

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

Liliana Andrade

Servicio de Nefrología. Complejo Policial Dr. Churruca-Visca. Buenos Aires. Argentina.

ABSTRACT

Anemia, constitute one of the important markers for the mortality and morbidity of end stage renal failure patients, either in the pre-dialytic, as in the dialytic period.

The early and adequate treatment of this entity is major goal in those patients, in order to provide them a better survival.

The Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA), as well an optimum iron management enhance the haemoglobin stability.

As Erythropoietin is the most important agent in the treatment of anaemia related with end stage renal failure, it became necessary to the biotechnology to develop a virtually identical molecule.

In this article we review, several erythropoietin stimulating agents.

Although their similar pharmacologic action, they are chemically different.

The first ESA was the Human Recombinant Erythropoietin, with a short half life and tri seminal schedule doses, either intravenous, or subcutaneous.

Most recently, Erythropoietin Analogue (Alfa Darbepoetin) through variations in the molecule glycosylation pattern provides a much longer half life, making possible one or two doses weekly.

The introduction of the new, Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA), demonstrate that the haemoglobin stability is achieve with a monthly single doses.

Other group, the Synthetic Erythropoietin Receptor Agonist (Hematide), actually in phase I experimental studies can be used monthly as well but intravenous.

Also in early studies stages, are promising substitutes of Erythropoietin refer to as FG-2216 and FG-4592, which should be given orally.

Key Words: anemia, erythropoiesis stimulating agents, CERA, ESA treatment, SEP, Erythropoietin deficiency

RESUMEN

La anemia demostró marcar la morbimortalidad del paciente renal crónico desde la etapa predialítica hasta el tratamiento sustitutivo renal en cualquiera de sus formas. El tratamiento precoz de esta entidad se impone para asegurar una mejor y mayor sobrevivencia.

Está claramente demostrado que el inicio precoz del tratamiento de la anemia mejora la perspectiva de la enfermedad renal crónica, la terapia conjunta de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) e hierro desde la etapa predialítica se asocia con beneficiosos efectos sobre la estabilidad de la hemoglobina.

La epo es sin duda la piedra angular en el tratamiento de la anemia renal desde el tratamiento sintomático hasta el tratamiento causal.

La deficiencia de eritropoyetina impuso la necesidad de recurrir a la biotecnología para la obtención de una hormona virtualmente idéntica.

Una revisión de los diferentes agentes estimulantes de la eritropoyesis son analizados.

Su evolución a través del tiempo nos permite observar que pese a tener la misma acción farmacológica difieren en la naturaleza de su composición.

El primer AEE fue la Eritropoyetina recombinante humana que con sus administraciones endovenosa y/o

subcutánea relacionada con su corta vida media permite que se realice en forma trisemanal.

Más recientemente análogos de la Eritropoyetina (Darbepoyetina alfa) a través de la hiperglucosilación de la molécula aumentan su vida media en relación a la EPO y permiten dosificaciones más espaciadas, de 1 ó 2 veces por semana.

La introducción en el mercado de un nuevo activador de los receptores de la eritropoyetina (CERA), demuestra que la estabilidad de la hemoglobina puede lograrse con aplicaciones mensuales.

Otro grupo son los Agonistas sintéticos del receptor de eritropoyetina (Hematide) en fase I de experimentación con única dosis endovenosa y aplicación mensual.

Dentro de los sustitutos de la Eritropoyetina también en fase I de experimentación aparecen en forma promisorias FG-2216 y FG-4592, su utilización sería por vía oral.

Las modificaciones que vivieron estos agentes, se marcaron a nivel de la frecuencia de su administración, sitios de acción y vías de administración.

Palabras claves: anemia - agentes estimulantes de eritropoiesis- análogos de EPO- CERA- Deficiencia de eritropoyetina.

INTRODUCCION

La palabra anemia fue introducida por Joseph Lieutaud en 1779 y utilizada por Gabriel Andral en 1840. Andral notó en 1826 alteraciones en la sangre de los enfermos renales y en el plasma lechoso de los nefróticos.⁽¹⁾

Es a Richard Bright en 1836 a quien se le atribuye la descripción de anemia renal.

Pero quizá quienes lo hicieron con detalle fueron Christison en 1839 y Pierre Rayer, el padre de la nefrología francesa en 1837, quién realizó amplias descripciones sobre enfermedad hematológica renal. Bright, Christison y Rayer fueron llamados los tres mosqueteros de la nefrología por Gabriel Richet.

Paul Carnot en 1906 propone la existencia de una sustancia humoral que estimulaba el crecimiento de los glóbulos rojos y que en 1940 llamó hematopoyetina.

En 1936 Hjort demostró y confirmó su existencia.

En 1948 Eva Bondsdorff y Eeva Jalavisto de Finlandia renombran al factor estimulante como eritropoyetina en un artículo titulado "A Humoral Mechanism in Anoxic Erithrocytosis".

En 1953 Allan Erslev confirmó la presencia de que la

producción de glóbulos rojos estaba mediada por un factor hormonal. Fue Reissmann el que demostró que el gen de dicho factor era regulado por la presión de oxígeno.⁽³⁾

Jacobson y Goldwasser identificaron al riñón como el productor de la eritropoyetina en 1957 y Goldwasser la aisló en la orina en 1976.

Gallagher en 1961 notó su deficiencia en pacientes urémicos.

En 1977 Miyake obtuvo la purificación de la proteína EPO humana.⁽⁴⁾ (Figuras 1 y 2)

Fueron Lin y Jacobs quienes clonaron el gen de la EPO humana y permitieron su transfección a células de ovario de Hamster Chino utilizándose por primera vez en pacientes hemodializados.⁽⁵⁾

En 1983 la eritropoyetina fue clonada por dos grupos de investigadores y Essbach fue el primero en usarla en Seattle en 1985 por vía endovenosa. Macdougall en 1995 cambió a subcutánea su ruta de administración. La llegada de la Eritropoyetina a la vida del enfermo renal crónico es hoy considerada la terapéutica más trascendente que acompaña a la técnica sustitutiva renal para el tratamiento de esta enfermedad.⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁾

A través de la ingeniería genética disponemos por primera vez de una hormona para el tratamiento de la ane-

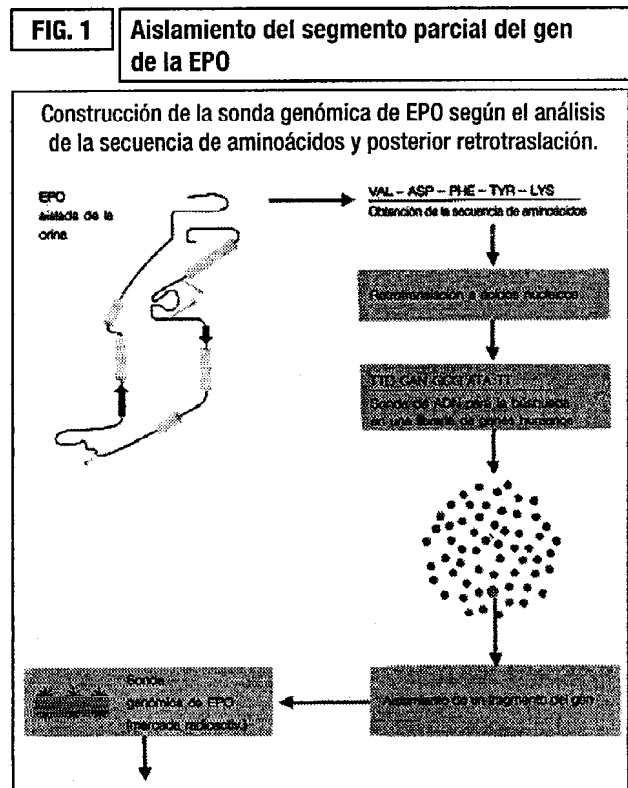
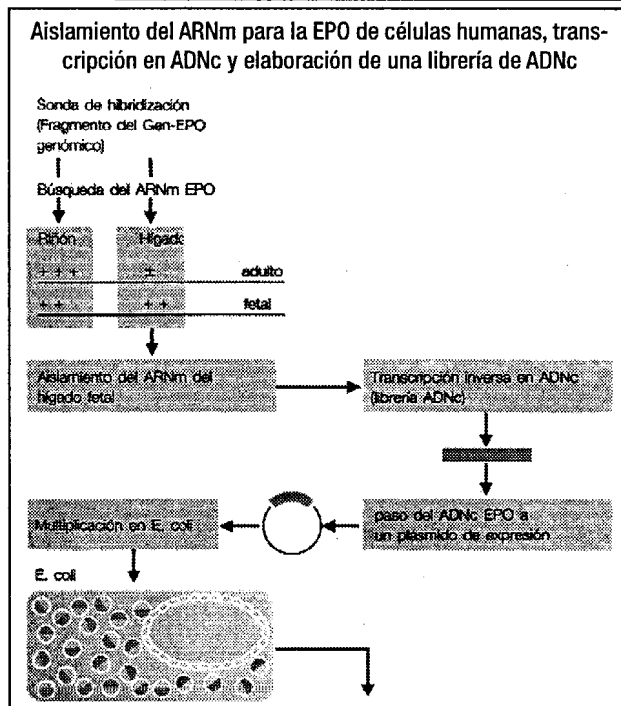


FIG. 2 Aislamiento del ARN mensajero de células hepáticas fetales



mia renal EPO eritropoyetina recombinante humana (rh EPO) diseñada para el tratamiento de anemia por déficit absoluto o relativo de eritropoyetina.

Su importancia fue demostrada por primera vez por Eschbach en la experimentación con ovejas urémicas que al inyectarles plasma rico en eritropoyetina corrigieron su anemia.⁽⁹⁾

Posteriormente hubo estudios clínicos en pacientes sometidos a diálisis que al recibir EPO estimulaban la eritropoyesis y corregían la anemia renal.⁽¹⁰⁾

La anemia es una de las patologías más frecuentes del mundo y dada su complejidad resulta lógico hablar de síndrome anémico.

La enfermedad renal crónica es una enfermedad plurisistémica, y en períodos precoces puede presentarse con anemia. Del estudio NHANES se concluye que la anemia en la ERC estadio 3, filtrado glomerular (FG) de 30-59 ml/min está presente en el 5,2% de los pacientes, en el 44% de los que se encuentran en estadio 4, FG de 15-29 ml/min y en el 100% de los estadios 5, FG < 15 ml/min (Figura 3).

El tratamiento dialítico atenúa los principales síntomas de la uremia, corrige los desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido básicos, sin embargo tiene poco impacto sobre la normalización de la anemia.

Con cifras de creatinina de 2-4 mg/100 ml, ya muchos pacientes presentan anemia y su incremento es paralelo a la progresión de la insuficiencia renal⁽¹¹⁾.

La etiología de la anemia en la insuficiencia renal crónica es multicausal (Figura 4), son pacientes que presentan elevadas pérdidas sanguíneas, por pérdidas extracorpóreas producidas por del circuito dialítico, flebotomías frecuentes, mayor tendencia hemorrágica, acortamiento de la vida media del reticulocito, síntesis reducida de los mismos, déficit de ácido fólico y vitamina B, déficit dietario.⁽¹²⁾

También se atribuyó como causal la depresión de la médula ósea por hiperparatiroidismo secundario y ciertas toxinas urémicas como por ejemplo la espermina, sin

FIG. 3 Progresión de la enfermedad renal crónica y sus consecuencias

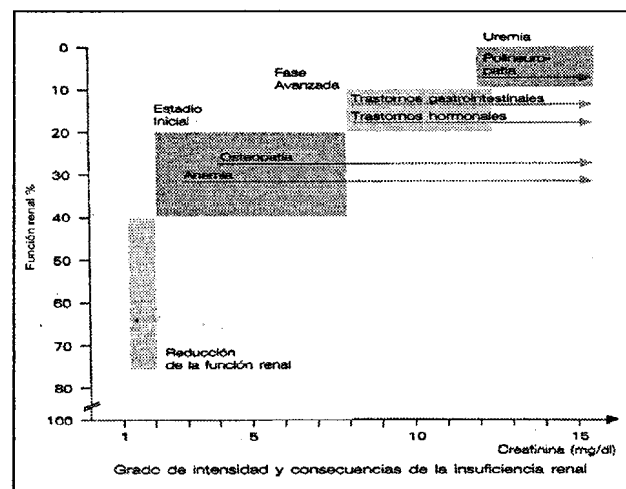
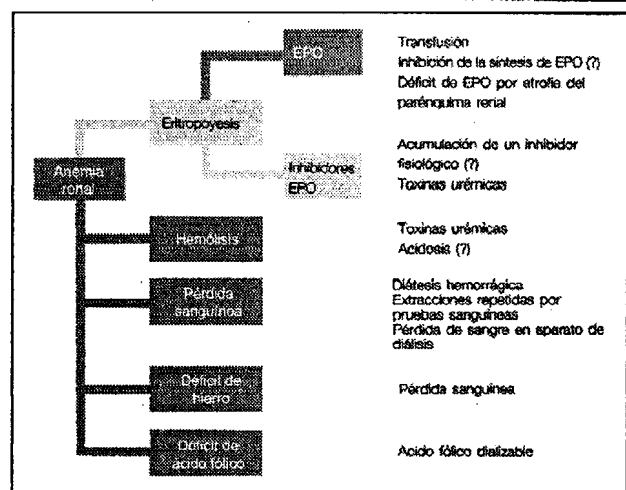


FIG. 4 Patogénesis de la Anemia de origen renal



embargo se han explorado diversas toxinas y no pudo demostrarse una inhibición definitiva.⁽¹³⁾

De manera que los pacientes urémicos requieren un notable aumento de la producción de eritrocitos, esta corrección no es posible ya que las concentraciones de EPO son demasiado bajas en relación a la intensidad de la anemia.⁽¹⁴⁾

Por lo que se asume que la causa más importante es el déficit relativo ó funcional de EPO.

Las posibilidades terapéuticas existentes hasta la aparición de EPO se remitían a andrógenos con un limitado uso por sus efectos secundarios, transfusión de glóbulos rojos con el inconveniente de la sobrecarga de hierro, el riesgo de la transmisión vírica y la posible sensibilización frente a antígenos de histocompatibilidad que podían atentar con un futuro trasplante, además de ser un tratamiento incompleto y transitorio con inhibición de la eritropoyesis.

La corrección se encuentra en manos de Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis. Se trata de excelentes drogas, todas muy efectivas, caracterizadas por mejorar la calidad de vida del paciente regulando la producción de hematíes en el organismo.

Desde su clonación e introducción de distintas formas recombinantes su uso e indicaciones fueron en paulatino aumento.

El volumen de venta de sus tres formas disponibles en el mercado, superan los seis billones de euros anuales. De las indicaciones aprobadas para su uso, la mayoría corresponde a causas extrahematológicas, por ejemplo en enfermedad renal crónica.

La anticipación al futuro en el tratamiento de la anemia renal, lo constituyen los fármacos obtenidos mediante biotecnología. En este momentos se están estudiando más de 450 moléculas biotecnológicas con indicaciones para más de 100 enfermedades.

Las proteínas recombinantes son moléculas de alto peso molecular, mientras que los fármacos de síntesis química suelen tener un peso molecular inferior a los 1000Dalton.

ERITROPOYETINA (EPO) alfa

Fue la primera EPO recombinante humana (rHu EPO) por clonación y expresión del gen en células de ovario de Hamster Chino que permitió su producción masiva como un nuevo principio activo de gran pureza.⁽¹⁵⁾

El punto de partida de la producción por ingeniería genética fue la obtención de la proteína, Miyake y col

en 1987 fueron los primeros en conocer la estructura molecular de la EPO consiguiendo aislar EPO altamente purificada de la orina de pacientes con anemia aplásica.⁽¹⁶⁾

Es una glicoproteína de peso molecular 34000 Dalton (32000 y 40000), el porcentaje proteico de la molécula es aproximadamente el 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas hidrocarbonadas están unidas a través de enlaces 3N-glicosídicos y 1-O-glicosídicos.

Para la actividad biológica de la EPO es decisiva la presencia de ácido siálico terminal que la protege de la degradación hepática, conservando así su actividad en médula ósea⁽¹⁷⁾, toda disminución del ácido siálico origina una fuerte reducción de la vida media de la molécula y por consiguiente de su actividad biológica.

Su mecanismo de acción es estimular diferentes líneas celulares al unirse al receptor específico, ubicado en la superficie celular de las células eritroides inmaduras.

Penetra en el núcleo celular y activa la transcripción de genes relacionados con la proliferación y diferenciación eritroide.

Se describen receptores en megacariocitos, células endoteliales y neuronales.

El tejido nervioso produce Epo y posee Epo R que se encuentra en los astrocitos y neuronas protegiendo de la apoptosis celular frente a la hipoxia.

Las células endoteliales responden a la Epo mediante la formación de nuevas estructuras vasculares, estimulando la neovascularización y produciendo la liberación de progenitores endoteliales medulares hacia el bazo y sangre periférica.

Los miocitos cardiacos expresan Epo y Epo R. El efecto antiapoptótico en la isquemia coronaria, se explicaría por la unión de la rh EPO a su receptor específico.

Por vía endovenosa en dosis de 80-150 U/Kg de EPO la vida media fue de aproximadamente 8-10 horas y por vía subcutánea la absorción está retardada teniendo una biodisponibilidad de 5 – 18 horas.⁽¹⁸⁾

Los grupos de hidratos de carbono la protegen de una rápida eliminación, el 10% se elimina inalterada por orina. Su metabolización es hepática.

Si bien su estructura es idéntica a la EPO humana se requiere de altas dosis y administración trisemanal para asegurar el efecto y mantener el nivel de hemoglobina en forma estable.

EPOETINA beta

Su contenido de aminoácidos y carbohidratos es idéntico

tica a la EPO aislada de orina de pacientes anémicos. Fue sintetizada en 1989, sus características estructurales farmacocinéticas y eficacia son similares a EPO alfa. Difieren en los componentes glicosilados. La metabolización es más lenta con lo que se mantiene más tiempo en el organismo y el efecto en la producción inicial de reticulocitos parece ser un poco más consistente por su mayor unión a médula ósea. Se distribuye rápidamente en plasma y órganos ricamente irrigados como bazo, hígado riñón y médula ósea. (17-18) No existen indicios que se formen anticuerpos contra EPO beta en el ser humano.

Comparada con la EPO tiene mayor número de cadenas ramificadas de carbohidratos, lo cual produce una mayor vida media a nivel sérico y una aumentada actividad biológica. Esto implica dosis menos frecuentes llegando a administrarse una vez por semana. Su estructura es una glucoproteína de 37 kDalton (*Figura 6*) que se diferencia en su contenido de azúcares, con mayor proporción de ácido siálico. Por poseer ácido siálico permanece más tiempo en el plasma, lo cual

OTROS AGENTES ESTIMULADORES DE LA ERITROPOYESIS (Figura 5)

DARBEPOYETINA alfa (NESP)

Novel Erythropoiesis Stimulating Protein

Es un análogo hiperglicosilado de la EPO que presenta distintas propiedades físico-químicas y biológicas.

Es el resultante de las mutaciones intencionalmente introducidas en el gen de EPO, cuya consecuencia es una vida media tres veces superior en plasma.

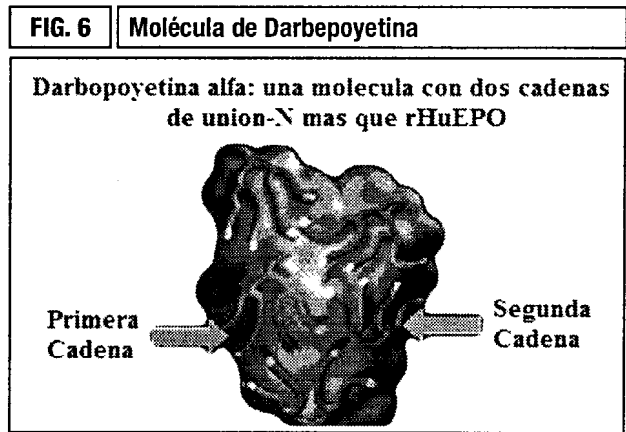


FIG. 5 Otros agentes estimuladores de la eritropoiesis

Grupo	Compañía	Indicación	Estado
Eritropoietinas			
Darbepoyetina alfa (Aranesp)	Amgen	Anemia relacionada a cáncer Insuficiencia cardíaca congestiva	Fase III Fase II
CERA	Roche	Enfermedad renal crónica Anemia relacionada a cáncer	Licencia biológica aplicada Fase III
NE-180 (Eritropoietina glicopeglilada)	Neose	Enfermedad renal crónica Anemia relacionada al cáncer	Fase I
EPO-fe (inhalación)	Syntonix	Enfermedad renal crónica Anemia relacionada al cáncer	Fase I
ANG 114 Hiperglicosilado análogo de la Darbepoyetina	Amgen	Anemia relacionada al cáncer	Fase I
Agonistas sintéticos de receptor de eritropoietina			
Hematide (péptido sintético, mensual, sin riesgo de aplasia pura de células rojas)	Affymax / Takeda	Enfermedad renal crónica. Anemia relacionada a cáncer. Aplasia pura de células rojas	Fase I
Substitutos de Eritropoietina			
FG-2216 (Vía oral. Mejora el transporte sanguíneo de oxígeno, estimula síntesis de EPO, moviliza hierro)	FibroGen	Enfermedad renal crónica. Anemia relacionada a cáncer.	Fase I
FG-4592 (Vía oral. Mejora el transporte sanguíneo de oxígeno, estimula síntesis de EPO, moviliza hierro)	FibroGen	Anemia por defectos en el met. del hierro.	Fase I

permite disminuir la frecuencia de administración con mantenimiento del efecto deseado.⁽¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁾

Tiene metabolismo hepático y se elimina por desialización. Sólo el 2 % se elimina inalterada por orina. Alcanza concentraciones máximas entre las 24 y 72 hs de administradas. Requiere más tiempo que la EPO alfa para alcanzar concentraciones plasmáticas más efectivas. Tiene una distribución extravascular limitada.

No se conoce mucho de su inmunogenicidad. Ideal para pacientes en etapa predialítica ó trasplantada. Equivalencia 200 UI de Epo = 1 ugr. NESP. Debe tenerse especial atención en la insuficiencia hepática, epilepsia, anemia de células falciformes debe monitorearse la tensión arterial.⁽³⁵⁻³⁶⁾

CERA:

Activador Continuo del Receptor de Eritropoyesis
Se trata de un nuevo agente eritropoyético que actúa promoviendo la activación del receptor de la eritropoyetina, dando como resultado una mayor producción de reticulocitos (*Figura 7*). En estudios preclínicos demostró ser más potente que la EPO tanto en magnitud como en duración de su respuesta. Es un nuevo agente antianémico sintetizado químicamente, que contiene un polímero de metoxipolietilenglicol de un tamaño aproximado de 60000 Da el cual le otorga una vida media más prolongada que la EPO beta y hasta 5 veces más que Darbepoyetina alfa; este mayor tiempo circulando es lo que le permite su administración en períodos más espaciados. Su vida prolongada de hasta 130 horas permite el empleo de dosis mensuales.⁽²³⁻²⁴⁾ (*Figura 8*).

FIG. 8 Vida media de los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis

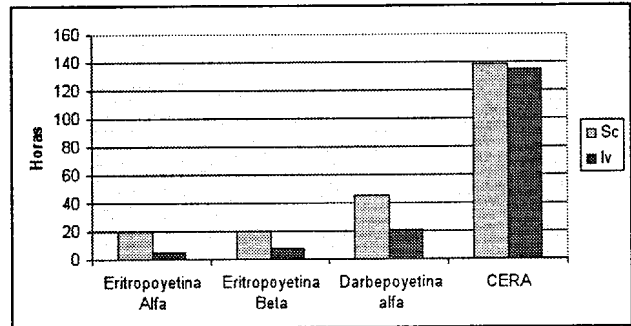


FIG. 9 Respuesta de la Hemoglobina después de 6 semanas de CERA sc

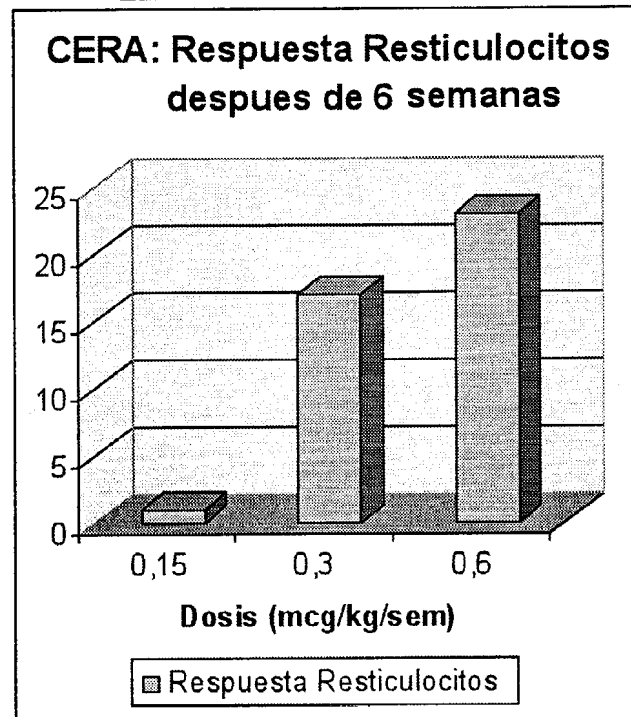




FIG. 7 Molécula de CERA

C E R A
Continuous Erythropoietin Receptor Activator

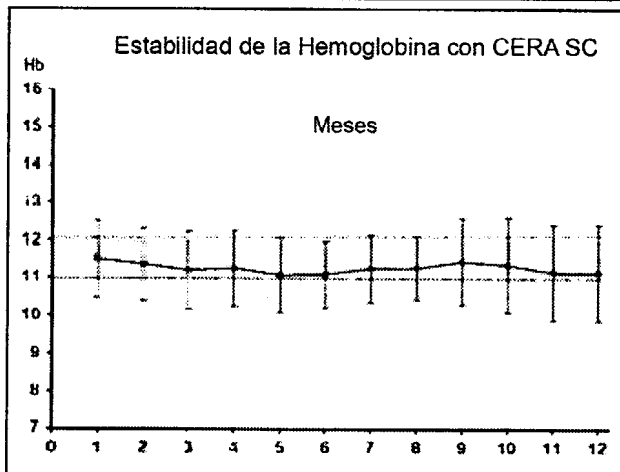



CERA EPO

- * Esa Larga Accion
- * IV vida media - SC vida media - 130 horas
- * Informacion preliminar sugiere dosis mensual

Su administración subcutánea ó endovenosa induce una potente y prolongada actividad eritropoyética que es dosis dependiente. Mantiene en forma estable los niveles de hemoglobina lo cual se asocia con menor riesgo de mortalidad e internaciones. No mostró diferencias entre sexo, edad ni estado diabético.⁽²⁵⁾ Los pacientes pueden ser cambiados de Epo (alfa ó beta), Darbepoetin alfa a CERA sin comprometer la estabilidad de sus parámetros hematológicos y al elevar suavemente los niveles de hemoglobina evita oscilaciones tan frecuentes con el uso de otros agentes estimulantes (*Figura 9-10*).

FIG. 10 Estabilidad de la Hemoglobina con CERA



Presenta buena tolerancia y requiere de menor reajuste de dosis, que otros agentes eritropoyéticos.

Se reportaron iguales efectos adversos que los agentes en uso, la mayoría asociado a elevaciones de la hemoglobina por encima de 13g/dl.

No se detectaron anticuerpos anti eritropoyetina en sangre. Su indicación incluye pacientes portadores de enfermedad renal crónica en cualquiera de sus fases, también se lo ha utilizado en pacientes portadores de neoplasias utilizando la vía subcutánea.

En fase III de estudio demostró incrementar los niveles de hemoglobina dependiendo de la dosis utilizada utilizando en forma indistinta las dos vías de administración.

Demostó como primer objetivo la corrección de la anemia traducida por los niveles de hemoglobina, el mantenimiento de la misma, sin requerimiento transfusional durante el período de utilización.⁽³¹⁻³²⁻³³⁻³⁴⁾

SEP

Durante el 2004 se produjo un importante avance en el campo de la biología molecular que hizo posible el desarrollo de una proteína sintética, cuya actividad in vitro, es comparable a la eritropoyetina; con una acción in vivo mucho más prolongada.

Es una proteína sintética estimulantes de la eritropoyesis con una estructura de 51 kDa.

Consiste en una cadena polipeptídica similar a la de la EPO con dos polímeros ramificados unidos por covalecias que lleva a un total de ocho cargas negativas.

Estos polímeros incrementan la estabilidad de la molécula protegiéndola de la destrucción proteolítica.⁽²⁶⁾

Es menos inmunogénica que la EPO recombinante debido a que es sintetizada químicamente, no contiene ADN y no existe peligro de contaminación biológica que puede acompañar a las glicoproteínas recombinantes.

Fue ensayada en ratas, destacándose una vida media de 2 a 3 veces superior a EPO.⁽²¹⁾

Locatelli y Provenzano describen en sus estudios efectos colaterales tales como hipertensión y nasofaringitis. Por su parte, Tillmann HC y colaboradores no haber detectado la presencia de anticuerpos en sangre.

EPO MIMETICOS

Sustancias con efecto farmacéutico similar a la EPO, con una estructura química diferente al secuenciar y clonar los receptores eritropoyéticos.

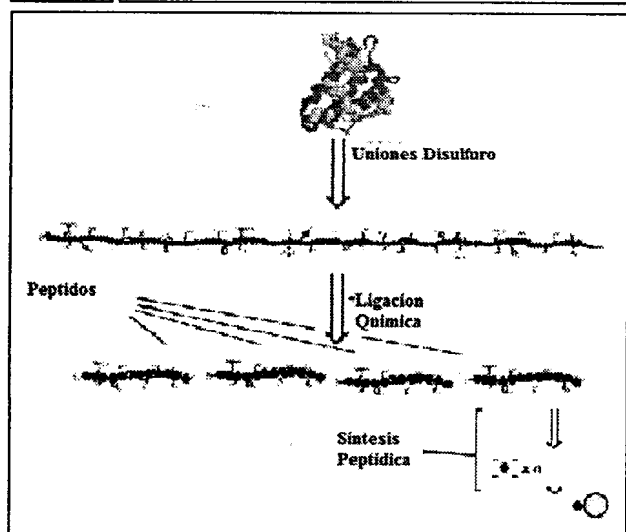
No solo el gen de la EPO fue clonado y secuenciado, sino también el receptor de EPO, lo que permite la manipulación del receptor in vitro.

HEMATIDE

Péptido sintético potente estimulador de la eritropoyesis (*Figura 11*), con una prolongada vida media, no se relaciona con la EPO humana

Se une y activa el receptor EPO, estimulando la eritropoyesis. Se utiliza como única vía la endovenosa.

FIG. 11 Péptido Sintético



Los anticuerpos que se han generado experimentalmente contra Hematide no tienen reacción cruzada con la rHu EPO y por lo tanto es improbable que cause anemia aplásica pura de células rojas.

Se están realizando los primeros ensayos clínicos (Fase III). Tiene su aplicación en pacientes que han desarrollado Anemia Aplásica Pura de células rojas.

Produce un sustancial incremento de reticulocitos, se probó en 6-7 pacientes con IRC observándose un incremento de la Hb de más de 1 gr/dl en 28 días.⁽²⁷⁾

SUSTITUTOS DE ERITROPOYETINA

- FG 2216

Su mecanismo de acción es inhibir la propilhidroxilasa. Es una pequeña molécula que administrada por vía oral, produce un incremento endógeno de EPO al regular en menos la hepcidina de producción hepática reduce la absorción intestinal de hierro y mejora su utilización. Aumenta el transporte de Fe y su reciclaje.

Modula marcadores inflamatorios que pueden inhibir la eritropoyesis.

Se probó en 92 pacientes no teniendo efectos adversos. No es un péptido, por lo que se puede utilizar vía oral. Transporta hierro (Fe) dentro de la célula, permitiendo mayor eficacia en el reciclaje del mismo. Se encuentra en Fase II de ensayo clínico.⁽³⁰⁾

- FG 4592

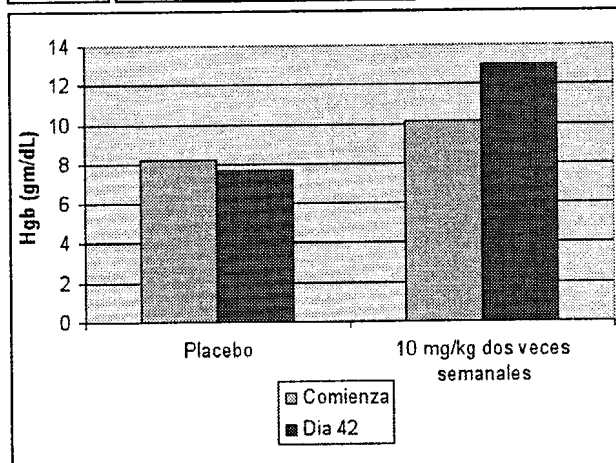
Es la segunda generación de HIF-PH inhibidores. Se recomienda para la anemia secundaria a procesos inflamatorios crónicos (*Figura 12*). Aumenta la producción endógena de Eritropoyetina, la movilización de hierro y por consiguiente su utilización, superando los efectos de supresión de la enfermedad inflamatoria sobre las células rojas.

Se encuentra en Fase II de desarrollo clínico en EEUU y está diseñado para inducir la expresión de genes que median la eritropoyesis.

TRANSFERENCIA DEL GEN EPO

Se han descrito varias formas de transferencias del gen EPO. Las dos principales son la transferencia in vivo por inyección intramuscular de un virus conteniendo el gen de la EPO o la transferencia ex vivo del gen en células aisladas que son luego transplantadas en el organismo.

FIG. 12 Respuesta de la Hemoglobina al FG2216



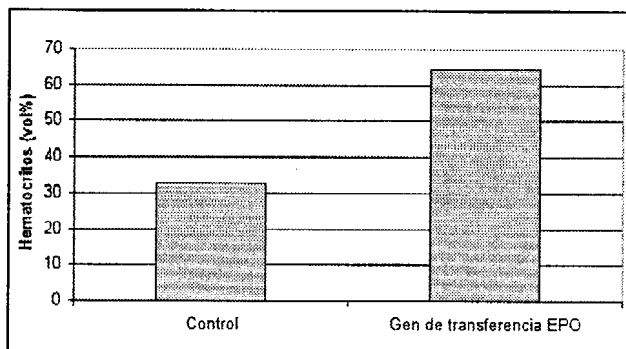
Además de los virus existen otros vectores alternativos para complementar esta transferencia como los plásmidos de ADN, liposomas y conjugados de ADN y proteínas.⁽³⁸⁾

Hay distintos sistemas de regulación del control de la expresión del gen transferido, algunos se basan en la administración de pequeñas moléculas que inducen la expresión del transgen EPO. Otro sistema se basa en la introducción de rapamicina para construir dos proteínas quiméricas de origen humano y así obtener un complejo de factor de transcripción en ratones y monos. El Repoxígeno es un medicamento de reciente desarrollo, que consiste en un vector viral que transporta el gen de la EPO bajo el control de un elemento que responde a la hipoxia, la expresión del transgen de la EPO se pone en marcha ante niveles bajos de oxígeno y lleva a una autorregulación de la producción de glóbulos rojos que reproduce la regulación natural de la eritropoyesis en los riñones.

Recientemente fue publicado un trabajo realizado en ratas en el Instituto de Ciencias Médicas de la Universidad de Tokio, en el cual transfirieron a través de la vena renal un plásmido vector recombinado con un gen exógeno (*figura 13*). Estos genes exógenos al llegar a los fibroblastos intersticiales mantienen su expresión por largos períodos de tiempo.⁽³⁵⁾

El transgen de EPO puede suponer la producción continua de EPO sin el retorno a los niveles normales y muy probablemente fenómenos tóxicos tales como excesiva eritropoyesis, trombosis, hipertensión e hiperviscosidad.

FIG. 13 Transferencia del gen EPO en ratas de laboratorio



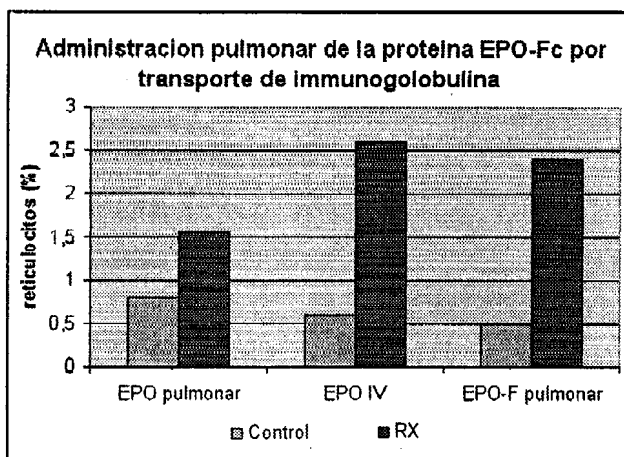
FACTORES INDUCTORES DE HIPOXIA

Son proteínas que participan en los complejos mecanismos de respuesta de los tejidos a la hipoxia.⁽²⁹⁾ Son factores de transcripción que modulan la actividad de los genes con actividad en la adaptación tisular a las condiciones de hipoxia. Entre los genes controlados por HIF se encuentran los que codifican las proteínas que estimulan la producción de eritrocitos. (EPO)

LIBERACIÓN PULMONAR DE PROTEINAS de FUSION de la FRACCIÓN FC EPO

Es una EPO conjugada al dímero fc de la Ig G1. Es un aerosol administrado intrapulmonarmente a través de un tubo endotraqueal que sólo probado en monos. El aerosol inhalatorio alcanza idénticos niveles que por la vía IV (Figura 14) reticulocitos a la administración pulmonar de EPO fc.

FIG. 14 Respuesta de los reticulocitos a la administración pulmonar de EPO fc



BIBLIOGRAFÍA

1. Impacto de la citomorfología en el origen y desarrollo de las ciencias de la sangre. *Clinical and translational oncology*. 2003; 5 (1): 30-43.
2. Ira Zon L. The history of erythropoietin. En *Erythropoietin in Clinical Applications. An internacional Perspective*. Edited by Marc B. Garnick. 1990; 1-27
3. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med*. 2003; 228:1-14.
4. Miyake T, King U, Golwasser E Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252: 5558-64
5. Lin FK, Suggs S, Lin CH et al Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc. Nat. Acad Sci USA*. 1985; 92:7850-84.
6. *Temas de Nefrología T2 L a Habana: Ciencias Médicas* 1991; 3-47.
7. Hernández Herrero G, Martín Calvo C, Alijama García P. Anemia de la Insuficiencia Renal Crónica, e Eritropoyetina Humana Recombinante, F. Valderrábano. Edición I Año 1998. Vol.1 Pag. 67-80 Barcelona Masson.
8. Delucci A, Cano F, Rodríguez E, et al. Efectos de eritropoyetina recombinante humana sobre la anemia y la composición corporal en niños hemodializados. *Revista Chilena de Pediatría*. 1992;63(6) :303-307.
9. Eschbach J W, Egrie M, Downing J et al Correction of the anemia of stage renal disease with recombinant human erythropoietin results of a combined I an phase clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 326:73-78.
10. Eschbach J.W. und J.W.Adamson: Modern Aspects of the Pathophysiology of Renal Anemia *Contr. Nephrol* 1988; 66:63-70
11. Mertz D.P and R.Koschnick: Nephrogene Anämie und Nierenhämodynamik *Schw.Med.Wschr* 1965; 95: 83.
12. Segal GM, Eschbach JW, Egrie JC, Stueve T und Adamson J.W: The anemia of end-stage renal disease. Hematopoietic progenitor cell response. *Kidney Int* 1988; 33:983.
13. Erslev AJ and Caro J: Erythropoietin Assay and Their Use in the Study of Anemias *Contr Nephrol* 1988; 66:54.
14. Eckard K-U: Regulation of EPO production in vivo International Workshop: Treatment of Anemia with Recombinant Human Erythropoietin (Köln 1989, im Druck).
15. AHFS Drugs Information. USA: American Society of Health-System Pharmacists.2001:1441-1454.
16. Goodman & Gilman's The Pharmacology and Therapeutics. USA: Medical Publishing Division Mc Graw-Hill 2001:1487-1494.
17. Clyne N, Berglund B, Egberg N. Treatment with recombinant human erythropoietin induces a moderate rise in hematocrit and thrombin antithrombin in healthy subjects. *Thomb Res* 1995; 79:125-9.
18. Melnicova I. Anaemia therapies. *Nature Reviews Drugs Discovery* 2006; 5: 627-628.
19. The NESP Usage Guidelines Group:Alijama P, Bommer J,Canaud B,Carrera F, Eckardt et al Practical guidelines for the use of NESP in trating renal anemia.*Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16 (suppl 3):22-8.
20. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F et al.: Treatment of anemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetina alfa at reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:362-9.
21. Toto RD, Pichette V, Navarro J et al: Darbepoetin alfa effectively treats anemia in patients with chronic kidney disease

- with de novo every other week administration. *Am J. Nephrol.* 2004;24 (4):453-60.
22. Greenwood RN, Ronco C, Gastaldon F et al: Erythropoietin dose variation in different facilities in different countries and its relationship to drug resistance. *Kidney Dis.* 2003; 42(4):761-73.
23. Macdougall I, Provenzano R, Locatelli F, Walker R et al C.E.R.A. Corrects Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis Results of a randomized clinical trial. *Clin J. Am Soc Nephrol* 2008; 3:337-347.
24. Besarab A, Salifu M, Lunde M, et al Efficacy and tolerability of intravenous continuous erythropoietin receptor activator: A 19 Week, phase II. Multicenter, randomized open label, dose finding Study with a 12 month extension phase in patients with chronic renal disease. *Clinical Therap.* 2007; Volume 29, Number 4:626-639.
25. Wladyslaw S, Locatelli F, Ryckelynck JP, et al: on behalf of the PROTOS Study Investigators Once- monthly subcutaneous CERA. Maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from Epoetin one to three times weekly. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* July 2007. Volume 2. Nº 7: 637-646.
26. Kochendoerfer G et al: Design and chemical synthesis of a homogeneous polymer-modified erythropoiesis protein. *Science* 2003; 299:884-7.
27. Fan O, Leuther K, Helmes C. Preclinical evaluation of hematology a novel erythropoietics stimulator. Agent for the treatment of anemia. *Exp Hematol* 2006 ; 34:1303.
28. Mcdougall IC, A new erithropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr.Hematol Rep.* 2005; 4:436-440.
29. Daghman N, Mc Hale C, Savage G et al Regulation of erythropoietin gene expression depend on two different oxygen sensing mechanisms. *Molecular Genetics Metabolism.* 1999; 67:113-117.
30. Guo G, Winmill R, A rend M et al. HIF-PH inhibitor, treats anemia and prevents elevation of SBP in uremic rats. Abstract November 2, 2007. American Society of Nephrology (ASN) Renal Week 2007 San Francisco CA. Abstract F-P0228.
31. Seeley T, Langsetmo I, Stephenson R et al, FG2216 Tumor Progression study and correction of anemia of chronics disease in xenograft models. *Am Society of Nephrol.* 38 th Annual Meeting. Philadelphia. Pennsylvania 2005 Abstract F-P0672 .Session ESRD: Associated Anemia.
32. Fisher J.W: Erythropoietin: Physiologic and pharmacologic aspects. *Proc Soc Exp Bio Med* 1997; 216:358-369.
33. Lappin TR: Erithropoietin—the first 90 years *Clin Lab Hematology* 1996; 18:137-145.
34. Provenzano R, Besarab A, Macdougall IC et al, on behalf of the BA16528 study investigators. CERA corrects anemia at extended administration intervals in patient with CKD not on dialysis: Results of a phase II study. *Clin Nephrol* 2007; 67:306-317.
35. Groopman J Chemotherapy –induced anemia in adults incidence and treatment. *J Nat Cancer Institute* 1999; 91:1616-34.
36. Boccia R et al Darbepoetin alfa administered every three weeks is effective for the treatment of chemotherapy induced anemia *The Oncologist* 2006; 11:409-417.
37. Glaspy J et al: Randomized comparison of every 2 week Darbepoetin alfa and weekly Epoetin alfa for the treatment of chemotherapy induced anemia: The 20030125 Study Group Trial *J. Clin. Onco* 2006; 124:2290-2297.
38. Steinberg FM, Raso JL: Biotech Pharmaceuticals and Biotherapy: An overview *J Pharm Pharmaceut Sci* 1998;1(2) 48-59.
39. Kameda S, Mayurama H, Higuchi N. Effects of erithropoiesis gene electro transfer in with adenine induced renal failure. *Am . J. Nephrol* 2008; 23:316-323.

Recibido en forma original: 16 de enero de 2007

En su forma corregida: 16 de junio de 2007

Aceptación final: 24 de noviembre de 2007

Dra. Liliana Andrade

Servicio de Nefrología.

Complejo Policial Dr. Churrucá-Visca

Uspallata 3400

(C1437JCP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: (54 11) 4912-5445