



# Ερυθροκύτταρο

---

- Μοναδικό εξελικτικό πρότυπο αποκλειστικά σχεδιασμένο για μεταφορά  $O_2$  στους ιστούς
- Στο βωμό αυτής της λειτουργίας θυσιάσε
  - Πολύτιμα δομικά χαρακτηριστικά προγονικών κυττάρων
  - Μεταβλήθηκε σε ασκό διαλύματος αιμοσφαιρίνης



# Ερυθροκύτταρο

---

- Χωρίς πυρήνα → δεν παράγει RNA
- Χωρίς ριβοσώματα → δεν συνθέτει πρωτεΐνες
- Χωρίς μιτοχόνδρια → δεν παράγει ATP
  
- Η επιβίωσή του στηρίζεται στην ενέργεια που προέρχεται από την οξειδωτική φωσφορυλίωση της γλυκόζης



# Ερυθροκύτταρο

---

- Αν και είναι ανίκανο για
  - Πρωτεϊνοσύνθεση
  - Οξειδωτική φωσφορυλίωση
  - Σύνθεση νουκλεϊνικών οξέων, λιπιδίων
- Εμφανίζεται ως ενεργό μεταβολικό κύτταρο που εκπληρώνει την αποστολή του σε 120 ημέρες



# Ερυθροκύτταρο

---

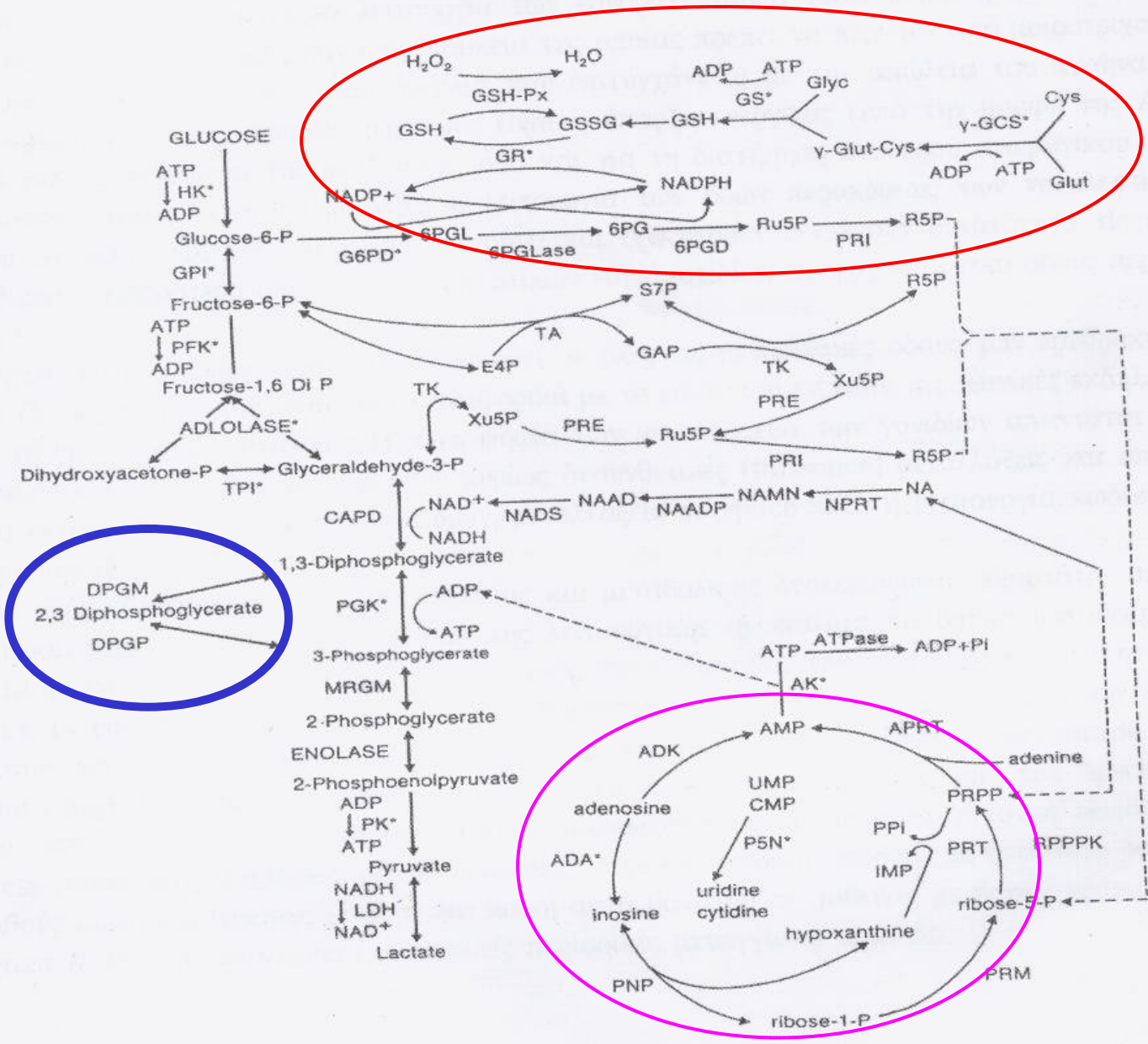
- Αδυνατεί να ανανεώνει τις δομικές και ενζυμικές πρωτεΐνες
- Διατηρεί
  - Το δισκοειδές του σχήμα
  - Τη λειτουργία των συστημάτων άντλησης κατιόντων
  - Συνθέτει γλουταθειόνη
  - Διατηρεί επιθυμητή συγκέντρωση αδενινονουκλεοτιδίων
  - Προστατεύει την αιμοσφαιρίνη από μετατροπή σε μεθαιμοσφαιρίνη και οξειδωτική αποικοδόμηση



# Ερυθροκύτταρο

---

- Πρωταρχική ανάγκη διατροφής του
  - Γλυκολυτικός μηχανισμός
- Ανάγκη προστασίας από εξωτερικούς κινδύνους
  - Κύκλος εξοζών (GSH)
- Παροχή άμεσης βοήθειας σε περίπτωση ατυχήματος
  - Κύκλος Rapoport (2,3DPG)





# Μεταβολισμός γλυκόζης

---

- Το 95% της γλυκόζης μεταβολίζεται με το γλυκολυτικό μηχανισμό ή οδό Embden-Meyerhof προς παραγωγή γαλακτικού οξέος που έχει σκοπό την παραγωγή ενέργειας από το παραγόμενο ATP



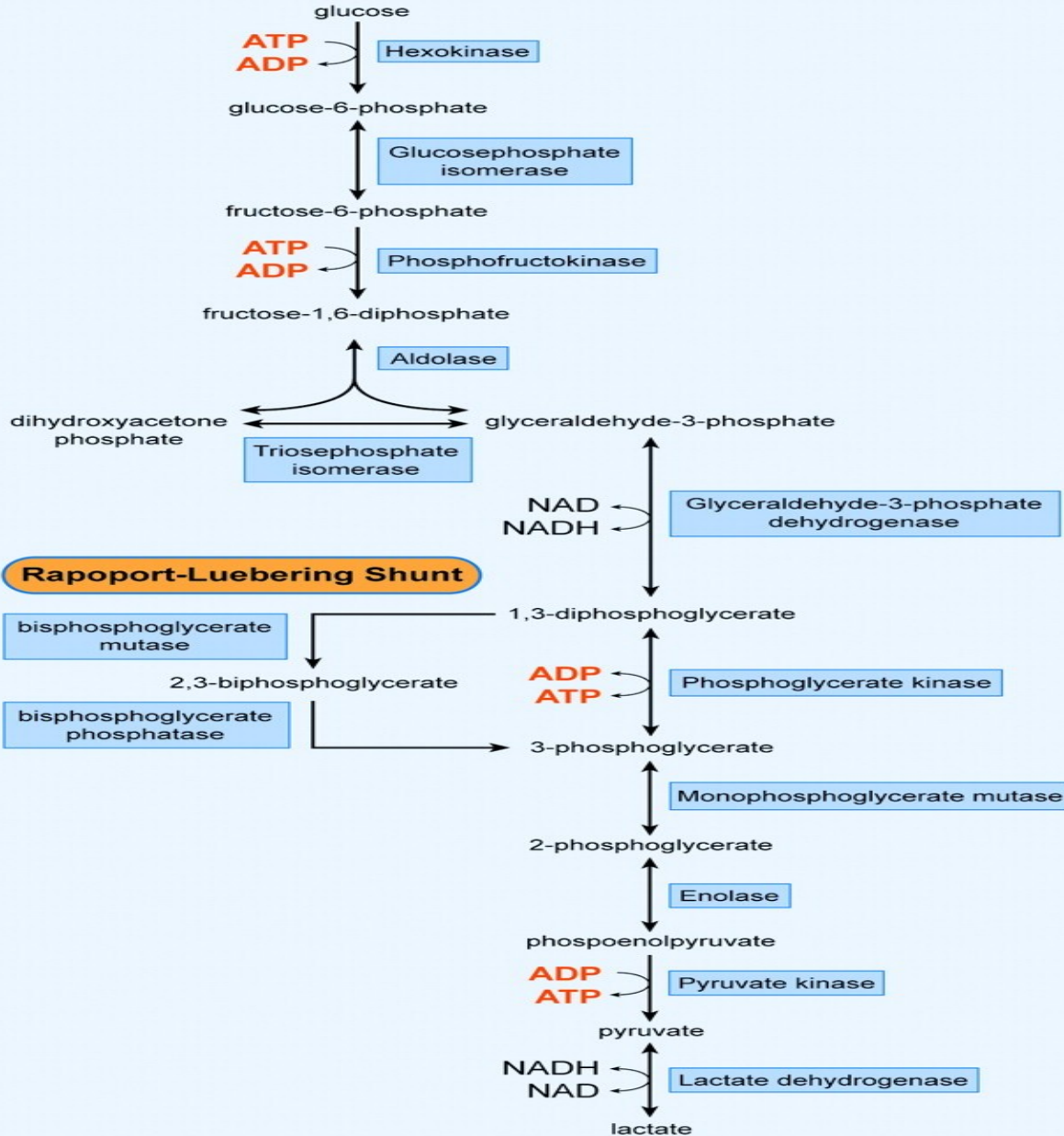
# Μεταβολισμός γλυκόζης

---

- Αλυσίδα ενζυμικά καταλυομένων αντιδράσεων με την οποία το κύτταρο επιτυγχάνει
  - Εξασφάλιση ενέργειας
  - Διατήρηση αναγωγικού περιβάλλοντος
  - Ρύθμιση της συγγένειας Hb-O<sub>2</sub>



## Embden-Meyerhof Pathway





# Στάδια οδού Embden-Meyerhor

---

- Προπαρασκευαστικό "εγγύς" φάση της γλυκόλυσης
  - Κατανάλωση 2 μορίων ATP για φωσφορυλίωση της γλυκόζης
- Λειτουργικό "άπω" φάση
  - Συμβαίνουν οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις
  - Σχηματίζεται 2,3DPG
  - Κέρδος 4 μόρια ATP
- γλυκόζη → γαλακτικό οξύ  
καθαρό κέρδος 2 μόρια ATP



# Αναερόβια γλυκόλυση

---

- Καταλύεται από 11 ένζυμα
- Οι κινάσες (φωσφοφρουκτοκινάση, εξοκινάση και πυροσταφυλική κινάση) αποτελούν σημεία ρυθμιστικά της γλυκολυτικής ροής



# Σημασία της οδού Ebden-Meyerhof

---

- Παραγωγή ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη)
- Παραγωγή 2,3DPG
- Παραγωγή NAD



# Σημασία της οδού Ebden-Meyerhof

---

- Παραγωγή ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη)
  - 1 μόριο γλυκόζης → 2 μόρια ATP
    - 15% ενέργειας ATP → αντλία  $K^+/Na^+$
    - 85% ενέργειας ATP → διατήρηση σχήματος μεμβράνης



# Σημασία της οδού Ebden-Meyerhof

---

## Παραγωγή 2,3DPG

- Συγκέντρωση 2,3DPG  $\approx$  συγκέντρωση Hb
- 1930: υψηλή συγκέντρωση 2,3DPG στο ερυθρό
- 1967: το 2,3DPG ρυθμίζει την καμπύλη απόδοσης του O<sub>2</sub> της Hb (ΚΔΟ)
  - $\uparrow$  2,3DPG  $\rightarrow$  ΚΔΟ προς τα ΔΕΞΙΑ
    - Μεγαλύτερη απόδοση O<sub>2</sub> στους ιστούς



# Παράπλευρη οδός Rapoport-Luebering

---

- Αποτελεί ρυθμιστική δικλείδα που εξυπηρετεί την προώθηση των ενζυμικών αντιδράσεων ανάλογα με την αυξομείωση των ATP ή 2,3DPG. Το 2,3DPG αντιδρά με τις β-αλυσίδες της HbA και μάλιστα με την αναχθείσα μορφή
- 2,3DPG
  - Παλαιό συντηρημένο αίμα
  - Εμβρυϊκό αίμα
  - Αιμοσφαιρινοπάθειες
  - Ένδεια πυροσταφυλικής κινάσης



# Σημασία της οδού Ebden-Meyerhof

---

- Παραγωγή NAD  
(νικοτιναμιδοαδενινοουκλεοτίδιο)
- Ανακυκλώνεται συνεχώς  $\text{NAD} \rightarrow \text{NADH}$ 
  - NADH αναγωγική ουσία

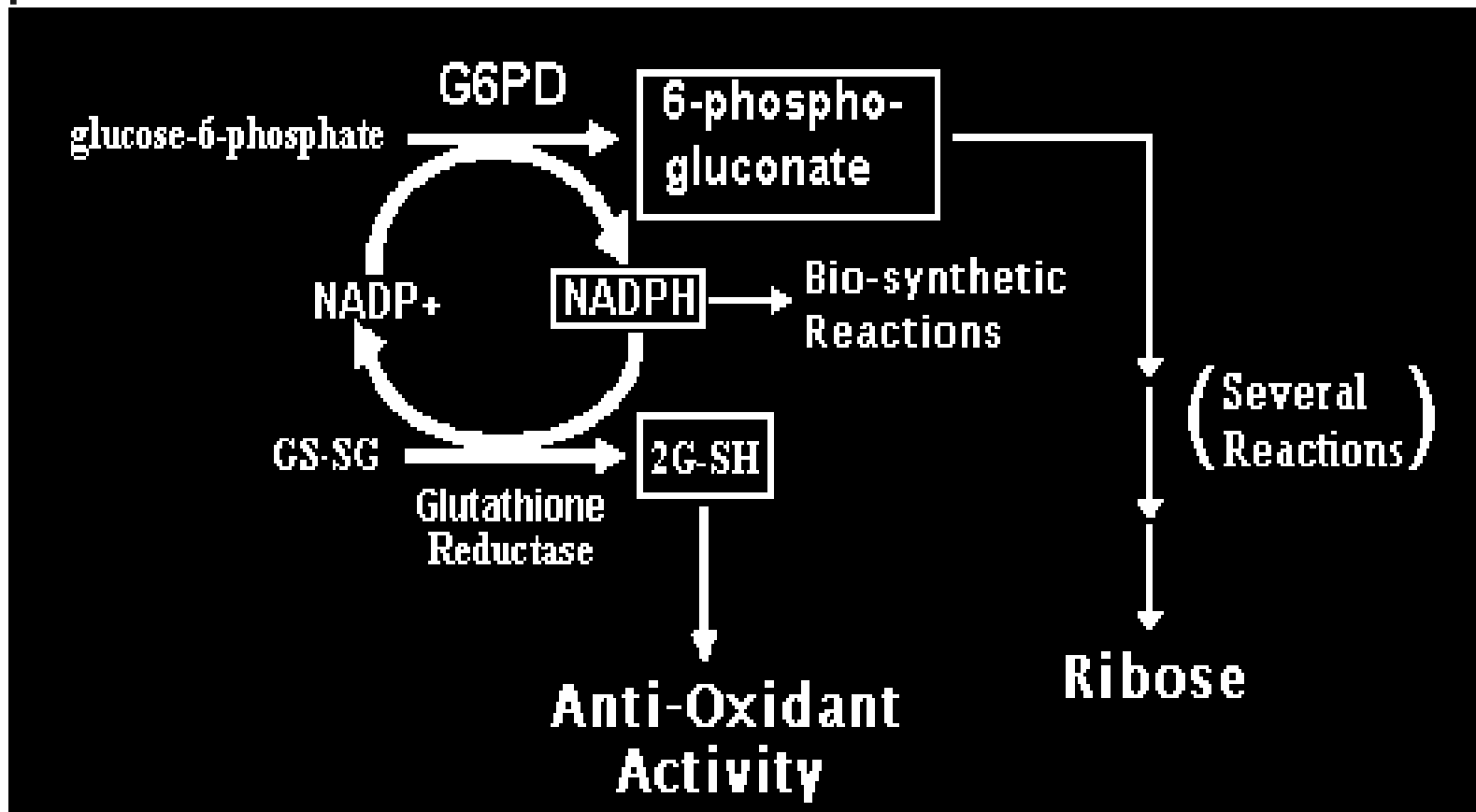




# Μεταβολισμός γλυκόζης

---

- Το 10% της γλυκόζης μεταβολίζεται από τον κύκλο των εξοζών
- **Σκοπός:** η προστασία των ερυθροκυττάρων από οξειδωτικές βλάβες (η προστασία γίνεται από την αναχθείσα γλουταθειόνη)
  - Διατηρεί τη γλουταθειόνη σε αναγωγική κατάσταση
  - Προμηθεύει υποστρώματα (πεντόζες) για τη σύνθεση νουκλεοτιδίων



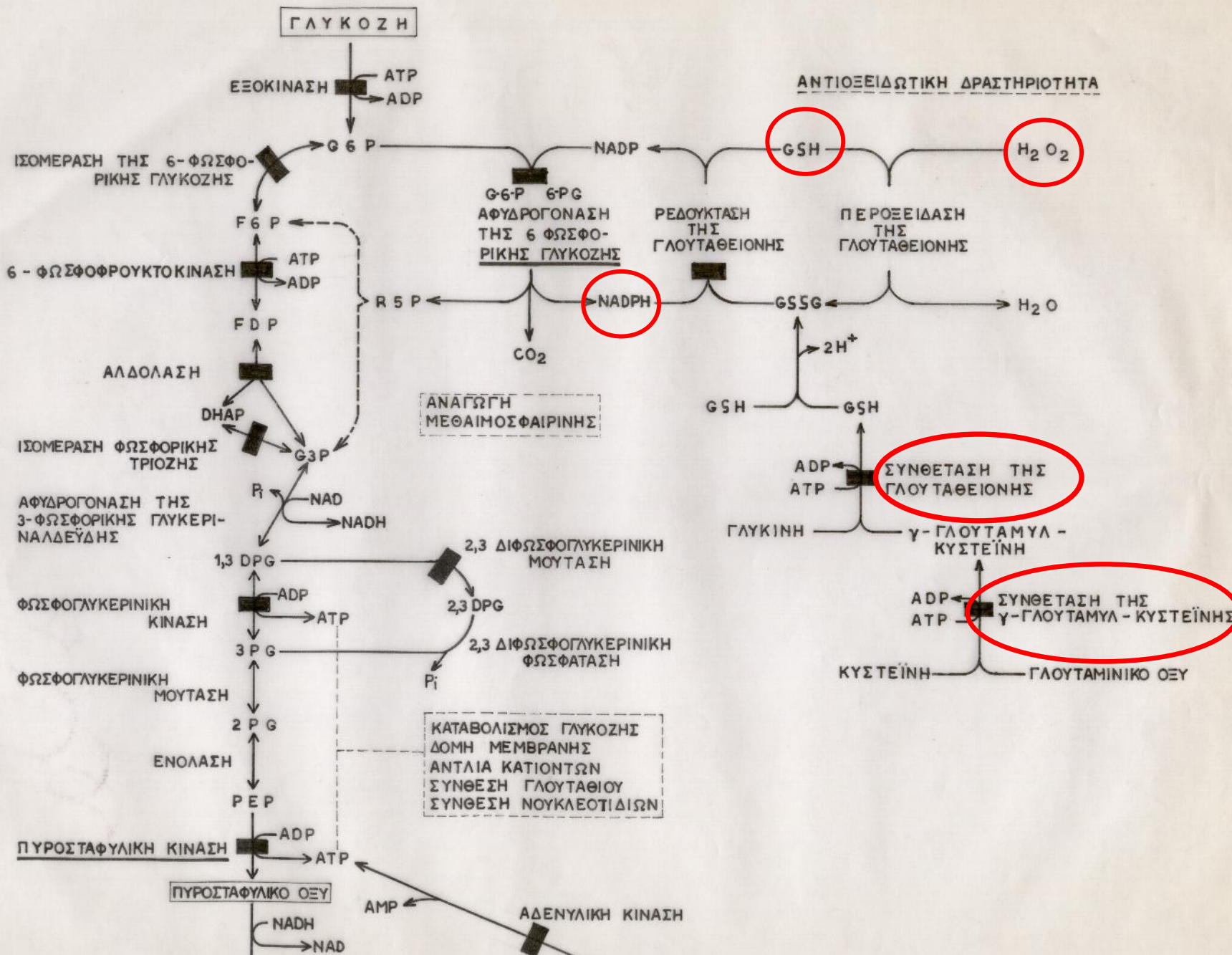


# Εξομονοφωσφορική μεταβολική οδός (HMP) ή κύκλος των εξοζών

---

Εξυπηρετεί δύο λειτουργίες του ερυθρού

- Διατήρηση ισχυρού αναγωγικού περιβάλλοντος
- Προμήθεια 5-φωσφορικής ριβόζης
  - Απαραίτητη για την περιορισμένη σύνθεση νουκλεοτιδίων





# Οδός μονοφωσφορικής εξόζης

---

- NAD και NADP κύριο αναγωγικό δυναμικό
- Υπάρχουν σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις
- Ρεδοκτάση του γλουταθείου
  - Χρησιμοποιεί το  $H^+$  του NADPH και μετατρέπει το οξειδωμένο γλουταθείο (GSSG) σε αναχθείσα μορφή (GSH)



# Οδός μονοφωσφορικής εξόζης

---

- Διπλή λειτουργία μεταβολικής οδού

NADPH

(GSH) (αναγωγικό δυναμικό)

- Σπουδαιότερος οξειδωτικός παράγων  $H_2O_2$

Καταλάσες → εξουδετέρωση  $H_2O_2$

Υπεροξειδάση → εξουδετέρωση  $H_2O_2$

του γλουταθείου



# Οδός μονοφωσφορικής εξόζης

---

- Γλουταθείο → τριπεπτίδιο  $\left\{ \begin{array}{l} \text{L-γλουταμίνη} \\ \text{L-κυστεΐνη} \\ \text{γλυκίνη} \end{array} \right.$
- Το γλουταθείο προστατεύει από οξείδωση τις θειολικές ομάδες των πρωτεϊνών



# Αναχθείσα γλουταθειόνη

---

- Ρυθμιστικός παράγοντας που προστατεύει την Hb και άλλες πρωτεΐνες από οξειδωτικούς παράγοντες και διατηρεί ανέπαφη τη μεμβράνη
- Αποσυνθέτει και μετατρέπει το  $H_2O_2$  σε  $H_2O$ , αποτρέποντας έτσι την οξείδωση της Hb σε μεθαιμοσφαιρίνη





# Μεθαιμοσφαιρίνη (Meth-Hb)

---

- Διαφοράσες I και II (Ουσίες που ανάγουν την Meth-Hb)
  - NADPH –μεθαιμοσφαιρίνη –ρεδουκτάση
  - NADH –μεθαιμοσφαιρίνη –ρεδουκτάση
- Το 80-90% της Meth-Hb του ερυθρού υφίσταται αναγωγή από τις διαφοράσες
- Οξείδωση σουλφυδρυλικών ομάδων
  - γλουταθειό → προστατευτικός παράγων

# Ενζυμοπάθειες αναερόβιας γλυκόλυσης



---

Χαρακτηρίζονται από

- Μειωμένη παραγωγή ATP
- Χρόνια αιμολυτική αναιμία



# Ενζυμοπάθειες της ΗΜΡ

---

Χαρακτηρίζονται απο

- Ευαισθησία σε οξειδωτικούς παράγοντες  
⇒ οξέα αιμολυτικά επεισόδια



# Ενζυμοπάθειες

---

- Μεταβιβάζονται κατά το σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα
  - Εξαίρεση αποτελούν
    - G6PD
    - PGK
- } Φυλοσύνδετο μεταβίβαση



# Ενζυμοπενικές καταστάσεις ερυθροκυττάρου

---

Εμφανίζονται με κλινική εικόνα

- Χρόνιας μη σφαιροκυτταρικής αναιμίας  
*Το ερυθροκύτταρο αδυνατεί να ανταποκριθεί  
στις συνθήκες φυσιολογικού stress*
- Οξεία αιμολυτική κατάσταση  
*η αιμόλυση εμφανίζεται σε καταστάσεις  
έντονου οξειδωτικού stress (λοίμωξη,  
πυρετός, φυσική άσκηση)*



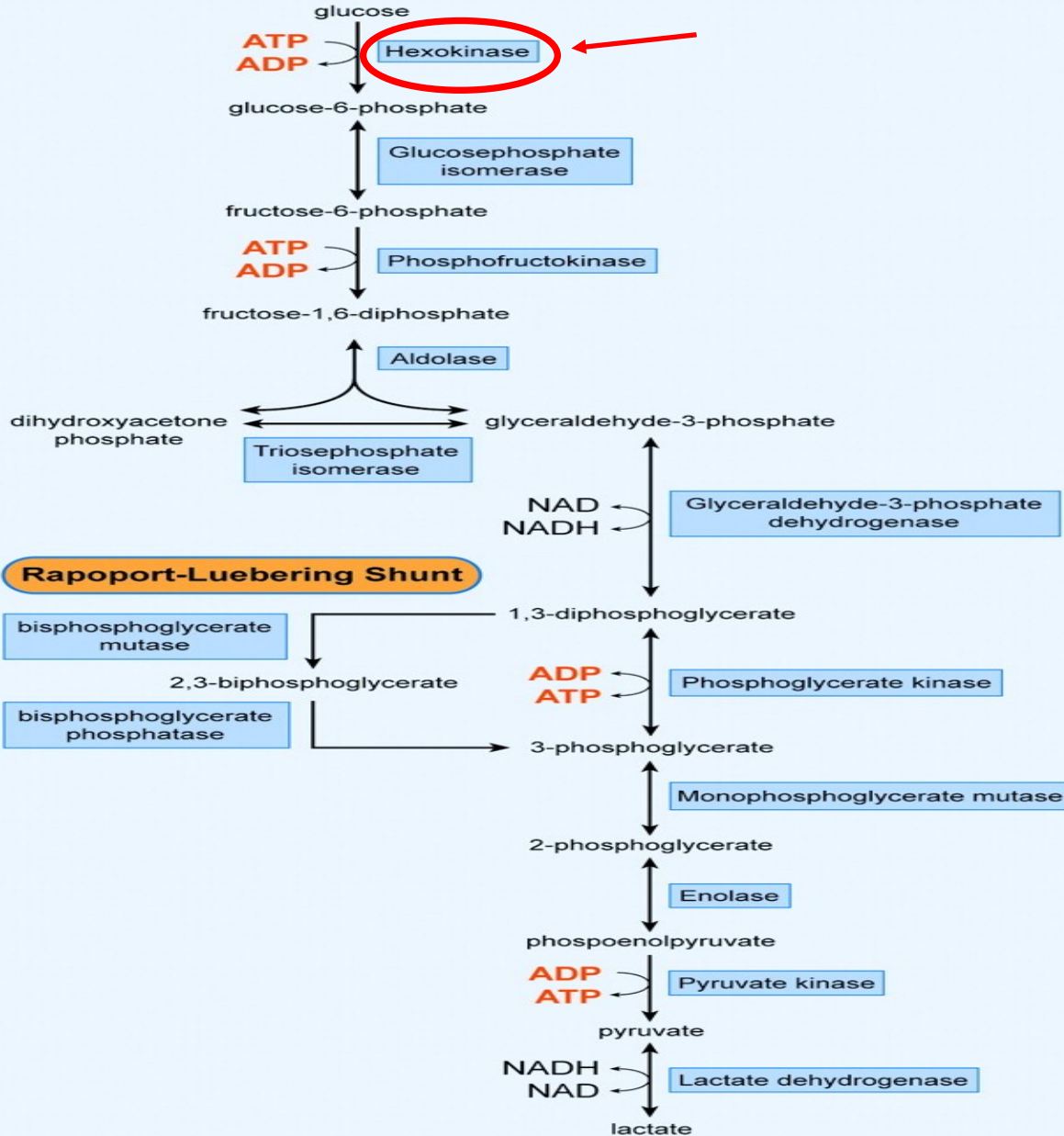
# Εξοκινάση (HK)

---

Καταλύει το αρχικό βήμα της γλυκόλυσης  
Κάθε απώλεια δραστηριότητας

- μειώνει το ρυθμό εισόδου της γλυκόζης στη γλυκολυτική οδό

## Embden-Meyerhof Pathway





# Ενζυμοπενικές καταστάσεις ΗΚ

---

- Σπάνιες (έχουν περιγραφεί 20 περιπτώσεις)
- Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονομικότητας
- Τέσσερα (4) γνωστά ισοένζυμα της ΗΚ
  - Στα ερυθρά υπερτερεί το ισοένζυμο ΗΚ I

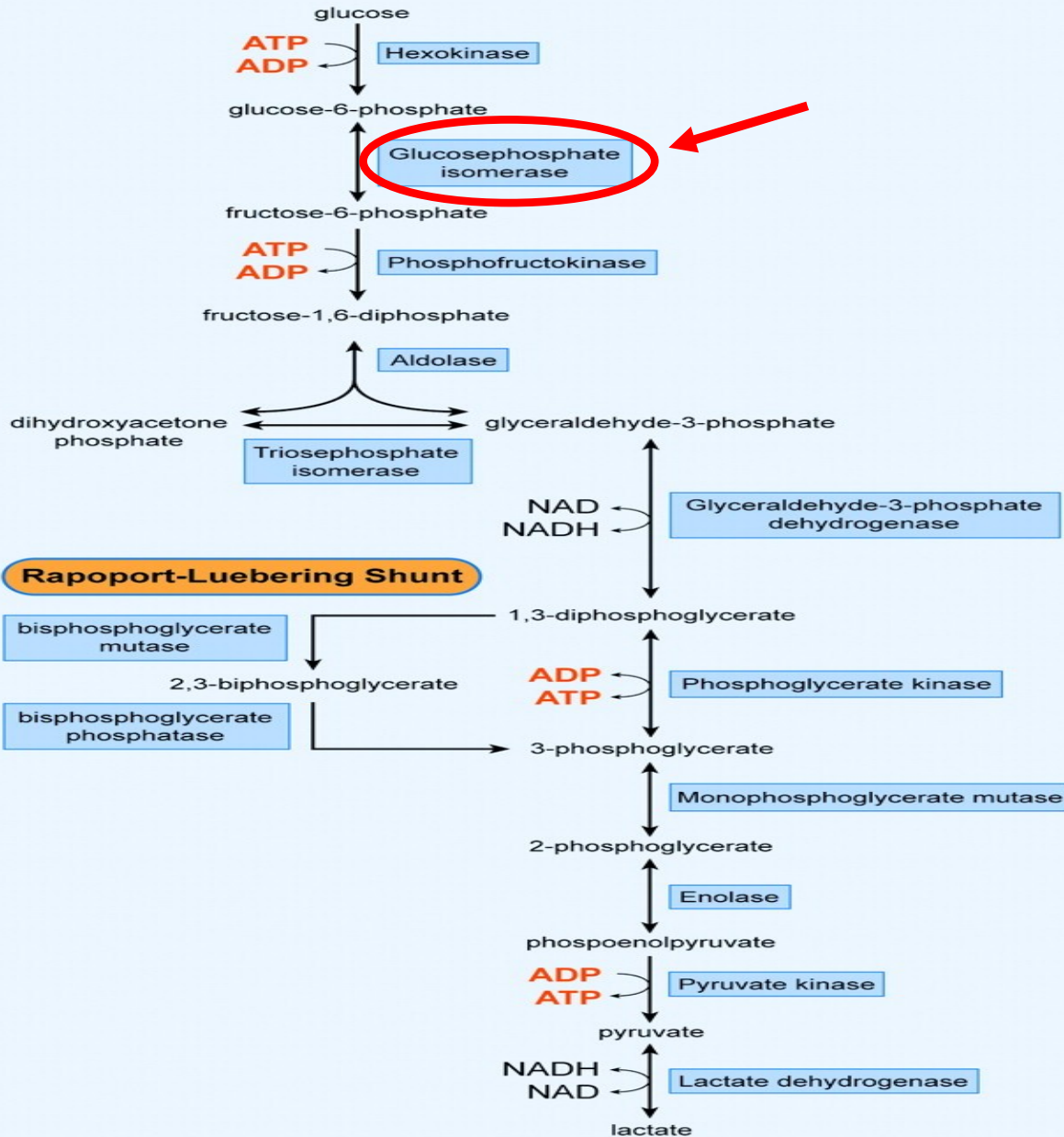


# Γλυκοζο-φωσφορική ισομεράση (GPI)

---

- Η ανεπάρκεια επηρεάζει την παραγωγή ATP και NADPH
- Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονομικότητας
- Έχουν περιγραφεί 24 μεταλλάξεις
- Αυξημένα επίπεδα GPI αναστέλλουν τη δράση της HK → μειώνουν το ρυθμό της γλυκόλυσης

## Embden-Meyerhof Pathway



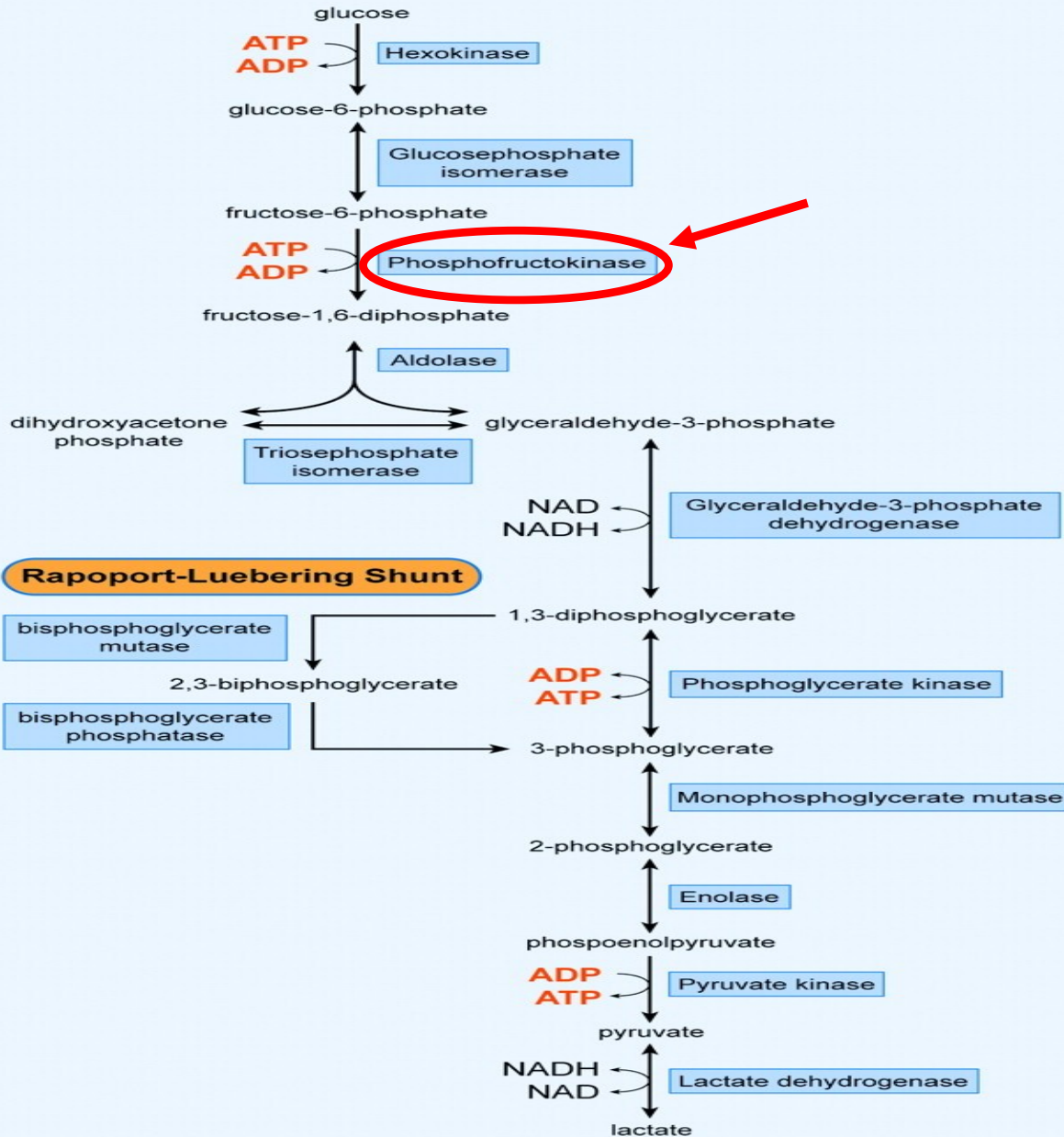


# Φωσφοφρουκτοκινάση (PFK)

---

- Το τετραμερές ένζυμο βρίσκεται υπό τον έλεγχο 3 γονιδίων
- Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονομικότητας
- Κλινική έκφραση της ανεπάρκειας
  - Αιμολυτική αναιμία μόνη ή σε συνδυασμό με μυοπάθεια, νόσο συσσώρευσης γλυκογόνου τύπου VII
- ΚΔΟ μετατοπισμένη προς τα αριστερά
- Έχουν περιγραφεί 35 περιπτώσεις

## Embden-Meyerhof Pathway



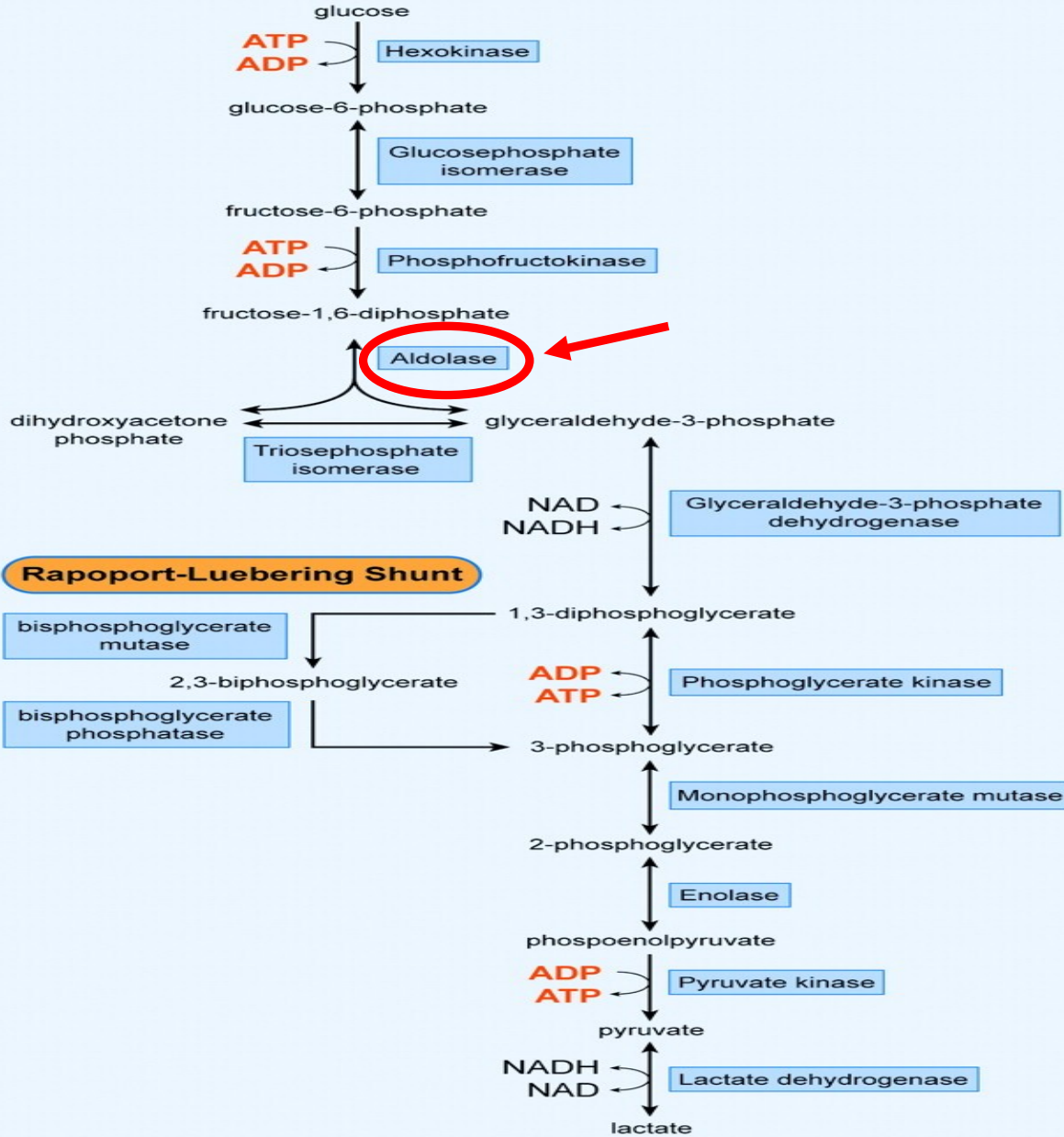


# Αλδολάση

---

- Είναι γνωστά 3 ισοένζυμα (A,B,C)
  - Το A εκφράζεται στα ερυθροκύτταρα, μυϊκά κύτταρα και μαζί με το C στον εγκέφαλο
- Το αιμολυτικό σύνδρομο εμφανίζεται σε μετάλλαξη του A
- Οι μεταλλάξεις είναι σπάνιες
- Κλινική εικόνα
  - Ελαφρά έως βαρεία αιμολυτική αναιμία
  - Με ή χωρίς σημεία μυοπάθειας, νοητικής και αυξητικής υστέρησης

# Embden-Meyerhof Pathway



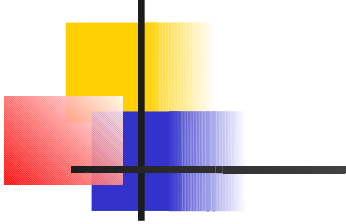
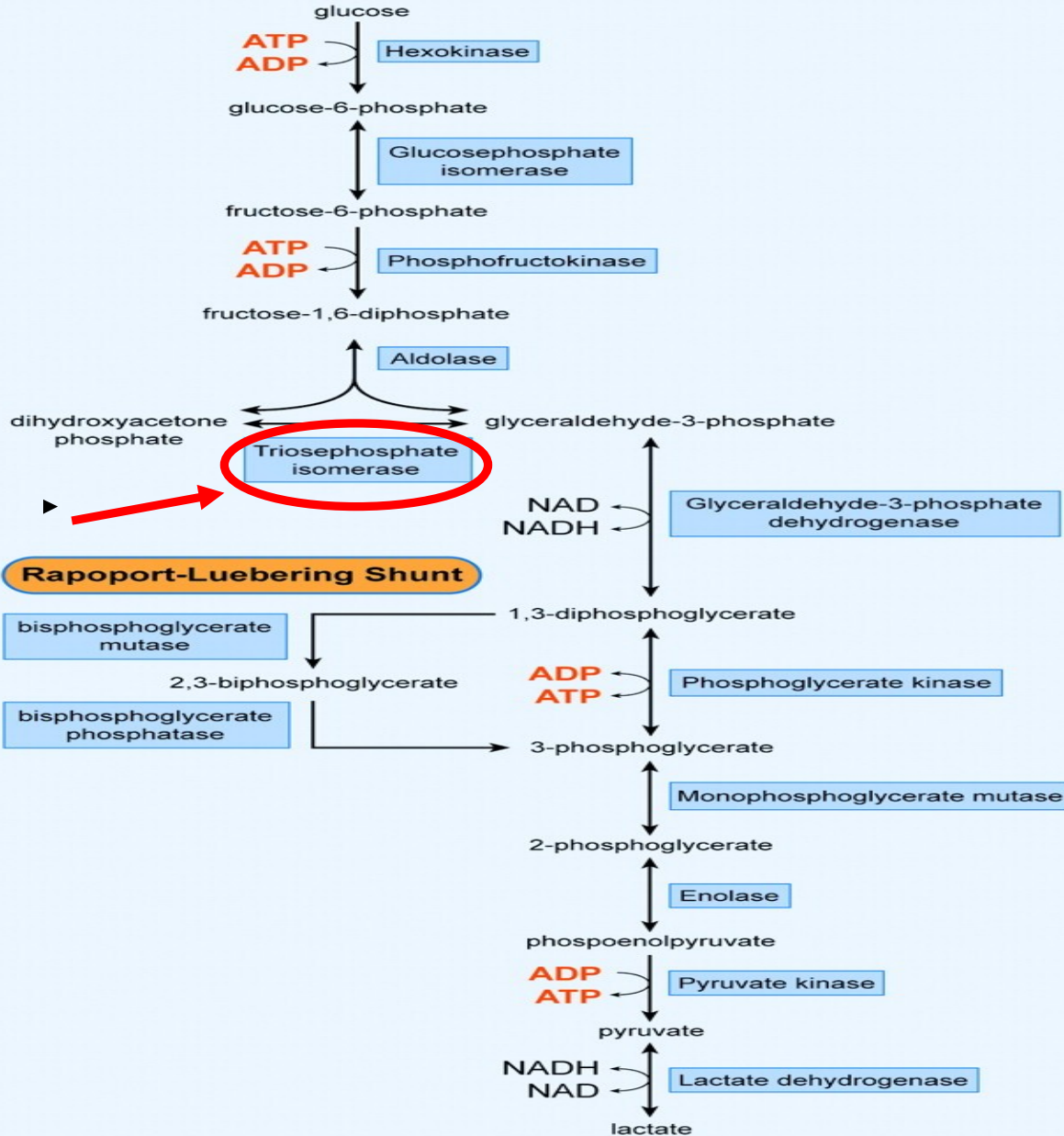
# Ισομεράση φωσφορικών τριοζών (ΤΡΙ)



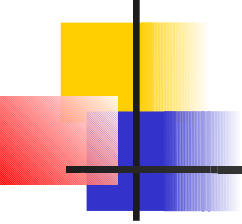
---

- Μικρό ένζυμο
- Βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα
- Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονομικότητας
- Η ανεπάρκεια οδηγεί σε αναστολή της γλυκόλυσης
  - Γενικευμένη διαταραχή της παροχής ενέργειας
  - Διαταραχή στο μεταβολισμό των λιπιδίων

# Embden-Meyerhof Pathway







# Ισομεράση φωσφορικών τριοζών (ΤΡΙ)

---

## Κλινική έκφραση

- Χρόνια μη σφαιροκυτταρική αναιμία
- Βαρειά εξελισσόμενη μυϊκή αδυναμία
- Αυξημένη τάση για λοιμώξεις
- Πολύ συχνά θάνατο σε νεαρή ηλικία ή ενδομητρίωση

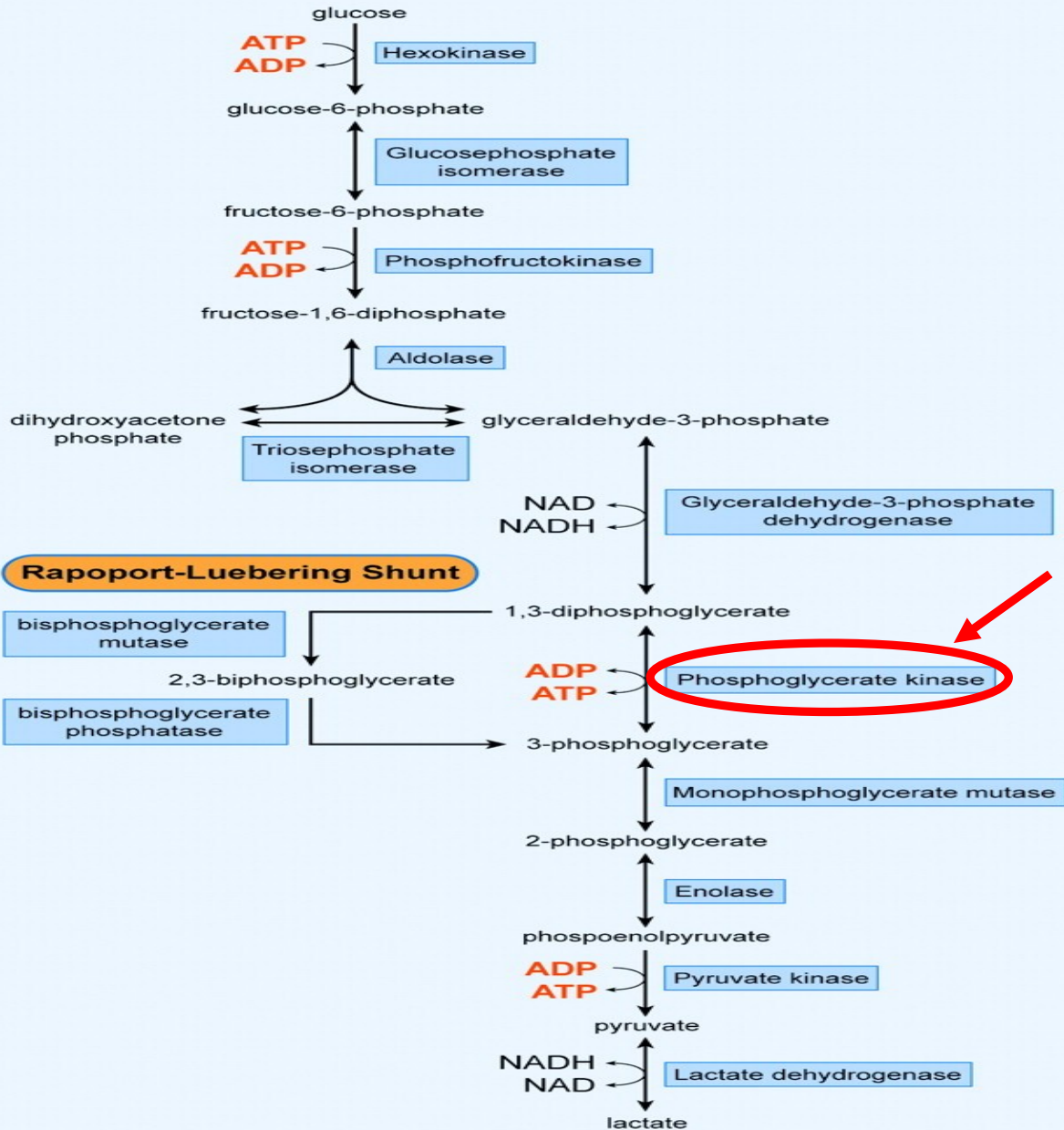


# Φωσφογλυκερινική κινάση (PGK)

---

- 17 παραλλαγές του ενζύμου
- Ερυθροκύτταρα με ανεπάρκεια PGK χαρακτηρίζονται από
  - Μειωμένη κατανάλωση γλυκόζης
  - Μειωμένη παραγωγή ATP

# Embden-Meyerhof Pathway





# Φωσφογλυκερινική κινάση (PGK)

---

- Χρόνια μη σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία
- Νευρολογικές εκδηλώσεις
  - Ανωμαλίες συμπεριφοράς
  - Συναισθηματική αστάθεια
  - Νοητική καθυστέρηση
  - Κινητικά προβλήματα
  - Ημιπληγία
  - Αφασία

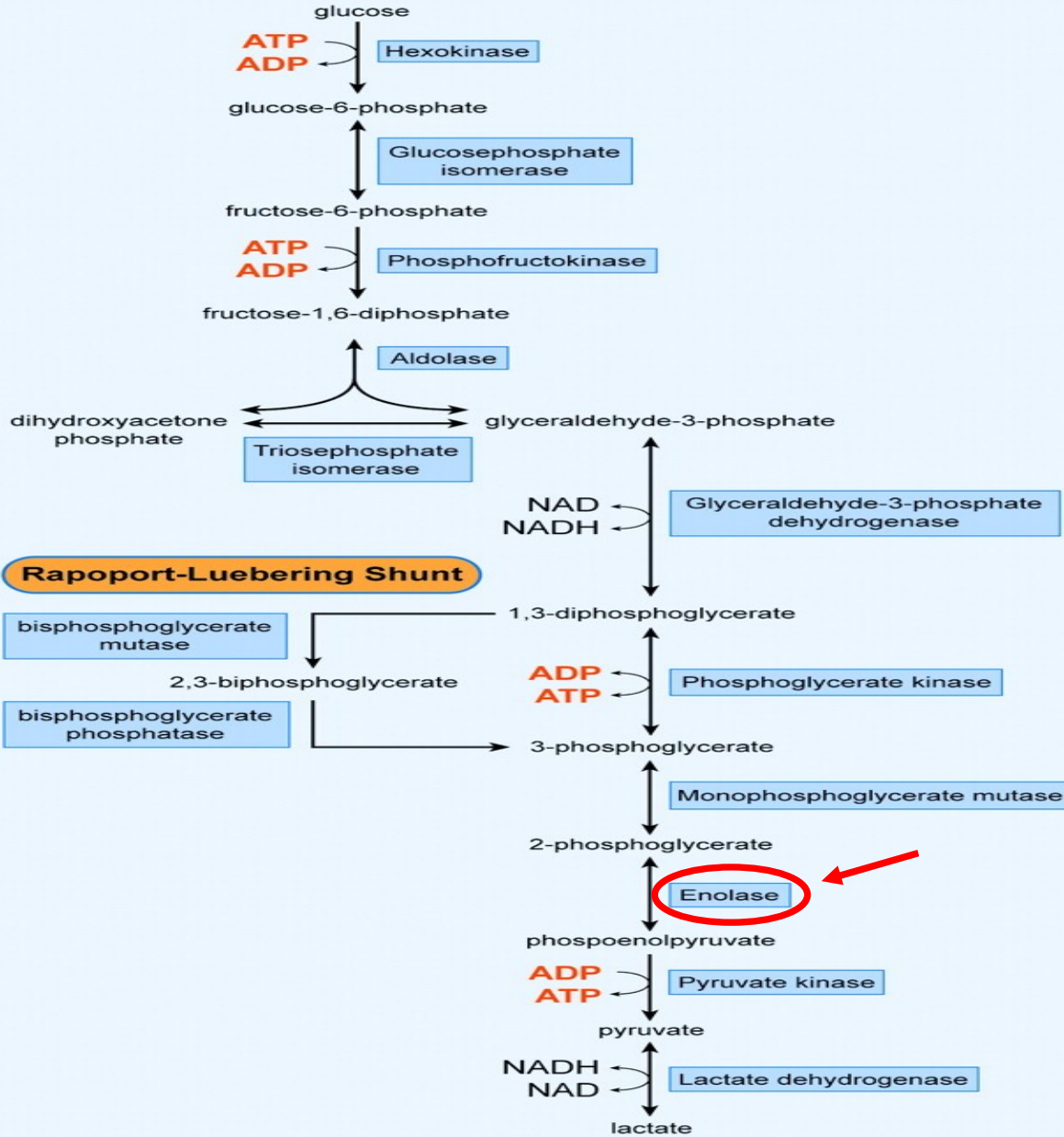


# Ενολάση

---

- Σπάνια ανεπάρκεια
  - Λίγες περιπτώσεις (3 ανεξάρτητες οικογένειες)
  - Δραστικότητα ενζύμου  $\approx$  μισό της φυσιολογικής
- Αυτοσωμικό επικρετούντα τύπο κληρονομικότητας
- Δεν έχουν βρεθεί μεταλλάξεις
- Άγνωστη αιτιοπαθογένεια

# Embden-Meyerhof Pathway



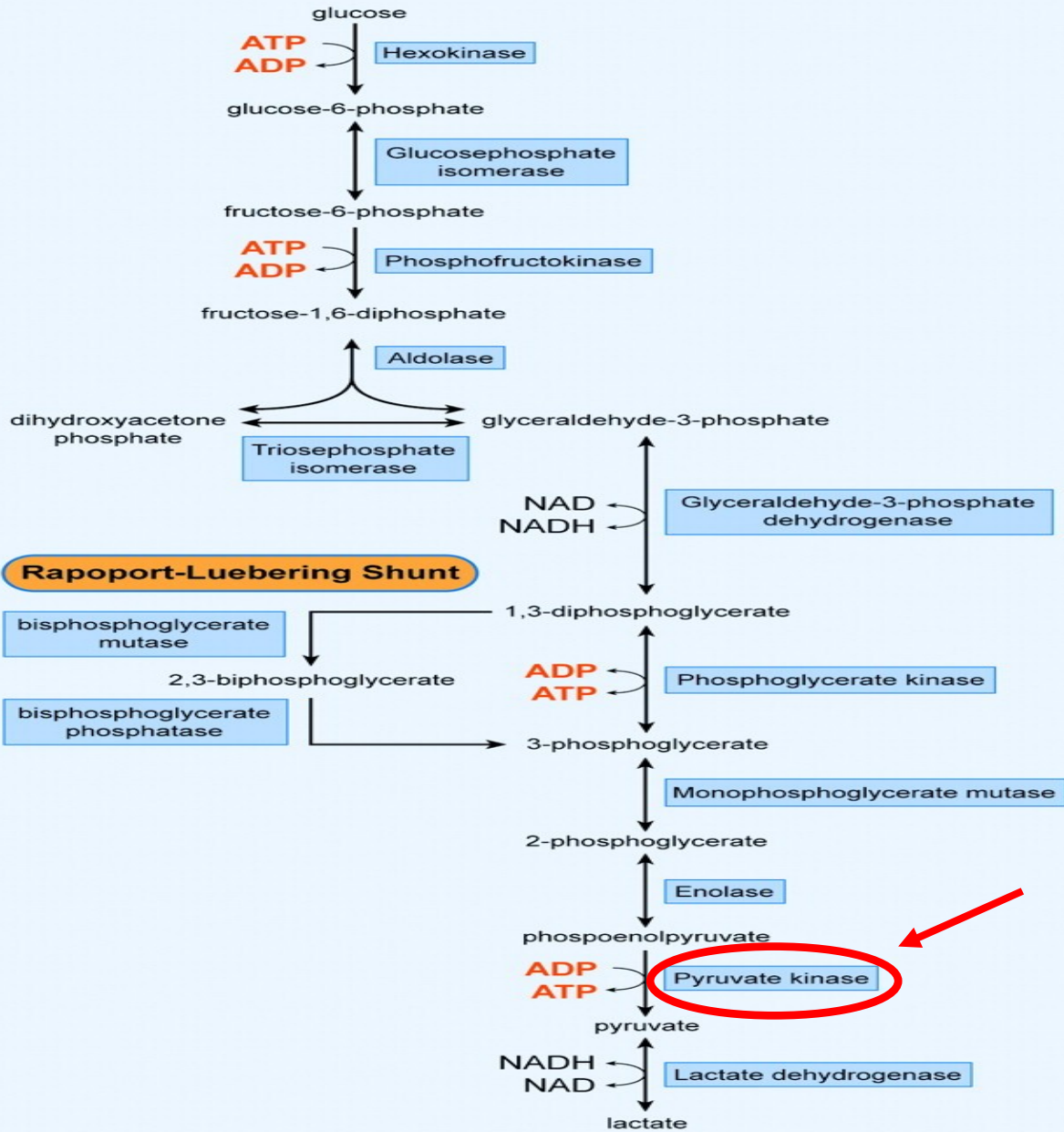


# Πυροσταφυλική κινάση (PK)

---

- Η πλέον συχνή αιτία κληρονομικής μη σφαιροκυτταρικής αιμολυτικής αναιμίας
- Από το 1961 έχουν αναφερθεί περισσότερες από 500 περιπτώσεις
- Όσο πιο βαρειά η ανεπάρκεια
  - Ρυθμός γλυκόλυσης
  - Ποσό ATP } μειωμένα

# Embden-Meyerhof Pathway







# Πυροσταφυλική κινάση (PK)

---

- ↓ επίπεδα ATP
  - ↑ επίπεδα 2,3DPG
    - Αναστολή της HK
    - Αδυναμία λειτουργίας αντλιών κατιόντων και φωσφορυλίωση πρωτεϊνών και λιπιδίων
  - Αποτέλεσμα → έξοδος  $K^+$ ,  $H_2O$ 
    - ↑ ενδοκυττάριο ιξώδες
    - Δυσκαμψία μεμβράνης
- Απομάκρυνση των ερυθρών από τα μακροφάγα**



# Πυροσταφυλική κινάση (PK)

---

- Υπάρχουν 4 ισοένζυμα (μύες, καρδιά, εγκέφαλος)
- Επίκτητη ανεπάρκεια PK
  - Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
  - Μετά από χημειοθεραπεία
  - Αδιευκρίνιστη η φύση της διαταραχής



# Πυροσταφυλική κινάση (PK)

---

## Αυξημένη δραστηριότητα PK

- 4 φορές του φυσιολογικού
- Αυτοσωμικό επικρετούντα τύπο κληρονομικότητας
- Υψηλά επίπεδα ATP
- Μειωμένα επίπεδα 2,3DPG
- Ερυθροκυττάρωση

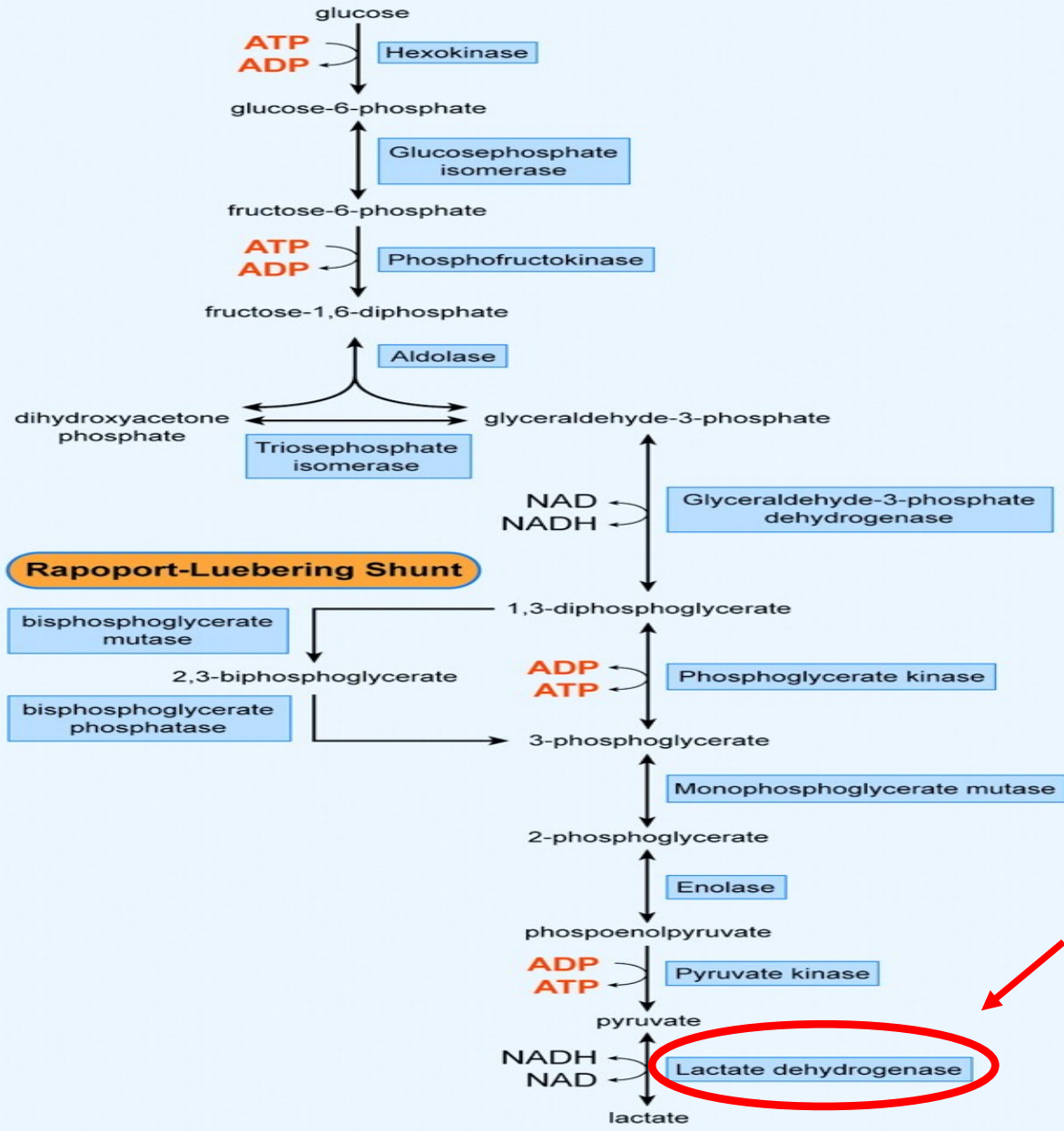
# Γαλακτική αφυδρογονάση (LDH)



---

- Ένζυμο τετραμερές
- Αποτελείται από υποομάδες H και M
- Σπάνια ανεπάρκεια
- Έχει περιγραφεί και για τα δύο γονίδια
- Αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας

# Embden-Meyerhof Pathway





# Οδός φωσφορικών πεντοζών

---

Σ' αυτή η γλυκόζη

- Μετατρέπεται σε πεντόζες
  - Απαραίτητα σε ποικιλία βιοσυνθετικών αντιδράσεων
- Παρέχει αναγωγικό δυναμικό με τη μορφή NADH
- Σημαντικότερο ένζυμο η G6PD



# Αφυδρογονάση της 6- φωσφορικής γλυκόζης (G6PD)

---


- Φυλοσύνδετη διαταραχή
- Η πιο κοινή ανεπάρκεια μεταξύ όλων των κλινικά σημαντικών ενζυμικών ανεπαρειών
- Παγκοσμίως  $\approx 400.000.000$  προσβεβλημένοι
- Συχνότερη σε πληθυσμούς της Αφρικής, Μεσογείου και Ανατολής

# Distribution of G6PD, Fava Beans, and Malaria



- malaria
- G6PD deficiency + malaria
- fava beans + malaria
- fava beans
- all features
- G6PD deficiency + fava beans





# G-6-PD

---

- 3% στον Ελληνικό πληθυσμό
- 300 παραλλαγές →σημειακές μεταλλάξεις
- GdA<sup>+</sup> →νέγροι φυσιολογική παραλλαγή
- GdA<sup>-</sup> →νέγροι αιμόλυση
- Αιμολυτικό σύνδρομο
  - Gd Med → μεσογειακούς (4% ενζυμικής δραστηριότητας)
  - Gd Canton → (15% ενζυμικής δραστηριότητας, Ανατολικούς λαούς)



# Αφυδρογονάση της 6- φωσφορικής γλυκόζης (G6PD)

---

Μηχανισμός αιμόλυσης

- Ο λόγος NADPH/NADP ρυθμίζει το ρυθμό της αντίδρασης που καταλύει η G6PD και η αντίδραση αναστέλλεται ισχυρά από το NADPH
- Σε φυσιολογικές συνθήκες  $\uparrow$  NADPH/NADP έτσι η G6PD πλήρως ανεσταλμένη



# Αφυδρογονάση της 6- φωσφορικής γλυκόζης (G6PD)

---

## Επί παρουσία οξειδωτικού παράγοντα

- Διεγείρεται η οδός των πεντοζών
  - Σταθερά επίπεδα NADPH και γλουταθειόνης (GHS)
- Στα κύτταρα με ανεπάρκεια G6PD
  - Δεν αυξάνεται η ροή της γλυκόζης
  - Αποτέλεσμα πτώση επιπέδων NADPH και GHS



# Αφυδρογονάση της 6- φωσφορικής γλυκόζης (G6PD)

---

## Ακριβής μηχανισμός αιμόλυσης άγνωστος

- Η μείωση της λειτουργικής επιφάνειας της μεμβράνης
  - Η βλάβη από την εξείδωση
- **Αποτελούν σήμα για απομάκρυνση των ανεπαρκών ερυθροκυττάρων από την κυκλοφορία**
- Με φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα του ΔΕΣ
  - Ωσμωτική λύση



# Κατάταξη παραλλαγών ανεπάρκειας G6PD (Π.Ο.Υ.)

---

## Κλάση      Εργαστηριακά ευρήματα

---

- |     |  |
|-----|--|
| I   | Χρόνια μη σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία |
| II  | Σοβαρή ανεπάρκεια (δραστηκότητα <10%)        |
| III | Μέτρια ανεπάρκεια (δραστηκότητα 10-60%)      |
| IV  | Φυσιολογική δραστηκότητα (60-150%)           |
| V   | Αυξημένη δραστηκότητα                        |
-



# Πολυμορφικές έναντι σποραδικών μεταλλάξεων G6PD

---


- Περιπτώσεις σε περιοχές που ήταν ενδημική η ελονοσία
  - Τα ανεπαρκή αλληλία G6PD βρίσκονται σε υψηλό ποσοστό (N.Ιταλία 1-7%, N.Κίνα και Ταϊβάν 2-16%, Αφρική 26%, Κούρδοι Εβραίοι 70%, Ελλάδα 3.4%)
  - Φορείς ασυμπτωματικοί, αυξημένο κίνδυνο αιμολυτικών επεισοδίων σε λήψη φαρμάκων, λοιμώξεις και βρώση κουκιών



# Πολυμορφικές έναντι σποραδικών μεταλλάξεων G6PD

---

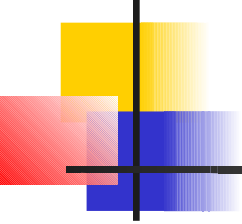
- Σποραδικές περιπτώσεις
  - Σε όλες τις περιοχές του κόσμου
- Συνήθως πρόκειται για μεταλλάξεις κλάσης I κατά Π.Ο.Υ.
- Απαντώνται μόνο παραλλαγές με υπολειπόμενη δραστικότητα
  - Η πλήρης έλλειψη είναι ασύμβατη με τη ζωή



# Κλινικές εκδηλώσεις ανεπάρκειας της G6PD

- Αιμολυτική αναιμία (Αιμόλυση οφειλόμενη)
  - σε φάρμακα
  - σε βρώση κουκιών
  - σε λοιμώξεις
  - σε σακχαρώδη διαβήτη
  - κληρονομική μη σφαιροκυτταρική αναιμία
- Νεογνικός ίκτερος
- Άλλες εκδηλώσεις





# Κλινικές εκδηλώσεις ανεπάρκειας της G6PD

---

- Μικρότερη επιβίωση ανεπαρκών ερυθρών
- Η ανεπάρκεια ενζύμου βρίσκεται και σε άλλους ιστούς
  - Λευκοκύτταρα 22-39%
  - 7% σπείλος
  - Ήπαρ 60%
  - Νεφροί 13%



# Άτομα με ανεπάρκεια G6PD

---

- Μειωμένες αθλητικές επιδόσεις
- Αυξημένη συχνότητα χολολιθίασης
- Αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων
- Ευπάθεια στις λοιμώξεις



# Ανεπάρκεια της G6PD

---

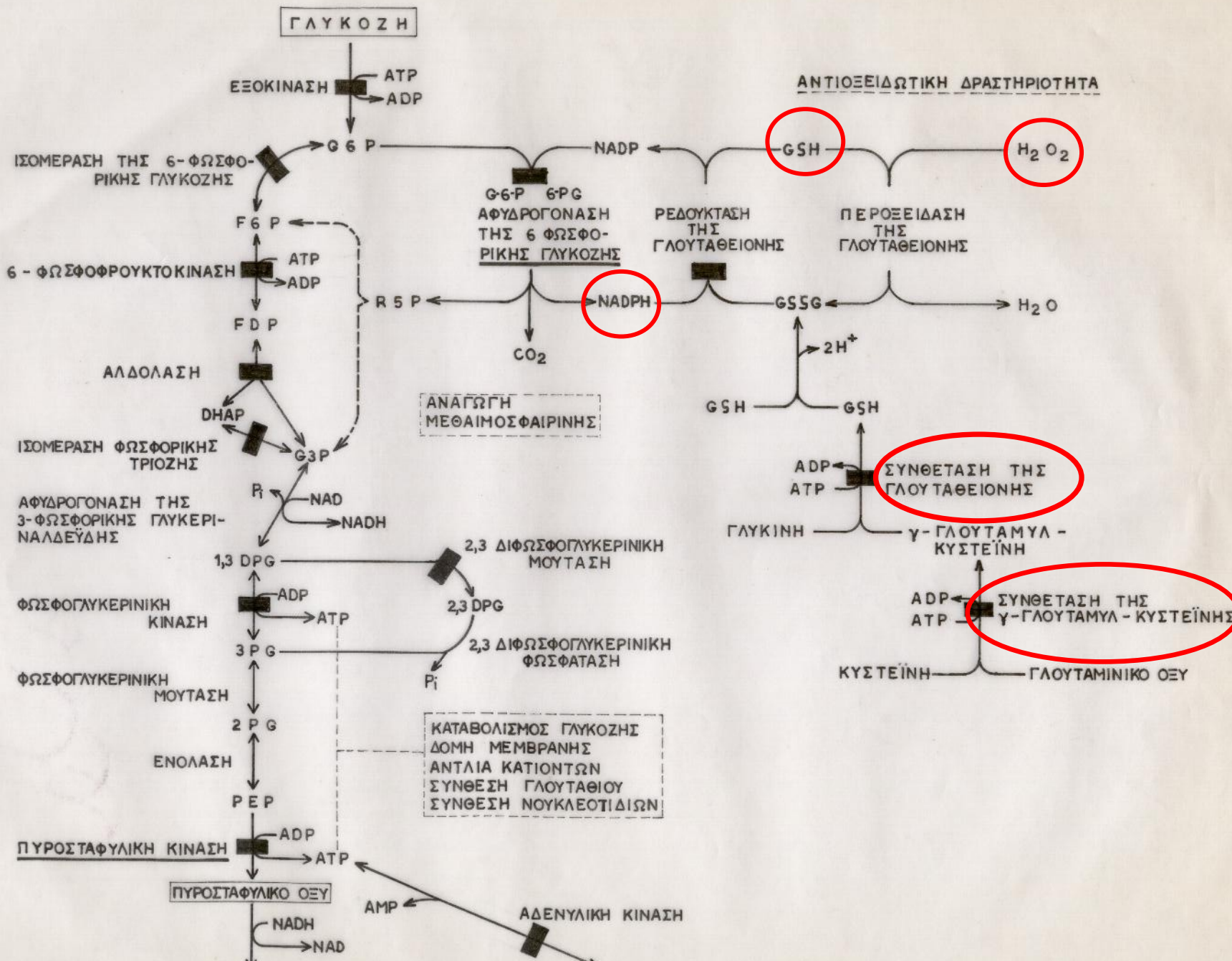
- Συνυπάρχει και με άλλες καταστάσεις
  - Οικογενή σφαιροκυττάρωση
  - Άλλες μεμβρανοπάθειες
  - Σύνδρομο Gilbert
  - Μεσογειακά σύνδρομα
  - Άλλες ενζυμοπάθειες



# Γλουταθειόνη (GSH)

---

- Έχει κρίσιμο ρόλο στην αντιμετώπιση οξειδωτικού stress
- Για τη σύνθεσή της είναι απαραίτητα 2 ένζυμα
- Επί ελλείψεως ενός εκ των δύο έχουμε ως αποτέλεσμα ελάττωση της GSH και πρόκληση αιμολυτικής αναιμίας





# Ένζυμα σύνθεσης GSH

---

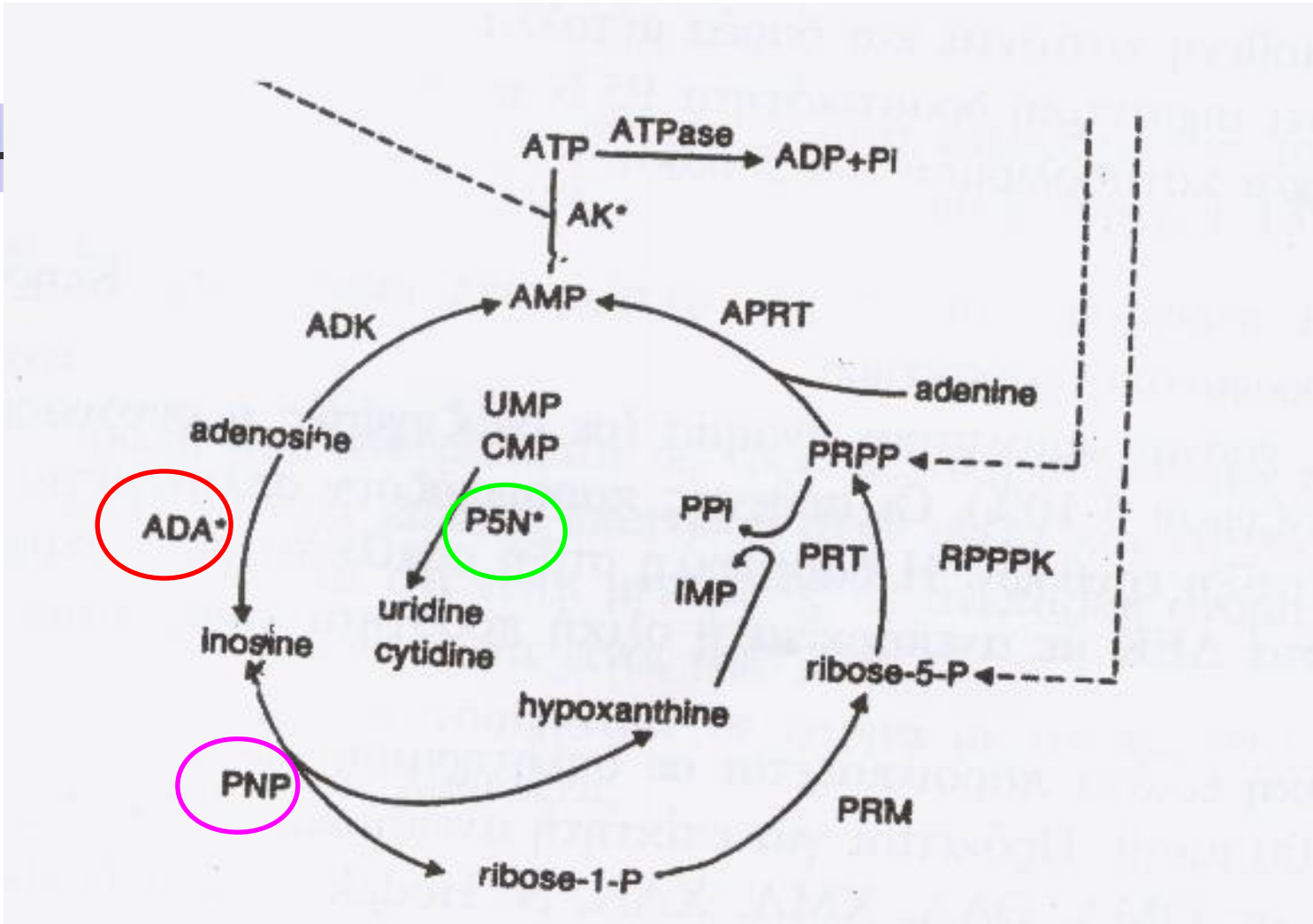
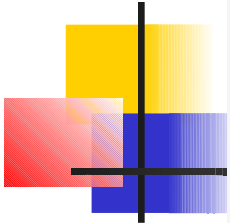
- Συνθετάση γ-γλουταμύλ-κυστεΐνης
  - 6 περιπτώσεις ασθενών με ανεπάρκεια
- Συνθετάση της γλουταθειόνης
  - 20 οικογένειες με ανεπάρκεια του ενζύμου
  - Εκδηλώνεται με δύο μορφές
    - Εντοπισμένη στα ερυθρά
    - Γενικευμένη



# Διαταραχές ενζύμων μεταβολισμού νουκλεοτιδίων

---

- Πυριμιδινό – 5 – νουκλεοτιδάση
- Αδενοσινό – Απαμινάση
- Πουρίνο – νουκλεοσιδο – φωσφορυλάση







# Πυριμιδινό – 5 – νουκλεοτιδάση

---

- Πρώτο ένζυμο αποδόμησης στην οδό περισώσεως των πυριμιδινών
- Η ανεπάρκεια της P5'N αποτελεί την 3<sup>η</sup> σε συχνότητα αιτία μη σφαιροκυτταρικής αναιμίας
- Έχει 2 μορφές (P5'N-I, P5'N-II)
  - Σημαντική για το ερυθρό η P5'N-I



# Πυριμιδινό – 5 – νουκλεοτιδάση

---

- Σημαντική δραστηριότητα P5'N στα ΔΕΚ
- Ανεπάρκεια της P5'N έχει περιγραφεί σε 35 οικογένειες
- Κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα



# Κλινικά χαρακτηριστικά P5'N

---

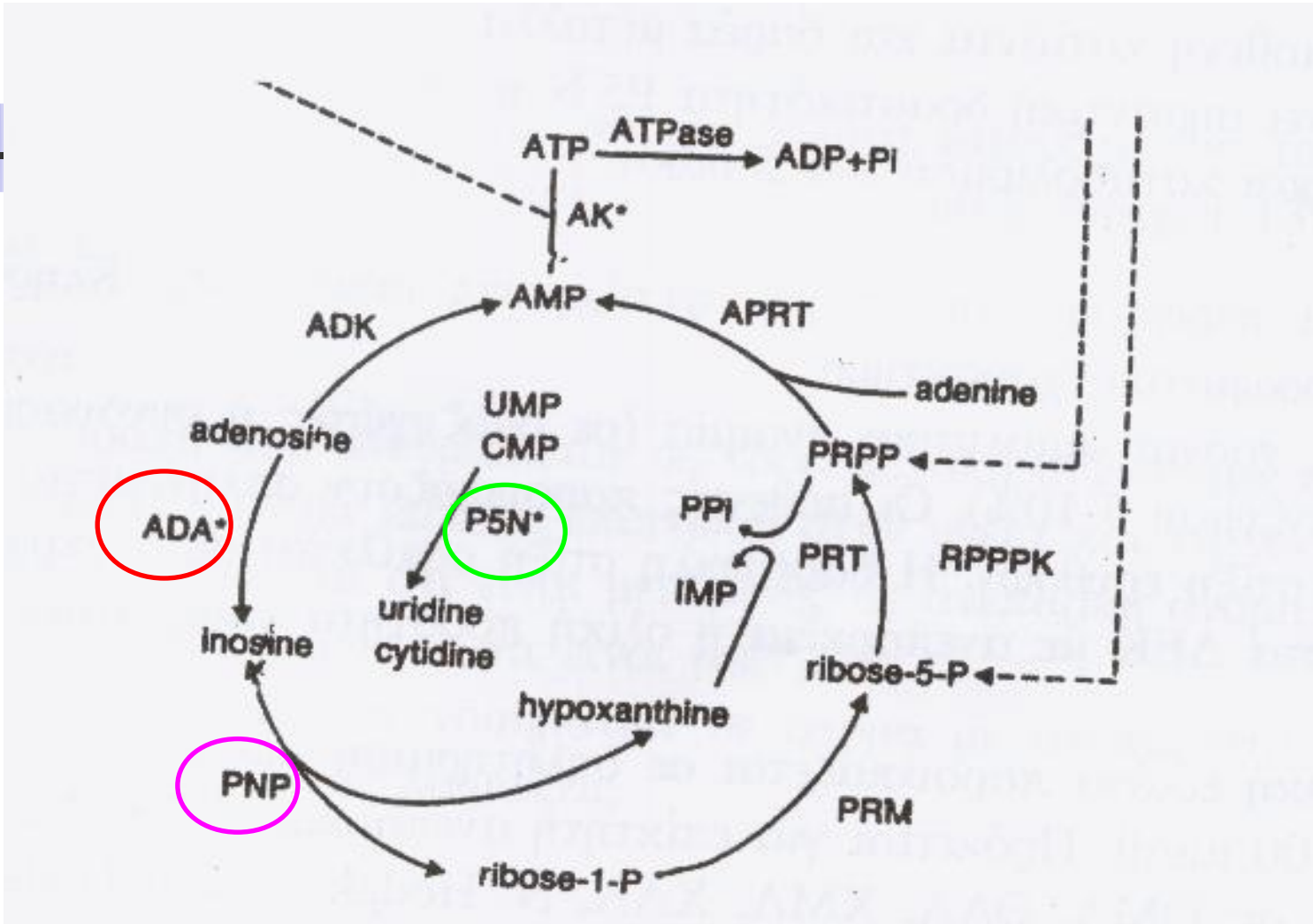
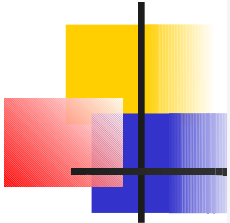
- Εμφανίζεται ως χρόνια αιμολυτική αναιμία
  - Σε ομοζυγώτες ή διπλούς ετεροζυγώτες με δραστικότητα ενζύμου 5-10%)
- Η βασεόφιλη στίξη οφείλεται σε συγκρίματα μη αποδομημένου RNA
- Παρόμοια κλινική εικόνα παρουσιάζεται σε δηλητηρίαση από Pb
  - Όταν η συγκέντρωση Pb ανέλθει σε 200μg/dL
  - Πρόκειται για επίκτητη ανεπάρκεια P5'N



# Αδενοσινιο - Απαμινάση

---

- Επί ανεπάρκειας εμφανίζεται σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια
- Επί αυξημένης δραστηριότητας εμφανίζεται αιμολυτική αναιμία
- Κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα
- Η ανωμαλία είναι ειδική για τα ερυθρά





# Αδενοσισινο - Απαμινάση

---

## Η αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου

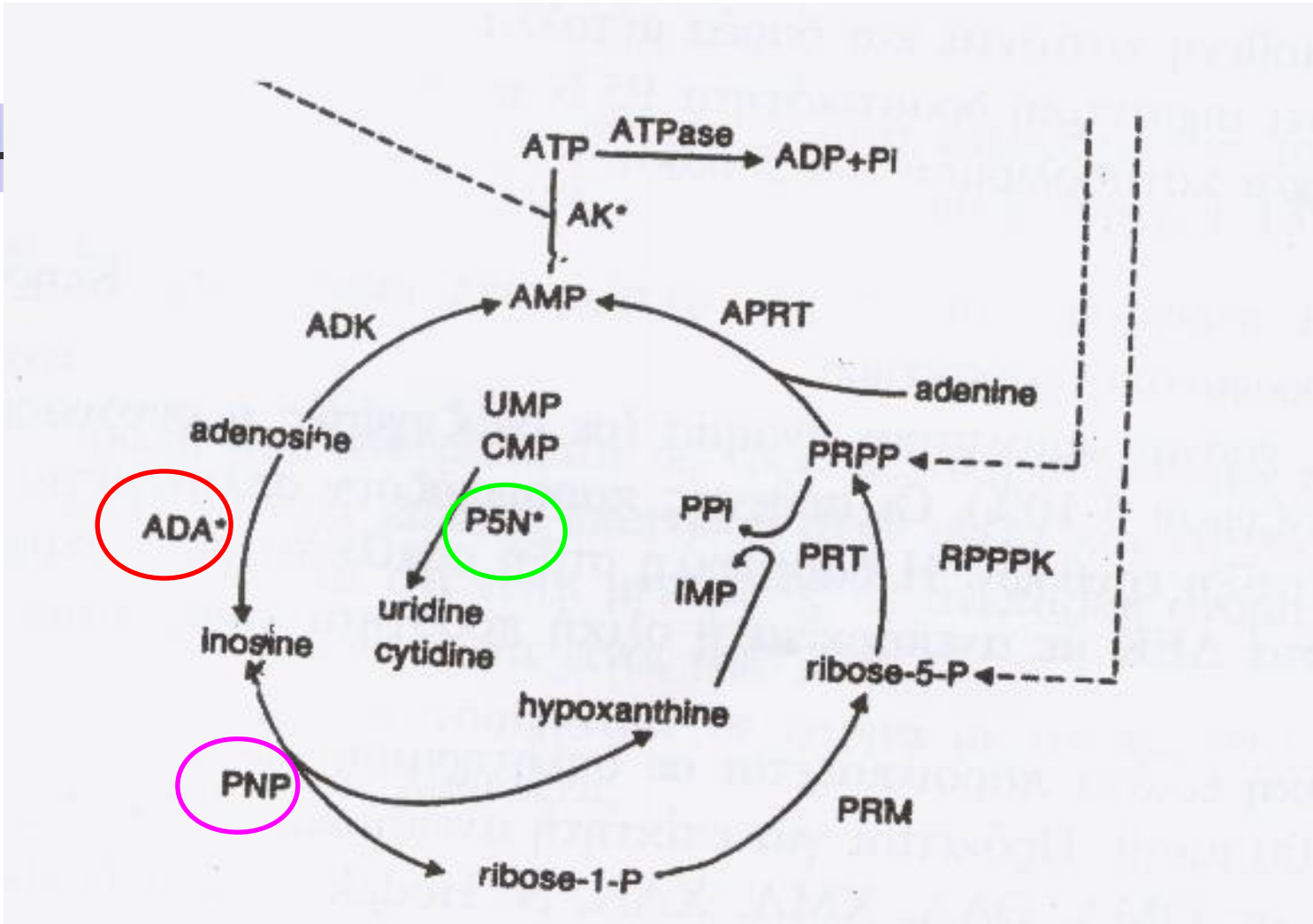
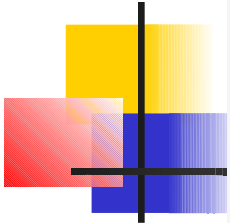
- Ανευρίσκεται αυξημένη περίπου 100 φορές και η συγκέντρωση του ATP στα ερυθρά είναι η μισή συγκρινόμενη με τα φυσιολογικά
- Βασική ανωμαλία φαίνεται ότι είναι η υπερπαραγωγή ενός φυσιολογικού δομικά ενζύμου
- Εμφανίζεται με
  - Αναιμία ήπια ή αντιρροπούμενη από  $\uparrow$ ΔΕΚ



# Πουρινο-νουκλεοσιδο- φωσφορυλάση

---

- Ένζυμο κλειδί, μαζί με την ADA, στην οδό περισώσεως των πουρινονουκλεοτιδίων
- Υπεύθυνο για
  - Την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής πουρινονουκλεοτιδίων και περαιτέρω αποδόμησής τους σε ουρικό οξύ
  - Την εισαγωγή τους σε οδό περισώσεως για τη δημιουργία νουκλεοτιδίων







# Πουρινο-νουκλεοσιδο- φωσφορυλάση

---

- Αποτελεί σπάνια νόσο (4% μεταξύ ασθενών με ανοσοανεπάρκεια)
- Κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα
- Εκδηλώνεται ως σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια

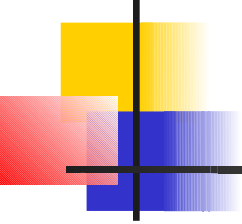


# Πουρινο-νουκλεοσιδο- φωσφορυλάση

---


- Στο 1/3 των ασθενών εκδηλώνεται με αυτοάνοσα φαινόμενα
  - Αρθρίτις, περικαρδίτις
- Η αναιμία μπορεί να είναι πρώιμο εύρημα της ανεπάρκειας της PNP
- Χαρακτηριστικά ανευρίσκεται μειωμένο ουρικό οξύ (<2mg/dL)

# Διάγνωση ερυθροκυτταρικών ενζυμοπαθειών



---

- Οικογενειακό ιστορικό
- Ιστορικό περιγεννητικής περιόδου
- Ιστορικό με συμπτωματολογία από το νευρικό ή μυϊκό σύστημα
- Συμπτωματολογία από το ΚΝΣ
- Σπληνομεγαλία (ασταθές εύρημα), ιστορικό πρώιμης χολολιθίασης



# Εργαστηριακά ευρήματα ερυθροκυτταρικών ενζυμοπαθειών

---

## Μορφολογία ερυθρών

- Έντονη βασεόφιλη στίξη
  - Έλλειψη P5'N
- Σωματία Heinz
  - Μετά από οξύ αιμολυτικό επεισόδιο
    - Έλλειψη G6PD, γλουταθειόνης
- Ακανθοκύτταρα
  - Σοβαρή ανεπάρκεια ATP
  - Συχνά σε ανεπάρκεια πολλών ενζύμων



# Δοκιμασίες διάγνωσης ερυθροκυτταρικών ενζυμοπαθειών

---

- Μαζικές δοκιμασίες (screening tests)
  - Έλλειψη της G6PD
- Screening test για δραστικότητα της PK
  - Πρέπει να γίνεται μετά την αφαίρεση των λευκών
- Αυξημένα επίπεδα νουκλεοτιδίων
  - Μετά από Παρασκευή εκχυλίσματος ερυθρών
- Προσδιορισμός επιπέδων 2,3DPG, ATP, GSH ερυθρών



# Δοκιμασίες διάγνωσης ερυθροκυτταρικών ενζυμοπαθειών

---

- ↑ 2,3DPG, ↓ ή κφ ATP
  - έλλειψη PK
- ↓ 2,3DPG
  - ενδεικτικά διαταραχών ενζύμων στην αρχή της γλυκολυτικής αλύσου
- Μέτρια ελάττωση της GSH
  - Ανεπάρκεια G6PD



# Δοκιμασίες διάγνωσης ερυθροκυτταρικών ενζυμοπαθειών

---

- Μέτρηση των επιπέδων των ενδιάμεσων προϊόντων γλυκολυτικής οδού
  - Καλύτερος δείκτης δραστικότητας γλυκολυτικών ενζύμων
- Αν η διερεύνηση καταλήξει σε υποψία ανεπάρκειας ενζύμου
  - Επιβεβαίωση με μέτρηση της δραστικότητάς του



# Δοκιμασίες διάγνωσης ερυθροκυτταρικών ενζυμοπαθειών

---

- Μοριακές τεχνικές
  - Βοήθησαν στη διάγνωση των ενζυμοπαθειών

Παρ' όλες τις προόδους στη μεθοδολογία, πολλές περιπτώσεις αιμολυτικών αναιμιών οφείλονται σε άγνωστες μεταβολικές διαταραχές





# Παγίδες στη διερεύνηση ενζυμοπαθειών

---

- Τα αυξημένα ΔΕΚ
- Η μη απομάκρυνση των λευκοκυττάρων