

INTRODUCCIÓN

La eritropoyetina es un factor endocrino de crecimiento hematopoyético. Estos factores son producidos por el organismo para regular la producción y maduración de las diferentes células sanguíneas. La eritropoyetina es una proteína producida por células especializadas del riñón que estimula a las células de la médula ósea para que se diferencien en hematíes maduros activando la división mitótica de los eritroblastos y acelerando la liberación de reticulocitos desde la médula.

La tasa de producción de eritropoyetina viene determinada en parte por la demanda de oxígeno. En estados de hipoxia se aumenta la traducción del RNAm de la EPO y de esta forma se consigue aumentar los niveles séricos de eritropoyetina, mientras que en estados de hiperoxigenación disminuye la traducción del RNAm

PRODUCCIÓN

La EPO posee dos tipos de receptores en el organismo (el de alta afinidad y el de baja afinidad), ambos poseen tres dominios (extracelular ,transmembrana y citoplasmático).

Una vez la eritropoyetina se ha unido a su receptor, este es internalizado rápidamente y finalmente degradado en los lisosomas. El dominio intracelular del receptor de la EPO está directamente acoplado a una quinasa que presumiblemente promueve la traducción del gen de la eritropoyetina, (aunque esto continua sin poder ser explicado al detalle.)

Desgraciadamente la eritropoyetina en el organismo es producida en cantidades ínfimas y no es posible aislarla para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el déficit de EPO. Es por ello que se recurrió a la ingeniería genética y a la tecnología del DNA recombinante para su producción.

Inicialmente sólo se consiguió clonar una pequeña cantidad del gen de la proteína humana. Sin embargo esta cantidad fue suficiente para determinar la secuencia de aminoácidos de la molécula de eritropoyetina. La EPO es una glicoproteína formada por

193 aminoácidos. El gen humano para la eritropoyetina esta localizado en el cromosoma 7 y existe como una sola copia. La masa molecular de la parte peptídica es de 18 kilodalton y la de la glicoproteína completa es de 30 kd.

Una vez conocida la secuencia de bases de la eritropoyetina fue posible diseñar oligonucleótidos de DNA complementarios a la secuencia del gen de la eritropoyetina. Estos oligonucleótidos fueron marcados con radioactividad e incubados junto al gen de la EPO para permitir su hibridación. Posteriormente se corría el ADN en un gel de agarosa y era posible averiguar la posición del gen de la eritropoyetina por autoradiografía. De esta manera fue posible aislar el gen de la EPO, a continuación el gen fue clonado en células de ovario de hámster chino (CHO) y esta línea celular es la utilizada en la actualidad para la producción de epoetin alfa: una forma recombinante de la eritropoyetina humana producida en células de mamífero que contienen el DNA genómico humano que codifica para la eritropoyetina.

APLICACIONES TERAPEÚTICAS

La eritropoyetina ha sido aprobada para el tratamiento de diversos tipos de anemia. Puede ser administrada por vía parenteral o más comúnmente por vía subcutánea. Inicialmente, en 1989, la eritropoyetina fue utilizada para el tratamiento de anemias asociadas con lesión renal crónica. Este tipo de anemias está causado por una producción endógena de EPO insuficiente. Antes de que la eritropoyetina fuese aprobada como fármaco, este tipo de anemias se trataba exclusivamente por transfusiones sanguíneas que reponían los niveles de eritropoyetina sérica. Con la aprobación de la eritropoyetina como fármaco se eliminó el riesgo de infecciones accidentales al realizar la transfusión y la dependencia de los bancos de sangre. El receptor de la EPO no solo se expresa en células precursoras de los hematíes sino que también lo hace en diversos tipo de células. Existe cierto temor a que la eritropoyetina pudiese estimular el crecimiento de ciertos tipos de tumores. Aunque por

el momento estos temores no están respaldados por una base científica.

La eritropoyetina es utilizada en el deporte como sustancia dopante, pues al aumentar la producción de glóbulos rojos se consigue mejorar la oxigenación de los tejidos de manera que el deportista adquiere mayor resistencia al esfuerzo y mayor velocidad de recuperación tras la ejecución del mismo. Últimamente han aparecido nuevas sustancias relacionadas con la eritropoyetina que consiguen resultados aún mejores para el deportista, como es el caso de la darbapoyetina.

TOLERANCIA

En general la epoetin ð es bien tolerada y tan solo se han producido efectos adversos tras tratamientos prolongados en pacientes con fallo renal avanzado como son hipertensión y tromboembolias. No obstante la eritropoyetina ha sido probado en diversas condiciones clínicas y ha demostrado ser efectiva y segura dentro de los rangos terapéuticos habituales.

COMERCIALIZACIÓN

En la actualidad la rh-Epo es comercializada exclusivamente por la compañía Amgen Inc bajo el nombre comercial de Epogen. Hoy en día diversas compañías trabajan con la eritropoyetina en busca de nuevas aplicaciones y mejoras.

INDICE

- Introducción.....página 1
- Producción.....páginas 1-3
- Aplicaciones terapéuticas.....páginas 3-4
- Tolerancia.....páginas 4-5
- Comercialización.....página 5
- Fuentes consultadas.....página 6

FUENTES CONSULTADAS

- www.iapac.org/clinmgt/anemia/erythrodam810.html#top

- www.amgen.com/rnd/AtAmgenSection.html
- Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology

Gary Walsh

Editorial Wiley