

ARTICULO DE REVISIÓN

Eritropoyetina en la neuroprotección y su entrada al sistema nervioso a través de la cavidad nasal.

Erythropoietin in the neuroprotection, and its access to central nervous system through nasal cavity

Ketty Suárez Borrás¹, Gisselle Fernández¹, Yamila Rodríguez Cruz¹.

I. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón", Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas y los accidentes cerebrovasculares, constituyen una causa importante de discapacidad y mortalidad a nivel mundial. Los tratamientos actuales no logran tratar estas enfermedades de manera exitosa. En los últimos años ha aumentado el desarrollo de compuestos neuroprotectores, que permiten alcanzar dicha meta en forma segura y eficaz, dentro de los cuales, podemos destacar los estudios con la administración intranasal de eritropoyetina humana recombinante con bajo contenido de ácido siálico. Se explica el efecto neuroprotector de la eritropoyetina humana recombinante con bajo contenido de ácido siálico y sus posibles vías de acceso al sistema nervioso central a través de la cavidad nasal, la búsqueda de artículos científicos de revisión y de resultados experimentales de calidad y actualidad en relación al tema. Para este objetivo se realizó búsqueda en *Medline, PubMed, Google*; entre otros, en el período de septiembre a diciembre del año 2018. La neuroprotección es un propósito esencial en el tratamiento de condiciones neurológicas. En este campo, la eritropoyetina humana recombinante con bajo contenido de ácido siálico ha despertado un interés particular a partir de las evidencias sobre su capacidad para inducir protección

y reparación del daño en poblaciones celulares del cerebro. La terapéutica administrada por vía intranasal es rápida y poco invasiva y logra acceder al sistema nervioso central a través de varios mecanismos que involucran las estructuras de la mucosa nasal, el fluido cerebroespinal y el sistema linfático. Las nuevas estrategias de tratamiento con la administración intranasal de prometedores neurofármacos como la eritropoyetina humana recombinante con bajo contenido de ácido siálico ofrecen nuevas oportunidades para prevenir la progresión de los desórdenes neurodegenerativos, psiquiátricos y los episodios isquémicos.

Palabras clave: eritropoyetina, eritropoyetina humana recombinante con bajo contenido de ácido siálico, neuroprotección, cavidad nasal, administración nasal.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases and vascular brain accidents are an important cause of disability and mortality worldwide. Current treatments do not manage to treat these diseases successfully. In recent years, the development of neuroprotective compounds has increased in order to achieve this goal in a safe and effective manner, among which we can highlight the studies with the intranasal administration of recombining human erythropoietin with low content of sialic acid. They explain the neuroprotective effect of recombining human erythropoietin with low content of sialic acid and its possible access routes to the central nervous system through the nasal cavity. The search of scientific articles of revision and of experimental results of quality and actuality in relation to the subject. For this purpose, a search was made in Medline, PubMed, Google, among others, in the period from September to December 2018. Neuroprotection is an essential purpose in the treatment of neurological conditions. In this field, the Recombining Human Erythropoietin with low content of sialic acid. has aroused a particular interest from the evidence on its ability to induce protection and repair of damage in cellular populations of the brain. Therapeutics administered by the intranasal route is fast and minimally invasive and manages to access the Central Nervous System through several mechanisms that involve the structures of the nasal mucosa, the cerebrospinal fluid and the lymphatic system. New treatment strategies with intranasal

administration of promising Neuropharmaceuticals such as NeuroEPO offer new opportunities to prevent the progression of neurodegenerative disorders, psychiatric disorders and ischemic episodes.

Keywords: erythropoietin, recombining human erythropoietin with low content of sialic acid, neuroprotection, nasal cavity, nasal administration.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades asociadas al sistema nervioso central (SNC) son aquellas que pueden afectar al cerebro o a la médula espinal, resultando en desórdenes neurológicos o psiquiátricos. Las principales causas de su aparición son traumas, infecciones, degeneración, desordenes autoinmunes, defectos estructurales, tumores y accidentes cerebrovasculares (ACV).¹ Entre ellas, las ocasionadas por la degeneración neuronal y por ACV son las que atraen la atención de los principales centros de investigación. Las enfermedades neurodegenerativas son de etiología poco conocida, extremadamente heterólogas y para la gran mayoría, no existe actualmente en el mercado un tratamiento eficaz que logre su cura. Los ACV son los causantes del 85 % de las muertes ocasionadas por trastornos neurológicos.^{1,2}

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades relacionadas al SNC afectan en el mundo a unas mil millones de personas y son una importante causa de mortalidad. Se estima que, para el año en curso, representen el 11,84 % de las muertes ocurridas a nivel mundial.¹⁻³

Dada la carencia de resultados de notable impacto en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, en los últimos años ha crecido considerablemente el interés por el desarrollo de compuestos neuroprotectores.^{1,2,4} Hasta el momento se han evaluado más de 500 compuestos con estas características, dentro de los cuales se encuentran compuestos nuevos obtenidos mediante la tecnología del ADN recombinante y moléculas ya establecidas farmacéuticamente para otras aplicaciones, a las cuales no se les conocía, hasta entonces, un efecto neuroprotector.

Otra de las interrogantes sin plena solución está en cómo hacer llegar de forma rápida y segura un neurofármaco al SNC. Desde finales del pasado siglo se ha propuesto la vía nasal, como una alternativa para hacer llegar al cerebro,

moléculas con potencial efecto neuroprotector contra desórdenes neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer.⁴ Un claro ejemplo para este último caso, es el papel casi protagónico que ha despertado en las últimas décadas la eritropoyetina.¹⁻⁵ Los mecanismos por los cuales la eritropoyetina (EPO) induce su acción neuroprotectora son de naturaleza multifactorial e involucran la protección neuronal y glial, efectos antioxidantes y antiapoptóticos, junto con la protección de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE).^{3,6}

Con este trabajo se pretende ofrecer una actualización sobre aspectos de interés, relacionados con el efecto neuroprotector de la EPO y sus posibles vías de acceso al SNC, a través de la cavidad nasal. La búsqueda y localización de la información incluyó artículos científicos de revisión y de resultados experimentales sobre el tema en estudio, a través de algunas bases de datos y de los buscadores habituales *Medline*, *PubMed*, *Google* y otros, teniendo en cuenta su calidad y actualidad, según criterio de los autores. Se utilizaron los descriptores: eritropoyetina, neuroprotección, cavidad nasal, administración nasal y efectos adversos.

DESARROLLO

Eritropoyetina

La Eritropoyetina (EPO) es una hormona cuya función más conocida es el control de la eritropoyesis, aunque cada vez adquiere más trascendencia en otras funciones.^{1,5} Es una glicoproteína ácida, perteneciente a las citoquinas de tipo I, que está caracterizada por su funcionalidad pleiotrópica.¹

Sus cadenas de oligosacáridos presentan una composición de carbohidratos diferentes, con excepción del ácido siálico, que constituye el residuo terminal de ambos y cuya carga negativa le confiere las características ácidas a la molécula. En dependencia de la composición de carbohidratos la EPO se presenta en la naturaleza en muchas isoformas (o glicofomas) diferentes.⁷

Se conoce que las células productoras de la EPO en el riñón, son las células intersticiales peritubulares, localizadas por fuera de la membrana basal de los túbulos renales, específicamente en la corteza renal y la parte más externa de la médula renal. El hígado es el órgano principal en la producción extra-renal

de la EPO. La observación de que la EPO y su receptor (EPO-R), estén expresados en tejidos cerebrales de roedores y humanos, en neuronas cultivadas, astrocitos, oligodendrocitos, microglia y células endoteliales, evidencia no solo la importante función de la EPO en el SNC, sino que cumple también funciones biológicas más allá de la hematopoyesis.¹⁻⁵

Rol biológico de la EPO

Si bien el rol principal de la EPO está relacionado con la estimulación de la producción de eritrocitos y el mantenimiento de la homeostasis sanguínea; en los últimos años, con el hallazgo de la expresión de la EPO y EPO-R en otros tejidos no hematopoyéticos, se le ha conferido un nuevo rol a esta molécula, fundamentalmente como una citoquina protectora de tejidos.^{1,8}

A partir de esto, se puede definir que esta molécula desempeña dos roles. Por un lado, realiza una función eritropoyética (rol endocrino) y por otro, una función citoprotectora (rol autocrino/paracrino).¹

La neuroprotección

La neuroprotección es un propósito esencial en el tratamiento de condiciones neurológicas agudas, tales como el daño isquémico, el neurotrauma, así como en enfermedades neuroinflamatorias y neurodegenerativas. Involucra mecanismos, mediante los cuales se induce un intento por mantener la más alta integridad posible de las interacciones celulares en el cerebro; o sea, la protección de la función neural. En este campo, la EPO ha despertado un particular interés, a partir de las evidencias sobre su capacidad para inducir un amplio rango de respuestas celulares en el cerebro, directamente relacionadas con la protección y la reparación del daño.¹

Los mecanismos por los cuales la EPO puede inducir neuroprotección son complejos y variados; dentro de los más importantes se encuentran mecanismos antiinflamatorios, antioxidantes, antineurotóxicos, angiogénicos, neurotróficos, regenerativos y, uno de los principales: capacidad para prevenir la apoptosis.¹⁻⁶

Eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO) y eritropoyetina humana recombinante con bajo contenido de ácido siálico (NeuroEPO)

El empleo de moléculas recombinantes humanas, obtenidas a través de la biotecnología, con actividad terapéutica, es una creciente línea de investigación en Neurociencia. La rHu-EPO es estructuralmente idéntica a la EPO humana natural y posee la misma farmacocinética, actividad biológica y actividad específica; y es uno de los diez productos más vendidos por la biotecnología mundial.⁹

La rHu-EPO se utiliza en pacientes desde la década de los años 80 por vía subcutánea e intravenosa, puede atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) en altas dosis y ejercer un efecto neuroprotector.¹⁰ En general, la molécula es bien tolerada y entre los efectos adversos más importantes reportados con su administración sistémica, se encuentra la hipertensión arterial, lo que parece estar relacionado con el aumento de la viscosidad sanguínea por la mayor masa globular.¹¹

Se ha demostrado que esta glicoproteína y su receptor se expresan en el tejido cerebral y que esta expresión aumenta durante la isquemia, lo cual sugiere su participación en un sistema neuroprotector endógeno en el cerebro de mamíferos. La efectividad de la rHu-EPO como neuroprotector se ha probado en varios modelos de animales, tales como: ratón, rata, gerbo de Mongolia y conejo, en los cuales se ha estudiado experimentalmente el daño del sistema nervioso, tal es el caso de la isquemia cerebral focal y global, frente a las cuales ha logrado reducir la muerte neuronal.^{1,6,12,13}

La rHu-EPO mejora la oxigenación del tejido cerebral y reduce el tamaño del infarto, lo cual le confiere un excelente aval para ser utilizado como neuroprotector contra la isquemia cerebral.^{6,14,15}

La rHu-EPO ha reportado un efecto neurotrófico y neuroregenerativo que se ha puesto en evidencia, mediante distintos aspectos que incluyen la capacidad de estimular la formación de neuritas, la regeneración axonal, la brotación dendrítica, la actividad eléctrica, así como la capacidad de modular el calcio intracelular, la síntesis y liberación de neurotransmisores.^{8,12}

También promueve la angiogénesis; proceso que involucra múltiples pasos, altamente controlado, mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasculatura preexistente, ya que induce resistencia en las células endoteliales, a través de la afinidad que tiene con su receptor en los vasos sanguíneos, estimulando la formación de microvasos,^{1,6,8} además tiene acción

antiapoptótica dada por sus efectos en el control del balance de expresión de moléculas pro y anti-apoptóticas, la disminución de la expresión de genes proapoptóticos y la inhibición de la actividad de las caspasas 8, 1 y 3, relacionadas con la liberación de citocromo c de la mitocondria; entre otros.^{1,8}

Su efecto neuroprotector también se produce por su actividad antiinflamatoria mediante la regulación de genes inflamatorios.^{1,6,8} La administración de rHu-EPO en el modelo de isquemia focal en ratas, disminuye notablemente la migración de células inflamatorias en la región de la lesión y atenúa la producción de citosinas pro inflamatorias, disminuyendo el tamaño de la lesión.⁸

Existen evidencias de que el tratamiento con rHu-EPO protege de la muerte neuronal, inducida por agentes generadores de óxido nítrico (ON), e inhibe la peroxidación lipídica, mediante el incremento de la actividad de las enzimas citosólicas antioxidantes, tal como la glutatión peroxidasa (GPX) protegiendo a la microglia, de la muerte inducida por estrés oxidativo y restaurando la función mitocondrial luego de un daño traumático cerebral (efecto antioxidante).¹

La molécula de rHu-EPO tiene una vida media más larga, debido a la glicosilación que posee, pero a su vez también permite su unión al receptor y ejercer así su acción eritropoyética.^{14,15} Por tal motivo, en la actualidad se comercializan y evalúan como citoprotectores varias isoformas de la rHu-EPO, con mayor o menor cantidad de ácido siálico u otras modificaciones en su estructura, que mantengan su efecto cito-protector, pero que disminuya su efecto eritropoyético. Son ejemplo de estas isoformas la asialo eritropoyetina (asialoEPO) y la eritropoyetina carbamilada (CEPO).^{14,16}

Una variante de isoformas obtenida en Cuba, es la eritropoyetina humana recombinante (NeuroEPO). Este nombre viene dado por su similitud a la que se sintetiza en el cerebro de los mamíferos producidos por los astrocitos del cerebro humano. Hasta el presente constituye el único derivado no eritropoyético de la eritropoyetina, que no tiene modificaciones químicas en su estructura.

La NeuroEPO mostró las potencialidades en modelos de isquemia cerebral, así como su carácter de gestor natural de la neuroprotección endógena y su relación con la neuroglobina (Ngb). Esta es una proteína neuronal con bases moleculares, para el desarrollo de los mecanismos de la neuroprotección

endógena, necesarios en las respuestas al normal envejecimiento,^{3,17,18} así como su posible participación en la reparación en los procesos patológicos agudos, como la isquemia cerebral, o en los crónicos, como la enfermedad de Parkinson o Alzheimer y en las enfermedades genéticas como la ataxia espino-cerebelosa tipo 2.^{3,19-23}

El tratamiento con NeuroEPO por vía intranasal (IN) ha demostrado efectos beneficiosos sobre poblaciones neuronales corticales y subcorticales, superiores a la administración de rHu-EPO por vía intra peritoneal en modelos de isquemia cerebral.¹⁰

La administración intranasal de NeuroEPO ha demostrado ser segura, avalada por estudios de toxicidad a dosis única y repetida en modelos animales.²⁴⁻²⁶ La molécula alcanza el cerebro rápidamente, no estimula la eritropoyesis después de los tratamientos agudos y ha evidenciado la necesaria eficacia en algunos modelos de roedor con isquemia cerebral y en primates no humanos en su paso al cerebro.^{19,21,24,25} La NeuroEPO se ha desarrollado como un nuevo producto para el tratamiento de la fase aguda del infarto cerebral,^{1,6,9} así como en modelos no transgénicos de la enfermedad de Alzheimer.^{3,14,16,21,23}

Recientemente se desarrolló el ensayo clínico Fase I en voluntarios sanos, con resultados satisfactorios. En el ensayo clínico de la ataxia SCA2, los pacientes mejoran la coordinación de movimientos, la marcha, el habla, las funciones fronto ejecutivas y la latencia sacádica de la acción del cerebelo, sobre los movimientos oculares. Está en desarrollo el ensayo clínico fase II en pacientes con infarto cerebral en dos hospitales (Hospital Nacional en La Habana y Gustavo Aldereguía en Cienfuegos).^{27,28}

Cavidad nasal: Vía de acceso de la Eritropoyetina hacia el SNC

De acuerdo con sus diferentes funciones, cada cavidad nasal puede ser subdividida en 3 regiones, nombradas: el vestíbulo, la región respiratoria y la región olfatoria. Estas dos últimas integran la fosa nasal propiamente dicha.^{19,25,29} El vestíbulo constituye la parte anterior de la cavidad nasal, y su orificio superior comunica la abertura nasal con la fosa nasal adecuada. El vestíbulo carece prácticamente de función de absorción.²⁵⁻³⁰ Las paredes de las fosas nasales, propiamente dichas, están revestidas, sin interrupción, por la

pituitaria, denominada también mucosa nasal y mucosa olfatoria. En esta mucosa se pueden considerar dos partes, una superior de color amarillento, debido a su riqueza en terminaciones nerviosas y que se ha calificado como pituitaria amarilla u olfatoria y una parte inferior de coloración rojiza, debida a su acentuada vascularización y que corresponde a la región respiratoria, cuya función primordial es el calentamiento y la humidificación del aire inspirado; normalmente su superficie está recubierta de mucus segregado por sus células caliciformes.³⁰

La mucosa olfatoria está formada por una membrana epitelial y una lámina propia de tejido conjuntivo laxo. En su capa superficial o epitelial tiene 3 clases de células: las epiteliales, llamadas también células de sostén o sustentaculares, las olfatorias o sensoriales y las basales.^{25,30} Las células olfatorias o sensoriales (neuronas olfativas periféricas), son del tipo de las células nerviosas bipolares con un cuerpo celular y una fibra nerviosa que sale de cada extremo; una de ellas es la dendrita y la otra, el axón, que es una prolongación central de conducción centrífuga.¹⁹ Estas células destinadas a recoger las impresiones olorosas, transmiten la información sensorial desde el ambiente periférico hasta el SNC.^{19,25,30}

Las finas prolongaciones constituidas por las dendritas ascienden hacia la parte superficial y terminan en finísimas fibras, llamadas cilios olfativos. Por su parte, el axón va desde la membrana epitelial hacia la lámina propia. Los axones en la lámina propia se reúnen, para formar haces de fibras nerviosas olfatorias, que se extienden hasta el bulbo olfatorio. Estas fibras en su conjunto constituyen el nervio olfatorio.^{25,30}

En el bulbo, las fibras del nervio olfatorio terminan en una formación redondeada llamada glomérulo olfativo. En esta formación hacen sinapsis con la arborización dendrítica de las células mitrales, presentes en la zona interna del bulbo. Estas células mitrales, por su parte opuesta, emiten los cilindroejes que avanzan hacia la región posterior del bulbo olfatorio, para constituir la cinta olfativa, que se divide en 4 raíces. Cada una de ellas sigue un trayecto especial que la conecta a uno de los 4 centros corticales: cuerpo calloso, hipocampo, temporal y orbitario, que representan los centros corticales del olfato. Desde la mucosa nasal las impresiones olfativas, se trasladan a la corteza cerebral

siguiendo este trayecto nervioso, que en su conjunto constituyen la vía olfativa.^{29,30}

En la lámina propia de la región olfatoria humana, se encuentran las glándulas mucosas de *Bowman*, que poseen unos conductos alargados y estrechos, los cuales llegan a la superficie del epitelio olfatorio y sirven para transportar la secreción glandular de mucus que humedece esta superficie y facilita la solubilización de las sustancias odoríferas.³⁰ En la lámina propia hay también vasos sanguíneos y se han identificado células madre multipotentes con capacidad para diferenciarse en células neurales.^{25,30} Por otra parte, están las células olfativas envolventes (OEC, del inglés *olfactory ensheathing cells*), que sólo se encuentran en el sistema olfativo y son células gliales, con características parecidas a las de las células de *Schwann*. Ellas recubren los axones de las neuronas olfativas periféricas, conformando canales perineurales continuos, llenos de líquido desde la capa epitelial hasta el bulbo olfatorio.³⁰⁻³²

Los nervios olfatorios y el trigémino inervan la cavidad nasal y proporcionan una conexión directa con el SNC. El trigémino no aporta ramas a la región olfatoria, pero inerva el epitelio respiratorio y el vestíbulo de la cavidad nasal, también establece conexión con el SNC, especialmente con la región caudal del cerebro, el tallo cerebral y la médula espinal, y transmite la información sensorial desde la cavidad nasal hasta estas regiones.^{29, 30, 32}

Todo esto le da a la mucosa nasal unos atributos anatómicos y fisiológicos muy particulares, que facilitan introducir al organismo medios terapéuticos, que pueden alcanzar el SNC después de la instilación nasal y de esta forma eludir la BHE. Desde el líquido cefalorraquídeo (LCR) las drogas se pueden mezclar con el líquido intersticial presente en el cerebro, que facilita su distribución por todo este órgano; además, ellas pueden entrar en los espacios perivasculares existentes en la mucosa nasal y en el tejido cerebral, para distribuirse rápido en todo el SNC.^{30, 32}

Administración de medicamentos por vía intranasal

En los últimos años la administración intranasal se ha convertido en una opción muy atractiva para el empleo de diversos agentes terapéuticos, incluidas formulaciones novedosas con nano partículas. La facilidad para el acceso de

dichos medicamentos y su poca agresividad, ha sido demostrada en tratamientos crónicos y en desordenes neurodegenerativos y demenciales.³³⁻³⁷ Es una vía de administración simple, porque la aplicación medicamentosa no resulta molesta para el enfermo y se puede emplear para obtener acciones locales y en muchos casos también, sistémicas. Además, se evita la degradación que podría tener el medicamento en el tracto gastrointestinal y los cambios metabólicos, que pudieran ocurrir en el hígado.^{30,38,39}

Esta ruta se ha estado investigando de modo considerable para la distribución sistémica de algunos productos terapéuticos, como una alternativa a la intravenosa, lo que se ha basado sobre todo en la superficie relativamente amplia de la mucosa nasal que posee zonas porosas y muy vascularizadas.⁴⁰ Así, se ha señalado que después de la aplicación intranasal, se produce una rápida absorción y distribución.⁴¹⁻⁴²

La NeuroEPO cuando pasa a la sangre es rápidamente degradada por las proteasas hepáticas, por lo cual no puede hacer su efecto inductor de la síntesis de nuevos eritrocitos.³ Por este motivo esta molécula debe ser administrada por una ruta no sistémica, como la vía intranasal, para prevenir su degradación hepática.

Ciertamente, hacer llegar Neuro EPO al cerebro a través de la vía nasal permite evadir la BHE, podría ser más segura y diez veces más rápida que la vía endovenosa, aunque todavía habría que investigar posibles efectos de la EPO en los receptores olfatorios y la posibilidad de nuevos efectos adversos indeseados.^{40,42,43}

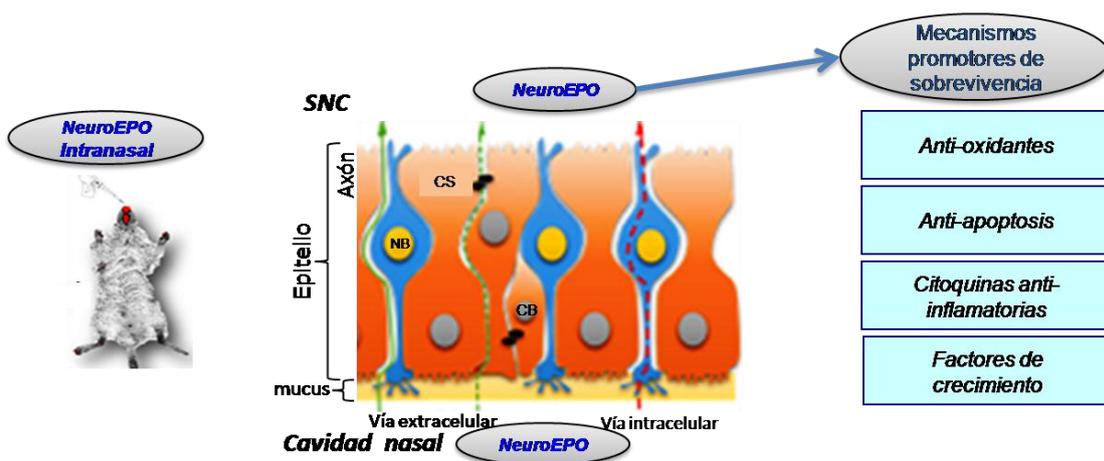
Posibles caminos y mecanismos del paso de drogas a través de la mucosa nasal

La terapéutica administrada por vía intranasal puede alcanzar al SNC, a través de varios mecanismos que involucran los nervios olfatorios y trigéminos, mucosa respiratoria y olfatoria, vasculatura nasal, fluido cerebroespinal y el sistema linfático.³⁰ Los nervios olfatorios y trigéminos inervan la cavidad nasal proporcionando una conexión con el SNC. En la región olfatoria, las neuronas receptoras están entremezcladas con células de sostén y células basales conformando el epitelio olfatorio.^{30,40}

El transporte a través de los epitelios respiratorio y olfatorio de la mucosa nasal puede ocurrir por vía intracelular y extracelular.³² La vía intracelular a través del epitelio olfatorio incluye la endocitosis (captación de las drogas por las dendritas de las neuronas olfativas) y su transporte intraneuronal al bulbo olfatorio y la transcitosis (transporte transcelular) a través de las células sustentaculares a la lámina propia. La vía intracelular a través del epitelio respiratorio incluye la endocitosis, a partir del nervio trigémino y su subsecuente transporte intracelular al tallo cerebral y la transcitosis, a través de otras células del epitelio respiratorio, a la lámina propia.^{25, 30, 40}

La vía de transporte extracelular a través de ambos epitelios (respiratorio y olfatorio) incluye la difusión paracelular hacia la lámina propia. Los posibles destinos a partir de esta vía incluyen: la absorción a partir de los capilares sanguíneos y su entrada a la circulación general; absorción a través de la circulación linfática y su drenaje a los linfonodos profundos cervicales y por último, la difusión extracelular o convención en compartimientos asociados con paquetes nerviosos, específicamente espacios perineurales y perivasculares y su subsecuente entrada al compartimiento craneal.²⁵

La figura 1 muestra de forma resumida los efectos de la NeuroEPO aplicada por vía nasal, a partir de los cuales realiza las positivas acciones ante eventos agudos y crónicos que afectan al SNC.



NB: neurona bipolar, CS: células de sostén, CB: células basales.
 Fuente: Modificado del artículo de Corel(2017), doi:10.1016/j.jconrel.2017.11.040

Figura 1. Muestra de forma resumida los efectos de la NeuroEPO aplicada por vía intranasal. Su paso a través del epitelio olfatorio por vía intracelular y extracelular; promoviendo en la corteza cerebral y en el hipocampo positivas acciones ante eventos agudos y crónicos, que afectan al sistema nervioso central.

CONCLUSIONES

Las nuevas estrategias de tratamiento con la administración intranasal de NeuroEPO, basados en su demostrado efecto neuroprotector y su rápido y seguro acceso al SNC por esta vía, ofrecen nuevas oportunidades para prevenir la progresión de los desórdenes neurodegenerativos. La cavidad nasal posee atributos anatómo-fisiológicos que definen vías intra y extracelulares de acceso directo de la NeuroEPO al SNC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mattio M. La eritropoyetina como agente neuroprotector: una potencial droga para el tratamiento de enfermedades de sistema nervioso central. [Tesis doctoral]. Universidad Nacional del Litoral; 2013.
2. Almaguer-Melian W, Mercerón-Martínez D, Pavón-Fuentes, N, Alberti-Amador E, Ledón -Martinez N, Delgado R, Ocaña S, Bergado-Rosado JA, Erythropoietin Promotes Neural Plasticity and Spatial Memory Recovery in Fimbria-Fornix–Lesioned Rats. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2015; 1-10.
3. García JC. Neuroprotección en enfermedades neuro y heredo-degenerativas. 1ª Ed. La Habana: Editorial OmniaScience; 2014;55-75.
4. Chen XQ, Fawcett JR, Rahman YE, Ala TA, Frey II WH. Delivery of Nerve Growth Factor to the Brain via the Olfactory Pathway. J Alzheimers Dis. 1998 Mar;1(1):35-44.
5. Kowsari R, Yazdian-Robati R, Marjan Razavi B, Pourtaji A, Gorbani M, Moghadam-Omranipour H, et al. Recognition and characterization of

- Erythropoietin binding-proteins in the brain of mice. *Iran.J.Basic.Med.Sci.* 2016;19:946-952.
6. Hernández CC, Burgos CF, Gajardo AH, Silva-Grecchi T, Gavilan J, Toledo JR, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin on neurodegenerative and ischemic brain diseases: the role of erythropoietin receptor. *NeuralRegen.Res.* 2017;12(9):1381-1389.
 7. Andrés A. Urrutia, Aqeela Afzal, Jacob Nelson, Olena Davinoff, Kenneeth W. Gross, Volker H, Haase. Porlyl-4-hydroxylase 2 and 3 coregulate murine erythropoietin in brain pericytes. *Blood.* 2016;128(21):2550-2560.
 8. Almaguer-Melian W, Delgado-Ocana S, Pavón-Fuentes N, Ledón-Matinez N, Bergado-Rosado JA. EPO Induces Changes in Synaptic Transmission and Plasticity in the Dentate Gyrus of Rats. *SYNAPSE.* 2016;70:240–252.
 9. Garzón F, Rodríguez Y, García JC, Rama R. Neuroprotective Effects of NeuroEPO Using an In Vitro Model of Stroke. *Behav.Sci.* 2018;8:26.
 10. Maurice T, Mustafa MH, Desrumaux C, Keller E, Naert G, García-Barceló, MC, et al. Intranasal formulation of erythropoietin (EPO) showed potent protective activity against amyloid toxicity in the A β 25-35 non-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Psychopharmacology.* 2013;27(11):1044–1057
 11. Ortega LM, Contreras G. El impacto clínico de los efectos fisiológicos de la eritropoyetina y de los agentes estimulantes de la eritropoyetina en la incidencia de malignidad, trombosis e hipertensión: más allá de la anemia. *Nefrología.* 2009;29(4):288-294.
 12. Miskowiak K, Inkster B, Selvaraj S, Wise R, Goodwin GM, Harmer CJ. Erythropoietin Improves Mood and Modulates the Cognitive and Neural Processing of Emotion 3 Days Post Administration. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:611–618.
 13. Chong ZZ, Shang CS, Mu Y, Cui Sh, Yao Q, Maiese K. Targeting erythropoietin for chronic neurodegenerative disease. *Expert Opin. Targets.* 2013;17(6):707-720.
 14. Tazangi PE, Moosavi SM, Shabani M, Haghani M. Erythropoietin improves synaptic plasticity and memory deficits by decrease of the neurotransmitter

- release probability in the rat model of Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015;130:15–21.
15. Xiong Y, Mahmooda A, Luc D, Qua C, Kazmia H, Gousseva A, et al. Histological and functional outcomes after traumatic brain injury in mice null for the erythropoietin receptor in the central nervous system. *Brain Res.* 2008; vol 1230:247–257.
 16. Armand-Ugón M, Aso E, Moreno J, Riera-Cordina M, Sánchez A, Vegas E, et al. Memory improvement in the AbPP/PS1 mouse model of familial Alzheimer's disease induced by carbamylated erythropoietin is accompanied by modulation of synaptic genes. *J.AlzheimerDis.* 2015;45:407-421.
 17. Gao Y, Mengana Y, Cruz YR, Muñoz A, Testé IS, García JD, Wu Y, Rodríguez JC, Zhang C. Different expression patterns of ngb and epor in the cerebral cortex and hippocampus revealed distinctive therapeutic effects of intranasal delivery of NeuroEPO for ischemic insults to the gerbil brain. *J Histochem.Cytochem.* 2011;59:214–27.
 18. Wang X, Liu J, Zhu H, Tejima E, Tsuji K, Murata Y, et al. Effects of Ngb overexpression on acute brain injury and long-term outcomes after focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2008;39:1869–74.
 19. García- Rodríguez JC, Rama- Bretón R. NeuroEPO by Nasal Route as a Neuroprotective Therapy in Brain Ischemia in Acute Ischemic Stroke. *Edi.INTECH.* 2012;(3):59-78.
 20. Maiese K. Regeneration in the nervous system with erythropoietin. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2016;21(3):561–596. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4632844/>
 21. Sun J, Martin JM, Vanderpoel V, Rchita K, Sumbria. The promises and challenges of Erythropoietin for treatment of Alzheimer's Disease. *NeuronMolecular Medicine.* 2019. doi: org/10.1007/s12017-019-08524.
 22. Li Y, Yang G, Jin, L, Yang H, Chan J, Chai G, et al. Erythropoietin attenuates Alzheimer-like memory impairments and pathological changes induced by amyloid β 42 in mice. *BrainResearch.* 2015;1618:159-167.
 23. Tazangi PE, Shid SM, Shabani M, Haghni M. Erythropoietin improves synaptic plasticity and memory deficits by decrease of the neurotransmitter release probability in the rat model of Alzheimer's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2015;130:15-21.

24. Genc S, Zadeoglulari Z, Oner MG, Genc K, Digicaylioglu M. Intranasal erythropoietin therapy in nervous system disorders. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011;8(1):19-32.
25. Lochhead J, Thorne R. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2013;64:614–628.
26. Parra AL, Rodríguez JC. Nasal NeuroEPO could be a reliable choice for neuroprotective stroke treatment. *Cent.Nerv.Syst.Agents.Med.Chem.* 2013;12:60-68.
27. Santos-Morales O, Díaz-Machado A, Jiménez-Rodríguez D, Pomares-Iturralde Y, Festary-Casanovas T. Nasal administration of the neuroprotective candidate NeuroEPO to healthy volunteers: a randomized, parallel, open-label safety study. *BMC Neurol.* 2017 Jul 4;17(1):129. DOI 10.1186/s12883-017-0908-0
28. Cuban Public Registry of Clinical Trials. Safety and efficacy of NeuroEPO in patients with stroke. Phase I-II. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu.sci-hub.io/ensayos/RPCEC00000185-Sp>.
29. Gizurarson S. Animal models of intranasal drug delivery studies. *ActaPharm.Nord.* 2 (2)1990.
30. Hernández P. La mucosa nasal como vía y fuente para la medicina regenerativa. *Rev.CubanaHematol.Inmunol.Hemoter.* 2011;27(3).
31. Subirós N, García JC, González B, Sosa I, García GD. Evaluación histológica del efecto de la Eritropoyetina vía intranasal, sobre la muerte neuronal retardada en gerbos sometidos a isquemia cerebral transitoria. Estudio preliminar. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 2005.
32. Chapman CD, Frey WH, Craft S, Lusine D, Hallschmid M. Intranasal Treatment of Central Nervous System Dysfunction in Humans. *PharmaceuticalResearch.* 2013;30(10):2475–2484.
33. Holscher CH. First clinical data of the neuroprotective effects of nasal insulin application in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2014;10:S33–S37.
34. Kamei N. Nose-to-Brain. Delivery of Peptide Drugs Enhanced by Coadministration of Cell-penetrating Peptides: Therapeutic Potential for Dementia. *The Pharmaceutical Society of Japan.* 2017;137(10):1247-1253.

35. Battaglia L, Panciani PP, Muntoni E, Capucchio MT, Biasibetti E, De Bonis P, et al. Lipid nanoparticles for intranasal administration: application to nose-to-brain delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2018. doi: 10.1080/17425247.2018.1429401;
36. Merelli A, Czorny L, A Lazarowski. Erythropoietin as a new therapeutic opportunity in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *International Journal of Neuroscience*. 2014. doi:10.3109/00207454.2014.98932.
37. Sood S, Jain K, Gowthamarajan K. Intranasal therapeutic strategies for management of Alzheimer's disease. *J.DrugTarget*. 2014;22(4):279-294. doi: 10.3109/1061186X.2013.876644.
38. Bahadur S, Pathak K. Physicochemical and physiological considerations for efficient nose-to-brain targeting. *Expert Opin. rug.Deliv*. 2013;9(1):19-31.
39. García JC, Sosa I. The Nasal Route as a Potential Pathway for Delivery of Erythropoietin in the Treatment of Acute Ischemic Stroke in Humans. *TheScientificWorldJOURNAL* .2009;9:970–981.
40. Illum L. Nasal drug delivery possibilities, problems and solutions. *Journal of Controlled Release*. 2003; 87:187–198.
41. Scranton RA, Fletcher L, Sprague S, Jimenez DF, Digicaylioglu M. The rostral migratory stream plays a key role in intranasal delivery of drugs into the CNS. *PLoS One*. 2013 Apr 13; 6(4): e18711.
42. Leah R Hanson, FreyW. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neuroscience*. 2008;9(3):S5.
43. Jeffrey J. Lochhead (último), Robert G. Thorne. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Intranasal delivery of biologics to the central nervous system [Internet]. Elsevier B.V. All rights reserved; 2013. Available from: www.elsevier.com/locate/add.

Agradecimientos: Queremos agradecer al Dr. C. Julio César García Rodríguez, Investigador Titular del Centro para la Producción de Animales de Laboratorio y Profesor Titular del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” por la revisión crítica de este documento y a la Dra. C. Iliana

Sosa Teste, Investigadora Titular del Centro para la Producción de Animales de Laboratorio y Directora del CETEX, por la colaboración en su investigación.

Recibido: 14 de julio de 2019

Aprobado: 10 de septiembre de 2019

Ketty Suárez Borrás: Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

Correo electrónico revinmedquir@infomed.sld.cu