

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V0420287

Erythropoietin som mulig behandling ved hjernesygdom

Kamilla Woznica Miskowiak^{1, 2}

1) Institut for Psykologi, Københavns Universitet, 2) Psykiatrisk Center København, Region Hovedstadens Psykiatri, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V0420287

HOVEDBUDSKABER

- Erythropoietin (EPO) er et hypoksiinduceret hormon, som ud over at regulere erythropoiese også har beskyttende funktioner i lungerne, hjertet og hjernen.
- EPO spiller en central rolle i neuroprotektion, neuroplasticitet og kognitive funktioner og har vist lovende effekt på kognitive funktioner hos patienter med neuropsykiatriske sygdomme.
- EPO-behandling og metoder til opregulering af hjernens endogene EPO har muligvis potentiale ved fremtidig behandling af hjernesygdomme og neurologiske følger af coronavirus disease 2019.

Den afgørende betydning af ilt for alt dyreliv har været kendt i århundreder. Det var imidlertid først i 1990'erne, at de tre forskere *Semenza*, *Kaelin* og *Ratcliffe* afdækkede, *hvordan* kroppen tilpasser sig ændringer i luftens iltniveau; opdagelser, der gav dem nobelprisen i medicin i 2019. Deres forskning viste, at kroppens fysiologiske respons på hypoksi er aktivering af transkriptionsfaktoren hypoxia inducible factor, som opregulerer hormonet erythropoietin (EPO) og dermed dannelsen af røde blodlegemer (erythropoiese). Ny forskning tyder på, at EPO også spiller en central rolle i hjernens tilpasning til hypoksi ved at regulere hjernestammens kontrol af vejrtrækningen ([1] og fremme neuroprotektion og neuroplasticitet [2]). Disse fund kan have behandlingsmæssige perspektiver for neuropsykiatriske lidelser såsom skizofreni, depression, bipolar lidelse og demenssygdomme, der er forbundet med nedsat neuroplasticitet og neurodegeneration. Denne artikel har til formål at belyse EPO's virkninger i hjernen samt perspektiv for behandling af hjernesygdomme og de neurologiske følger af coronavirus disease 2019 (COVID-19).

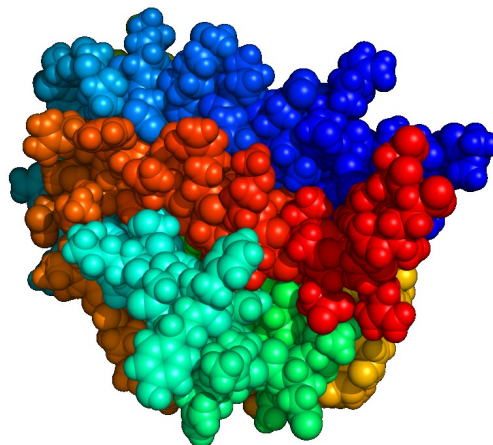
ERYTHROPOIETIN: BESKYTTENDE OG ANTIINFLAMMATORISKE EGENSKABER

EPO er et hypoksiinduceret glykoprotein-hormon, som dannes primært i nyrerne og blev

identificeret for sin rolle i erythropoiese i slutningen af 1800-tallet [3]. EPO er igennem flere årtier blevet anvendt i behandling af millioner af patienter med anæmi og, illegalt, til bloddoping ved konkurrencesport. Forskning inden for de seneste 30 år har imidlertid gjort det klart, at EPO har en række andre vigtige funktioner i kroppen. EPO og dennes receptor (EPOR) er blevet påvist i flere forskellige vævstyper og organer, som ikke indgår i erythropoiese, herunder lungerne, hjertet, milten, reproduktionskanalen og hjernen [3]. EPO har antiapoptotiske, antioxidative og antiinflammatoriske virkninger i disse væv og stimulerer cellernes proliferation og angiogenese [3-6]. EPO er derfor ikke kun blevet anvendt til behandling eller forebyggelse af anæmi (den godkendte indikation), men også i kliniske forsøg med mennesker til behandling af forskellige organ- og hjernesygdomme.

ENDOGEN ERYTHROPOIETIN I HJERNEN: STIMULATION AF NEUROPROTEKTION OG NEUROPLASTICITET

EPO spiller en evolutionær urgammel rolle i udviklingen og beskyttelsen af centralnervesystemet. EPO og EPOR findes hos insekter (som ikke har blod), hvor de understøtter udvikling og beskyttelse af neuroner [7, 8]. Hos pattedyr er EPO og EPOR blevet påvist i hippocampus, amygdala og flere områder af hjernebarken [9]. I hjernen opreguleres neuroners og astrocytters EPO-produktionen ved hypoksi og traumatisk/iskæmisk hjerneskade som en endogen beskyttende mekanisme [2]. I et genetisk associationsstudium med > 1.000 patienter med skizofreni fandt man, at bærere af EPO/EPOR-genotyper, der var forbundet med høj EPO- og EPOR-ekspression, klarede sig markant bedre i neuropsykologiske test for psykomotorisk hastighed og hukommelse [10]. Parallelt hermed viste forskerne, at mus med transgenetisk ekspresion af aktiv EPOR i hippokampale og kortikale neuroner havde hurtigere reaktionstider og bedre hukommelse end mus uden denne ekspresion [10]. Et musestudium, der netop er offentliggjort i tidsskriftet Nature Communications, har endvidere vist, at hjernens endogene EPO og EPOR opreguleres ved moderat reduktion af luftens iltindhold fra 21% til 12% (\approx 4.500 meters højde), hvilket resulterer i øget neurogenese, større dendritforgrening og forbedret hukommelse [11]. Disse fund tyder på, at man ved at øge hjernens EPO kan stimulere neuroplasticiteten og forbedre de kognitive funktioner.



Erythropoietinmolekyle.

DYREMODELLER: ERYTROPOIETINS NEUROPROTEKTIVE OG PROKOGNITIVE VIRKNING

Det var et behandlingsmæssigt gennembrud, da systemisk indgivet EPO viste sig at trænge igennem blod-hjerne-barrieren og i høje doser (≥ 500 IE/kg kropsvægt) have neuroprotektive, neurotrofiske og prokognitive virkninger i dyremodeller for hjerneskade og neurodegenerative og neuropsykiatriske tilstande [2]. EPO-behandling af raske mus fremmede også neuroplasticiteten og hukommelsen. I et museforsøg med tre ugers EPO-behandling fandt man, at EPO fremmede synaptisk plasticitet og long-term potentiation i hippocampus og derved forbedrede den hippocampusbaserede hukommelse [12]. Samme gavnlige effekt hos raske mus blev også påvist efter 5-6 ugers EPO-behandling [13]. Virkningerne synes ikke at være medieret af hæmatologiske ændringer, da tilsvarende forbedringer i hukommelsen forekom efter behandling med en nonerythropoietisk variant af EPO, carbamylret EPO [13].

HUMANE STUDIER: ERYTROPOIETINS POTENTIALE I BEHANDLING AF HJERNESYGDOMME

Man har længe vidst, at EPO-behandling af nyresyge patienter fører til bedring af kognitive funktioner og livskvalitet [14]. Imidlertid har man indtil for nylig blot tilskrevet dette normaliseringen af hæmatokritniveauet og dermed større iltning af hjernen. Denne antagelse blev udfordret af nye fund fra et randomiseret, kontrolleret proof of concept-studium med raske forsøgspersoner, som fik en enkelt højdosis-EPO eller placebo (saltvand) og syv dage senere gennemgik en MR-skanning af hjernen og neuropsykologisk testning [15]. Eksperimentet blev designet ud fra en viden om, at der går omkring en uge fra dannelsen af nye neuroner til en begyndende funktionel integration af disse neuroner i hippocampus [16]. Studiet viste, at EPO øgede den hukommelsesrelaterede aktivering af hippocampus og forbedrede nogle aspekter af kognitive funktioner uden at deltagernes hæmatokritniveau ændredes [15, 17]. EPO's virkning på hippocampusaktiviteten og de kognitive funktioner antages derfor at være medieret af øget hippocampal plasticitet og neurogenese [18]. Man undersøgte herefter virkningen af en enkelt højdosis-EPO versus placebo på neural aktivitet og hukommelse hos patienter med moderat depression [19]. EPO øgede patienternes aktivitet i hippocampus og det frontoparietale hjerneområder under indlæring af positive (sammenlignet med negative) følelsesmæssige billeder. Denne virkning står i kontrast til overaktivering af hippocampus under indlæring af negative billeder, som menes at ligge til grund for den negative bias i hukommelsen ved depression [20]. EPO forbedrede også patienternes hukommelsesspecificitet, hvilket er bemærkelsesværdigt i lyset af det hyppige hukommelsesbesvær ved depression.

I undersøgelser af langtidsbehandling med EPO har man påvist kognitive forbedringer ved en række neuropsykiatriske lidelser. Konkret viste to randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede studier med ugentlig behandling med højdosis-EPO (40.000-48.000 IE) over 8-12 uger gavnlige effekter på de kognitive funktioner hos patienter med henholdsvis multipel sklerose og skizofreni [21, 22]. MR-skanninger viste, at de EPO-associerede kognitive forbedringer ved skizofreni var forbundet med forebyggelse af tab af grå substans i hippocampus og de frontoparietelle hjerneområder [23].

På baggrund heraf undersøgtes effekten af otte ugers ugentlig EPO-behandling på kognitive funktioner og depressionssymptomer ved behandlingsresistent depression og bipolar lidelse i to randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede forsøg [24, 25]. I studiet med patienter med depression påvistes der ingen statistisk signifikant forbedring af depressionssymptomer (primært effektmål) efter EPO-behandling. Imidlertid var EPO forbundet med en forbedring af verbal hukommelse. I studiet af bipolar lidelse gav EPO ingen statistisk signifikant forbedring af den verbale hukommelse (primært effektmål). De EPO-behandlede patienter udviste imidlertid bedring af koncentrationsevne og socialkognition (sekundære effektmål) og et sammensat bredt kognitionsmaal, der inkluderede opmærksomhed, hukommelse og eksekutive funktioner. I begge studier varede de kognitive forbedringer ved i minimum seks uger efter behandlingens afslutning.

I et kohortestudie af EPO's neuroprotektive virkning hos ekstremt for tidligt fødte børn påviste man, at børn, som fik EPO ved fødslen (n = 89), havde højere intelligenskvotient og bedre kognitive funktioner i 6-7- og i 10-13-årsalderen end dem, som ikke fik EPO (n = 57) [26]. Imidlertid var toårsalderen for tidligt et tidspunkt til påvisning af effekt af EPO i dette forsøg og i to efterfølgende randomiserede, kontrollerede forsøg med EPO-behandling af for tidligt fødte børn [27, 28]. Dette tyder på, at de neuroprotektive virkninger af EPO først bliver målbare, når børnene kommer i skolealderen [29]. Samlet set tyder de humane studier på en mulig gavnlig effekt af EPO på hjernemæssige og kognitive funktioner hos raske forsøgspersoner, patienter med neuropsykiatriske tilstande og ekstremt for tidligt fødte børn.

UDFORDRINGER OG ALTERNATIVE METODER TIL OPREGULERING AF HJERNENS ERYTROPOIETIN

På baggrund af de lovende fund fra dyreeksperimentelle og kliniske studier, kan man spørge, hvorfor EPO endnu ikke har fået en indikation til behandling af hjernesygdomme? For det første er EPO en dyr behandling (prisen for en enkelt sprøjte højdosis-EPO er 4.800 kr.), hvilket begrænser EPO's klinisk anvendelse. For det andet bør EPO pga. dets hæmatopoietiske virkning kun gives med tæt kontrol af blodparametre og fysisk helbred, og midlet er ikke sikkert for personer med somatiske sygdomme, idet det øger deres risiko for tromboser. En tredje årsag er mangel på økonomisk støtte til forskning i EPO som behandling af hjernesygdomme fra EPO-producenter pga. udløbne patenter og frygt for off-label-brug af EPO [2]. Man har derfor endnu ikke kunnet gennemføre store kliniske forsøg, som er nødvendige for godkendelse af EPO som behandling ved hjernesygdomme. Det er derfor vigtigt at igangsætte humane studier til undersøgelse af EPO-administrationsmåder uden hematopoietiske bivirkninger, såsom EPO givet intranasalt og metoder til at øge endogen EPO og EPOR i hjernen, som moderat hypoksi svarende til tilstanden i 4.500 meters højde [11].

ERYTROPOIETINS POTENTIALE VED CORONAVIRUS DISEASE 2019

COVID-19-pandemien, der er forårsaget af severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

(SARS-CoV-2) medfører alvorlige sygdomsforløb for et betydeligt antal patienter. I to kasuistikker har man fundet lovende effekt af EPO hos svært syge patienter med COVID-19 [30]. Om end disse resultater bør tolkes med forsigtighed, er det plausibelt, at EPO kan forbedre sygdomsforløbet på tre plan: 1) EPO fremmer de respiratoriske funktioner gennem beskyttende virkninger på lungevæv og respiratorisk muskelvæv samt hjernestammens respiratoriske centre, 2) EPO hæmmer celledød, fremmer heling af beskadiget lungevæv og nedregulerer proinflammatoriske cytokiner (hvilket reducerer risikoen for »cytokinstorm« hos patienter med alvorlig COVID-19), og 3) EPO kan med sine neuroprotektive og neuroregenerative egenskaber muligvis modvirke neurologiske manifestationer hos patienter med svær COVID-19 som svimmelhed, ændret smags- og lugtesans samt synsforstyrrelser, ataksi, bevidsthedspåvirkning, delirium, epileptiske anfald, cerebrovaskulære komplikationer, meningoencefalitis og kognitiv svækkelse. På denne baggrund er et randomiseret kontrolleret klinisk forsøg med EPO-behandling ved COVID-19 ved at blive tilrettelagt [30].

KONKLUSION

EPO er et hormon med vigtige beskyttende funktioner i en række af kroppens organer, herunder lungerne, hjertet og hjernen. EPO og EPOR spiller en central rolle i udviklingen af nervesystemet, neuroprotektion og neuroplasticitet. Systemisk indgivet EPO trænger gennem blod-hjernebarrieren og øger neuroplasticiteten og de kognitive funktioner hos dyr og mennesker. Resultater fra patientstudier peger på EPO som en mulig behandling ved hjernesygdomme. Adskillige udfordringer har imidlertid forhindret store kliniske forsøg, som er nødvendige for godkendelse af EPO til denne indikation. Man bør derfor undersøge potentialet af EPO-administrationsmåder uden hæmatologiske virkninger og metoder til opregulering af hjernens endogene EPO. EPO kan pga. sine antiinflammatoriske, vævsbeskyttende og neuroprotektive virkninger muligvis også få en rolle i behandlingen af COVID-19.

KORRESPONDANCE: *Kamilla Woznica Miskowiak*. E-mail: kamilla.miskowiak@regionh.dk

ANTAGET: 18. juni 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. oktober 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Erythropoietin as possible treatment of brain diseases

Kamilla Woznica Miskowiak

Ugeskr Læger 2020;182:V0420287

Erythropoietin (EPO) is a hypoxia-inducible hormone best known for its role in erythropoiesis. However, EPO also has anti-inflammatory and tissue-protective characteristics in multiple organs as summarised in this review. In the brain, EPO is upregulated by hypoxia, regulates ventilation and plays a key role in neuroprotection and neuroplasticity. Systemically administered EPO crosses the blood-brain-barrier, enhances neuroplasticity and improves cognitive functions in several disorders of the brain. Given this evidence, a trial is being planned to investigate whether EPO can improve the physiologic and neurologic outcome of COVID-19.

LITTERATUR

1. Soliz J. Erythropoietin and respiratory control at adulthood and during early postnatal life. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;185:87-93.
2. Sargin D, Friedrichs H, El-Kordi A et al. Erythropoietin as neuroprotective and neuroregenerative treatment strategy: comprehensive overview of 12 years of preclinical and clinical research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:573-94.
3. Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol* 2007;78:183-205.
4. Anagnostou A, Lee ES, Kessimian N et al. Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:5978-82.
5. Ribatti D, Presta M, Vacca A et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Blood* 1999;93:2627-36.
6. Siren AL, Fasshauer T, Bartels C et al. Therapeutic potential of erythropoietin and its structural or functional variants in the nervous system. *Neurotherapeutics* 2009;6:108-27.
7. Hahn N, Knorr DY, Liebig J et al. The insect ortholog of the human orphan cytokine receptor CRLF3 is a neuroprotective erythropoietin receptor. *Front Mol Neurosci* 2017;10:223.
8. Ostrowski D, Ehrenreich H, Heinrich R. Erythropoietin promotes survival and regeneration of insect neurons in vivo and in vitro. *Neuroscience* 2011;188:95-108.
9. Marti HH, Wenger RH, Rivas LA et al. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci* 1996;8:666-76.
10. Kastner A, Grube S, El-Kordi A et al. Common variants of the genes encoding erythropoietin and its receptor modulate cognitive performance in schizophrenia. *Mol Med* 2012;18:1029-40.
11. Wakhloo D, Scharkowski F, Curto Y et al. Functional hypoxia drives neuroplasticity and neurogenesis via brain erythropoietin. *Nat Commun* 2020;11:1313.
12. Adamcio B, Sargin D, Stradomska A et al. Erythropoietin enhances hippocampal long-term potentiation and memory. *BMC Biol* 2008;6:37.
13. Leconte C, Bihel E, Lepelletier FX et al. Comparison of the effects of erythropoietin and its carbamylated derivative on behaviour and hippocampal neurogenesis in mice. *Neuropharmacology* 2011;60:354-64.
14. Tong EM, Nissenson AR. Erythropoietin and anemia. *Semin Nephrol* 2001;21:190-203.
15. Miskowiak K, O'Sullivan U, Harmer CJ. Erythropoietin enhances hippocampal response during memory retrieval in humans. *J Neurosci* 2007;27:2788-92.

16. Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci* 2006;9:723-7.
17. Miskowiak K, Inkster B, Selvaraj S et al. Erythropoietin has no effect on hippocampal response during memory retrieval 3 days post-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;195:451-3.
18. Ransome MI, Turnley AM. Systemically delivered erythropoietin transiently enhances adult hippocampal neurogenesis. *J Neurochem* 2007;102:1953-65.
19. Miskowiak KW, Favaron E, Hafizi S et al. Effects of erythropoietin on emotional processing biases in patients with major depression: an exploratory fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;207:133-42.
20. Hamilton JP, Gotlib IH. Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biol Psychiatry* 2008;63:1155-62.
21. Ehrenreich H, Fischer B, Norra C et al. Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:2577-88.
22. Ehrenreich H, Hinze-Selch D, Stawicki S et al. Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Mol Psychiatry* 2007;12:206-20.
23. Wustenberg T, Begemann M, Bartels C et al. Recombinant human erythropoietin delays loss of gray matter in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2011;16:26-36.
24. Miskowiak KW, Ehrenreich H, Christensen EM et al. Recombinant human erythropoietin to target cognitive dysfunction in bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1347-55.
25. Miskowiak KW, Vinberg M, Christensen EM et al. Recombinant human erythropoietin for treating treatment-resistant depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1399-408.
26. Neubauer AP, Voss W, Wachtendorf M et al. Erythropoietin improves neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants. *Ann Neurol* 2010;67:657-66.
27. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R et al. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N Engl J Med* 2020;382:233-43.
28. Natalucci G, Latal B, Koller B et al. Effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2079-85.
29. Ehrenreich H, Neubauer AP, Miskowiak K. Erythropoietin in preterm infants. *N Engl J Med* 2020;382:1862.
30. Ehrenreich H, Weissenborn K, Begemann M et al. Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe COVID-19. *Mol Med* 2020;26:58.