

# ERITROPOIETINA E DOPING

Bruno Rotoli

Ordinario di Ematologia

Università Federico II, Napoli

# Aumento della massa Hb circolante in endurance athletes

- Negli atleti di sport agonistici di resistenza, l'aumento della massa emoglobinica migliora il potenziale muscolare aerobico.
- Metodi utilizzati:
  - Trasfusione (vietata)
  - Eritropoietina (vietata)
  - Training in alta montagna (consentito ?)

# Trattamento trasfusionale

Sangue da donatore:

- rischio di trasmettere infezioni
- rischio di essere identificati

Autotrasfusione:

- richiede salassi ripetuti
- quantità di sangue limitata
- durata della reinfusione

# Fattori stimolanti l'eritropoiesi

- Eritropoietina naturale

Glicoproteina con 40% di carboidrati

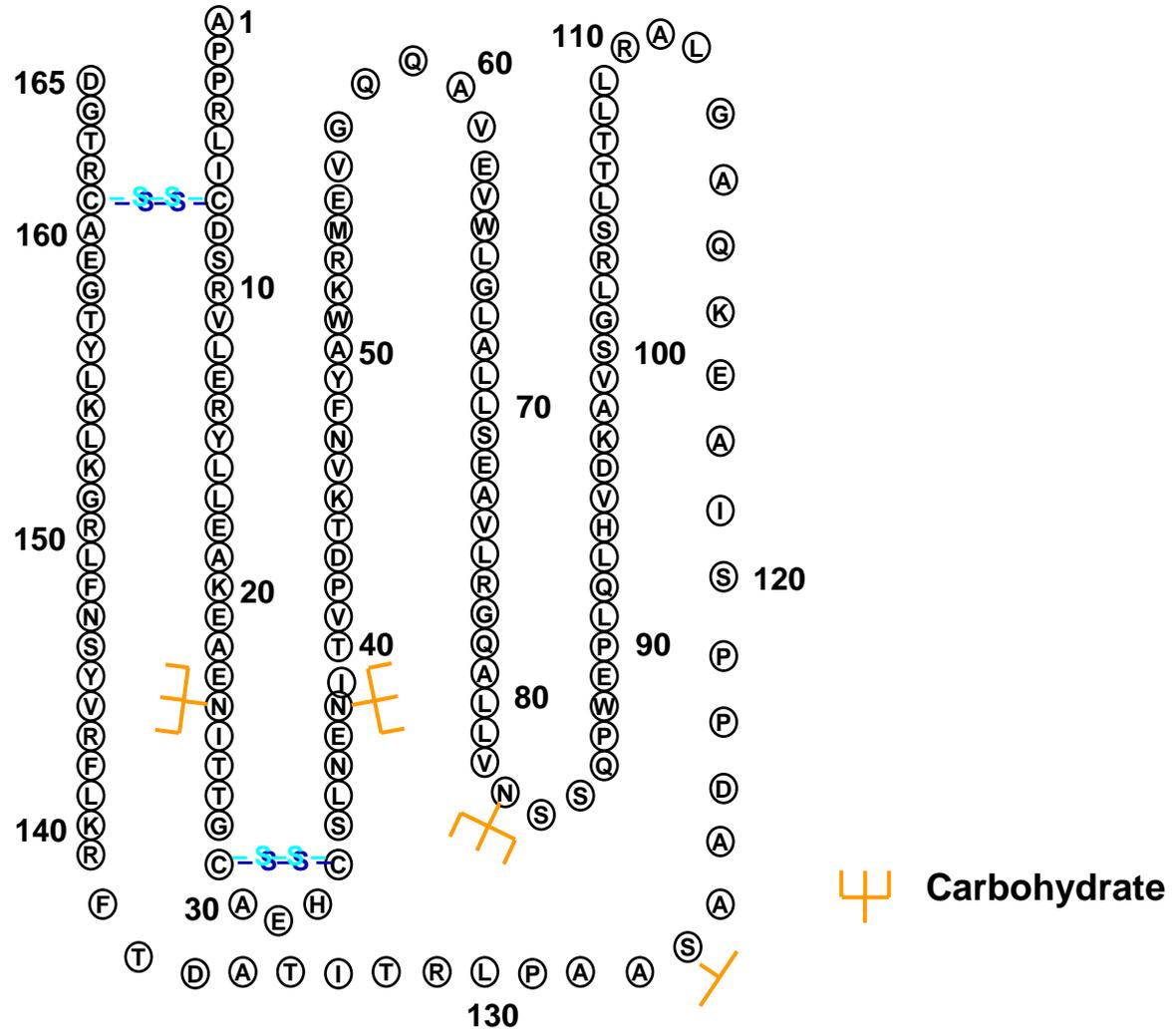
- Eritropoietine ricombinanti:

- Alfa, beta, delta, omega
- Superglicosilata (darbopoietina)

Differiscono per il contenuto in carboidrati e ac.sialico;

la darbopoietina ha 5 aminoacidi differenti che formano due nuovi siti di glicosilazione.

# Amino acid sequence of rHuEPO



---

## Epoetin $\alpha$

(rEPO glycoforms profile  $\alpha$ )

Epoade<sup>®</sup> (Sankyo)

Epogen<sup>®</sup> (Amgen)

Epopen<sup>®</sup> (Esteve)

Epoxitin<sup>®</sup> (Janssen-Cilag)

Eprex<sup>®</sup> (Janssen)

Erypo<sup>®</sup> (Janssen-Cilag)

Espo<sup>®</sup> (Kirin)

Globuren<sup>®</sup> (Cilag)

Procrit<sup>®</sup> (Ortho Biotech)

## Epoetin $\omega$

(rEPO glycoforms profile  $\omega$ )

Epomax<sup>®</sup> (Elanex)

Hemax<sup>®</sup> (Elanex)

## Epoetin $\beta$

(rEPO glycoforms profile  $\beta$ )

Epoch<sup>®</sup> (Chugai)

Epogin<sup>®</sup> (Chugai)

Eritrogen<sup>®</sup> (Roche)

Erantin<sup>®</sup> (Boehringer  
Mannheim)

Marogen<sup>®</sup> (Chugai)

Neorecormon<sup>®</sup> (Roche)

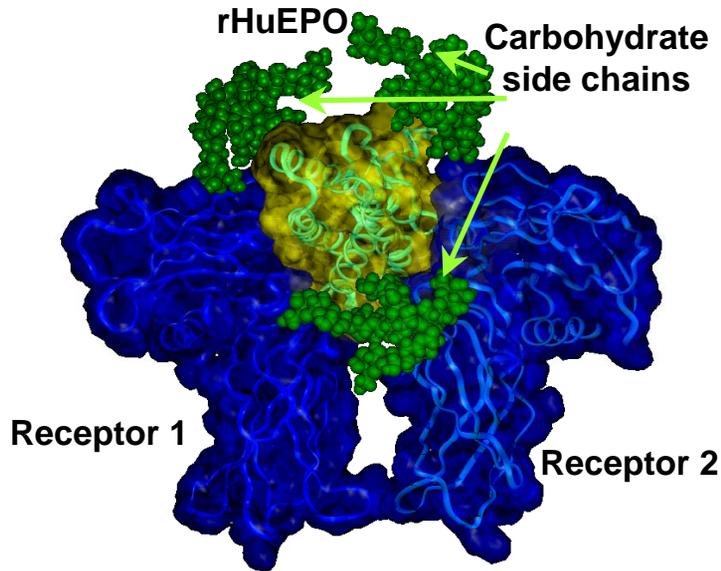
Recormon<sup>®</sup> (Boehringer  
Mannheim)

## Epoetin $\delta$

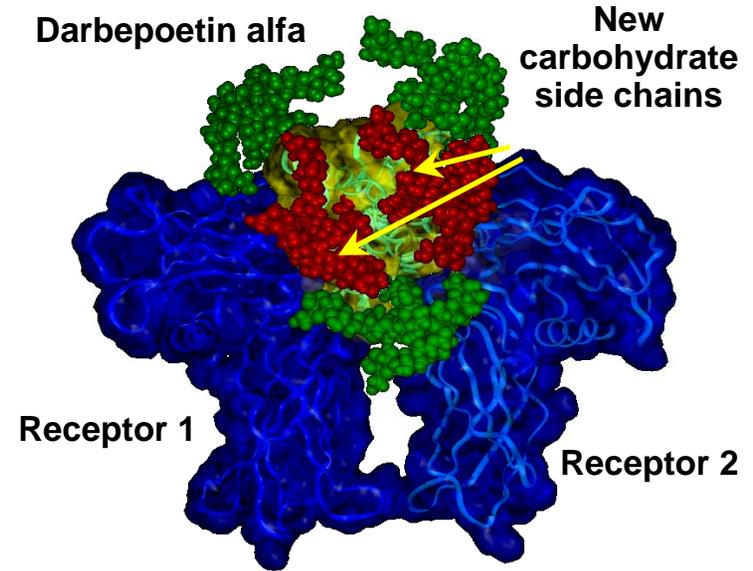
(rEPO glycoforms profile  $\delta$ )

Dynepo<sup>®</sup> (Aventis Pharma)

# Comparison of rHuEPO and darbepoetin alfa



- Three N-linked carbohydrate chains
- Maximum 14 sialic acids
- MW ~ 30,400 daltons
- 40% carbohydrate



- Five N-linked carbohydrate chains
- Maximum 22 sialic acids
- MW ~ 37,100 daltons
- 51% carbohydrate

# Rischi del trattamento con Epo

- Iperviscosità
- Ipoplasia eritroide da privazione di Epo  
(transitoria: erythroid marrow exhaustion)
- Aplasia eritroblastica da anticorpi anti-Epo  
(rara, permanente)
- Ipertensione, vasocostrizione
- Riduzione del volume plasmatico
- Trombosi, embolie, aritmie
- Casi di morte improvvisa

# PRCA da anticorpi anti-Epo

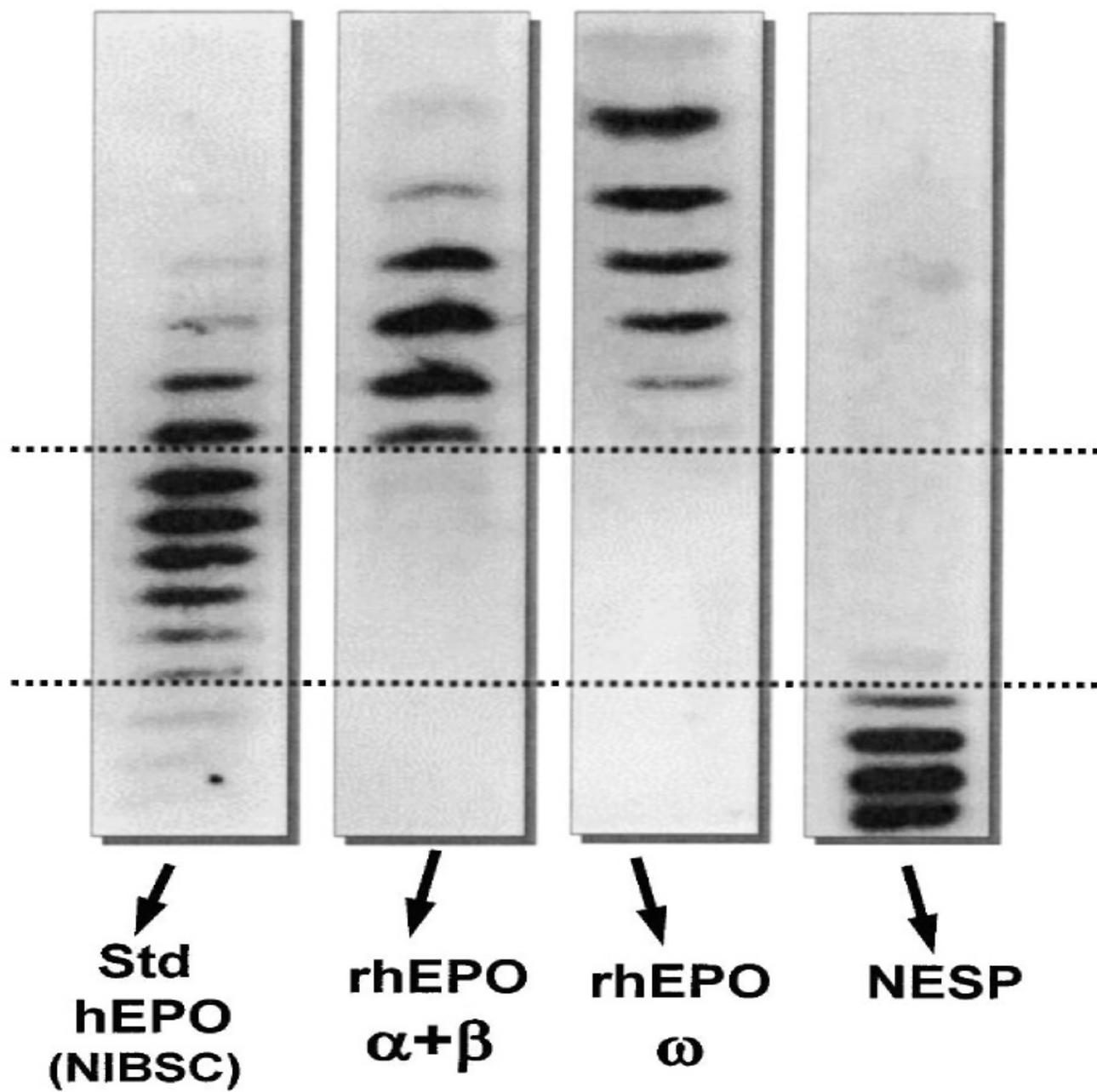
- La ricchezza in carboidrati ed ac.sialico amplifica il potere antigenico di rhEpo
- Gli anticorpi anti-rhEPO cross reagiscono con Epo naturale e la neutralizzano

Evenienza molto rara, descritta solo in dializzati in trattamento sottocutaneo con Epo. Potrebbe essere più frequente con darbopoietina

# Dosaggi di Epo nel siero o nelle urine

Discrimina nat vs rh

- Radioimmunoassay No
- ELISA No
- Isoelectrofocusing Si ?
- Capillary electrophoresis Si ?
- Chemiluminescenza Si ?
- Elettroforesi bidimensionale Si ?
- Spettrometria di massa Si ?



# Vita media di Epo nel plasma

- rhEpo: 5 ore

(anche la determinazione on site - at competition è vanificata)

# Test utilizzati per svelare l'uso surrettizio di Epo

- Ematocrito (o Hb)
- Conta dei reticolociti
- % emazie macrocitarie
- % emazie ipocromiche
- % reticolociti ipocromici
- Ht dei reticolociti
- Epo nel siero
- Recettore solubile della transferrina
- Ferritinemia
- FDP nelle urine

Falsi positivi e falsi negativi

# Tests: combinazioni proposte

5 parametri:                   Serum Epo  
                                      sTFR  
                                      Ht  
                                      Retic  
                                      % emazie macro

3 parametri:                   Hb  
                                      Serum Epo  
                                      % retic

+ Quantitative competitive RT-PCR x RNA betaglobina ?

# Altri sistemi per aumentare la massa Hb

- Training in alta montagna
- “Nitrogen house”
- Dormitori a bassa tensione di O<sub>2</sub>
- Tende ipossiche

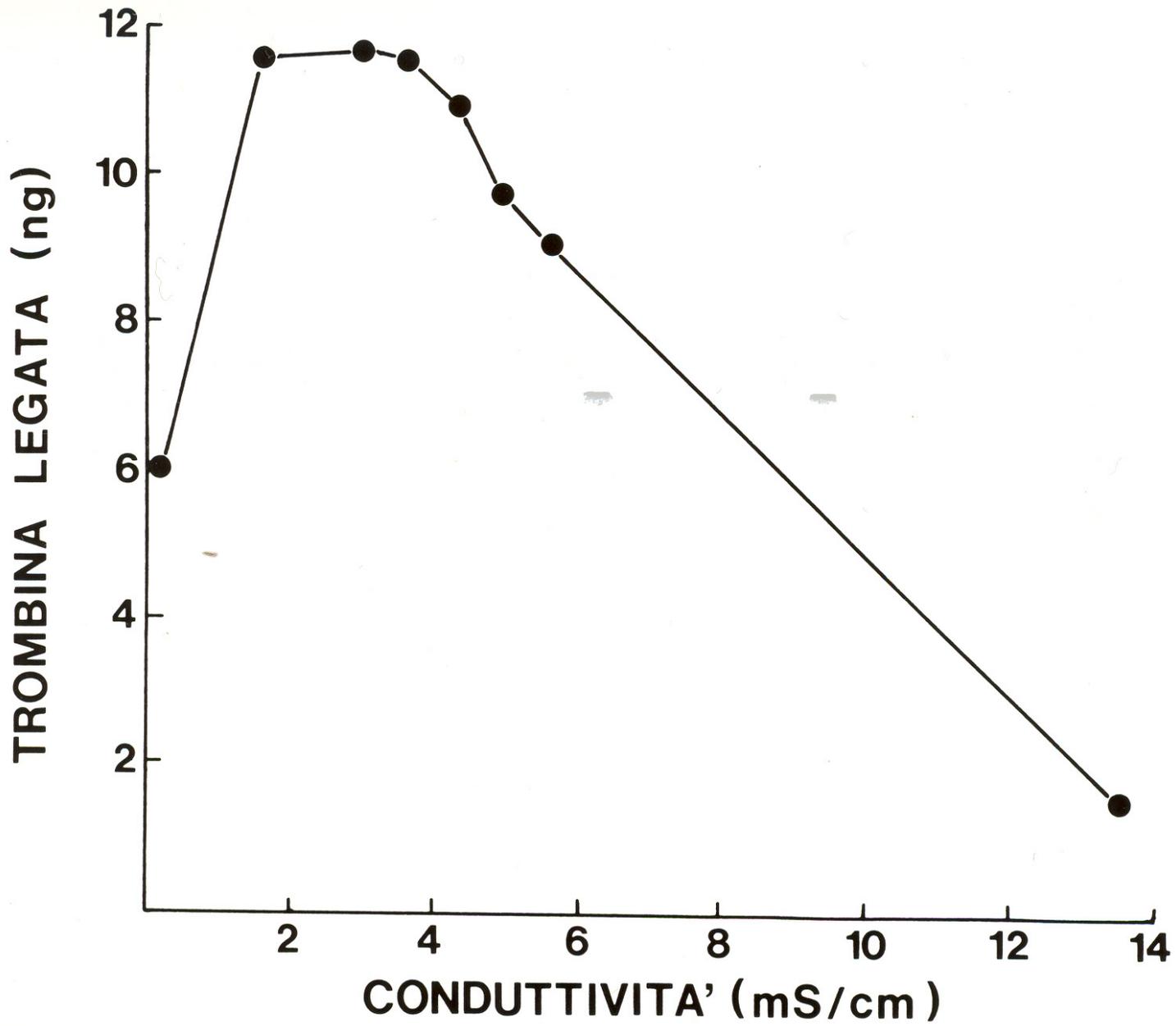
Si svelano solo per incremento di Ht

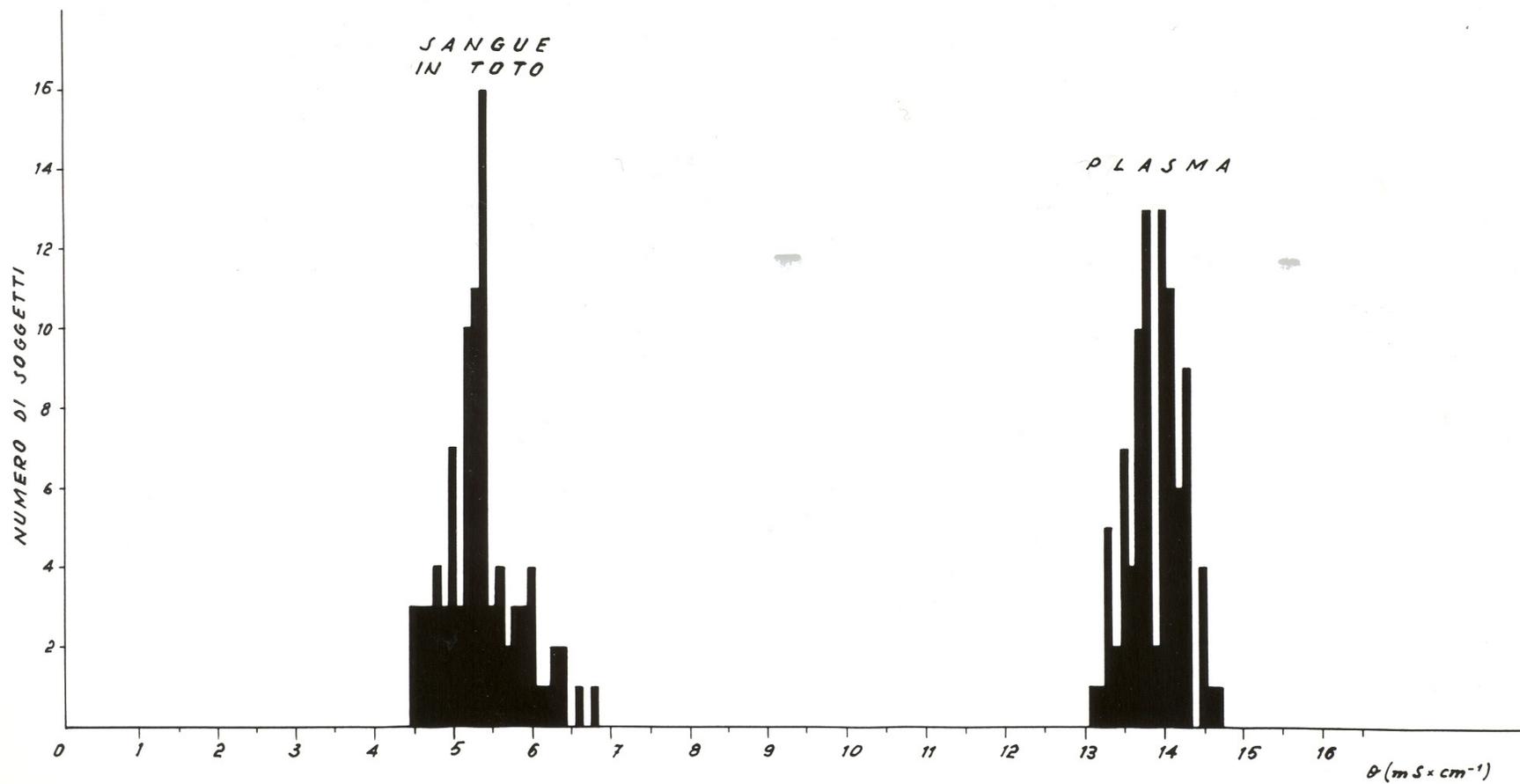
# Nuovi metodi per aumentare il trasporto di ossigeno

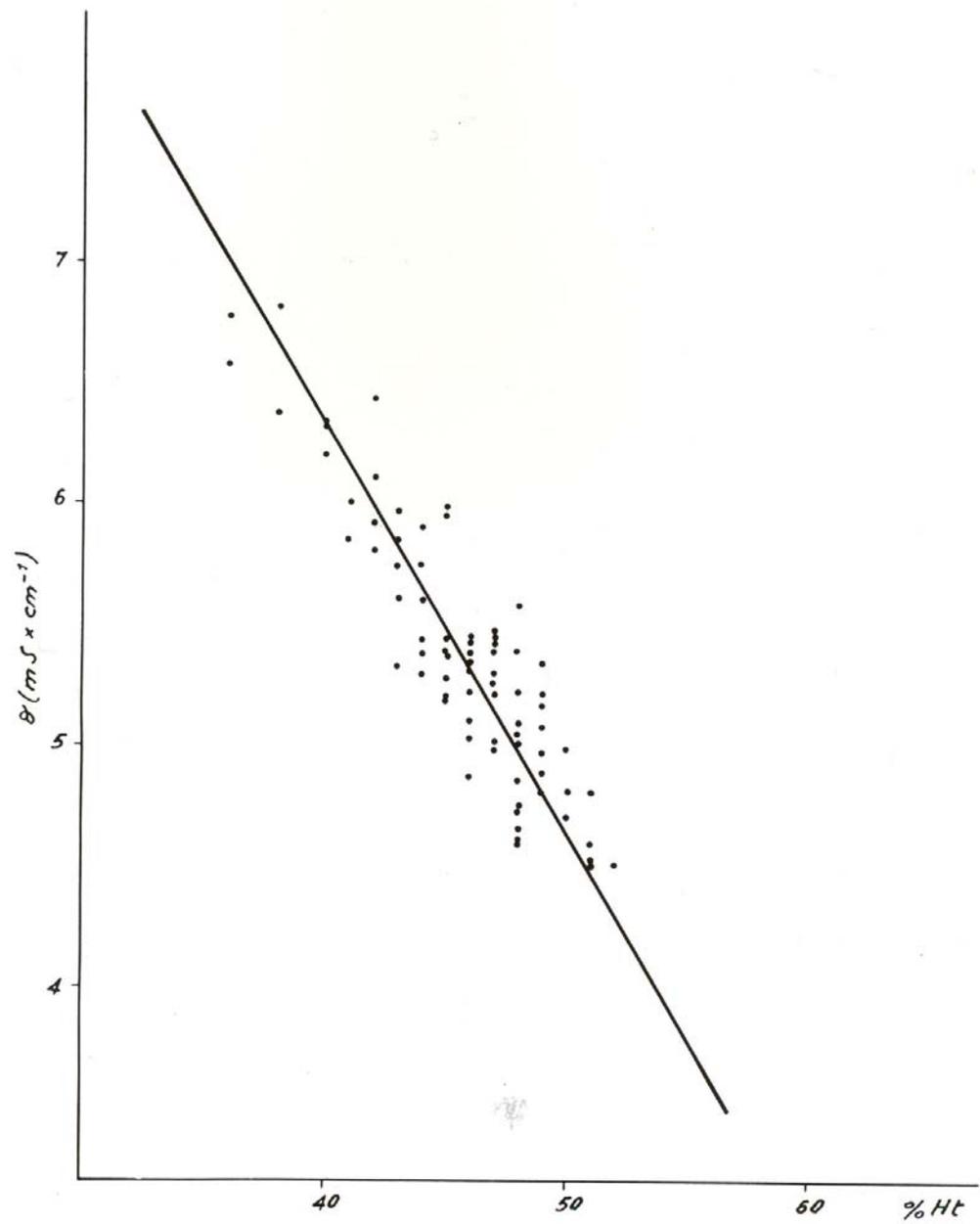
- SEP : synthetic erythropoiesis protein (assemblaggio di 4 peptidi, senza carboidrati)
- Epo-mimetics: peptidi o non-peptidi agonisti di Epo-r (hormone mimicry)
- HBOC : Hemoglobin oxygen carriers  
(molecola emoglobinica fisicamente alterata e pegolata, libera nel siero, emivita 43 ore)
- Perfluorocarbonati
- Gene doping ? (trasfezione di geni che codificano per Epo)

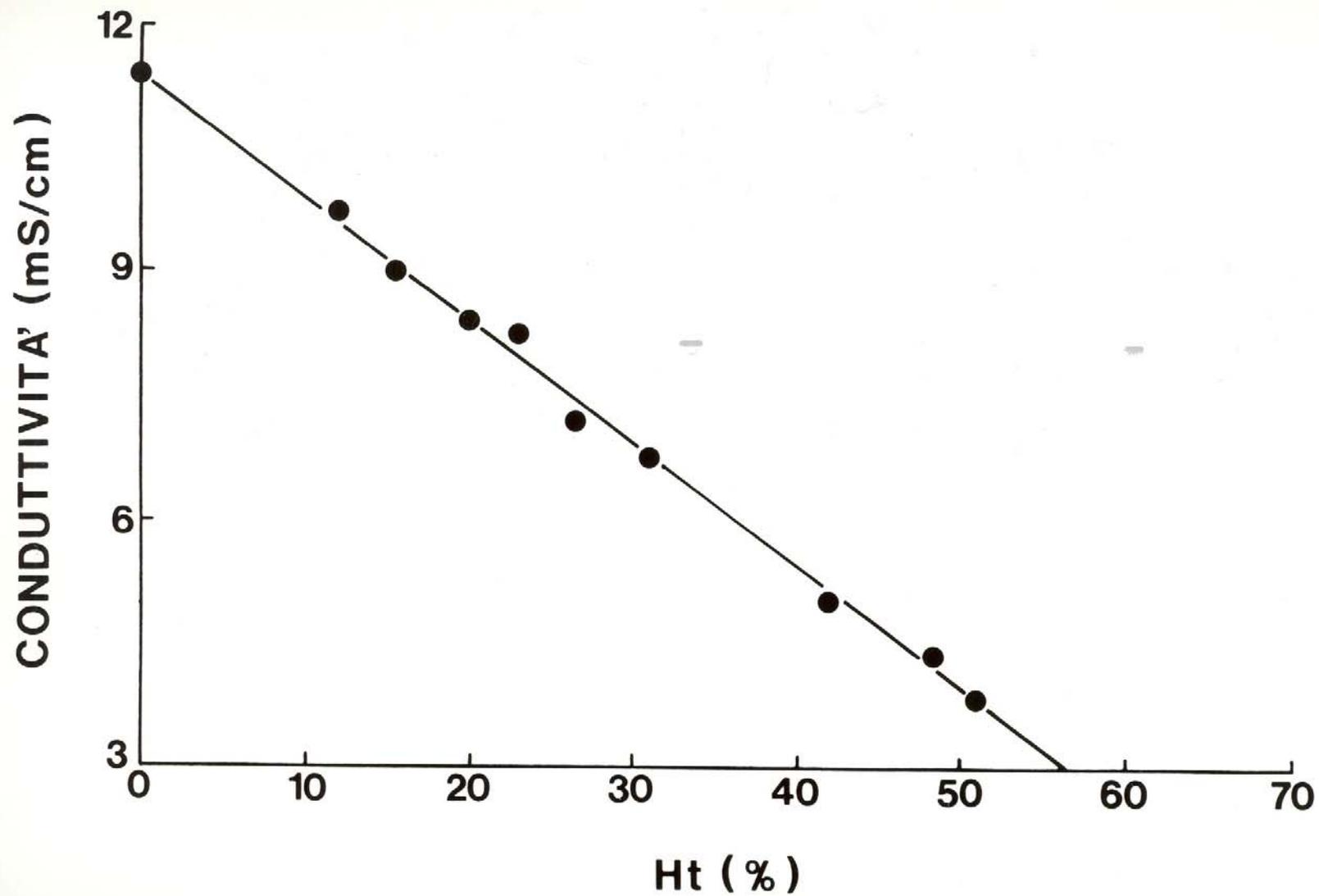
# Anemia e diatesi emorragica

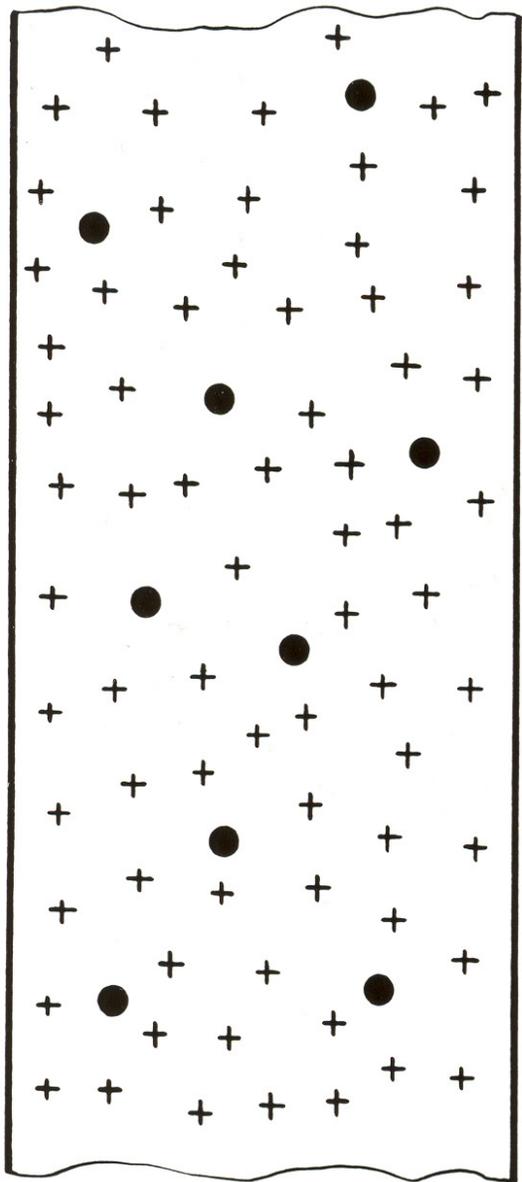
- Diatesi emorragica
  - nella insufficienza renale cronica
  - nella anemia sideropenica
  - nel paziente neoplastico avanzato
- Più grave se coesiste piastrinopenia
- Migliora col migliorare dello stato anemico



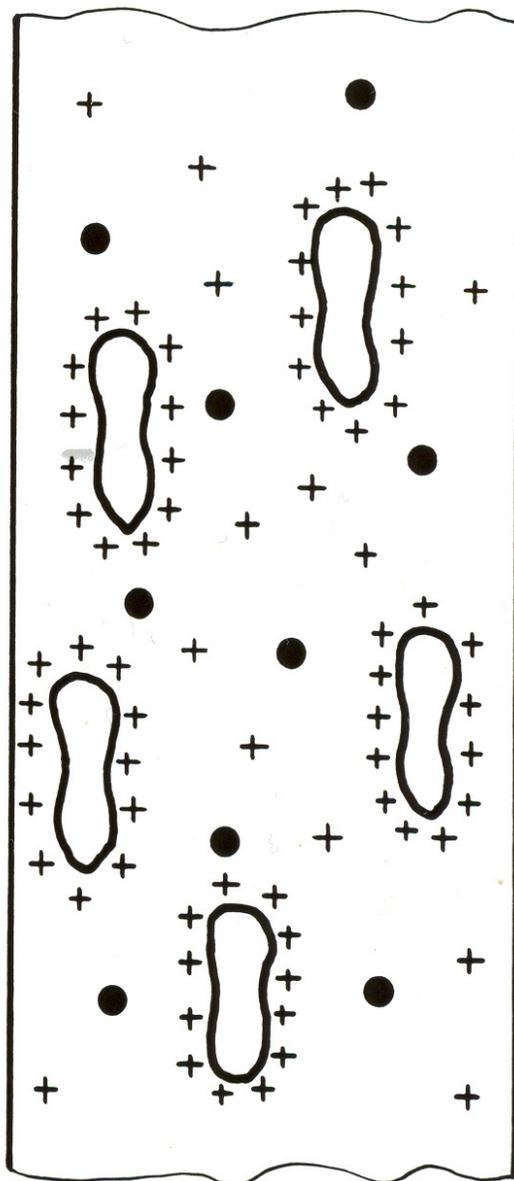








a



b