

Siste nytt forskning EPP og HEP

Aasne K. Aarsand

Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer

Nasjonalt kompetansesenter for
SJELDNE DIAGNOSER

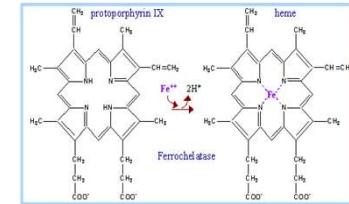


EPP 2017-2019

- Ca 55 vitenskapelige artikler publisert
 - Oversiktsartikler
 - Enkelthistorier
 - Diagnose
 - Behandling
 - Nye funn



Hva gir symptomene ved EPP?



→ Opphopning av fritt protoporfyrin

HEP 2017-2019

Format: Abstract

Send to

Mol Genet Metab. 2018 Nov 26; pii: S1096-7192(18)30422-5; doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.013. (Epub ahead of print)

Porphyria cutanea tarda and hepatoerythropoietic porphyria: Identification of 19 novel uroporphyrinogen III decarboxylase mutations.

Wang Y¹, Chen SP¹, Yasuda H¹, Nazareno H¹, Anderson KE¹, Desnick RJ¹

© Author information

Abstract

Porphyria Cutanea Tarda (PCT) is a cutaneous porphyria that results from the hepatic inhibition of the heme biosynthetic enzyme uroporphyrinogen decarboxylase (UROD), and can occur either in the absence or presence of an inherited heterozygous UROD mutation (PCT subtypes 1 and 2, respectively). A heterozygous UROD mutation causes half-normal levels of UROD activity systemically, which is a susceptibility factor but is not sufficient alone to cause type 2 PCT. In both Types 1 and 2 PCT, the cutaneous manifestations are precipitated by additional factors that lead to generation of an inhibitor that more profoundly reduces hepatic UROD activity. PCT is an iron-related disorder, and many of its known susceptibility factors, which include infections (e.g. hepatitis C virus, HIV), high alcohol consumption, smoking, estrogens, and genetic traits (e.g. hemochromatosis mutations) can increase hepatic iron accumulation. Hepatoerythropoietic Porphyria (HEP) is a rare, inherited porphyria disease that can be distinguished from PCT by the presence of elevated urinary ALA levels.

- Undersøkte 387 ikke-relaterte personer med PCT: 19 nye genfeil
- Fire personer med HEP: Alle fire hadde to forskjellige genfeil



Mutation in human CLPX elevates levels of δ-aminolevulinatase synthase and protoporphyrin IX to promote erythropoietic protoporphyria

Yvette Y. Yien^{1,2}, Sarah Ducamp^{3,4,5,6,7}, Lisa N. van der Vorm^{8,9,10}, Julia R. Kardon^{4,11}, Hana Manceau^{12,13}, Caroline Kannengiesse^{14,15}, Hector A. Bergonia¹⁶, Martin D. Kafina¹⁷, Zoubida Karim^{18,19}, Laurent Gouy^{18,20}, Tania A. Baker^{21,22}, Hervé Puy^{23,24}, John D. Phillips²⁵, Gaël Nicolas^{26,27,28}, and Barry H. Paw^{29,30,31}

¹Division of Hematology, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115; ²INSERM U1149, CNRS IRL 8232, Centre de Recherche sur l'Inflammation, Université Paris-Diderot, Site Bichat, Sorbonne Paris Cité, 75018 Paris, France; ³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre Français des Porphyries, Hôpital Louis Mourier, 92701 Colombes Cedex, France; ⁴Laboratory of Excellence, GR-Ex, 75015 Paris, France; ⁵Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139; ⁶Howard Hughes Medical Institute, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139; ⁷Département de Génétique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, HUPRVS, Hôpital Bichat, 75877 Paris Cedex, France; ⁸Division of Hematology,

Arvelig sykdom

Feil i to forskjellige gen gir begge EPP

Klassisk EPP: feil i ferrokeltase gen

Kjønnsbundet EPP: feil i ALA syntase 2 gen

Ferrokelatase (FECH) ↓ aktivitet → ↑ økt produksjon fritt protoporfyrin
 ALA-syntase (ALAS2) ↑ aktivitet → ↑ økt produksjon fritt protoporfyrin

Ny årsak som gir EPP

- Genfeil i *CLpX* genet
- CLpX aktiverer ALAS2-enzymet
- Ved genfeil → slår på ALAS2-enzymet “for mye”
- Gir ↑ aktivitet hemesyntesen → FECH greier ikke holde tritt → ↑ økt produksjon fritt protoporfyrin
- Ikke påvist Norge



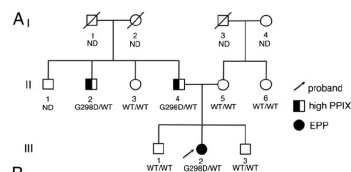
Benskjørhet og EPP

- 23 kvinner og 21 menn med EPP
 - Gjennomsnittsalder 37 år, 4 < 18 år
 - Gjennomsnittlig 10 min i sol før symptomer
 - 49% hadde resept på D-vitamin
- Risikofaktorer benskjørhet
 - 50% hadde vitamin D-mangel
 - Lavere nivå av ben-relatert fysisk aktivitet (Bone Physical Activity Questionnaire)
 - 3 høyt alkoholinntak
 - 9/38 røykere

Biwenga BMJ 2017



- Nord-fransk jente 18 år
- Uttalte hudsymptomer fra 9 måneders alder
- Negativ undersøkelse *FECH* og *ALAS2* gen



YY Yien et al PNAS 2017



Mulig fremtidig behandling

- Ved klassisk EPP: de fleste har en “lett” genfeil + en «vanlig» genfeil → lav ferrokelatase-aktivitet → sykdom
- Fransk gruppe utviklet stoff som gjør at den «lette» genfeilen ikke får effekt → høyere ferrokelatase-aktivitet
- Nå utviklet metode for å få dette stoffet inn i røde blodceller under modning (transferrin reseptor 1)

REPORT
 Erythroid-Progenitor-Targeted Gene Therapy Using Bifunctional TFR1 Ligand-Peptides in Human Erythropoietic Protoporphyrin
 Armine Minnias,¹ Caroline Schmitt,^{2,3,5} Tibbad Lefebvre,^{3,5} Hans Manca,^{3,5} Rüdiger Dabec,^{3,5} Vincent Quémener,³ Antoine Paillet,³ Jean-Jacques Lascoux,³ Soudein Moudon,³ Hervé Pégibet,³ Zoltán Károlyi,³ Karol Pászti,³ Hugo Lempié,³ Sylvie Simonin,³ Jean-Charles Derbide,^{3,5} Gail Nolta,³ and Laurent Guerci^{3,5,6}

Funn

- 42% rapporterte brudd
- EPP pasienter Aldersmatchet befolkning
- Forstadium : 36% • Forstadium : 15%
- Benskjørhet: 25% • Benskjørhet: <1%

Husk å ta D-vitamin!
 NB kosthold, fysisk aktivitet, unngå røyking og alkohol

Biwenga BMJ 2017



Stresshormon målt i hår

- Mengden av kortisol i hår påvirkes av hvor mye stress hår-eier utsettes for
- Studien undersøkte kortisol i hår fra 15 EPP pasienter og 45 friske kontroller
- Høyere kortisol i hår hos pasienter med EPP
 - Sammenheng med livskvalitet – EPP skjema
 - Ikke sammenheng med stress - Perceived Stress Scale (PSS) eller tid i sollys uten symptomer

Suijker Hair cortisol is elevated in patients with EPP and correlates with body mass index and quality of life BMJ 2018

