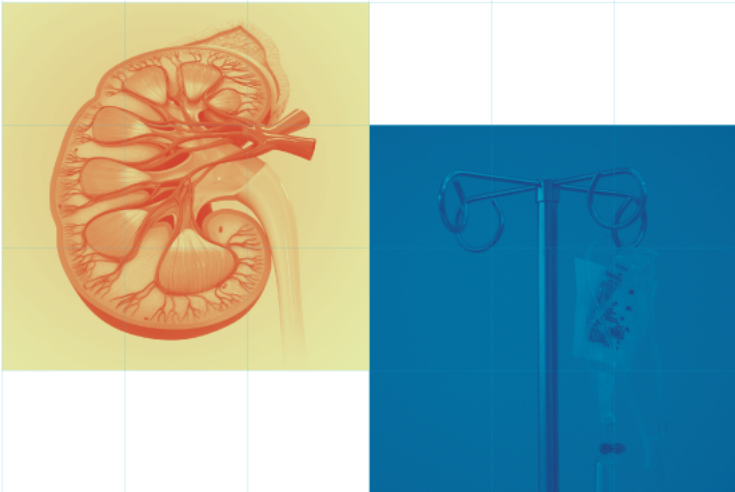


Eritropoetin u onkološkog bolesnika: trebamo li se drugačije ponašati?

Dajana Katičić, dr.med.

KBC Sestre milosrdnice

Zavod za nefrologiju i dijalizu



Zajednički simpozij Hrvatskog društva za internističku onkologiju i Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora

8.2.2020.

Hrvatski liječnički zbor, Zagreb

Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- Anemija - neovisni faktor preživljenja
 - anemija kronične bolesti
 - nutritivski deficit
 - krvarenja
 - hemoliza
 - sekundarizmi u koštanoj srži
 - kemo-radioterapija

Eritropoetin

- Peritubularne stanice mehanizmom povratne sprege – hipoksija - hypoxia-inducible factors (HIFs)
- Epo mRNA detektirana u mozgu, slezeni, jetri, plućima koštanoj srži, osteoblastima, reproduktivnom traktu – ne mogu zamijeniti renalnu produkciju EPO
- Hormon/citokin/faktor rasta
- Proliferacija, diferencija i apoptoza eritroidne loze
- Pleotropni citokin - proangiogeno djelovanje
 - protektivno djelovanje na nehematološka tkiva
 - ↓ KE, ↑ QOL

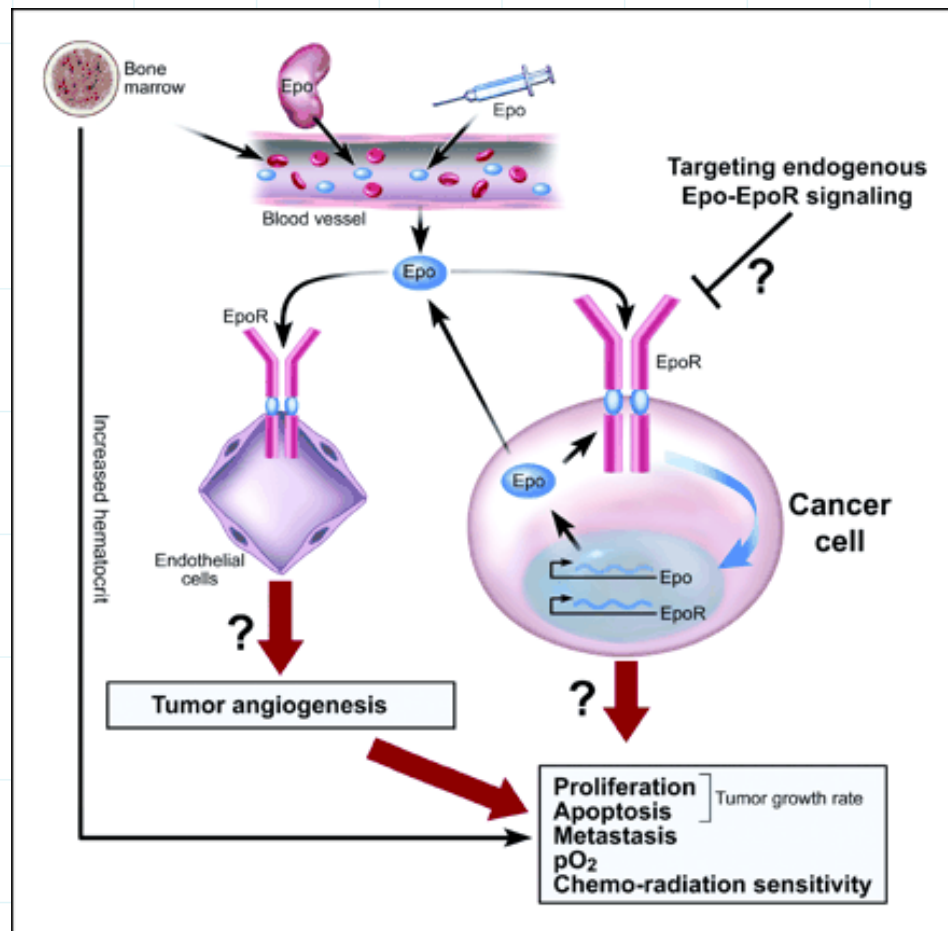
Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- EpoR - ekspresija na stanicama tumora + vaskularnom endotelu
 - proliferacija
 - inhibicija apoptoze
 - modulacija osjetljivosti na kemo-radioterapiju
 - autokrino-parakrini Epo-EpoR učinak na mikrookoliš/angiogenezu

Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- Epo-EpoR - ciklička uterina angiogeneza
 - fiziološko cijeljenje rana (angiogeneza+granulacija)
 - angiogeneza u dijabetičkoj retinopatiji
 - ↓apoptoza neurona i inflamacija u akutnoj ozljedi
 - ↓ishemijska ozljeda miokarda
 - ↓ishemijska i toksična ozljedu bubrega
 - ↓dijabetička neuropatija

Eritropoetin u onkološkog bolesnika



- EpoR - homodimer, analogno eritroidnim stanicama
- struktura u nehematopoetskom tkivu manje poznata
- autokrino-parakrina Epo-EpoR sprega
- tumorska angiogeneza i progresija bolesti
- mogući cilj budućih lijekova

Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- *in vitro* - egzogeni rEpo → povećana proliferacija tumorskih stanica (dojka, bubrež, glava/vrat)
→ bez proliferativnog učinka (melanom, solidni tumori)
- Razlike u učinku posljedica vrste tumora?
- Tri klinička istraživanja su ukazala na negativan učinak EPO na preživljenje u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, pluća, glave/vrata

Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- Epo signalni put doprinosi rastu i angiogenezi tumora reproduktivnog sustav žena
- Blokiranje signalnog Epo puta lokalnim solubilnim EpoR ili anti-Epo antitijelom → destrukcija tumorskih stanica i smanjenje vaskularizacije tumora jajnika i maternice – apoptoza tumorskih stanica i stanica vaskularnog endotela
- Primjena Epo-EpoR inhibitora na štakorima – sporiji rast tumora

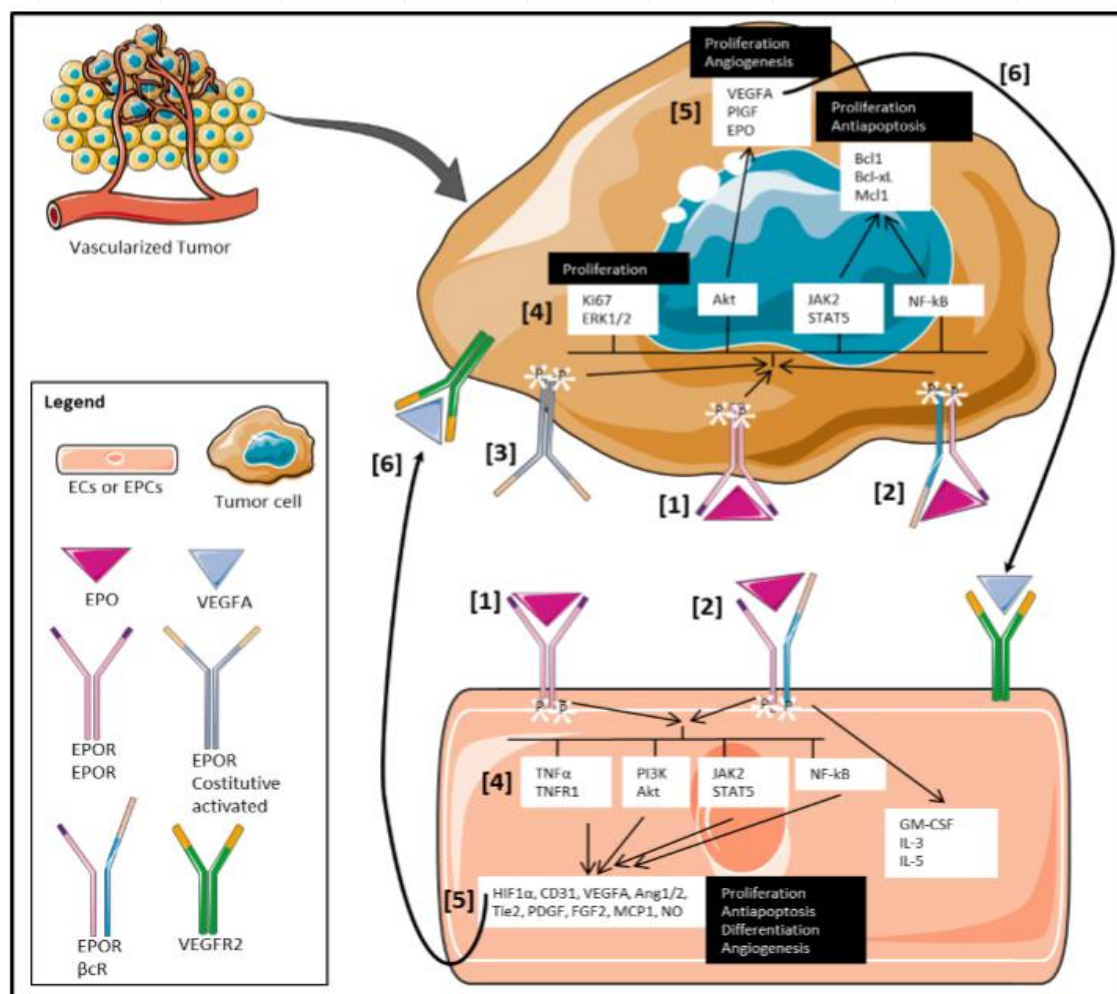
Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- Epo ubrzava rast tumora povećanjem fosforilacije EpoR a ne samo povećanjem ekspresije
- Epo stimulira neoangionegezu putem VEGFR2, VEGF
- EpoR negativitvni tumori – in vivo angiogeneza ovisna o dozi
- Epo stimulira limfangiogenezu – metastaze tumora u l.č. (miševi s tumorom dojke i melanomom)
- Veliki zjap u rezultatima in vivo i in vitro izraživanja

Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- Liječenje anemije rHuEPO u tumorskoj bolesti s -/+ učincima
 - smanjuje hipoksiju
 - povećava proliferaciju/preživljenje tumorskih stanica
 - povećava proliferaciju endotelnih stanica
 - povećana radiosenzitivnost
 - povećana perfuzija tumora/oksigenacija
 - bolji dotok kemoterapeutika

Eritropoetin u onkološkog bolesnika



- Epo učinak putem vezanja na EpoR – homodimerizacije [1] /heterodimerizacija s β citokin receptorom (β cR) [2]
- EpoR konstitutivno akitvan u tumorskim stanicama bez Epo [3]
- Navedene interakcije akitviraju mnoge intracelularne signalne putove u tumorskim stanicama [4] što rezultira neoangiogenezom i progresijom tumora [5] putem autokrino-parakrinog mehanizma

Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- Inhibicija Epo signalnog puta – novi antiangiogeni pristup u liječenju?
- Pitanje odvojivosti hematopoeze od neovaskularizacije?
(organogeneza)

Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- Epo varijante - asialo-Epo (nedostaje sijalinska kiselina)
 - karbamilirani eritropoetin
 - bez djelovanja na hematopoetska tkiva
 - zadržava protektivni učinak na nehematopoetska tkiva
 - potrebna β_c - podjedinica interleukin-3 receptora.

Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- FDA - *In 2017, the FDA determined that the ESA Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS), which was limited to the use of Epogen/Procrit and Aranesp to treat patients with anemia due to associated myelosuppressive chemotherapy is no longer necessary to ensure that the benefits of Epogen/Procrit and Aranesp outweigh its risks of shortened overall survival and/or increased risk of tumor progression or recurrence in patients with cancer.*
- *The REMS Assessment showed that: The results from surveyed prescribers demonstrate acceptable knowledge of the product risks of decreased survival and/or the increased risk of tumor progression or recurrence and the need to counsel patients about these risks.*
- <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-erythropoiesis-stimulating-agents-esa-epoetin-alfa-marketed-procrit-epogen-darbepoetin>

Eritropoetin u onkološkog bolesnika

- *Sve je lijek i sve je otrov, samo je razlika u dozi i individualnoj osjetljivosti*

Trebamo li se drugačije ponašati?