

# Az eritropoetin pleiotrop hatásai

Nagy Judit, Kiss István

## PLEIOTROPIC FUNCTIONS OF ERYTHROPOIETIN

A foetalis máj és a felnőtt vese által termelt eritropoetin a vörösvérsejtek képzésének legfőbb stimulátora. Az eritropoetin keletkezését az eritropoetingen hypoxia okozta aktivációja szabályozza. Újabban megfigyelték, hogy eritropoetin máshol is termelődhet, például a centrális idegrendszerben és a cardiovascularis rendszerben, amelyekben egy parakrin vagy autokrin, vagy mindkét fajta eritropoetinrendszer működik. Ezek a helyeken az eritropoetin fő feladata a szövetek-sejtek védelme; gátolja az apoptózist, csökkenti az ischaemia és a reperfüzió okozta károsodást, gyulladáscsökkentő és antioxidáns hatású. Ezek mellett helyreállítja az érrendszer szerkezetét és fokozza az érújdonképződést. In vitro és in vivo vizsgálatok igazolták, hogy a szisztémásan alkalmazott eritropoetinkezelés is nyújthat szöveti védelmet. Az eritropoetinkezelés mellékhatásai azonban – így a hypertonia, a fokozott vérviszkozitás és a thrombosis – veszélyeztethetik az előnyös hatásokat. Előzetes adatok szerint az eritropoetinanalógok, például a sztiálsavmentes vagy a karbamilált eritropoetin, szöveti védelmet nyújthatnak a vörösvérsejt-képződés serkentése nélkül.

Erythropoietin produced by the foetal liver and the adult kidney is the major stimulator of erythropoiesis. Erythropoietin production is regulated by hypoxic activation of erythropoietin gene transcription. Recently, new sites of erythropoietin production have been found mainly in the central nervous system and in the cardiovascular system. These tissues have a paracrine and/or autocrine system of erythropoietin. The pleiotropic function of erythropoietin in these systems is tissue and cell protection by several mechanisms including inhibition of apoptosis, attenuation of ischaemic or reperfusion injury, anti-inflammatory and antioxidative effects. Furthermore, it promotes vascular recovery and enhances neoangiogenesis. In vivo and in vitro studies have proved that systemically administered human erythropoietin can also provide tissue protection. However, adverse effects of erythropoietin treatment such as hypertension, hyperviscosity and thrombosis may override the beneficial effect of systemic erythropoietin treatment. There are preliminary data that erythropoietin analogues, e.g., asialoerythropoietin or carbamylated erythropoietin can provide tissue protection without stimulating erythropoiesis.

**eritropoetin, eritropoetinanalógok, eritropoetinkezelés, központi idegrendszer, cardiovascularis rendszer**

**erythropoietin, erythropoietin analogues, erythropoietin treatment, central nervous system, cardiovascular system**

dr. Nagy Judit (levelező szerző/correspondent): Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ,

II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Központ/University of Pécs, Clinical Center,

2nd Department of Internal Medicine and Nephrological Center;

H-7624 Pécs, Pacsirta u. 1. E-mail: judit.nagy@aok.pte.hu

dr. Kiss István: Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Matriks Intézete,

Nephrologia-Hypertonia Profil és B. Braun Avitum Nephrológiai Hálózat,

Dél-budai Nephrológiai Központ/Department of Nephrology-Hypertension,

Institute of Internal Medicine of St. Imre Teaching Hospital and South-Buda Nephrological Centre

of B. Braun Avitum Nephrological Network; Budapest

Érkezett: 2007. október 15.

Elfogadva: 2007. november 20.

**A**z emberi, keringő eritropoetin 30,4 kilodalton (kDa) molekulatömegű glikoprotein, amely 165 aminosavat, valamint három N-kötésű és egy O-kötésű glikánt tartalmaz (1). Az N-kötésű glikánok végmolekulája sztiálsav. Erre a szerkezetre vezethető vissza a keringő eritropoetinmolekulák hosz-

szas életben maradása. Emellett az N-glikozilációnak kulcsszerepe van az eritropoetin bioszintézisében és szekréciójában, valamint az eritropoetin receptorhoz kötődésében, és védi az eritropoetinmolekulát az oxidatív stresszel szemben (2). Ugyanakkor a kevesebb sztiálsavat tartalmazó N-glikánok nagyobb affinitással

kötődnek a receptorhoz (3). A 0-kötésű glikánok szerepe kevésbé ismert. Az emberi eritropoetin emellett két diszulfidhidat is tartalmaz, amelyek elengedhetetlenül fontosak az eritropoetinmolekula szerkezetének és biológiai aktivitásának a megőrzéséhez (4).

Az eritropoetin a sejtek felszínén lévő, specifikus eritropoetinreceptorokon keresztül kötődik a sejtekhez. Az eritropoetinreceptor a citokinreceptor szuperfamilia tagja. Molekulatömege 66 kDa, egy extracelluláris ligandkötő helyet, egy egyedülálló hidrofób transzmembrándomént és egy intracelluláris citoplazmaszekvenciát tartalmaz, amelynek nincs közvetlen kinázaktivitása. A sejtek felszínén az eritropoetinreceptor egy preformált dimer molekulaként expresszálódik két azonos glikoproteinláncal. Az eritropoetin lekötődésekor a receptoron konformációs változások jönnek létre, amelyek a szignáltranszdukciós kaskádban foszforilációt váltanak ki. Ennek eredményeként jön létre az eritropoetinreceptort expresszáló sejtekben a proliferáció és a differenciáció vagy az adott sejt védelme. Az eritropoetinreceptort expresszáló emberi sejteket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az eritropoetin mint erythropoesisstimuláló hormon fogalmát 1948-ban használták először. Az emberi eritropoetint 1977-ben izolálták, génjét pedig 1985-ben klónozták. Felnőtt emberben az eritropoetin fő termelődési helye a vese, elsősorban a peritubularis interstitialis fibroblastok, a foetalis korban pedig a máj (5). Kis mennyiségű eritropoetintermelés a felnőtt emberek májában is kimutatható. Az eritropoetin szekrécióját a szöveti oxigénellátás szabályozza. Hypoxiában a hypoxia indukálta faktor (HIF-1) aktiválódik, amely az eritropoetin termelődésének fokozódásához vezet. Az eritropoetin hatására azután a csontvelőben levő erythroid progenitor sejtek proliferálnak és erythrocyttákká differenciálódnak (1. ábra), amely emeli a keringő vörösvérsejtek mennyiségét, és így a szöveti oxigénkínálat normalizálódik. Az utóbbi években de-

rült ki, hogy az eritropoetin a késői erythroid progenitor sejtek apoptózisának gátlásával további előnyös hatással rendelkezik az erythropoesisben (6).

A rekombináns humán eritropoetint ma már kiterjedten alkalmazzák nemcsak a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek vérszegénységének a kezelésére, hanem például onkoterápia, illetve HIV-fertőzés okozta anaemia csökkentésére, vagy nagyobb műtétek előtt az allogén transzfúzió elkerülésére is. A versenysportokban is felismerték az eritropoetin előnyös hatásait, és doppingszerként használják a fizikai teljesítőképesség növelésére, ami számos visszaéléshez vezetett.

Az utóbbi évek megfigyeléseiből tudjuk, hogy az eritropoetin a vesén kívül számos más, nem haemopoeticus szövetben is termelődik, így a máj, a központi idegrendszer, a szív- és érrendszer, a tüdő és a reproduktív szervek különböző sejtjeiben. Emellett eritropoetinexpressziót írtak le különböző állatok agyi microgliasejtjeiben, az erek simaizomsejtjeiben, uterus- és placentasejteken, ösztrogén adása után az endometriumsejteken, valamint a herék Sertoli-sejtjein, peritubularis myoid sejtjein és a mellékherék sejtjein (7). Emberben nem, de állatban eritropoetinreceptor-expressziót találtak agyi myelinhüvelyben, az erek simaizomsejtjeiben, gyomornyálkahártya-sejteken, placentasejteken és a herék Leydig-sejtjeiben (7).

Körvonalazódni látszik tehát két eritropoetinrendszer. Az egyik a már régóta ismert endokrin rendszer, amelynek révén a vesékben termelődő eritropoetin a keringéssel jut el a csontvelőbe és ott a vörösvérsejtképzést szabályozza. Az újonnan felismert, lokális autokrin-parakrin rendszerben az eritropoetin termelődése és hatása ugyanabban vagy a szomszédos sejtben jön létre, például a központi idegrendszerben. Az eritropoetintermelődést mindkét rendszerben az anaemia vagy az ischaemia okozta hypoxia indukálja a HIF-1 aktiválásán keresztül, azonban a központi idegrendszer sejtjei közül az astrocyttákban és a neuronokban például hypoglycaemiával is ki lehet váltani az eritropoetin termelődését. Az eritropoetingén expressziója ezekben az esetekben is a HIF-1-en keresztül történik (8). A két rendszer között minden bizonnyal átjárás van, és az endokrin rendszerben keringő eritropoetin nemcsak a csontvelőbe jut el, hanem a szövetekbe is és fordítva, a lokálisan a különböző szövetekben keletkező eritropoetin minimális mennyisége bejut a keringésbe is, és így feltételezhető, hogy rövid ideig nem csak az autokrin-parakrin rendszerben hat (9). Az adatok nem egyértelműek arra vonatkozóan, hogy a keringő eritropoetin átlépi-e a vér-agy gátat (10). A terápiásan alkalmazott rekombináns humán eritropoetin rágcsálókban, nyúlban és birkában egy-

1. TÁBLÁZAT

*Az emberi szervezetben eritropoetint, illetve eritropoetinreceptort expresszáló sejtek*

	Eritropoetin Sejttípus	Eritropoetinreceptor Sejttípus
Vese	peritubularis sejtek mesangialis sejtek	peritubularis sejtek mesangialis sejtek
Központi idegrendszer	neuronok astrocytták microglia	neuronok astrocytták microglia
Érrendszer	endothelsejtek	endothelsejtek
Szív	cardiomyocyták	cardiomyocyták
Máj	Kupffer-sejtek hepatocyták	
Pancreas		inzulintermelő sejtek
Csontvelő	erythroid progenitor sejtek	erythroid progenitor sejtek endothelialis progenitor sejtek myeloid sejtek megakaryocyták

szerepe kevésbé ismert. Az emberi eritropoetin emellett két diszulfidhidat is tartalmaz, amelyek elengedhetetlenül fontosak az eritropoetinmolekula szerkezetének és biológiai aktivitásának a megőrzéséhez (4).

két óra késéssel a liquor cerebrospinalisban is megjelent, de csak minimális mennyiségben. A rendelkezésre álló kevés humán adatot később ismertetjük.

A legrészletesebben ez ideig az eritropoetinnak a központi idegrendszerre, a cardiovascularis rendszerre és a vesére vonatkozó pleiotrop hatásait tanulmányozták.

## Központi idegrendszer

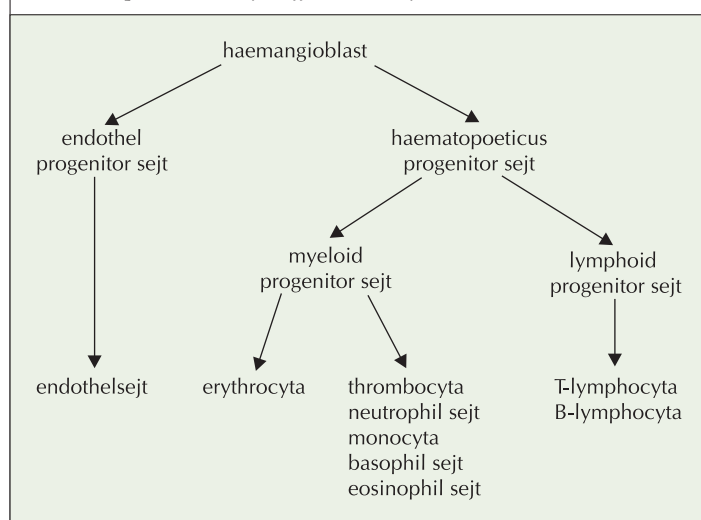
Az eritropoetin expressziója szinte a központi idegrendszer minden területén kimutatható az agy fejlődése során. Legkifejezettebb mértékben a hippocampus, a thalamus, az agykéreg és a gerincvelő neuronjainak citoplazmájában lehet eritropoetინexpressziót észlelni (11). Születés után az érett neuronok mellett főleg az astrocytáknban, a microgliában és a neuronok prekursor sejtjeiben lehet az eritropoetint kimutatni.

A fejlődés során nemcsak az eritropoetin, hanem az eritropoetinreceptor is korán expresszálódik a központi idegrendszer számos területén, így a corpus callosumban, a hippocampusban, a capsula internában, kisebb mértékben a thalamusban és az agytörzsben is (12). Felnőtt emberben, az eritropoetinhez hasonlóan, elsősorban az astrocyták, a microglia sejtjei és a neuronok expresszálják az eritropoetinreceptort, emellett a központi idegrendszer kapillárisainak endothel-sejtjeiben és a plexus chorioideus sejtjeiben is kimutatható. Az eritropoetin és a receptor mennyisége a kora fokozatosan csökken. Az eritropoetinreceptor expressziója még olyan magas az embrionális agyban, mint a felnőtt csontvelőben. Ez az agyi eritropoetinreceptor-expresszió az agy fejlődése során állandóan csökken, és a születéskor már közel százszor kisebb fokú, mint eredetileg volt (13). A mennyiségi arányok mellett az expresszió helye is változik. Különbség van továbbá az egyes fajok között is, például egérben a neurodifferenciáció során az eritropoetinreceptor a nem differenciált neuroepithelialis sejtek helyett főleg az astrocytáknban expresszálódik, az eritropoetin pedig elsősorban a neuronokban. Ugyanakkor az emberi kifejlett agyban az astrocyták és a neuronok egyaránt expresszálják az eritropoetint és az eritropoetinreceptort is (14). Tehát valószínű, hogy emberben az astrocytáknban és a neuronokban is termelődik az eritropoetin (13). A differenciálódás végén azonban az eritropoetin döntően az astrocytáknban mutatható ki, a receptor pedig a neuronokban (13).

Az eritropoetintermelődés elsődleges oka a központi idegrendszerben is a hypoxia. A hypoxia hatására beinduló termelődést a központi idegrendszerben is a HIF-1 közvetíti. A HIF-1 okozta eritropoetინexpresszió azonban nagyságában és időtartamában eltér a vesében észlelttől. A központi idegrendszerben a HIF-1 közvetítésével létrejött eritropoetინexpresszió a hypoxia ideje alatt végig fennmarad, míg a vesében a hypoxia kialakulása után két órával eléri a maximumot és utána fokozatosan csökken (15). A központi ideg-

## 1. ÁBRA

A haemopoeticus őssejt differenciációja



rendszeri eritropoetintermelődés azonban kisebb fokú, mint a vesében létrejövő. A különbséget a kétféle eritropoetin eltérő szialsavtartalmával magyarázzák.

## Neuroprotektív hatás – kísérletes adatok

Állatkísérletes és *in vitro* vizsgálatok egyaránt igazolták az eritropoetin szövetvédő hatását a központi idegrendszerben, a gerincvelőben és a perifériás idegekben (8, 9). A különböző modellekben és sejtenyészetekben az eritropoetin gátolta a neuronok károsodását és elpusztulását, és különböző hatásmechanizmusokkal elősegítette a szövetek, sejtek regenerációját is.

Az eritropoetin indukálta neuroprotektív hatásmechanizmusai az egyes modellekben számos hasonlóságot mutattak. Az eritropoetin egyrészt a degeneratív folyamatokat gátolja, ennek révén csökken a sejtek apoptózisa, a gyulladás, az oxidatív stressz, és elmarad a glutamát citotoxikus hatása. Emellett az eritropoetin fokozza a regenerációt, ami megnyilvánulhat a fokozott neoangiogenezisben, a megnövekedett cerebrális vérellátásban és az őssejt-differenciálódás elősegítésében.

Az eritropoetin apoptózist csökkentő hatását számos modellben igazolták. Egyoldali, az arteria cerebri media okklúziójával kiváltott stroke-ban az elhalt terület nagyságát mérsékelte az intraperitoneálisan beadott eritropoetin. Egy másik érdekes kísérletben, egér-agyban nem letális ischaemiát hoztak létre. Eritropoetin hatására a neuronok nem pusztultak el, és az állat tanulási képessége is megmaradt. Ha azonban az eritropoetint szolubilizált eritropoetinreceptorral neutralizálták, a neuronok elpusztultak és az állatok tanulási képessége is jelentősen romlott (16). Kísérletes Parkinson-kórban az eritropoetinkezelés gátolta a dopaminerg

**Eritropoetin a vesén kívül számos más, nem haemopoeticus szövetben is termelődik.**

neuronok pusztulását, és az egerek mozgása is sokat javult (17).

Az eritropoetin gyulladáscsökkentő és antioxidáns hatását is számos kísérletben igazolták. Az agyat károsító ischaemiás és toxikus hatások a degeneráció mellett számos esetben gyulladást is indukálhatnak. A gyulladások során szabad gyökök keletkeznek, és nő a gyulladással kapcsolatos citokinek (például TNF- $\alpha$  és IL-6) felszabadulása. A gyulladással kapcsolatos citokinek és szabad gyökök gátolják a lokális eritropoetintermelődést. Eritropoetin hatására az ischaemiás és toxikus modellekben nemcsak a degeneráció mértéke, hanem ezzel összefüggésben a gyulladással kapcsolatos reakció is csökkent. Kevesebb gyulladással kapcsolatos citokin szabadult fel, kisebb lett a gyulladással kapcsolatos sejtes infiltráció, és antioxidáns enzimek expresszálódtak (8). Egy sclerosis multiplex modellező, kísérletes autoimmun encephalomyelitisben is kevesebb gyulladással kapcsolatos citokin termelődött (18).

A hypoxia és a hypoglykaemia során létrejövő neuronkárosodást elsősorban a lokálisan nagy mennyiségben keletkező glutamát okozza. *In vitro* idegsejtkultúrákban az eritropoetin fokozta a neuronok túlélését a glutamát toxikus hatásával szemben. Ischaemiás modellben a károsító hatás előtt nyolc órával adott eritropoetinnel lehetett a legoptimálisabban kivédeni a keletkezett glutamát toxikus hatását.

Az eritropoetin neuroprotektív hatása, mint már említettük, a regeneratív folyamatok elősegítésében is megnyilvánul. Eritropoetin adására nő az angiogenezis és javul a cerebrális vérrellátás. Ez a kedvező hatás részben a fokozott endothelialis nitrogén-oxid-szintáz (NOS) aktiválásával és következményes nitrogén-monoxid (NO) termeléssel magyarázható. Emellett az eritropoetin az endothelialis sejteken lévő speciális receptorához kötődve közvetlenül is befolyásolja a cerebrovasculáris tónust. Az eritropoetin okozta fokozott nitrogén-monoxid-termelés a különböző neurotranszmitterek termelését is fokozza az agyban. Végül az eritropoetin elősegíti a neuronális őssejtek neuronális progenitor sejtekké való differenciálódását (8, 9, 12).

Az utóbbi években derült ki, hogy a hypoxia mellett központi idegrendszeri eritropoetintermelődést vált ki a hypoglykaemia, a kifejezett neuronális depolarizáció, az inzulin és az inzulinszerű növekedési faktor is, részben a reaktív szabad gyökök keletkezésén keresztül (19, 20).

## Neuroprotektív hatás emberi megbetegedésekben

Temple és munkatársai már 1992-ben felhívták a figyelmet arra, hogy a rekombináns humán eritropoetin javítja a hemodializált betegek kognitív funkcióját (21). Ezt a kedvező hatást eleinte az anaemia javulásával ma-

gyarázták. Az a tény azonban, hogy a vér-agy gát kísérletes sérülése esetén (például ischaemia, trauma, subarachnoidealis vérzés) a terápiánál nagyobb mennyiségben adott eritropoetin már kimutatható a liquorban, arra ösztönzött, hogy az agyi degeneratív és a kognitív funkció zavarával járó emberi megbetegedésekben is kipróbálják az eritropoetin neuroprotektív hatását.

Elsőként a Göttingen-EPO-Stroke vizsgálatban alkalmazták eritropoetinkezelést. Olyan betegeket vettek be, akik az arteria cerebri media ellátási területének nem vérzéses infarktust szenvedtek el. Legfeljebb nyolc óra lehetett a betegség kialakulása és a terápia megkezdése között. Három nap alatt összesen 100 000 NE iv. rekombináns humán eritropoetint adtak. Az eritropoetinnel kezelt csoportban mágneses rezonanciavizsgálattal igazolható volt az infarktusos terület nagyságának csökkenése és a klinikai kimenetelt mérő neurológiai pontszámok javulása (22). Az eritropoetinterápia kapcsán nem észleltek mellékhatásokat.

Egy további vizsgálatban szkizofrén betegeket kezelték eritropoetinnel. A szkizofrénia a lakosság 1%-át érintő, gyakori betegség, lefolyása során fokozatosan csökken a betegek szerzett kognitív kapacitása. Abból a feltételezésből kiindulva, hogy a szkizofrénia neurodegeneratív betegség, amelyre az eritropoetin előnyösen hat, 20 betegnek randomizált kísérletben heti 40 000 IU iv. eritropoetint adtak. Tizenkét hét után speciális tesztekkel igazolták, hogy az eritropoetinnel kezelt betegek kognitív funkciója javult a csak sóoldatot kapó betegekéhez képest (23).

Wildl és munkatársai tenziós fejfájásban, valamint demens, depressziós és amyotrophiás lateralsclerosisban szenvedő betegeken mérték a liquor cerebrospinalis és a keringő vér eritropoetinkoncentrációját. A liquor-szérum koncentráció aránya 0,126 volt, és pozitív korrelációt találtak a liquor eritropoetinkoncentrációja és a betegek életkora között (24). Miskowiak és munkatársai pedig egészséges önkénteseken vizsgálták az eritropoetin hatását a neuronális és a kognitív funkcióra az emóciós arckifejezések speciális mérésével (25). Mivel az eritropoetin a szerotoninerg antidepresszánsokhoz hasonlóan hatott, depressziós betegek vizsgálatát kezdték el. Végül megemlítjük Assaraf és munkatársai ugyancsak újonnan megjelent közleményét, amelyben Alzheimer-kóros és enyhe kognitív károsodásban szenvedő betegeken a temporális agykéregben és a hippocampusban lévő astrocyták fokozott eritropoetinreceptor-expresszióját észlelték, és ezt neuroprotektív folyamatként értelmezték (26).

## Cardiovascularis rendszer

Az eritropoetin szerepet játszik a szív és az erek fejlődésében. Génkiütött egerek vizsgálata során eritropoetin és eritropoetinreceptor hiányában a szív kamrák hypoplasiáját, anaemiát és az egerek embrionális elpusztulását írták le (27). Ezekben az egerekben az angiogenezis is károsodott volt (28).

## Kardioprotektív hatás állatkísérletekben

Az eritropoetin egérben, patkányban, nyúlban és kutyában létrehozott, ischaemiás-reperfúziós szívkárosodásban egyaránt javította a szívizom állapotát: antiapoptotikus hatású volt, csökkentette az elhalt terület nagyságát, javította a szív pumpafunkcióját, megelőzte a balkamra-remodelling kialakulását, és javultak az echokardiográfiás paraméterek (a bal kamra végdiasztolés és végszisztolés nyomása, az ejekciós frakció stb.). Nőtt a koszorúereken átáramló vér mennyisége is. Valószínű, hogy a kedvező hatást elsősorban az endothelsejtek apoptózisának csökkenése és nem a coronariák dilatációja okozta. Emellett egy másik modellben eritropoetin hatására elmaradt a perfúzió okozta kamrafibrilláció is, illetve az eritropoetin hatására normális maradt a szívizomban az adenzin-trifoszfát szintje is (29).

Fontos megemlíteni, hogy ezekben a modellekben a szívizomvédő hatás egyaránt létrejött, akár a károsodás létrehozása előtt, akár alatta, akár közvetlenül utána adták az eritropoetint. Továbbá a kísérleti állatokban a hematokrit emelkedése nélkül valósult meg a szívizom védelme, tehát nem a megnövekedett szöveti oxigénhiánynak tulajdonítható. Emellett szól az a megfigyelés is, hogy a kedvező hatást karbamilált eritropoetinnel is elő lehetett idézni. A karbamilált eritropoetin pedig nem a szokásos eritropoetinreceptorhoz kötődik, hanem az eritropoetinreceptor- $\beta$  common receptorhoz ( $\beta$ CR), amely az erythroid progenitor sejteken nem mutatható ki, csak a szövetekben, például a szívizomsejtekben.

Az egyéb kísérletes szívelégtelenség-modellekben, például a doxorubicin okozta szívkárosodás esetén az eritropoetin csökkentette a mortalitást, és bizonyos fokban javította a szívizom teljesítőképességét is. Emellett nőtt a szívizom vascularisatioja, ami arra utal, hogy az eritropoetin részben az erek épségének megőrzésével, részben az angiogenesis fokozásával érte el a kedvező hatást. Ezt azonban csak akkor tapasztalták, ha a gyógyszert a károsodás kialakulása előtt adták. Klinikailag azért lehet komoly jelentősége ennek a kísérletnek, mert a tumorok elleni terápiát nagyfokban korlátozza a szerek irreverzibilis degeneratív cardiomyopathiát és pangásos szívelégtelenséget okozó hatása.

A kísérletes és az *in vitro* modellek alapján az eritropoetin cardiovascularis protektív hatása az idegrendszer védelménél leírtakhoz hasonló. Az eritropoetin részben a degeneratív folyamatokat gátolja oly módon, hogy védi a myocytákat és a vascularis endothelsejteket az apoptózistól és a

gyulladásos citokinektől. Az eritropoetin a sejtülés három lehetséges útját is stimulálja mind a haemopoeticus, mind pedig az endothelsejtek vonatkozásában (P13K/Akt, ERK1/2 MAPK és a Jak2-STAT) (30, 31). Másrészt elősegíti a regeneratív folyamatokat, elsősorban a myoblastok proliferációjának stimulálásával, az angiogenesis fokozásával és az endothelialis progenitor sejtek számának növelésével.

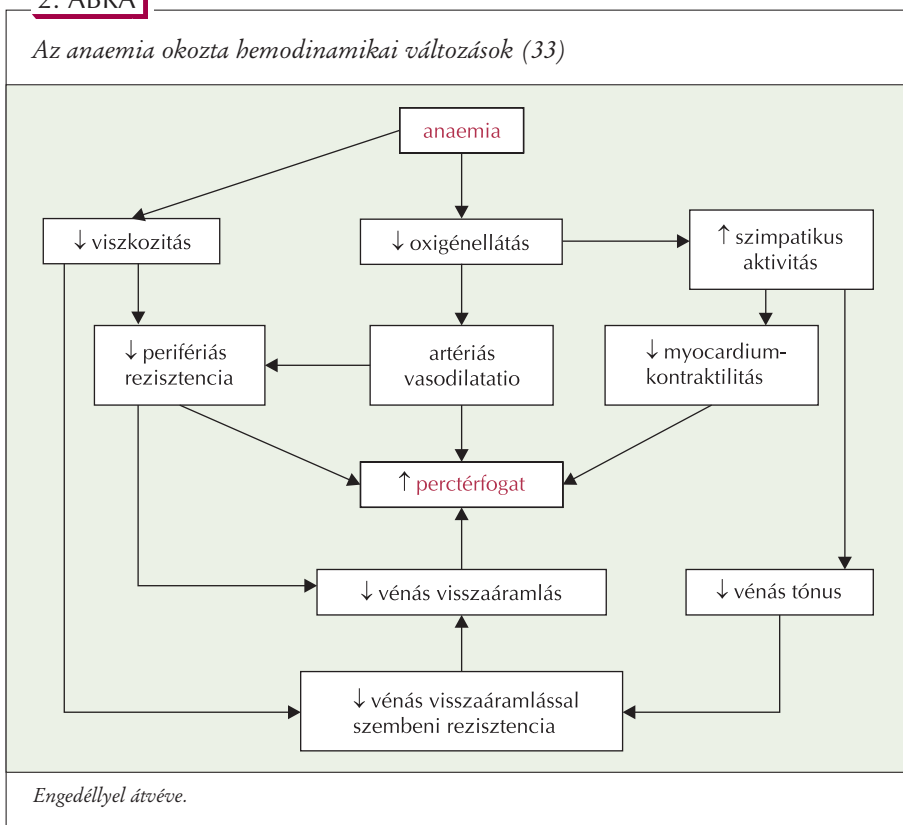
## Cardiovascularis védőhatás emberben

Az eritropoetin cardiovascularis védőhatása részben az anaemia korrekciójával kapcsolatos, részben attól független. Legtöbb információnk az anaemiás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek eritropoetinkezelésének cardiovascularis hatásaira vonatkozik. A szív és a vesék megbetegedése, valamint az anaemia gyakran társul egymással, és az egymásra gyakorolt hatásuk többszörösen előnytelen. Az anaemia, a krónikus vesekárosodás és a krónikus szívelégtelenség hármását összefoglaló néven cardiorenalis anaemia szindrómának hívjuk (32). Az anaemia növeli a szívfrekvenciát, a szív verőtér fogatát, a perctér fogatot, a balkamra-hypertrophiát, és dilatációt okoz, amelyet tovább súlyosbít a vese vérellátásának csökkenése miatt tovább romló vesefunkció. Az anaemia által okozott hemodinamikai változásokat a 2. ábra mutatja (33).

**Az eritropoetin cardiovascularis védőhatása részben az anaemia korrekciójával kapcsolatos, részben attól független.**

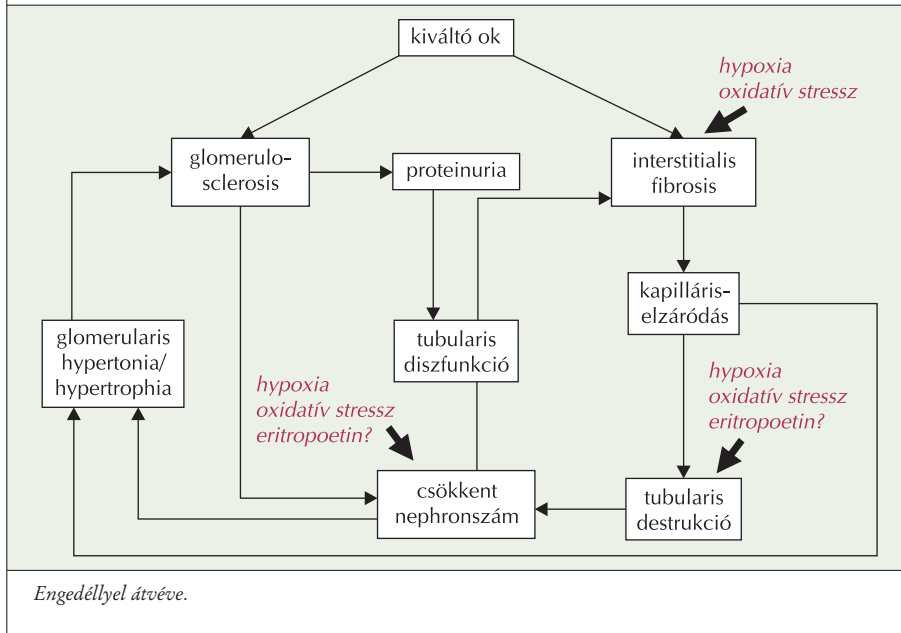
### 2. ÁBRA

Az anaemia okozta hemodinamikai változások (33)



3. ÁBRA

Az eritropoetin lehetséges szerepe a veseelégtelenség progressziójának csökkentésében (33)



Eritropoetin adására javult a cardialis funkció, amit a maximális terhelés alatt mért bal kamrai ejekciós frakció és az oxigénfelhasználás kedvező irányú változása jelzett. Csökkent a terhelésre jelentkező légszomj, és a betegek kórházi kezeléseinek száma is jelentősen mérséklődött. Ezzel párhuzamosan stabilizálódott vagy javult a vesefunkció is.

Namiuchi és munkatársai az eritropoetinnek az anaemia korrekciójától független hatását vizsgálták akut myocardialis infarctusos betegeken primer percutan coronariaperfúzió után. Az intervenciót követően meghatározták a keringő endogén eritropoetin szintjét. A magasabb eritropoetinszintet mutató betegek esetében a kialakult infarktus kisebb volt, amit az ischaemiás-reperfúziós károsodás hatására lokálisan termelődött eritropoetin protektív hatásával magyaráztak (34). Egy másik, hasonló vizsgálat szerint az eritropoetinszint emelkedése az infarktus utáni hetedik napig tart (35).

Az oxidatív stressz és a gyulladás mérséklésével az eritropoetin csökkentheti az atherosclerosis progresszióját, például a granulocytákból felszabaduló szuperoxidok csökkentésével, amelyet a cardiovascularisan is nagy kockázatú csoportba tartozó dializált betegeken igazoltak (36).

### Vesevédő hatás

Kísérletesen modellezett, ischaemia-reperfúzió okozta akut veseelégtelenségben eritropoetin adására minimalizálódott a tubularis epithelialis sejtek apoptózisa, fokozódott az elhalt sejteket pótló tubularis epithelsejtek proliferációja, és felgyorsult a vesefunkció javulása (37,

38). A kedvező hatás még a károsodás kezdete után hat órával beadott eritropoetin esetén is észlelhető volt (39). Hasonlóan kedvező hatást figyeltek meg cisplatin okozta, akut tubularis károsodásban patkányon (40). Emberi tubulussejt-tenyészetekben a hypoxia apoptotikus hatása is jelentősen csökkenthető volt, ha a sejt kultúra mediájához eritropoetint adtak.

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő, anaemiás betegek eritropoetinkezelése során számos közleményben leírták a vesefunkció javulását vagy stabilizációját, mások viszont ezt nem észlelték. Mivel a legtöbb vizsgálat az anaemia javulására koncentrált, az eredmények kevésbé hasonlíthatók össze, és ezért nehéz egyetemes következtetést levonni belőlük (41). Mindenesetre, elméletileg az eritropoetin számos ponton előnyös lehet a veseelégtelenség progressziójának csökkentésében (3. ábra). Alkalmazásának szükségessége minden olyan esetben felmerülhet, amelyben

nagy az ischaemiás akut veseelégtelenség kialakulásának kockázata. Ilyen beavatkozás a vesetranszplantáció, az aorta és a coronariák betegségeinek sebészi korrekciója, valamint a diabeteses, kiszáradt, idős betegek, illetve krónikus vesebetegek kontrasztanyag vizsgálat. Az eritropoetin alkalmazásának kedvező hatását korlátozhatja, hogy a vesekárosodás általában utólag derül ki ezekben az esetekben (biztató azonban az a kísérletes adat, hogy az eritropoetin még a károsodás kialakulása után hat órával adva is effektív). További probléma, hogy a nagyobb mennyiségben alkalmazott eritropoetin hypertóniát, fokozott vérviszkozitást és thrombosit okoz mellékhatásként. Alternatív megoldást jelenthetne azonban a transzplantálandó vese perfúziója eritropoetinnel, a beültetés előtt. További lehetőségként felmerül olyan eritropoetinszármazékok alkalmazása, amelyeknek nincs hatása az erythropoesisre, viszont szövetvédő hatásuk megőrzött.

### Eritropoetinanalógok

Az elmúlt években az eritropoetinmolekula továbbfejlesztése során olyan származékokat is találtak, amelyek nem fokozták az erythropoesist, de szerv-, illetve sejtvédő hatásúnak bizonyultak. Ilyen a szialsavmentes eritropoetin (asialoeritropoetin), amely átjut a vér-agy gáton és neurotrop hatású. Egy másik hasonló molekula a karbamilált eritropoetin, amely ugyancsak neuronvédő, de nem fokozza az erythropoesist. Mindkét eritropoetinszármazék plazmabeli fél életideje igen rövid, lehet, hogy ezzel magyarázható az a tény, hogy nem fokozzák a vörösvértestképzést (42, 43).

## Összegzés

A rendkívül gyakori, krónikus cardiovascularis, nefrológiai és neurológiai kórképek nagy részében ígéretes terápiás lehetőséget jelenthet az anaemia kezelésében már kiterjedten és sikeresen alkalmazott eritropoetin,

a szövetvédő, sejtvédő és regenerációt fokozó hatása révén. Az eddigi eredmények rendkívül biztatóak. További randomizált, kontrollált, nagy betegszámú – részben már folyamatban levő – vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy az eritropoetinkezelés valódi helyét és értékét ezekben a kórképekben is megtaláljuk.

## IRODALOM

- Sasaki R. Pleiotropic functions of erythropoietin. *Int Med* 2003;42:142-9.
- Uchida E, Morimoto K, Kawasaki N, Izaki Y, Abdu Said A, Hayakawa T. Effect of active oxygen radicals on protein and carbohydrate moieties of recombinant human erythropoietin. *Free Radic Res* 1997;27:311-23.
- Tsuda E, Kawanishi G, Ueda M, Masuda S, Sasaki R. The role of carbohydrate in recombinant human erythropoietin. *Eur J Biochem* 1990;188:405-11.
- Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Hematopoietic factor erythropoietin fosters neuroprotection through novel signal transduction cascades. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:503-14.
- Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, et al. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int* 1993;44:1149-62.
- Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci* 1996;8:666-76.
- Kenneth M, Faqi L, Zhao ZC. New avenues of exploration for erythropoietin. *Am Med Assoc* 2005;293:90-95.
- Buemi M, Cavallaro E, Floccari F et al. The pleiotropic effects of erythropoietin in the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62,3:228-36.
- Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. *Nature* 2005;6:484-94.
- Marti HH, Gassman M, Wenger RH, et al. Detection of erythropoietin in human liquor: Intrinsic erythropoietin production in the brain. *Kidney Int* 1997;51:416-8.
- Bartmann CD, Wolber P, et al. Erythropoietin gene expression in different areas of the developing human central nervous system. *Brain Res Dev Brain Res* 2000;125:69-74.
- Kocsis K, Treszl A, Vásárhelyi B. Az eritropoetin szerepe az idegrendszer fejlődésében, működésében és a neuroprotektióban. *Orv Hetilap* 2005;50:2527-32.
- Juul SE, Yachnis AT, Rojiani AM. Immunohistochemical localization of erythropoietin and its receptor in the developing human brain. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:148-58.
- Dame C, Bartmann P, Wolber E, et al. Erythropoietin gene expression in different areas of the developing human central nervous system. *Brain Res Dev Brain Res* 2000;125:69-74.
- Chikuma M, Masuda S, Kobayashi T, et al. Tissue-specific regulation of erythropoietin production in the murine kidney, brain, and uterus. *Am J Physiol* 2000;279:1242-8.
- Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4635-40.
- Genc S, Kuralay F, Genc K, et al. Erythropoietin exerts neuroprotection in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated C57/BL mice via increasing nitric oxide production. *Neurosci Lett* 2001;298:139-41.
- Agnello D, Bigini P, Villa P, et al. Erythropoietin exerts an anti-inflammatory effect on the CNS in a model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res* 2002;952:128-34.
- Masuda S, Chikuma M, Susaki R. Insulin-like growth factors and insulin stimulate erythropoietin production in primary cultured astrocytes. *Brain Res* 1997;745:63-70.
- Boogaerts M. Pleiotropic effects of erythropoietin in neuronal and vascular systems. *Curr Med Res* 2006;22(Suppl):S15-S22.
- Temple RM, Langan SJ, Deary IJ, et al. Recombinant erythropoietin improves cognitive function in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:240-45.
- Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002;8:495-505.
- Ehrenreich H, Hinze-Selch D, Stawicki S, et al. Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Mol Psychiatry* 2007;12:206-20.
- Widl K, Brettschneider J, Schattauer D, et al. Erythropoietin in cerebrospinal fluid: Age-related reference values and relevance in neurological disease. *Neurochem Res* 2007;32:1163-68.
- Miskowiak K, Inkster B, Selvaraj S, et al. Erythropoietin improves mood and modulates the cognitive and neural processing of emotion 3 days post administration. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1-8.
- Assaraf MI, Diaz Z, Libermann A, Miller WH, Arvanitakis Z, Li Y, et al. Brain erythropoietin receptor expression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;5:389-98.
- WU H, Lee SH, Gao J, Liu X. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis. *Development* 1999;16:3597-605.
- Kertesz N, Wu J, Chen TH, Sucov HM, Wu H. The role of erythropoietin in regulating angiogenesis. *Dev Biol* 2004;276:101-110.
- Schwartzberg S, Ben-Shoshan J, Keren G, George J. The role of erythropoietin in myocardial protection: potential mechanism and applications. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:41-50.
- Faqi L, Zhao ZC, Kenneth M. Erythropoietin on a tightrope: Balancing neuronal and vascular protection between intrinsic and extrinsic pathway. *Neurosignals* 2004;13:265-89.
- Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, Riel RU, Pascal LS, Walton GB, et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest* 2003;112:999-1007.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Wollmann Y, Iaina A. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. *Kidney Int* 2003;64(Suppl87):S40-S47.
- Mátyus J. A krónikus veseelégtelenség hematológiai szövődményei. In: Kakuk György (szerk.). *Klinikai nephrológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt; 2004. p. 671-5.*
- Namiuchi S, Kagaya Y, Ohta J, Shiba N, Sugi M, Oikawa M, et al. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. *J Am Col Cardiol* 2005;9:1406-12.
- Ferrario M, Massa M, Rosti V, Campanelli R, Ferlini M, Marinoni B, et al. Early haemoglobin-independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:1805-13.
- Kristal B, Shurtz-Swirski R, Shasha SM, Manaster J, Shapiro G, Furmanov M, et al. Interaction between erythropoietin and peripheral polymorphonuclear leukocytes in hemodialysis patients. *Nephron* 1999;81:406-13.
- Johnson DW, Forman C, Vesey DA. Novel renoprotective actions of erythropoietin? New uses for an old hormone. *Nephrology* 2006;11:306-12.
- Ates E, Yalcin AU, Yilmaz S, Koken T, Tokyol C. Protective effect of erythropoietin on renal ischaemia and reperfusion injury. *ANZ J Surg* 2005;75:1100-105.
- Johnson DW, Pat B, Vesey DA, Guan Z, Endre Z, Gobe GC. Delayed administration of darbepoetin or erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury and failure. *Kidney Int* 2006;69:1806-13.
- Bagnis G, Beaufrils H, Jacquiaud C, et al. Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:932-8.
- Harris DCH, Thomas M, Johnson DW, Nicholls K, Gillin A. Prevention of progression of kidney disease. *Nephrology* 2006;11(Suppl1):S2-S197.
- Doggrell SA. A neuroprotective derivative of erythropoietin that is not erythropoietic. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1517-9.
- Erbayraktar S, Grasso G, Sfacteria A, et al. Asialo-erythropoietin is a nonerythropoietic cytokine with broad neuroprotective activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:6741-6.