

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

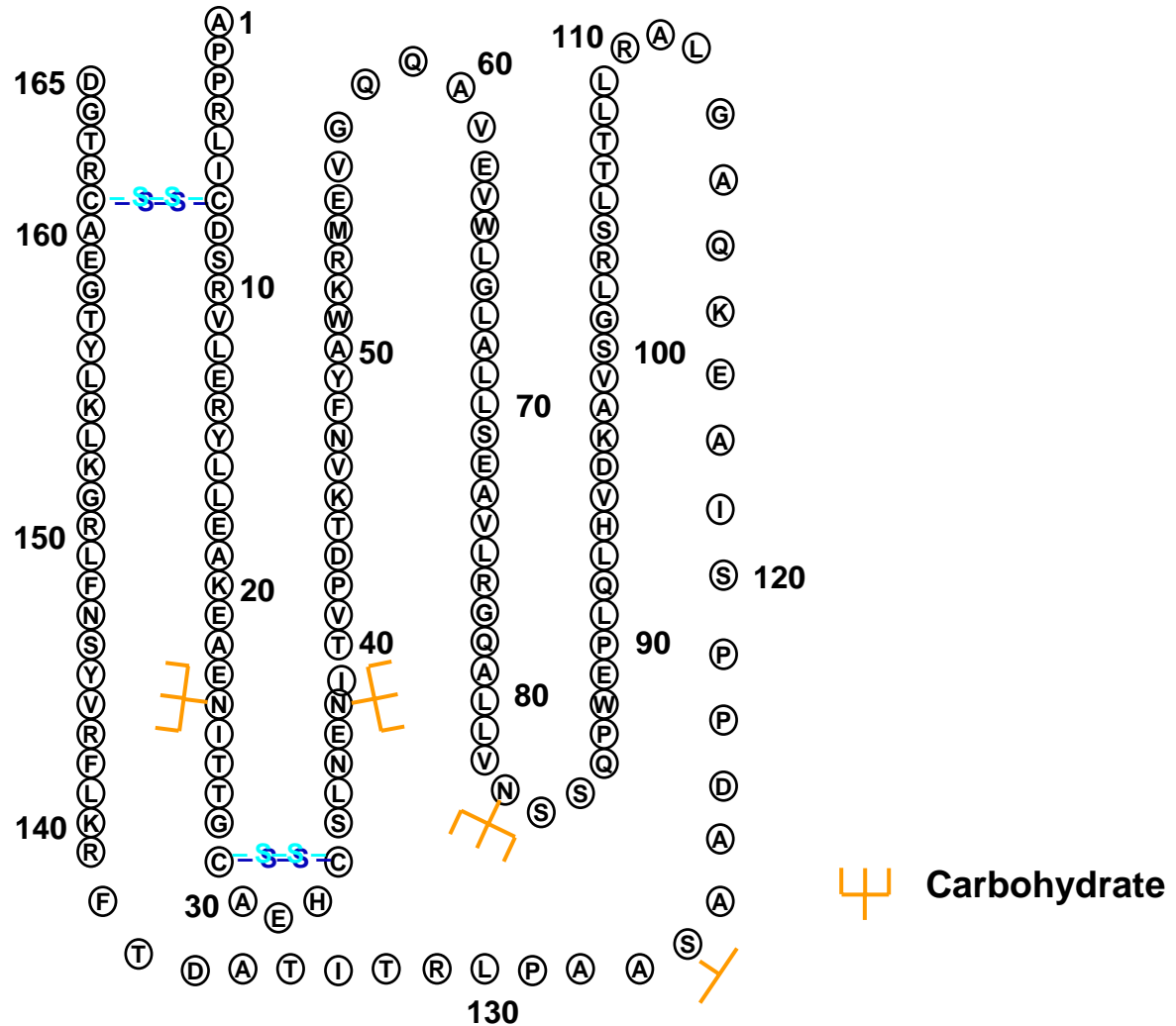
- Eritropoietine ricombinanti:

- 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 α

(rEPO glycoforms profile α)

Epoade[®] (Sankyo)

Epogen[®] (Amgen)

Epopen[®] (Esteve)

Epoxitin[®] (Janssen-Cilag)

Eprex[®] (Janssen)

Erypo[®] (Janssen-Cilag)

Espo[®] (Kirin)

Globuren[®] (Cilag)

Procrit[®] (Ortho Biotech)

Epoetin ω

(rEPO glycoforms profile ω)

Epomax[®] (Elanex)

Hemax[®] (Elanex)

Epoetin β

(rEPO glycoforms profile β)

Epoch[®] (Chugai)

Epogin[®] (Chugai)

Eritrogen[®] (Roche)

Erantin[®] (Boehringer
Mannheim)

Marogen[®] (Chugai)

Neorecormon[®] (Roche)

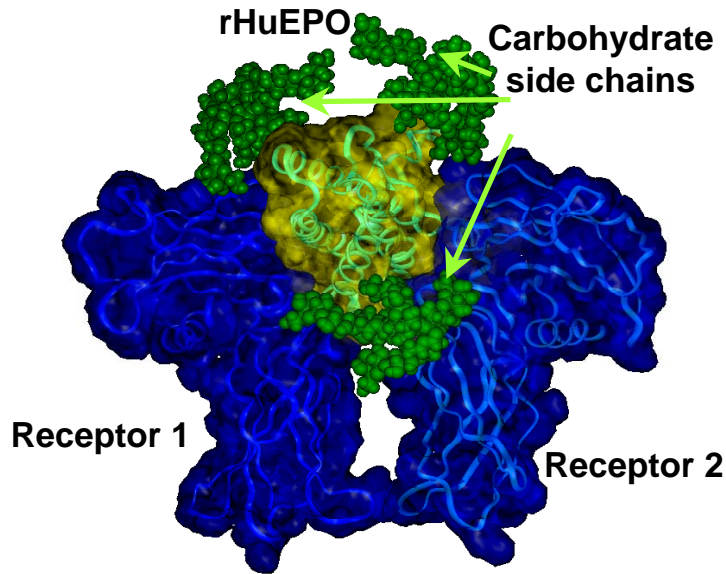
Recormon[®] (Boehringer
Mannheim)

Epoetin δ

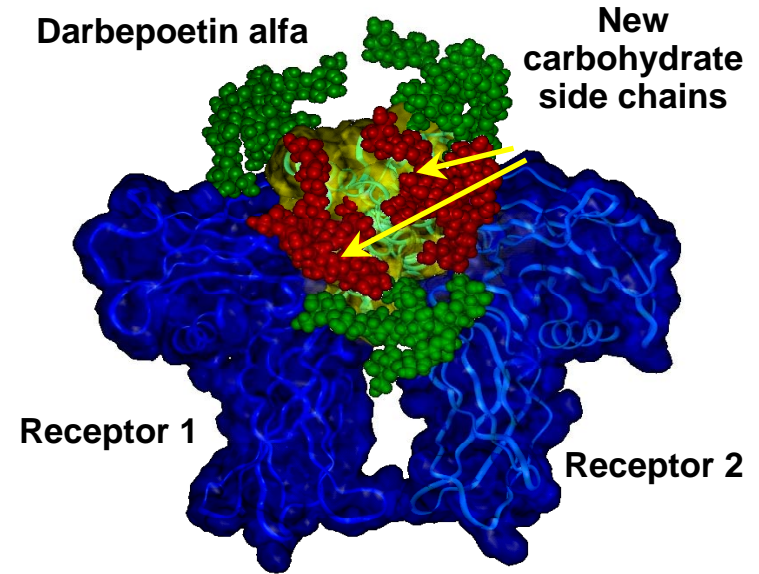
(rEPO glycoforms profile δ)

Dynepo[®] (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

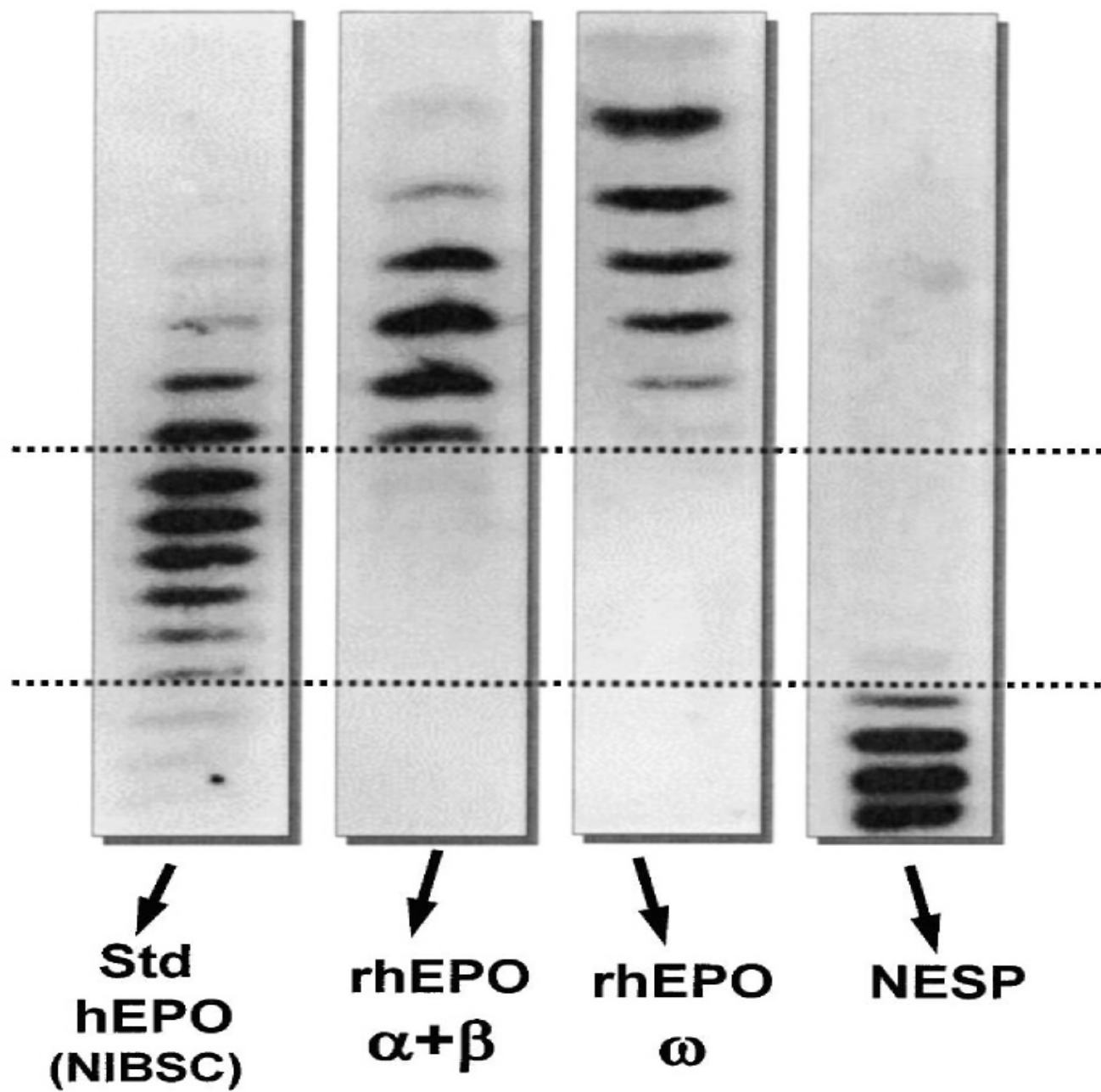
- La ricchezza in carboidrati ed ac.sialico amplifica il potere antigenico di rhEpo
- Gli anticorpi anti-rhEPO cross reagiscono con Epo naturale e la neutralizzano

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 O₂
- Tende ipossiche

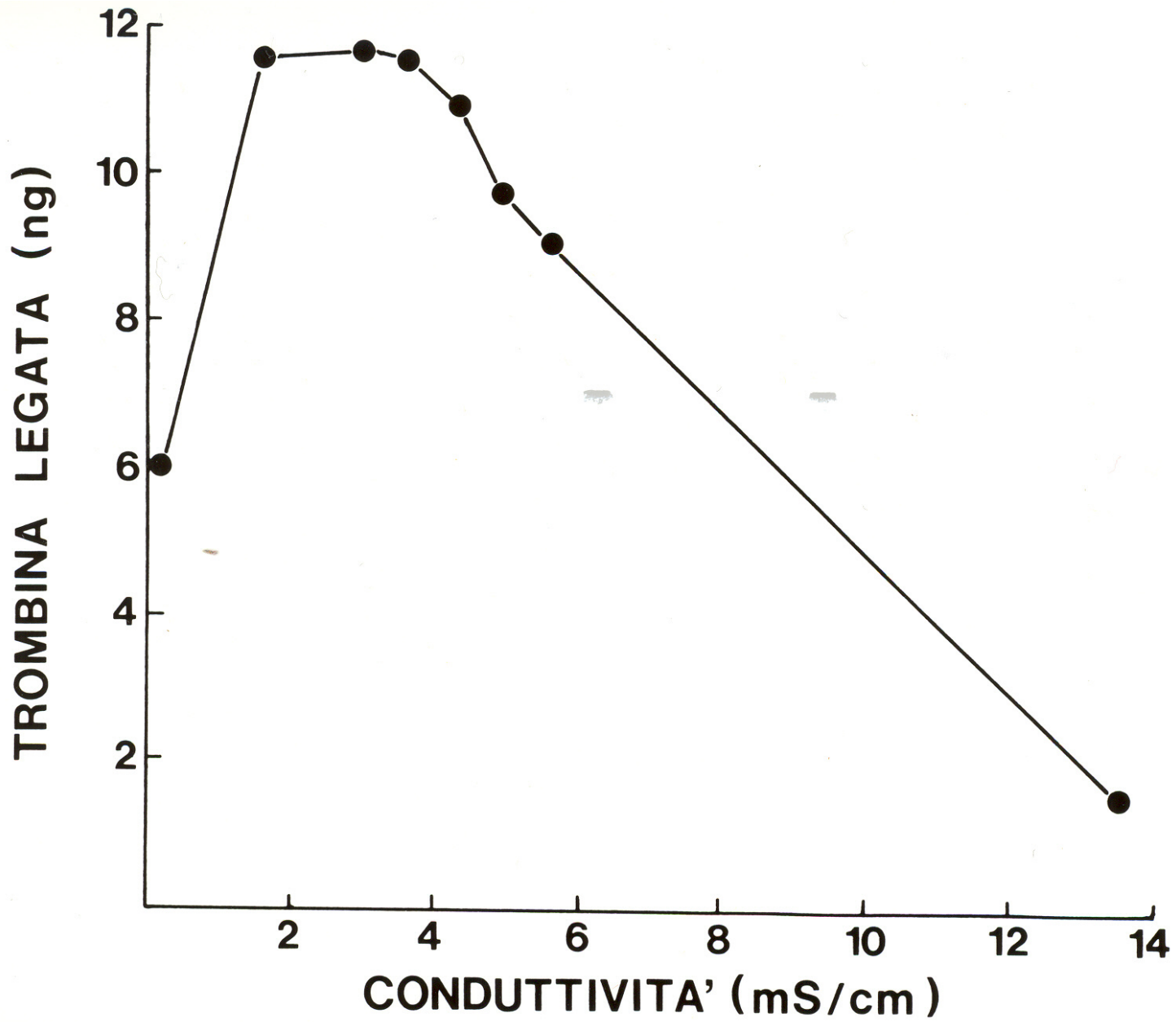
Si svelano solo per incremento di Ht

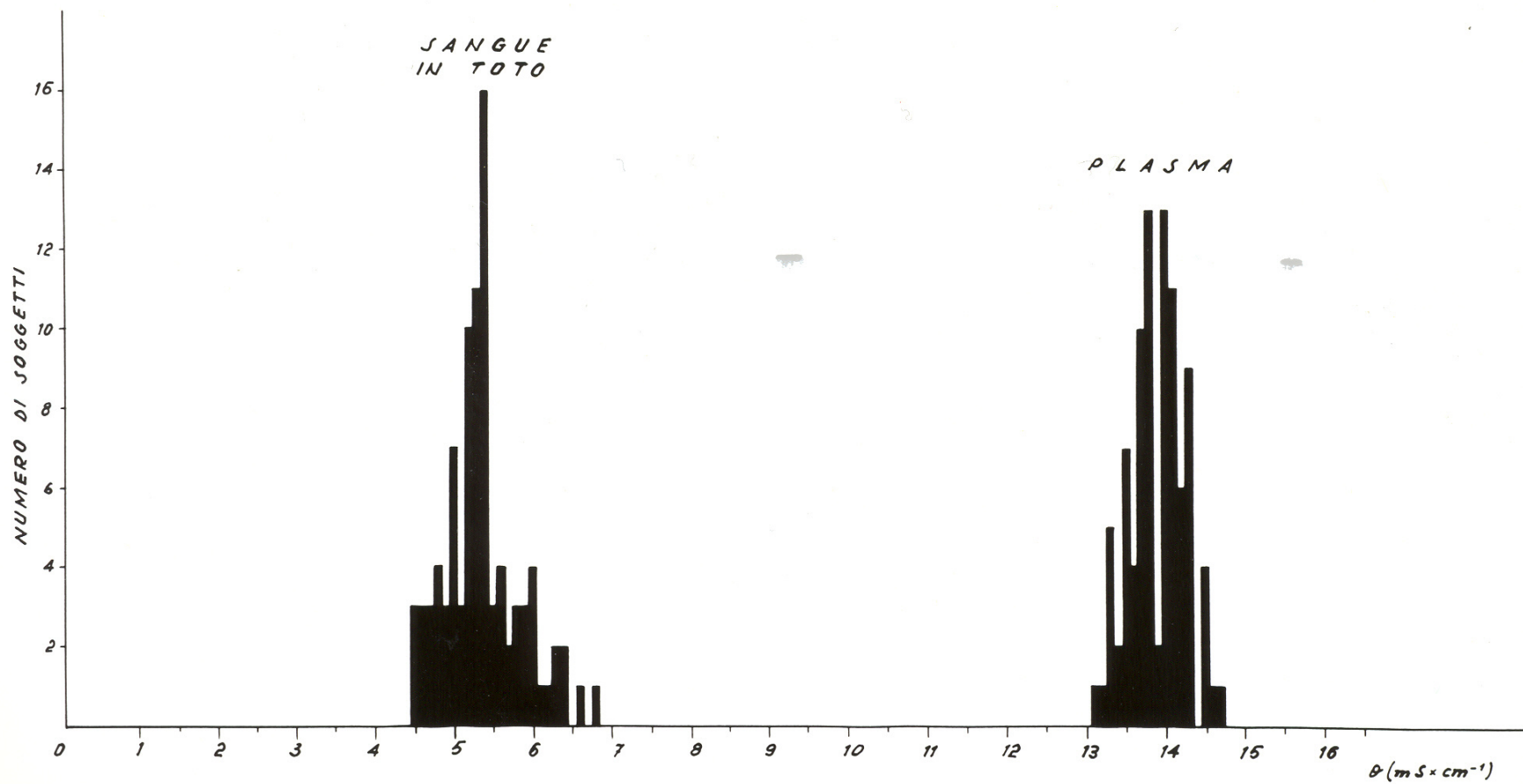
Nuovi metodi per aumentare il trasporto di ossigeno

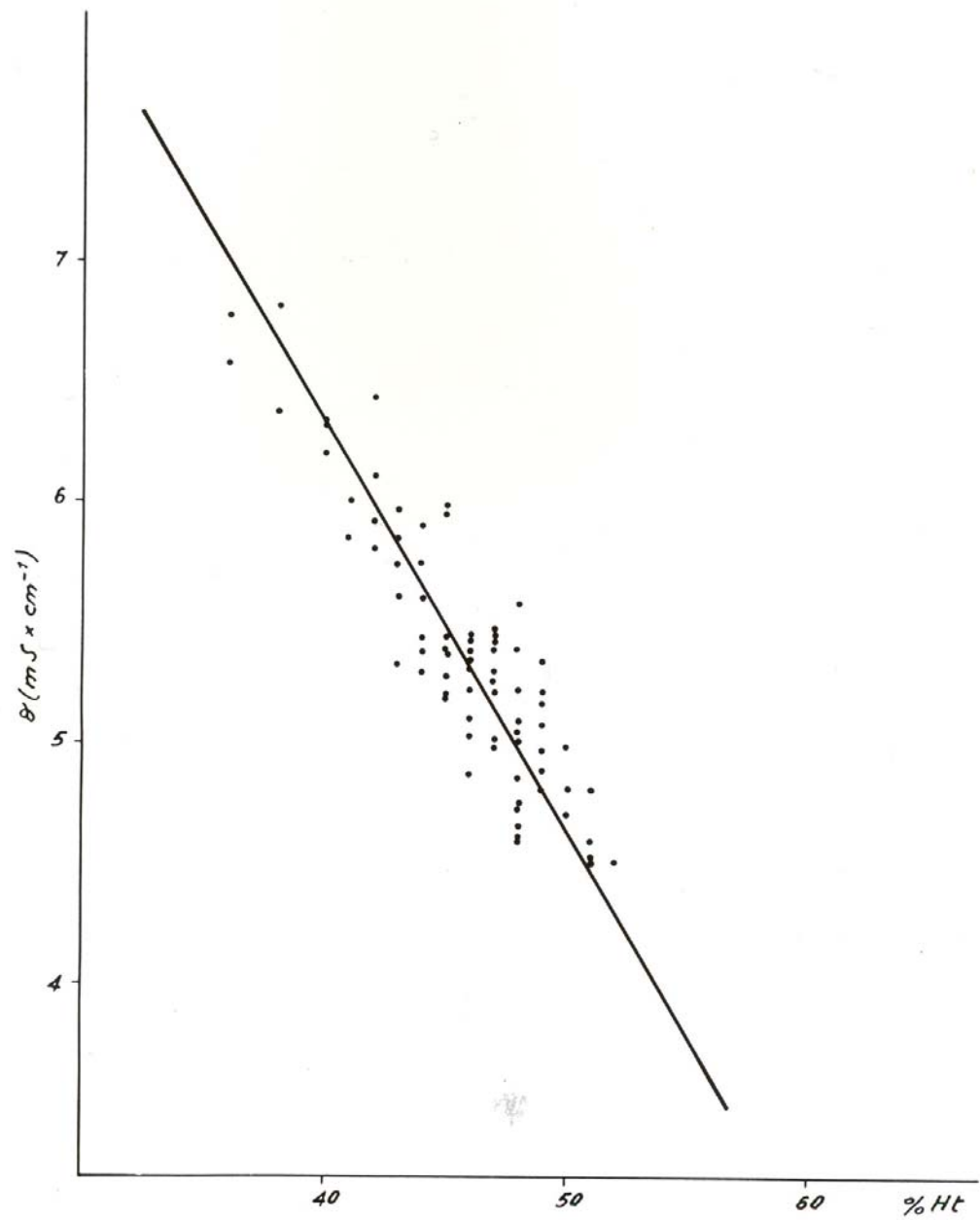
- SEP : synthetic erythropoiesis protein (assemblaggio di 4 peptidi, senza carboidrati)
- Epo-mimetics: peptidi o non-peptidi agonisti di Epo-r (hormone mimicry)
- HBOC : Hemoglobin oxygen carriers
(molecola emoglobinica fisicamente alterata e pegolata, libera nel siero, emivita 43 ore)
- Perfluorocarbonati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

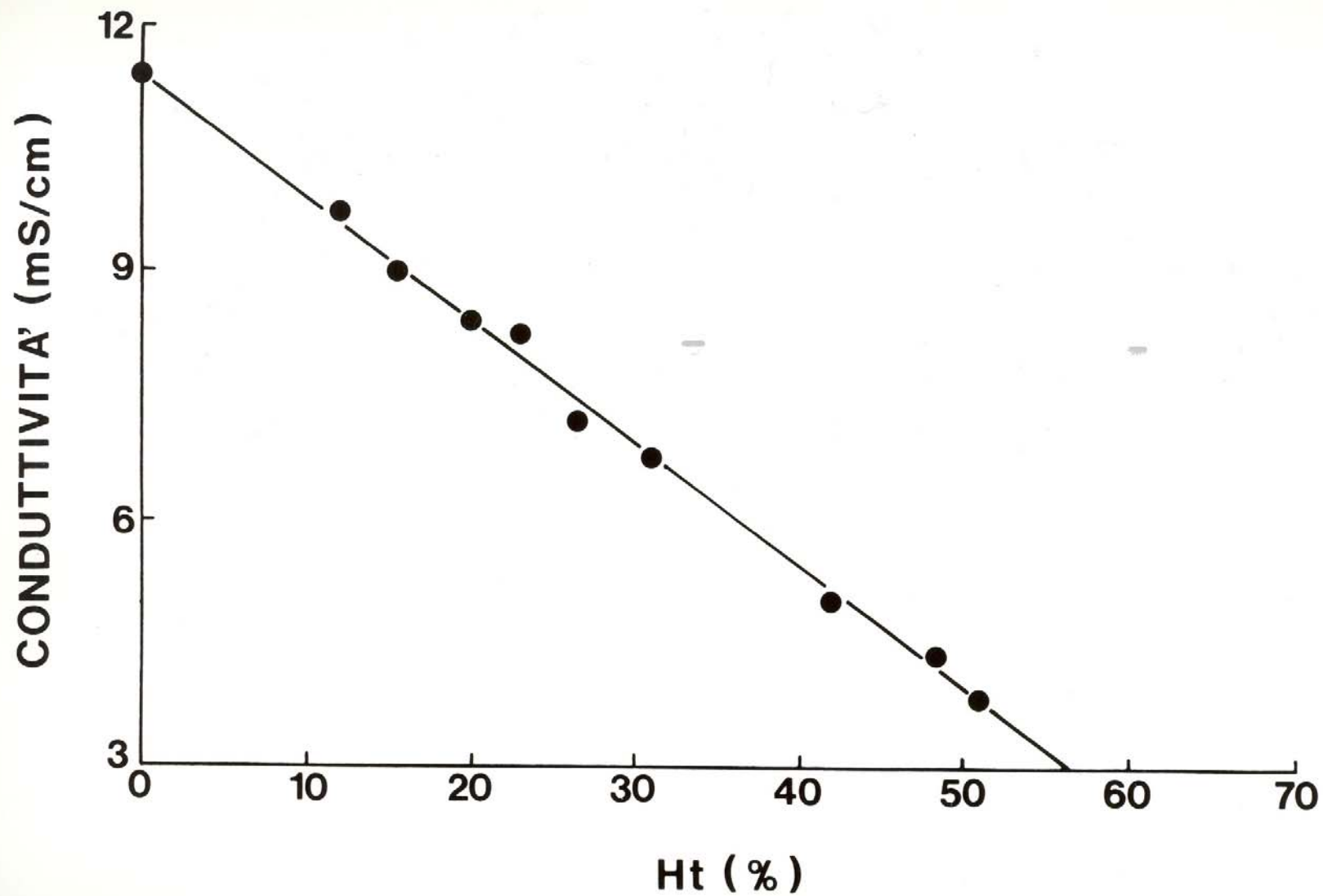
Anemia e diatesi emorragica

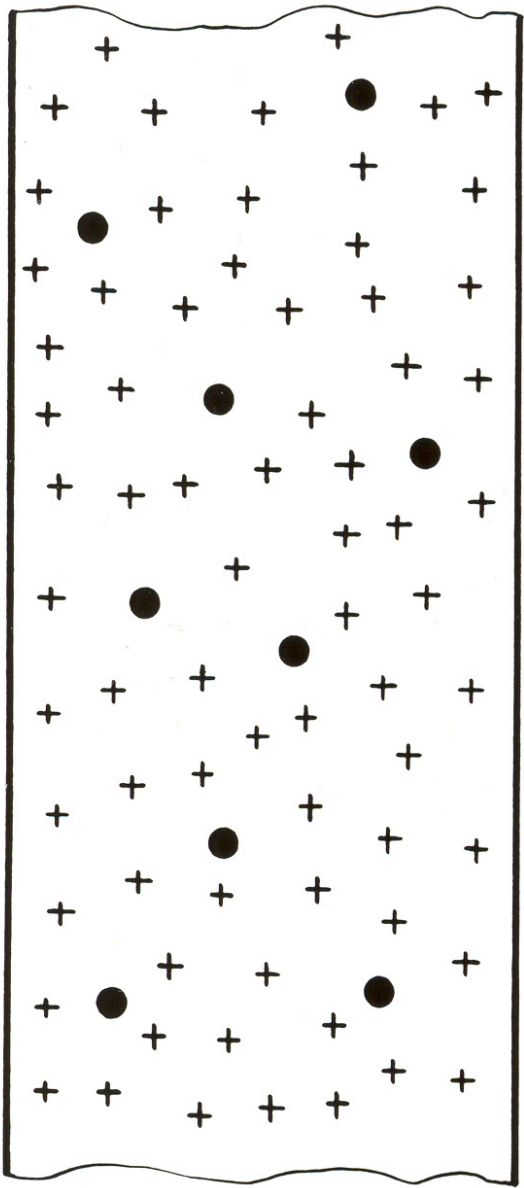
- Diatesi emorragica
 - nella insufficienza renale cronica
 - nella anemia sideropenica
 - nel paziente neoplastico avanzato
- Più grave se coesiste piastrinopenia
- Migliora col migliorare dello stato anemico



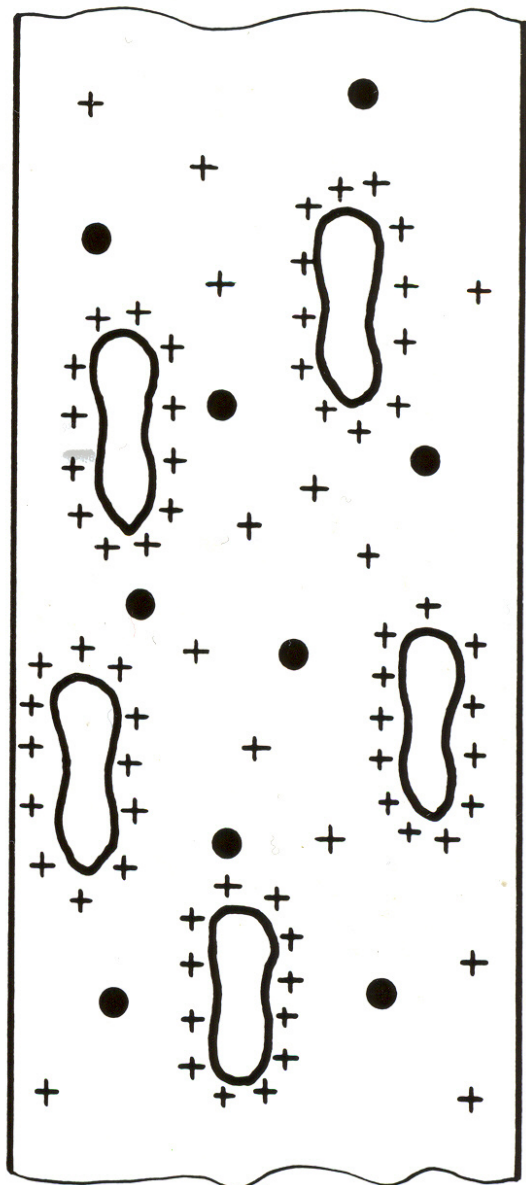








a



b