



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μηχανισμοί μεταφοράς του σιδήρου διαμέσου πλακούντα

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ: ΖΙΑΡΚΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ - ΒΙΚΤΩΡΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ : ΜΠΑΡΜΠΟΥΤΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

Ιωάννινα 2025

Περιεχόμενα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	V
Συντμήσεις.....	VI
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1. ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ: ΔΟΜΗ, ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	3
1.1. Εισαγωγή.....	3
1.2. Από το σχηματισμό του ζυγώτη έως την εμφύτευση- Η αρχή της ανάπτυξης του πλακούντα.	4
1.2.1. Γονιμοποίηση και σχηματισμός του ζυγώτη, του μοριδίου και της βλαστοκύστης.....	4
1.2.2. Εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο	6
1.2.3. Διάπλαση του μεσολάχιου χώρου του πλακούντα.....	8
1.2.4. Το χόριο, ο σχηματισμός των χοριακών λαχνών και η διάπλαση της εμβρυϊκής μοίρας του πλακούντα.....	9
1.2.5. Ο Φθαρτός και η φθαρτοποίηση του ενδομητρίου	10
1.3. Μηχανισμοί ανάπτυξης του πλακούντα	13
1.4. Η πλακουντική μεμβράνη και η πλακουντική κυκλοφορία.....	18
1.4.1. Η πλακουντική μεμβράνη.....	18
1.4.2. Η εμβρυϊκή κυκλοφορία του πλακούντα (εμβρυοπλακουντική)	19
1.4.3 Η μητρική κυκλοφορία του πλακούντα.....	19
1.5. Μηχανισμοί Μεταφοράς διαμέσου της Πλακουντικής Μεμβράνης.....	21
2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ: ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ, ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ.....	23
2.1. Εισαγωγή στη σημασία του σιδήρου.....	23
2.1.1. Βιολογική σημασία του σιδήρου	23
2.1.2 Πρωτεΐνες που περιέχουν σίδηρο: Αιμοπρωτεΐνες και πρωτεΐνη Fe-S	24
2.2. Κατανομή και ανακύκλωση του σιδήρου στον οργανισμό	26
2.3. Απορρόφηση διατροφικού σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και έξοδός του στο πλάσμα	29
2.3.1. Απορρόφηση αιμικού σιδήρου.....	28
2.3.2 Απορρόφηση μη αιμικού σιδήρου.....	29
2.3.3 Ο σίδηρος στο κυτταρόπλασμα	30
2.3.4 Μεταφορά του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα στη κυκλοφορία του αίματος.....	30
2.4. Μηχανισμοί πρόσληψης σιδήρου από τα κύτταρα	31
2.4.1. Υποδοχέας τρανσφερρίνης τύπου I και τρανσφερρίνη: Ο κύριος άξονας κυτταρικής πρόσληψης σιδήρου.....	31
2.4.2. Παράλληλες οδοί κυτταρικής πρόσληψης σιδήρου πέραν της τρανσφερρίνης.	34
2.5. Ο σίδηρος στο κυτταρόπλασμα	36
2.5.1. Ο σίδηρος στα μιτοχόνδρια	36
2.5.2. Κυτταρική αποθήκευση σιδήρου.....	36
2.6. Μηχανισμοί εξαγωγής του σιδήρου από το κύτταρο.....	37
2.6.1. Ο ρόλος της φερροπορτίνης στην εξαγωγή και ρύθμιση του σιδήρου	38
2.6.2. Εναλλακτικοί Μηχανισμοί Εξαγωγής Σιδήρου: Ο Ρόλος της Φερριτίνης και της Αίμης	38
2.7. Μηχανισμοί ρύθμισης της ομοιόστασης του σιδήρου.....	39

2.7.1. Μηχανισμοί Ρύθμισης της Ομοιόστασης του Σιδήρου στον Οργανισμό: Ο άξονας Εμφιδίνης-Φερροπορτίνης	40
2.7.2. Μηχανισμοί Ρύθμισης της Ενδοκυτταρικής Ομοιόστασης Σιδήρου: Το σύστημα IRE/IRP	42
3. Η Ομοιόσταση του Σιδήρου κατά την Κύηση και η μεταφορά του μέσω του Πλακούντα	43
3.1 Ανάγκες σε σίδηρο κατά την κύηση.....	42
3.2 Πηγές σιδήρου.....	43
3.3. Μεταφορά του Σιδήρου διαμέσου του Πλακούντα	47
3.3.1. Εισαγωγή.....	47
3.3.2. Ρύθμιση Διαθεσιμότητας Σιδήρου κατά την Εγκυμοσύνη	48
3.4 Διακίνηση του Συνδεδεμένου με Τρανσφερίνη Σιδήρου μέσω το Πλακούντα	52
3.4.1. Μεταφορά του σιδήρου στον πλακούντα μέσω της τρανσφερίνης: Μηχανισμοί και υποδοχείς	52
3.4.2. Διακίνηση του σιδήρου στα ενδοσωμάτια του πλακούντα.....	53
3.4.3. Διακίνηση του σιδήρου στη συγκυτιοτροφοβλάστη.....	55
3.5 Εναλλακτικές μορφές σιδήρου στη μητρική κυκλοφορία και η συμβολή τους στη μεταφορά του στον πλακούντα.....	56
3.6 Εξαγωγή και μεταφορά του σιδήρου από τη συγκυτιοτροφοβλάστη στο έμβρυο.....	57
3.6.1 Ρύθμιση της μεταφοράς σιδήρου στον πλακούντα	59
Συμπεράσματα	62
Βιβλιογραφία	63

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Η διαδικασία ειγωγής των σπερματοζωαρίων στη μήτρα.....	5
Εικόνα 2. Ο ζυγωτής σχηματίζεται από τη γονιμοποίηση του ωοκυττάρου.....	6
Εικόνα 3. Η βλαστοκύστη σχηματίζεται περίπου τέσσερις μήνες τη γονιμοποίηση όταν στο εσωτερικό του μοριδίου σχηματίζεται μια κοιλότητα που περιέχει υγρό.....	7
Εικόνα 4. Εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο.....	8
Εικόνα 5. Την δέκατη μέρα, ολοκληρώνεται η εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο.....	9
Εικόνα 6. Η καταβολή του μεσολάχιου χώρου του πλακούντα εμφανίζεται τη δεύτερη εβδομάδα στο εσωτερικό της συγκυτιοτροφοβλάστης.....	10
Εικόνα 7. Τα στάδια σχηματισμού των χοριακών λαχνών του πλακούντα.....	11
Εικόνα 8. Χοριακός σάκος ανθρώπινου εμβρύου 21 ημερών και 8 εβδομάδων..	11
Εικόνα 9. Ο πλακούντας είναι ένα εμβρυομητρικό όργανο που αποτελείται από δύο μοίρες.....	12
Εικόνα 10. Η εμβρυική μοίρα του πλακούντα.....	15
Εικόνα 11. Η διείσδυση των EVTκυττάρων στους αδένες του κυοφόρου ενδομητρίου.....	16
Εικόνα 12. Εισβολή των EVT κυττάρων στις ελικοειδής αρτηρίες.....	17
Εικόνα 13. Στα μέσα του β' τριμήνου.....	18
Εικόνα 14. Η πλακουντική μεμβράνη την 20η εβδομάδα.....	19
Εικόνα 15. Η εμβρυϊκή και η μητρική κυκλοφορία του πλακούντα.....	21
Εικόνα 16. Ροή σιδήρου σε (a) φυσιολογικές μη έγκυες γυναίκες, (b) φυσιολογική εγκυμοσύνη, (c) εγκυμοσύνη με έλλειψη σιδήρου και (d) εγκυμοσύνη με φλεγμονή.....	48
Εικόνα 17. Η αλληλεπίδραση επιδίνης- φερροπορτίνης.....	52
Εικόνα 18. Μέσες συγκεντρώσεις επιδίνης ορού (IQR) σε 31 γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό.....	53

Εικόνα 19. (A) Ανθρώπινος πλακούντας, με ένα μόνο στρώμα συγκυτιοτροφοβλάστης. (B) Πλακούντας ποντικού, με δύο στοιβάδες συγκυτιοτροφοβλάστης (SynT-I και SynT-II)..... 55

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Σύντομη περίληψη για τις ιδιότητες και τη σημασία του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό.	25
Πίνακας 2. Τα συνιστώμενα ημερήσια ποσοστά πρόσληψης σιδήρου για εγκύους, άνδρες και γυναίκες.	28
Πίνακας 3. Απόδοση του σιδήρου μέσα στον οργανισμό.....	29
Πίνακας 4. Απαιτήσεις σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη.....	46

Συντμήσεις

PRL Prolactin (Προλακτίνη)

IGFBP-1 Insulin growth factor basic protein - 1 (Πρωτεΐνη δέσμευσης αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης 1)

EVT Extravillous 11trophoblasts (Εξωλαχνικοί τροφοβλάστες)

ATP Adenosine triphosphate (Τριφωσφορική αδενοσίνη)

DNA Deoxyribonucleic acid (Δεοξυροβουνοκλεϊκό οξύ)

DMT1 Divalent metal transporter 1 (Μεταφορέας δισθενών μετάλλων 1)

LIP Labile iron pool (Δεξαμενή ασταθούς σιδήρου)

FPN ferroportin (Φερροπορτίνη)

TFR1 Transferrin receptor 1 (Υποδοχέας τρανσφερρίνης τύπου 1)

STEAP Six - transmembrane epithelial antigen of the prostate

LCN 2 lipocalin (λιποκαλίνη 2)

NTBI Non- transferrin -bound iron (Μη δεσμευμένος στη τρανσφερρίνη σίδηρος)

FTMT Mitochondrial ferritin (Μιτοχονδριακή φερριτίνη)

FLVCR1 Feline leukemia virus subgroup c receptor 1

HAMP Hepudin antimicrobial peptide

NMR Nuclear magnetic resonance

IRP Iron regulatory protein

IRE iron responsive element

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταφορά σιδήρου από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης συνιστά κρίσιμο πεδίο μελέτης στις βιοϊατρικές επιστήμες, καθώς ο σίδηρος αποτελεί απαραίτητο ιχνοστοιχείο για πολλές θεμελιώδεις κυτταρικές διεργασίες. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς, η αντιγραφή και επιδιόρθωση του DNA, η κυτταρική διαφοροποίηση, ο πολλαπλασιασμός, κα. Η επάρκεια σιδήρου είναι αναγκαία για τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού, ενώ η έλλειψή του συνδέεται με ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων, όπως η σιδηροπενική αναιμία, η μειωμένη φυσική αντοχή, και νευροαναπτυξιακές διαταραχές.

Κατά την κύηση, οι απαιτήσεις του οργανισμού σε σίδηρο αυξάνονται προοδευτικά, λόγω της επέκτασης του όγκου αίματος της μητέρας, της ανάπτυξης του πλακούντα και της εμβρυϊκής αιμοποίησης. Το έμβρυο εξαρτάται πλήρως από τα αποθέματα σιδήρου του οργανισμού της μητέρας, τα οποία πρέπει να επαρκούν για να καλύψουν τόσο τις ανάγκες της μητέρας, όσο και τις ανάγκες του εμβρύου και του πλακούντα. Η ανεπάρκεια σιδήρου κατά την κύηση έχει συσχετιστεί με επιπλοκές, όπως ο πρόωρος τοκετός, η προεκλαμψία, η αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, καθώς και νευροαναπτυξιακές διαταραχές στους απογόνους.

Στο πλαίσιο αυτό, ο πλακούντας αποτελεί ένα εξαιρετικά εξειδικευμένο όργανο που λειτουργεί ως δυναμική διεπαφή μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Ρυθμίζει με υψηλή εξειδίκευση τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών, αερίων και ιχνοστοιχείων, συμπεριλαμβανομένου του σιδήρου, μέσω μηχανισμών που χαρακτηρίζονται από αυστηρή χωροχρονική οργάνωση. Η πλακουντική μεταφορά σιδήρου δεν αποτελεί παθητική διαδικασία, αλλά πραγματοποιείται μέσω συντονισμένων μοριακών μηχανισμών, όπως η πρόσδεση της τρανσφερρίνης στους αντίστοιχους υποδοχείς στην επιφάνεια του πλακούντα, η ενδοκύττωση, η αποθήκευσή του στη φερριτίνη και η εξαγωγή του από τον πλακούντα προς την εμβρυϊκή κυκλοφορία διαμέσου της φερροπορτίνης. Οι μηχανισμοί αυτοί υπόκεινται σε ρύθμιση τόσο από μητρικούς παράγοντες (διαθεσιμότητα σιδήρου, ορμονικές μεταβολές, φλεγμονώδεις παράγοντες) όσο και από σηματοδοτικά μονοπάτια στο έμβρυο (Burton & Jauniaux, 2015).

Υπό αυτό το πρίσμα, η διερεύνηση των μοριακών και φυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν τη μεταφορά σιδήρου μέσω του πλακούντα είναι

απαραίτητη για την κατανόηση τόσο της φυσιολογικής κύησης όσο και των παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με τη σιδηροπενία.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας σχετικά με τη μεταφορά σιδήρου από τη μητέρα στο έμβρυο, με έμφαση στους βιολογικούς μηχανισμούς που διασφαλίζουν την αποδοτική και ελεγχόμενη μεταφορά του σιδήρου, καθώς και στους παράγοντες που δύνανται να την απορρυθμίσουν. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη ρύθμιση της ομοιόστασης του σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στις αλληλεπιδράσεις μητέρας-εμβρύου και στους ενδοκρινικούς και ανοσολογικούς μηχανισμούς που υποστηρίζουν την φυσιολογική ενδομήτρια ανάπτυξη.

Η παρούσα εργασία βασίζεται σε εκτενή βιβλιογραφική διερεύνηση. Η αναζήτηση των επιστημονικών δημοσιεύσεων πραγματοποιήθηκε σε διεθνείς βάσεις δεδομένων όπως PubMed, Scopus και Web of Science, με χρήση στοχευμένων όρων (“iron transport”, “placenta”, “pregnancy iron homeostasis”, “maternal–fetal iron transfer”). Επιλέχθηκαν πρωτότυπες μελέτες και ανασκοπήσεις των τελευταίων δύο δεκαετιών, καθώς και θεμελιώδεις εργασίες με υψηλό αριθμό αναφορών. Επιπρόσθετα, ενσωματώθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών οργανισμών, όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, και μελέτες που συνδυάζουν πειραματικές και κλινικές προσεγγίσεις.

Η δομή της εργασίας ακολουθεί προοδευτική ανάλυση, από τη γενική ανατομική και φυσιολογική θεμελίωση έως τους εξειδικευμένους μοριακούς μηχανισμούς. Το πρώτο κεφάλαιο εξετάζει την ανάπτυξη, τη μορφολογία και την λειτουργία του πλακούντα. Το δεύτερο κεφάλαιο αναφέρεται στη βιοχημεία και φυσιολογία του σιδήρου, συμπεριλαμβανομένης της απορρόφησης, αποθήκευσης και ρύθμισης των επιπέδων του. Το τρίτο κεφάλαιο πραγματεύεται την ομοιόσταση του σιδήρου κατά την κύηση και τις σχετικές φυσιολογικές προσαρμογές. Ακόμη, επικεντρώνεται στους μηχανισμούς πλακουντιακής μεταφοράς του σιδήρου, ενώ τα συμπεράσματα συνοψίζουν τα ευρήματα, αναδεικνύουν τα υφιστάμενα κενά γνώσης και προτείνουν κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα.

Η εργασία φιλοδοξεί να αποτελέσει μια ολοκληρωμένη, επιστημονικά τεκμηριωμένη βιβλιογραφική επισκόπηση της μεταφοράς σιδήρου από τη μητέρα στο έμβρυο, αναδεικνύοντας τον κεντρικό ρόλο του πλακούντα, την πολυπλοκότητα των ρυθμιστικών μηχανισμών και τις σημαντικές κλινικές προεκτάσεις τους.

1. ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ: ΔΟΜΗ, ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

1.1. Εισαγωγή

Η αναπαραγωγή στον άνθρωπο αποτελεί μια εξαιρετικά σύνθετη διαδικασία που ξεκινά με τη σύλληψη και ολοκληρώνεται με την γέννηση ενός νέου ανθρώπινου οργανισμού. Κατά τη διάρκεια της κύησης, η ανάπτυξη του εμβρύου υποστηρίζεται από τον πλακούντα. Το όνομα πλακούντας οφείλεται στο σχήμα του, γιατί όταν αναπτυχθεί και πάρει την οριστική του μορφή, θυμίζει μια μικρή στρογγυλή πίτα (πλακοῦς) την οποία οι αρχαίοι Έλληνες πρόσφεραν ως θυσία στους θεούς.

Ο ρόλος του πλακούντα στην ανάπτυξη του εμβρύου είναι ζωτικός (Burton & Jauniaux, 2015):

- i. Μεταφέρει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά από τη μητέρα στο έμβρυο, και παραπροϊόντα του μεταβολισμού από το έμβρυο στη μητέρα.
- ii. Λειτουργεί σαν φραγμός για ορισμένους βλαπτικούς λοιμογόνους παράγοντες, φάρμακα ή άλλες επιβλαβείς ουσίες.
- iii. Επιτρέπει τη μεταφορά μητρικών αντισωμάτων εξασφαλίζοντας τη μερική παθητική ανοσία του εμβρύου.
- iv. Λειτουργεί ως ενδοκρινής αδένας δηλαδή παράγει και εκκρίνει ορμόνες που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του εμβρύου και την διατήρηση της κύησης.
- v. Συνθέτει ουσίες που χρησιμεύουν ως πηγή θρεπτικών ουσιών και ενέργειας για το έμβρυο ή ως πηγές για τη σύνθεση ορμονών.
- vi. Παρεμποδίζει την απόρριψη του εμβρύου από το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας

Στον ώριμο πλακούντα το αίμα της μητέρας και το αίμα του πλακούντα έρχονται κοντά ώστε να επιτευχθεί η μεταφορά αερίων και ουσιών. Ο πλακούντας αρχίζει να αναπτύσσεται με την εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο και αποτελείται από δύο μοίρες, μια εμβρυϊκή που προέρχεται από το λαχνωτό χόριο, και μία μητρική που προέρχεται από τον βασικό φθαρτό. Στη συνέχεια περιγράφεται η ανάπτυξη αυτών των δύο μοιρών του πλακούντα.

1.2. Από το σχηματισμό του ζυγώτη έως την εμφύτευση- Η αρχή της ανάπτυξης του πλακούντα.

1.2.1. Γονιμοποίηση και σχηματισμός του ζυγώτη, του μοριδίου και της βλαστοκύστης

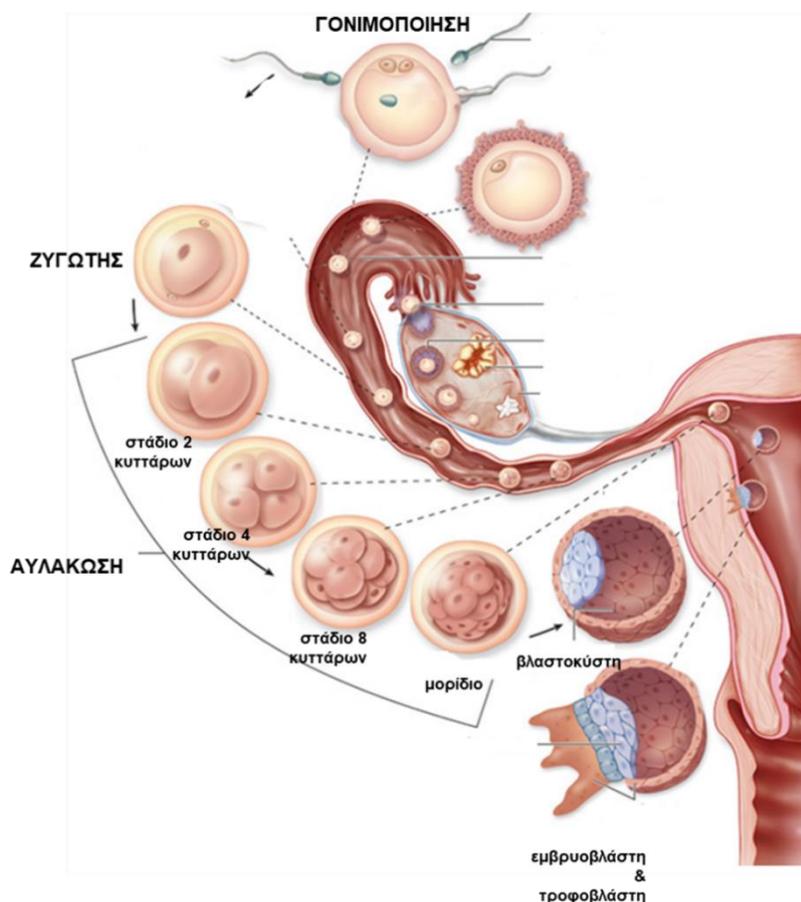
Η δημιουργία ενός ανθρώπινου οργανισμού προκύπτει από τη γονιμοποίηση του ωοκυττάρου (δηλαδή του γαμέτη του θήλεος), από το σπερματοζωάριο (δηλαδή το γαμέτη του άρρενος) και το σχηματισμό του ζυγώτη (Εικόνα 1). Από το ζυγώτη θα σχηματισθεί το έμβρυο, οι εξωεμβρυϊκοί υμένες (το άμνιο, το χόριο, η αλλαντοΐδα και το ομφαλικό κυστίδιο) οι οποίοι υποστηρίζουν την ανάπτυξη του εμβρύου, ο ομφάλιος λώρος και η εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα (Moore, et al, 2019)



Εικόνα 1. Η διαδικασία εισαγωγής των σπερματοζωαρίων στη μήτρα, όπου χιλιάδες σπερματοζωάρια ταξιδεύουν προς τους ωαγωγούς (σάλπιγγες), αναζητώντας το ωάριο για γονιμοποίηση, το πρώτο βήμα για τη δημιουργία μιας νέας ζωής.

Η γονιμοποίηση λαμβάνει χώρα στη λήκυθο, το ευρύτερο τμήμα του ωαγωγού που εντοπίζεται πλησίον της ωοθήκης (Εικόνα 2). Περίπου εντός των 24 ωρών μετά το σχηματισμό του, ο ζυγώτης αρχίζει να διαιρείται μιτωτικά. Οι διαιρέσεις αυτές που είναι γνωστές ως αυλάκωση, δεν συνοδεύονται από κυτταρική αύξηση με αποτέλεσμα ο ευμεγέθης ζυγώτης να διαιρείται σε μικρότερα

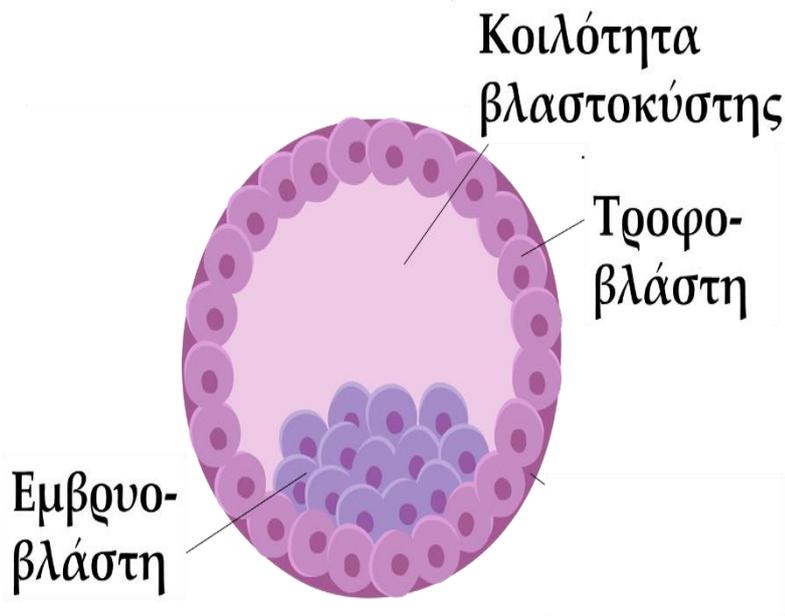
θυγατρικά κύτταρα που καλούνται βλαστομερίδια. Η αυλάκωση λαμβάνει χώρα στον ωαγωγό καθώς ο ζυγώτης κατευθύνεται προς τη μήτρα. Την τρίτη περίπου ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, τα βλαστομερίδια συνδέονται στενά μεταξύ τους και σχηματίζουν το μορίδιο, το οποίο μεταφέρεται στη μήτρα (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Ο ζυγώτης σχηματίζεται από τη γονιμοποίηση του ωοκυττάρου από το σπερματοζώαριο και μέσω της αυλάκωσης διαιρείται σε δύο, τέσσερα, οκτώ κ.ο.κ μικρότερα κύτταρα, τα οποία ονομάζονται βλαστομερίδια. Την τρίτη ημέρα σχηματίζεται το μορίδιο το οποίο μεταφέρεται στη μήτρα. Το μορίδιο μεταμορφώνεται στη βλαστοκύστη η οποία αποτελείται από την εμβρυοβλάστη και την τροφοβλάστη. Στο τέλος της πρώτης εβδομάδας η βλαστοκύστη προσκολλάται στο ενδομήτριο και αρχίζει η εμφύτευση.

Την τέταρτη περίπου ημέρα, στο εσωτερικό του μοριδίου σχηματίζεται μια κοιλότητα, καθώς υγρό από τη μήτρα συγκεντρώνεται μεταξύ των κεντρικών βλαστομεριδίων (Εικόνα 2). Με το σχηματισμό αυτής της κοιλότητας το μορίδιο καλείται βλαστοκύστη, ενώ η νέα κοιλότητα καλείται κοιλότητα της βλαστοκύστης.

Τα κύτταρα της βλαστοκύστης οργανώνονται σε δύο μέρη: η ομάδα των κεντρικά τοποθετημένων βλαστομεριδίων από τα οποία θα προέρθει το έμβρυο ονομάζεται εμβρυοβλάστη, ενώ η ομάδα των κυττάρων που σχηματίζουν το τοίχωμα της βλαστοκύστης και από τα οποία θα προέλθει η εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα ονομάζεται τροφοβλάστη (Εικόνα 2, Εικόνα 3).



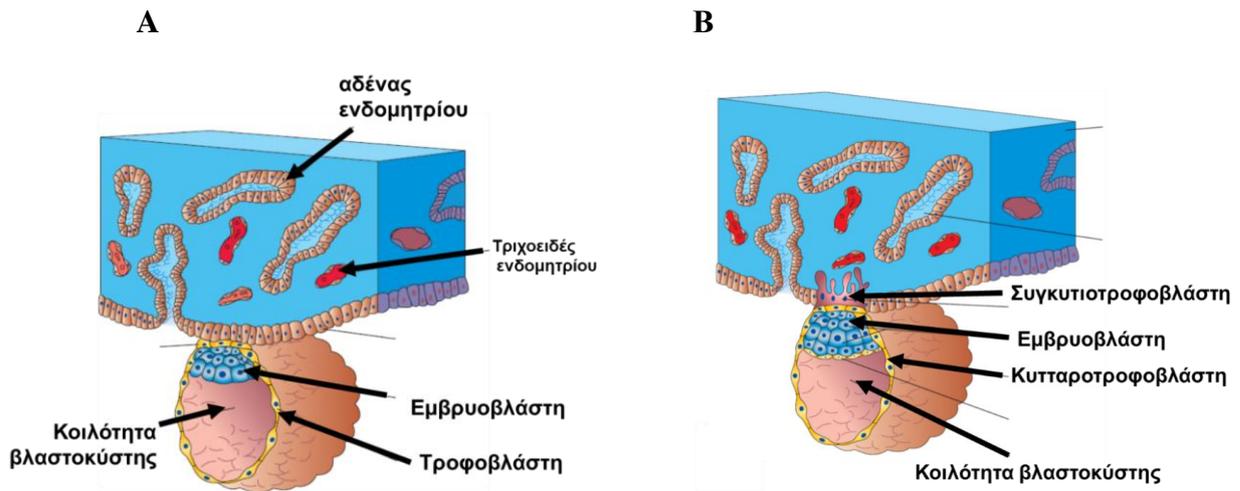
2

Εικόνα 3. Η βλαστοκύστη σχηματίζεται περίπου τέσσερις ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, όταν στο εσωτερικό του μοριδίου σχηματίζεται μια κοιλότητα που περιέχει υγρό. Τα κύτταρα της βλαστοκύστης οργανώνονται σε δύο μέρη την εμβρυοβλάστη και την τροφοβλάστη. Από την εμβρυοβλάστη θα σχηματισθεί το έμβρυο ενώ από την τροφοβλάστη η εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα.

1.2.2. Εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο

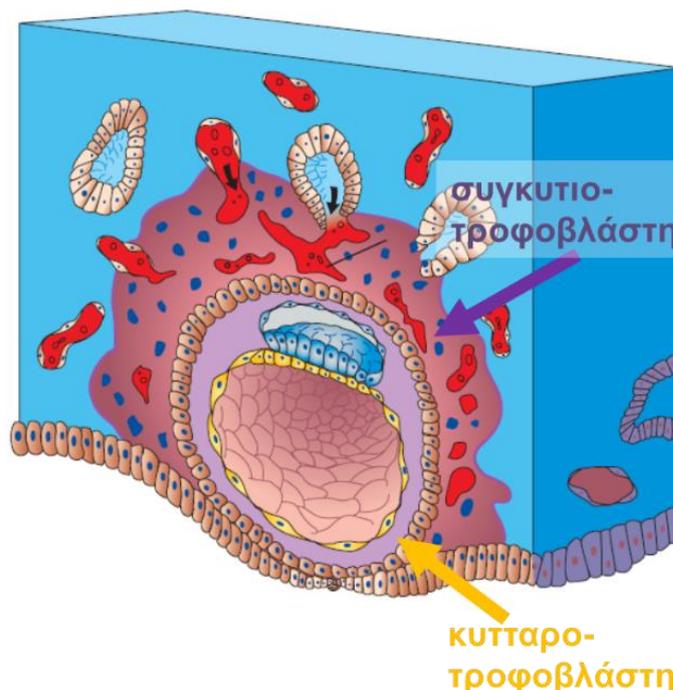
Στο στάδιο της βλαστοκύστης αρχίζει η εμφύτευση στο ενδομήτριο, δηλαδή στον εσωτερικό χιτώνα της μήτρας. Κατά την πέμπτη περίπου ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, η διαφανής ζώνη (το γλυκοπρωτεϊνικό κάλυμμα που περιβάλλει την βλαστοκύστη) εκφυλίζεται γεγονός που επιτρέπει την αλληλεπίδραση της βλαστοκύστης με το ενδομήτριο (Moore, et al, 2019). Έτσι, την έκτη ημέρα η βλαστοκύστη προσκολλάται στο επιθήλιο του ενδομητρίου, συνήθως με την πλευρά του εμβρυϊκού πόλου (Εικόνα 4A). Την έβδομη ημέρα, η επαφή με το ενδομήτριο επάγει τον πολλαπλασιασμό της τροφοβλάστης στο εμβρυϊκό πόλο. Μερικά από αυτά τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα χάνουν τις κυτταρικές μεμβράνες τους και συγχωνεύονται για να σχηματίσουν τη συγκυτιοτροφοβλάστη (Εικόνα 4B). Αντίθετα, τα κύτταρα που οριοθετούν το τοίχωμα της βλαστοκύστης διατηρούν τις κυτταρικές μεμβράνες τους. Τα κύτταρα αυτά καλούνται κυτταροτροφοβλάστες (Εικόνα 4B). Η κυτταροτροφοβλάστη που είναι μιτωτικώς ενεργή σχηματίζει νέα κύτταρα που μεταναστεύουν στην συγκυτιοτροφοβλάστη. Έτσι, ο όγκος της

συγκυτιοτροφοβλάστη αυξάνει συνεχώς καθώς ενσωματώνονται σε αυτή κύτταρα τα οποία αποσπώνται από την πολλαπλασιαζόμενη κυτταροτροφοβλάστη.



Εικόνα 4. Εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο. (Α) Την έκτη περίπου ημέρα η βλαστοκύστη προσκολλάται στο επιθήλιο του ενδομητρίου, συνήθως με την πλευρά του εμβρυϊκού πόλου. (Β) Την έβδομη ημέρα, η τροφοβλάστη αρχίζει να διαφοροποιείται σε κυτταροτροφοβλάστη και συγκυτιοτροφοβλάστη η οποία αρχίζει να εισχωρεί στο ενδομήτριο.

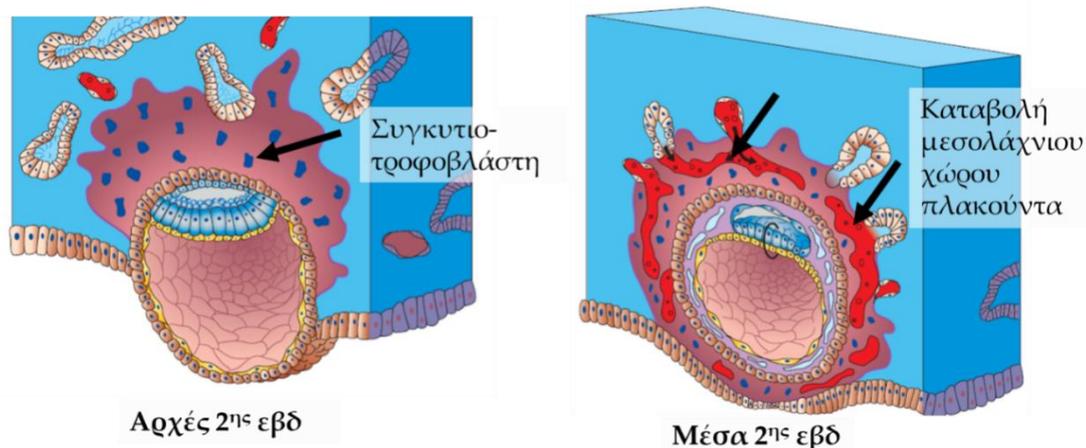
Η εμφύτευση προχωρά και περίπου τη δέκατη ημέρα ολοκληρωμένη η βλαστοκύστη εμβυθίζεται κάτω από το επιθήλιο του ενδομητρίου. Όταν ολοκληρώνεται η εμφύτευση, η κυτταροτροφοβλάστη αποτελεί την εσωτερική στιβάδα (αποτελείται από μια σειρά μονοπύρηνων κυττάρων) και η συγκυτιοτροφοβλάστη που προκύπτει από την πολλαπλασιαζόμενη κυτταροτροφοβλάστη, είναι η περιφερειακή στιβάδα (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Την δέκατη ημέρα, ολοκληρώνεται η εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο. Η κυτταροτροφοβλάστη αποτελεί την εσωτερική στιβάδα (αποτελείται από μια σειρά μονοπύρηνων κυττάρων) και η συγκυτιοτροφοβλάστη που προκύπτει από την πολλαπλασιαζόμενη κυτταροτροφοβλάστη, είναι η περιφερειακή στιβάδα.

1.2.3. Διάπλαση του μεσολάχιου χώρου του πλακούντα

Καθώς ολοκληρώνεται η εμφύτευση, στο εσωτερικό της συγκυτιοτροφοβλάστης σχηματίζεται ένα δίκτυο κοιλοτήτων που περιέχει κυρίως συστατικά των επιθηλιακών κυττάρων του καλυπτικού επιθήλιου του ενδομητρίου, των στρωματικών φθαρτικών κυττάρων και των αδένων του ενδομητρίου. Τα συστατικά από το δίκτυο κοιλοτήτων που θεωρείται η καταβολή του μεσολάχιου χώρου του πλακούντα, μεταφέρονται στο πρώιμο έμβρυο και υποστηρίζουν την ανάπτυξή του (ισοτροφική διατροφή) (Huppertz, 2020). Σε επακόλουθα στάδια της ανάπτυξης, ο μεσολάχιος χώρος πληρούται με αίμα της μητέρας, το οποίο περιλούει τις χοριακές λάχνες του πλακούντα που περιέχουν αγγεία με αίμα του εμβρύου, και αρχίζει η ανταλλαγή αερίων και ουσιών μεταξύ του αίματος της μητέρας και του αίματος του εμβρύου (αιμοτροφική διατροφή) (Huppertz, 2020).

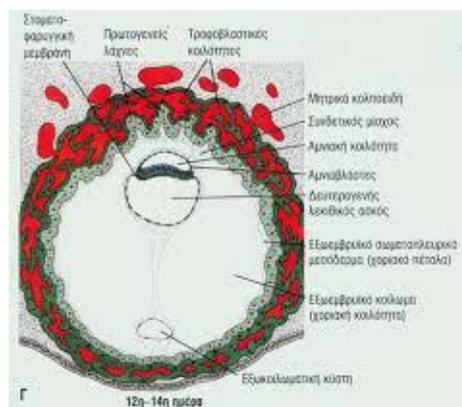


Εικόνα 6. Η καταβολή του μεσολάχιου χώρου του πλακούντα εμφανίζεται τη δεύτερη εβδομάδα στο εσωτερικό της συγκυτιοτροφοβλάστης.

1.2.4. Το χόριο, ο σχηματισμός των χοριακών λαχνών και η διάπλαση της εμβρυϊκής μοίρας του πλακούντα

Όταν ολοκληρωθεί η εμφύτευση, το τοίχωμα του κνήματος αποτελείται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη, την κυτταροτροφοβλάστη και το εξωεμβρυϊκό σωματικό μεσόδερμα. Οι τρεις αυτές στιβάδες καλούνται χόριο (Moore et al, 2019). Στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας στο χόριο σχηματίζονται οι πρωτογενείς χοριακές λάχνες, όταν κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης πολλαπλασιάζονται τοπικά και σχηματίζουν προσεκβολές στην συγκυτιοτροφοβλάστη (Εικόνα 7). Την τρίτη εβδομάδα οι πρωτογενείς χοριακές λάχνες μετατρέπονται σε δευτερογενείς καθώς στο εσωτερικό τους εμφανίζεται ένας πυρήνας μεσεγχυματικού ιστού (Εικόνα 7). Έπειτα, στο εσωτερικό των δευτερογενών χοριακών λαχνών μεσεγχυματικά κύτταρα θα διαφοροποιηθούν σε τριχοειδή αγγεία τα οποία θα περιέχουν αίμα του εμβρύου και οι λάχνες μετατρέπονται σε τριτογενείς χοριακές λάχνες (Εικόνα 7)..

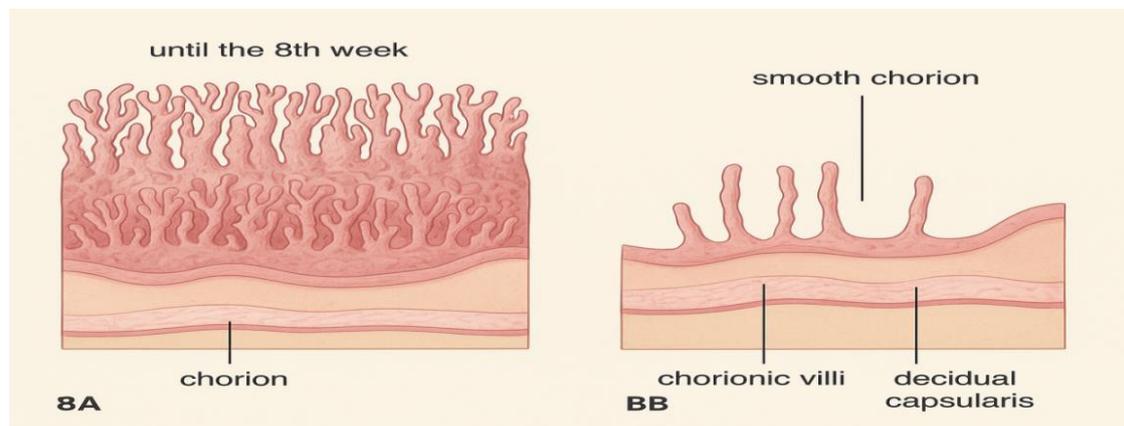
Εν τω μεταξύ, έχει σχηματισθεί η αρχέγονη καρδιά που έχει συνενωθεί με αγγεία που σχηματίστηκαν στο σώμα του εμβρύου και σε εξωεμβρυϊκές δομές (Εικόνα 7). Στο ομφαλικό κυστίδιο έχουν αρχίσει να σχηματίζονται κύτταρα του αίματος του εμβρύου. Στο τέλος της τρίτης εβδομάδας ή τις αρχές της τέταρτης η αρχέγονη καρδιά του εμβρύου αρχίζει να χτυπά και το αίμα να κυκλοφορεί στο αρχέγονο καρδιαγγειακό σύστημα.



Εικόνα 7. Τα στάδια σχηματισμού των χοριακών λαχνών του πλακούντα. Οι πρωτογενείς χοριακές λάχνες εμφανίζονται την δεύτερη εβδομάδα και μετατρέπονται σε δευτερογενείς και τριτογενείς λάχνες κατά την τρίτη εβδομάδα.

Μέχρι και την όγδοη εβδομάδα οι χοριακές λάχνες καλύπτουν ολόκληρη την επιφάνεια του χορίου (Εικόνα 8Α). Μετά την όγδοη εβδομάδα οι χοριακές λάχνες συμπιέζονται, μειώνεται η αιμάτωσή τους και εκφυλίζονται προς την πλευρά του θυλακοειδούς φθαρτού (είναι το τμήμα του φθαρτού, - δηλαδή του κυοφόρου

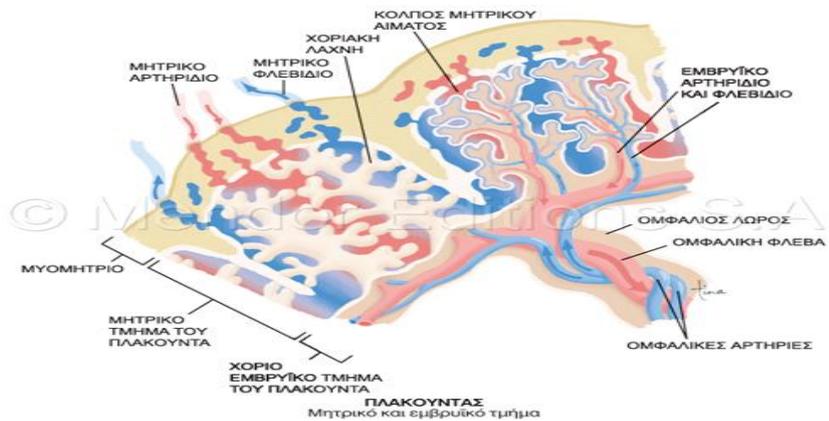
ενδομητρίου - που καλύπτει το κύημα). Σε αυτή την πλευρά σχηματίζεται ένα σχετικά ανάγγειο τμήμα το οποίο ονομάζεται λείο χόριο (Εικόνα 8B). Αντίθετα, οι χοριακές λάχνες πολλαπλασιάζονται και επιμηκύνονται προς την πλευρά του βασικού φθαρτού (είναι το τμήμα του βασικού φθαρτού) (Εικόνα 8B). Αυτό το τμήμα του χορίου ονομάζεται λαχνωτό χόριο, και αποτελεί το τμήμα του χορίου από το οποίο προέρχεται η εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα (Εικόνα 9)



Εικόνα 8. Χοριακός σάκος ανθρώπινου εμβρύου 21 ημερών και 8 εβδομάδων. Α. Χοριακός σάκος ανθρώπινου εμβρύου 21 ημερών. Ολόκληρος ο σάκος καλύπτεται από χοριακές λάχνες ομοιόμορφα. Β. Χοριακός σάκος ανθρώπινου εμβρύου 8 εβδομάδων. Καθώς το έμβρυο αρχίζει να μεγαλώνει, οι λάχνες στην πλευρά που εφάπτεται με το φθαρτό(decidual capsularis) εκφυλίζεται, δημιουργώντας το λείο χόριο(smooth chorion). Οι λάχνες στην αντίθετη πλευρά, που συνδέονται με το βασικό φθαρτό, παραμένουν και σχηματίζουν το λαχνωτό χόριο. Το λαχνωτό χόριο αποτελεί την εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα..

1.2.5. Ο Φθαρτός και η φθαρτοποίηση του ενδομητρίου

Φθαρτός ονομάζεται το κυοφόρο ενδομήτριο (Mori et al, 2016, Okada et al, 2018). Από μακροσκοπική άποψη στο φθαρτό διακρίνονται τρεις περιοχές, ο βασικός, ο θυλακοειδής και ο τοιχωματικός φθαρτός. Ο βασικός φθαρτός είναι το τμήμα του ενδομητρίου που εντοπίζεται κάτω από τη θέση εμφύτευσης και σχηματίζει τη μητρική μοίρα του πλακούντα (Εικόνα 9). Ο θυλακοειδής φθαρτός, είναι το τμήμα του ενδομητρίου που επικαλύπτει το κύημα, ενώ ο τοιχωματικός φθαρτός είναι οι υπόλοιπες περιοχές του κυοφόρου ενδομητρίου (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Ο πλακούντας είναι ένα εμβρυομητρικό όργανο που αποτελείται από δύο μέρη, μια εμβρυική που προέρχεται από το λαχνωτό χόριο και μια μητρική που προέρχεται από το βασικό φθαρτό.

Από μικροσκοπική άποψη ο φθαρτός χαρακτηρίζεται από κυτταρικές και ιστικές αλλαγές σε σχέση με το μη-κυοφόρο ενδομήτριο. Αυτές οι αλλαγές είναι γνωστές στο σύνολό τους ως φθαρτική αντίδραση ή φθαρτοποίηση. Η φθαρτοποίηση του ενδομητρίου είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που σχετίζεται με μεταβολές των αγγείων, των αδενίων, των ινοβλαστών, των ανοσοκυττάρων και της οργάνωσης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η φθαρτοποίηση, είναι απαραίτητη για τη συντονισμένη ρύθμιση της εισβολής της τροφοβλάστης στο ενδομήτριο και του σχηματισμού του πλακούντα, παρέχει στο αναπτυσσόμενο έμβryo θρεπτική υποστήριξη και παίζει ουσιαστικό ρόλο στην προστασία του εμβρύου από την απόρριψη από το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας. Η φθαρτοποίηση ελέγχεται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις κυτοκινών, μορίων προσκόλλησης και ορμονών. Η ορμόνη προγεστερόνη που εκλύεται αρχικά από το ωχρό σώμα της ωοθήκης (και αργότερα από τον πλακούντα) είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της φθαρτοποίησης. Οι αλλαγές που παρατηρούνται στο φθαρτό σε σχέση με το μη-κυοφόρο ενδομήτριο είναι γενικά οι ακόλουθες:

- i. Τα ινοβλαστικά κύτταρα του φθαρτού αλλάζουν μορφή που χαρακτηρίζεται από διόγκωση κυτταροπλάσματος λόγω συσσώρευσης γλυκογόνου και λιπιδίων
- ii. Αυξάνεται ο αριθμός των αγγείων στο στρώμα
- iii. Ο αριθμός των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος μεταβάλλεται

Ο φθαρτός περιέχει ποικίλες ιστικές δομές όπως αδένες, στρώμα, αγγεία, και κύτταρα όπως επιθηλιακά κύτταρα αδενίων, ινοβλαστικά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα αγγείων και κύτταρα ανοσοποιητικού συστήματος

Τα επιθηλιακά κύτταρα των αδένων του φθαρτού παρουσιάζουν συσσώρευση γλυκογόνου με αποτέλεσμα να διευρύνεται ο αυλός των αδένων και ο αυλός τους να αποκτά ελικοειδή διαμόρφωση. Κάποιοι αδένες (και το επιφανειακό επιθήλιο) παρουσιάζουν διάβρωση λόγω διήθησης αρχικά από τη συγκυτιοτροφοβλάστη και κατόπιν από την εξωλαχνική τροφοβλάστη (θα αναλυθεί στη συνέχεια). Στη διάβρωση αυτών των αδένων του φθαρτού και στην απελευθέρωση των εκκρίσεων από τα επιθηλιακά κύτταρα στηρίζεται η αρχική ιστοτροφική διατροφή του εμβρύου κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης. Οι εκκρίσεις είναι πλούσιες σε υδατάνθρακες και λιπίδια, περιέχουν ισχυρούς μιτογόνους αυξητικούς παράγοντες, και απελευθερώνονται στον μεσολάχινο χώρο του πλακούντα κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της κύησης. Στον αναπτυσσόμενο πλακούντα κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της κύησης, επικρατεί χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου και αυτό μπορεί να ευνοήσει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων της λαχνικής κυτταροτροφοβλάστης που θα εξελιχθούν μαζί με κυτταροτροφοβλάστες του κυτταροτροφοβλαστικού ελύτρου σε εξωλαχνικές τροφοβλάστες που θα διηθήσουν το φθαρτό.

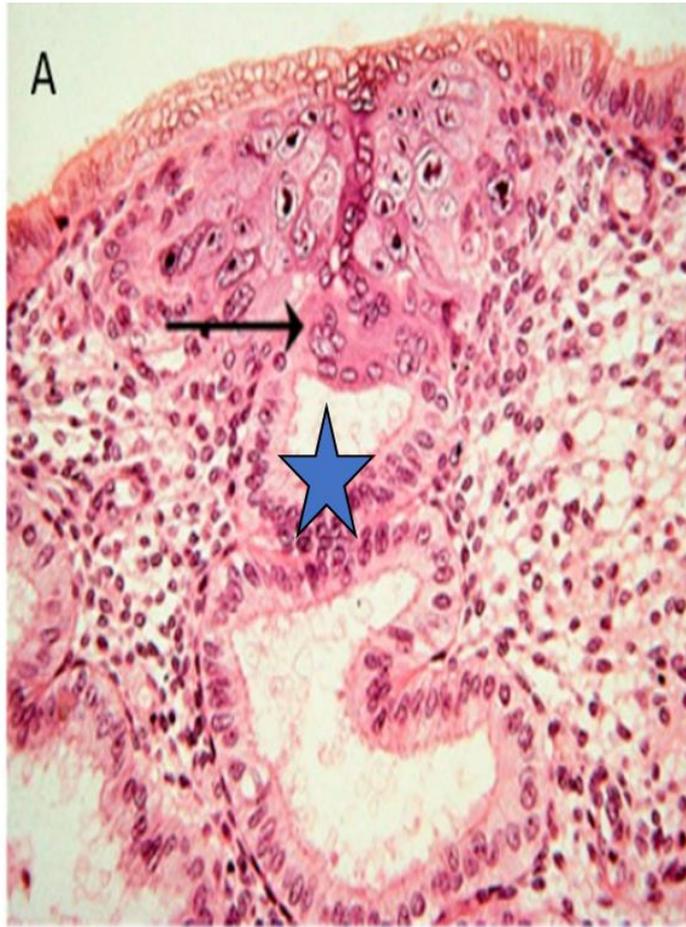
Τα ινοβλαστικά κύτταρα του φθαρτού αλλάζουν μορφή που χαρακτηρίζεται από διόγκωση κυτταροπλάσματος λόγω συσσώρευσης γλυκογόνου και λιπιδίων και καλούνται φθαρτικά κύτταρα. Μεταξύ των εκκρινόμενων προϊόντων των στρωματικών κυττάρων του φθαρτού περιλαμβάνονται οι πρωτεϊνικές ορμόνες PRL (προλακτίνη) και IGFBP-1 (insulin growth factor basic protein-1), που θεωρείται ότι συνεισφέρουν στην φθαρτοποίηση του ενδομητρίου και στη διαδικασία εισβολής των τροφοβλαστικών πληθυσμών στο φθαρτό.

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του φθαρτού (π.χ. λεμφοκύτταρα, μακροφάγα) είναι υπεύθυνα: i) για την άμυνα του οργανισμού της μητέρας έναντι παθογόνων και ii) σε συνεργασία με τα υπόλοιπα κύτταρα του φθαρτού δημιουργούν ανοσοανεκτικό περιβάλλον ώστε το έμβρυο που είναι ημι-αλλομόσχευμα (περιέχει και μητρικά και πατρικά χρωμοσώματα) να αποφύγει την απόρριψη από το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας.

Τα αγγεία του φθαρτού υφίστανται διείσδυση από τις εξωλαχνικές τροφοβλάστες. Η διείσδυση παρατηρείται αρχικά στις φλέβες και στα λεμφικά αγγεία, και ακολούθως περίπου στα μέσα του πρώτου τριμήνου στις ελικοειδείς αρτηρίες στις οποίες παρατηρείται σημαντική αναδόμηση των τοιχωμάτων τους. Η διαδικασία αυτή που θα περιγραφεί στη συνέχεια έχει ως αποτέλεσμα η διάμετρος των ελικοειδών αρτηριών να παραμένει σταθερή, χωρίς σημαντικές αυξομειώσεις, και να δημιουργείται σταθερή ροή του αρτηριακού μητρικού αίματος προς το έμβρυο, γεγονός απαραίτητο για την ομαλή έκβαση της κύησης.

1.3. Μηχανισμοί ανάπτυξης του πλακούντα

Η εμβρυική μοίρα του πλακούντα είναι μια έντονα διηθητική δομή που διηθεί τη μήτρα και τα αγγεία της για να δημιουργήσει μια επιφάνεια ανταλλαγής αερίων και ουσιών μεταξύ του αίματος της μητέρας και του εμβρύου. Με την έναρξη της εμφύτευσης της βλαστοκύστης η συγκυτιοτροφοβλάστη διηθεί το καλυπτικό επιθήλιο και τους αδένες του ενδομητρίου (Huppertz, B, 2020).

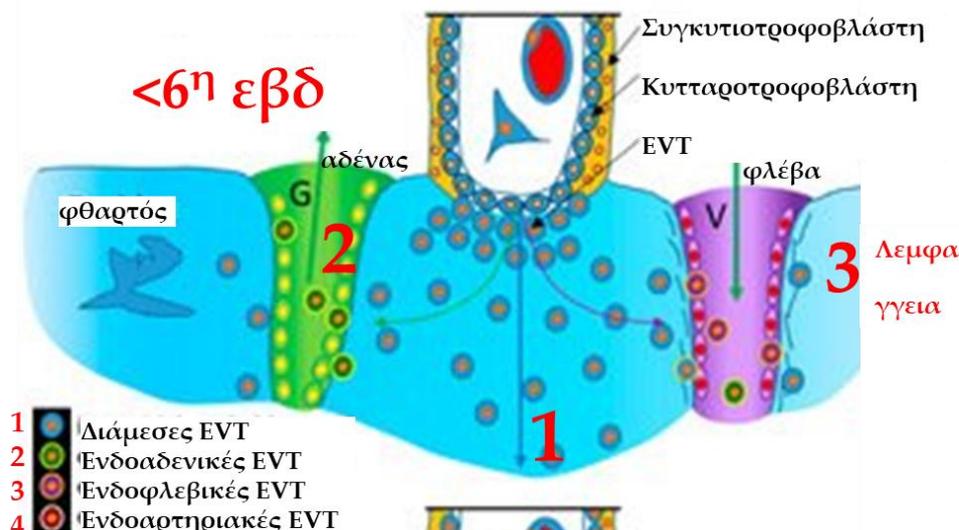


Εικόνα 10. Η εμβρυική μοίρα του πλακούντα. Η συγκυτιοτροφοβλάστη (βέλος) φαίνεται να διηθεί έναν αδένά του ενδομητρίου (αστερίσκος). Τα συστατικά των επιθηλιακών κυττάρων των αδένων μεταφέρονται στο έμβryo για τη θρέψη του στα πρώτα στάδια της κύησης.

Στη συνέχεια αναλαμβάνει σταδιακά τη διείσδυση στο φθαρτό ο πληθυσμός της εξωλαχνικής τροφοβλάστης (extravillous trophoblasts-EVT) δηλαδή κυττάρων που προέρχονται από τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση κυτταροτροφοβλαστικών κύτταρων i) των τριτογενών χοριακών λαχνών αγκυροβολίας ή ii) του κυτταροτροφοβλαστικού ελύτρου. Τα κύτταρα EVT διεισδύουν αρχικά στο διάμεσο ιστό και κατόπιν στους αδένες του ενδομητρίου. Ακολούθως, διεισδύουν κατά σειρά στις φλέβες και στα λεμφικά αγγεία της μήτρας και κατόπιν περί τα μέσα του πρώτου τριμήνου, στις ελικοειδείς αρτηρίες (Huppertz, B, 2020).

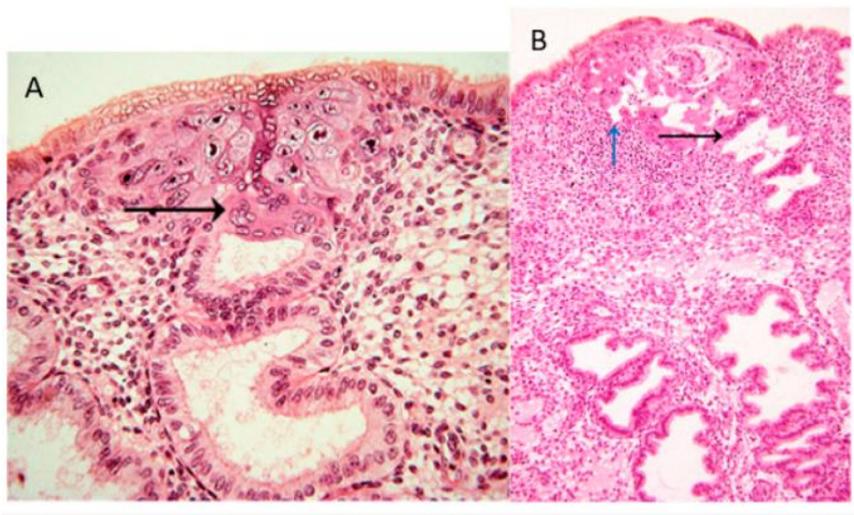
Η διείσδυση των EVT κυττάρων στους αδένες του κυοφόρου ενδομητρίου οδηγεί στη διάνοιξη των αυλών των αδένων προς τον αναπτυσσόμενο μεσολάχιο χώρο του

πλακούντα. Οι αδένες παρέχουν εκκρίσεις πλούσιες σε υδατάνθρακες και λιπίδια στον μεσολάχιο χώρο, οι οποίες μεταφέρονται στη συνέχεια προς το έμβρυο μέσω των λαχνών καθιστώντας δυνατή την αποκαλούμενη ιστοτροφική διατροφή του εμβρύου κατά τα αρχικά στάδια της ανάπτυξης (πρώτο τρίμηνο). Παράλληλα, τα υπόλοιπα προϊόντα έκκρισης ή και άλλα υγρά από το μεσολάχιο χώρο, απομακρύνονται μέσω των φλεβών του φθαρτού οι οποίες έχουν διηθηθεί από τα EVT κύτταρα και έχουν συνδεθεί με το μεσολάχιο χώρο του πλακούντα (Εικόνα 11) (Huppertz, B, 2020).



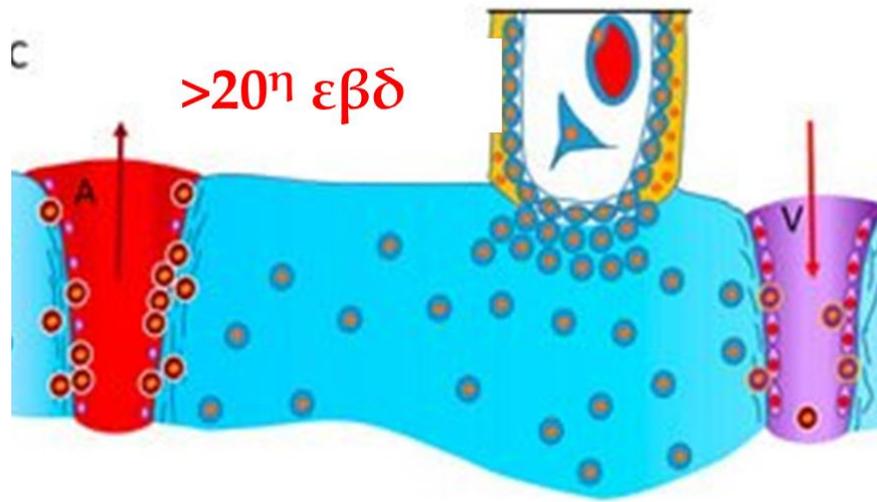
Εικόνα 11. Η διείσδυση των EVT κυττάρων στους αδένες του κυοφόρου ενδομητρίου. Τα EVT κύτταρα διεισδύουν αρχικά στο στρώμα του ενδομητρίου (1) και στη συνέχεια διεισδύουν και διανοίγουν τους αδένες (2) και τις φλέβες (3) προς το μεσολάχιο χώρο. Με τη διείσδυση των ενδοαδενικών EVT στους αδένες, ρέουν θρεπτικές ουσίες από την αποδόμηση των επιθηλιακών κυττάρων και των εκκρίσεων των αδένων (γάλακτος της μήτρας) στο μεσολάχιο χώρο και στη συνέχεια προς το έμβρυο. Με τη διείσδυση των ενδοφλεβικών EVT στις φλέβες, τα παραπροϊόντα και άλλα υγρά απομακρύνονται από το μεσολάχιο χώρο προς τις φλέβες της μήτρας.

Ο επόμενος στόχος των EVT κυττάρων, περί τα μέσα του πρώτου τριμήνου είναι οι ελικοειδείς αρτηρίες. Τα EVT κύτταρα όταν εισβάλλουν στις ελικοειδείς αρτηρίες της μήτρας i) μετασχηματίζουν τα τοιχώματά τους και ii) αποφράσσουν τον αυλό τους με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η ροή του μητρικού αρτηριακού αίματος στον πλακούντα. Σε αυτό το στάδιο, μόνο το πλάσμα του μητρικού αρτηριακού αίματος και πολύ μικρά σωματίδια μεγέθους αιμοπεταλίων μπορούν να διέλθουν μέσω των πομάτων που έχουν σχηματισθεί (Εικόνα 12) (Huppertz, 2020).



Εικόνα 12. Εισβολή των EVT κυττάρων στις ελικοειδείς αρτηρίες. Στα μέσα του α' τριμήνου, οι ενδοαρτηριακές EVT διεισδύουν στις ελικοειδείς αρτηρίες (4) και φράζουν τον αυλό τους με πώματα, με αποτέλεσμα μόνο το πλάσμα και πολύ μικρά σωματίδια (μεγέθους αιμοπεταλίων) να μπορούν να διέλθουν μέσω των πωμάτων στο μεσολάχνιο χώρο του πλακούντα. Επιπλέον, μετασχηματίζουν τα τοιχώματά τους, αντικαθιστώντας το μέσο χιτώνα και το ενδοθήλιο με EVT κύτταρα, ενώ εναποθέτουν άμορφη ουσία (ινιδοειδές). Το τοίχωμα της ελικοειδούς αρτηρίας σταδιακά γίνεται συμπαγές, οι αρτηρίες χάνουν την ελαστικότητά τους και η διάμετρος τους παραμένει σταθερή άνευ αυξομειώσεων από αγγειοδραστικούς παράγοντες.

Τα πώματα (είναι EVT κύτταρα στο εσωτερικό του αυλού των αρτηριών) στη συνέχεια διαλύονται επιτρέποντας την ροή μητρικού αρτηριακού αίματος και συνεπώς την αιμοτροφική διατροφή του εμβρύου η οποία αρχίζει από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Παράλληλα, τα EVT κύτταρα προκαλούν αναδόμηση του τοιχώματος των ελικοειδών αρτηριών, με αποτέλεσμα η διάμετρος τους να παραμένει αρκετά σταθερή και να δημιουργείται σταθερή ροή του αρτηριακού μητρικού αίματος προς το έμβρυο που είναι απαραίτητη για την ομαλή κύηση (Εικόνα 13) (Huppertz, 2020).



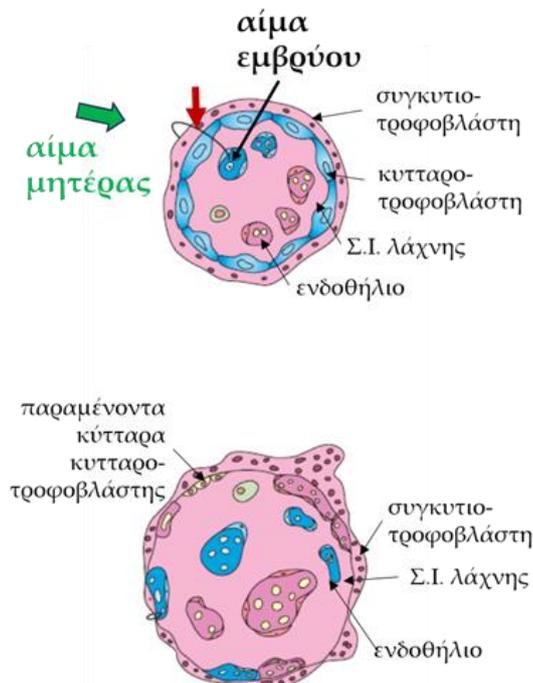
Εικόνα 13. Στα μέσα του β' τριμήνου, τα αρτηριακά πώματα αποσυντίθενται σταδιακά και εγκαθιδρύεται η ροή του μητρικού αρτηριακού αίματος στο μεσολάχινο χώρο.

1.4. Η πλακουντική μεμβράνη και η πλακουντική κυκλοφορία

Η εμβρυϊκή κυκλοφορία και η μητρική κυκλοφορία του πλακούντα διαχωρίζονται με την πλακουντική μεμβράνη. Στις διακλαδιζόμενες χοριακές λάχνες του πλακούντα, το εμβρυϊκό αίμα έρχεται κοντά στο μητρικό αίμα (φυσιολογικά δεν αναμειγνύονται μεταξύ τους) και ανταλλάσσονται αέρια και ουσίες μέσω της πλακουντικής μεμβράνης που συνίσταται από το σύνολο των εξωεμβρυϊκών ιστών που παρεμβάλλονται μεταξύ του αίματος του εμβρύου και της μητέρας.

1.4.1. Η πλακουντική μεμβράνη

Η πλακουντική μεμβράνη είναι το σύνολο των εξωεμβρυϊκών ιστών διάμεσου των οποίων γίνεται η ανταλλαγή ουσιών και αερίων μεταξύ του αίματος της μητέρας και του εμβρύου. Ανάλογα με το στάδιο της κύησης, η πλακουντική μεμβράνη μεταβάλλεται (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Η πλακουντική μεμβράνη είναι το σύνολο των ιστών των εξωεμβρυϊκών ιστών διάμεσου των οποίων γίνεται η ανταλλαγή ουσιών και αερίων μεταξύ του αίματος της μητέρας και του εμβρύου, και μεταβάλλεται ανάλογα με το στάδιο της κύησης. Στην εικόνα φαίνεται η πλακουντική μεμβράνη μέχρι την εικοστή εβδομάδα και στην κάτω εικόνα μετά την εικοστή εβδομάδα.

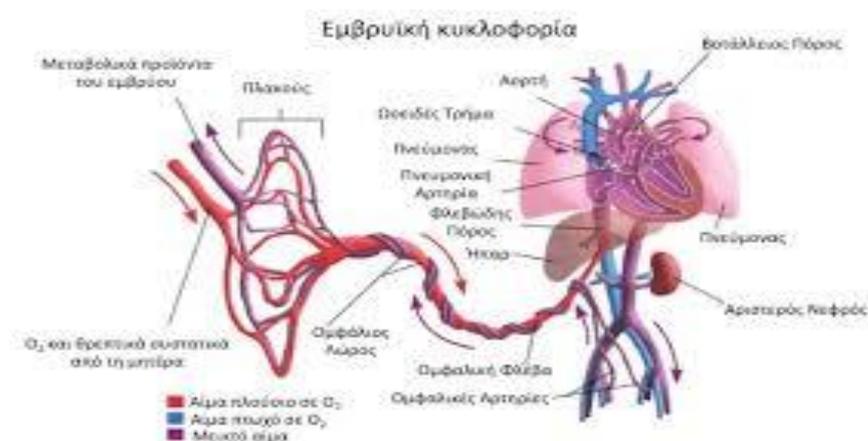
Έως την εικοστή εβδομάδα της κύησης αποτελείται από τέσσερις στιβάδες, τη συγκυτιοτροφοβλάστη, την κυτταροτροφοβλάστη, τον συνδετικό ιστό της λάχνης και το ενδοθήλιο των εμβρυϊκών τριχοειδών της λάχνης (Εικόνα 15). Μετά την εικοστή εβδομάδα, η κυτταροτροφοβλάστη λεπτύνεται με αποτέλεσμα να εξαφανίζεται σε πολλές περιοχές των λαχνών. Έτσι, η πλακουντική μεμβράνη αποτελείται στις περισσότερες περιοχές από τρεις στιβάδες, τη συγκυτιοτροφοβλάστη, το συνδετικό ιστό της λάχνης και το ενδοθήλιο των εμβρυϊκών τριχοειδών της λάχνης. Επιπλέον, σε κάποιες περιοχές η συγκυτιοτροφοβλάστη έρχεται σε άμεση επαφή με το ενδοθήλιο των εμβρυϊκών τριχοειδών, με αποτέλεσμα η πλακουντική μεμβράνη να αποτελείται από δύο στιβάδες, τη συγκυτιοτροφοβλάστη και το ενδοθήλιο εμβρυϊκών τριχοειδών (Εικόνα 14).

1.4.2. Η εμβρυϊκή κυκλοφορία του πλακούντα (εμβρυοπλακουντική)

Το πτωχό σε οξυγόνο αίμα του εμβρύου εγκαταλείπει το έμβρυο μέσω των δύο ομφαλικών αρτηριών του ομφάλιου λώρου. Οι ομφαλικές αρτηρίες, διαιρούνται στο σημείο πρόσφυσης του ομφάλιου λώρου με τον πλακούντα στις χοριακές αρτηρίες οι οποίες διακλαδίζονται στο χοριακό πέταλο του πλακούντα. Οι χοριακές αρτηρίες εισχωρούν στις χοριακές λάχνες στις οποίες σχηματίζουν ένα εκτεταμένο αρτηριο-τριχοειδο-φλεβικό σύστημα. Στα τοιχώματα των χοριακών λαχνών, το εμβρυϊκό αίμα έρχεται κοντά στο μητρικό αίμα και διενεργείται ανταλλαγή ουσιών και αερίων. Στη συνέχεια το πλούσιο σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά εμβρυϊκό αίμα, περνά στις χοριακές φλέβες του πλακούντα. Οι χοριακές φλέβες στη θέση πρόσφυσης του ομφάλιου λώρου στον πλακούντα συμβάλλουν στην ομφαλική φλέβα του ομφάλιου λώρου. Η ομφαλική φλέβα, επαναφέρει το πλούσιο σε οξυγόνο αίμα στο σώμα του εμβρύου (Εικόνα 15).

1.4.3. Η μητρική κυκλοφορία του πλακούντα (μητροπλακούντια)

Το πλούσιο σε οξυγόνο μητρικό αίμα εισέρχεται στο μεσολάχινο χώρο του πλακούντα μέσω των περίπου 80-100 ελικοειδών αρτηριών του βασικού φθαρτού του ενδομητρίου, δια μέσου χασμάτων του κυτταροτροφοβλαστικού ελύτρου. Στο μεσολάχινο χώρο, το μητρικό αίμα περιλούει τις λάχνες επιτρέποντας την ανταλλαγή ουσιών και αερίων με το εμβρυϊκό αίμα. Ο μεσολάχιος χώρος περιέχει περίπου 150 ml αίματος τα οποία ανανεώνονται 3-4 φορές ανά λεπτό. Το πτωχό σε οξυγόνο αίμα, εγκαταλείπει τον πλακούντα μέσω των φλεβών του ενδομητρίου και επιστρέφει στην μητρική κυκλοφορία (Εικόνα 15).



Εικόνα 15. Η εμβρυϊκή και η μητρική κυκλοφορία του πλακούντα.

1.5. Μηχανισμοί Μεταφοράς διαμέσου της Πλακουντικής Μembrάνης

Η μεγάλη επιφάνεια της πλακουντικής μεμβράνης, διευκολύνει τη μεταφορά ουσιών και αερίων μεταξύ εμβρυϊκού και μητρικού αίματος. Η επιφάνεια του πλακούντα είναι 5 τετραγωνικά μέτρα την εικοστή όγδοη εβδομάδα και 11 τετραγωνικά μέτρα κατά τον τοκετό.

Η μεταφορά γίνεται ως επί το πλείστον μέσω των ακόλουθων μηχανισμών:

- i. Απλή διάχυση (κλίση συγκέντρωσης, κίνηση από μεγαλύτερη προς μικρότερη συγκέντρωση πχ O₂-CO₂ μεταξύ αίματος-ιστών, άνευ κατανάλωσης ενέργειας) Η απλή διάχυση είναι η μεταφορά ενός αερίου ή μιας διαλυμένης ουσίας από περιοχές υψηλής πυκνότητας σε περιοχές χαμηλής πυκνότητας. Με αυτή τη μέθοδο το αίμα του εμβρύου προσλαμβάνει οξυγόνο από το αίμα της μητέρας και αποβάλλει διοξείδιο του άνθρακα. Είναι σημαντικό ότι δεν υπάρχει καμία ανάμειξη εμβρυϊκού και μητρικού αίματος λόγω της παρουσίας του πλακουντιακού φραγμού. Με το μηχανισμό της απλής διάχυσης μεταφέρονται επίσης ουσίες με μικρό μοριακό βάρος, όπως το νερό, οι περισσότεροι αλλά όχι όλοι οι ηλεκτρολύτες, αντισώματα και τα περισσότερα φάρμακα (Burton, & Fowden, 2015).

- ii. Υποβοηθούμενη διάχυση-κίνηση ιόντων πχ ιόντων νατρίου προς μικρότερη συγκέντρωση υποβοηθούμενη από πρωτεΐνες-μεταφορείς

Στην υποβοηθούμενη διάχυση όπου κυρίαρχο ρόλο έχει ένα ειδικό σύστημα μεταφοράς στη μεμβράνη των τροφοβλαστικών κυττάρων με τον οποίο ευνοούνται τα λιποδιαλυτά μόρια, επειδή πιθανώς διαλύονται στη μεμβράνη, και οι ουσίες που η μεταφορά τους ελέγχεται από κάποιο ορμονικό μηχανισμό, όπως για παράδειγμα η γλυκόζη που η μεταφορά της διευκολύνεται από την ινσουλίνη (Illsley, 2000).

- iii. Ενεργητική μεταφορά (κίνηση ιόντων αντίθετα από τη κλίση συγκέντρωσης πχ εξωκυττάρωση ιόντων ασβεστίου προς μεγαλύτερη συγκέντρωση μέσω αντλίας διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, κατανάλωση ενέργειας ATP)

Στην ενεργό μεταφορά όπου με αυτό το μηχανισμό μεταφέρονται αμινοξέα και υδατοδιαλυτές βιταμίνες γίνεται σε αντίθεση με τη διαφορά πυκνοτήτων, από περιοχές χαμηλής πυκνότητας σε περιοχές υψηλής πυκνότητας με την παρεμβολή ενός ενεργού συστήματος μεταφοράς στα κύτταρα της τροφοβλάστης. Η ενεργός μεταφορά μπορεί να διαπιστωθεί εύκολα, με την αντίχνευση στο έμβρυο υψηλών πυκνοτήτων διαφόρων ενώσεων, οι οποίες βρίσκονται στη μητέρα σε χαμηλές πυκνότητες (Cleal and Lewis, 2008).

- iv. Πινοκυττάρωση (ενδοκύττωση υλικού με εξωκυττάριο υγρό υπό μορφή κυστιδίων πχ τοίχωμα τριχοειδών)

Μέσω της πινοκύττωσης μεταφέρονται ενώσεις με μεγάλο μοριακό βάρος που δεν μπορούν να περάσουν τον πλακουντιακό φραγμό.

Με βάση την πινοκύττωση, η πρόσληψη και η μεταφορά των ουσιών αυτών γίνεται δια μέσου του κυτταροπλάσματος της τροφοβλάστης και του τοιχώματος των ενδολάχιων τριχοειδών, από τα οποία αποβάλλονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Με αυτό τον τρόπο λίπη, αντισώματα ή και ιοί μπορούν να περάσουν τον πλακούντα. Ιδιαίτερα, ο μηχανισμός αυτός παρεμβάλλεται στη μεταφορά ενεργών ανοσολογικών υλικών. Διαφυγή Τυχόν ρήξεις στη μεμβράνη του πλακούντα επιτρέπουν το πέρασμα ολόκληρων κυττάρων (Simister, 2003).

2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ: ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ, ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ

2.1. Εισαγωγή στη σημασία του σιδήρου

2.1.1. Βιολογική σημασία του σιδήρου

Ο σίδηρος αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού καθώς εμπλέκεται σε μια σειρά βασικών βιοχημικών διεργασιών, όπως για παράδειγμα η μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς, η μεταφορά των ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα, η σύνθεση και η επιδιόρθωση του DNA και ο μεταβολισμός ξενοβιοτικών ουσιών.

Η βιολογική δράση του σιδήρου είναι απόρροια της χημικής του ικανότητας, ως στοιχείο μετάπτωσης, να λειτουργεί ταυτόχρονα ως δέκτης και δότης ηλεκτρονίων, μεταβάλλοντας την οξειδοαναγωγική του κατάσταση κυρίως μεταξύ της δισθενούς (σιδηρούχος) και της τρισθενούς μορφής (σιδηρικός). Σπανιότερα, κάτω από ειδικές συνθήκες μπορεί να εμφανίζει επίσης τις οξειδωτικές βαθμίδες +4, +5 και +6, αλλά αυτές οι μορφές δεν έχουν βιολογική σημασία. Εν γένει, σε αερόβιες συνθήκες η βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου είναι περιορισμένη. Αυτό συμβαίνει διότι απαντάται κυρίως στην οξειδωμένη του μορφή (τρισθενή), στην οποία σε φυσιολογικές τιμές pH είναι ελάχιστα διαλυτός (Koleinietai., 2021).

Πίνακας 1. Σύντομη περίληψη για τις ιδιότητες και τη σημασία του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό.

Ιδιότητες	Πληροφορίες
Χημική Μορφή στον Οργανισμό	Fe ²⁺ (σιδηρούχος) και Fe ³⁺ (σιδηρικός)
Σημαντικές Πρωτεΐνες	Αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη, φερριτίνη (αποθήκευση σιδήρου), τρανσφερρίνη (μεταφορά σιδήρου)
Ρόλος στην Αιμοσφαιρίνη	Μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς
Ρόλος στη Μυοσφαιρίνη	Αποθήκευση και απελευθέρωση οξυγόνου στους μύες
Πηγές Σιδήρου στη Διατροφή	Κρέας, ψάρια, πουλερικά (αιμικός σίδηρος) Λαχανικά, όσπρια, δημητριακά (μη αιμικός σίδηρος)
Ημερήσια Συνιστώμενη Δόση	Ενήλικες άνδρες: ~8 mg, Γυναίκες: ~18 mg (ανάλογα με την ηλικία και την κατάσταση υγείας)
Απορρόφηση Σιδήρου	Αυξάνεται με βιταμίνη C, Μειώνεται από φωσφόρο, ασβέστιο, τανίνες
Έλλειψη Σιδήρου	Προκαλεί αναιμία, κόπωση, δυσκολία συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα
Υπερφόρτωση Σιδήρου	Επικίνδυνη κατάσταση, μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο ήπαρ, στην καρδιά και σε άλλα όργανα
Αποθήκευση Σιδήρου	Στους ιστούς, κυρίως στο ήπαρ, στο σπλήνα και στον μυελό των οστών
Κατανομή στον Οργανισμό	Στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αιμοσφαιρίνη), στο ήπαρ, το μυελό των οστών και το σπλήνα (αποθηκευμένος στη φερριτίνη), στους μύες (μυοσφαιρίνη), στο πλάσμα (στη μεταφορική πρωτεΐνη τρανσφερρίνη) ή σε άλλα ένζυμα και πρωτεΐνες

2.1.2. Πρωτεΐνες που περιέχουν σίδηρο: Αιμοπρωτεΐνες και πρωτεΐνες Fe-S

Η σημασία του σιδήρου για τον ανθρώπινο οργανισμό συνίσταται πρωτίστως στην παρουσία του στο ενεργό κέντρο πρωτεϊνών που καλούνται αιμοπρωτεΐνες. Οι αιμοπρωτεΐνες περιέχουν ένα μόριο αίμης, μιας οργανικής ένωσης που αποτελείται από ένα δακτύλιο πρωτοπορφυρίνης στον οποίο ενσωματώνεται ο σίδηρος. Ο σίδηρος στην αίμη δίνει στις αιμοπρωτεΐνες την ικανότητα να δεσμεύουν και να μεταφέρουν ή να αποθηκεύουν οξυγόνο ή να συμμετέχουν σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις (Abbaspour et al., 2014). Δύο σημαντικές αιμοπρωτεΐνες είναι η αιμοσφαιρίνη και η μυοσφαιρίνη, οι οποίες δεσμεύουν οξυγόνο. Η αιμοσφαιρίνη, εντοπίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και μεταφέρει οξυγόνο στο αίμα (Ahmedetal., 2020). Το άτομο του σιδήρου στο μόριο της αίμης δεσμεύει μόρια οξυγόνου όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια διέρχονται από τους πνεύμονες, τα οποία απελευθερώνει όταν αυτά φτάνουν στους ιστούς, όπου η συγκέντρωση του οξυγόνου είναι χαμηλότερη (Abbaspouretal., 2014). Η μυοσφαιρίνη αποτελεί ενδοκυτταρική πρωτεΐνη των σκελετικών και καρδιακών μυϊκών κυττάρων, με υψηλή συγγένεια για το οξυγόνο. Λειτουργεί ως αποθήκη και φορέας οξυγόνου, διευκολύνοντας τη διάχυσή του προς τα μιτοχόνδρια, όπου χρησιμοποιείται για την παραγωγή ATP, ιδίως κατά τη διάρκεια της μυϊκής σύσπαση. Τα κυτοχρώματα, άλλη μια κατηγορία πρωτεϊνών που περιέχουν την προσθετική ομάδα της αίμης, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων για την παραγωγή ενέργειας. Επιπλέον, μια οικογένεια κυτοχρωμάτων (οικογένεια P450 κυτοχρωμάτων) παίζει σημαντικό ρόλο στην αποτοξίνωση του οργανισμού (μεταβολίζει φάρμακα ή περιβαλλοντικές τοξίνες) καθώς επίσης μεταβολίζει ορμόνες και λιπίδια. Το ένζυμο καταλάση, μια σημαντική υπεροξειδάση, αποτελεί επίσης ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αιμοπρωτεΐνης. Η καταλάση που απαντάται στα υπεροξυσωμάτια, διασπά το υπεροξείδιο του υδρογόνου προστατεύοντας τα κύτταρα από τις καταστροφικές συνέπειες που θα είχε η συσσώρευσή του, και η επακόλουθη δημιουργία δραστικών ελεύθερων ριζών (Ahmedetal., 2020).

Σημαντικές ποσότητες σιδήρου, απαντώνται επίσης και σε μεταλλοπρωτεΐνες που δεν περιέχουν αίμη αλλά συστάδες Fe-S. Οι πρωτεΐνες Fe-S διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους σε διάφορες διεργασίες, όπως στη μεταφορά ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια για την παραγωγή ενέργειας, (π.χ. συμπλέγματα I, II, III των

μιτοχονδρίων), στη σύνθεση του DNA (ριβονουκλεοτιδική αναγωγή, που μετατρέπει τα ριβονουκλεοτίδια σε δεοξυριβονουκλεοτίδια, που απαιτούνται για την αντιγραφή και την επιδιόρθωση του DNA), κα.

2.2. Κατανομή και ανακύκλωση του σιδήρου στον οργανισμό

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει κατά προσέγγιση 3–5 γραμμάρια σιδήρου. Η συνολική ποσότητα εξαρτάται από παράγοντες όπως το σωματικό βάρος, η ηλικία, το φύλο και η διατροφή. Η αναλογία του σιδήρου ως προς το σωματικό βάρος υπολογίζεται περίπου σε 45 mg/kg για τους ενήλικες άνδρες και 35 mg/kg για τις γυναίκες. Τα χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου στις γυναίκες σχετίζονται με τη μικρότερη μυϊκή και ηπατική μάζα, καθώς και με την απώλεια αίματος λόγω της εμμήνου ρύσεως.

Η μεγαλύτερη ποσότητα του σιδήρου (περίπου 1800 mg) χρησιμοποιείται για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης στα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η υπόλοιπη ποσότητα είτε αποθηκεύεται στα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος (περίπου 1000 mg), είτε συμμετέχει στη σύνθεση της μυοσφαιρίνης στους σκελετικούς μύες (300 mg), είτε βρίσκεται στα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (600 mg) ως αποθηκευμένος σίδηρος. Ένα πολύ μικρό ποσό (~3 mg) κυκλοφορεί στο πλάσμα του αίματος, συνδεδεμένο με την κύρια πρωτεΐνη μεταφοράς σιδήρου, την τρανσφερίνη.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ημερήσια πρόσληψη σιδήρου ανέρχεται σε 1–2 mg και επαρκεί για να αναπληρώσει τις καθημερινές απώλειες που προκύπτουν από την καταστροφή των εντεροκυττάρων, την απολέπιση του δέρματος, την απώλεια από τα ούρα, ή την απώλεια αίματος ή ιδρώτα. Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, προστίθεται και η απώλεια σιδήρου λόγω της εμμήνου ρύσεως.

Ωστόσο, η διαδικασία της ερυθροποίησης απαιτεί περίπου 30–40 mg σιδήρου ημερησίως για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης στα αναπτυσσόμενα ερυθροκύτταρα του μυελού των οστών. Για τον λόγο αυτό, ο οργανισμός βασίζεται σε έναν συνεχή μηχανισμό ανακύκλωσης του σιδήρου που ήδη υπάρχει, κυρίως μέσω των μακροφάγων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, τα οποία φαγοκυτταρώνουν γηρασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια που περιέχουν σημαντικά ποσά σιδήρου. Στον μυελό των οστών παράγονται περίπου 2–3 εκατομμύρια νέα ερυθρά αιμοσφαίρια κάθε

δευτερόλεπτο, ενώ αντίστοιχος αριθμός γηρασμένων ερυθροκυττάρων απομακρύνεται από την κυκλοφορία (Roemhild et al., 2021).

Πίνακας 2. Τα συνιστώμενα ημερήσια ποσοστά πρόσληψης σιδήρου για εγκύους, άνδρες και γυναίκες.. Οι ποσότητες αυτές μπορεί να διαφέρουν ελαφρώς ανάλογα με τις οδηγίες υγείας κάθε χώρας, αλλά βασίζονται γενικά σε διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές.

Κατηγορία	Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη Σιδήρου (mg)
Άνδρες (19-50 ετών)	8 mg
Γυναίκες (19-50 ετών)	18 mg
Γυναίκες (51+ ετών)	8 mg
Έγκυες Γυναίκες	27 mg
Γυναίκες που Θηλάζουν	9-10 mg (ανάλογα με την ηλικία)

- **Άνδρες:** Οι άνδρες έχουν χαμηλότερες ανάγκες σε σίδηρο σε σχέση με τις γυναίκες, λόγω της έλλειψης εμμηνορροϊκής απώλειας.
- **Γυναίκες:** Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χρειάζονται περισσότερο σίδηρο λόγω της μηνιαίας απώλειας αίματος κατά την έμμηνο ρύση.
- **Έγκυες Γυναίκες:** Οι ανάγκες αυξάνονται σημαντικά κατά την εγκυμοσύνη, καθώς ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη του εμβρύου και την αύξηση του όγκου αίματος.
- **Γυναίκες που Θηλάζουν:** Αν και οι ανάγκες μειώνονται από την εγκυμοσύνη, η πρόσληψη σιδήρου είναι σημαντική για την υγεία της μητέρας και του βρέφους

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα μακροφάγα αναγνωρίζουν τα γηρασμένα ερυθροκύτταρα δεν είναι πλήρως κατανοητός. Εντούτοις, φαίνεται ότι σχετίζεται με μορφολογικές αλλαγές στη μεμβράνη αυτών των κυττάρων, που διευκολύνουν την αναγνώρισή τους. Με τη σύνδεση των γηρασμένων ερυθροκυττάρων στην κυτταρική επιφάνεια των μακροφάγων, ενεργοποιείται η διαδικασία της φαγοκυττάρωσης και επακολουθεί η λύση των μεμβρανών τους με τη μεσολάβηση των λυσοσωμάτων. Στη συνέχεια, η αίμη αποικοδομείται στο κυτταρόπλασμα από την οξυγενάση της αίμης-1 (heme oxygenase-1) και

απελευθερώνεται δισθενής σίδηρος (Fe^{2+}). Ένα μέρος αυτού του σιδήρου αποθηκεύεται στα μακροφάγα στη φερριτίνη, ενώ το υπόλοιπο εξέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος με μηχανισμούς που θα αναλυθούν στη συνέχεια και συνδέεται στην τρανσφερρίνη. (Roemhild et al., 2021). Η ποσότητα του σιδήρου που βρίσκεται συνδεδεμένη με την τρανσφερρίνη είναι σχετικά μικρή (~3 mg), συγκριτικά με τις ημερήσιες ανάγκες των ερυθροβλαστών (~30 mg). Έτσι, αυτή η δεξαμενή σιδήρου ανακυκλώνεται περίπου 10 φορές την ημέρα. Κάθε άτομο σιδήρου που εισέρχεται στο πλάσμα του αίματος παραμένει εκεί για μόλις 90 λεπτά κατά μέσο όρο. Είναι προφανές ότι οποιαδήποτε διαταραχή αυτής της δυναμικής ισορροπίας μεταξύ πρόσληψης και απομάκρυνσης σιδήρου από το πλάσμα μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και, κατά συνέπεια, την παραγωγή λειτουργικών ερυθροκυττάρων (Roemhild et al., 2021).

Πίνακας 3. Απόδοση του σιδήρου μέσα στον οργανισμό. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει την απόδοση του σιδήρου μέσα στον οργανισμό, δηλαδή τον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιείται ο σίδηρος σε διάφορες λειτουργίες και ιστούς του σώματος. Οι τιμές είναι ενδεικτικές και μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον οργανισμό και τις ειδικές ανάγκες του.

Κατηγορία Σιδήρου	Χρήσης	Ποσοστό Σιδήρου (% της συνολικής ποσότητας)	Λειτουργία
Αιμοσφαιρίνη		65%	Μεταφορά οξυγόνου στο αίμα, κρίσιμος ρόλος στην αναπνοή των κυττάρων
Μυοσφαιρίνη		10%	Αποθήκευση και απελευθέρωση οξυγόνου στους μύες, υποστηρίζει την μυϊκή λειτουργία
Φερριτίνη		15-20%	Αποθήκευση σιδήρου σε όργανα όπως το ήπαρ, ο σπλήνας και ο μυελός των οστών για μελλοντική χρήση
Ένζυμα και Άλλες Πρωτεΐνες		5-10%	Ρόλος σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις, όπως η παραγωγή ενέργειας και η αποτοξίνωση
Τρανσφερρίνη (Μεταφορική Πρωτεΐνη)		<1%	Μεταφορά σιδήρου από τον γαστρεντερικό σωλήνα και τις αποθήκες στους ιστούς

- **Αιμοσφαιρίνη:** Ο σίδηρος στην αιμοσφαιρίνη είναι η πιο σημαντική χρήση του στον οργανισμό, καθώς διασφαλίζει τη μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς.
- **Μυοσφαιρίνη:** Αποθηκεύει οξυγόνο στους μύες, επιτρέποντας τους να ανταποκρίνονται σε έντονη δραστηριότητα.
- **Αποθήκευση σε Φερριτίνη:** Λειτουργεί ως "αποθήκη" σιδήρου, ώστε ο οργανισμός να μπορεί να ανταποκριθεί σε περιόδους ανάγκης.
- **Ένζυμα και Άλλες Πρωτεΐνες:** Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για τη λειτουργία πολλών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εμπλέκονται στην παραγωγή ενέργειας και την καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες.
- **Τρανσφερρίνη:** Παρά το μικρό ποσοστό της, η τρανσφερρίνη είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική διανομή του σιδήρου στα κύτταρα όλων των ιστών.

2.3. Απορρόφηση διατροφικού σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και έξοδός του στο πλάσμα

Η απορρόφηση του σιδήρου πραγματοποιείται από τα εντεροκύτταρα που εντοπίζονται στις λάχνες του δωδεκαδάκτυλου. Μια δίαιτα δυτικού τύπου εκτιμάται ότι περιέχει ημερησίως περίπου 15 mg σιδήρου, εκ των οποίων απορροφώνται κατά μέσο όρο μόλις 1 έως 2 mg. Η απορρόφηση του σιδήρου ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, απορροφάται περίπου το 10% της προσλαμβανόμενης ποσότητας σιδήρου. Σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο, η απορρόφηση μειώνεται σημαντικά, ενώ σε καταστάσεις ανεπάρκειας μπορεί να αυξηθεί έως και στο 40%.

Ο διατροφικός σίδηρος διακρίνεται σε δύο μορφές: τον αιμικό (οργανικό) σίδηρο, που είναι συνδεδεμένος με την αίμη και τον μη αιμικό (ανόργανο) σίδηρο. Οι κύριες πηγές αιμικού σιδήρου στη διατροφή είναι η αιμοσφαιρίνη, η μυοσφαιρίνη και ορισμένα ένζυμα που περιέχονται στο κόκκινο κρέας, το κοτόπουλο και τα ψάρια, ενώ ο μη αιμικός σίδηρος απαντάται κυρίως σε φυτικά τρόφιμα. Αν και ο αιμικός σίδηρος απαντάται σε μικρότερα ποσοστά στη διατροφή, απορροφάται πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τον μη αιμικό σίδηρο.

2.3.1. Απορρόφηση αιμικού σιδήρου

Από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τη δεκαετία του 1980, εκτιμάται ότι το ποσοστό του αιμικού σιδήρου αποτελεί περίπου το 10% της συνολικής ποσότητας σιδήρου στη διατροφή. Ωστόσο, επειδή τις επόμενες δεκαετίες η παγκόσμια

κατανάλωση κρέατος αυξήθηκε σημαντικά, το ποσοστό του αιμικού σιδήρου στη διατροφή σήμερα, είναι πιθανότατα υψηλότερο, ίσως προσεγγίζει και το 15%. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ο αιμικός σίδηρος απορροφάται πιο εύκολα σε σύγκριση με τον μη αιμικό σίδηρο, και ως εκ τούτου είναι πιο σημαντικός για την επάρκεια σιδήρου στον οργανισμό (Hurrell & Egli, 2010). Μελέτες που χρησιμοποίησαν ισότοπα σιδήρου, όπως αυτή των Young et al. (Youngetal, 2010), επιβεβαίωσαν ότι η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου είναι μεγαλύτερη από αυτήν του μη αιμικού σιδήρου.

Παρά τη σημαντικότητα της αίμης ως πηγή διατροφικού σιδήρου, ο ακριβής μηχανισμός απορρόφησής της από τα επιθηλιακά κύτταρα του δωδεκαδακτύλου παραμένει εν πολλοίς άγνωστος (Fillebeen et al., 2015). Διάφορες πρωτεΐνες έχουν προταθεί ότι συμμετέχουν στη μεταφορά της αίμης στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου, αλλά ακόλουθες μελέτες έχουν καταρρίψει το ρόλο τους σε αυτή τη διαδικασία, με αποτέλεσμα να μην έχει ταυτοποιηθεί έως σήμερα ο ειδικός μεταφορέας της αίμης στα εντεροκύτταρα. Μόλις η αίμη εισέλθει στο κυτταρόπλασμα του εντεροκυττάρου, καταβολίζεται από την οξυγενάση της αίμης με αποτέλεσμα την απελευθέρωση του Fe^{2+} στο εσωτερικό του εντεροκυττάρου.

2.3.2. Απορρόφηση μη αιμικού σιδήρου

Ο μη αιμικός σίδηρος αφού απελευθερωθεί από τα συστατικά των τροφίμων εξαιτίας του χαμηλού pH του γαστρικού υγρού, ανάγεται σε Fe^{2+} μέσω του δωδεκαδακτυλικού κυτοχρώματος b (Duodenal cytochrome b, DCYTB) που εντοπίζεται στην προσαύλια επιφάνεια της μεμβράνης των εντεροκυττάρων. Στη συνέχεια, ο Fe^{2+} με τη μεσολάβηση του μεταφορέα δισθενών μετάλλων (Divalent Metal Transporter 1, DMT1) μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα του εντεροκυττάρου. Ο DMT1 εκτός από σίδηρο, μπορεί να μεταφέρει και άλλα δισθενή μέταλλα όπως μαγγάνιο, κοβάλτιο, χαλκό, ψευδάργυρο, κάδμιο και μόλυβδο. Ο DMT1 εκφράζεται επίσης και στη μεμβράνη των ενδοσωμάτων, και μεταλλάξεις του γονιδίου σε μοντέλα πειραματόζωων οδηγούν σε σοβαρή υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, λόγω της μειωμένης απορρόφησης και ανακύκλωσης του σιδήρου.

2.3.3. Ο σίδηρος στο κυτταρόπλασμα

Στο κυτταρόπλασμα ο σίδηρος που έχει απορροφηθεί καταλήγει σε μια κοινή ενδοκυττάρια δεξαμενή ασταθούς σιδήρου (Labile Iron Pool, LIP), η οποία προέρχεται τόσο από την αποικοδόμηση του αιμικού σιδήρου όσο και από την απορρόφηση του μη αιμικού. Ανάλογα με τις ανάγκες του εντεροκυττάρου και του οργανισμού ο LIP είτε αποθηκεύεται στο κύτταρο υπό τη μορφή της φερριτίνης, είτε χρησιμοποιείται για τις μεταβολικές ανάγκες του κυττάρου, είτε εξέρχεται από το κυτταρόπλασμα προς την κυκλοφορία μέσω της βασικής επιφάνειας των εντεροκυττάρων

2.3.4. Μεταφορά του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος

Η εξαγωγή του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος πραγματοποιείται μέσω της φερροπορτίνης (FPN), μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης η οποία δρα σε συνεργασία με την πρωτεΐνη ηφαιστίνη (hephaestin). Η ηφαιστίνη είναι μια οξειδάση, η οποία καταλύει την οξείδωση του Fe^{2+} σε Fe^{3+} , ώστε τα ιόντα σιδήρου να μπορούν να δεσμευτούν από την τρανσφερρίνη στο πλάσμα και να κατανεμηθούν με ασφάλεια στους ιστούς. Αξιοσημείωτο είναι ότι η στοχευμένη απενεργοποίηση του γονιδίου της φερροπορτίνης σε εντεροκύτταρα ποντικών έχει ως αποτέλεσμα τη ραγδαία εμφάνιση αναιμίας, συνοδευόμενη από συσσώρευση σιδήρου εντός των εντεροκυττάρων. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει τον κρίσιμο ρόλο της φερροπορτίνης στην ομοιόσταση και τον μεταβολισμό του σιδήρου στον οργανισμό.

2.4. Μηχανισμοί πρόσληψης σιδήρου από τα κύτταρα

2.4.1. Υποδοχέας τρανσφερρίνης τύπου I και τρανσφερρίνη: Ο κύριος άξονας κυτταρικής πρόσληψης σιδήρου

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο σίδηρος του πλάσματος κυκλοφορεί σχεδόν αποκλειστικά συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη, μια εξειδικευμένη γλυκοπρωτεΐνη, η οποία μεταφέρει με ασφάλεια το σίδηρο στο πλάσμα, αποτρέποντας την δημιουργία

ελευθέρων ριζών και περιορίζοντας την πρόσβαση μικροοργανισμών σε αυτόν. Η τρανσφερρίνη παράγεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα, αν και άλλες πηγές είναι ικανές να συμβάλουν στην παραγωγή της, ιδιαίτερα σε καταστάσεις ηπατικής δυσλειτουργίας. Αποτελείται από δύο λοβούς. Κάθε λοβός εμφανίζει υψηλή, αλλά αναστρέψιμη συγγένεια με τον Fe^{3+} . Σε υγιή άτομα, μόνο το 20–50% της τρανσφερρίνης στο πλάσμα είναι κορεσμένη με σίδηρο, κυρίως στην μονο-σιδηρική μορφή (Tf-Fe).

Η τρανσφερρίνη διασφαλίζει τη μεταφορά του σιδήρου προς όλα τα είδη κυττάρων μέσω του ευρέως εκφραζόμενου υποδοχέα τρανσφερρίνης τύπου 1 (transferrin receptor 1, TFR1). Η έκφραση του TFR1 διαφέρει μεταξύ διαφορετικών τύπων κυττάρων. Υψηλά επίπεδα έκφρασης παρατηρούνται κυρίως στους ερυθροβλάστες, στα ηπατοκύτταρα, στα κύτταρα του πλακούντα και σε κύτταρα με αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού, όπως είναι τα κακοήθη αλλά και ορισμένα φυσιολογικά ταχέως διαιρούμενα κύτταρα. Αν και μπορεί να συνδεθεί και με την μονο-σιδηρική μορφή της τρανσφερρίνης, ο TFR1 παρουσιάζει σημαντικά υψηλότερη συγγένεια για την δι-σιδηρική τρανσφερρίνη (Tf-Fe₂), γεγονός που καθιστά τη συγκεκριμένη μορφή ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μεταφορά σιδήρου προς τα κύτταρα (Vogt et al., 2021).

Ο TFR1 είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη μονής διέλευσης, η οποία σχηματίζει λειτουργικά ομοδιμερή. Η εξωκυττάρια περιοχή κάθε υπομονάδας του TFR1 φέρει εξειδικευμένη θέση σύνδεσης με ένα μόριο τρανσφερρίνης, επιτρέποντας τον σχηματισμό του συμπλέγματος Tf-Fe₂-TFR1 στην κυτταρική επιφάνεια.

Μετά τον σχηματισμό του συμπλέγματος, η ενδοκυττάρωσή του πραγματοποιείται μέσω της οδού που εξαρτάται από την κλαθρίνη. Τα κυστίδια που προκύπτουν από αυτή τη διαδικασία αποβάλλουν τα κλαθρινικά επικαλύμματά τους και εν συνεχεία συντήκονται με τα ενδοσώματα, ένα σύστημα ενδοκυτταρικών κυστιδίων που βρίσκονται αρχικά κοντά στην κυτταρική μεμβράνη (πρώιμα ενδοσώματα) και αργότερα σε βαθύτερες θέσεις του κυτταροπλάσματος (όψιμα ενδοσώματα).

Η μεμβράνη των ενδοσωματίων διαθέτει αντλίες πρωτονίων (H^+ -ATPάσες), οι οποίες ελαττώνουν το pH του οργανιδίου σε περίπου 5.5. Το όξινο pH ευνοεί την αποδέσμευση του Fe^{3+} από την τρανσφερρίνη και ταυτόχρονα την αποσύνδεση της απο-τρανσφερρίνης (τρανσφερρίνη που δεν έχει δεσμευμένο Fe^{3+}) από τον TFR1.

Ο σίδηρος που απελευθερώνεται από την τρανσφερρίνη εντός των ενδοσωματίων βρίσκεται υπό τη μορφή Fe^{3+} . Για να καταστεί βιοδιαθέσιμος στο κυτταρόπλασμα, απαιτείται η αναγωγή του σε Fe^{2+} διαδικασία η οποία καταλύεται από ένζυμα της οικογένειας των μεταλλοαναγωγασών STEAP (Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate), τα οποία είναι εντοπισμένα στη μεμβράνη των ενδοσωματίων.

Ο αναχθείς Fe^{2+} μεταφέρεται κατόπιν στο κυτταρόπλασμα μέσω του μεταφορέα DMT1, ολοκληρώνοντας τη διαδικασία ενδοκυττάριας πρόσληψης του σιδήρου (Kleven et al., 2018). Ο DMT1 διαδραματίζει διττό ρόλο στον μεταβολισμό του σιδήρου. Εκτός από τη λειτουργία του στη μεταφορά σιδήρου από τα ενδοσώματα στο κυτταρόπλασμα, εντοπίζεται επίσης στην προσαύλια επιφάνεια των εντεροκυττάρων (όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα) όπου μεσολαβεί στη μεταφορά του διαιτητικού σιδήρου από τον αυλό του εντέρου προς το εσωτερικό του κυττάρου.

Μετά την απελευθέρωση του σιδήρου από το ενδόσωμα στο κυτταρόπλασμα, το σύμπλεγμα του TFR1 με την απο-τρανσφερρίνη ανακυκλώνεται μέσω του μηχανισμού της εξωκυττάρωσης. Στο στάδιο αυτό, ο TFR1 παραμένει ενσωματωμένος στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, ενώ η από-τρανσφερρίνη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του πλάσματος ώστε να επαναδεσμεύσει ιόντα σιδήρου.

Η ενδοκύττωση του συμπλέγματος τρανσφερρίνης- Fe^{3+} μέσω του TFR1 αποτελεί την κύρια οδό πρόσληψης σιδήρου από τα κύτταρα. Ο ενδοκυτταρικός κύκλος της τρανσφερρίνης έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα σημαντικός για κύτταρα με υψηλές απαιτήσεις για σίδηρο, όπως για παράδειγμα οι ερυθροβλάστες που χρησιμοποιούν το σίδηρο για την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και το σχηματισμό λειτουργικών ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επιπλέον, η έκφραση του TFR1 είναι ζωτικής σημασίας όχι μόνο στα αιμοποιητικά κύτταρα, αλλά και σε άλλους κυτταρικούς τύπους με αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο και υψηλή μεταβολική δραστηριότητα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται τα καρδιομυοκύτταρα, οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες και τα κύτταρα των σκελετικών μυών, όπου ο TFR1 εξασφαλίζει την επαρκή πρόσληψη σιδήρου για τη λειτουργία μιτοχονδριακών ενζύμων και άλλων σιδηρούχων πρωτεϊνών

Επιπλέον, ο TFR1 είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική επέκταση των T-λεμφοκυττάρων, ενώ εμπλέκεται επίσης στη ρύθμιση της οστικής μάζας μέσω της δράσης των οστεοκλαστών, καθώς και στην ανάπτυξη και ομοιόσταση του λιπώδους

ιστού. Σε άλλους κυτταρικούς τύπους, όπως τα ηπατοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η παρουσία του TFR1 είναι απολύτως απαραίτητη για τη διατήρηση της ομοιόστασης του σιδήρου.

Σε αντίθεση με τον TFR1, ο υποδοχέας τρανσφερρίνης τύπου 2 (TFR2), παρόλο που είναι δομικά ομόλογος του πρώτου, παρουσιάζει διαφορετικά πρότυπα έκφρασης και εξειδίκευσης. Εκφράζεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα και σε συγκεκριμένα αιμοποιητικά κύτταρα, αλλά δεν είναι ικανός να αντισταθμίσει την απώλεια ή τη δυσλειτουργία του TFR1 όσον αφορά την πρόσληψη σιδήρου. Η λειτουργία του TFR2 φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο με τη ρύθμιση της συστηματικής ομοιόστασης του σιδήρου παρά με την άμεση ενδοκυττάρια μεταφορά του.

Πέρα από τον καθιερωμένο ρόλο του ως υποδοχέας της τρανσφερρίνης, ο TFR1 λειτουργεί επίσης ως υποδοχέας για τη φερριτίνη, συμβάλλοντας στην εναλλακτική πρόσληψη σιδήρου από το εξωκυττάριο περιβάλλον. Η διπλή του ικανότητα πρόσδεσης τον καθιστά κρίσιμο διαμεσολαβητή στη ρύθμιση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης του σιδήρου.

Επίσης, ο TFR1 συμμετέχει σε οδούς κυτταρικής σηματοδότησης. Στα ηπατοκύτταρα, ο TFR1 αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη HFE (Hereditary Hemochromatosis Protein), μια σημαντική ρυθμιστική πρωτεΐνη για την ομοιόσταση του σιδήρου. Η αλληλεπίδραση αυτή επηρεάζει τη μεταγραφική ρύθμιση του γονιδίου HAMP, το οποίο κωδικοποιεί την ορμόνη εψιδίνη, βασικό καταστολέα της εντερικής απορρόφησης και της απελευθέρωσης σιδήρου από τις αποθήκες.

Οι ιδιότητες αυτές υποδηλώνουν ότι ο TFR1 δεν λειτουργεί αποκλειστικά ως μεταφορέας σιδήρου, αλλά συμμετέχει ενεργά και σε σηματοδοτικές διεργασίες. Μάλιστα, ορισμένες από αυτές φαίνεται πως σχετίζονται με την ενίσχυση της λειτουργικότητας του εντερικού φραγμού ανεξάρτητα από την πρόσδεση τρανσφερρίνης, γεγονός που αποδίδεται σε σηματοδοτικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται μέσω του TFR1 (Wang et al., 2020).

2.4.2. Παράλληλες οδοί κυτταρικής πρόσληψης σιδήρου πέραν της τρανσφερρίνης.

Η ευρέως διαδεδομένη έκφραση του TFR1 υποδεικνύει ότι ο ενδοκυτταρικός κύκλος της τρανσφερρίνης είναι πιθανώς η κύρια οδός εισόδου σιδήρου στα κύτταρα. Ωστόσο, σε ποντίκια που δεν διαθέτουν τρανσφερρίνη ή TFR1, τα περισσότερα

συστήματα οργάνων αναπτύσσονται φυσιολογικά κατά την εμβρυογένεση, υποδεικνύοντας την ύπαρξη εναλλακτικών μηχανισμών για την απόκτηση σιδήρου.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η φερριτίνη, η πρωτεΐνη που είναι ευρέως γνωστή ως η ενδοκυτταρική αποθήκη του σιδήρου. Η φερριτίνη μπορεί ωστόσο να εκκρίνεται στον εξωκυτταρικό χώρο και να αποτελέσει πηγή σιδήρου για άλλα κύτταρα. Στον αναπτυσσόμενο νεφρό, ο υποδοχέας SCARA5 λειτουργεί ως υποδοχέας για την εξωκυτταρική φερριτίνη, προάγοντας την είσοδο σιδήρου στα καψικά κύτταρα. Ομοίως, σε κύτταρα ποντικών, η ανοσοσφαιρίνη T-λεμφοκυττάρου και η πρωτεΐνη TIM-2 διευκολύνουν την ενδοκυττάρωση της φερριτίνης. Στα ανθρώπινα κύτταρα, ο TFR1 εκτελεί αντίστοιχη λειτουργία, μπορεί δηλαδή να λειτουργήσει και ως υποδοχέας της εξωκυτταρικής φερριτίνης. Επίσης, τα κύτταρα μπορούν να αποκτήσουν φερριτίνη φορτωμένη με σίδηρο μέσω των εξωσωμάτων (exosomes).

Η λιποκαλίνη 2 (LCN2), αποτελεί μια άλλη μορφή σιδήρου συνδεδεμένου με πρωτεΐνη, η οποία μπορεί να εισέλθει στα νεφρικά κύτταρα μέσω της οικογένειας φορέων SLC22A17 ή των ενδοκυτταρικών υποδοχέων megalin-cubilin. Η πρόσληψη σιδήρου μέσω του συστήματος LCN2–SLC22A17 υποστηρίζει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων σε περιβάλλον με περιορισμένα επίπεδα σιδήρου.

Ωστόσο, η ενδοκυττάρωση του σιδήρου που είναι δεσμευμένος σε πρωτεΐνες δεν αποτελεί την μοναδική οδό εισόδου σιδήρου στα κύτταρα. Αυτό καταδεικνύεται σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με υπερφόρτωση σιδήρου, στις οποίες τα επίπεδα σιδήρου στο πλάσμα υπερβαίνουν τη ρυθμιστική ικανότητα της τρανσφερίνης, με αποτέλεσμα το σχηματισμό μη δεσμευμένου στην τρανσφερίνη σίδηρο (non transferrin binding iron, NTBI) που συσσωρεύεται στους παρεγχυματικούς ιστούς, όπως το ήπαρ και το πάγκρεας. Η χημική φύση του NTBI παραμένει ασαφής, αλλά μπορεί να αποτελείται από αδρανή ιόντα σιδήρου ή σύμπλοκα σιδήρου, π.χ. με κιτρικό άλας. Μελέτες σε ποντικούς με υπερφόρτωση σιδήρου απέδειξαν ότι ο NTBI μεταφέρεται στα ηπατοκύτταρα και στα κύτταρα του παγκρέατος μέσω του ZIP14. Το ZIP8 (SLC39A8), ομόλογο του ZIP14, διαδραματίζει επίσης ρόλο στην ομοιοστάση του σιδήρου σε ενήλικα ποντίκια και είναι ικανό να εισάγει τον NTBI σε καλλιέργειες νευρικών και νεφρικών κυττάρων. Άλλοι προτεινόμενοι μεταφορείς NTBI περιλαμβάνουν τα κανάλια ασβεστίου τύπου L και T, καθώς και τον υποδοχέα TRPC6.. Τέλος, σε ορισμένα καρκινικά κύτταρα, ο υποδοχέας CD44 διευκολύνει την ενδοκυττάρωση του σιδήρου που συνδέεται με το

υαλουρονικό οξύ, μία κύρια γλυκοζαμινογλυκάνη του εξωκυττάρου χώρου. Ο ρόλος του CD44 στην παροχή σιδήρου στους φυσιολογικούς ιστούς παραμένει αδιευκρίνιστος.

2.5. Ο σίδηρος στο κυτταρόπλασμα

Ανεξάρτητα από την προέλευσή του ο σίδηρος που έχει απορροφηθεί καταλήγει στην δεξαμενή ασταθούς σιδήρου (LIP) και μπορεί είτε να αποθηκευτεί στο κύτταρο στην φερριτίνη είτε να χρησιμοποιηθεί για τις ανάγκες του κυττάρου.

2.5.1. Ο σίδηρος στα μιτοχόνδρια

Ένα σημαντικό μέρος του Fe^{2+} που έχει εισέλθει στο κυτταρόπλασμα κατευθύνεται προς τα μιτοχόνδρια, όπου αξιοποιείται για δύο κρίσιμες βιοσυνθετικές διεργασίες: (1) την ενσωμάτωσή του στον δακτύλιο της πρωτοπορφυρίνης για τη σύνθεση της αίμης, και (2) τη δημιουργία συστάδων Fe-S, όπως τα $2Fe-2S$, $3Fe-4S$ και $4Fe-4S$, τα οποία είναι απαραίτητα για τη λειτουργία πολλών ενζυμικών συστημάτων. Η μεταφορά του σιδήρου προς τα μιτοχόνδρια επιτελείται μέσω εξειδικευμένων μεταφορέων. Καθ' όλη τη διάρκεια της ενδοκυττάριας διακίνησης του σιδήρου, αυτός διατηρείται σε οξειδοαναγωγικά ανενεργή μορφή, προστατεύοντας τα κύτταρα από την πρόκληση οξειδωτικού στρες (Yanatori & Kishi, 2019).

2.5.2. Κυτταρική αποθήκευση σιδήρου

Ο σίδηρος που δεν συμμετέχει άμεσα σε βιολογικές διεργασίες του κυττάρου αποθηκεύεται στην φερριτίνη. Η φερριτίνη αποτελείται από 24 πολυπεπτιδικές αλυσίδες, οι οποίες σχηματίζουν μια κελυφοειδή δομή, ικανή να εγκλωβίσει έως και 4500 άτομα Fe^{3+} . Στο κυτταρόπλασμα, η φερριτίνη σχηματίζει ένα ετεροπολυμερές που περιλαμβάνει τις υπομονάδες H (βαριά αλυσίδα, κωδικοποιούμενη από το γονίδιο FTH1) και L (ελαφριά αλυσίδα, κωδικοποιούμενη από το FTL). Η υπομονάδα

Η διαθέτει καταλυτικό κέντρο υπεύθυνο για την οξείδωση του Fe^{2+} σε Fe^{3+} , ενώ η υπομονάδα L έχει κυρίως αποθηκευτικό ρόλο. Η αναλογία μεταξύ των H και L υπομονάδων διαφοροποιείται ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο και το φυσιολογικό περιβάλλον. Σε ποντίκια, η γενετική διαγραφή του FTL1 είναι συμβατή με τη ζωή, ωστόσο η διαγραφή του FTH1 οδηγεί σε εμβρυικό θάνατο γεγονός που αποδεικνύει ότι η κυτταρική αποθήκευση σιδήρου μπορεί να βασιστεί και στη δραστηριότητα της FTH1.

Η φερριτίνη βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά και στον μυελό των οστών και τον σπλήνα. Τα επίπεδα φερριτίνης στο πλάσμα του αίματος χρησιμοποιούνται συχνά ως δείκτης των συνολικών αποθεμάτων σιδήρου στον οργανισμό. Χαμηλές τιμές υποδηλώνουν σιδηροπενία, ενώ αυξημένες τιμές μπορεί να είναι ενδεικτικές υπερφόρτωσης σιδήρου ή φλεγμονώδους κατάστασης (Kotla et al., 2022).

Σε εξειδικευμένους κυτταρικούς τύπους, απαντάται μια τρίτη μορφή φερριτίνης, η μιτοχονδριακή φερριτίνη (FTMT). Η FTMT αποτελείται από ένα ομοπολυμερές με δράση σιδηροοξειδάσης. Αν και σε φυσιολογικές συνθήκες η δέσμευση σιδήρου από τη FTMT δεν είναι ουσιώδης, εντούτοις, συμβάλλει στην προστασία από το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από καρδιοτοξικούς ή νευροτοξικούς παράγοντες, καθώς και κατά την επαναιμάτωση μετά από ισχαιμία.

2.6. Μηχανισμοί εξαγωγής του σιδήρου από το κύτταρο

Η εξαγωγή του σιδήρου από τα κύτταρα αποτελεί μία διαδικασία που ρυθμίζεται με ακρίβεια, η οποία εξασφαλίζει την παροχή σιδήρου στην κυκλοφορία του αίματος προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες όλων των ιστών. Παράλληλα, συμβάλλει στην προστασία των κυττάρων από τις τοξικές επιπτώσεις της συσσώρευσης του σιδήρου στο εσωτερικό του κυττάρου, ενώ ενδέχεται να λειτουργεί και ως μηχανισμός ενίσχυσης γειτονικών κυττάρων με σίδηρο. Αν και η εξαγωγή του Fe^{2+} πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο μέσω της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης φερροπορτίνης, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο σίδηρος μπορεί επίσης να εξαχθεί με τη μορφή συμπλόκων δεσμευμένων στη φερριτίνη ή την αίμη.

2.6.1. Ο ρόλος της φερροπορτίνης στην εξαγωγή και ρύθμιση του σιδήρου

Οι κύριες εκροές σιδήρου από τα κύτταρα πραγματοποιούνται μέσω της φερροπορτίνης. Η φερροπορτίνη εξάγει Fe^{2+} από τα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου, τα μακροφάγα που συμμετέχουν στην ανακύκλωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τα ηπατοκύτταρα, προς την κυκλοφορία. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ποντικών που δεν εκφράζουν την φερροπορτίνη στους παραπάνω κυτταρικούς τύπους, απέδειξαν ότι η απώλειά της οδηγεί σε ενδοκυτταρική συσσώρευση σιδήρου, μείωση των επιπέδων σιδήρου στο πλάσμα και ανάπτυξη αναιμίας. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η φερροπορτίνη εξάγει από τα κύτταρα το σίδηρο δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί. Έχει προταθεί ότι η μεταφορά του Fe^{2+} μπορεί να συνοδεύεται από άλλο ιόν, όπως για παράδειγμα ασβέστιο (Ca^{2+}), ή και άλλα μικρά μόρια. Ορισμένες μελέτες πρότειναν ότι η φερροπορτίνη μπορεί να λειτουργεί και ως εισαγωγέας Ca^{2+} , με την παρουσία Fe^{2+} να μειώνει την πρόσληψη του Ca^{2+} . Ωστόσο, η φυσιολογική σημασία αυτής της πιθανής διπλής λειτουργίας παραμένει αδιευκρίνιστη.

Η εξαγωγή του Fe^{2+} από τη φερροπορτίνη υποστηρίζεται από σιδηροοξειδάσες όπως για παράδειγμα η σερουλοπλασμίνη και η ηφαιστίνη, οι οποίες μετατρέπουν τον Fe^{2+} σε Fe^{3+} , καθιστώντας τον διαθέσιμο για σύνδεση με τη τρανσφερρίνη στο πλάσμα.

2.6.2. Εναλλακτικοί Μηχανισμοί Εξαγωγής Σιδήρου: Ο Ρόλος της Φερριτίνης και της Αίμης

Αν και η εξαγωγή σιδήρου μέσω της φερροπορτίνης αποτελεί τον κύριο μηχανισμό ρύθμισης της συστηματικής ομοιόστασης του σιδήρου, δεν είναι ο μοναδικός τρόπος εκροής του σιδήρου. Η φερριτίνη, η βασική πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου στο κυτταρόπλασμα, μπορεί επίσης να εκκρίνεται στον εξωκυττάριο χώρο, λειτουργώντας ως μικρής εμβέλειας μεταφορέας σιδήρου. Η φερριτίνη στερείται της κλασικής αλληλουχίας σήματος για έκκριση μέσω της οδού του ενδοπλασματικού δικτύου και του συστήματος Golgi. Αντ' αυτού, απελευθερώνεται από το κύτταρο μέσω μηχανισμών που βασίζονται σε μεμβρανικά οργανίδια, όπως η εκκριτική αυτοφαγία και η ενδοσωμική μικροαυτοφαγία. Η έκκριση φερριτίνης μέσω εξωσωμάτων είναι μια δυναμική διαδικασία που μπορεί να ενεργοποιηθεί ως απόκριση σε καταστάσεις σιδηροπενίας ή υπερφόρτωσης σιδήρου.

Η τύχη των εξωσωμάτων που περιέχουν φερριτίνη δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά πιθανολογείται ότι προσλαμβάνονται από γειτονικά κύτταρα. Η ανακατανομή του σιδήρου μέσω της μεταφοράς φερριτίνης μεταξύ κυττάρων έχει παρατηρηθεί σε παθολογικές καταστάσεις, αλλά παραμένει άγνωστο εάν τα φυσιολογικά κύτταρα χρησιμοποιούν αυτόν τον μηχανισμό για την μεταφορά σιδήρου μεταξύ των κυττάρων.

Επιπλέον, ο σίδηρος μπορεί να εξαχθεί από το κύτταρο υπό τη μορφή αίμης. Αν και οι μηχανισμοί εξαγωγής αίμης στα θηλαστικά δεν είναι πλήρως κατανοητοί, έχει προταθεί ότι ο FLVCR1 (Feline Leukemia Virus Subgroup C Receptor 1), ένας μεταφορέας που απαντάται στην πλασματική μεμβράνη, εξάγει άθικτη αίμη από το κύτταρο, πιθανώς για την αποφυγή της τοξικής συσσώρευσής της.

2.7. Μηχανισμοί ρύθμισης της ομοιόστασης του σιδήρου

Οι αερόβιοι οργανισμοί, και ειδικότερα ο άνθρωπος, έχουν αναπτύξει πολύπλοκους μηχανισμούς αυστηρής ρύθμισης της ομοιόστασης του σιδήρου τόσο σε επίπεδο κυττάρου όσο και σε επίπεδο οργανισμού. Οι μηχανισμοί αυτοί διασφαλίζουν την επάρκεια σιδήρου για σημαντικές βιολογικές διεργασίες, όπως η ερυθροποίηση και η σύνθεση σιδηρούχων πρωτεϊνών, ενώ παράλληλα προλαμβάνουν τη συσσώρευσή του σε κυτταρικά διαμερίσματα όπου, υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες, ενδέχεται να καταστεί κυτταροτοξικός. Η διαταραχή της ομοιόστασης του σιδήρου συνδέεται τόσο με ανεπάρκεια σιδήρου, που οδηγεί σε αναιμία, όσο και με υπερφόρτωση σιδήρου, η οποία σχετίζεται με ποικίλες παθολογικές καταστάσεις. Καίριας σημασίας για την κατανόηση και τη ρύθμιση αυτών των μηχανισμών υπήρξε η ανακάλυψη της εψιδίνης, ενός ηπατοκυτταρικά παραγόμενου πεπτιδίου, το οποίο, μέσω της αλληλεπίδρασής του με τη φερροπορτίνη —τη μοναδική γνωστή πρωτεΐνη εξαγωγής σιδήρου από τα κύτταρα— ρυθμίζει την είσοδο του σιδήρου στον οργανισμό και την απελευθέρωσή του στην κυκλοφορία του αίματος. Σε κυτταρικό επίπεδο, η εψιδίνη δρα αναστέλλοντας την εκροή σιδήρου από τα κύτταρα δεσμεύοντας και προκαλώντας την αποδόμησή της στη φερροπορτίνη, τον μόνο γνωστό κυτταρικό εξαγωγέα σιδήρου.

2.7.1. Μηχανισμοί Ρύθμισης της Ομοιόστασης του Σιδήρου στον Οργανισμό: Ο άξονας Επιδίνης-Φερροπορτίνης

Ο ρυθμιστικός άξονας επιδίνης-φερροπορτίνης ελέγχει την ομοιόσταση του σιδήρου σε επίπεδο οργανισμού. Η επιδίνη, είναι μια πεπτιδική ορμόνη, που συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και εκκρίνεται στην κυκλοφορία του αίματος, ενώ απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Μικρές ποσότητες επιδίνης παράγονται και σε άλλα κύτταρα, όπως για παράδειγμα στα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα. Το γονίδιο HAMP (Hepcidin Antimicrobial Peptide), που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19q13, κωδικοποιεί ένα προπεπτίδιο 84 αμινοξέων, το οποίο ακολούθως υφίσταται πρωτεολυτική επεξεργασία για να αποδώσει την ώριμη και βιολογικά δραστική μορφή των 25 αμινοξέων. Αυτή η μορφή ανιχνεύεται τόσο στον ανθρώπινο ορό όσο και στα ούρα. Δομικές μελέτες με NMR (Nuclear Magnetic Resonance) έχουν αποδείξει ότι η επιδίνη περιέχει οκτώ κατάλοιπα κυστεΐνης, τα οποία σχηματίζουν τέσσερις δισουλφιδικούς δεσμούς, σταθεροποιώντας μια δομή φουρκέτας. Ένας από αυτούς τους δεσμούς είναι ασυνήθιστος, καθώς σχηματίζεται μεταξύ δύο γειτονικών καταλοίπων κυστεΐνης, στοιχείο που συνεισφέρει στη μοναδική της σταθερότητα.

Οι μοριακοί μηχανισμοί δράσης της επιδίνης έχουν αποσαφηνιστεί σε μεγάλο βαθμό την τελευταία δεκαετία. Ανακαλύφθηκε ότι η επιδίνη δεσμεύεται άμεσα στην φερροπορτίνη, η οποία αποτελεί τον μοναδικό γνωστό μεταφορέα σιδήρου που επιτρέπει την έξοδό του από τα κύτταρα. Η φερροπορτίνη εκφράζεται κυρίως στα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου, στα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και στα ηπατοκύτταρα (Nemeth and Ganz, 2026). Η σύνδεση της επιδίνης με τη φερροπορτίνη έχει ως αποτέλεσμα τη φωσφορλίωση της φερροπορτίνης σε κατάλοιπα τυροσίνης, γεγονός που πυροδοτεί την εσωτερίκευση και λυσοσωμική αποικοδόμησή της. Ως αποτέλεσμα, αναστέλλεται η εξαγωγή του σιδήρου από τα κύτταρα στο πλάσμα.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα επίπεδα της επιδίνης στο πλάσμα διατηρούνται σε ισορροπία, διασφαλίζοντας την επάρκεια του σιδήρου για τις ανάγκες του οργανισμού, αλλά αποτρέποντας ταυτόχρονα τη συσσώρευσή του στα κύτταρα και τους ιστούς. Σε καταστάσεις χαμηλών επιπέδων σιδήρου, η παραγωγή της επιδίνης αναστέλλεται, διατηρώντας τα επίπεδα της φερροπορτίνης σε φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό ενισχύει την απορρόφηση του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και την κινητοποίησή του από τις αποθήκες, οδηγώντας σε αύξηση

της συγκέντρωσης του σιδήρου στην κυκλοφορία του αίματος και την επακόλουθη μεταφορά του στους ιστούς (Nemeth and Ganz, 2006). Αντίθετα, όταν τα αποθέματα σιδήρου στον οργανισμό είναι αυξημένα, η ηπατική σύνθεση εψιδίνης ενισχύεται, οδηγώντας στη μείωση των επιπέδων της φερροπορτίνης. Η μείωση της φερροπορτίνης, προάγει την κατακράτηση του σιδήρου στα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου και στα αποθηκευτικά κύτταρα. Ο σίδηρος που παραμένει στα εντεροκύτταρα αποβάλλεται τελικά με την απομάκρυνση των κυττάρων αυτών, καθώς είναι βραχύβια και αποπίπτουν από τις κορυφές των εντερικών λαχνών σε σύντομο διάστημα. Συνεπώς, ο άξονας εψιδίνης-φερροπορτίνης αποτελεί το καθοριστικό σημείο ελέγχου για τη συστηματική διαθεσιμότητα του σιδήρου.

Πέρα από τα αποθέματα σιδήρου, η σύνθεση της εψιδίνης ρυθμίζεται και από άλλους φυσιολογικούς και παθολογικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών αντιδράσεων, οι κυτοκίνες —κυρίως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6)— προκαλούν αύξηση των επιπέδων της εψιδίνης. Η υπερέκφραση της εψιδίνης οδηγεί σε καταστολή της φερροπορτίνης, με αποτέλεσμα τον εγκλωβισμό του σιδήρου στις αποθήκες και την μείωση της διαθεσιμότητάς του στο πλάσμα. Αυτή η απόκριση λειτουργεί προστατευτικά, περιορίζοντας την πρόσβαση μικροοργανισμών στον σίδηρο κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων. Ωστόσο, η παρατεταμένη αύξηση της εψιδίνης σε παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από χρόνια φλεγμονή, μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια σιδήρου στο πλάσμα και αναιμία, παρά την επάρκεια σιδήρου στις αποθήκες του οργανισμού, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην αναιμία χρόνιας νόσου.

Αντιθέτως, μειωμένη έκφραση ή λειτουργία της εψιδίνης, οδηγεί σε ανεξέλεγκτη απορρόφηση σιδήρου από τα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου και σε σοβαρή υπερφόρτωση σιδήρου στα κύτταρα των ιστών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αιμοχρωμάτωση, μια παθολογική κατάσταση στην οποία παρατηρείται μειωμένη παραγωγή εψιδίνης, γεγονός που επιφέρει ανεξέλεγκτη απορρόφηση σιδήρου. Η περίσσεια σιδήρου συσσωρεύεται σε όργανα όπως το ήπαρ, η καρδιά (αλλά και άλλα ζωτικά όργανα) λόγω της καταστολής της φερροπορτίνης και κατ' επέκταση της εξόδου του σιδήρου από τα κύτταρα αυτών των οργάνων, προκαλώντας τοξικές βλάβες.

Συνοψίζοντας, η εψιδίνη δρα ως ρυθμιστικός «διακόπτης» της ομοιόστασης του σιδήρου, διατηρώντας την ισορροπία μεταξύ ανεπάρκειας και υπερφόρτωσης. Η ακριβής ρύθμιση της έκκρισής της αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη

διατήρηση της μεταβολικής υγείας και την πρόληψη παθολογικών καταστάσεων που συνδέονται με την διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου (Roth et al., 2019).

2.7.2. Μηχανισμοί Ρύθμισης της Ενδοκυτταρικής Ομοιόστασης Σιδήρου: Το σύστημα IRE/IRP

Τα κύτταρα των αερόβιων οργανισμών έχουν αναπτύξει πολύπλοκους μηχανισμούς για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου σιδήρου. Μέσω των μηχανισμών αυτών εξασφαλίζεται η επαρκής πρόσληψη του σιδήρου για τη σύνθεση πρωτεϊνών που περιέχουν σίδηρο, και, ταυτόχρονα, η ασφαλής αποθήκευσή του υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες, ώστε να αποτρέπεται η τοξικότητά του.

Η ενδοκυττάρια ομοιόσταση του σιδήρου επιτυγχάνεται κυρίως μέσω μετα-μεταγραφικών ρυθμιστικών μηχανισμών, και βασίζεται στην αλληλεπίδραση των σιδηρορυθμιστικών πρωτεϊνών IRP1 (Iron regulatory protein 1) και IRP2 (Iron regulatory protein 2) με τα σιδηροαποκριτικά στοιχεία (IRE – Iron responsive elements) των mRNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη μεταφορά, την αποθήκευση και τη χρήση του σιδήρου στο κύτταρο.

Τα IRE είναι περιοχές που εδράζονται στα μη μεταφραζόμενα τμήματα του mRNA των γονιδίων στόχων (είτε στην 5' είτε στην 3' μη-μεταφραζόμενη περιοχή). Οι IRP προσδένονται στα IRE και ρυθμίζουν τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό του σιδήρου αναστέλλοντας ή επάγοντας τη μετάφραση του mRNA γονιδίων στόχων. Όταν το IRE εδράζεται στην 5' μη-μεταφραζόμενη περιοχή του mRNA, η πρόσδεση των IRP αναστέλλει την έναρξη της μετάφρασης. Αυτό συμβαίνει για παράδειγμα στις περιπτώσεις της φερριτίνης, της φερροπορτίνης κα. Αντίθετα, στις περιπτώσεις του TfR1 και του DMT1, η παρουσία IRE στην 3' μη-μεταφραζόμενη περιοχή του mRNA δρα σταθεροποιητικά για το mRNA. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί λειτουργικά IRE σε mRNA που κωδικοποιούν πολλές διαφορετικές πρωτεΐνες που σχετίζονται όχι μόνο με την ομοιοστασία του σιδήρου, αλλά και με άλλες σημαντικές για το κύτταρο διεργασίες. Η πρόσδεση της IRP1 και της IRP2 στα IRE εξαρτάται από τα επίπεδα του ενδοκυττάριου σιδήρου, και συγκεκριμένα από τα επίπεδα του LIP. Όταν ο ενδοκυττάριος σίδηρος είναι χαμηλός, οι IRP προσδένονται με μεγάλη συγγένεια στα IRE, το σύμπλεγμα IRE/IRP σταθεροποιεί το mRNA του TfR1 και του DMT1, ενώ αναστέλλει τη σύνθεση της φερριτίνης και της φερροπορτίνης. Με τον τρόπο αυτό, τα αυξημένα επίπεδα του TfR1 διεγείρουν την πρόσληψη του σιδήρου

μέσω της τρανσφερρίνης και τη μεταφορά του μέσω του DMT1, ενώ με την αναστολή της σύνθεσης της φερριτίνης και της φερροπορτίνης ο σίδηρος δεν αποθηκεύεται, και συγχρόνως περιορίζεται η έξοδος του από το κύτταρο. Αντίθετα, σε περίσσεια σιδήρου, η διαθεσιμότητα τόσο της IRP1, όσο και της IRP2 μειώνεται δραστικά. Ως αποτέλεσμα, η πρόσληψη σιδήρου μειώνεται μέσω αποδόμησης του mRNA του TfR1, ενώ με την αύξηση της φερριτίνης και της φερροπορτίνης ο πλεονάζων σίδηρος αποθηκεύεται ή εξέρχεται του κυττάρου, προκειμένου να αποφευχθούν οι τοξικές συνέπειες της υπερσυσσώρευσής του.

3. Η Ομοιόσταση του Σιδήρου κατά την Κύηση και η μεταφορά του μέσω του Πλακούντα

3.1. Ανάγκες σε Σίδηρο κατά την Κύηση

Οι ανάγκες σε σίδηρο αυξάνονται σημαντικά κατά την κύηση: από περίπου 1 mg/ημέρα στις μη έγκυες, σε σχεδόν 7 mg/ημέρα στις έγκυες γυναίκες κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Συνολικά, καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης απαιτείται περίπου 1 g επιπλέον σιδήρου, για την ανάπτυξη του πλακούντα, του εμβρύου, και για τη φυσιολογική αύξηση της μάζας (αριθμός) των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα της εγκύου. Ο πίνακας 4 συνοψίζει τις ανάγκες σε σίδηρο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (οι εκτιμήσεις βασίζονται σε γυναίκα 54 kg στην αρχή της κύησης).

Πίνακας 4. Ανάγκες σε σίδηρο κατά την κύηση. Ανατύπωση (προσαρμογή) από Bothwell, (2000).

Ανάγκες σε Σίδηρο	Ποσότητα σε mg
Έμβρυο	270
Πλακούντας	90
Απώλειες από το σώμα της μητέρας	230
Αύξηση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων της μητέρας	450

Συνολικές ανάγκες σε σίδηρο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	1040
Μείωση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά τον τοκετό (450 mg) και αιμορραγία που συνοδεύει τον τοκετό (150 mg)	-300
Καθαρή απώλεια σιδήρου κατά την κύηση	740

Οι βασικές φυσιολογικές απώλειες σιδήρου είναι παρόμοιες μεταξύ εγκύων και μη εγκύων γυναικών — εφόσον εξαιρεθούν οι απώλειες που οφείλονται στην έμμηνου ρύση — και εκτιμώνται σε περίπου 0,8 mg/ημέρα, δηλαδή συνολικά 224 mg κατά τη διάρκεια των εννέα μηνών της κύησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, οι ανάγκες σε σίδηρο μειώνονται ελαφρώς (από ~1,3 mg/ημέρα σε ~0,8 mg/ημέρα), λόγω της διακοπής της εμμήνου ρύσεως.

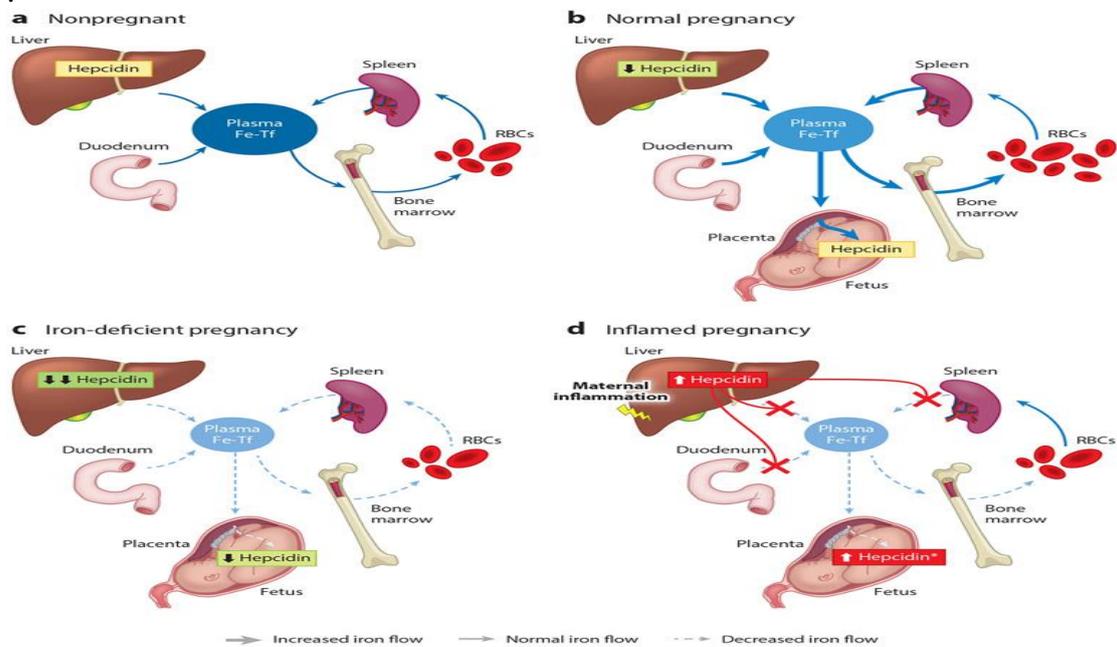
Ο πλακούντας ζυγίζει κατά μέσο όρο 223 g στο τέλος του δευτέρου τριμήνου (26 εβδομάδες) και 640 g στην περιγεννητική περίοδο (40 εβδομάδες). Αν υποθέσουμε ότι η καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης η συγκέντρωση του σιδήρου στον πλακούντα παραμένει σταθερή (περίπου 71 mg σιδήρου ανά g ιστού πλακούντα), τότε εκτιμάται ότι απαιτούνται περίπου 16 mg σιδήρου για την ανάπτυξη του πλακούντα κατά το δεύτερο τρίμηνο και 30 mg σιδήρου για την ανάπτυξη του πλακούντα κατά το τρίτο τρίμηνο, αντίστοιχα. Το συνολικό ποσό σιδήρου στον πλακούντα στην περιγεννητική περίοδο εκτιμάται γύρω στα 46 mg, αν και άλλες εκτιμήσεις φθάνουν έως και τα 150 mg.

Το μέσο βάρος του εμβρύου στις 26 εβδομάδες είναι περίπου 890 g και για την εμβρυϊκή ανάπτυξη κατά το δεύτερο τρίμηνο απαιτούνται περίπου 60 mg σιδήρου. Κατά το τρίτο τρίμηνο, η εμβρυϊκή ανάπτυξη ξεπερνά σε ρυθμό την ανάπτυξη του πλακούντα και απαιτούνται επιπλέον 210 mg σιδήρου, με το συνολικό ποσό σιδήρου στο έμβρυο κατά την περιγεννητική περίοδο να υπολογίζεται στα ~270 mg.

Η αύξηση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα της εγκύου απαιτεί συνολικά περίπου 450 mg σιδήρου. Υπολογίζεται ότι απαιτούνται περίπου 112 mg σιδήρου το δεύτερο τρίμηνο και 338 mg σιδήρου το τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Εκτός από το 1 g σιδήρου που απαιτείται για την κάλυψη των αναγκών της κύησης, μια ποσότητα σιδήρου περίπου 150 mg κατά μέσο όρο χάνεται λόγω της αιμορραγίας που συνοδεύει τον τοκετό. Ωστόσο, η μείωση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά τον τοκετό επιστρέφει περίπου 450 mg σιδήρου στον οργανισμό της μητέρας. Συνεπώς, η καθαρή απώλεια σιδήρου λόγω της κύησης εκτιμάται γύρω στα 700 mg.

Η αδυναμία κάλυψης αυτών των αναγκών μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια σιδήρου (σιδηροπενία) και αναιμία της κύησης, καταστάσεις που έχουν συσχετιστεί με σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις για την έγκυο και το έμβρυο, όπως αυξημένο κίνδυνο μητρικής θνησιμότητας, πρόωρου τοκετού, καθώς και νευροαναπτυξιακών διαταραχών του εμβρύου ή χαμηλού βάρους γέννησης του νεογνού . Πολλές γυναίκες έχουν ανεπάρκεια σιδήρου ήδη από την αρχή της κύησης, γεγονός που δυσχεραίνει την κάλυψη των αυξημένων αναγκών. Για το λόγο αυτό, η χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη ή σε κάποιες περιπτώσεις και πριν την εγκυμοσύνη προτείνεται ευρέως σε παγκόσμιο επίπεδο. Από την άλλη μεριά, η υπερφόρτωση σιδήρου δηλαδή η σταδιακή συσσώρευση υπερβολικού σιδήρου στο σώμα, παρατηρείται συχνά στον ανεπτυγμένο κόσμο, σε κάποιες περιπτώσεις ακόμη και σε εγκύους. Επειδή η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να αυξήσει σημαντικά τα επίπεδα του «ελεύθερου» σιδήρου στο σώμα που είναι τοξικός καθώς αυξάνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών (προκαλεί οξειδωτικό στρες), εγείρονται ανησυχίες για πιθανές αρνητικές επιπτώσεις από την αδιάκριτη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη (Fisher & Nemeth, 2017) . (Sangkhaeetal., 2023).



Εικόνα 16. Ροή σιδήρου σε (a) φυσιολογικές μη έγκυες γυναίκες, (b) φυσιολογική εγκυμοσύνη, (c) εγκυμοσύνη με έλλειψη σιδήρου και (d) εγκυμοσύνη με φλεγμονή. Οι ροές σιδήρου εμφανίζονται σε αποχρώσεις του μπλε και διαφορετικά μεγέθη βέλους, όπου τα πιο σκούρα χοντρά βέλη υποδεικνύουν αυξημένες ροές σιδήρου και τα πιο ανοιχτόχρωμα διακεκομμένα βέλη υποδηλώνουν μειωμένες ή απουσίες ροών σιδήρου σε σύγκριση με την κανονική ροή. Τα αποτελέσματα της επιδίνας εμφανίζονται με κόκκινο χρώμα. Ο αστερίσκος υποδηλώνει ενδοαμνιακή λοίμωξη. Συντομογραφίες: Fe, σίδηρος; RBC, ερυθρά αιμοσφαίρια; Tf, τρανσφερρίνη. Ανατύπωση από (Sangkhaeetal., 2023).

3.2. Πηγές Σιδήρου

Κατά την κύηση, η απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου ενισχύεται σημαντικά, σε μια προσπάθεια να καλυφθούν οι αυξημένες ανάγκες του οργανισμού (Εικόνα 16) (Young et al., 2010). Όπως αναλύθηκε σε προηγούμενες ενότητες, ο σίδηρος βρίσκεται στις τροφές σε δύο μορφές: α) συνδεδεμένος με την αίμη, κυρίως σε ζωικά προϊόντα και β) ανόργανος, κυρίως σε φυτικές τροφές. Και οι δύο μορφές σιδήρου απορροφώνται από τα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω της φερροπορτίνης. Στην ενότητα αυτή, γίνεται συνοπτική αναφορά στους μηχανισμούς απορρόφησης του σιδήρου κατά την διάρκεια της κύησης (Sangkhae et al., 2023).

3.3. Μεταφορά του Σιδήρου διαμέσου του Πλακούντα

3.3.1. Εισαγωγή

Η μεταφορά θρεπτικών συστατικών μέσω του πλακούντα πραγματοποιείται κυρίως από τη συγκυριοτροφοβλάστη, που αποτελεί το βασικό φραγμό μεταξύ της μητρικής και της εμβρυϊκής κυκλοφορίας του αίματος. Οι συγκυτιοτροφοβλάστες εκφράζουν διάφορους μεταφορείς θρεπτικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που μεσολαβούν στη μεταφορά σιδήρου. Παραμένει άγνωστο κατά πόσον άλλοι τύποι κυττάρων του πλακούντα (όπως μεσεγχυματικά κύτταρα, κύτταρα Hofbauer, ινοβλάστες ή ενδοθηλιακά κύτταρα), επηρεάζουν τη μεταφορά του σιδήρου στο έμβryo.

Τα πειραματικά μοντέλα ποντικών έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμα για τη μελέτη παθολογιών που σχετίζονται με διαταραχές του σιδήρου, καθώς οι βασικοί ρυθμιστικοί και μεταφορικοί μηχανισμοί είναι εντυπωσιακά όμοιοι με αυτούς του ανθρώπου. Ωστόσο, στην κύηση, υπάρχουν ορισμένες σημαντικές διαφορές μεταξύ ποντικών και ανθρώπων, όπως το σχήμα της μήτρας, ο αριθμός των εμβρύων και η θέση της σύνθεσης της προγεστερόνης στα τελικά στάδια της κύησης (συντίθεται στον πλακούντα στον άνθρωπο και στο ωχρό σωματίο στον ποντικό). Παρ' όλα αυτά, πολλά ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά της κύησης είναι κοινά.

Στα δύο είδη, οι πλακούντες είναι αιμοχοριακοί (hemochorial), δηλαδή το μητρικό αίμα έρχεται σε άμεση επαφή με το χόριο. Παρά το γεγονός ότι ο πλακούντας του ποντικού διαθέτει δύο στιβάδες συγκυτιοτροφοβλάστης (SynT-I και SynT-II) ενώ στον άνθρωπο μία, οι συγκυτιοτροφοβλάστες και στα δύο είδη είναι λειτουργικά παρόμοιες (Fleming et al., 2011. Στους ποντικούς, οι στιβάδες SynT-I και SynT-II επικοινωνούν άμεσα μεταξύ τους μέσω χασματοσυνδέσεων, ενώ η κατανομή των βασικών μεταφορέων σιδήρου παρουσιάζει σημαντική ομοιότητα. Συγκεκριμένα, ο TRF1 εντοπίζεται προς την πλευρά της μητρικής κυκλοφορίας (στη στιβάδα SynT-I στους ποντικούς), ενώ η φερροπορτίνη εντοπίζεται προς την εμβρυϊκή πλευρά (στη στιβάδα SynT-II στους ποντικούς) (εικόνα 4). Παρά τους γνωστούς περιορισμούς των ζωικών μοντέλων, αυτά παραμένουν απαραίτητα για τη μελέτη των μηχανισμών που διέπουν την κύηση, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τη (παθο)βιολογία του σιδήρου Sangkhae & Nemeth, 2019).

3.3.2. Ρύθμιση Διαθεσιμότητας Σιδήρου κατά την Εγκυμοσύνη

Όπως αναφέρθηκε στις προηγούμενες ενότητες, η απορρόφηση του αιμικού και του μη αιμικού σιδήρου φαίνεται ότι αυξάνεται βαθμιαία κατά τη διάρκεια της κύησης. (Young et al., 2012).

Η απορρόφηση σιδήρου αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αυτή η αύξηση γίνεται ακόμη πιο έντονη μετά την εβδομάδα 20. Μελέτες δείχνουν ότι η μέση απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου από τη διατροφή είναι περίπου 7% στις 12 εβδομάδες εγκυμοσύνης, αυξάνεται σε 36% στις 24 εβδομάδες και φτάνει στο 66% στις 36 εβδομάδες, που αντιστοιχεί σε αύξηση 9,1 φορές στην πρώτη απορρόφηση. Ταυτόχρονα, η απαίτηση για απορροφήσιμο σίδηρο αυξάνεται από 0,8 mg την ημέρα το πρώτο τρίμηνο σε 7,5 mg το τρίτο τρίμηνο.

Βασικό στοιχείο στη ρύθμιση της απορρόφησης σιδήρου είναι οι αποθήκες σιδήρου του οργανισμού. Η απορρόφηση του σιδήρου ρυθμίζεται αυστηρά από τα αποθέματα σιδήρου, όπως αντανακλάται από την αντίστροφη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης φερριτίνης ορού και της απορρόφησης σιδήρου. Αυτό σημαίνει ότι οι γυναίκες με χαμηλά αποθέματα σιδήρου απορροφούν περισσότερο σίδηρο. Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις για την ερμηνεία αυτής της αύξησης στην απορρόφηση: η μία υποστηρίζει ότι η αύξηση οφείλεται στην προοδευτική εξάντληση των αποθεμάτων και η άλλη ότι είναι μια φυσιολογική προσαρμογή που σχετίζεται με την ίδια την εγκυμοσύνη, ανεξάρτητα από το αν η γυναίκα έχει έλλειψη σιδήρου. Σύμφωνα με την τελευταία άποψη, τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου λαμβάνουν ένα σήμα ότι το σώμα χρειάζεται περισσότερο σίδηρο, αν και ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος (Barrett JF, et al. 1994)

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που ρυθμίζει το μεταβολισμό του σιδήρου είναι ο ρόλος της ερυθροποιητίνης (EPO). Τα επίπεδα της EPO στον ορό αυξάνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, φτάνοντας στο μέγιστο στο τέλος του τρίτου τριμήνου. Αυτή η αύξηση συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και τη συγκέντρωση σιδήρου και είναι πιο έντονη σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου. Η αύξηση των επιπέδων EPO ερμηνεύεται ως ένας ομοιοστατικός μηχανισμός στον οποίο τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης λόγω έλλειψης σιδήρου πυροδοτούν την απελευθέρωση EPO, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυξάνοντας τη ζήτηση και τη χρήση του διαθέσιμου σιδήρου.

Τέλος, η διατροφική διαθεσιμότητα σιδήρου είναι ένας βασικός παράγοντας που επηρεάζει τα επαρκή επίπεδα σιδήρου στις έγκυες γυναίκες. Η διαιτητική πρόσληψη σιδήρου για τις περισσότερες γυναίκες στις δυτικές κοινωνίες είναι συνήθως ανεπαρκής για να καλύψει τις αυξημένες ανάγκες κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η απορρόφηση του σιδήρου εξαρτάται σημαντικά από τη μορφή του: ο αιμικός σίδηρος, που βρίσκεται κυρίως στο κρέας, απορροφάται καλύτερα από τον μη αιμικό σίδηρο, που βρίσκεται στα φυτικά τρόφιμα. Επιπλέον, η βιοδιαθεσιμότητα επηρεάζεται από την παρουσία άλλων θρεπτικών συστατικών, με τη βιταμίνη C και το κρέας να αυξάνουν την απορρόφηση, ενώ το ασβέστιο, οι πολυφαινόλες που βρίσκονται στον καφέ και το τσάι και τα φυτοχημικά να τη μειώνουν.

Γενικά, η ρύθμιση της απορρόφησης και της διαθεσιμότητας σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι μια πολύπλοκη και δυναμική διαδικασία, που ανταποκρίνεται τόσο στη φυσιολογική κατάσταση της εγκυμοσύνης όσο και στην κατάσταση των μητρικών αποθεμάτων σιδήρου (Milman N, 2006)

Επιπροσθέτως, σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζωικά μοντέλα παρατηρήθηκε μείωση της περιεκτικότητας σιδήρου στο ήπαρ κατά την κύηση, γεγονός που υποδεικνύει την κινητοποίηση των αποθεμάτων σιδήρου. Φαίνεται λοιπόν, ότι οι δυο παραπάνω διεργασίες, δηλαδή η αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα, αλλά και η κινητοποίηση του σιδήρου από τις θέσεις αποθήκευσής του, αυξάνουν τη διαθεσιμότητα του σιδήρου στο πλάσμα της εγκύου προκειμένου να καλυφθούν οι αυξημένες ανάγκες της κύησης (Fisher and Nemeth, 2017).

Η ρύθμιση των επιπέδων του σιδήρου στο πλάσμα καθώς και η κατανομή του στους ιστούς εξαρτάται από τη συγκέντρωση της εψιδίνης (Ganz and Nemeth, 2012). Η εν λόγω ηπατική ορμόνη δρα αναστέλλοντας τις κύριες ροές σιδήρου στο πλάσμα, δηλαδή την έξοδό του από τα εντεροκύτταρα, από τα μακροφάγα που ανακυκλώνουν σίδηρο από τα γηρασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και από τα ηπατοκύτταρα που αποθηκεύουν σίδηρο (εικόνα 17). Η εψιδίνη δρα μέσω της φερροπορτίνης, πρωτεΐνης που εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στα εν λόγω κύτταρα. Όταν η συγκέντρωση της εψιδίνης είναι υψηλή, αυτή δεσμεύεται στην φερροπορτίνη προκαλώντας την αποδόμησή της. Ως αποτέλεσμα, ο σίδηρος παγιδεύεται εντός των κυττάρων στόχων, μειώνεται η εξαγωγή του στο πλάσμα και κατά συνέπεια και η μεταφορά του στους ιστούς που χρειάζονται σίδηρο. Συνεπώς τα επίπεδα της εψιδίνης σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την κατανομή του σιδήρου στους ιστούς.

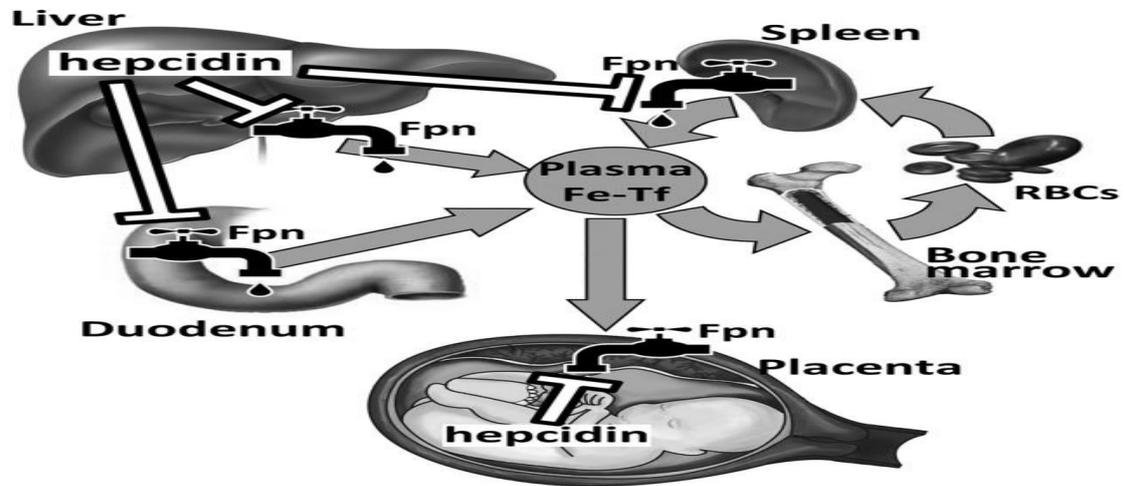
Κατά τη διάρκεια της κύησης, οι συγκεντρώσεις της εψιδίνης στον ορό μειώνονται σημαντικά. Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πειραματικά μοντέλα αρουραίων (Εικόνα 18)(van Santen et al., 2013; Millard et al., 2004). Η καταστολή της έκφρασης της εψιδίνης διευκολύνει την αυξημένη παροχή σιδήρου στην κυκλοφορία, ενισχύοντας τόσο την εντερική απορρόφηση του διατροφικού σιδήρου όσο και την απελευθέρωση του σιδήρου από τις αποθήκες του οργανισμού. Μελέτη σε 19 εγκύους, στις οποίες χορηγήθηκαν ισότοπα σιδήρου κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, επιβεβαίωσε ότι η μεταφορά τόσο μη αιμικού όσο και αιμικού σιδήρου προς το έμβρυο συσχετίζεται αντιστρόφως με τις συγκεντρώσεις της εψιδίνης στον μητρικό ορό (Young et al., 2012).

Αν και η καταστολή της έκφρασης της εψιδίνης κατά την κύηση είναι καλά τεκμηριωμένη, ο υποκείμενος μηχανισμός παραμένει εν μέρει αδιευκρίνιστος. Η αραίωση του πλάσματος που παρατηρείται στη διάρκεια της κύησης, ενδέχεται να συμβάλλει μερικώς στη μείωση των επιπέδων της εψιδίνης. Ωστόσο, η αραίωση του πλάσματος από μόνη της δεν επαρκεί για να εξηγήσει τη σημαντική καταστολή της έκφρασης του mRNA της εψιδίνης (Millard et al., 2004).

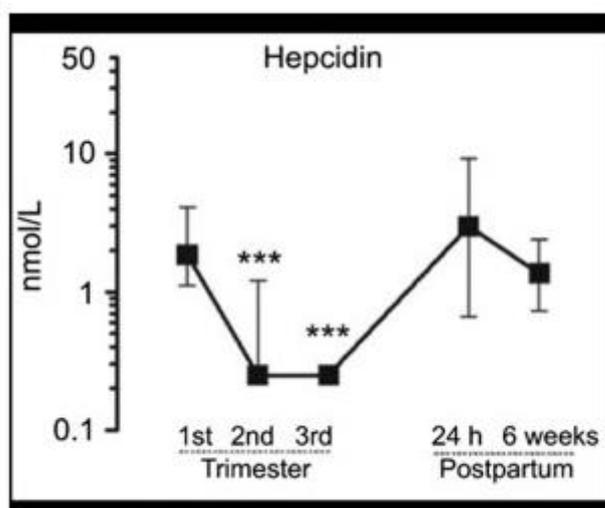
Η προοδευτική εμφάνιση αναιμίας κατά την κύηση ενδέχεται επίσης να λειτουργεί ως σήμα για την καταστολή της εψιδίνης. Κλινικές μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα επίπεδα της εψιδίνης στον ορό παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με τη φερριτίνη και τον κορεσμό της τρανσφερρίνης, ενώ συσχετίζονται αρνητικά με τον TFR1. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η βιοσύνθεση της εψιδίνης ενισχύεται από επαρκή αποθέματα σιδήρου και καταστέλλεται από την σιδηροπενία. Η αποσαφήνιση των παραγόντων που ρυθμίζουν την έκφραση της εψιδίνης κατά την κύηση αποτελεί κρίσιμο βήμα για την κατανόηση της ομοιόστασης του σιδήρου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Fisher & Nemeth, 2017).

Ένα ερώτημα που παραμένει αναπάντητο είναι κατά πόσο η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου επηρεάζει τα επίπεδα της μητρικής εψιδίνης. Σε μη έγκυες ενήλικες, η από του στόματος πρόσληψη σιδήρου προκαλεί ταχεία αύξηση των επιπέδων εψιδίνης, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της εντερικής απορρόφησης σιδήρου. Εφόσον το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και κατά την κύηση, η καθημερινή χορήγηση σιδηρούχων συμπληρωμάτων ενδέχεται να μην αποτελεί τη βέλτιστη στρατηγική για τη μεγιστοποίηση της απορρόφησης σιδήρου (Fisher & Nemeth, 2017). Πράγματι, μια συστηματική ανασκόπηση της Cochrane το 2015, η οποία

περιέλαβε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες από 15 χώρες, έδειξε ότι τα επίπεδα σιδήρου στο νεογνό και τη μητέρα αμέσως μετά τον τοκετό, δεν βελτιώθηκαν με τη καθημερινή χορήγηση σιδήρου, σε σύγκριση με τη διαλείπουσα χορήγηση. Επιπλέον, η διαλείπουσα χορήγηση σχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων παρενεργειών (Peña-Rosas et al., 2015).



Εικόνα 17. Η αλληλεπίδραση επιδίνης-φερροπορτίνης ελέγχει τη συστηματική ομοιόσταση του σιδήρου. Προκαλώντας αποικοδόμηση της Fpn, η επιδίνη μειώνει την παροχή σιδήρου στο πλάσμα. Έτσι, η μείωση της μητρικής επιδίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου για τη μεταφορά του πλακούντα. Η εμβρυϊκή επιδίνη μπορεί να ελέγχει την Fpn του πλακούντα και τη μεταφορά του σιδήρου στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Fpn -φερροπορτίνη, RBC- ερυθρά αιμοσφαίρια, Tf -τρανσφερρίνη. Ανατύπωση από Fisher & Nemeth, (2017).



Εικόνα 18. Μέσες συγκεντρώσεις επιδίνης ορού (IQR) σε 31 γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό.***Σε σύγκριση με τις τιμές του πρώτου τριμήνου, $P < 0,0001$. Ανατύπωση από Fisher & Nemeth,

3.4 Διακίνηση του Συνδεδεμένου με Τρανσφερρίνη Σιδήρου μέσω το Πλακούντα

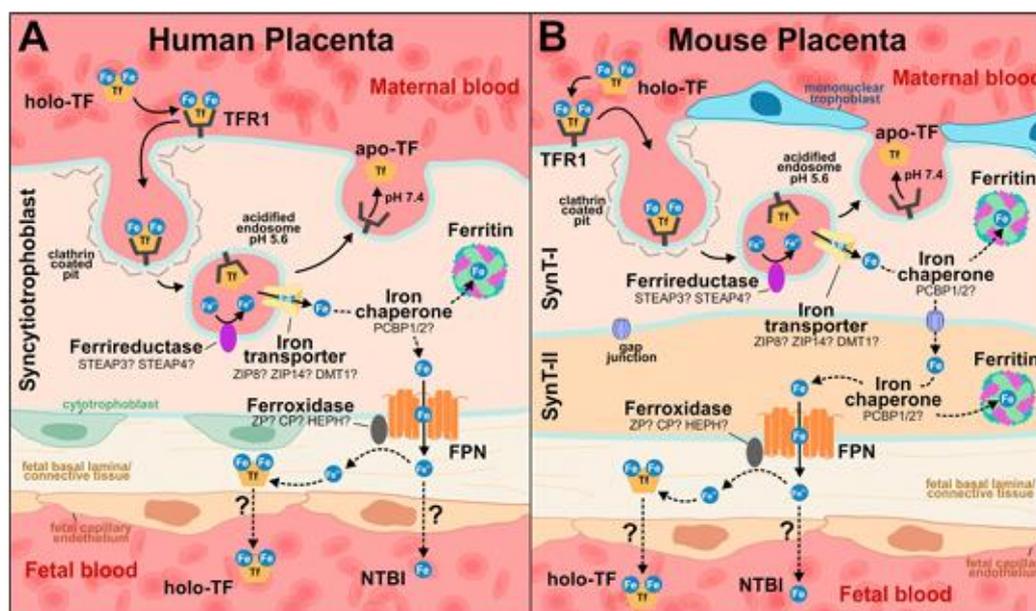
3.4.1. Μεταφορά του σιδήρου στον πλακούντα μέσω της τρανσφερρίνης: Μηχανισμοί και υποδοχείς

Πιστεύεται ότι ο σίδηρος που είναι συνδεδεμένος στην τρανσφερρίνη αποτελεί την κύρια πηγή πρόσληψης σιδήρου από τον πλακούντα. Η ολική απαλοιφή του γονιδίου του TFR1 σε ποντικούς —κατά την οποία τόσο το έμβρυο όσο και ο πλακούντας δεν εκφράζουν τον TFR1— οδηγεί σε θάνατο από την εμβρυϊκή ημέρα (E)12.5 λόγω σοβαρής αναιμίας (Sangkhae and Nemeth, 2019). Στους ποντικούς ο πλακούντας αρχίζει να αναπτύσσεται στην E3.5 και ωριμάζει μέχρι την E14.5. Αξιοσημείωτο είναι ότι, παρά το γεγονός ότι τα έμβρυα στα οποία δεν εκφράζεται ο TFR1 δεν επιβιώνουν μετά την E12.5, εντούτοις έχουν φυσιολογική μορφολογία και ενεργή ερυθροποίηση ήδη από την E10.5, γεγονός που υποδηλώνει ότι κατά την πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου του ποντικού, ο πλακούντας μπορεί να λαμβάνει και να μεταφέρει σίδηρο και από άλλες πηγές. (Sangkhae and Nemeth, 2019).

Οι μέχρι σήμερα γνώσεις για τη μεταφορά του σιδήρου στον πλακούντα μέσω της τρανσφερρίνης συνοψίζονται στην Εικόνα 19. Ο TFR1 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα τόσο στον πλακούντα του ποντικού όσο και στον ανθρώπινο πλακούντα. Πιο συγκεκριμένα, ο υποδοχέας εκφράζεται κυρίως στην κορυφαία επιφάνεια της συγκυτιοτροφοβλάστης, δηλαδή στο τμήμα του πλακούντα που έρχεται σε άμεση επαφή με την κυκλοφορία του αίματος της μητέρας (στιβάδα SynT-I στο μοντέλο του ποντικού).

Σε φυσιολογικό pH, η μητρική ολο-τρανσφερρίνη προσδένεται στον TFR1 του πλακούντα. Το σύμπλοκο Fe^{3+} -τρανσφερρίνης-TFR1 στη συνέχεια εσωτερικεύεται μέσω ενδοκυττάρωσης που μεσολαβείται από κλαθρίνη (Sangkhae and Nemeth, 2019). Καθώς το pH στο εσωτερικό του ενδοσώματος μειώνεται, ο Fe^{3+} αποδεσμεύεται από την τρανσφερρίνη και ανάγεται σε Fe^{2+} μέσω της δράσης σιδηροαναγωγασών. Η απο-τρανσφερρίνη (τρανσφερρίνη χωρίς σίδηρο) ανακυκλώνεται στη συνέχεια στην κυτταρική επιφάνεια, όπου λόγω φυσιολογικού pH διαχωρίζεται από τον TFR1, και μπορεί να δεσμεύσει εκ νέου ιόντα σιδήρου για επόμενους κύκλους μεταφοράς. Με χρόνο ημιζωής περίπου 8 ημερών στους

ανθρώπους, η απο-τρανσφερρίνη μπορεί να συμμετέχει σε έως και 100 κύκλους μεταφοράς σιδήρου (Sangkhae et al., 2023).



Εικόνα 19. (Α) Ανθρώπινος πλακούντας, με ένα μόνο στρώμα συγκυτιοτροφοβλάστης. (Β) Πλακούντας ποντικού, με δύο στρώματα συγκυτιοτροφοβλάστης (SynT-I και SynT-II). Τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ποντίκια, ο συνδεδεμένος με τη τρανσφερρίνη σίδηρος (holo-TF) από τη μητρική κυκλοφορία συνδέεται με τον υποδοχέα τρανσφερρίνης, TFR1, που εκφράζεται στην κορυφαία μεμβράνη συγκυτιοτροφοβλάστης του πλακούντα (SynT-I σε ποντίκια). Το σύμπλεγμα σιδήρου-τρανσφερρίνης-υποδοχέα εσωτερικεύεται μέσω της ενδοκυττάρωσης που προκαλείται από κλαθρίνη και ο σίδηρος (Fe^{3+}) απελευθερώνεται από την τρανσφερρίνη σε οξεία ενδοσώματα. Το σύμπλοκο apo-TF/TFR1 ανακυκλώνεται πίσω στην κυτταρική επιφάνεια. Το Fe^{3+} στο ενδόσωμα πιστεύεται ότι ανάγεται σε δισθενή σίδηρο (Fe^{2+}) από μια σιδηροαναγωγασή και εξάγεται στο κυτταρόπλασμα μέσω ενός ενδοσωματικού μεταφορέα σιδήρου. Ο κυτταροπλασματικός Fe μπορεί να συνοδευτεί, πιθανώς με PCBP1 ή 2, είτε σε φερριτίνη για αποθήκευση είτε σε FPN στη βασική μεμβράνη (SynT-II σε ποντίκια) για εξαγωγή προς την εμβρυϊκή κυκλοφορία. Στον πλακούντα του ποντικού (B), είναι άγνωστο πώς ο Fe μεταφέρεται από το SynT-I στο SynT-II, αλλά πιθανότατα συμβαίνει μέσω κενών συνδέσεων. Η τύχη του σιδήρου μετά την εξαγωγή μέσω του FPN είναι ασαφής. Μπορεί να εισέλθει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία ως NTBI ή να οξειδωθεί σε Fe^{3+} από τις σιδηροοξειδάσες και να φορτωθεί στην τρανσφερρίνη πριν φτάσει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία (Sangkhae and Nemeth, 2019).

3.4.2. Διακίνηση του σιδήρου στα ενδοσώματα του πλακούντα

Ο Fe^{3+} μετά την αποδέσμευσή του από την τρανσφερρίνη στο ενδοσώματιο, ανάγεται στη περισσότερο διαλυτή δισθενή μορφή του (Fe^{2+}) μέσω της δράσης σιδηροαναγωγασών. Ωστόσο, οι σιδηροαναγωγάσες που δρουν στο πλακούντα δεν έχουν ταυτοποιηθεί με βεβαιότητα. Πιθανά ένζυμα που δρουν για να ανάγουν το σίδηρο είναι οι πρωτεΐνες STEAP3 και STEAP4, οι οποίες εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα στον πλακούντα (Ohgami et al., 2006). Ποντίκια που δεν εκφράζουν το

γονίδιο *Steap3* εμφανίζουν αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα ενώ όσα επιβιώνουν εμφανίζουν υπολειπόμενη ανάπτυξη και αναιμία, υποδηλώνοντας τον σημαντικό ρόλο της STEAP3 στη μεταφορά του σιδήρου διαμέσου του πλακούντα. Αντίθετα, οι ποντικοί που δεν εκφράζουν το γονίδιο *Steap4* είναι πλήρως βιώσιμοι χωρίς εμφανείς παθολογικές εκδηλώσεις, γεγονός που υποδεικνύει ότι η πρωτεΐνη αυτή δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην μεταφορά του σιδήρου στον πλακούντα (Ohgami et al., 2006).

Άλλη μια σιδηροαναγωγή που εκφράζεται στον πλακούντα είναι η DCYTB (Duodenal Cytochrome b). Η συγκεκριμένη αναγωγή όπως ήδη αναφέρθηκε εκφράζεται στα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου, όπου ανάγει τον σίδηρο στη δισθενή του μορφή, ώστε στη συνέχεια να εισέλθει στο εντεροκύτταρο μέσω του μεταφορέα δισθενών μετάλλων DMT1. Ωστόσο, δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αναγωγή του σιδήρου στον πλακούντα. Κατ' αρχήν τα επίπεδα έκφρασης της DCYTB στον πλακούντα είναι χαμηλά. Επιπλέον, η ολική απαλοιφή του γονιδίου *Dcytb* σε ποντικούς δεν επηρεάζει την επιβίωση ούτε φαίνεται να σχετίζεται με διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου. Άλλες σιδηροαναγωγές, όπως παραδείγματος χάρι το λυσοσωμικό κυτόχρωμα b (LCYTB) έχουν επίσης ανιχνευθεί στον πλακούντα αλλά ο ακριβής τους ρόλος παραμένει αδιευκρίνιστος (Sangkhae and Nemeth, 2019).

Ο σίδηρος, μετά την αναγωγή του, μεταφέρεται από το ενδοσωμάτιο στο κυτταρόπλασμα της συγκυτιοτροφοβλάστης διαμέσου της μεμβράνης των ενδοσωματίων. Ο μηχανισμός της μεταφοράς δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Πρωτεΐνες που έχει προταθεί ότι εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία, είναι ο DMT1, καθώς και οι πρωτεΐνες ZIP14 και ZIP8. Η πρωτεΐνη DMT1 είναι απαραίτητη για την απορρόφηση του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και την ερυθροποίηση, ενώ εντοπίζεται επίσης και στη βασική μεμβράνη του ανθρώπινου πλακούντα. Παρ' όλα αυτά, ποντίκια με ολική απαλοιφή του *Dmt1* επιβιώνουν και έχουν φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η DMT1 δεν είναι απόλυτα απαραίτητη για τη διακίνηση του σιδήρου στον πλακούντα (Gunshin et al., 2005). Οι ZIP14 και ZIP8 ανήκουν στην οικογένεια SLC39 μεταφορέων μετάλλων. Αρχικά χαρακτηρίστηκαν ως μεταφορείς ψευδαργύρου, αλλά αργότερα αποδείχθηκε ότι μεταφέρουν και δισθενή ιόντα, περιλαμβανομένου και του Fe^{2+} . Και οι δύο πρωτεΐνες εκφράζονται σε πλακούντες ανθρώπου και ποντικού. Ωστόσο, η έκφραση του *Zip14* στον πλακούντα του ποντικού είναι πολύ χαμηλότερη από εκείνη του *Zip8*. Οι ποντικοί που δεν εκφράζουν το *Zip14* επιβιώνουν αλλά εμφανίζουν υπολειπόμενη ανάπτυξη σε σχέση με τους φυσιολογικούς ποντικούς, η οποία όμως αποδίδεται σε

διαταραχές διαφοροποίησης των χονδροκυττάρων και όχι σε απορρύθμιση του μεταβολισμού του σιδήρου. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ZIP14 παίζει είτε μη ουσιαστικό είτε επικουρικό ρόλο στη μεταφορά σιδήρου μέσω του πλακούντα. Αντίθετα με την DMT1 και την ZIP14, η πρωτεΐνη ZIP8 φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά του σιδήρου στον πλακούντα. Η ZIP8 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στον πλακούντα του ανθρώπου και του ποντικού. Κατά τη διάρκεια της κύησης στον ποντικό, η έκφραση του mRNA της ZIP8 αυξάνεται σημαντικά (περίπου τριπλασιάζεται) μεταξύ των ημερών κύησης E13.5 και E16.5. Η στοχευμένη απαλοιφή του ZIP8 σε κυτταρικές σειρές ανθρώπινου πλακούντα (κύτταρα BeWo), μείωσε σημαντικά την πρόσληψη του σιδήρου, ενισχύοντας την υπόθεση ότι το ZIP8 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διακίνηση του σιδήρου στον πλακούντα. Επίσης, η ολική απαλοιφή του Zip8 σε έμβρυα ποντικού μείωσε το ποσοστό επιβίωσης και οδήγησε σε σοβαρή αναιμία (Zhangetal, 2015). Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος του ZIP8 στην διακίνηση του σιδήρου στον πλακούντα δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί (Gálvez-Peralta et al., 2012).

3.4.3. Διακίνηση του σιδήρου στη συγκυτιοτροφοβλάστη

Ο μηχανισμός με τον οποίο διακινείται ο σίδηρος στο κυτταρόπλασμα της συγκυτιοτροφοβλάστης, παραμένει ασαφής. Κατ' αναλογία με άλλους τύπους κυττάρων, ο σίδηρος μεταφέρεται στη φερροπορτίνη για την εξαγωγή του από τη συγκυτιοτροφοβλάστη. Εναλλακτικά, η περίσσεια σιδήρου αποθηκεύεται στη φερριτίνη και απελευθερώνεται από αυτή όταν αυξάνουν οι ανάγκες για σίδηρο στον πλακούντα ή στο έμβρυο (Sangkhae and Nemeth, 2019).

3.5 Εναλλακτικές μορφές σιδήρου στη μητρική κυκλοφορία και η συμβολή τους στη μεταφορά του στον πλακούντα

Πέραν του σιδήρου που είναι συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη, στη μητρική κυκλοφορία ανευρίσκεται και σίδηρος συνδεδεμένος στη φερριτίνη και ενδεχομένως στην αίμη. Ελεύθερη αίμη και αιμοσφαιρίνη έχουν ανιχνευθεί στο αίμα υγιών ατόμων, πιθανώς σε σύμπλοκα με την αιμοπηξίνη και την απτοσφαιρίνη (Oh et al., 2016). Ωστόσο, παραμένει άγνωστο κατά πόσον κάποια από αυτές τις μορφές μπορούν να μεταφέρουν σίδηρο στον πλακούντα. Παρότι η φερριτίνη στο πλάσμα είναι συνήθως φτωχή σε σίδηρο, θεωρείται ότι μπορεί ενδεχομένως να προσλαμβάνεται από τον πλακούντα μέσω του TFR1 ή του υποδοχέα SCARA5, αν και ο δεύτερος εκφράζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα στον πλακούντα (Li et al., 2009).

Ο υποδοχέας αίμης-αιμοπηξίνης, LRP/CD91, εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στη συγκυτιοτροφοβλάστη, ενώ ο υποδοχέας αιμοσφαιρίνης-απτοσφαιρίνης, CD163, εντοπίζεται στα κύτταρα Hofbauer (εμβρυϊκά μακροφάγα), τα οποία όμως δεν έρχονται σε άμεση επαφή με τη μητρική κυκλοφορία του αίματος. Ο μη δεσμευμένος στην τρανσφερρίνη σίδηρος (NTBI) αποτελεί μορφή σιδήρου που εμφανίζεται στην κυκλοφορία του αίματος όταν ο κορεσμός της τρανσφερρίνης υπερβαίνει το 70–80%, και παρατηρείται κυρίως σε καταστάσεις υπερφόρτωσης σιδήρου ή ανεπαρκούς ερυθροποίησης. Σε φυσιολογικές κήσεις, ο NTBI σπάνια ανιχνεύεται στη μητρική κυκλοφορία, με εξαίρεση τις περιπτώσεις λήψης συμπληρωμάτων σιδήρου όπου τα επίπεδά του αυξάνονται παροδικά. Συνεπώς, σε φυσιολογικές συνθήκες, δεν είναι πιθανό ο NTBI να αποτελεί πηγή σιδήρου για τον πλακούντα.

Συμπερασματικά, παραμένει αδιευκρίνιστο σε ποιον βαθμό οποιαδήποτε μορφή σιδήρου πέραν του σιδήρου που συνδέεται στην τρανσφερρίνη μεταφέρει σε ικανοποιητικό βαθμό σίδηρο από το αίμα της μητέρας στον πλακούντα κατά τη διάρκεια φυσιολογικών κήσεων (Brissot et al., 2012).

3.6 Εξαγωγή και μεταφορά του σιδήρου από τη συγκυτιοτροφοβλάστη στο έμβρυο

Ο σίδηρος εξάγεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη προς το έμβρυο μέσω της φερροπορτίνης που εντοπίζεται στη βασική μεμβράνη των συγκυτιοτροφοβλαστών. Σε ανθρώπινους πλακούντες από κύησεις με επάρκεια σιδήρου που συλλέχθηκαν μεταξύ 24^{ης} και 40^{ης} εβδομάδας, παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης της φερροπορτίνης με την πρόοδο της κύησης. Στους ποντικούς, η φερροπορτίνη εκφράζεται στη συγκυτιοτροφοβλάστη, πιθανώς στο στρώμα SynT-II. Η ολική απαλοιφή της φερροπορτίνης σε έμβρυα ποντικών οδηγεί σε θάνατο, ωστόσο όταν η έκφραση της φερροπορτίνης περιορίζεται μόνο στον πλακούντα, αυξάνει σημαντικά η επιβίωση, επιβεβαιώνοντας τον σημαντικό ρόλο της πρωτεΐνης στη εξαγωγή σιδήρου από τη συγκυτιοτροφοβλάστη του πλακούντα προς το έμβρυο (Donovan et al., 2005).

Μετά την εξαγωγή του σιδήρου από τη συγκυτιοτροφοβλάστη, η περαιτέρω διακίνησή του παραμένει ασαφής. Πιθανότατα, οξειδώνεται από εξωκυτταρικές σιδηροοξειδάσες, ώστε να συνδεθεί στη συνέχεια στην εμβρυϊκή τρανσφερρίνη. Για να επιτευχθεί η εξαγωγή σιδήρου από τη συγκυτιοτροφοβλάστη και η μεταφορά του στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, οι σιδηροοξειδάσες θα πρέπει να εκφράζονται είτε από τον πλακούντα είτε από το έμβρυο.

Και οι τρεις γνωστές σιδηροοξειδάσες των θηλαστικών —η σερουλοπλασμίνη, η ηφαιστίνη και η Zyklopen — έχουν ανιχνευθεί στον πλακούντα. Η σερουλοπλασμίνη είναι μία διαλυτή, χαλκοεξαρτώμενη σιδηροοξειδάση, απαραίτητη για τη μετακίνηση του σιδήρου από τα ηπατοκύτταρα και τα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα στο πλάσμα. Έχει ανιχνευθεί στον ανθρώπινο πλακούντα καθώς και σε πλακούντες άλλων θηλαστικών. Ωστόσο, ποντίκια με ολική έλλειψη σερουλοπλασμίνης γεννιούνται χωρίς φαινότυπο διαταραχής του σιδήρου, υποδηλώνοντας ότι η εν λόγω σιδηροοξειδάση δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην οξείδωση του σιδήρου (Sangkhae and Nemeth, 2019).

Η ηφαιστίνη είναι ένα ομόλογο της σερουλοπλασμίνης. Ποντικοί με μεταλλαγμένη ηφαιστίνη εμφανίζουν μειωμένη αιμοσφαιρίνη κατά τη γέννηση, αλλά

αυτό αποδίδεται σε ελαττωμένη απορρόφηση σιδήρου από τα εντεροκύτταρα, και όχι σε μειωμένη πλακουντιακή μεταφορά (Sangkhae and Nemeth, 2019). Επιπλέον, τα ποντίκια με έλλειψη ηφαιστίνης γεννιούνται φυσιολογικά, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη εναλλακτικών μηχανισμών για την οξείδωση του σιδήρου.

Η τρίτη σιδηροξειδάση, η Zyklopen εκφράζεται κυρίως στον πλακούντα (Chen et al., 2010). Παρά την παρουσία όλων των σιδηροοξειδασών στον πλακούντα, μελέτες knockout δείχνουν ότι καμία από αυτές, μεμονωμένα, δεν είναι απαραίτητη για την μεταφορά σιδήρου. Ακόμη και οι ποντικοί που δεν εκφράζουν καμία από τις τρεις οξειδάσες, είναι βιώσιμοι, αν και εμφανίζουν αναιμία, γεγονός που υποδεικνύει την πιθανή ύπαρξη κάποιας άγνωστης ακόμη σιδηροοξειδάσης.

Αφού ο σίδηρος εξαχθεί μέσω της φερροπορτίνης πρέπει να διασχίσει το ενδοθήλιο των εμβρυικών τριχοειδών για να φτάσει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Η διαδικασία αυτή παραμένει εν πολλοίς άγνωστη (Cao and Fleming, 2016). Ο εξαγόμενος σίδηρος μπορεί να δεσμευτεί στην εμβρυϊκή τρανσφερρίνη, η οποία παράγεται κυρίως από εμβρυικό ήπαρ, και η συγκέντρωσή της στο έμβρυο αυξάνεται βαθμιαία με την ηλικία κύησης. Ωστόσο, στο πρώτο τρίμηνο, όταν τα επίπεδα τρανσφερρίνης είναι χαμηλά και ο κορεσμός της υψηλός, κυκλοφορεί επίσης και σίδηρος που δεν είναι δεσμευμένος στην τρανσφερρίνη (NTBI). Ο NTBI φαίνεται να υποστηρίζει την εμβρυϊκή ανάπτυξη, καθώς ποντίκια με σοβαρή ανεπάρκεια τρανσφερρίνης γεννιούνται ζωντανά, αν και εμφανίζουν σοβαρή αναιμία (Sangkhae and Nemeth, 2019).

Η ύπαρξη NTBI στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, σε συνδυασμό με τη βιωσιμότητα ποντικών με ολική αφαίρεση του TFR1 στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα, ενισχύει την υπόθεση ότι ο NTBI μπορεί να αποτελεί μια εναλλακτική πηγή σιδήρου κατά την εμβρυογένεση. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί ο ακριβής ρόλος και η σημασία του NTBI στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (Xu et al., 2015).

3.6.1. Ρύθμιση της Μεταφοράς Σιδήρου στον Πλακούντα

Η μεταφορά σιδήρου μέσω του πλακούντα ρυθμίζεται από σήματα που προέρχονται τόσο από τη μητέρα όσο και από το ίδιο το έμβρυο και τον πλακούντα. Μία διαδεδομένη αλλά εσφαλμένη αντίληψη είναι ότι το έμβρυο λειτουργεί ως «τέλειο παράσιτο», ικανό να εξασφαλίσει επαρκή ποσότητα σιδήρου ανεξάρτητα από τη μητρική κατάσταση σιδήρου. Ωστόσο, πολυάριθμες μελέτες τόσο σε ανθρώπους

όσο και σε άλλα είδη έχουν καταδείξει ότι η σιδηροπενία ή η αναιμία της μητέρας μειώνουν σημαντικά τα αποθέματα σιδήρου στο νεογνό. Η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη ρύθμιση της μεταφοράς σιδήρου στον πλακούντα είναι κρίσιμη για τη βελτίωση των στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας της εμβρυϊκής σιδηροπενίας και αναιμίας (Zhang et al., 2021).

3.6.2. Ρύθμιση από την εψιδίνη της μητέρας

Η μεταφορά του σιδήρου από τη μητέρα στο έμβryo εξαρτάται άμεσα από τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου στη μητρική κυκλοφορία. Στην έγκυο, αυξάνεται η απορρόφηση του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου καθώς εξελίσσεται η κύηση. Οι αυξημένες ανάγκες της κύησης καλύπτονται επίσης μέσω της κινητοποίησης του σιδήρου από τις θέσεις αποθήκευσης. Οι παραπάνω διαδικασίες ρυθμίζονται σε σημαντικό βαθμό από τη μητρική εψιδίνη.

Η εψιδίνη αναστέλλει τη έξοδο του σιδήρου από τα μακροφάγα, τα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου και τα ηπατοκύτταρα, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα σιδήρου στην κυκλοφορία του αίματος. Συνεπώς, τα επίπεδα της εψιδίνης σχετίζονται αντίστροφα με τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου στο πλάσμα. Η έκφρασή της εψιδίνης ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως οι συγκεντρώσεις του σιδήρου στο πλάσμα, τα αποθέματα σιδήρου στον οργανισμό, η παρουσία φλεγμονής ή λοίμωξης, η δραστηριότητα της ερυθροποίησης και η εγκυμοσύνη (Sanghae and Nemeth, 2017).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα επίπεδα της μητρικής εψιδίνης μειώνονται σημαντικά, φτάνοντας σε σχεδόν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο σε ανθρώπους και ήδη από την τρίτη εβδομάδα κύησης σε αρουραίους. Η καταστολή αυτή θεωρείται ότι ενισχύει τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου στο πλάσμα της εγκύου, διευκολύνοντας τη μεταφορά του στο έμβryo μέσω του πλακούντα. Πράγματι, έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της μητρικής εψιδίνης και των επιπέδων του σιδήρου στο πλάσμα του εμβρύου (Young et al., 2012). Παρότι ο ακριβής μηχανισμός καταστολής της εψιδίνης παραμένει αδιευκρίνιστος, η σιδηροπενία της μητέρας φαίνεται να επιτείνει αυτή τη μείωση (Koenig et al., 2014).

Σε αναπτυγμένες χώρες, η πλειονότητα των εγκύων εμφανίζει επάρκεια σιδήρου, ενώ η ευρεία χρήση συμπληρωμάτων αυξάνει την πιθανότητα έκθεσης του πλακούντα σε αυξημένα επίπεδα σιδήρου. Δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν αυτή η υπερφόρτωση επηρεάζει τη λειτουργία του πλακούντα. Είναι γνωστό, ωστόσο, ότι ο ελεύθερος σίδηρος μπορεί να καταλύσει τη δημιουργία ελευθέρων ριζών και να προκαλέσει οξειδωτικές βλάβες, όπως παρατηρείται σε καταστάσεις υπερσιδήρωσης. Ωστόσο, παραμένει άγνωστό, εάν ο πλακούντας επηρεάζεται σε τέτοιο βαθμό από την υπερφόρτωση σιδήρου ώστε να προκληθεί οξειδωτικό στρες.

Μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών έχουν δείξει μια συσχέτιση σε σχήμα U μεταξύ του κινδύνου δυσμενών αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και του πρόωρου τοκετού, και της φερριτίνης πλάσματος, ενός δείκτη των αποθεμάτων σιδήρου. Ωστόσο, επειδή συνδέεται επίσης με φλεγμονή ή με συνδυασμό φλεγμονής και αυξημένων επιπέδων σιδήρου, η υψηλή φερριτίνη δεν υποδηλώνει πάντα από μόνη της αυξημένο σίδηρο. Σύμφωνα με τους Dewey και Oaks (2017), απαιτείται περισσότερη έρευνα για να προσδιοριστεί εάν η υπερβολική ποσότητα σιδήρου έχει άμεσες επιπτώσεις στη λειτουργία του πλακούντα.

3.6.3. Ρύθμιση από την εμβρυϊκή εψιδίνη

Εκτός από την μητρική εψιδίνη, που καθορίζει τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου στη μητρική κυκλοφορία, η εμβρυϊκή εψιδίνη ενδέχεται να επηρεάζει τον ρυθμό μεταφοράς σιδήρου από τον πλακούντα προς την εμβρυϊκή κυκλοφορία μέσω της ρύθμισης της έκφρασης της φερροπορτίνης στον πλακούντα. Η φερροπορτίνη εντοπίζεται στη βασοπλευρική μεμβράνη των συγκυτιοτροφοβλαστών, καθιστώντας την προσβάσιμη κυρίως στην εμβρυϊκή και όχι στη μητρική εψιδίνη. Πειράματα σε μοντέλα πειραματόζωων έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα εψιδίνης στο έμβryo μπορούν να καταστείλουν τη φερροπορτίνη του πλακούντα, οδηγώντας σε σοβαρή εμβρυϊκή ανεπάρκεια σιδήρου και, σε ακραίες περιπτώσεις ακόμη και το θάνατο του εμβρύου. Ωστόσο, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η έκφραση της εμβρυϊκής εψιδίνης παραμένει πολύ χαμηλή, και στον άνθρωπο και σε ποντικούς (Sangkhae et al., 2023).

3.6.4. Ρύθμιση από το σύστημα IRP/IRE

Η ποσότητα του σιδήρου που θα μεταφερθεί στο έμβρυο διάμεσου του πλακούντα εξαρτάται επίσης και από την έκφραση των πρωτεϊνών μεταφοράς σιδήρου στον πλακούντα. Η έκφραση αυτών των μεταφορέων φαίνεται να ρυθμίζεται ως απόκριση στα επίπεδα του σιδήρου της μητέρας, τα οποία φαίνεται ότι προκαλούν αλλαγές και στα επίπεδα του σιδήρου στον ίδιο τον πλακούντα. Πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους έδειξαν ότι η ανεπάρκεια σιδήρου στη μητέρα, αύξησε την έκφραση των μεταφορέων TFR1 και DMT1 στον πλακούντα, χωρίς όμως να επηρεαστεί το mRNA της φερροπορτίνης. Αυτά τα ευρήματα ευθυγραμμίζονται με τον ρόλο των πρωτεϊνών IRP1 και IRP2, οι οποίες όπως αναλύθηκε σε προηγούμενη ενότητα συνδέονται με ειδικά IREs συγκεκριμένων γονιδίων στόχων, και μέσω μετα-μεταγραφικών τροποποιήσεων ελέγχουν την πρόσληψη, αποθήκευση και εξαγωγή σιδήρου (Wilkinson and Pantopoulos, 2014). Η δραστηριότητα των IRP1 και IRP2 έχουν ανιχνευθεί σε ανθρώπινους πλακούντες. Για παράδειγμα, σε πλακούντες από κυήσεις με ανεπάρκεια σιδήρου, παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα του IRP1 και υψηλότερη έκφραση του mRNA του TFR1. Επίσης, μελέτες σε μη αναιμικές μητέρες έδειξαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της φερριτίνης του αίματος του ομφάλιου λώρου και της δραστηριότητας IRP1 και IRP2 στον πλακούντα, υποδεικνύοντας ότι και η κατάσταση σιδήρου του εμβρύου μπορεί να επηρεάσει τη ρύθμιση του σιδήρου στον πλακούντα. Η ρύθμιση της φερροπορτίνης του πλακούντα μέσω των IRPs παραμένει ασαφής. Μελέτες σε ανθρώπινους πλακούντες δεν έχουν δείξει σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα της φερροπορτίνης σε σχέση με τη ανεπάρκεια σιδήρου ή την αναιμία της μητέρας (Sangkhue & Nemeth, 2019).

Συμπεράσματα

Η πολύπλοκη διαδικασία μεταφοράς σιδήρου από τη μητέρα στο έμβρυο προϋποθέτει τη συντονισμένη δράση πολυάριθμων βιολογικών συστημάτων και ρυθμιστικών μηχανισμών. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των βασικών αρχών της ομοιόστασης του σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με έμφαση στον πλακούντα ως ζωτικό μεταφορικό και ρυθμιστικό όργανο.

Μολονότι το έμβρυο διαθέτει προσαρμοστικούς μηχανισμούς για να διασφαλίσει την πρόσληψη σιδήρου ακόμη και σε συνθήκες μητρικής ανεπάρκειας, η σύγχρονη βιβλιογραφία αναθεωρεί την άποψη ότι λειτουργεί ως «τέλειο παράσιτο». Η εμβρυϊκή επάρκεια εξαρτάται άμεσα από τη μητρική επιδίνη και τη βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου στον ορό της μητέρας, γεγονός που υπογραμμίζει την κρισιμότητα της επαρκούς διατροφικής υποστήριξης.

Οι απαιτήσεις σε σίδηρο αυξάνονται ραγδαία, ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο. Η φυσιολογική προσαρμογή του οργανισμού της μητέρας περιλαμβάνει την αύξηση της εντερικής απορρόφησης και την κινητοποίηση των αποθεμάτων του σιδήρου. Κεντρικό ρόλο σε αυτή τη ρύθμιση διαδραματίζει η καταστολή της επιδίνης, η οποία επιτρέπει την αυξημένη απελευθέρωση σιδήρου στην κυκλοφορία. Κύριος φορέας μεταφοράς προς τον πλακούντα παραμένει η τρανσφερρίνη

Σε κυτταρικό επίπεδο, οι συγκυτιοτροφοβλάστες αποτελούν τη λειτουργική μονάδα μεταφοράς. Η διαδικασία περιλαμβάνει α) την πρόσληψη του συμπλόκου σιδήρου-τρανσφερρίνης μέσω ενδοκυττάρωσης, β) την ενδοκυττάρια διαχείριση στο κυτταρόπλασμα και γ) την απελευθέρωση στην εμβρυϊκή κυκλοφορία μέσω της φερροπορτίνης. Η εξαγωγή διευκολύνεται από σιδηροοξειδάσες, όπως η σερουλοπλασμίνη και η zyklopen. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η εμβρυϊκή επιδίνη συμμετέχει στη ρύθμιση της πλακουντιακής φερροπορτίνης, προσδίδοντας έναν αμφίδρομο χαρακτήρα στον έλεγχο της μεταφοράς.

Η σιδηροπενία της μητέρας συνδέεται με ανεπαρκή εμβρυϊκά αποθέματα και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης νευρολογικών διαταραχών στο έμβρυο. Αντιθέτως, η περίσσεια του σιδήρου είναι τοξική και για τον πλακούντα και το έμβρυο καθώς προκαλεί οξειδωτικό στρες. Συμπερασματικά, η βαθύτερη κατανόηση της φυσιολογίας του πλακούντα προσφέρει τα απαραίτητα εργαλεία για τη βελτιστοποίηση της μητρικής και εμβρυϊκής υγείας.

Βιβλιογραφία

- Abbaspour N., Hurrell R., & Kelishadi R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences*, 19(2), 164–174.
- Ahmed M. H., Ghatge M. S., & Safo M. K. (2020). Hemoglobin: Structure, function and allostery. In M. Atassi (Ed.), *Subcellular Biochemistry* (Vol. 94, pp. 345–382). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_14.
- Anderson G. J., & Frazer D. M. (2017). Current understanding of iron homeostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(Suppl 6), 1559S–1566S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155804>.
- Andreini C., Putignano V., Rosato A., & Banci L. (2018). The human iron-proteome. *Metallomics*, 10(9), 1223–1231. <https://doi.org/10.1039/c8mt00146d>.
- Api O., Breyman C., Çetiner M., Demir C., & Ecdar T. (2015). Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 12(3), 173–181. <https://doi.org/10.4274/tjod.01700>.
- Allen L.H. (2000). Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5 Suppl), pp. 1280S–4S.
- Barrett JF., Whittaker PG., Williams JG., Lind T. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *BMJ* 1994;309:79–82
- Bothwell T.H. (2000). Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), pp. 257S–264S.
- Brissot P., Ropert M., Le Lan C., & Loréal O. (2012). Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1820, pp. 403–410.
- Brannon P. M., & Taylor C. L. (2017). Iron supplementation during pregnancy and infancy: Uncertainties and implications for research and policy. *Nutrients*, 9(12), 1327. <https://doi.org/10.3390/nu9121327>.
- Burton G. J., & Fowden A. L. (2015). The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1663), 20140066. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0066>.
- Burton G. J., & Jauniaux E. (2015). What is the placenta? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4 Suppl), S6.e1–S8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.050>
- Cleal J. K., & Lewis R. M. (2008). The mechanisms and regulation of placental amino acid transport to the human fetus. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(4), 419–426. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01675.x>.

- Cronin S. J. F., Woolf C. J., Weiss G., & Penninger J. M. (2019). The role of iron regulation in immunometabolism and immune-related disease. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 6, 116. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00116>.
- Cao C., & Fleming M.D. (2016). The placenta: the forgotten essential organ of iron transport. *Nutrition Reviews*, 74(7), pp. 421-431.
- Chen H., Attieh Z.K., & McArdle H.J. (2010). Identification of Zyklopen, a New Member of the Vertebrate Multicopper Ferroxidase Family, and Characterization in Rodents and Human Cells. *The Journal of Nutrition*, 140(10), pp. 1728–1735.
- Dewey K.G & Oaks B.M. (2017). U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 106(Suppl 6).
- Donovan A., Lima C.A., Pinkus J.L., Pinkus G.S., Zon L.I, Robine S., & Andrews N.C. (2005). The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metabolism*, 1(3)2005, pp. 191-200.
- Fillebeen C., Gkouvatsos K., Fragoso G., Calvé A., Garcia-Santos D., Buffler M., Becker C., Schümann K., Ponka P., Santos M.M., & Pantopoulos K. . (2015). Mice are poor heme absorbers and do not require intestinal Hmx1 for dietary heme iron assimilation. *Haematologica*, 100(9), pp. e334-337.
- Fisher A., & Nemeth E. (2017). Iron homeostasis during pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106 (Sup 6), pp. 1567S-1574S.
- Fleming R.E., Feng Q., Britton R.S. (2011). Knockout mouse models of iron homeostasis. *Annual Review of Nutrition*, 31(1), pp. 117-137.
- Gálvez-Peralta M., He L., Jorge-Nebert L.F., Wang B., Miller M.L., Eppert B.L, Afton S., & Nebert D.W. (2012). ZIP8 zinc transporter: indispensable role for both multiple-organ organogenesis and hematopoiesis in utero. *PLoS One*, 7(5), p. e36055.
- Ganz T., & Nemeth E. (2012). Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1823(9), pp. 1434-1443.
- Gunshin H., Fujiwara Y., Custodio A.O., Drenth C., Robine S., & Andrews N.C. (2005). Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(5), pp. 1258-1266.
- Finkelstein J. L., Cuthbert A., Weeks J., Venkatramanan S., Larvie D. Y., De-Regil L. M., & Garcia-Casal M. N. (2024). Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD004736. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004736.pub6>.
- Hurrell R., & Egli I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), pp. 1461S-1467S.

- Huppertz B. (2020). Traditional and new routes of trophoblast invasion and their implications for pregnancy diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 289. <https://doi.org/10.3390/ijms21010289>
- Illsley N. P. (2000). Glucose transporters in the human placenta. *Placenta*, 21(1), 14–22. <https://doi.org/10.1053/plac.1999.0464>.
- Jauniaux E., Alfircvic Z., Bhide A. G., Belfort M. A., Burton G. J., Collins S. L., Dornan S., Jurkovic D., Kayem G., Kingdom J., Silver R., & Sentilhes L.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2019). Placenta praevia and placenta accreta: Diagnosis and management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(1), e1–e48. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15306>.
- Kleven M. D., Jue S., & Enns C. A. (2018). Transferrin receptors TfR1 and TfR2 bind transferrin through differing mechanisms. *Biochemistry*, 57(9), 1552–1559. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00006>.
- Koleini N., Shapiro J. S., Geier J., & Ardehali H. (2021). Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency. *Journal of Clinical Investigation*, 131(11), e148671. <https://doi.org/10.1172/JCI148671>.
- Kotla N. K., Dutta P., Parimi S., & Das N. K. (2022). The role of ferritin in health and disease: Recent advances and understandings. *Metabolites*, 12(7), 609. <https://doi.org/10.3390/metabo12070609>.
- Moore K. L., Persaud T. V. N., & Torchia M. G. (2019). *Εμβρυολογία του ανθρώπου – Από τη σύλληψη έως τη γέννηση: Κλινική προσέγγιση* (Μετάφρ. στα Ελληνικά). Broken Hill Publishers Ltd.
- Mori M., Bogdan A., Balassa T., Csabai T., & Szekeres-Bartho J. (2016). The decidua—the maternal bed embracing the embryo—maintains the pregnancy. *Seminars in Immunopathology*, 38(6), 635–649. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0563-9>
- Nemeth E., & Ganz T. (2006). Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annual Review of Nutrition*, 26, 323–342. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111303>.
- Okada H., Tsuzuki T., & Murata H. (2018). Decidualization of the human endometrium. *Reproductive Medicine and Biology*, 17(3), 220–227. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12099>.
- Puig, S., Ramos-Alonso L., Romero A. M., & Martínez-Pastor M. T. (2017). The elemental role of iron in DNA synthesis and repair. *Metallomics*, 9(11), 1483–1500. <https://doi.org/10.1039/c7mt00116a>.
- Roemhild K., von Maltzahn F., Weiskirchen R., Knüchel R., von Stillfried S., & Lammers T. (2021). Iron metabolism: Pathophysiology and pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, 42(8), 640–656. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.05.001>.
- Roth M. P., Meynard D., & Coppin H. (2019). Regulators of hepcidin expression. *Vitamins and Hormones*, 110, 101–129. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2019.01.005>.

- Saito H., Tomita A., Ohashi H., Maeda H., Hayashi H., & Naoe, T. (2012). Determination of ferritin and hemosiderin iron in patients with normal iron stores and iron overload by serum ferritin kinetics. *Nagoya Journal of Medical Science*, 74(1–2), 39–49.
- Simister N. E. (2003). Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*, 21(24), 3365–3369. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00334-7](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00334-7).
- Vogt A.-C. S., Arsiwala T., Mohsen M., Vogel M., Manolova V., & Bachmann M. F. (2021). On iron metabolism and its regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4591. <https://doi.org/10.3390/ijms22094591>.
- Yanatori I., & Kishi F. (2019). DMT1 and iron transport. *Free Radical Biology and Medicine*, 133, 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.020>.
- Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., & Nemeth E. (2014). Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. *Nutrients*, 6(8), pp. 3062–3083.
- Li J.Y., Paragas N., & Barasch J. . (2009). Scara5 Is a Ferritin Receptor Mediating Non-Transferrin Iron Delivery. *Developmental Cell*, 16(1), pp. 35-41.
- Milman N. Iron and pregnancy—a delicate balance. *Ann Hematol* 2006;85:559–65.
- Mégier C., Peoc'h K., Puy V., & Cordier A.G. (2022). Iron Metabolism in Normal and Pathological Pregnancies and Fetal Consequences. *Metabolites*, 12(2), p. 129.
- Millard K.N., Frazer D.M., Wilkins S.J., & Anderson G.J. (2004). Changes in the expression of intestinal iron transport and hepatic regulatory molecules explain the enhanced iron absorption associated with pregnancy in the rat. *Gut*, 53(5), pp. 655-660.
- Mitchell C.J., Shawki A., Ganz T., Nemeth E., & Mackenzie B. (2014). Functional properties of human ferroportin, a cellular iron exporter reactive also with cobalt and zinc. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 306(5), pp. C450-9.
- Oh J.Y., Hamm J., & Patel R.P. (2016). Absorbance and redox based approaches for measuring free heme and free hemoglobin in biological matrices . *Redox Biology*, 2016, pp. 167-177.
- Ohgami R.S., Campagna D.R., McDonald A., & Fleming M.D. (2006). The Steap proteins are metalloreductases. *Blood*, 108(4), pp. 1388-1394.
- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, & Dowswell, T. (2015). Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(10):CD009997 .
- Sanghae V., & Nemeth E. (2017). Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Advances in Nutrition*, 8(1), pp. 126-136.
- Sanghae V., & Nemeth E. . (2019). Placental iron transport: The mechanism and regulatory circuits. *Free Radical Biology and Medicine*, 133, pp. 254-261.

- Sangkhae V., Fisher A.L., Ganz T., & Nemeth E. (2023). Iron Homeostasis During Pregnancy: Maternal, Placental, and Fetal Regulatory Mechanisms. *Annual Review* .
- Van Santen S., Kroot J.J., Zijderveld G., Wiegerinck E.T., Spaanderman M.E., & Swinkels D.W. (2013). The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, *51*(7) , pp. 1395-401.
- WHO. (2023). *Daily iron and folic acid supplementation during pregnancy*. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/tools/elena/interventions/daily-iron-pregnancy>.
- Wilkinson N., & Pantopoulos K. . (2014). The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models. *Frontiers in Pharmacology*, *5* , p. 176.
- Wang S., He X., Wu Q., Jiang L., Chen, L., Yu Y., Zhang P., Huang X., Wang J., Ju Z., Min J., & Wang F. (2020). Transferrin receptor 1-mediated iron uptake plays an essential role in hematopoiesis. *Haematologica*, *105*(8), 2071–2082. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.224899>.
- Wikström M., Pecorilla C., & Sharma V. (2023). The mitochondrial respiratory chain. *The Enzymes*, *54*, 15–36. <https://doi.org/10.1016/bs.enz.2023.05.001>.
- Xu W., Barrientos T., Mao L., Rockman H.A., Sauve A.A., & Andrews N.C. (2015). Lethal Cardiomyopathy in Mice Lacking Transferrin Receptor in the Heart. *Cell Reports*, *13*(3) , pp. 533-545.
- Young M.F., Griffin I., Pressman E., McIntyre A.W., Cooper E., McNanley T., Harris Z.L., Westerman M., O'Brien K.O. (2010). Utilization of iron from an animal-based iron source is greater than that of ferrous sulfate in pregnant and nonpregnant women. *The Journal of Nutrition*, *140*(12) , pp. 2162-2166.
- Young M.F., Griffin I, Pressman E., McIntyre., A.W., Cooper E., McNanley T., Harris Z.L., Westerman M., & O'Brien K.O. .(2012). Maternal hepcidin is associated with placental transfer of iron derived from dietary heme and nonheme sources. *The Journal of Nutrition*, *142*(1) , pp. 33-39.
- Young M.F., Griffin I, Pressman E., McIntyre A.W., Cooper E., McNanley T., Harris Z.L., Westerman M., & O'Brien K.O. (2012). Maternal hepcidin is associated with placental transfer of iron derived from dietary heme and nonheme sources. *The Journal of Nutrition*, *142*(1) , pp. 33-39.
- Zhang Q., Lu X.M., Zhang M., Yang C.Y., Lv S.Y., Li S.F., Zhong C.Y., & Geng S.S. (2021). Adverse effects of iron deficiency anemia on pregnancy outcome and offspring development and intervention of three iron supplements. *Scientific Reports*, *11*(1) , p. 1347.
- Zhang W., Jenkitkasemwong S., Chan A., Knutson M.D. (2015). The metal-ion transporter Zip8 (Slc39a8) and iron transport across the placenta. *6th Meeting of the*

International BioIron Society American Journal of Hematology. Hangzhou, China :
The Zijingang Campus of Zhejiang University.