

Erytropoetyna

Pomysł:

Erytropoetyna to jedna z cytokin. Cząsteczki te są odpowiedzialne między innymi za wzrost i różnicowanie się komórek. Główną rolą erytropoetyny (EPO) jest stymulacja erythropoezy, czyli powstawania nowych erytrocytów (czerwonych krwinek). Okazuje się jednak, że białko to może również pełnić inne funkcje, na przykład wspierać komórki w trakcie hipoksji (niedobór tlenu w tkankach), czy niedokrwienia, a receptory tego hormonu znajdują się w centralnym układzie nerwowym¹⁻³.

Przeprowadzono kilka badań dotyczących erytropoetyny na zwierzęcych modelach SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica). Wykazano na przykład, że u symptomatycznych myszy posiadających mutację w genie dysmutazy ponadtlenkowej SOD1 (czyli myszy w wieku, w którym są już obserwowane symptomy choroby) nastąpiło znaczne podwyższenie stężenia erytropoetyny w niektórych rejonach centralnego układu nerwowego. Takimi miejscami były na przykład kora mózgowa, śródmózgowie, pień mózgu. Zmiany w produkcji tego związku były również zauważalne w hipokampie, jednak nie zaobserwowano podobnych różnic w rdzeniu kręgowym⁴.

Część badań naukowych wykazała, że u pacjentów cierpiących na SLA w serum oraz płynie mózgowo-rdzeniowym znajdowało się mniej EPO niż u zdrowych osób⁵⁻⁷. Należy jednak nadmienić, że wyniki nie były jednakowe u wszystkich pacjentów. Inne badanie nie wykazało różnic w stężeniach EPO w płazmie u osób zdrowych i chorujących na SLA, a u części osób z niewydolnością oddechową stężenie tego białka było nawet podwyższone w porównaniu z osobami wciąż oddychającymi samodzielnie⁸. Świadczyć to może o istnieniu różnych populacji pacjentów lub/i aktywacji różnych ścieżek sygnalizacyjnych w czasie postępów choroby.

Z kolei w organizmach, u których zlikwidowano receptor erytropoetyny, zaobserwowano zwiększoną śmierć komórkową i nadwrażliwość na hypoksję (niedobór tlenu w tkankach), co może świadczyć o ochronnej funkcji tego związku na komórki nerwowe^{9,10}.

Mechanizm działania:

Badania naukowe sugerują, że EPO oddziałuje na kilka możliwych celów terapeutycznych SLA. Mówi się o wpływie tego związku na zwiększenie sygnałów promujących przeżywalność komórek i hamowanie ścieżek ich śmierci¹¹. Uważa się, że może ona również wspomagać przeżywalność neuronów poprzez przeciwdziałanie ekscytotoksyczności wywołanej kwasem glutaminowym (neurotransmitter ekscytujący), przeciwdziałać procesom zapalnym, zwiększać produkcję enzymów przeciwdziałających stresowi oksydacyjnemu, zmniejszać szybkość produkcji wolnych rodników, wspomagać neurogenezę i powstawanie nowych połączeń między neuronami oraz modyfikować uwalnianie neurotransmiterów^{1,9,12-16}. Tak więc jest to związek o potencjalnie dość szerokim spektrum działania.

Przeprowadzono badania nad wpływem EPO na postępy choroby u zwierząt laboratoryjnych. W czasie jednego z nich zaobserwowano, że aplikacja tego związku opóźniła pojawienie się pierwszych symptomów, ale bez wpływu na przeżywalność zwierząt^{17,18}. Z kolei wyniki innych doświadczeń sugerowały nie tylko opóźnienie pojawienia się pierwszych symptomów choroby, ale również przedłużenie życia zwierząt chorujących na SLA, zwiększenie liczby żywych neuronów i zmniejszenie markerów zapalnych u tych myszy^{11,15}.

Próby kliniczne:

EPO jest stosowana w niektórych przypadkach anemii (na przykład wynikających z zaburzeń pracy nerek). Najczęstszymi efektami ubocznymi terapii tym białkiem jest podwyższone ciśnienie krwi, wzrost liczby płytek krwi (trombocytów) i bóle głowy. W rzadkich przypadkach u pacjentów stosujących terapię preparatami zawierającymi EPO obserwowano również poważniejsze efekty uboczne (na przykład zakrzepice, drgawki)^{19,20}.

Przeprowadzono jedną próbę kliniczną nad tym związkiem w Korei. Głównym celem tego badania

była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku u pacjentów cierpiących na SLA. Przebadano 26 osób, które dostawały 35000 jednostek EPO raz w miesiącu. Terapia trwała 3 miesiące (w sumie 3 dawki leku), po czym pacjentów obserwowano przez kolejne 3 miesiące. W momencie, gdy potwierdzono bezpieczeństwo terapii, 60 osobom podawano ten sam lek przez kolejnych 6 miesięcy (1 dawka, raz w miesiącu). Szybkość postępów choroby porównywano za pomocą ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w ALS). Zaobserwowano, że w czasie podawania leku, szybkość postępów choroby spadła. Wracała jednak do poprzedniego poziomu po przerwaniu terapii. W artykule zaznaczono, że terapia była bezpieczna i dobrze tolerowana²³. Przeprowadzono również kilka prób klinicznych dotyczących terapii na SLA z udziałem EPO we Włoszech i Niemczech^{21,22}. Na podstawie badań przeprowadzonych we Włoszech opublikowano dwa artykuły naukowe. Pierwszy z nich dotyczył badania bezpieczeństwa i tolerancji leku. W próbie uczestniczyło 23 pacjentów, którzy co 2 tygodnie dostawali po 40000 jednostek EPO lub placebo. Jedynie jedna osoba z grupy otrzymującej lek zrezygnował z leczenia. We wnioskach z doświadczenia zaznaczono, że lek był dobrze tolerowany i bezpieczny dla pacjentów, choć nie wykazano różnic w zmianach ALSFRS-R pomiędzy obiema grupami²⁴. W drugim badaniu przeprowadzonym również we Włoszech wzięło udział ponad 200 pacjentów, którzy przyjmowali lek (40000 jednostek EPO) lub placebo co dwa tygodnie przez 12 miesięcy. Wszyscy pacjenci zażywali również Rilutek. Głównym celem badania było porównanie przeżywalności pacjentów, czasu włączenia tracheotomii lub nieinwazyjnych metod wentylacyjnych. Dodatkowo porównywano zmiany w parametrach ALSFRS-R, pojemności życiowej (badanie spirometryczne) i jakości życia pacjentów. Niestety nie zaobserwowano znaczących różnic w badanych parametrach pomiędzy grupą przyjmującą EPO i grupą przyjmującą placebo²⁵.

Bibliografia:

1. Byts, N. & Sirén, A.-L. Erythropoietin: a multimodal neuroprotective agent. *Exp. Transl. Stroke Med.* **1**, 4 (2009).
2. Harvey Lodish *et al.* *Molecular Cell Biology*. (W.H. Freeman and Company, 2007).
3. Henriques, A., Pitzer, C. & Schneider, A. Neurotrophic Growth Factors for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Where Do We Stand? *Front. Neurosci.* **4**, (2010).
4. Chung, Y. H. *et al.* Enhanced expression of erythropoietin in the central nervous system of SOD1(G93A) transgenic mice. *Brain Res.* **1016**, 272–280 (2004).
5. Brettschneider, J., Widl, K., Ehrenreich, H., Riepe, M. & Tumani, H. Erythropoietin in the cerebrospinal fluid in neurodegenerative diseases. *Neurosci. Lett.* **404**, 347–351 (2006).
6. Janik, P., Kwiecinski, H., Sokolowska, B. & Niebroj-Dobosz, I. Erythropoietin concentration in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* **117**, 343–347 (2010).
7. Widl, K. *et al.* Erythropoietin in cerebrospinal fluid: age-related reference values and relevance in neurological disease. *Neurochem. Res.* **32**, 1163–1168 (2007).
8. Carilho, R. *et al.* Erythropoietin and amyotrophic lateral sclerosis: Plasma level determination.

- Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **12**, 439–443 (2011).
9. Bartels, C., Späte, K., Krampe, H. & Ehrenreich, H. Recombinant Human Erythropoietin. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **1**, 193–206 (2008).
 10. Yu, X. *et al.* Erythropoietin receptor signalling is required for normal brain development. *Dev. Camb. Engl.* **129**, 505–516 (2002).
 11. Koh, S.-H. *et al.* Recombinant human erythropoietin suppresses symptom onset and progression of G93A-SOD1 mouse model of ALS by preventing motor neuron death and inflammation. *Eur. J. Neurosci.* **25**, 1923–1930 (2007).
 12. Cho, G.-W. *et al.* Recombinant human erythropoietin reduces aggregation of mutant Cu/Zn-binding superoxide dismutase (SOD1) in NSC-34 cells. *Neurosci. Lett.* **504**, 107–111 (2011).
 13. Maiese, K., Chong, Z. Z., Shang, Y. C. & Wang, S. Erythropoietin: New Directions for the Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* **13**, 11102–11129 (2012).
 14. Nagańska, E., Taraszewska, A., Matyja, E., Grieb, P. & Rafałowska, J. Neuroprotective effect of erythropoietin in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) model in vitro. Ultrastructural study. *Folia Neuropathol. Assoc. Pol. Neuropathol. Med. Res. Cent. Pol. Acad. Sci.* **48**, 35–44 (2010).
 15. Noh, M. Y., Cho, K. A., Kim, H., Kim, S.-M. & Kim, S. H. Erythropoietin modulates the immune-inflammatory response of a SOD1(G93A) transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurosci. Lett.* **574**, 53–58 (2014).
 16. Wang, W. *et al.* Erythropoietin promotes peripheral nerve regeneration in rats by upregulating expression of insulin-like growth factor-1. *Arch. Med. Sci. AMS* **11**, 433–437 (2015).
 17. Grignaschi, G., Zennaro, E., Tortarolo, M., Calvaresi, N. & Bendotti, C. Erythropoietin does not preserve motor neurons in a mouse model of familial ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **8**, 31–35 (2007).
 18. Grunfeld, J. F. *et al.* Erythropoietin delays disease onset in an amyotrophic lateral sclerosis model. *Exp. Neurol.* **204**, 260–263 (2007).
 19. <http://www.ema.europa.eu/>.
 20. <http://www.fda.gov/>.
 21. <https://clinicaltrials.gov>.
 22. <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

23. Kim, H. Y. *et al.* Recombinant Human Erythropoietin in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Study of Safety and Feasibility. *J. Clin. Neurol. Seoul Korea* **10**, 342–347 (2014).
24. Lauria, G. *et al.* Erythropoietin in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study of safety and tolerability. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **10**, 410–415 (2009).
25. Lauria, G. *et al.* Erythropoietin in amyotrophic lateral sclerosis: a multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 879–886 (2015).