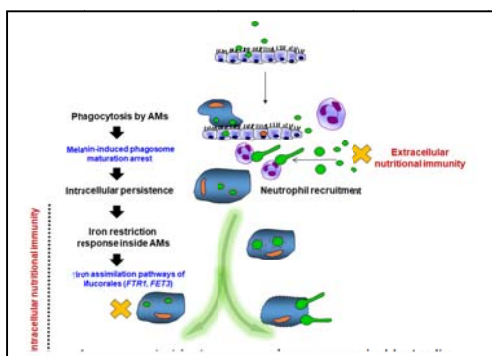


Ηράκλειο 27/8/2018

## ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

### Ερευνητές του IMBB-ITE ανακαλύπτουν νέο μηχανισμό άμυνας έναντι παθογόνων μυκήτων μέσω στέρησης σιδήρου μέσα στα μακροφάγα



Οι υφομύκητες (μούχλες) είναι σαπροφυτικοί οργανισμοί που σπάνια προκαλούν λοιμώξεις στον άνθρωπο. Ωστόσο, οι υφομύκητες *Aspergillus* και *Mucorales* αποτελούν αναδυόμενα παθογόνα που προκαλούν καταστροφικές λοιμώξεις αναπνευστικού σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Ιδιαίτερα ευπαθείς σε λοιμώξεις από υφομύκητες είναι ασθενείς με διαταραχές στον αριθμό ή τη λειτουργικότητα των φαγοκυττάρων. Επιπλέον, ασθενείς με μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν σε υπερφόρτωση σιδήρου έχουν ιδιαίτερη ευπάθεια σε λοίμωξη από τους μύκητες *Mucorales*. Δεδομένης της πολύ υψηλής

θνησιμότητας των υφομυκητιάσεων (50% έως 70%) και της έλλειψης αποτελεσματικών θεραπειών, η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών παθογένεσης των λοιμώξεων αυτών αποτελεί βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών.

Οι υφομύκητες είναι εξωκυττάρια παθογόνα τα οποία φυσιολογικά εξολοθρεύονται σε καθημερινή βάση μέσω φαγοκυττάρωσης από τα κυψελιδικά μακροφάγα του πνεύμονα. Τα ελάχιστα σπόρια των υφομυκήτων που ξεφεύγουν από την επιτήρηση των μακροφάγων και εκβλαστάνουν σκοτώνονται αποτελεσματικά από τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα της κυκλοφορίας πριν από την ανάπτυξη διηθητικής λοίμωξης. Ωστόσο, οι μοριακοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των φαγοκυττάρων με τους υφομύκητες είναι ελάχιστα κατανοητοί. Σε πρόσφατες μελέτες μας αναδείξαμε το σημαντικό ρόλο μιας ειδικής μορφής αυτοφαγίας που ονομάζεται LAP (LC3 associated phagocytosis) στην ωρίμανση του φαγώσιμου και την επακόλουθη θανάτωση των σπορίων των υφομυκήτων από τα φαγοκύτταρα και ανακαλύψαμε ότι η μελανίνη του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων εμποδίζει τη θανάτωση τους από τα μακροφάγα μέσω εκλεκτικής αναστολής της ενεργοποίησης της LAP. Ωστόσο, εκτός από το μονοπάτι LAP, ο ρόλος άλλων ανοσολογικών μηχανισμών των φαγοκυττάρων στην άμυνα έναντι των υφομυκήτων είναι άγνωστη.

Η διδακτορική φοιτήτρια Αγγελική Ανδριανάκη, μαζί με την ερευνήτρια του IMBB Ειρήνη Κυρμιζή, τον επικεφαλής της ερευνητικής ομάδας στο IMBB-ITE Γιώργο Χαμηλό και συνεργάτες από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης και ερευνητικά κέντρα του Εξωτερικού, ανακάλυψαν το σημαντικό ρόλο της «ανοσολογίας θρέψης» μέσω στέρησης σιδήρου έναντι των μυκήτων *Mucorales*. Τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύθηκαν στο περιοδικό *Nature Communications*. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν πειράματα ανοσολογίας σε πνεύμονες φυσιολογικών ποντίκων μετά από λοίμωξη με υφομύκητες, διαφοροποιημένα μακροφάγα και φαγοκύτταρα από το μυελό, καθώς και από υλικό βιοψίας ασθενών με ενεργό λοίμωξη. Με τη χρήση τεχνικών μοριακής βιολογίας, αναλυτικής χημείας, κυτταρομετρίας ροής και συνεστιακής μικροσκοπίας, οι ερευνητές απέδειξαν ότι σε αντίθεση με άλλους υφομύκητες, τα σπόρια των μυκήτων *Mucorales* παραμένουν σε κατάσταση λαθροβίωσης για μεγάλο χρονικό διάστημα μέσα στα κυψελιδικά μακροφάγα του πνεύμονα, μέσω της ικανότητας τους να διατηρούν τη μελανίνη στην επιφάνεια τους οδηγώντας στην αναστολή του μονοπατιού της αυτοφαγίας LAP. Ωστόσο, η αναστολή της εκβλάστησης των σπορίων του μύκητα μέσα στα μακροφάγα αποτελεί σημαντικό αμυντικό μηχανισμό που προλαμβάνει την

εκδήλωση διηθητικής λοίμωξης. Ταυτόχρονη μελέτη της έκφρασης του γονιδιώματος του μύκητα και των μακροφάγων ανέδειξαν το σημαντικό ρόλο της στέρσης του σιδήρου μέσα στα μακροφάγα στον έλεγχο της λοίμωξης, γεγονός που επιβεβαιώθηκε με λειτουργικές δοκιμασίες χορήγησης σιδήρου σε συνδυασμό με πειράματα γενετικής απαλοιφής των κεντρικών σηματοδοτικών μονοπατιών πρόσληψης σιδήρου του μύκητα.

Η παρούσα μελέτη οδηγεί σε ένα νέο μοντέλο παθογένεσης των υφομυκήτων Mucorales αναδεικνύοντας την μοναδική ικανότητα ενδοκυττάριας λαθροβίωσης των σπορίων τους μέσα στα μακροφάγα του πνεύμονα, γεγονός που έχει άμεσες επιπτώσεις στην πρόληψη και εκρίζωση της λοίμωξης. Επιπλέον, η μελέτη αποκαλύπτει το σημαντικό ρόλο της ανοσολογίας θρέψης μέσω στέρσης σιδήρου από τα μακροφάγα στον έλεγχο των μυκήτων Mucorales, γεγονός που εξηγεί την ευπάθεια ασθενών με διαταραχές στο μεταβολισμό του σιδήρου για την εκδήλωση λοίμωξης και ανοίγει νέους δρόμους στο σχεδιασμό μελλοντικών θεραπειών έναντι των υφομυκητιάσεων.

#### **Βιβλιογραφική Αναφορά:**

Andrianaki AM, Kyrmizi I, Thanopoulou K, Baldin C, Drakos E, Soliman SSM, Shetty AC, McCracken C, Akoumianaki T, Stylianos K, Ioannou P, Pontikoglou C, Papadaki HA, Tzardi M, Belle V, Ettiene E, Beauvais A, Samonis G, Kontoyiannis DP, Andreakos E, Bruno VM, Ibrahim AS, Chamilos G. Iron restriction inside macrophages regulates pulmonary host defense against *Rhizopus* species. *Nat Commun.* 2018 Aug 20;9(1):3333. doi: 10.1038/s41467-018-05820-2.

#### **Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με τον:**

Δρ. Γιώργο Χαμηλό, Αναπληρωτή Καθηγητή, Πανεπιστημίου Κρήτης και  
Συνεργαζόμενο Ερευνητή στο IMBB-ITE  
Email: [hamilos@imbb.forth.gr](mailto:hamilos@imbb.forth.gr)  
Τηλ: +30-2810394684

Σχετικοί σύνδεσμοι:

<http://www.cmp.med.uoc.gr/>

<https://www.nature.com/nmicrobiol>

**Ενδοκυττάρια λαθροβίωση των υφομυκήτων *Mucorales* σε κυψελιδικά μακροφάγα του πνεύμονα.** Συνεστιακή μικροσκοπία κυψελιδικών μακροφάγων απομονωμένων από πνεύμονα φυσιολογικού ποντικού τρεις μέρες μετά ημέρες μετά από λοίμωξη με υφομύκητα *Mucorales*. Διακρίνεται η ύπαρξη ενδοκυττάρων σπορίων του μύκητα μετά από σήμανση τους με χρωστική των πολυσακχαριτών του κυτταρικού τοιχώματος (πράσινο χρώμα) καθώς και σπορίου κατά τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης. Το κυψελιδικό μακροφάγο έχει σημανθεί δευτερογενώς με ειδικό αντίσωμα (κόκκινο χρώμα) έναντι της λυσοσωμιακής πρωτεΐνης Cathepsin D.

