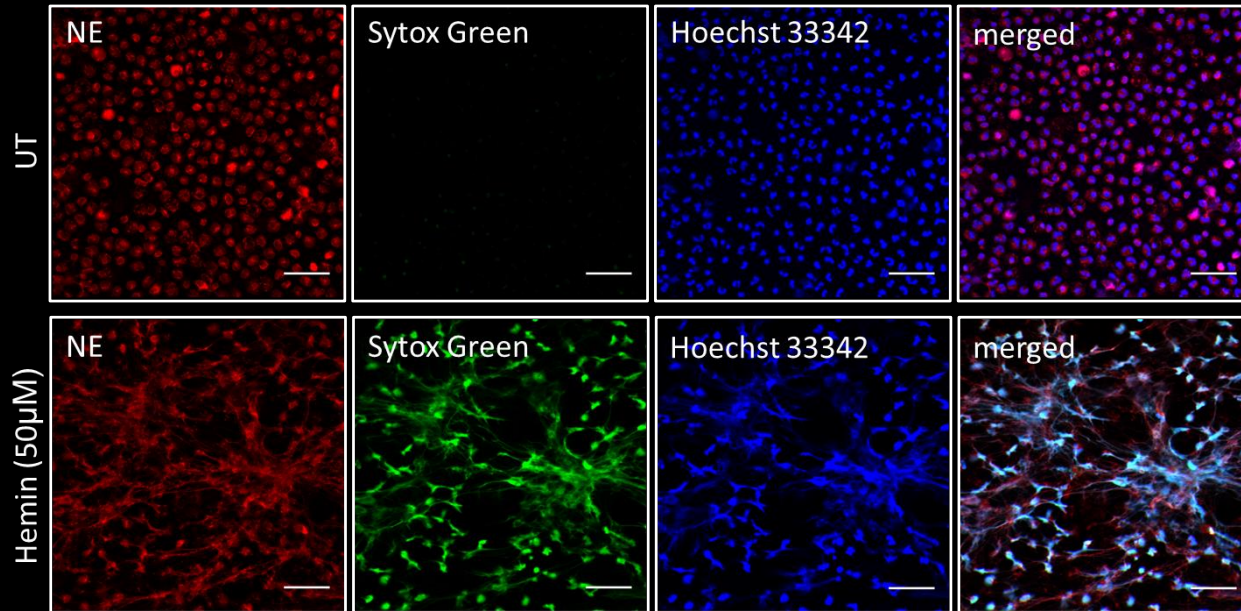


Zet vrij heem neutrofielen aan tot de vorming van NETs in patiënten met sikkelcelziekte?

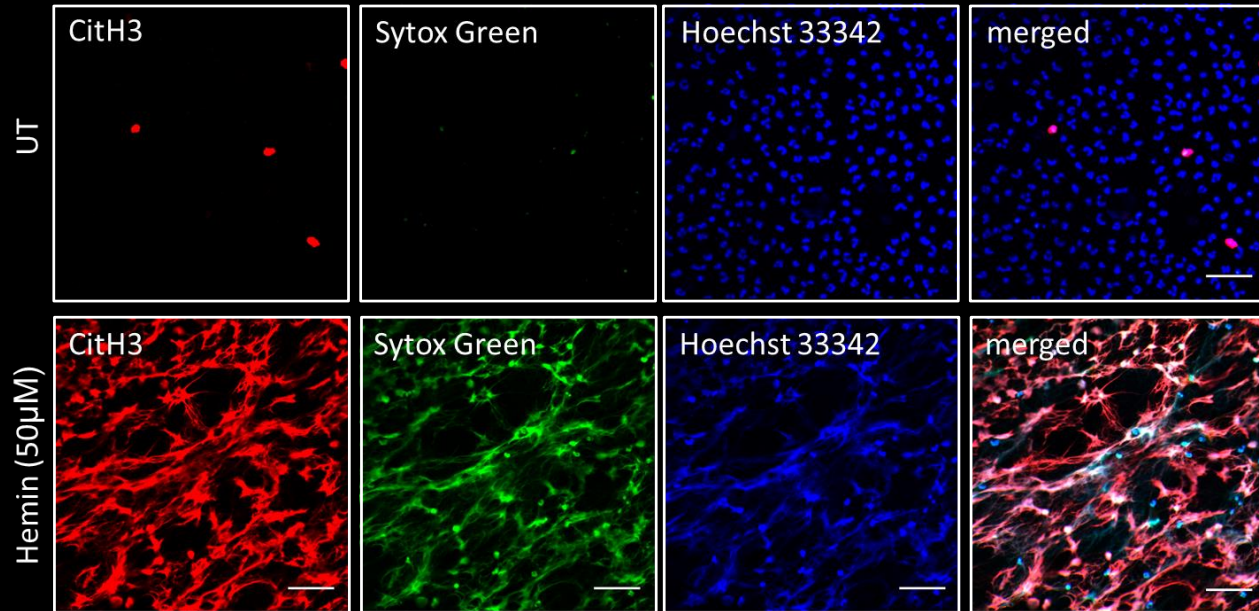
## Hemine activeert neutrofielen *in vitro*



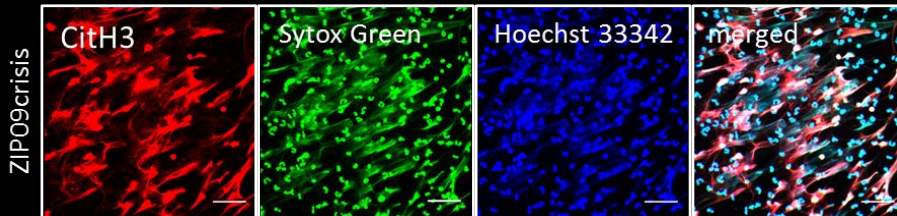
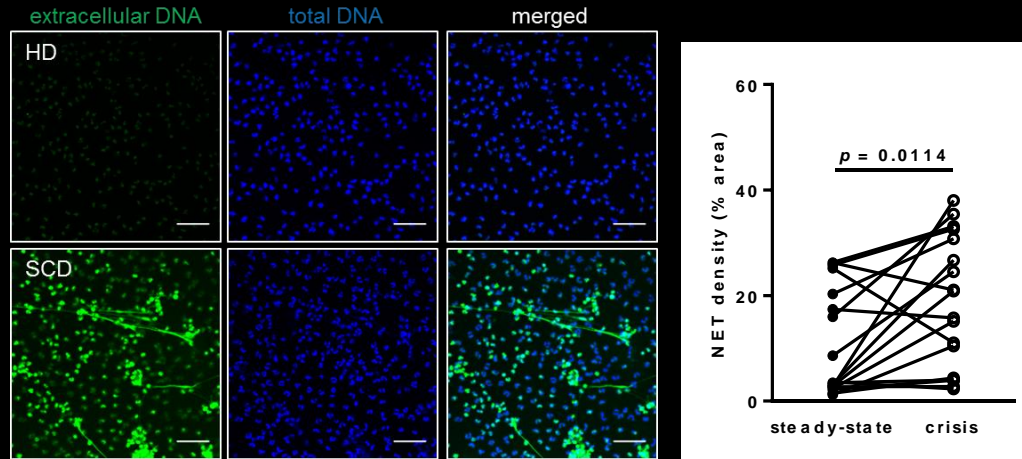
## Neutrofiel elastase bekleedt het extracellulair DNA



Ook worden histonen gemodificeerd na stimulatie met hemine



# Neutrofielen vormen NETs wanneer blootgesteld aan serum van sikkelcelpatiënten



## Conclusies (I)

- *In vitro* vormen neutrofielen NETs wanneer geactiveerd met hemine
- Serum van sikkelcelpatiënten zet neutrofielen aan tot de vorming van NETs

Is de vorming van NETs in sikkelcelpatiënten te voorkomen?



## Hemopexine als therapeutisch eiwit

### **Hepatic Overexpression of Hemopexin Inhibits Inflammation and Vascular Stasis in Murine Models of Sickle Cell Disease**

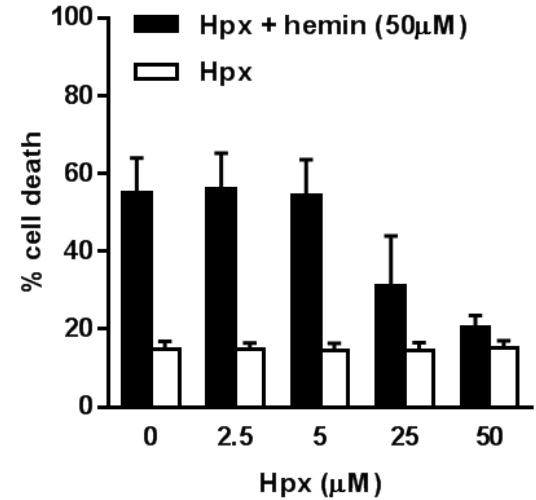
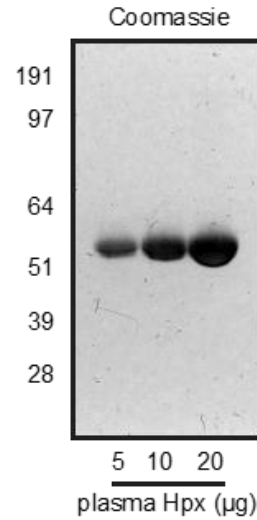
*Gregory M Vercellotti,<sup>1,2</sup> Ping Zhang,<sup>1,2</sup> Julia Nguyen,<sup>1,2</sup> Fuad Abdulla,<sup>1,2</sup> Chunsheng Chen,<sup>1,2</sup> Phong Nguyen,<sup>1,2</sup> Carlos Nowotny,<sup>1,2</sup> Clifford J Steer,<sup>3</sup> Ann Smith,<sup>4</sup> and John D Belcher<sup>1,2</sup>*

### **Hemopexin therapy reverts heme-induced proinflammatory phenotypic switching of macrophages in a mouse model of sickle cell disease**

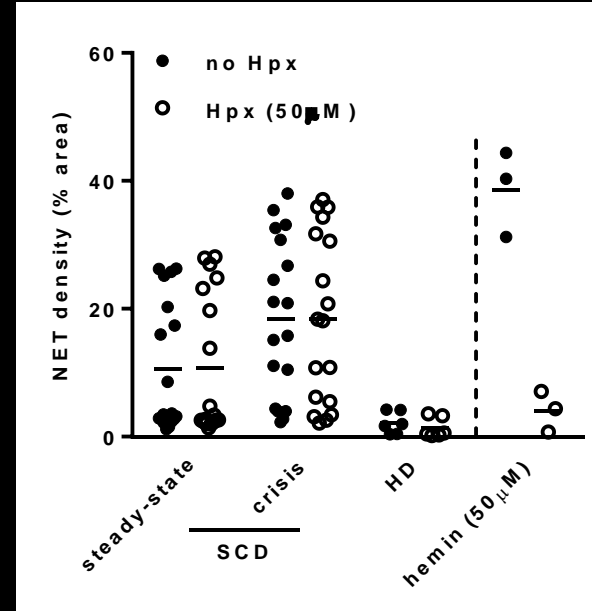
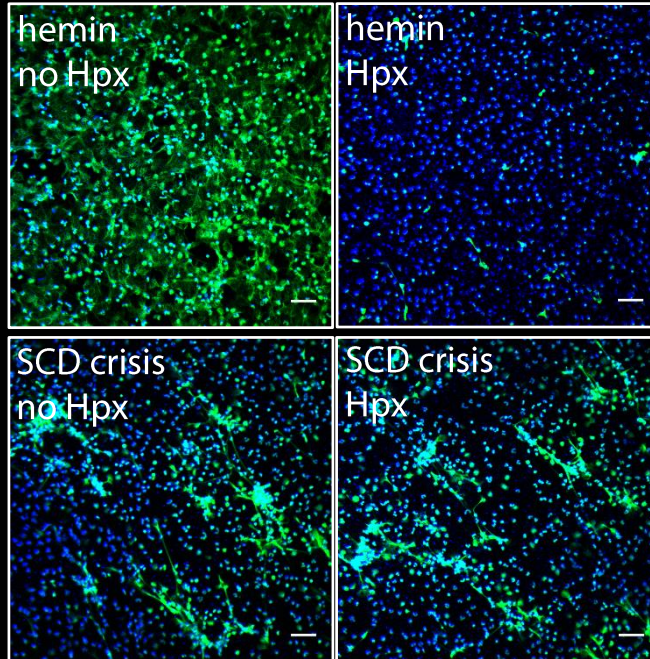
*Francesca Vinchi,<sup>1-3,\*</sup> Milene Costa da Silva,<sup>1,2,4,5,\*</sup> Giada Ingoglia,<sup>3</sup> Sara Petrillo,<sup>3</sup> Nathan Brinkman,<sup>6</sup> Adrian Zuercher,<sup>7</sup> Adelheid Cerwenka,<sup>5</sup> Emanuela Tolosano,<sup>3,†</sup> and Martina U. Muckenthaler<sup>1,2,†</sup>*



## Plasma hemopexine beschermt tegen celdood



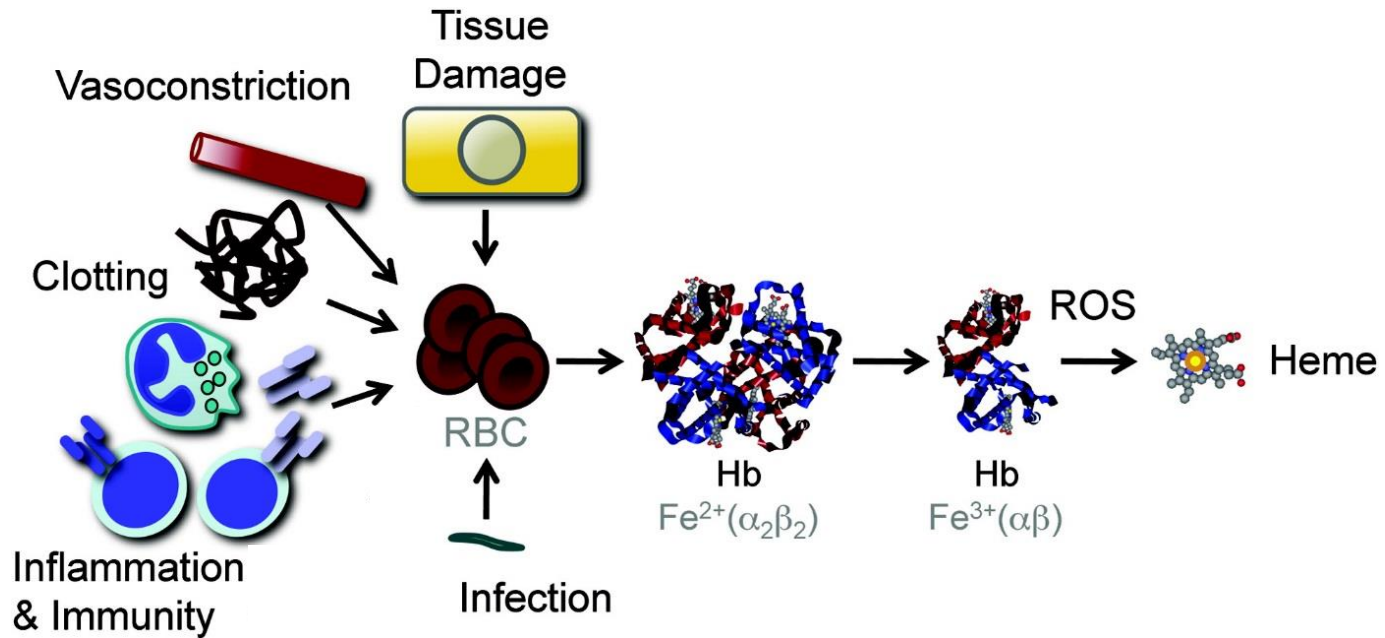
# Hemopexine kan vorming van NETs in sera van sikkelcelpatiënten niet voorkomen



## Conclusies (II)

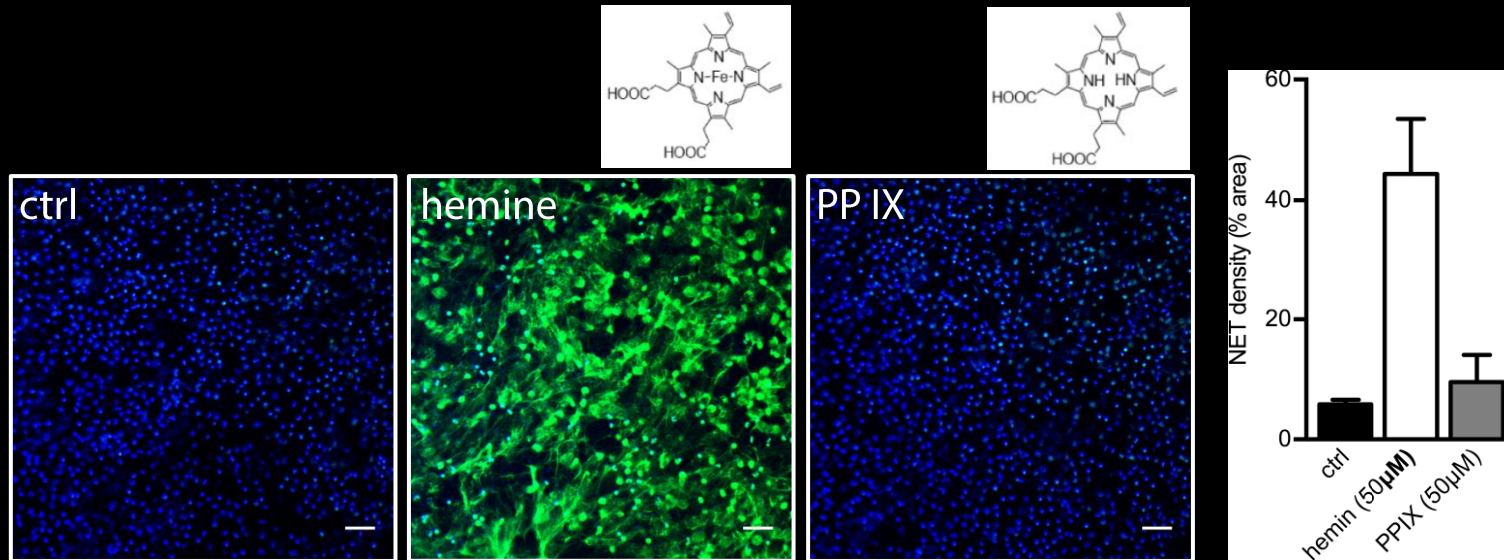
- Levels hemopexine verlaagd in circulatie van patiënten met sikkelcelziekte
- Hemopexine kan activatie neutrofielen in sera van patiënten niet voorkomen

## Vrij heem en ijzer

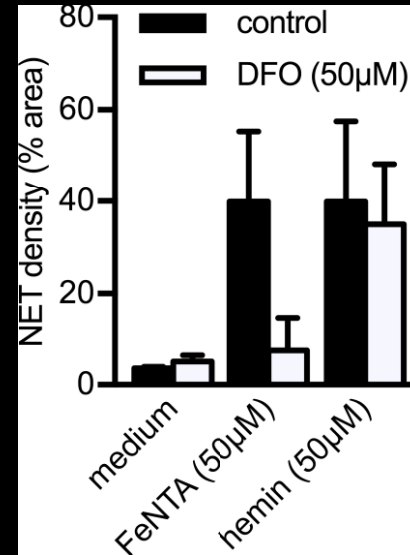
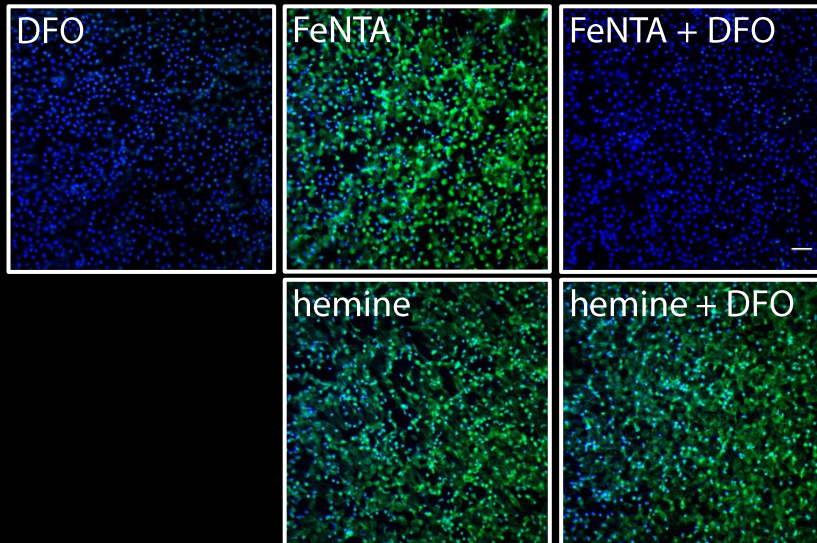


*Gozzelino and Soares, Antioxidants & redox signaling, 2014*

## Ijzer is essentieel voor activatie neutrofielen door hemine



## Label ijzer zet neutrofielen aan tot de vorming van NETs



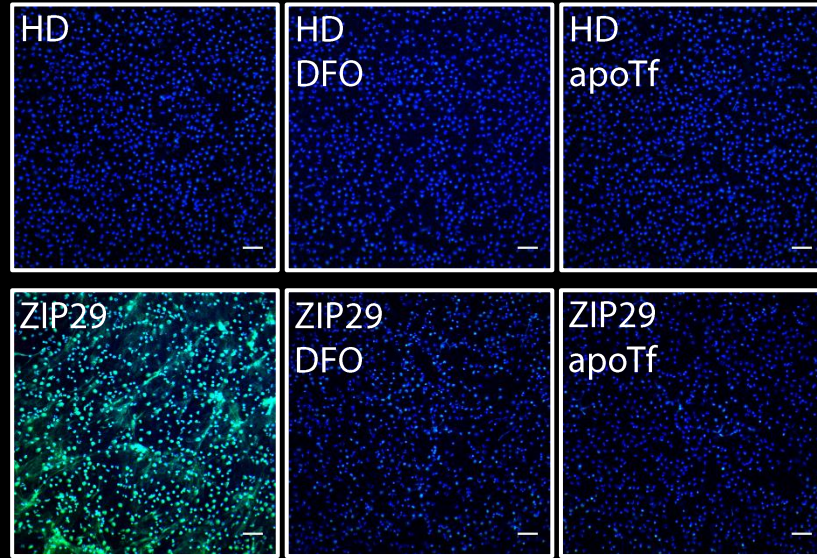
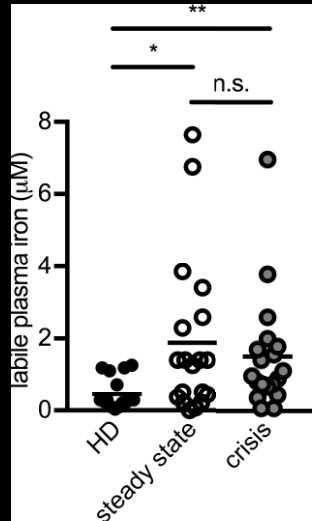
## Sanquin's Apotransferrine product

### Transferrine (Tf)

- Vervoert ijzer doorheen lichaam
- Aanmaak erythrocyten
- Beschermt tegen oxidatieve schade labiel ijzer (NTBI)
- Apotransferrine = Tf zonder ijzer

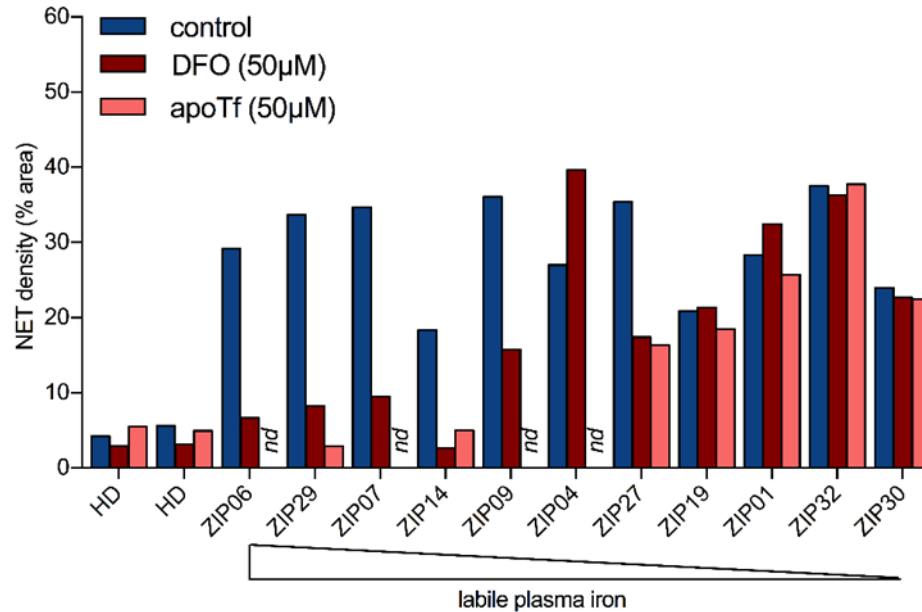


# Labeel ijzer draagt bij aan activatie neutrofielen in sera sikkelcelpatiënten





## Wegvangen label ijzer in sera patiënten voorkomt NET vorming



## Afsluitende bedenkingen

- Hemopexine kan NET vorming in sera van sikkelcelpatiënten niet voorkomen
- Labiel ijzer draagt bij aan vorming van NETs in sikkelcelpatiënten
- Wat is de rol van neutrofiel-RBC interactie in NET vorming?

## Acknowledgements

### ***Dept Immunopathology, Sanquin Research***

Marein Schimmel  
Gerard van Mierlo  
Gerben Marsman  
Ingrid Bulder  
Diana Wouters  
Brenda Luken  
Sacha Zeerleder

### ***Dept Blood Cell Research, Sanquin Reserach***

Robin van Bruggen

### ***Sanquin Plasma Products***

Thomas Leyen  
Rachel van Beem

### ***Dept Clinical Hematology, AMC***

Bart Biemond  
Charlotte van Tuijn