



VII Jornada Nacional de Clínica Virtual

“Prof. Dr. José Baudilio Jardines Méndez in Memoriam”

I Jornada Nacional de Presentación de Casos Clínicos de Ortodoncia y Anatomía Patológica
II Jornada Nacional Científica Estudiantil de Presentación de Casos Clínicos

“La Eritropoyetina. Potencialidad de su uso en el contexto de la COVID-19”

Autora: Daniela Martínez Vega

Estudiante de 3er año de Medicina. Alumna Ayudante de Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba

Objetivo del taller

- Caracterizar a la Eritropoyetina como una molécula con funciones más allá de las eritropoyéticas y la potencialidad de su uso en el contexto actual frente a la COVID-19.



Temas a tratar

- Eritropoyetina. ¿qué es?
- Antecedentes
- Síntesis y estructura
- Funciones más importantes
- COVID-19. Generalidades
- Etapas de la enfermedad
- Uso de la Eritropoyetina en la etapa aguda
- Uso de la eritropoyetina en la etapa convaleciente de la enfermedad

Eritropoyetina. ¿Qué es?

- Glicoproteína
- Filogenéticamente pertenece a la familia de las citoquinas
- Detectable en orina y plasma
- Principal regulador fisiológico del proceso de maduración y diferenciación de progenitores hematopoyéticos eritroides para su conversión en eritrocitos maduros.

Antecedentes



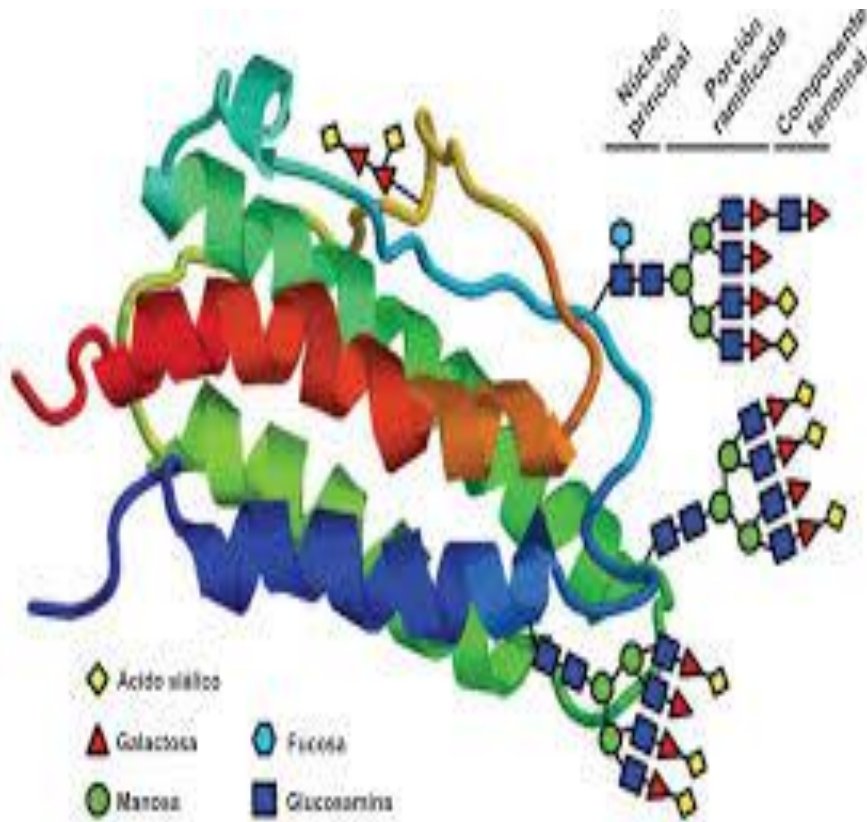
1905: Paul Canot y Clotilde Deflandre proponen la teoría de una hormona reguladora de la producción de glóbulos rojos.

- **1977:** Fue aislado y purificado la molécula de EPO humana.
- **1989:** La FDA aprobó la forma sintética de EPO para el tratamiento de anemia en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.

Síntesis de la eritropoyetina

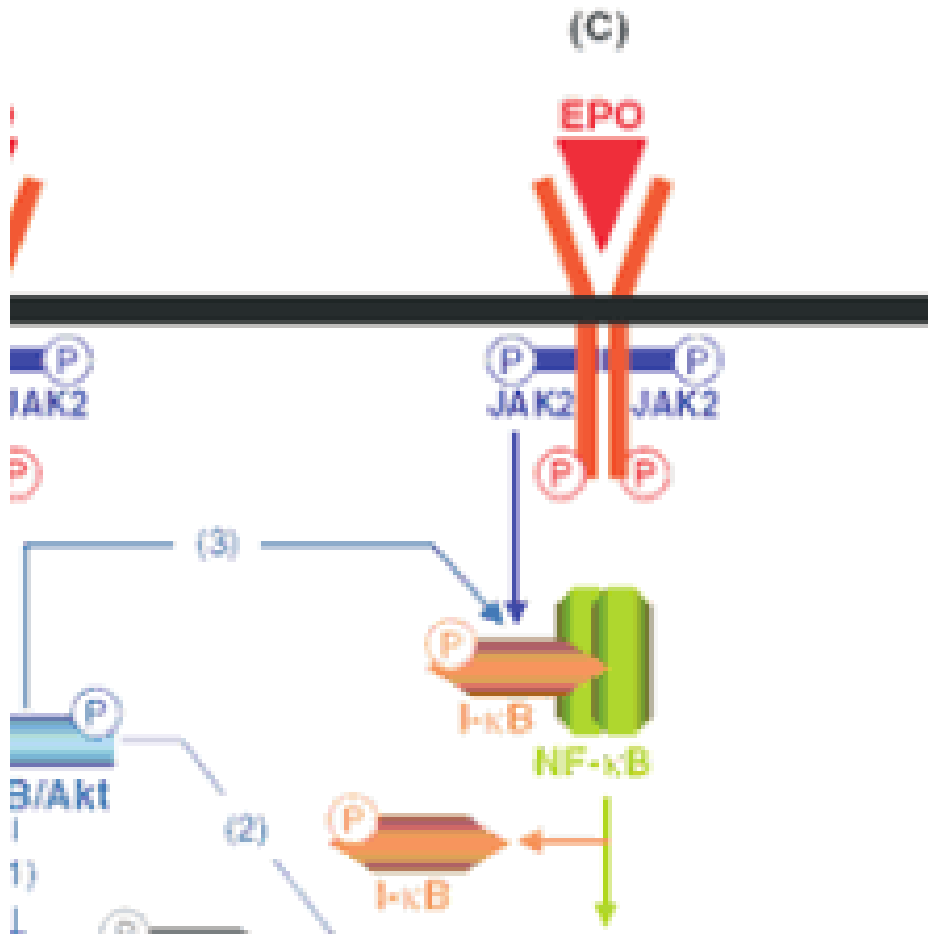
- El factor regulador en su síntesis: nivel de oxígeno tisular.
- Factor de Transcripción HIF-1: Regula la expresión de genes implicados en la eritropoyesis.
- Lugar de síntesis:
 - Riñón : 85-90%
 - Hígado : 10-15%
- Lugar de acción :
 - Células Progenitoras Eritroides Tempranas BFUE
 - Células Progenitoras Eritroides Tardías CFUE

Estructura



- 165 aminoácidos
- 2 puentes disulfuro
- Cadenas laterales formadas por monosacáridos:
 - Manosa, fructosa, galactosa
 - N acetil glucosamina
 - N acetil galactosamina
 - Ácido siálico
- Estructura terciaria: 4 hélices alfa antiparalelas.

Receptor



- Proteína de 66-78 kDa
- 3 dominios :
 - Extracelular
 - Transmembranal
 - Intracelular
- Al acoplarse a la EPO induce una fosforilación de tirosinas iniciando la cascada de señalización que regula la producción de eritrocitos.

Funciones según localización

Expresión de EPOR	Función
- Atrocitos	Disminución de apoptosis
- Cardiomiocitos	Mitogénesis
- Células endoteliales	Mitogénesis Síntesis y liberación de endotelina 1 Angiogénesis
- Megacariocitos	Maduración
- Células mesangiales	Incrementa proliferación in vitro
- Células mieloides	Proliferación multilínea Inmunomodulación
- Neuronas	Efecto trófico Disminución de apoptosis
- Células renales	Mitogénesis
- Células prostáticas	Mitogénesis
- Músculo liso vascular	Contracción

COVID-19



COVID-19

- ❖ Es una enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2
- ❖ El primer caso fue identificado en diciembre del 2019 en Wuhan, China.
- ❖ En marzo de 2020 la OMS la reconoció como pandemia.
- ❖ Altamente contagioso y se transmite a través de la tos o secreciones respiratorias, y por contactos cercanos.
- ❖ Principales síntomas: dolor de cabeza, neumonía, fiebre , tos seca, fatiga, náuseas y vómitos y diarrea.

COVID-19 en Cuba

- ❖ El primer caso oficial de COVID-19 en Cuba se registró el 11 de marzo del año 2020.
- ❖ Hasta julio del año 2021 se acumulan un total de más de 350 000 casos positivos.
- ❖ Se han analizado en el país más de 6 millones de muestras



COVID-19
en Cuba

Etapas de la enfermedad

Etapa 1

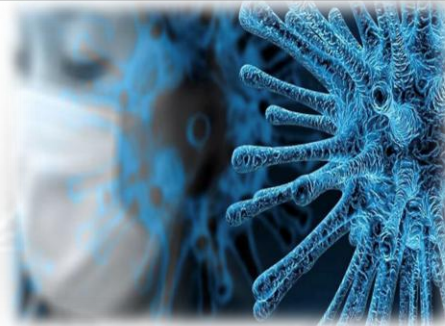
Etapa 2

Etapa 3

Incubación

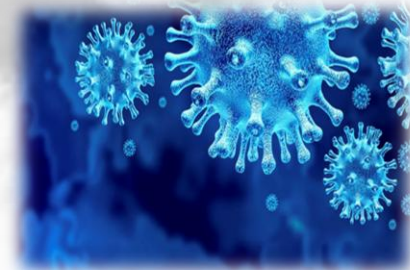
Transmisibilidad

Convalecencia



Uso de la EPO en fase aguda

- ❑ Importante como regulador de la anemia en pacientes críticos
- ❑ Ejerce sus acciones pleiotrópicas sobre la función respiratoria :
 - Protege la integridad de las células epiteliales y endoteliales pulmonares.
 - Es capaz de actuar a varios niveles: tallo cerebral, comando respiratorio central, en los pulmones.
 - Protege la homeostasis tisular general.



Continuación

- Facilita la acción motora frénica y la plasticidad espinal en el control motor respiratorio.
- Es potencialmente capaz de conferir protección vascular al promover la angiogénesis.

Nota: Todas estas funciones anteriormente enunciadas se logran mediante la modulación de múltiples vías de señalización tempranas involucradas en la apoptosis, inflamación, y peroxidación.

Secuelas COVID 19. Relación

Por sistemas de órganos

El Sistema Osteomuscular



Alena Torres Paragait



**Secuelas
COVID 19**



EPO en convalecientes

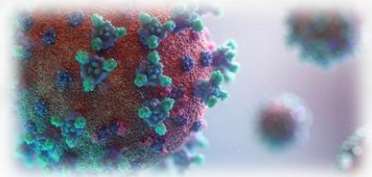
Pautas que sustentan el uso de Eritropoyetina en el tratamiento de las secuelas asociadas a infección por SARS-CoV-2

PILARES

☐ Efecto antiinflamatorio

☐ Efecto antiapoptótico

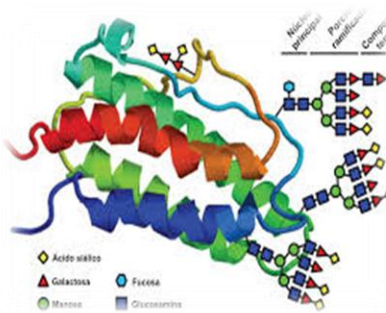
☐ Efecto proangiogénico



Efecto antiinflamatorio



- ❖ Aumenta el recuento de células T y disminuyen las citoquinas inflamatorias como TNF- α IL-8 e IL-6.



- ❖ Promueve la respuesta de las células T reguladoras y suprime las células T de memoria

- Cantarelli C, Angeletti A, Cravedi P. Eritropoyetina, una proteína multifacética con actividad inmunomoduladora innata y adaptativa. Soy J Transplant. 2019; 19 (9): 2407-2414.
- Feng Q. Más allá de la eritropoyesis: los efectos antiinflamatorios de la eritropoyetina. Cardiovasc Res. 2006 1 de septiembre; 71 (4): 615-7.

Efecto antiapoptótico

- Su capacidad antioxidante se asociada a la prevención de la apoptosis en modelos animales.
- Previene la acumulación de especies reactivas de oxígeno; esto tiene consecuencias citoprotectoras relacionadas con la inhibición apoptótica.
- Es capaz de inhibir la apoptosis de las células progenitoras eritroides a través de varias vías de señalización desempeñando así su papel como regulador de la eritropoyesis.

- Maltaneri, Maria E Chamorro, Daniela C Vittori, Alcira B Nesse. Differential Effect of Erythropoietin and Carbamylated Erythropoietin in Erythroid and Endothelial Cells. Blood Res Transfus J. 2018; 2(2): 555583. DOI: [10.19080/OABTJ.2018.02.555583](https://doi.org/10.19080/OABTJ.2018.02.555583)
- Katavetin P, Inagi R, Miyata T, Shao J, Sassa R, Adler S, et al. Erythropoietin induces heme oxygenase-1 expression and attenuates oxidative stress. Biochem Biophys Res Commun. (2007) 359:928–34. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.05.207).



Efecto proangiogénico

Estimula el crecimiento de las células endoteliales en varios tejidos y tumores. Su expresión junto con la activación de la señal JAK-2 y STAT-5 confirma la proangiogénesis potencial mediada por EPO/EPOR.

Induce la neovascularización mediante la expresión y regulación positiva de VEGF/VEGF-R (factores de crecimiento esenciales para las células vasculares, y potentes factores angiogénicos).

- Kimakova P, Solar P, Solarova Z, Komel R, Debeljak N. Erythropoietin and its angiogenic activity. *Int J Mol Sci.* (2017) 18:1519. doi: 10.3390/ijms18071519
- Masuda S, Nagao M, and Sasaki R (1999) Erythropoietic, neurotrophic and angiogenic functions of erythropoietin and regulation of erythropoietin production. *Int J Hematol* 70:1–6.
- Satoh, K.; Fukumoto, Y.; Nakano, M.; Kagaya, Y.; Shimokawa, H. Emergence of the erythropoietin/erythropoietin receptor system as a novel cardiovascular therapeutic target. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011, 58, 570–574.

EPO en COVID mundialmente



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

**Instituto Max Planck de Medicina
Experimental, Alemania**



iorEPOCIM



- Eritropoyetina humana recombinante de tipo alfa.
- Fabricante: Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba.

“La Eritropoyetina. Potencialidad de su uso en el contexto de la COVID-19”



Autora: Daniela Martínez Vega

Estudiante de 3er año de Medicina. Alumna Ayudante de Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba

