

# L'ERITROPOIETINA È SEMPRE CITOPROTETTIVA?



## Prof. Michele Andreucci

Cattedra di Nefrologia  
Campus "Salvatore Venuta"  
Università "Magna Graecia"  
Catanzaro  
✉ e-mail: andreucci@unicz.it

L'eritropoietina (EPO) promuove la proliferazione, la differenziazione e la sopravvivenza delle cellule progenitrici della serie eritroide nel midollo osseo mediante un recettore (EPOr) a cui si lega attivando "vie del segnale" intracellulari. Promuovere l'eritropoiesi è stato a lungo considerata l'unico ruolo fisiologico di EPO, che è utilizzata nel trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale (IR) ed in oncologia. La scoperta di EPO e di EPOr in altri organi (tra cui cervello, cuore e utero), oltre che nel fegato e nel rene, ha

suggerito che EPO possa svolgere anche altre funzioni. EPOr sono stati infatti trovati in varie cellule, come neuroni, cardiomiociti, cellule endoteliali, mesangiali e tubulari renali. La sintesi/secrezione di EPO e l'espressione di EPOr sembrano essere regolati dal grado di ossigenazione tissutale: una carenza di O<sub>2</sub> indurrebbe la produzione di EPO (1). Questo ha suggerito che EPO possa prevenire il danno ischemico in vari organi, compreso il rene (2, 3). È stato dimostrato che EPO indurrebbe effetti "protettivi" sulle cellule tubulari renali di ratti pretrattati con EPO nella fase di ripercussione dopo ischemia, ma minori effetti "protettivi" quando EPO era somministrata dopo ripercussione (2). In un altro studio EPO era efficace solamente se somministrata ai ratti 30 minuti prima dell'ischemia, con aumento delle mitosi cellulari nei tubuli renali (3). Pochi studi hanno tuttavia valutato l'effetto di EPO, oltre che *in vivo*, sulle cellule tubulari renali prossimali sottoposte a stress ossidativo (SO), dimostrandone gli effetti "protettivi" (2, 3). Poiché l'ischemia comporta anche la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) i cui livelli aumentano durante la ripercussione, è possibile che EPO possa contrastarne gli effetti dannosi. In un editoriale è stato suggerito tuttavia che EPO a dosi elevate (>100 U/mL) possa essere "associata ad un fallimento della citoprotezione in cellule epiteliali tubulari prossimali" (4); mancava tuttavia in letteratura uno studio che potesse rispondere a questo importante quesito.

Recentemente abbiamo valutato se EPO potesse neutralizzare gli effetti tossici diretti del perossido di idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) in cellule tubulari renali prossimali umane (TRPU). Essendo stato suggerito che il meccanismo d'azione di EPO si basa sull'attivazione della chinasi Akt/PKB (2), abbiamo anche analizzato gli effetti di EPO su chinasi (inclusa Akt/PKB) note per il loro ruolo cruciale nella sopravvivenza cellulare. Quando le cellule TRPU sono state sottoposte a SO in presenza di elevate concentrazioni di EPO (400 U/mL), il tasso di morte cellulare risultava più elevato rispetto ai controlli (senza EPO). La proteina Akt/PKB (coinvolta nella sopravvivenza cellulare e in importanti processi metabolici cellulari) e la proteina mTOR (coinvolta nella sintesi proteica) risultavano fortemente defosforilate (inattivate) nelle cellule TRPU incubate con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (sottoposte quindi a SO) in presenza di EPO alla concentrazione di 400 U/mL, ma non nei controlli (senza EPO). La sola EPO (in assenza di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) alla concentrazione di 400 U/mL non modificava significativamente il livello di fosforilazione/attivazione di queste chinasi, mentre in presenza di SO ed alla concentrazione di 100 U/mL non provocava variazioni significative del tasso di morte cellulare (5). Questi dati dimostrano per la prima volta che l'EPO, ad alte concentrazioni, può aumentare significativamente *in vitro* il danno cellulare tubulare (prossimale) renale indotto da SO e quindi anche dopo ischemia-ripercussione (5). Ciò è importante anche alla luce delle recenti discussioni sui dosaggi di EPO da utilizzare per raggiungere i *target* di emoglobinemia nei pazienti uremici e soprattutto in quelli oncologici che la utilizzano spesso a dosi molto più elevate. Quindi se a certe dosi EPO ha effetti citoprotettivi, ad alte dosi potrebbe essere persino dannosa, almeno a livello tubulare renale, in presenza di SO.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Li F, Chong ZZ, Maiese K. Erythropoietin on a tightrope: balancing neuronal and vascular protection between intrinsic and extrinsic pathways. *Neurosignals* 2004; 13: 265-89.
2. Sharples EJ, Patel N, Brown P, et al. Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2115-24.
3. Vesey DA, Cheung C, Pat B, Endre Z, Gobeé G, Johnson DW. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 348-55.
4. Sharples EJ, Thiemermann C, Yaqoob MM. Mechanisms of disease: Cell death in acute renal failure and emerging evidence for a protective role of erythropoietin. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 87-97.
5. Andreucci M, Fuiano G, Presta P, et al. Downregulation of cell survival signalling pathways and increased cell damage in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-treated human renal proximal tubular cells by alpha-erythropoietin. *Cell Prolif* 2009 (in stampa).