Marieke von Lindern

Sanquin Spring Seminar: IJzermetabolisme en Anemie

Het zesde Sanquin Spring Seminar vond plaats op 20 en 21 April in Amsterdam. Experts uit binnen- en buitenland brachten een geinteresseerd publiek op de hoogte van de huidige kennis over anemie en het belang van ijzermetabolisme voor de erytropoïese. Wat weten we van anemie die patiënten afhankelijk maakt van bloedtransfusie? En van de voor- en nadelen van een bloeddonatie voor de donor en een bloedtransfusie voor de patiënt?

Het seminar begon met een overzicht van ijzertransport door Tomas Ganz (Los Angelos, USA). Ons lichaam is zuinig op de 2-4 gram ijzer die het bevat, en dat vooral als Fe^{2+} (gereduceerde ijzerionen) voorkomt. Enerzijds is ijzer onontbeerlijk als onderdeel van heem in hemoglobine voor het binden van zuurstof, anderzijds is het sterk oxidatieve karakter van ijzer heel schadelijk voor cellen. Het meeste ijzer in ons lichaam bevindt zich in erytrocyten, en er wordt dagelijks 20-25 mg gerecycled als macrofagen de oude of beschadigde erytrocyten fagocyteren. Het ijzer komt weer vrij in bloedplasma via het eiwit ferroportine in de celmembraan van de macrofaag. Daarnaast wordt 1-2 mg ijzer opgenomen uit de darm en weer afgestaan aan plasma door endotheelcellen via ferroportine. Het hormoon hepcidine blokkeert ferroportine en reguleert daarmee de ijzerconcentratie in plasma. Als er veel hepcidine in plasma voorkomt wordt er geen ijzer meer vrijgegeven en is de ijzerspiegel in plasma laag. Hepcidine wordt aangemaakt in de lever zodra er veel (voldoende) ijzer in plasma voorkomt, maar ook in respons op ontstekingsfactoren. Veel bacteriën zijn afhankelijk van ijzer, en lage plasma ijzerspiegels beperken de bacteriegroei. Als er behoefte aan ijzer is, dan stopt de aanmaak van hepcidine en kan er weer ijzer vrijgegeven worden door macrofagen en darmepitheel. Dat gebeurt bijvoorbeeld als er zeer actieve erytropoïese plaatsvindt, want dan moet veel ijzer ingebouwd worden. De groep van Tomas Ganz heeft aangetoond dat erythroblasten een hormoon maken, erythroferone, dat de aanmaak van hepcidine remt en daarmee ijzervrijgave stimuleert. Terwijl dit in het algemeen nuttig is, gaat het mis bij patiënten die anemie hebben als gevolg van verhoogde afbraak van rode bloedcellen. Ter compensatie wordt de aanmaak van erytrocyten vaak verhoogd, waardoor de productie van erythroferrone omhoog gaat. Als erytrocyten lyseren komt er meer ijzer vrij, terwijl de actieve erytropoïese erythroferrone produceert en hepcidine onderdrukt, waardoor nog meer ijzer wordt vrijgemaakt. Via alternatieve opnamemechanismen wordt het teveel aan ijzer opgenomen in andere weefsels, en deze ijzerstapeling leidt tot weefselschade in bijvoorbeeld lever, pancreas en hart. Er wordt onderzoek gedaan naar een stabiele, korte vorm van hepcidine, mini-hepcidine, die geschikt zou kunnen zijn als therapie om de ijzerconcentratie in plasma laag te houden. Deze inleiding was een uitstekende basis voor andere bijdragen. Karin Fijnvandraad (AMC en Sanquin) vertelde dat bij beta-thalassemie veel ijzer vrij komt door de combinatie van cel-lysis and actieve erytropoïese, terwijl de crisis bij sikkelcel-ziekte een ontstekingsreactie teweeg brengt die hepcidine juist induceert, waardoor er weinig ijzer beschikbaar is en erytropoïese juist geremd is.

IJzertransport

De regulatie van ijzermetabolisme in erytropoïese is afhankelijk van meerdere ijzertransporters. IJzer komt nooit ongebonden voor, in plasma is het vooral gebonden aan transferrin, en het wordt in erytroblasten opgenomen via transferrinereceptoren (TfR1 en TfR2). Pia Niittymäki (Helsinki, Finland) liet zien dat de mate waarin niet-celgebonden transferrinereceptor (sTfR) voorkomt bepaalt hoeveel ijzergebonden transferrine beschikbaar is voor erythroblasten, en hoe efficiënt erytropoïese bijdraagt aan het herstel van het hemoglobineniveau na een bloeddonatie. Een andere ijzertransporter, DMT1 (divalent metal transporter 1) is belangrijk om ijzer naar de mitochondria te transporteren, waar het ingebouwd wordt in het heem-molecuul. Monika Horvathova (Olomouc, Tsjechië) liet zien hoe erytropoïese verandert in een muismodel met een mutatie in DMT1 (een mutatie die ook in patienten gevonden is). De Dmt1 muizen stapelen ijzer. Dat blijkt niet te komen omdat ze minder ijzer opnemen in de erytroblasten, maar omdat er ter compensatie actieve erytropoïese plaats vindt die erythroferrone aanmaakt en hepcidine onderdrukt.

De rol van macrofagen

De cyclus van ijzer van verouderde erytrocyten terug naar erytroblasten loopt via de macrofagen die verouderde erytrocyten uit de circulatie halen en ijzer opslaan. Filip Swirski (Boston, USA) liet zien dat het vooral weefselspecifieke macrofagen in de lever (Kupffercellen) zijn die bij ijzer-recycling betrokken zijn. In het algemeen ontstaan macrofagen uit

monocyten die in bloed circuleren. Swirski liet zien dat er verschillende typen macrofagen zijn. De macrofagen in de milt worden aangevuld vanuit de monocyten in bloed, maar de macrofaagpopulatie die in de lever verouderde erytrocyten opneemt houdt zichzelf in stand en is niet afhankelijk van monocyten. Katherine MacNamara (Albany, USA) bestudeert de rol van macrofagen gedurende infectie en ontstekingsreacties. Macrofagen produceren ontstekingsfactoren zoals het cytokine IL-6, dat hepcidineproductie stimuleert, maar ook interferon-gamma dat direct op de hematopoïetische stam- en voorlopercellen inwerkt en de productie van bloedcellen remt. De opname van verouderde en beschadigde erytrocyten door macrofagen is van groot belang om de kans op lysis van erytrocyten te minimaliseren. Sacha Zeerleder (AMC en Sanquin) vertelde hoe hemoglobine, heem, en vrij ijzer dat vrijkomst bij lysis van erytrocyten, een scala van schadelijke effecten heeft. Afbraak van hemoglobine produceert heem en Fe^{2+} dat oxideert tot Fe^{3+}, waarbij reactieve zuurstofradicalen ontstaan die schade aanbrengen. Heem induceert bovendien ontstekingsreacties en activeert granulocyten. Plasma haptoglobine bindt hemoglobine, en het complex kan door macrofagen opgenomen worden. IJzer-bevattend heem wordt geneutraliseerd door hemopaxine.

Bloeddonors

De regulatie van ijzeropname en erytropoïese is van groot belang voor patiënten maar ook voor donors. Donors verliezen bij iedere donatie 200-250 mg ijzer, en ijzeropname is cruciaal voor het herstel. Alan Mast (Milwaukee, USA) maakt onderscheid tussen donors die geleidelijk aan steeds meer ijzer verliezen en steeds langzamer herstellen, en superdonors die erytropoïese op peil houden. Een van de verschillen is een polymorfisme in Transmembrane Protease, Serine 6, een membraan gebonden protease dat hepcidine afbreekt. Mast waarschuwde voor de Amerikaanse praktijk dat vrouwen op jongere leeftijd (vanaf 16), vaker (5x per jaar) bloed mogen geven dan op oudere leeftijd, terwijl de grenswaarde om te mogen geven lager ligt. Naar zijn mening zou de leeftijd om bloed te geven hoger moeten liggen omdat de ontwikkeling van de hersenen tot 25 jaar doorgaat en afhankelijk is van voldoende ijzer. Diego Moretti (Zurich, Zwitserland) deelde zijn ervaring met het innemen van ijzer voor donatie om de concentratie van ijzer in plasma te verhogen. De concentratie van hepcidine is een goede maat voor de behoefte aan of verzadiging met ijzer. Voor de meest efficiënte opname van ijzer is het beter om om-de-dag ijzertabletten in te nemen dan iedere dag. Als er voldoende ijzer is, kan een hoogtestage de hoeveelheid hemoglobine verder verhogen, maar dat werkt alleen goed als er ook inspanning geleverd wordt. Bij inspanning gaat er meer bloed naar de spieren, minder naar de nieren. Dit versterkt hypoxia.

Anemiën

Veel patiënten op de intensive care lijden aan anemie. Lucas van Eijk (Radboudumc) besprak hoe ontstekings-reacties en sepsis niet alleen ontstekingsfactoren induceren, maar ook de microcirculatie verstoren door schade aan endotheelcellen van bloedvaten. Dit veroorzaakt locaal zuurstofgebrek en weefselschade. Bovendien bleek dat voor diagnostische doeleinden zoveel bloed werd afgenomen, dat dit bij langer verblijf ook bijdraagt aan anemie. Afname van kleinere hoeveelheden en efficiënter gebruik van afgenomen bloedmonsters kan een belangrijke verbetering zijn op de intensive care. Met een overzicht van microcytaire anemie, en complicaties in de ijzerhuishouding van patiënten met chronische anemie, besloot Dorien Swinkels (Radboudumc) de cyclus over ijzer en anemie. Vooral de valkuilen in diagnostiek werden besproken.
Er was ook aandacht voor andere aspecten van chronische anemie. Sjaak Philipsen (ErasmusMC) besprak hoe de erytropoïese van patiënten met sikkelcelziekte of thalassemie verbeterd kan worden door het intacte foetale globine (gammaglobine) te induceren. Nieuwe technieken voor gene-editing openen nieuwe mogelijkheden voor therapie. Marcin Wlodarski (Freiburg, Duitsland) besprak de genetische oorzaak van aangeboren anemie bij kinderen, met extra aandacht voor Diamond Blackfan Anemie (DBA). Ongeveer 70% van DBA patienten heeft een mutatie in een gen dat codeert voor een ribosomaal eiwit, maar recent zijn ook mutaties in het Gata1 gen gevonden (een cruciale transcriptiefactor voor erytropoïese). Of dat werkelijk DBA is, daar zijn de experts het nog niet over eens. Arjan van de Loosdrecht (VUmc) besprak de diagnose en therapeutische mogelijkheden bij myelodysplastisch syndroom (MDS). Anemie is de grootste gemene deler van deze heterogene ziekte die vooral bij ouderen voorkomt, en waarvan de oorzaak vooral in de hematopoietische stamcel ligt.
Tot slot vertelde Robin van Bruggen (Sanquin) hoe rode bloedcellen bacteriën binden om ze over te dragen aan macrofagen, en hij stelde voor deze eigenschap van erytrocyten te benutten om sepsis te bestrijden. Emile van den Akker (Sanquin) bracht ons op de hoogte van de vordering om 'kweekbloed' te produceren.

Posterprijs

Tijdens het Sanquin Spring Seminar werden ook posters gepresenteerd, waarvan een aantal was uitgekozen voor mondelinge presentatie. Een jury beoordeelde de posters en kende de prijs voor beste poster toe aan Esther Heideveld (Sanquin).

Abstracts van de lezingen en posters zijn te vinden op de website: *www.bloedbeeld.nl*

© Bloedbeeld 2017
www.bloedbeeld.nl