

Neue Strategien zur Stimulation der Erythropoese

Innovative Methoden wie rekombinante DNA-Technologien, Pegylierung von Molekülen und Gentransfer haben neue Medikamente und Strategien zur Stimulation der Erythropoese hervorgebracht. Sie können häufig sehr gewinnbringend in der Therapie von Anämien verschiedener Ursache eingesetzt werden. Das folgende Review resümiert und analysiert Behandlungsoptionen anhand einer kürzlich publizierten Medline-Recherche.

Das Glykoprotein Erythropoetin ist das wichtigste Steuerelement für die Erythropoese. Es wird in inverser Relation zur Verfügbarkeit von Sauerstoff gebildet. Damit kann die Produktionsrate von Erythrozyten an den Bedarf angepasst werden. Externe Verluste von roten Blutkörperchen lassen sich kompensieren sowie gealterte Erythrozyten ersetzen. Wird dieses Gleichgewicht durch eine mangelhafte Produktion von Erythropoetin oder durch Eisenmangel gestört, resultiert eine Anämie.

Anämiekorrektur – klinisch relevant

Viele Krankheiten können eine Anämie verursachen, insbesondere chronische Niereninsuffizienz und Tumorerkrankungen. Lange Zeit wurde die klinische Relevanz der Anämie vernachlässigt, ebenso die Notwendigkeit ihrer Korrektur, welche nicht nur die Lebensqualität, sondern auch das Überleben der Patienten verbessert. Allerdings standen bis in die Mitte der Achtzigerjahre keine wirklich effektiven Möglichkeiten zur Verfügung, die Erythropoese zu stimulieren. Schwere Anämien im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz wurden mit Bluttransfusionen behandelt, was alle zwei bis drei Wochen notwendig war. Diese Therapie brachte ein Infektionsrisiko mit sich sowie das Risiko einer Sensibilisierung gegen Histokompatibilitätsantigene, was die Erfolgchancen einer späteren Nierentransplantation einschränkte.

Durchbruch mit dem rekombinanten Epoetin alpha

Der Durchbruch kam 1983 mit der Isolierung und Klonierung des Gens für huma-

nes Erythropoetin. Mit gentechnischen Methoden konnten bald grosse Mengen humanen Erythropoetins hergestellt werden. Das rekombinant hergestellte Hormon bindet wie endogenes Erythropoetin an den dimeren Erythropoetinrezeptor an der Oberfläche der erythroiden Vorläuferzellen und verändert damit die Konformation des Rezeptors. Dies führt zur Phosphorylierung von Tyrosinresten durch die JAK-2-Kinase in verschiedenen intrazellulären Molekülen wie zum Beispiel STAT-5, dem wichtigsten Signalprotein und Vermittler der Transkription. Die Stimulation dieser Signalwege führt zu einer Genaktivierung im Zellkern, regt die Proliferation an und hemmt die Apoptose der Progenitorzellen.

Rekombinantes Erythropoetin hat sich bei geringer Immunogenität als hocheffektiver Stimulator der Erythropoese erwiesen, besonders bei chronischer Niereninsuffizienz. Einige Patienten entwickelten jedoch neutralisierende Antikörper, die sich als kreuzreaktiv mit dem nativen Erythropoetin erwiesen. Dies führte zu einer Erythrozytenaplasie. Ein gehäuftes Auftreten dieser Komplikation schien assoziiert zu sein mit einem bestimmten Epoetin-alpha-Präparat. Man nahm an, dass der Ersatz von humanem Albumin durch einen neuen Puffer dafür verantwortlich war. Dies hat generell Sicherheitsbedenken und Diskussionen über die Herstellung bioähnlicher generischer Produkte hervorgerufen und die Hoffnung auf preiswertere Epoetin-Produkte getrübt.

Präparate mit längerer Halbwertszeit

Ein grosser Nachteil der Epoetin-Thera-

pie ist, dass die Substanz zwei- bis dreimal wöchentlich injiziert werden muss. Es wurde deshalb intensiv geforscht, um lang wirksame Erythropoetin-Analoga mit vergleichbaren biologischen Eigenschaften zu entwickeln, die seltener appliziert werden können. Das erste Resultat dieser Bemühungen war Darbepoetin alfa, bei dem zwei zusätzliche N-Glykosyl-Seitenketten eingefügt wurden. Die Eliminationshalbwertszeit von Darbepoetin alfa ist etwa dreimal länger als die von Epoetin alpha. Die Injektionsintervalle betragen eine oder zwei Wochen.

Nach einem erfolgreich abgeschlossenen Phase-III-Studienprogramm dürfte der «continuous erythropoetin receptor activator» (CERA) die nächste erythropoetische Substanz sein, die zur Therapie der renalen Anämie zugelassen wird. Bei CERA wurde eine Methoxy-Polyethylenglycol-Polymerkette eingefügt, die das Molekulargewicht von Epoetin etwa verdoppelt und die Eliminationshalbwertszeit auf 130 Stunden erhöht. Nach bisher vorliegenden Daten kann CERA alle drei bis vier Wochen appliziert werden. Für dialysepflichtige Patienten bietet sich der Vierwochenrhythmus an, in dem auch die Dialyse stattfindet. Für Krebspatienten wird der Dreiwochenrhythmus gewählt, der auch der Chemotherapie entspricht.

Inzwischen wurde zusätzlich ein synthetisches erythropoetisches Protein-Polymer-Konstrukt entwickelt, welches die Erythropoese durch Aktivierung des Erythropoetinrezeptors stimuliert. Positive tierexperimentelle Daten liegen auch für ein Erythropoetin-Fusionsprotein vor, bestehend aus zwei kompletten Erythropoetin-Domänen. In tierexperimentellen Studien konnte dieses Fusionsprotein die Bildung von Erythrozyten innerhalb von sieben Tagen deutlich steigern, und zwar in niedriger Dosis.

Erythropoetin-mimetische Peptide

Während alle bisher erwähnten Substanzen Erythropoetin-Derivate sind, die an

den Erythropoetinrezeptor binden und die JAK-2-/STAT-5-Signalkaskade aktivieren, sind Erythropoetin-mimetische Peptide strukturell nicht mit Erythropoetin verwandt. Das Erythropoetin-mimetische Peptid 1 ist ein zyklisches Oligopeptid, das sich in der Aminosäuresequenz völlig von Erythropoetin unterscheidet. Dennoch stimmt es in vielen funktionellen und biologischen Eigenschaften mit diesem überein. Es konkurriert am Rezeptor mit Erythropoetin, induziert eine Proliferation in Erythropoetin-abhängigen Zelllinien, stimuliert die Bildung von Kolonien erythroider Zellen im Knochenmark und hat sich als effektiv in zwei Erythropoese-In-vivo-Modellen erwiesen. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass das mimetische Peptid intrazellulär das gleiche Tyrosin-Phosphorylierungsmuster induziert wie Erythropoetin selbst.

Ein weiteres Produkt, ein Dimer-Peptid mit einer etwas anderen Aminosäuresequenz, hat sich ebenfalls in Rezeptorbindungsstudien und In-vitro-Proliferationsmodellen als vergleichbar wirksam wie Erythropoetin erwiesen. Durch Anhängen an Polyethylenglykol konnte ein Molekül (Hematide) mit einer lang anhaltenden Wirkung synthetisiert werden.

Von grossem Interesse ist die Beobachtung, dass Antikörper gegen Erythropoetin nicht mit diesem Molekül kreuzreagieren oder seine biologische Aktivität in vitro beeinträchtigen. Auch bei Tieren mit zirkulierenden Antierythropoetin-Antikörpern konnte Hematide die Erythropoese stimulieren und einen Anstieg des Hämoglobins bewirken. Die Substanz könnte als Ausweichtherapie eingesetzt werden bei Patienten, die aufgrund der Wirkung von Antikörpern eine Erythrozyten-Aplasie entwickelt haben. Hematide befindet sich in der klinischen Phase II.

Daneben wurde nach «nicht peptidischen small-molecules» gesucht, die an den Erythropoetinrezeptor binden, weil sich daraus eventuell eine Möglichkeit für eine orale Therapie ableitet. Eine Substanz hat bereits stimulierende Effekte auf die Erythropoese gezeigt.

Andere Strategien

Ferner wurde eine Reihe von rezeptorunabhängigen Wegen der Stimulation der Erythropoese untersucht, zum Bei-

spiel die Hemmung der HCP (hematopoietic cell phosphatase). Dieses intrazelluläre Enzym ist in Progenitorzellen enthalten und hemmt den JAK-2-/STAT-5-Signalweg durch Dephosphorylierung von JAK-2, welches dadurch inaktiviert wird. Die Erythropoese kann deshalb durch Hemmung von HCP potenziert werden. Bisher entwickelte HCP-Inhibitoren führen zu einem dosisabhängigen Anstieg der Erythrozyten-Proliferation.

Die endogene Erythropoetin-Genexpression, vor allem in Niere und Leber, wird sauerstoffabhängig reguliert durch HIF (hypoxia inducible factor), einen heterodimeren Transkriptionsfaktor. HIF-beta wird konstitutiv exprimiert, während die HIF-alpha-Konzentration durch Sauerstoff reguliert wird. Herrscht Normoxämie, wird die Konzentration von HIF-alpha und dessen Fähigkeit, die Gentranskription anzuregen, durch sauerstoffabhängige Hydroxylierung von zwei Prolylresten und einem Asparagylrest unterdrückt.

Prolylhydroxylase-Inhibitoren können HIF stabilisieren und damit eine Hypoxie imitieren. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass ein oral-aktiver Prolylhydroxylase-Inhibitor bei gesunden Probanden und Patienten mit noch nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz die Erythropoese stimuliert. Allerdings wurden bisher mehr als 70 HIF-Target-Gene identifiziert, sodass es fraglich erscheint, ob sich eine spezifische Strategie entwickeln lässt. Ausserdem muss die Sicherheit analysiert werden, weil man mit einem Transkriptionsfaktor in physiologischen Prozessen interagiert.

Erythropoetin-Gentherapie

Die Erythropoese-Stimulation muss bei den meisten Indikationen langfristig erfolgen. Diese Tatsache macht eine Gentherapie attraktiv. Versuche mit der Injektion von nackter DNA, Adenovirus-Transfektion, dem Einsatz künstlicher humaner Chromosomen und der Transplantation autologer oder allogener manipulierter Zellen sind bereits erfolgreich verlaufen. Besonders wichtig sind bei der Gentherapie Strategien, mit denen sich die Aktivität des transferierten Gens kontrollieren lässt. Dies kann mit pharmakologischen Mitteln geschehen.

Eine interessante Alternative hat sich kürzlich im Tierexperiment als wirksam erwiesen: Das Erythropoetin-Transgen wurde mit einem Hypoxie-responsiven DNA-Element (HIF-Bindungsstelle) verbunden. Damit liess sich ein sauerstoffregulierter Feedback-Mechanismus mit übertragen, der ähnlich wie beim endogenen Erythropoetin-Gen funktioniert. Letztlich hat der klinische Erfolg von Epoetin diese Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten vorangetrieben. Alle neuen Strategien werden sich auch an der exzellenten Verträglichkeit des rekombinanten Hormons messen müssen. ▲

Angelika Bischoff

Quelle:

Macdougall IC et al.: Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anemia. *Lancet* 2006; 368: 947-953.

Merksätze

- ▲ Ein grosser Durchbruch in der Anämie-therapie wurde mit dem rekombinanten Epoetin alpha erzielt, das bei sehr guter Verträglichkeit die Erythropoese stimuliert. Es muss jedoch 2- bis 3-mal wöchentlich injiziert werden. Lang wirksame Analoga wie Darbepoetin-alpha werden nur alle 1 bis 2 Wochen gespritzt.
- ▲ Kurz vor der Einführung steht CERA (continuous erythropoetin receptor activator), ein Erythropoetin-Derivat, das nur alle 3 bis 4 Wochen appliziert werden muss.
- ▲ Auch das Erythropoetin-mimetische Peptid Hematide ist in der klinischen Entwicklung fortgeschritten.
- ▲ In weiterer Ferne befinden sich rezeptorunabhängige Substanzen, Eingriffe in die Erythropoetin-Genexpression und die Gentherapie. Daraus könnten sich Ansätze für eine orale Therapie entwickeln.