

ПОЧКИ И ЖЕЛЕЗО

Северо-Западная нефрологическая школа РДО

Ряснянский Владимир Юрьевич
Медицинский директор
Группа компаний НефроМед

10-11.12.2022

Лекция организована при поддержке компании CSLVifor.

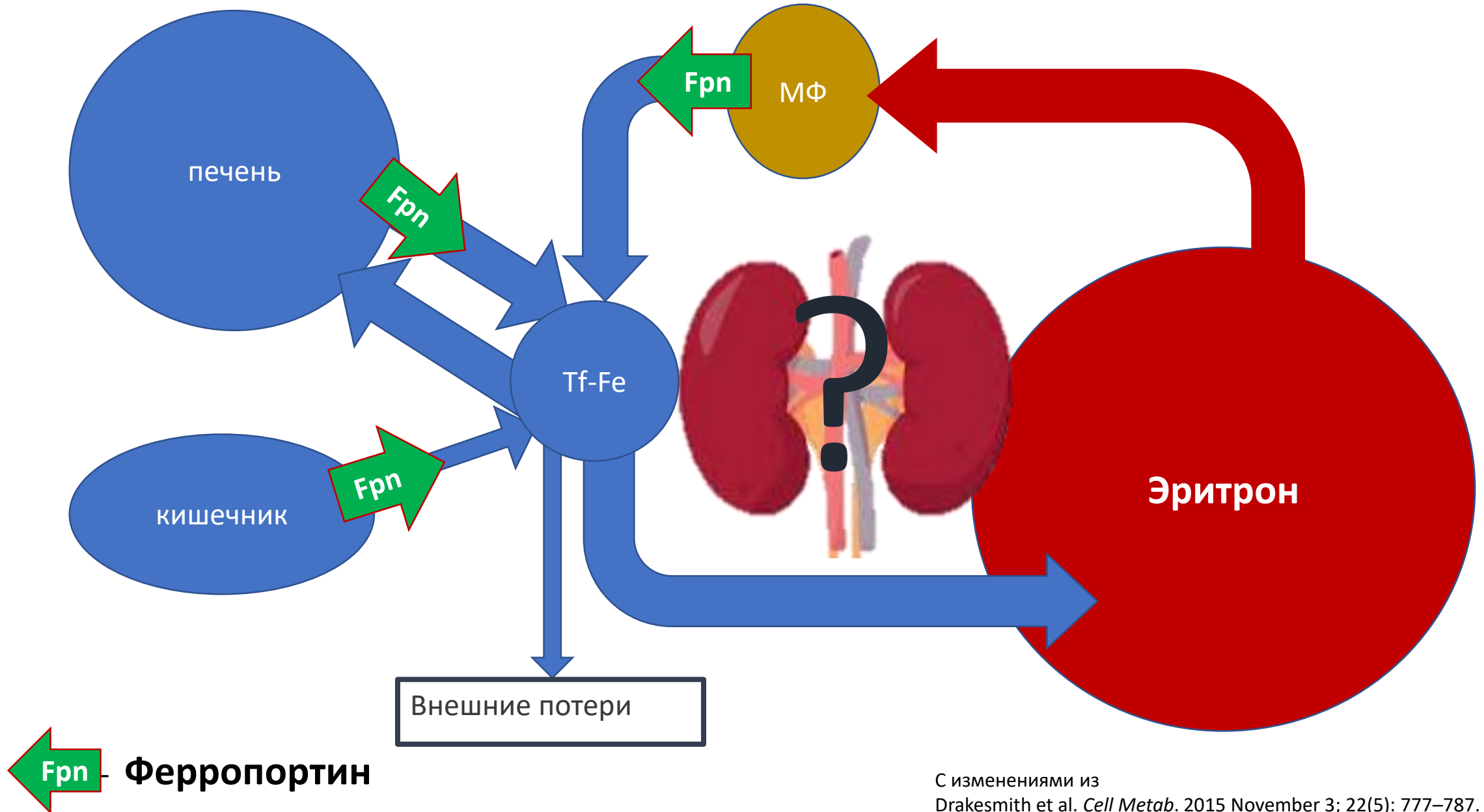
Информация по лекарственному препарату компании CSLVifor предоставляется исключительно в рамках зарегистрированных в РФ показаний.

Мнение лектора может не совпадать с точкой зрения компании CSLVifor.

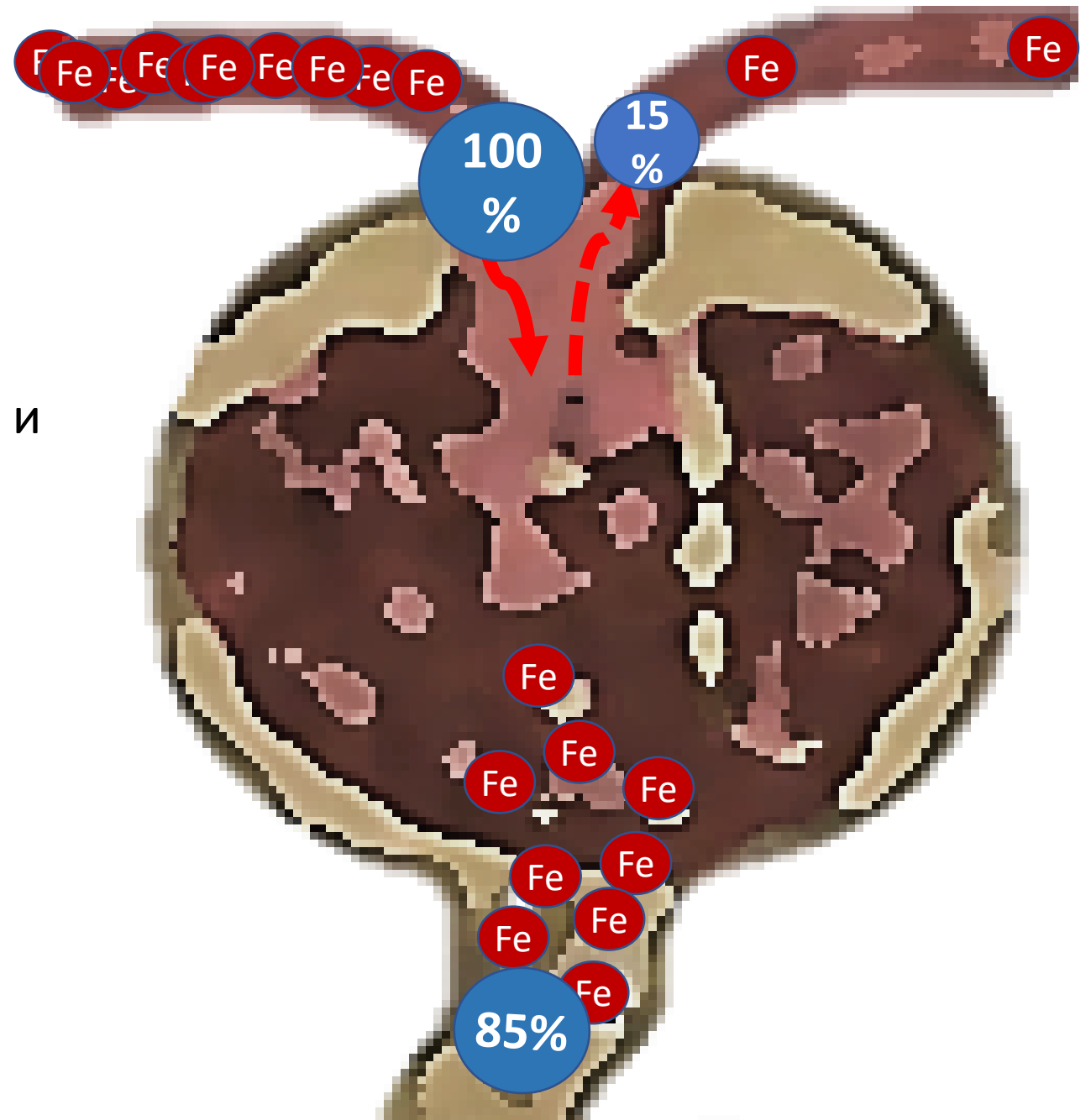
Схема кругооборота железа



Схема кругооборота железа, какова роль почек



- 85% железа фильтруется в первичную мочу
 - Это железо связанное с белками и свободное (ничтожная часть)
- Задачи стоящие перед почками (нормальная физиология):
1. Обеспечить железом себя
 2. Вернуть железо обратно
 3. Не допустить избытка железа в мочевыводящих путях (риск инфекции)



Какое практическое значение имеет обмен железа в почках (трансляция в практическое здравоохранение)

Iron Chelation as a Potential Therapeutic Strategy for AKI Prevention

Shreyak Sharma  and David E. Leaf 

Division of Renal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Работ на моделях животных очень много, но трансляция в практику не показывает ожидаемых результатов и требует проведения широких РКИ

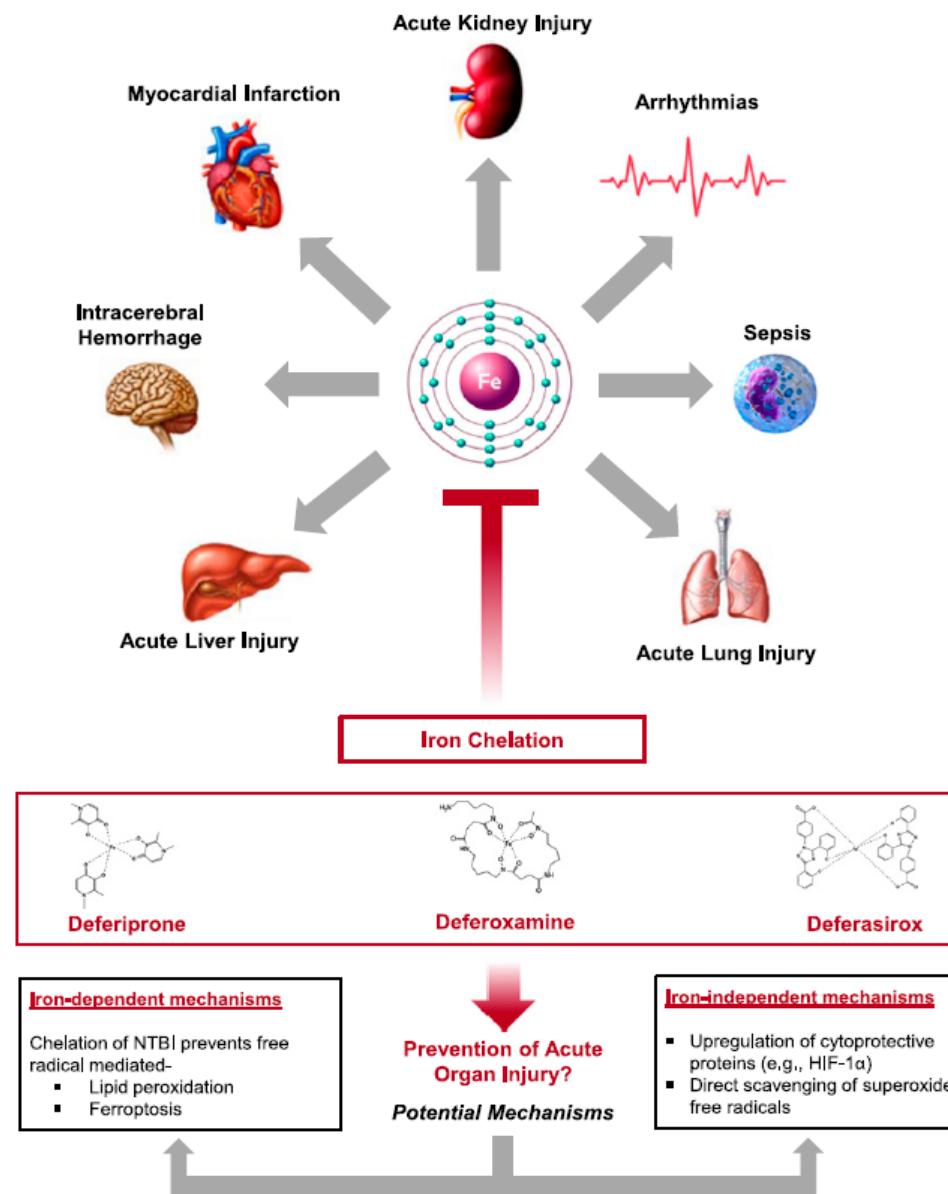


Figure 1. Renal and extrarenal acute organ injury models in which iron chelation is protective. HIF-1α, hypoxia-inducible factor 1α; NTBI, nontransferrin-bound iron.

Hepcidin Mitigates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Modulating Systemic Iron Homeostasis

Ишемический реперфузионный синдром, ОПП и гепсидин как модулятор системного гомеостаза железа

Ишемический реперфузионный синдром индуцирует экспрессию **ферропортина** в печени и селезёнке, что повышает негемовое железо в крови и в почках. Введение **гепсидина** предотвращает эти нарушения, в том числе снижая экспрессию в почках ферропортина и повышая экспрессию ферритина. Как конечный эффект отмечается **снижение тубулярных повреждений, апоптоз, воспалительная инфильтрация почечной паренхимы.**

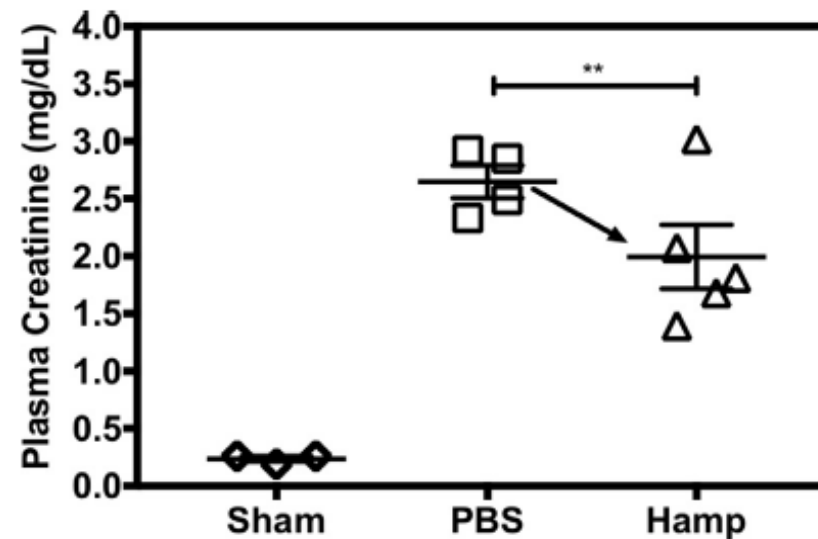


Figure 4. Protective role of hepcidin in AKI. Hepcidin protects against renal IRI. Male C57BLK mice (age, 8–10 wk) were injected with phosphate-buffered saline (PBS) (vehicle) or 50 μ g hepcidin (intraperitoneally). Forty-eight hours later they were subjected to bilateral renal ischemia by clamping of the renal pedicle (26 min). After 26 minutes, blood flow was restored by removing the clamps and tissues were harvested after 24 hours of reperfusion. The plasma creatinine concentration was measured to evaluate renal function. Compared with sham operation, renal IRI induced a significant increase in the plasma creatinine concentration of PBS-treated mice. This IRI-induced increase in plasma creatinine concentration was reduced significantly by hepcidin pretreatment. Data points are plotted as means \pm SEM. *****P* < .005.** Abbreviation: Hamp, hepatic antimicrobial peptide.

OPEN **Kidney tubule iron loading in experimental focal segmental glomerulosclerosis**

Rachel P. L. van Swelm^{1,2,3}, Sanne Beurskens¹, Henry Dijkman², Erwin T. G. Wiegerinck¹, Rian Roelofs², Frank Thévenod³, Johan van der Vlag⁴, Jack F. M. Wetzels⁵, Dorine W. Swinkels^{1,6} & Bart Smeets^{2,6}



Изучены молекулярные механизмы отложения железа в почках при экспериментальном ФСГС и эффект интервенций снижающих железо каптоприла (CA), диеты с дефицитом железа (ID) и дефероскамин (DFO). Инъекции Mab приводили к значительной альбуминурии ($p < 0.01$). Отложения железа нарастали с прогрессией болезни преимущественно в дистальных канальцах. Назначение CA, ID диеты или DFO значительно снижало отложение железа на D8 и D22 ($p < 0.001$) и фиброз на D22 ($p < 0.05$).

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-05261-4>

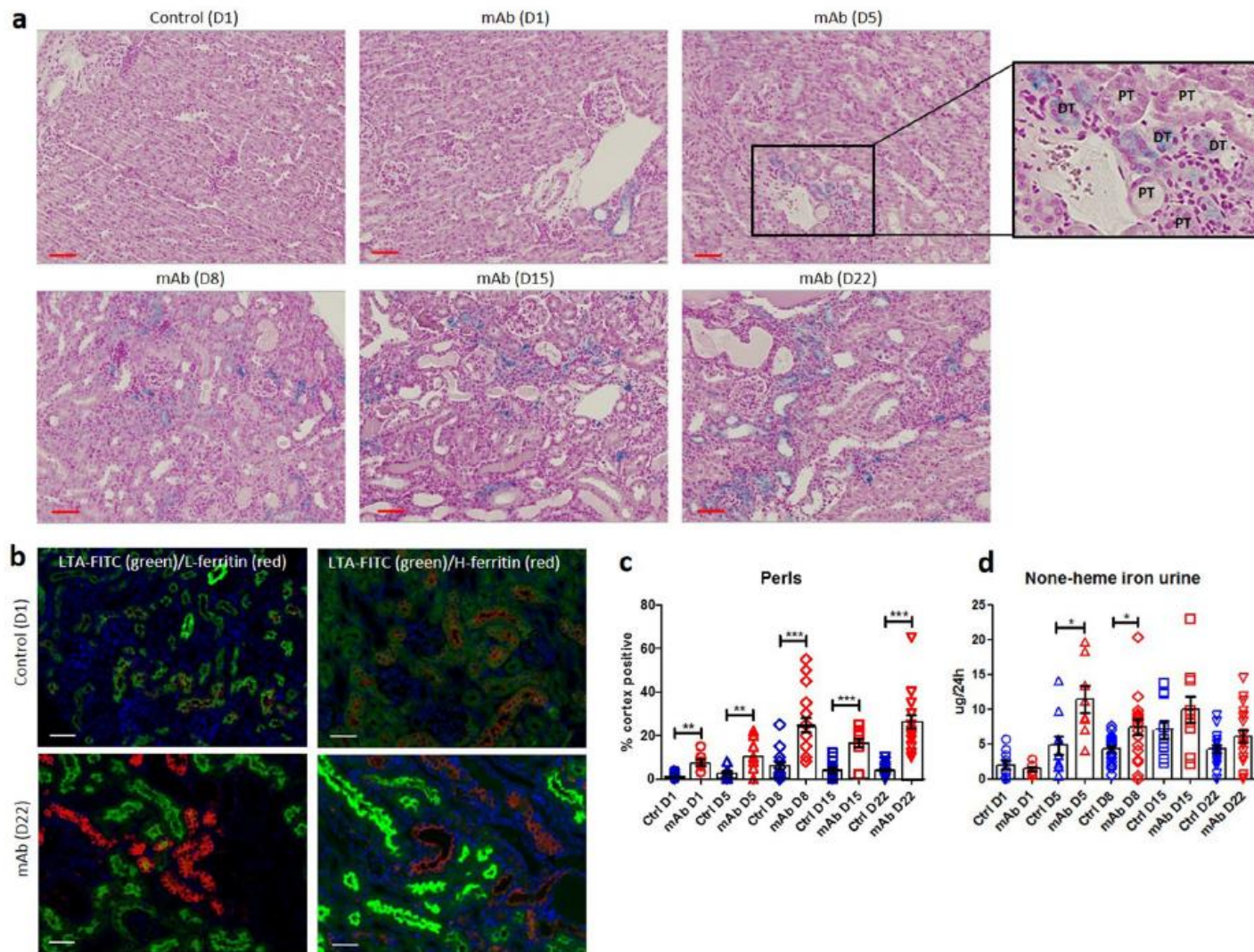


Figure 2. Kidney iron loading in mAb-injected mice. Representative images of kidney Perls staining demonstrating iron deposition (in blue) in mAb-injected mice that increases over time (a). Immunostaining of L-ferritin and H-ferritin in combination with proximal tubule marker LTA-FITC demonstrates distal tubule iron deposition (b). Quantification of kidney iron loading as a percentage of cortex tubules positive for iron deposition (c). Significantly increased urine non-heme iron levels were observed in mAb-injected mice compared to control at D5 and D8 (d). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared to control using Mann-Whitney t-test; D day, Ctrl control, mAb monoclonal antibody, PT proximal tubule, DT distal tubule. Scalebar = 50 μ m in A, 20 μ m in (b).

OPEN **Kidney tubule iron loading in experimental focal segmental glomerulosclerosis**

Rachel P. L. van Swelm^{1,2,3}, Sanne Beurskens¹, Henry Dijkman², Erwin T. G. Wiegerinck¹, Rian Roelofs¹, Frank Thévenod³, Johan van der Vlag⁴, Jack F. M. Wetzels⁵, Dorine W. Swinkels^{1,6} & Bart Smeets^{2,6}

Изучены молекулярные механизмы отложения железа в почках при экспериментальном ФСГС и эффект интервенций снижающих железо каптоприла (CA), диеты с дефицитом железа (ID) и дефероскамин (DFO). Инъекции Mab приводили к значительной альбуминурии ($p < 0.01$). Отложения железа нарастали с прогрессией болезни преимущественно в дистальных канальцах. Назначение CA, ID диеты или DFO значительно снижало отложение железа на D8 и D22 ($p < 0.001$) и фиброз на D22 ($p < 0.05$).

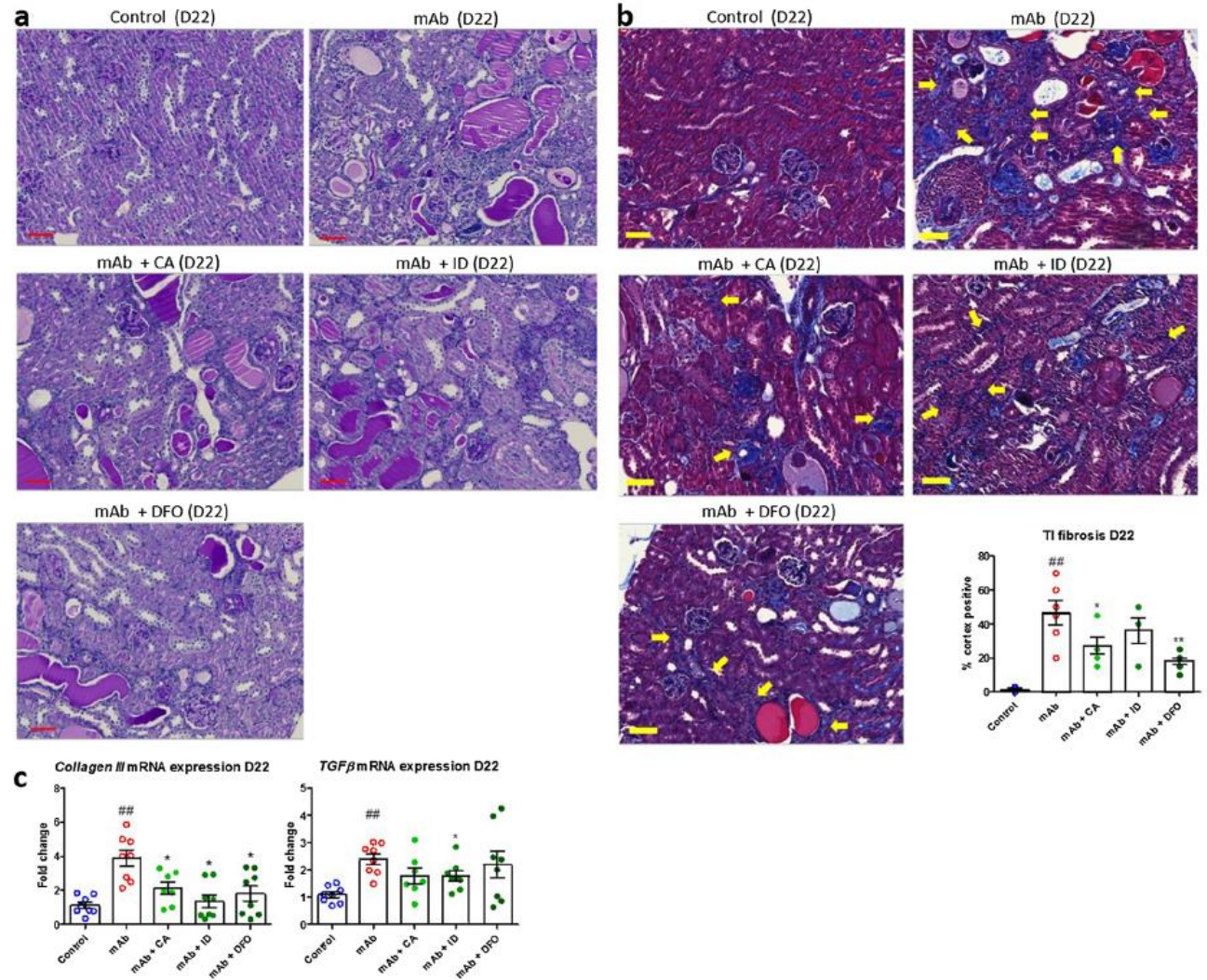


Figure 7. Reduced tubulointerstitial fibrosis by iron-reducing interventions at D22 in mAb-injected mice. Representative images of PAS staining in mAb-injected mice treated with CA, ID and DFO compared to mAb alone and control at D22 (a). Representative images of CAB staining in mAb-injected mice treated with CA, ID and DFO compared to mAb alone and control at D22 (b). Tubulointerstitial fibrosis (blue) is indicated by arrows and quantified in the graph (n = 4–8 per group). mRNA expression levels of *Collagen III* and *TGFβ* demonstrate a significant increase in mAb-injected mice compared to control, which is reduced by CA, ID and DFO (c). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared to mAb, *** $p < 0.001$ compared to control using one-way ANOVA Kruskal–Wallis test; D day, mAb monoclonal antibody, CA captopril, ID iron-deficient diet, DFO deferoxamine. Scalebar = 50 μ m.

План

1. Транспорт и метаболизм железа в проксимальных канальцах
2. Транспорт и метаболизм железа в дистальных канальцах, роль NGAL
3. Гепсидин и почки

Транспорт и метаболизм железа в проксимальных канальцах

Транспорт железа в нефроне

Железо и железосодержащие комплексы легко преодолевают гломерулярный барьер, однако потери железа с мочой у здорового человека минимальны. Это требует мощных и разнообразных механизмов реабсорбции, регуляции внутриклеточного распределения, транспорта и депонирования

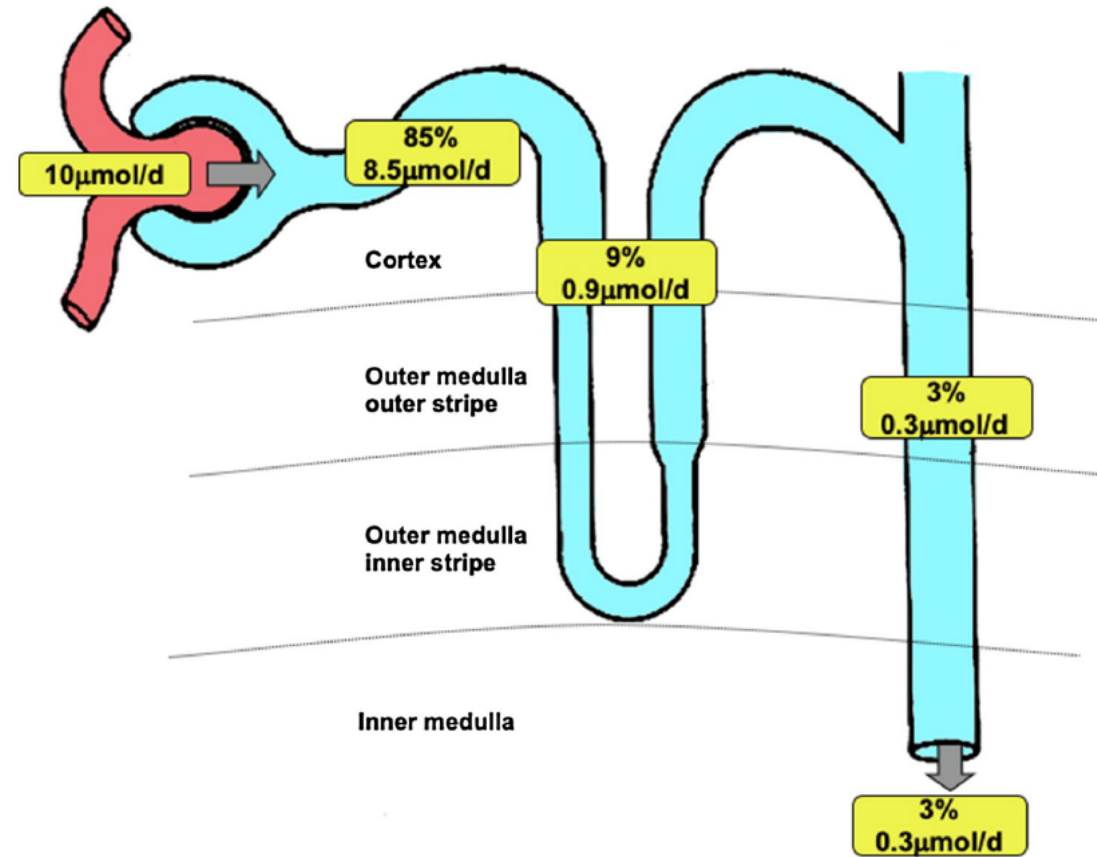
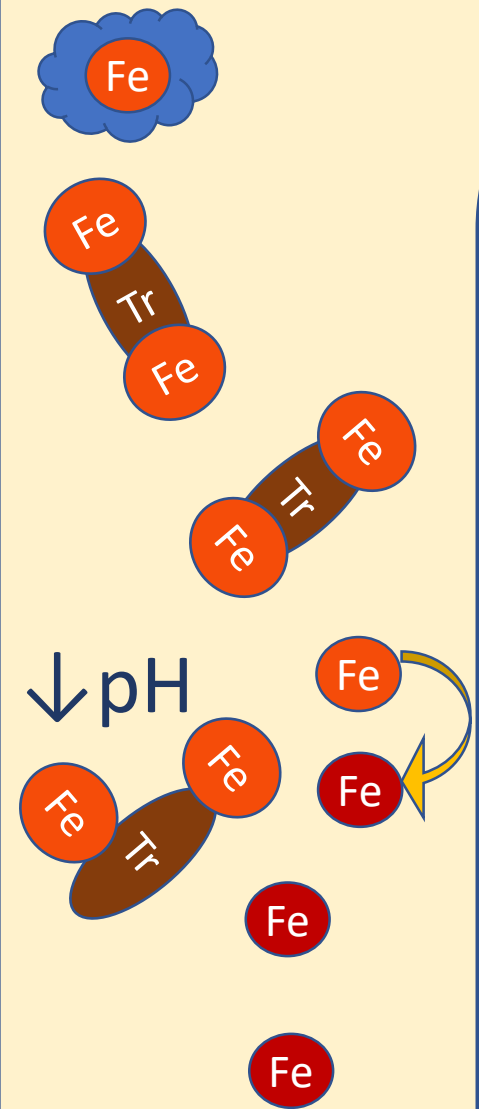


FIGURE 6 | Renal iron transport. Model of renal iron handling along the nephron showing estimated quantitative contribution of three groups of nephron segments. Percentage data refer to the amount of filtered iron reabsorbed. Values apply to a 250 g Wistar rat and are based on data presented in this manuscript and Wareing et al., 2000). Filtered load of iron was calculated assuming a glomerular filtration rate of $2.25 \text{ l} \cdot \text{day}^{-1}$ (Bijsterbosch et al., 1981) and taking the 30kDa ultrafiltrate iron concentration of $4.48 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ as representative of the concentration of iron filtered. Iron remaining at the end of the PCT was calculated assuming 60% of filtered water is reabsorbed along PCT and taking the end PCT iron concentration to be $1.8 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (from Figure 1). PCT reabsorption of iron was calculated by subtracting end PCT iron concentration from the filtered load of iron. The amount of iron reabsorbed by the loop of Henle or DCT and collecting ducts was calculated using the urinary iron concentration as a starting point (value taken Wareing et al., 2000,) and assuming 20% of injected iron was reabsorbed downstream of the PCT (value taken Wareing et al., 2000). Iron present at the start of the DCT was calculated assuming 50% of injected iron was reabsorbed downstream of the DCT. Iron reabsorbed by loop of Henle was calculated by subtracting the calculated value for the DCT from the measured iron concentration at the end of the PCT (from Figure 1).

Эпителий проксимальных канальцев



МИТОХОНДРИИ

Эпителий проксимальных канальцев



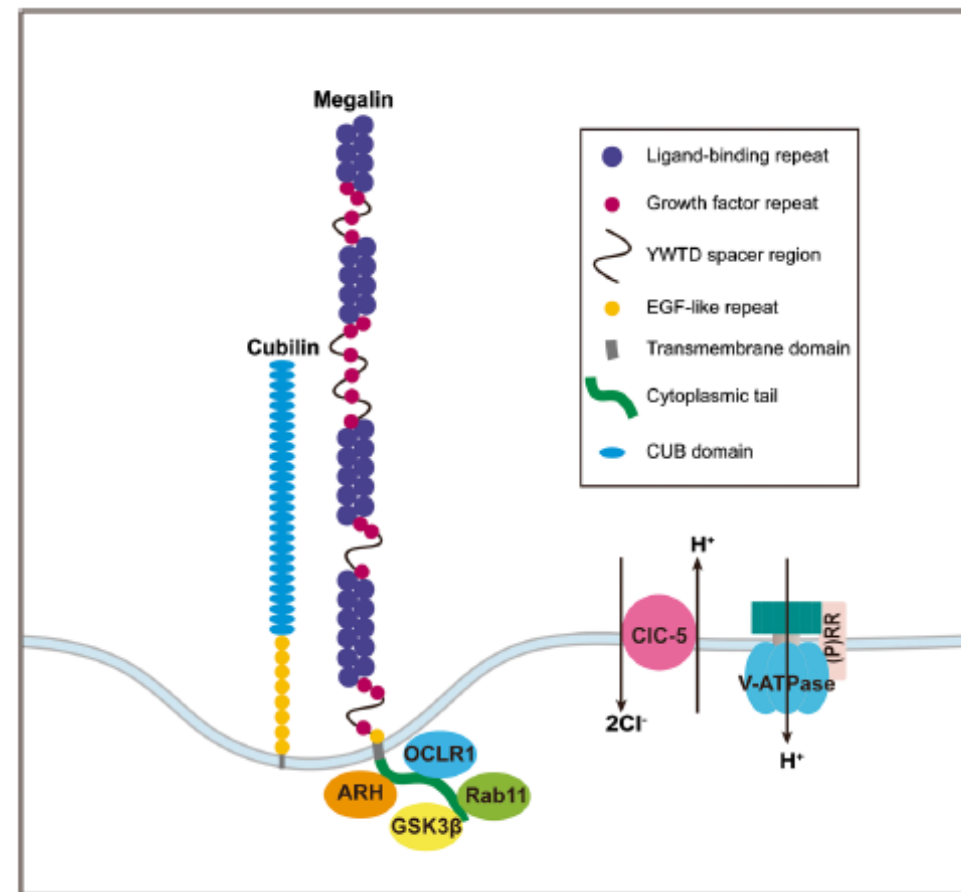
С изменениями из
van Swelm, R.P.L., Wetzels, J.F.M. &
Swinkels, D.W. *Nat Rev Nephrol* **16**, 77–
98 (2020).

Эпителий проксимальных канальцев



Мегалин-кубуллиновый комплекс

Мегалин – это трансмембранный протеин, основная часть - экстрацеллюлярный домен, который определяет его способности к связыванию значительного количества лигандов (более 50), меньшая часть - трансмембранный, внутриклеточная часть небольшая, играет важную роль в его рециркуляции и разрушении. Важными свойствами мегалина являются быстрое восстановление после цикла захвата и интернализации лиганда и длительный период жизни. Функционирует он вместе с внеклеточным протеином кубилином, формируя неселективный рецепторный комплекс на апикальной части эпителия проксимальных канальцев.



Регуляция железом экспрессии кубулина и рецепторов к трансферрину в почках разнонаправлено

При перегрузке железом срабатывает механизм снижения экспрессии рецепторов к трансферрину, но нарастает экспрессия кубулина, что вероятно связано с необходимостью убирать железо из просвета канальцев

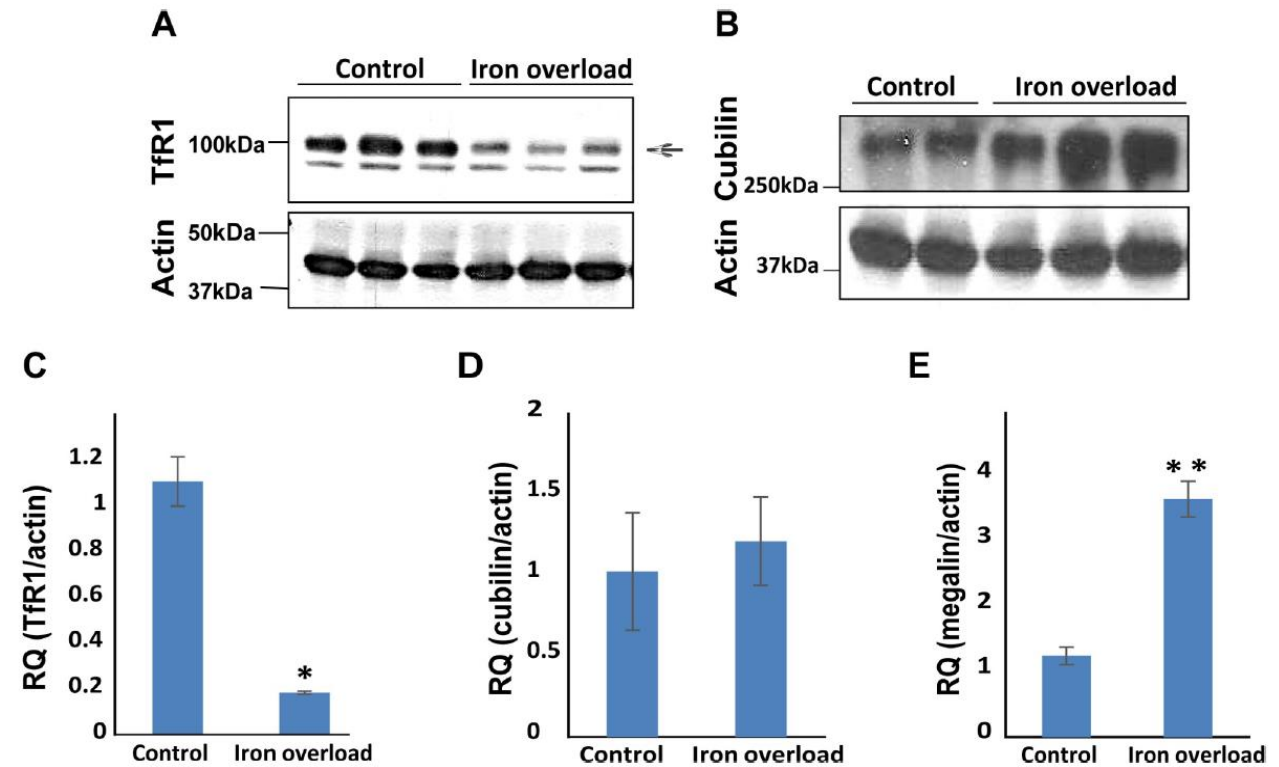


Fig 3. Cubilin and Tfr1 are regulated by iron in opposite directions. Tfr1 (A) and cubilin (B) protein levels were tested by Western-blot analysis of kidney lysates. Membranes were probed with either cubilin, Tfr1 or actin antibodies. Tfr1 levels in iron over-loaded mice were decreased. Cubilin levels were increased in kidneys from iron-loaded mice. (C, D and E) Kidney mRNA levels of Tfr1, cubilin and megalin were evaluated by qPCR. (C) Tfr1 mRNA levels correlated with protein levels (n = 5, *P<0.05), (D) no significant difference in cubilin mRNA levels was observed (n = 6). (E) Megalin mRNA expression increased in iron overloaded kidneys (n = 7, **p<0.005).

Регуляция железом экспрессии кубулина и рецепторов к трансферрину в почках разнонаправлено

1. Транспортные системы TFR 1 и Мегалин-кубуллиновый комплекс находятся между собой в реципроктных отношениях: TFR 1 типа в ответ на перегрузку железом почечного эпителия почках снижает свою экспрессию (посредником выступает IRE–IRP), что согласуется с физиологическим механизмом обратной связи и носит универсальный характер. В это же время активность мегаллин-кубулинового комплекса нарастает. В противоположной ситуации всё происходит наоборот.
2. Результирующий эффект этих реципроктных взаимодействий состоит в том, что нормально функционирующие почки минимизируют потери железа в мочу будь то состояние его дефицита или перегрузки, что считается одним из защитных механизмов в отношении инфекции мочевыводящих путей.
3. Другая возможная причина такой реабсорбции железа состоит в том, что оно наряду с кислородом участвует в регуляции синтеза эритропоэтина, не будь достаточной концентрации железа в почечной паренхиме, вызванной блоком его реабсорбции это бы дополнительным фактором стабилизации HIF и неоправданной стимуляции синтеза эритропоэтина.

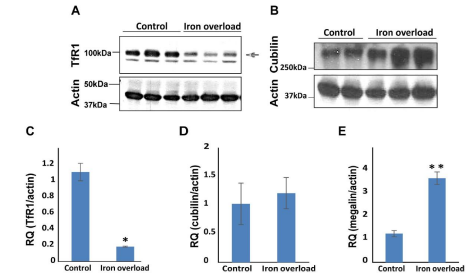
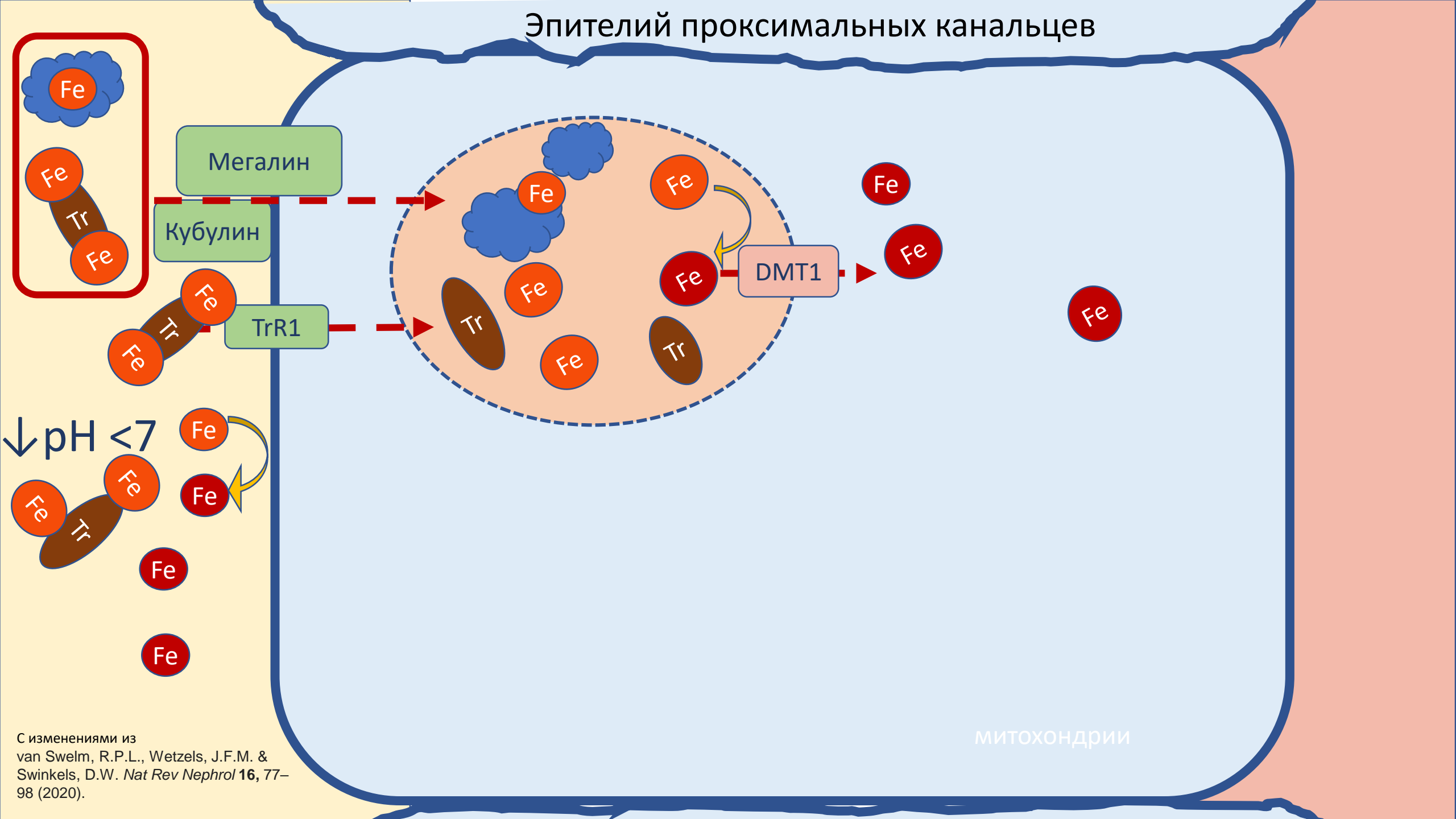


Fig 3. Cubulin and TFR1 are regulated by iron in opposite directions. TFR1 (A) and cubulin (B) protein levels were tested by Western blot analysis of kidney lysates. Membranes were probed with either cubulin, TFR1 or actin antibodies. TFR1 levels in iron over-loaded mice were decreased. Cubulin levels were increased in kidneys from iron-loaded mice. (C, D and E) Kidney mRNA levels of TFR1, cubulin and megalin were evaluated by qPCR. (C) TFR1 mRNA levels correlated with protein levels ($n = 5$, $P < 0.05$). (D) No significant difference in cubulin mRNA levels was observed ($n = 6$). (E) Megalin mRNA expression increased in iron over-loaded kidneys ($n = 7$, $P < 0.005$).

Эпителий проксимальных канальцев

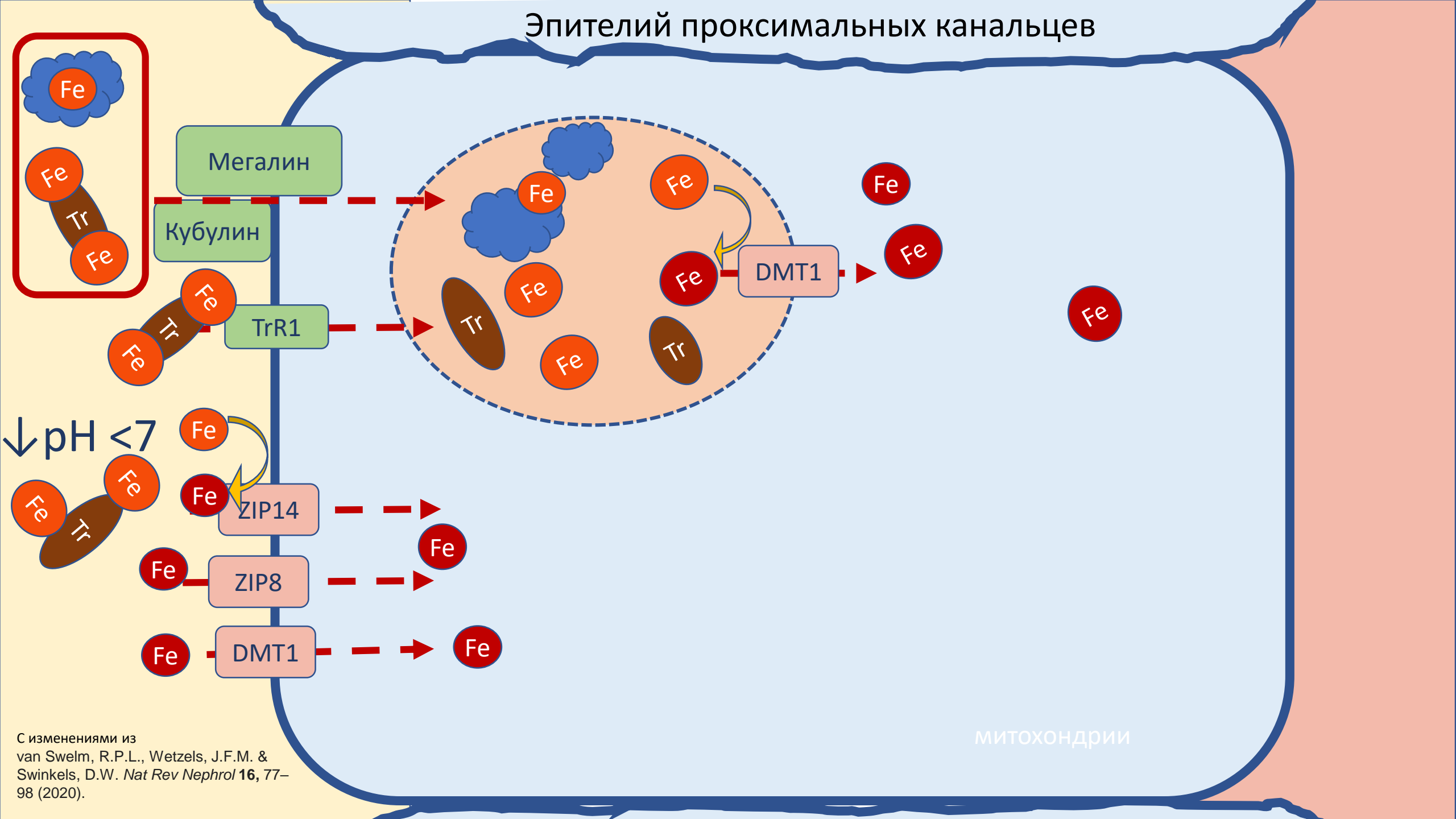


$\downarrow \text{pH} < 7$

The diagram shows a brown oval labeled 'Tr' (Transferrin) with several orange circles labeled 'Fe' (Iron) bound to it. A yellow arrow points from the complex to several free orange circles labeled 'Fe', indicating the release of iron from the complex due to the low pH environment.

МИТОХОНДРИИ

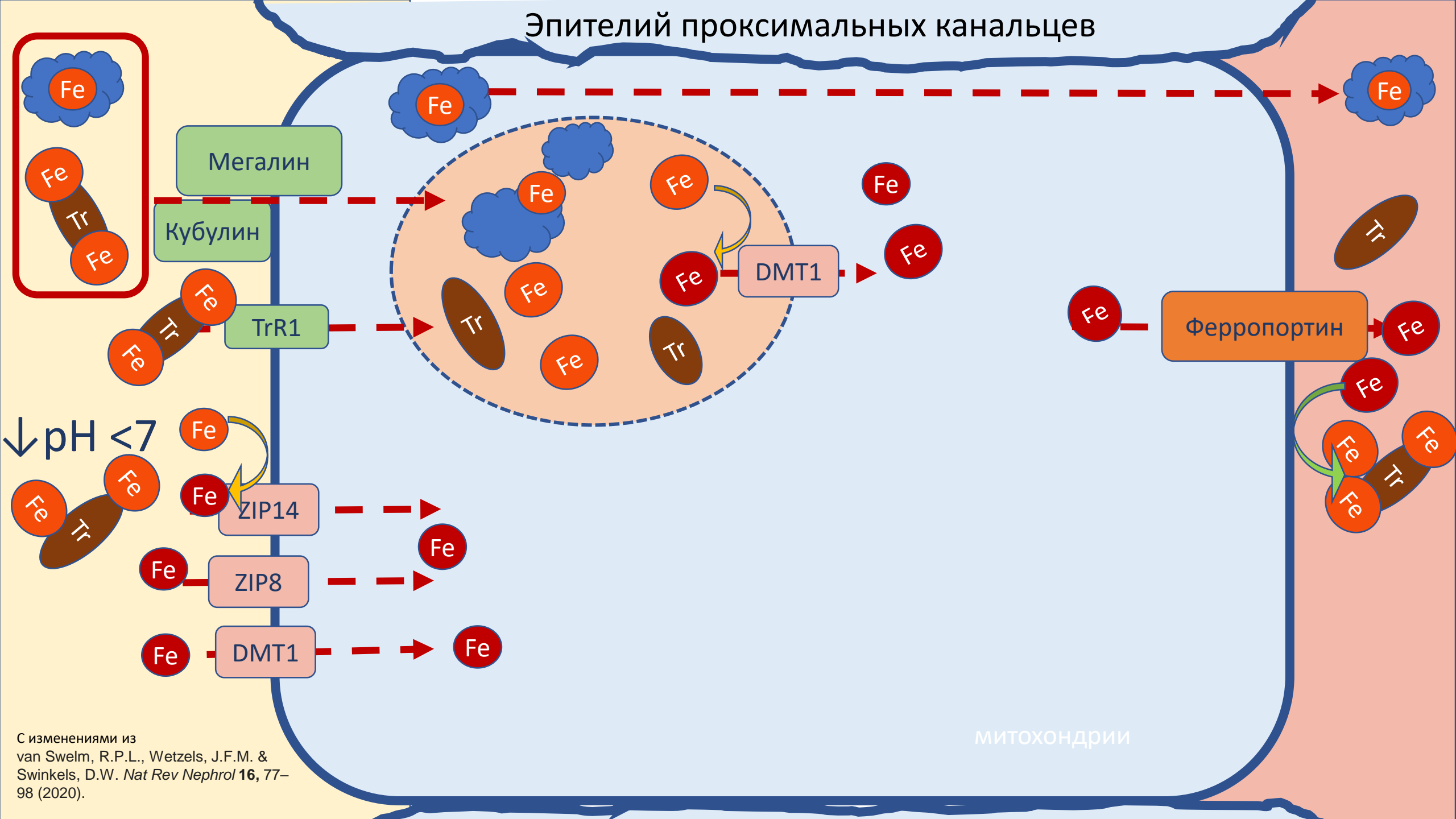
Эпителий проксимальных канальцев



Пути реабсорбированного железа

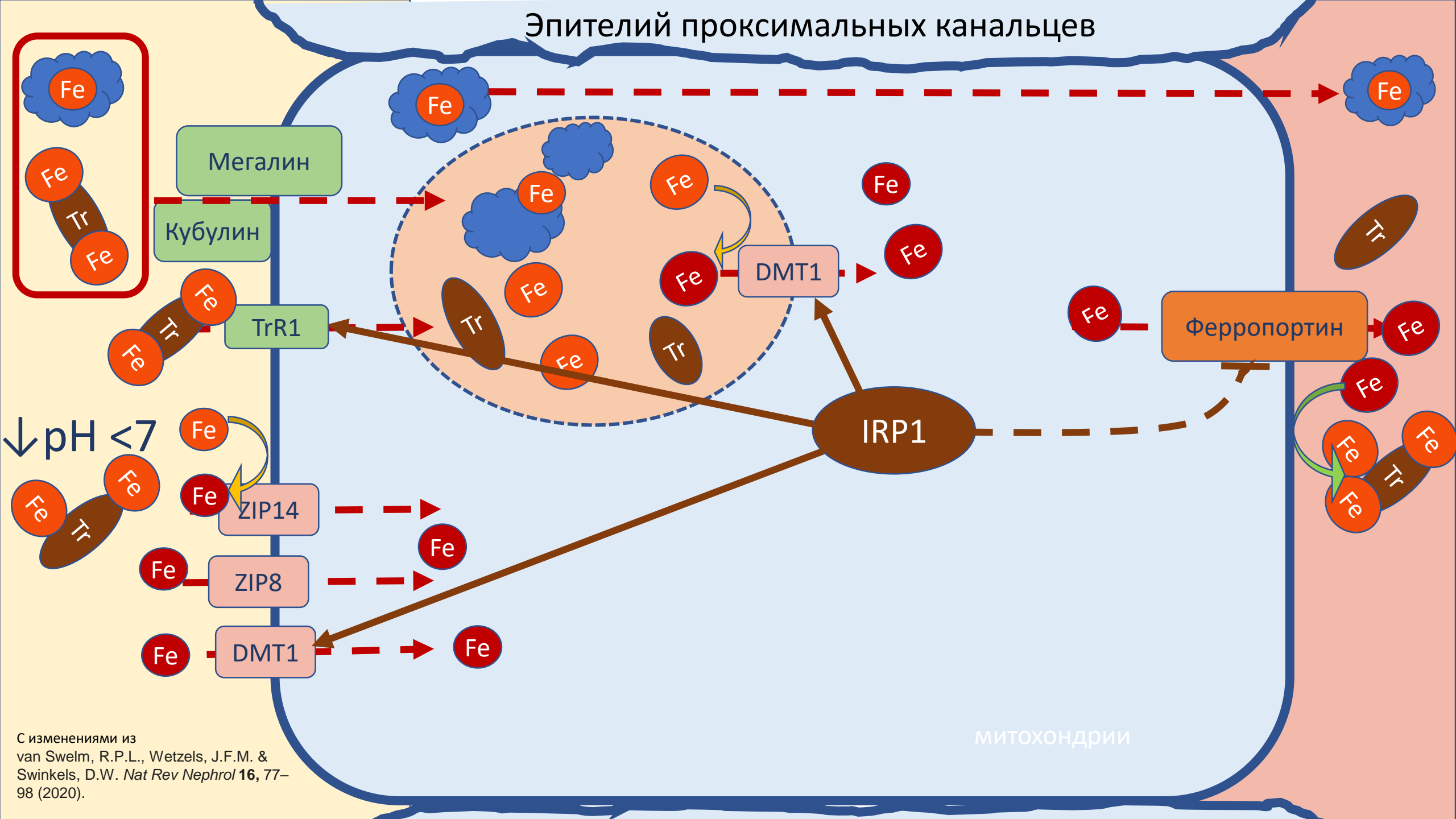
- Трансцитозис (предположение, мало что известно)
- Экспорт классический (ферропортин)
- Утилизация на внутриклеточные нужды
- Связывание с ферритином Н.

Эпителий проксимальных канальцев



МИТОХОНДРИИ

Эпителий проксимальных канальцев



С изменениями из
van Swelm, R.P.L., Wetzels, J.F.M. &
Swinkels, D.W. *Nat Rev Nephrol* **16**, 77–
98 (2020).

IRE/IRP клеточная регуляторная система

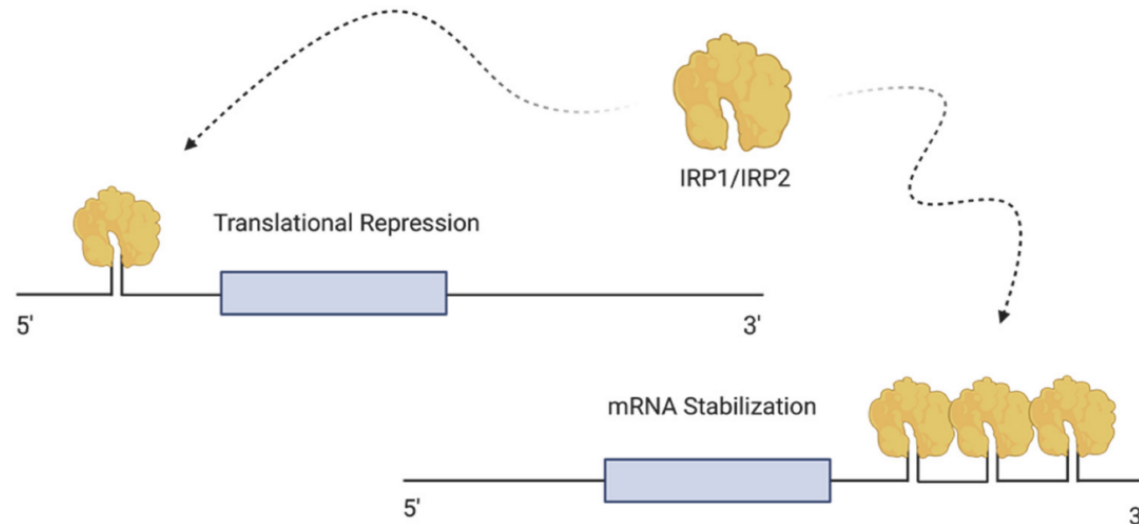
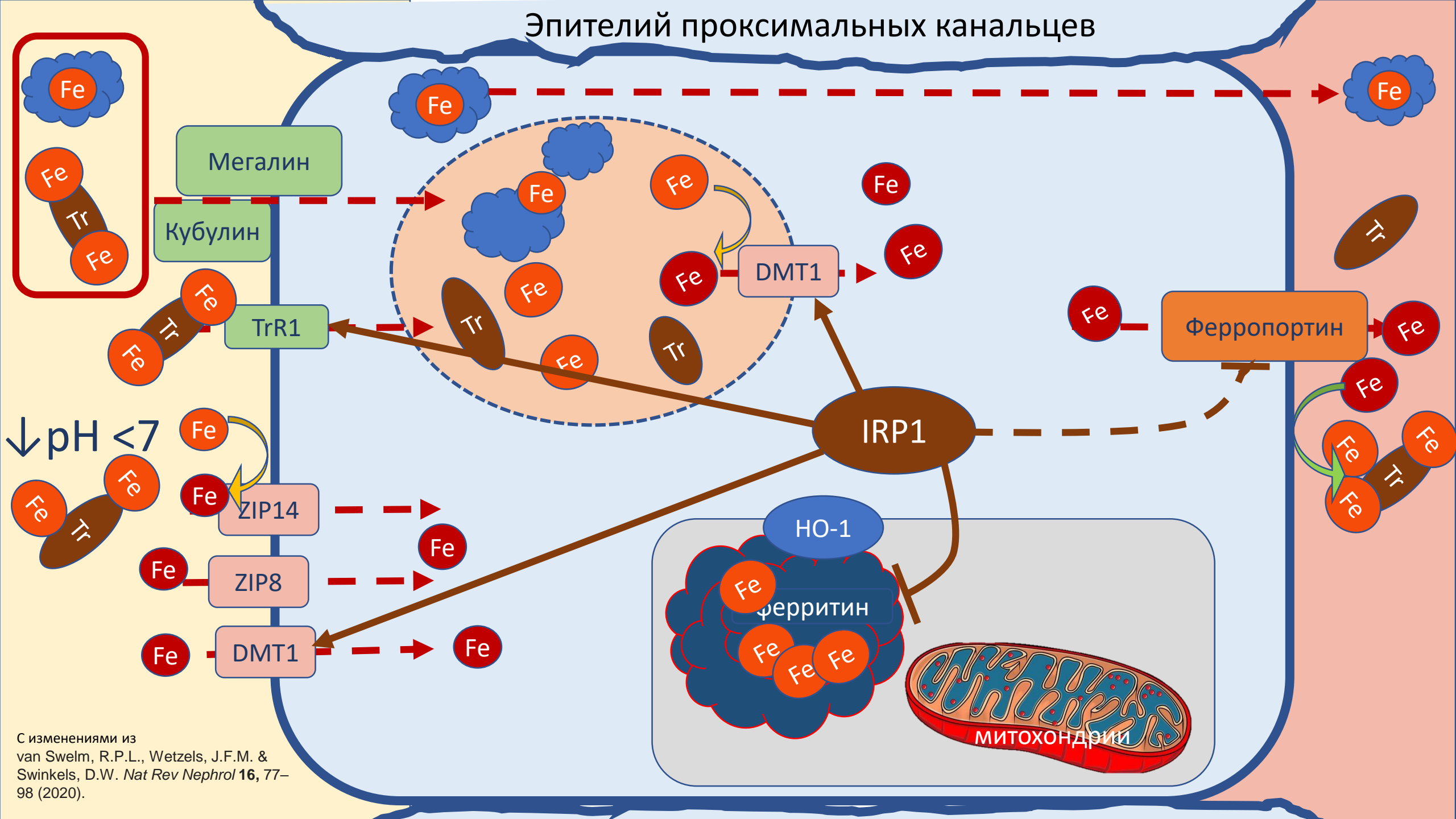


Figure 2. Cellular iron regulation. The intracellular iron pool is regulated by the binding of IRP1 and IRP2 to IRE. IRP1 and IRP2 are RNA binding proteins that interact with IRE to control the translation of proteins involved in iron metabolism. IRPs are either present at the 3' UTR or the 5' UTR of the target mRNA. When an IRP binds to a single IRE at the 5' UTR, mRNA translation is repressed. On the other hand, the binding of IRP to IRE at the 3' UTR stabilizes the transcript and leads to increased mRNA translation. The illustration was created using [BioRender.com](https://www.biorender.com/), (accessed on 3 April 2021).

По сравнению с другими органами и тканями почки максимально экспрессируют IRP1, который в даже в условиях системной перегрузки железом не снижает экспрессию Fpn и связан с супрессией синтеза ГИФ2 α .

- Высокий уровень железа способствуют ингибированию активности связывания IRP1 с IRE
- При дефиците железа IRP связывается с IRE:
Трансляция белков, зависит от местоположения в одном случае происходит репрессия трансляции ферритина и ферропортина, в другом - стабилизация транскрипции белков, связанных с транспортом железа внутрь клетки (DMT-1 и TfR)

Эпителий проксимальных канальцев



С изменениями из
van Swelm, R.P.L., Wetzels, J.F.M. &
Swinkels, D.W. *Nat Rev Nephrol* **16**, 77–
98 (2020).

Преобладание тубулярного отложения железа в почечных биоптатах при хроническом заболевании почек.

Kidney disease	Abbreviation	Patients with tubular iron deposition/Total patients (n/n) (%)	Localization of iron deposition
Diabetic nephropathy	DN	6/27 (22)	PT + DT
Membranous glomerulopathy		7/21 (33)	PT + DT
IgA nephropathy	IgAN	7/19 (37)	PT + DT
Focal segmental glomerular sclerosis	FSGS	6/19 (32)	PT + DT
Minimal change disease		3/13 (23)	PT
Lupus nephritis	LN	3/11 (27)	PT + DT
Wegener's disease		5/7 (71)	PT + DT
Hypertension nephropathy		3/4 (75)	PT + DT
Anti-glomerular basement membrane disease		1/1 (100)	PT + DT
Thin basement membrane disease		0/1 (0)	
Total		41/123 (33)	
Healthy control		0/8 (0)	

DT, дистальный каналец;
PT, проксимальный каналец

Table 1. Prevalence of tubular iron deposition in renal biopsies in chronic kidney disease. DT, distal tubule; PT, proximal tubule.

Роль железа в поражении почечного эпителия при СКФ

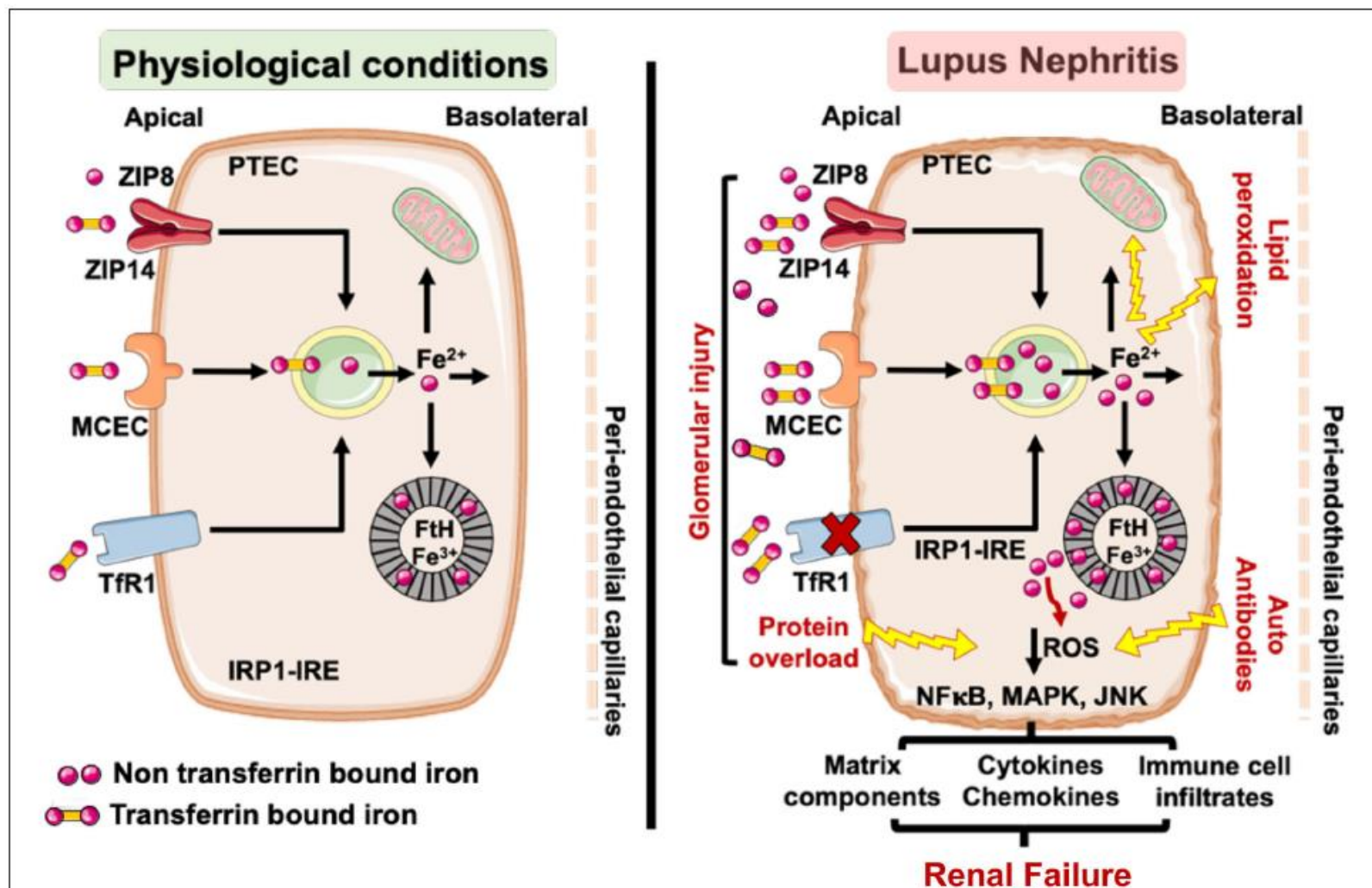
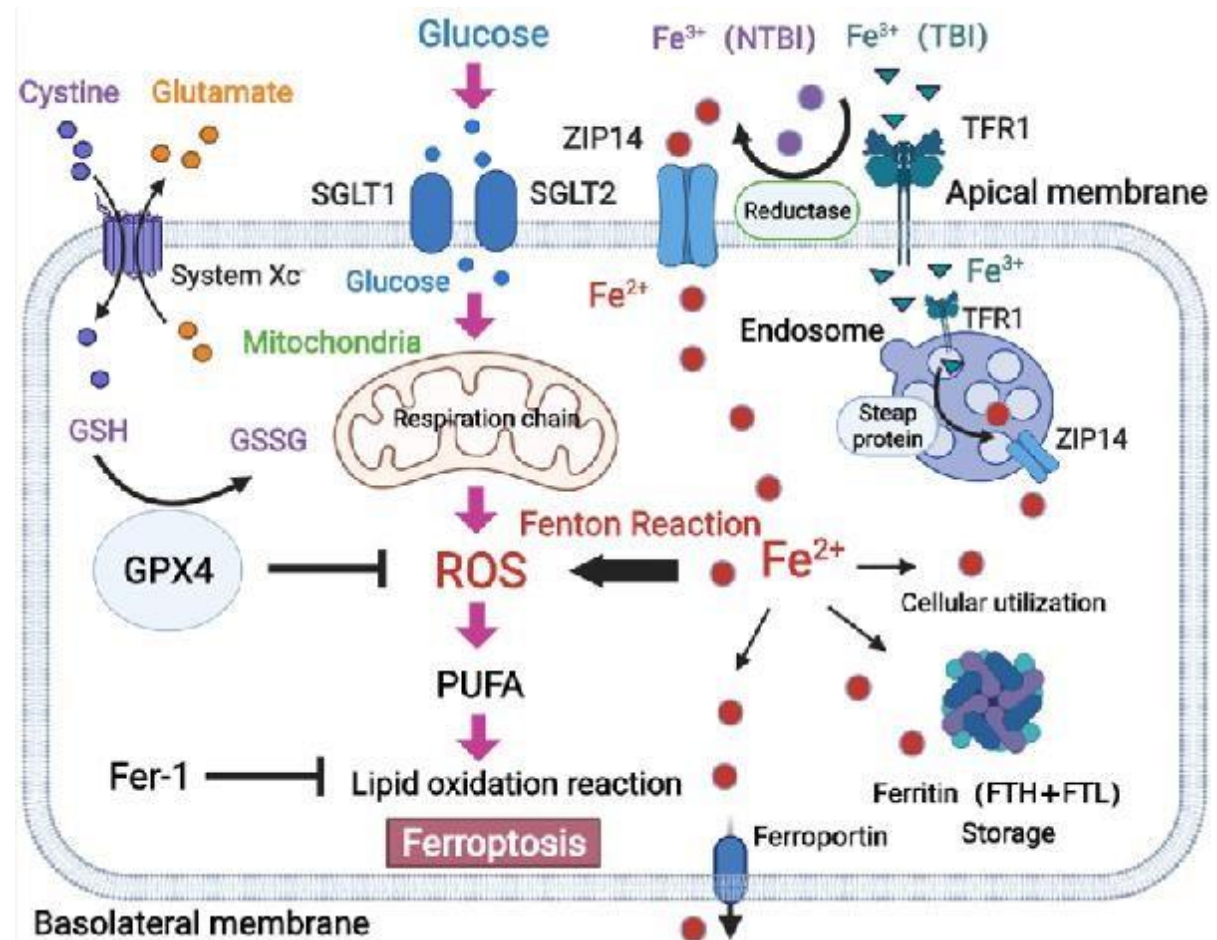


FIGURE 3 | Under physiological conditions little transferrin bound (TBI) and non-transferrin bound iron (NTBI) is filtered by the glomerular assembly and is reabsorbed and cycled by the proximal tubular cells (PTEC). However, in LN, glomerular injury results in an increased leakage of TBI and NTBI, which can be reabsorbed by the PTEC via TfR1, ZIP8/14, and MCEC. While TfR1 is regulated by the IRP-IRE system, ZIP8/14, and MCEC are not and can continue to absorb the leaking TBI and NTBI to iron overload the PTEC. This can overwhelm the heavy chain ferritin (FtH) iron binding capacity, leading to release of labile iron and render the PTEC susceptible to ROS mediated injury and lipid peroxidation. The glomerulopathy associated protein overload (e.g., albumin) and lupus autoantibodies can independently induce ROS in the PTEC and activate ROS sensitive inflammatory pathways. The accumulated iron can catalyze ROS formation via the Fenton reaction and exacerbate the inflammatory phenotype of the PTEC to worsen tubulointerstitial injury and accelerate the progression to renal failure. TfR1, transferrin receptor 1; MCEC, megalin cubulin endocytic complex; FtH, heavy chain ferritin; ROS, reactive oxygen species; IRP-IRE, iron regulatory protein-iron response element.

Предлагаемый механизм участия ZIP14 в опосредованном ферроптозом диабетическом повреждении почек.



Published in final edited form as:

Semin Nephrol. 2020 March ; 40(2): 160–172. doi:10.1016/j.semnephrol.2020.01.007.

Ferritins in kidney disease

Kayla McCullough, MS, Subhashini Bolisetty, PhD

Department of Medicine, Division of Nephrology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama

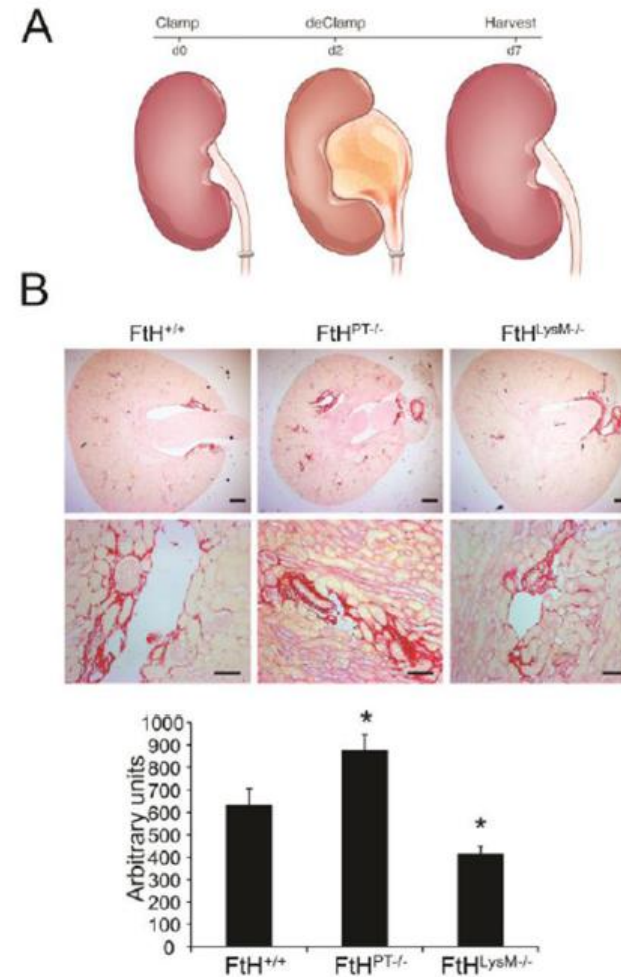


Figure 3. Role of myeloid- and proximal tubule-specific Ferritin heavy chain deletion on fibrosis during reversible obstructive nephropathy.

(A) Illustration of experimental design. Reversible obstructive nephropathy was induced by clamping one of the ureters for two days, following which the clamp was removed and animals were allowed to recover for five days. (B) Fibrosis following injury was determined by picrosirius staining on the obstructed kidney sections from wild-type ($Fth^{+/+}$), proximal tubule specific Fth deletion mice ($Fth^{PT-/-}$) and myeloid specific Fth deletion mice ($Fth^{LysM-/-}$). Representative images of the stained kidney sections are shown in the upper panel (scale bar – 400 μ m) and middle panel (scale bar – 100 μ m). Lower panel: graphical

Транспорт и метаболизм железа в дистальных канальцах, роль NGAL

Транспорт железа в нефроне

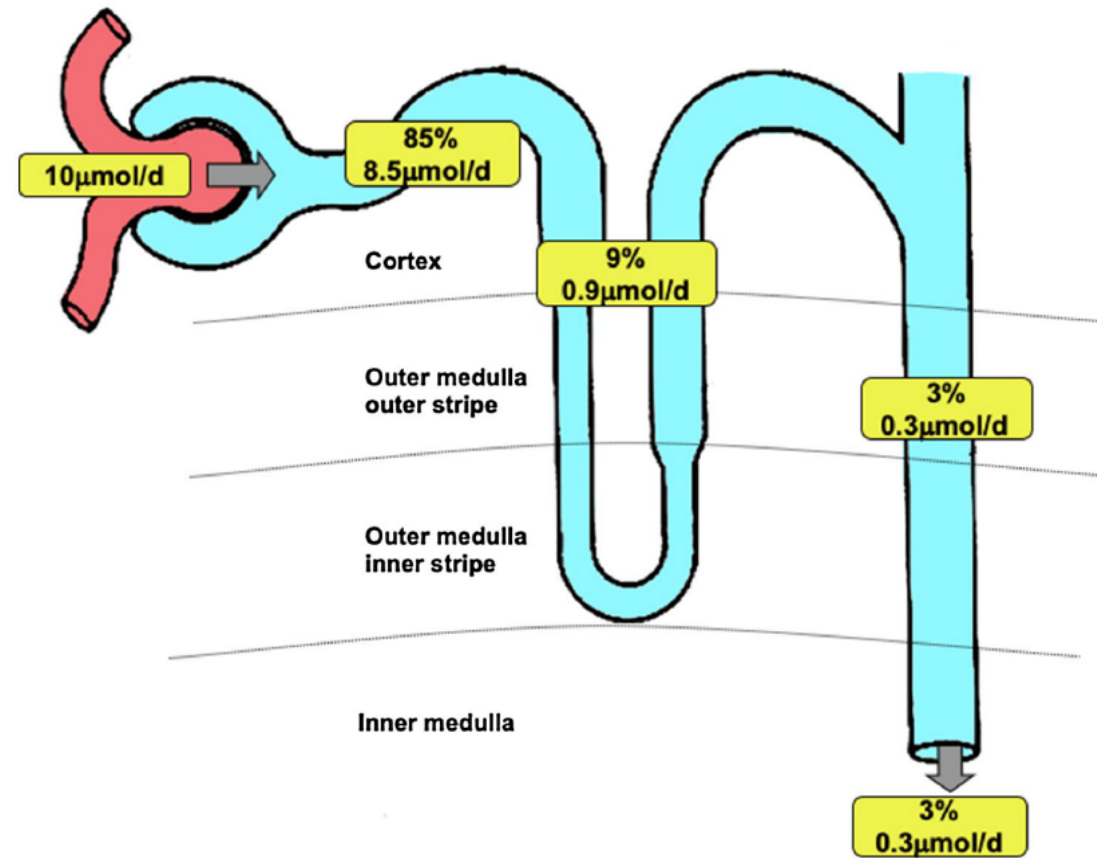
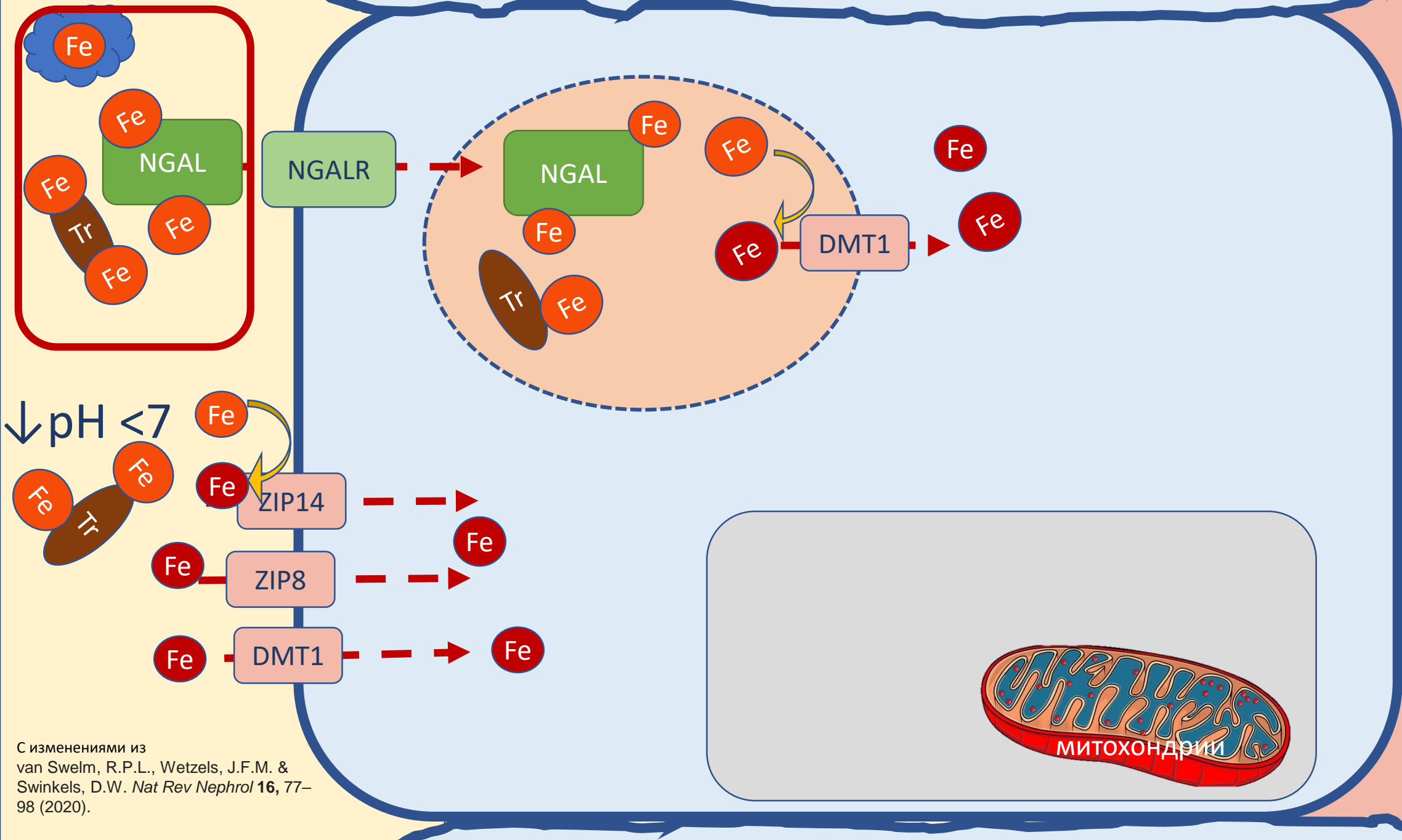


FIGURE 6 | Renal iron transport. Model of renal iron handling along the nephron showing estimated quantitative contribution of three groups of nephron segments. Percentage data refer to the amount of filtered iron reabsorbed. Values apply to a 250 g Wistar rat and are based on data presented in this manuscript and Wareing et al., 2000). Filtered load of iron was calculated assuming a glomerular filtration rate of $2.25 \text{ l} \cdot \text{day}^{-1}$ (Bijsterbosch et al., 1981) and taking the 30kDa ultrafiltrate iron concentration of $4.48 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ as representative of the concentration of iron filtered. Iron remaining at the end of the PCT was calculated assuming 60% of filtered water is reabsorbed along PCT and taking the end PCT iron concentration to be $1.8 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (from Figure 1). PCT reabsorption of iron was calculated by subtracting end PCT iron concentration from the filtered load of iron. The amount of iron reabsorbed by the loop of Henle or DCT and collecting ducts was calculated using the urinary iron concentration as a starting point (value taken Wareing et al., 2000,) and assuming 20% of injected iron was reabsorbed downstream of the PCT (value taken Wareing et al., 2000). Iron present at the start of the DCT was calculated assuming 50% of injected iron was reabsorbed downstream of the DCT. Iron reabsorbed by loop of Henle was calculated by subtracting the calculated value for the DCT from the measured iron concentration at the end of the PCT (from Figure 1).

Вводные положения

- Количество железа в моче значительно уменьшается
- Дистальные канальцы практически не рассчитаны на реабсорбцию белка
- Метаболическая активность (соответственно потребность в железе) дистальных канальцев значительно ниже чем проксимальных

Эпителий дистальных канальцев



С изменениями из
van Swelm, R.P.L., Wetzels, J.F.M. &
Swinkels, D.W. *Nat Rev Nephrol* **16**, 77–
98 (2020).

Двойное действие липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL)

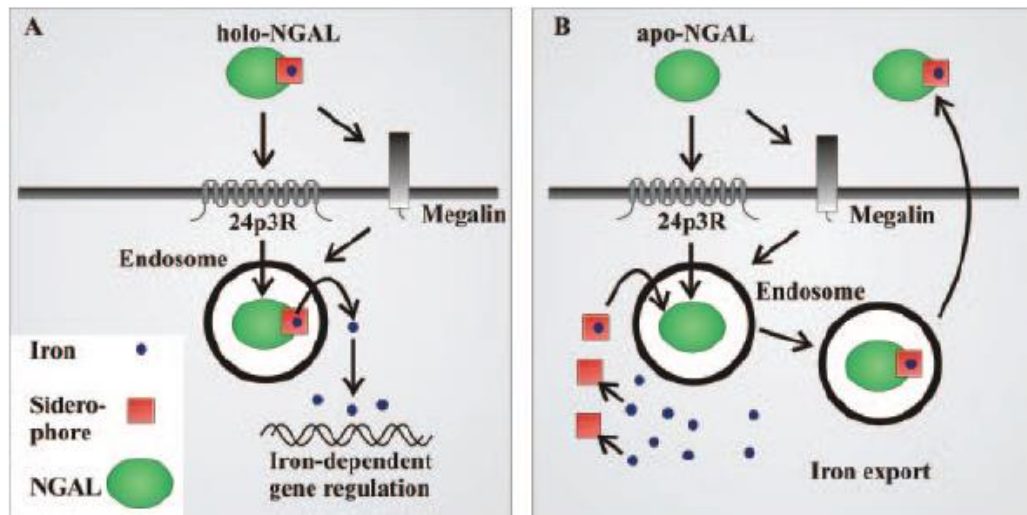


Figure 4. Schematic model of NGAL-mediated iron traffic. (A) Siderophore:iron-associated NGAL (holo-NGAL) delivers iron into the cell. After receptor-mediated uptake, NGAL traffics in acidic endosomes, which promote the release and cytoplasmic accumulation of iron, resulting in regulation of iron-dependent genes (9). (B) Siderophore:iron-free NGAL (apo-NGAL) captures intracellular iron and transports it to the extracellular space. Endosomal NGAL captures iron *via* a hypothetical intracellular siderophore, which is followed by recycling to the extracellular space as per Devireddy *et al.* (20).

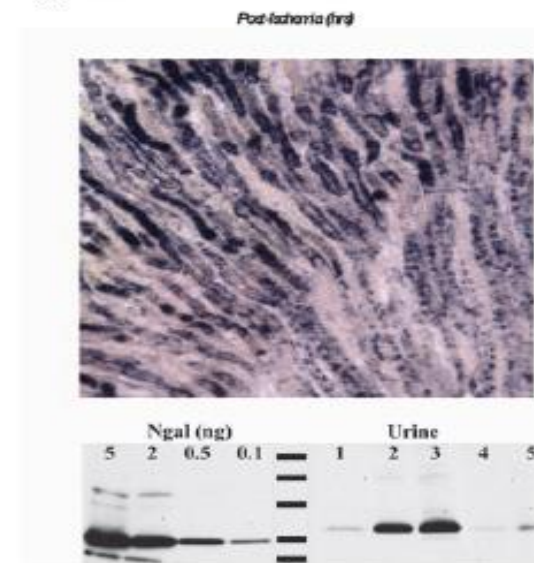
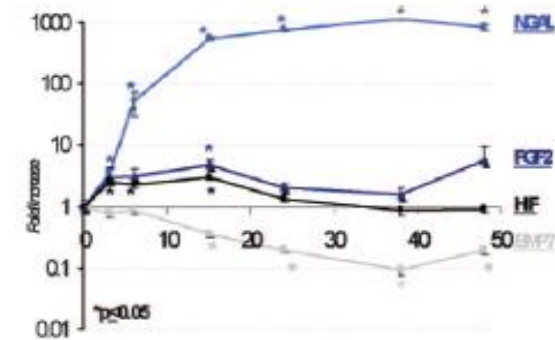


Figure 5. (Top) Ischemic kidneys synthesize NGAL for at least 50 h after reperfusion manifest by an approximately 1000-fold increase in NGAL message (measured by real-time reverse transcriptase-PCR). The mRNA levels of NGAL are compared with the smaller degrees of modulation of genes that are relevant to acute renal injury (hypoxia-inducible factor [HIF], FGF2, and bone morphogenic protein 7 [BMP7]; *significantly modulated from time zero). Note the log scale of mRNA abundance. (Middle) After renal injury, NGAL mRNA is expressed predominantly in the loop of Henle and collecting ducts as determined by *in situ* hybridization. (Bottom) Urine from patients with mild (lanes 1 and 4) and severe (lanes 2, 3, and 5) renal epithelial injury contains NGAL as analyzed by immunoblot for NGAL protein (NGAL standards are shown on the left). The molecular weight difference between standards and samples is due to glycosylation.

NGAL (Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой)

Функции LCN-2 определяются его статусом по отношению к железу, свободен или нагружен им. С этим же связано и его первичное происхождение.

- Продукция и секреция LCN-2 клетками почечного эпителия производится в свободной от железа форме, а макрофаги его секретируют в форме, которая уже находится в состоянии связанном с железом.
- Продукция свободной от железа формы ассоциируется с почечным повреждением, то вторая форма преобладает при регенеративных процессах (инфузия макрофагов, обладающих свойством сверхэкспрессии LCN-2 в раннюю фазу ишемического повреждения почек снижает степень повреждения и потерю почечной функций и способствует более быстрой регенерации)

Mertens, C.; Marques, O.; Horvat, N.K.; Simonetti, M.; Muckenthaler, M.U.; Jung, M. The Macrophage Iron Signature in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*,8457.

Yang J, Mori K, Li JY, Barasch J. Iron, lipocalin, and kidney epithelia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285:F9-18. 55. Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by lipocalin. *Mol Cell.* 2002;10:1045-56.

Локализация протеинов, участвующих в обмене железа в почках

Protein	Proximal tubule	Distal tubule	Tubular localization		
			Apical	Basolateral	Intracellular
ZIP8	+	+	+	-	-
ZIP14	+	+	-	-	+
DMT1	+	+	+	-	+
L-ferritin	+	-	-	-	+
H-ferritin	+	-	-	-	+
Ferroportin	+	-	-	+	+

Table 2. Tubular localization of iron handling proteins in the healthy kidney. DMT1, di I; +, present; -, not detected.

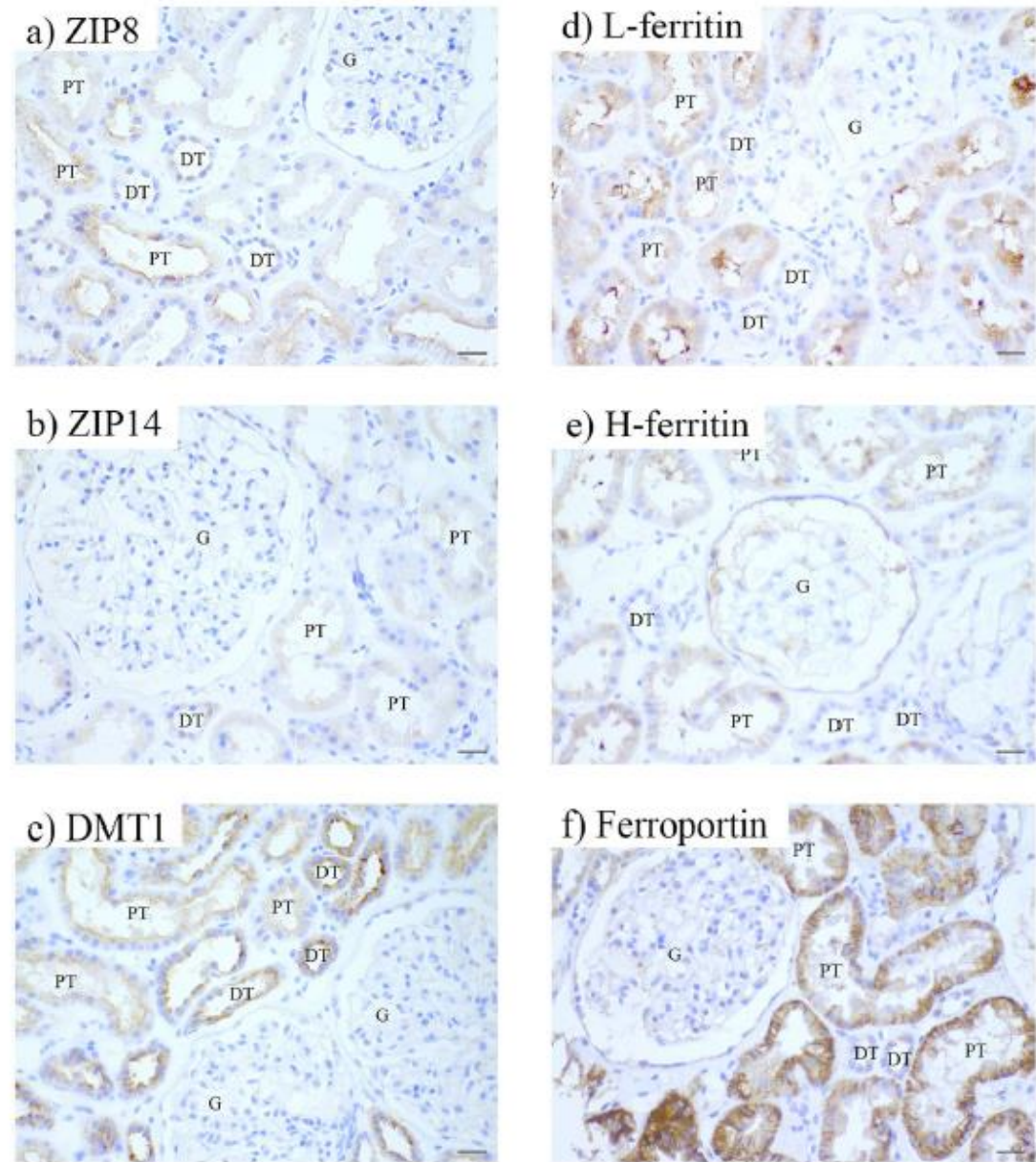
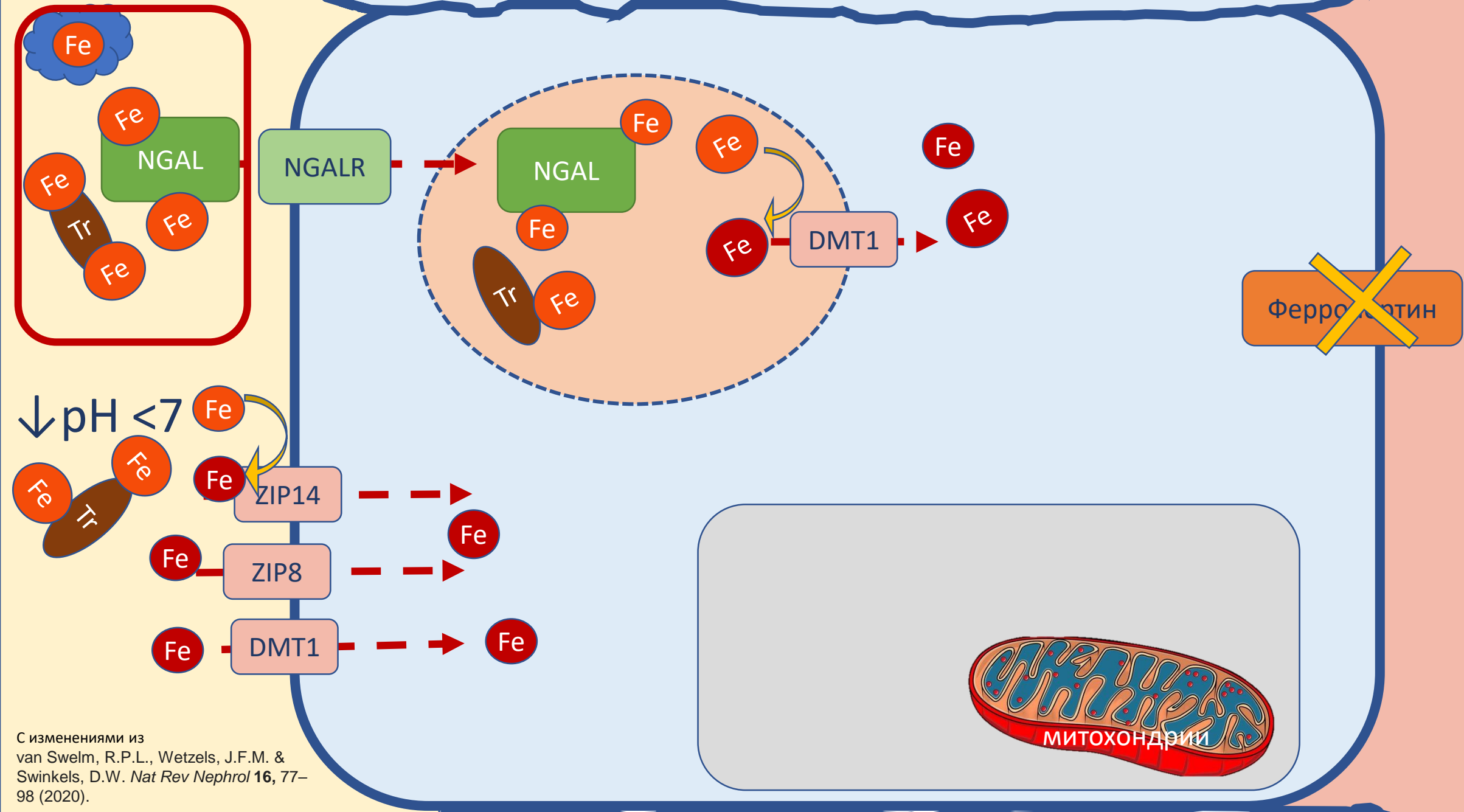


Figure 2. Immunohistochemistry of iron handling proteins in healthy kidney. Representative images of ZIP8 (a), ZIP14 (b), divalent metal transporter 1 (DMT1; c), L-ferritin (d), H-ferritin (e), and ferroportin (f) staining in healthy kidney. Renal structures indicated as glomerulus (g), proximal tubule (PT), distal tubule (DT). Scale bar 20 μM.

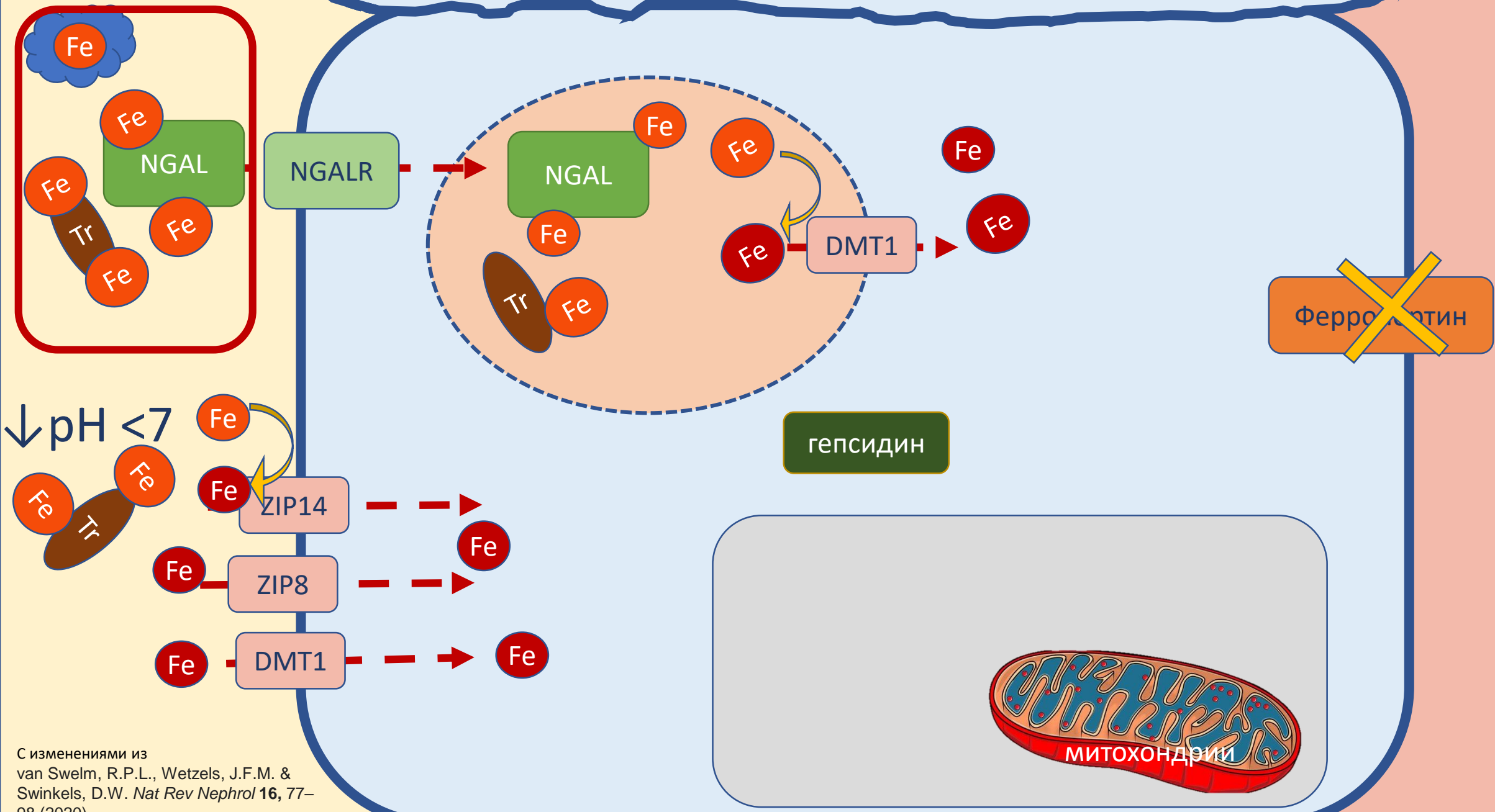
van Raaij S, van Swelm R, Bouman K, Cliteur M, van den Heuvel MC, Pertijs J, Patel D, Bass P, v Goor H, Unwin R, Srai SK, Swinkels D. Tubular iron deposition and iron handling proteins in human healthy kidney and chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2018 Jun 19;8(1):9353. doi: 10.1038/s41598-018-27107-8. Erratum in: *Sci Rep.* 2018 Sep 3;8(1):13390. PMID: 29921869; PMCID: PMC6008459.

Эпителий дистальных канальцев



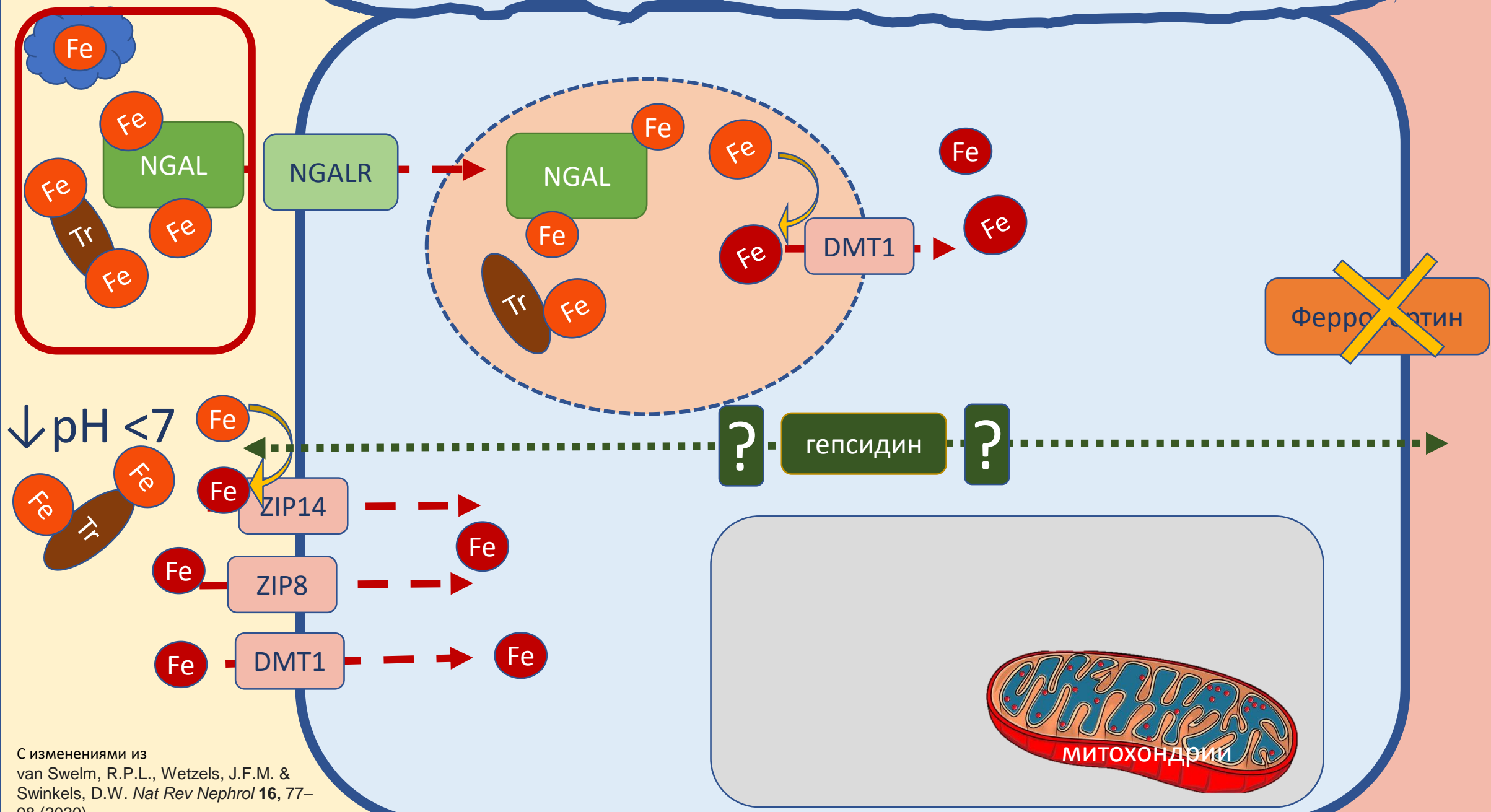
Гепсидин и почки

Эпителий дистальных канальцев



С изменениями из
van Swelm, R.P.L., Wetzels, J.F.M. &
Swinkels, D.W. *Nat Rev Nephrol* 16, 77–
98 (2020).

Эпителий дистальных канальцев



С изменениями из
van Swelm, R.P.L., Wetzels, J.F.M. &
Swinkels, D.W. *Nat Rev Nephrol* 16, 77–
98 (2020).

The kidney hepcidin/ferroportin axis controls iron reabsorption and determines the magnitude of kidney and systemic iron overload



see commentary on page 505
OPEN

Goran Mohammad¹, Athena Matakidou², Peter A. Robbins¹ and Samira Lakhali-Littleton¹

¹Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, UK; and ²Cancer Research UK Cambridge Institute, University of Cambridge, Cambridge, UK

Стратегии, направленные на ось гепсидин/ферропортин (FPN) для лечения нарушений перегрузки железом, могут влиять на уровень железа в почках как напрямую, путем ингибирования почечного FPN, так и косвенно, путем ингибирования FPN в кишечнике и селезенке. Повышенный уровень гепсидина при хроническом заболевании почек может препятствовать прогрессированию почечной недостаточности, блокируя экспорт железа из почечных канальцев. В-третьих, действие гепсидина на почечный FPN может изменить исходы парентерального лечения препаратами железа путем стимуляции удержания железа в почечных канальцах.

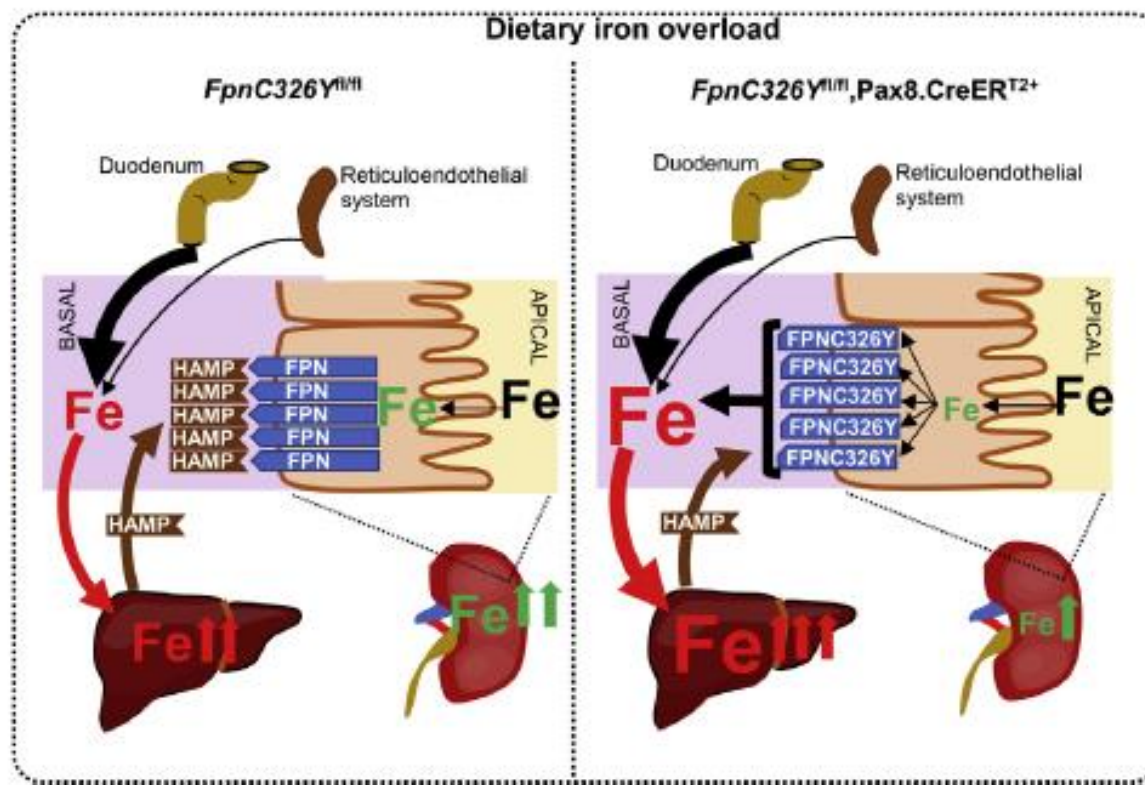


Figure 5 | The role of the renal hepcidin antimicrobial peptide (HAMP)/ferroportin (FPN) axis in the setting of iron overload. Provision of iron-loaded diet increases serum iron availability and iron levels in the glomerular filtrate and increases hepcidin (HAMP) production and release by the liver. Increased serum HAMP inhibits iron reabsorption by blocking FPN in renal tubules. Inhibition of iron reabsorption causes renal iron retention while decreasing systemic iron availability and consequently reducing liver iron overload. In *FpnC326Y^{fl/fl}, Pax8.CreER^{T2+}* mice, the loss of HAMP responsiveness in the renal tubules causes unregulated iron reabsorption. This, in turn, prevents renal iron retention while increasing systemic iron availability and subsequently increasing liver iron overload.

Экспрессия гепсидина в разных отделах нефрона

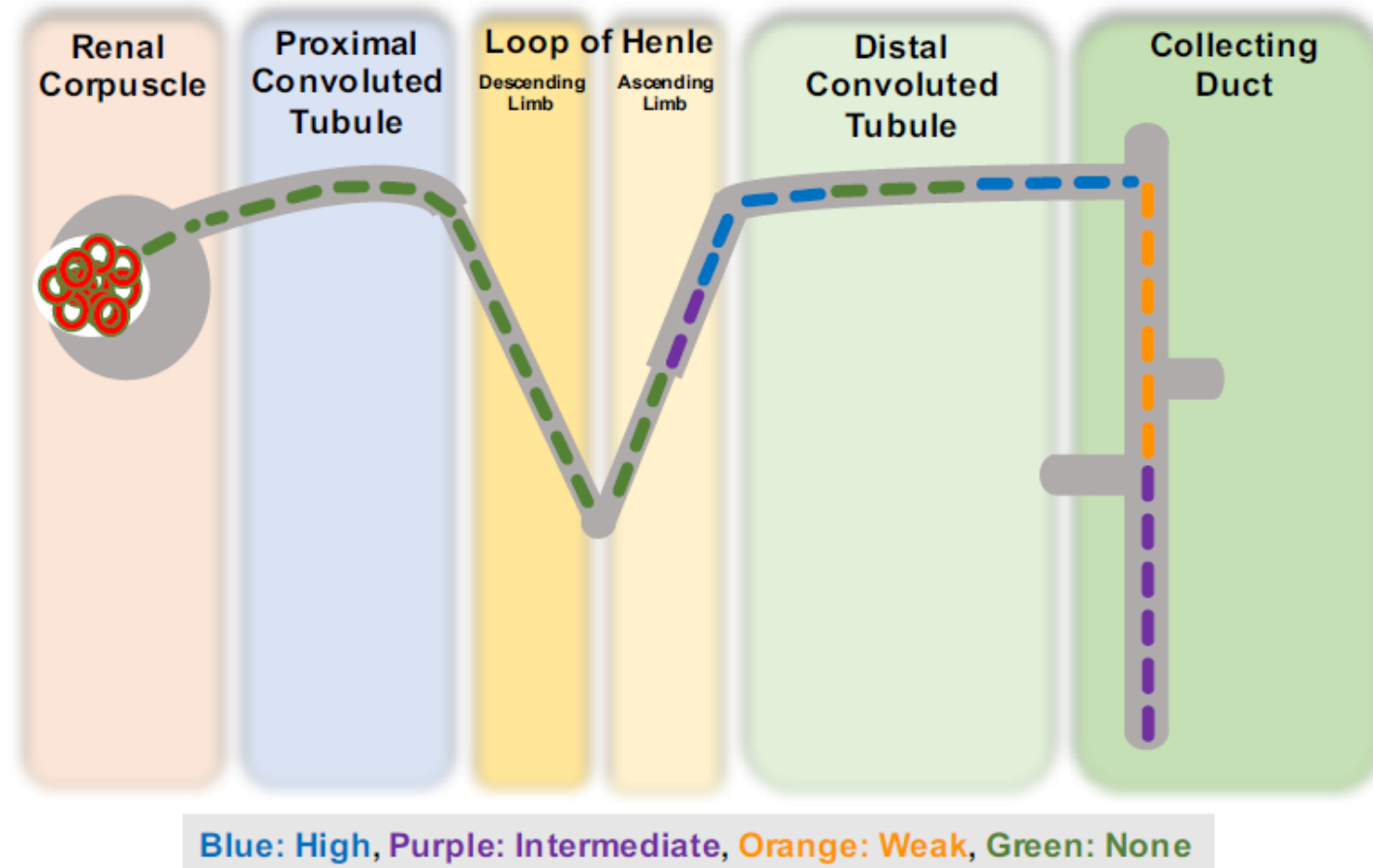


Figure 3. Hepcidin protein expression along the nephron.

Гепсидин и почки

- Действие гепсидина вырабатываемого в печени как абсолютного блокатора импорта железа из почек для них было бы губительно, поскольку для почек важно сохранить способность при любых условиях избавляться от лишнего железа.
- Роль гепсидина в почках для системного гомеостаза второстепенна
- Экспрессия в почечных канальцах отличается от канонического пути, запускаемого воспалительными стимулами. Главную роль в этом играет железо, посредством активации транскрипционного фактора Nrf2, участвующего в активации протективных антиокислительных механизмов.
- В результате системного или локального действия, высокий уровень гепсидина в моче ассоциируется с протективным эффектом при ОПП, вызванном гемолизом после операций с применением АИП

Выводы

1. Железо и железосодержащие комплексы легко преодолевают гломерулярный барьер, однако потери железа с мочой у здорового человека минимальны. Это требует мощных и разнообразных механизмов **реабсорбции, регуляции** внутриклеточного распределения, **транспорта и депонирования**
2. Механизмы захвата и транспорта железа имеют **качественные отличия** при сравнении разных сегментов нефрона
3. В почках есть как неспецифические механизмы, защищающие от избытка железа, так и **своя защитная система** NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), которая непосредственно связана с железом
4. Почка важнейший регулятор системного метаболизма железа (опосредуется **гепсидином, ГИФ**),
5. Основные патологические процессы протекающие в почках затрагивают обмен железа, который является **модифицируемым фактором риска** почечного повреждения

3 темы для будущих конференций

- Ферроптоз и почки
- Железо, IRP/IRE как регуляторы ГИФ
- ОПП и железо, трансляционная медицина



Спасибо за внимание