



EDITORIAL

## Potencial protector de la NeuroEPO: queda aún mucho por explorar

## Protective potential of NeuroEPO: there is still a lot to be explored

Gisselle Fernández Peña<sup>1</sup> , Carlos L. Pérez Hernández<sup>1\*</sup> , Tammy Fernández Romero<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de la Habana,  
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [carlosph@infomed.sld.cu](mailto:carlosph@infomed.sld.cu)

### Cómo citar este artículo

Fernández Peña G, Pérez Hernández CL, Fernández Romero T. Potencial protector de la NeuroEPO: queda aún mucho por explorar. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado ]; 21(4):e5000. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5000>

Recibido: 15 de Julio del año 2022  
Aprobado: 25 de Julio del año 2022

La eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína, cuya función más reconocida es la regulación de la hematopoyesis. La EPO se une a receptores en las células progenitoras eritroides y promueve la supervivencia, la proliferación y la diferenciación a eritrocitos maduros.<sup>(1)</sup> Debido a que el sitio principal de producción de la EPO es el riñón, el tratamiento sustitutivo con eritropoyetina recombinante humana (rhuEPO) ha cambiado durante décadas el curso de la anemia secundaria a enfermedad renal crónica. Sin embargo, el interés actual de la comunidad científica en la EPO no se centra en su función hematopoyética.

Más allá del riñón y el hígado, se ha detectado expresión de la EPO y su receptor en el cerebro, el pulmón, el endotelio vascular, el músculo cardíaco, el músculo esquelético y el tejido adiposo, entre otros. Existen evidencias de que, en situaciones de hipoxia, trauma o inflamación, la producción local de EPO es esencial en la protección y reparación del tejido lesionado; se ha reportado que la EPO presenta actividad antioxidante, antiinflamatoria, angiogénica, antiapoptótica e inmunomoduladora, lo cual soporta sus efectos citoprotectores.<sup>(1,2)</sup>

La disponibilidad de la rhuEPO ha facilitado el descubrimiento de las funciones no hematopoyéticas de la EPO y ha estimulado su evaluación como candidato terapéutico en varias alteraciones del sistema nervioso central, del sistema cardiovascular, entre otros. Sin embargo, el uso clínico de la rhuEPO como citoprotector se ha visto limitado en parte por la estimulación de la eritropoyesis, por lo que se han desarrollado variantes que conservan los efectos citoprotectores sin efectos hematopoyéticos.<sup>(2)</sup>

Existen variantes de la EPO con bajo contenido de ácido siálico, que presentan un mayor aclaramiento hepático y menor tiempo de vida media en sangre, con lo cual se pierde el efecto hematopoyético, pero se conserva el efecto citoprotector.<sup>(2)</sup> Entre estas variantes hiposílicas se encuentra la NeuroEPO, producida por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana, Cuba, que ha mostrado efectos neuroprotectores en estudios preclínicos y clínicos.

En estudios *in vitro* de daño neuronal inducido por glutamato, el tratamiento con NeuroEPO disminuyó la apoptosis, con reducción del estrés oxidativo, restauración de la relación Bcl-2/Bax e inhibición de la activación de caspasas.<sup>(3,4)</sup> De igual modo, estudios preclínicos *in vivo* han evidenciado efectos neuroprotectores de la NeuroEPO; en modelos de Enfermedad de Alzheimer, disminuyó las alteraciones de la memoria, el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la apoptosis,<sup>(5,6)</sup> y en modelos de isquemia cerebral, redujo la mortalidad y favoreció la función sensorial y motora, con disminución de la muerte neuronal y las áreas de lesión.<sup>(7,8,9)</sup>



Los efectos neuroprotectores de la NeuroEPO también han sido evaluados en ensayos clínicos, con resultados favorables. En un ensayo clínico fase I aleatorizado en voluntarios sanos, la administración de NeuroEPO mostró ser segura y bien tolerada.<sup>(10)</sup> En pacientes con Enfermedad de Parkinson, la NeuroEPO fue bien tolerada<sup>(11)</sup> y mejoró la esfera cognitiva,<sup>(12,13)</sup> evidenciado en el electroencefalograma.<sup>(14)</sup> En pacientes con Ataxia espino-cerebelosa tipo 2, la NeuroEPO fue bien tolerada durante seis meses, con reducción en las manifestaciones clínicas de las alteraciones motoras y cognitivas.<sup>(15)</sup> En la Enfermedad de Alzheimer leve a moderada hay evidencias de mejoría clínica de los pacientes que reciben la NeuroEPO.<sup>(16)</sup>

Entre los investigadores que han participado en la evaluación del efecto neuroprotector de la NeuroEPO se encuentran profesores del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” (ICBP), de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Uno de sus resultados fue publicado recientemente con el título “*Intranasal administration of NeuroEPO does not affect the structure of respiratory mucosa in Wistar rats*”.<sup>(17)</sup> En el artículo, Suárez Borrás, *et al*, reportan que la administración intranasal de 300 µg/kg de NeuroEPO durante 28 días a ratas Wistar, no produce cambios en la estructura histológica de la mucosa respiratoria ni en el tejido linfático asociado a la mucosa nasal.

Por otra parte, varias evidencias han promovido un incremento de las investigaciones sobre los beneficios de la EPO en la *Diabetes Mellitus*. En tal sentido, desde hace varios años, nuestro grupo de investigación del Departamento de Bioquímica de la propia institución evalúa el potencial papel citoprotector de la NeuroEPO en este desorden metabólico.

En un resultado de nuestras investigaciones,<sup>(18)</sup> se reportó un efecto hipoglicemiante de la NeuroEPO en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, luego de la administración de una dosis única de 0,5 mg/kg por vía subcutánea. Los beneficios en la homeostasis de la glucosa se relacionaron con un mecanismo insulino-trópico, que muestra, además, sinergismo con la acción de la insulina en el tratamiento de la hiperglicemia.

Otro artículo publicado recientemente bajo el título “*Protective effect of NeuroEPO in the reproduction of diabetic rats*”,<sup>(19)</sup> muestra los resultados de la administración de la NeuroEPO a ratas diabéticas gestadas. Se evaluaron tres niveles de dosis, en días alternos, para un total de seis dosis. El estudio muestra que la menor dosis empleada, 0,5 mg/kg, no solo redujo la hiperglicemia, lo cual confirma el efecto hipoglicemiante de la NeuroEPO, sino que disminuyó las pérdidas gestacionales, y evidenció un efecto beneficioso en la reproducción de ratas diabéticas.

Actualmente, nuestro grupo continúa profundizando en la influencia de la NeuroEPO en la homeostasis de la glucosa, el control metabólico y las complicaciones en ratas diabéticas, así como en los mecanismos implicados. Las potencialidades de la NeuroEPO como citoprotector abren nuevas perspectivas de investigación sobre los beneficios que pudiera ofrecer este producto de la Biotecnología cubana, no solo en afecciones del sistema nervioso y en la *Diabetes Mellitus*, sino también en otras enfermedades.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The Many Facets of Erythropoietin Physiologic and Metabolic Response. *Front Physiol* [Internet]. 2020 [Citado 08/08/2022];10:[Aprox. 2 p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984352/>
2. Peng B, Kong G, Yang C, Ming Y. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation. *Cell Death Dis* [Internet]. 2020 [Citado 08/08/2022];11(2):1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-2276-8>
3. Garzón F, Coímbra D, Parcerisas A, Rodríguez Y, García JC, Soriano E, et al. NeuroEPO Preserves Neurons from Glutamate-Induced Excitotoxicity. *J Alzheimer's Dis*. 2018 Jan 1;65(4):1469-83.
4. Fernando G, Yamila R, César GJ, Ramón R. Neuroprotective Effects of neuroEPO Using an In Vitro Model of Stroke. *Behavioral Sciences Multidisciplinary Digital Publishing Institute* [Internet]. 2018 [Citado 08/08/2022];26:[Aprox. 2 p]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-328X/8/2/26/htm>
5. Maurice T, Mustafa MH, Desrumaux C, Keller E, Naert G, de la C García Barceló M, et al. Intranasal formulation of erythropoietin (EPO) showed potent protective activity against amyloid toxicity in the Aβ25-35 non-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Psychopharmacol*. 2013;27(11):1044-57.
6. Cruz YR, Strehaiano M, Rodríguez Obaya T, Rodríguez JCG, Maurice T. An Intranasal Formulation of Erythropoietin (Neuro-EPO) Prevents Memory Deficits and Amyloid Toxicity in the APP Swe Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2017 Jan 1;55(1):231-48.
7. Sosa Teste I, Tamos YM, Cruz YR, Cernada AM, Rodríguez JC, Subirós N, et al. Dose effect evaluation and therapeutic window of the neuro-EPO nasal application for the treatment of the focal ischemia model in the Mongolian gerbil. *Scientific World Journal* [Internet]. 2012 [Citado 08/08/2022];2012:607498. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/22701364>
8. Rodríguez Cruz Y, Mengana Tamos Y, Muñoz Cernuda A, Subirós Martínez N, González Quevedo A, Sosa Teste I, et al. Treatment with nasal neuro-EPO improves the neurological, cognitive, and histological state in a gerbil model of focal ischemia. *Scientific World Journal*. 2010 Nov 16;10:2288-300.
9. Gao Y, Mengana Y, Cruz YR, Muñoz A, Teste IS, García JD, et al. Different expression patterns of ngb and epor in the cerebral cortex and hippocampus revealed distinctive therapeutic effects of intranasal delivery of neuro-epo for ischemic insults to the gerbil brain. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2011 Feb [Citado 08/08/2022];59(2):214-27. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1369/0022155410390323>

10. Santos Morales O, Díaz Machado A, Jiménez Rodríguez D, Pomares Iturralde Y, Festary Casanovas T, González Delgado CA, et al. Nasal administration of the neuroprotective candidate NeuroEPO to healthy volunteers: A randomized, parallel, open-label safety study. *BMC Neurol* [Internet]. 2017 Jul [Citado 08/08/2022];17(1):1-9. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12883-017-0908-0>
11. García Llano M, Pedroso Ibáñez I, Morales Chacón L, Rodríguez Obaya T, Pérez Ruiz L, Sosa Testé I, et al. Short-term tolerance of nasally-administered NeuroEPO in patients with Parkinson disease. *MEDICC Rev* [Internet]. 2021 [Citado 08/08/2022];23(1):49-54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=104550>
12. Vega MLB, Shengnan L, León YR, Rodríguez AM, Fernández EC, Llano MG, et al. NeuroEPO improves cognition in Parkinson's disease. Preliminary report. *MedRxiv* [Internet]. New York: MedRxiv; 2022 [Citado 17/04/2022]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.24.22271444v2>
13. Pedroso I, García M, Casabona E, Morales L, Bringas ML, Pérez L, et al. Protective Activity of Erythropoietin in the Cognition of Patients with Parkinson's Disease. *Behav Sci* [Internet]. 2018 May 21 [Citado 08/08/2022];8(5):51. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-328X/8/5/51/htm>
14. Bringas Vega ML, Pedroso Ibáñez I, Razzaq FA, Zhang M, Morales Chacón L, Ren P, et al. The Effect of Neuroepo on Cognition in Parkinson's Disease Patients Is Mediated by Electroencephalogram Source Activity. *Front Neurosci*. 2022;1:952.
15. Rodríguez Labrada R, Ortega Sánchez R, Hernández Casaña P, Santos Morales O, Padrón Estupiñán M del C, Batista Núñez M, et al. Erythropoietin in Spinocerebellar Ataxia Type 2: Feasibility and Proof-of-Principle Issues from a Randomized Controlled Study. *Mov Disord* [Internet]. 2022 Jul [Citado 08/08/2022];37(7):1516-25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.29045>
16. Pérez L, Sosa S, Bringas G, López D, Valenzuela C, Peñalver AI, et al. NeuroEPO in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2020 Dec [Citado 08/08/2022];16(S9):e036167. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.036167>
17. Suárez Borrás K, Fernández Peña G, Rodríguez Cruz Y, Puldón Seguí G. Intranasal administration of NeuroEPO does not affect the structure of respiratory mucosa in Wistar rats. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2022 [Citado 08/08/2022];21(4):[Aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4849>
18. Fernández Romero T, Clapés Hernández S, Pérez Hernández CL, Barreto López JJ, Fernández Peña G, Fernández Romero T, et al. Efecto hipoglicémico de la NeuroEPO en ratas con y sin diabetes mellitus. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2022 [Citado 08/08/2022];21(4):[Aprox. 7p]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4617>
19. Fernández Romero T, Clapés Hernández S, Pérez CL, Núñez López N, Suárez Román G, Fernández G. Protective effect of NeuroEPO in the reproduction of diabetic rats. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2022 [Citado 08/08/2022]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4797>

**Conflictos de intereses**

No existen conflictos de intereses.

**Contribución de autoría**

Todos los autores participamos en la redacción del borrador original, así como en la redacción, revisión, edición, y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.