

## S2. Erythropoetín

### Definícia

Erythropoetín (EPO) je hormón v ľudskom organizme prirodzene produkovaný obličkami, ktorý stimuluje tvorbu červených krviniek (erytrocytov) v kostnej dreni. Jeho účinkom dochádza k zlepšeniu vytrvalosti a k redukcii času potrebného na zotavenie po športovom výkone. Užívanie EPO za účelom dopingu je zakázané.



V roku 1998 bol z prebiehajúcej Tour de France vylúčený kompletný tím Festina. Cyklisti tohto tímu systematicky zneužívali EPO ako dopingovú látku. (Image: Keystone, Pascal Pavani)

## Úvod

Jeden z najväčších dopingových škandálov v histórii sa prevalil na Tour de France v roku 1998. Dopingové kontroly odhalili abnormálnu hladinu EPO u jazdcov tímu Festina. Celý tím bol zo súťaže vylúčený, dokonca sa zvažovalo úplné zrušenie pretekov, od čoho sa nakoniec ustúpilo.

## Účinný liek pri liečbe obličkových zlyhaní

Syntetický EPO sa začal vyrábať v 80-tych rokoch ako terapeutická látka na liečbu anémie. Ľudia s chronickou poruchou obličiek vo väčšine prípadov trpia anémiou, pretože ich obličky nedokážu úplne alebo čiastočne produkovať EPO.

## Zložitá detekcia v moči

Injekčné podanie syntetického EPO za účelom zlepšenia športového výkonu sa do roku 2000 v podstate dokázať nedalo, pretože neexistovala vhodná metóda, ktorá by dokázala odlíšiť telu vlastný hormón od toho syntetického. Priznania športovcov, ako aj opätovné testovanie vzoriek moču odhalili, že EPO doping bol dlhé roky bežnou záležitosťou. Americký cyklista Lance Armstrong užíval EPO počas všetkých siedmich víťazstiev na Tour de France.



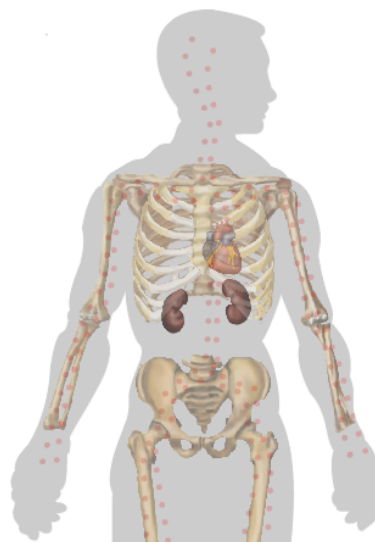
V januári 2013 sa Lance Armstrong priznal k systematickému dopingu, vrátane EPO, krvných transfúzií, rastových hormónov, testosterónu a kortizónu. (Image: Keystone, Thao Nguyen)

## Účinok erytropoetínu

EPO je glykoproteínový hormón, ktorý sa produkuje v obličkách. Znížený prísun kyslíka (napr. vysoká nadmorská výška) spúšťa produkciu EPO, ktorý následne prechádza cez krvný obeh do celého tela a stimuluje transformáciu kmeňových buniek v kostnej dreni na červené krvinky (erytrocyty). Maturácia kmeňových buniek v kostnej dreni cez retikuloocyty (mladé červené krvinky) k funkčným erytrocytom trvá približne 5-9 dní.

Červené krvinky transportujú kyslík z pľúc do tkanív, resp. do svalov. Zohrávajú taktiež významnú úlohu v odstraňovaní oxidu uhličitého zo svalov. Zvýšený počet červených krviniek tým pádom vedie k zlepšeniu vytrvalosti, ako aj zrýchlenej regenerácii.

Tento účinok sa dá dosiahnuť aj prirodzeným spôsobom - tréningom vo vysokej nadmorskej výške, resp. s využitím tréningu v hypoxických podmienkach a umelo - administráciou EPO alebo krvným dopingom.



Erytropoetíň je hormón produkovaný obličkami pri zníženej dodávke kyslíka.

Hormón je uvoľnený do krvného obehu a stimuluje transformáciu kmeňových buniek na červené krvinky (erytrocyty) v kostnej dreni.

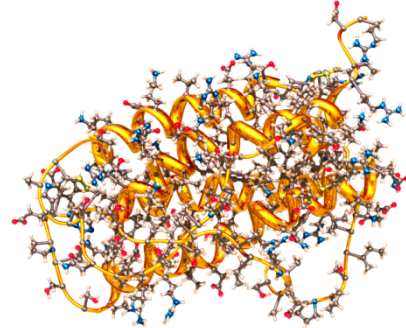
Podanie syntetického erytropoetínu vedie k zvýšenej tvorbe erytrocytov, ktoré transportujú kyslík z pľúc cez krvný obeh do tkanív.

Výsledkom čoho je zvýšený transport **kyslíka do svalov**, resp. **zvýšená vytrvalosť**.

## Odborné informácie

### EPO

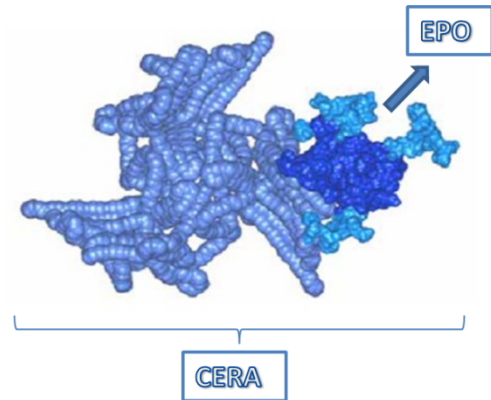
EPO je glykoproteín pozostávajúci zo 165 aminokyselín a 4 sacharidových vedľajších reťazcov s molekulovou hmotnosťou približne 30 400 daltonov. V súčasnosti sa erytropoetín vyrába metódami génového inžinierstva. Ľudský gén kódujúci EPO je vložený do genómu cicavčích bunkových kultúr, ktoré sú potom schopné produkovať rekombinantný EPO (rh-EPO).



Štruktúrny model EPO. (Image: iStorck Photo/Theasis, Martin McCarthy)

### CERA

CERA je geneticky modifikovaný erytropoetín. Modifikácia spočíva v chemickej väzbe medzi aktívnou látkou a polyetylénglykolom (PEG). Výsledkom je, že CERA má molekulovú hmotnosť 66 000 daltonov, čiže približne dvakrát väčšiu ako samotný EPO. Tento fakt predlžuje dobu pôsobenia v porovnaní s prvou generáciou EPO produktov, pretože CERA sa odbúrava oveľa pomalšie a je chránená pred skorým metabolizovaním. Na rozdiel od konvenčného EPO ostáva po dlhšiu dobu dostupná pre interakciu s receptormi.



Štruktúrny model CERA. (Image: Antidoping Switzerland/Roche)

## Dominantné športy

Hlavným účinkom užívania EPO je nárast počtu červených krviniek v krvi, do svalov sa môže transportovať viac kyslíka, a naopak, odstráni sa viac oxidu uhličitého. Výsledkom je, pomalšia únava svalov a dlhšia výdrž. EPO je preto dominantne zneužívaný vo vytrvalostných športoch. Z pohľadu verejnosti sa erytropoetín spája najmä s profesionálnou cyklistikou. Ďalšie vytrvalostné športy spájané s EPO dopingom sú bežecké lyžovanie, biatlon, maratónsky beh, rýchlostné korčuľovanie a triatlon.

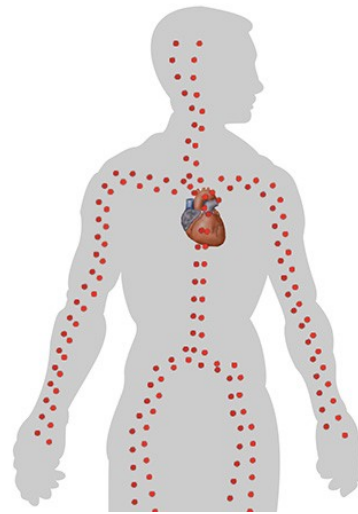
V prípade atletiky sa EPO zneužíva nielen u bežcov na dlhé trate, ale ako odhalil BALCO škandál (2003) v USA aj u šprintérov (Kelly White, Dwain Chambers). EPO sa v tomto prípade využíval na skrátenie regenerácie po náročných tréningoch alebo súťažiach. A práve tento dôvod predurčuje EPO ako dopingovú látku takmer vo všetkých športoch. Sú známe prípady EPO dopingu v boxe, vzpieraní a dokonca aj v jazdeckých športoch. Pretrváva podozrenie, že taliansky futbalový klub Juventus Turín praktizoval systematický EPO doping.



Nielen vytrvalostní športovci zneužívajú EPO. Britský šprintér na 100 m Dwain Chambers priznal, že popri užívaní anabolického steroidu THG si roky injektoval aj EPO. (Image: Getty Images/Mike Hewitt)

### **Všeobecné vedľajšie účinky**

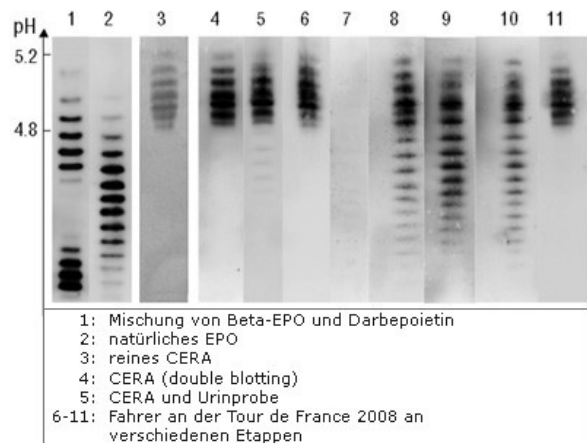
Zvýšená tvorba červených krviniek vyvolaná podaním EPO zvyšuje pomer vytvorených krvných elementov v krvi (hematokrit). Krv sa stáva viskóznejšia (menej tekutá), čo má za následok zvýšenie krvného tlaku. V prípade, že je telo po náročnom výkone dehydrované, môže dochádzať k vzniku trombóz až následnému infarktu, mŕtvici až smrti. Existuje taktiež riziko vzniku rakoviny.



Administrácia EPO bez relevantného zdravotného dôvodu, hlavne v prípade dlhodobého užívania a vysokých dávok, môže byť veľmi riskantná.

## Analytika

Metóda detekcie EPO v moči je založená na rozdielne vedľajších sacharidových reťazcov medzi syntetickým a prirodzeným EPO. Elektrický náboj a rozpustnosť v pH gradiente sú rozdielne. Test detekcie EPO zahŕňa viaceré kroky a trvá približne 3 dni.



## Súčasný varianty EPO komplikujú detekciu

Modernejšie formy syntetického EPO s predĺženým účinkom (darbepoetín, NESP) majú vyššiu aciditu ako prirodzený EPO a migrujú ďalej ako prirodzený EPO. V súčasnosti sa však vyskytujú rôzne varianty syntetického EPO (biomimetiká), ktoré sú veľmi podobné prirodzenému EPO, čo komplikuje samotnú detekciu. Ďalším problémom je, že EPO býva dávkaný v mikro dávkach. V tomto prípade je EPO detekovateľný len krátko po administrácii, resp. pri dlhodobom sledovaní údajov biologického pasu športovca.

## Športovci vs. CERA

Detekcia tretej generácie EPO (CERA) bola zavedená hneď pri jej uvedení na trh. Niektorí športovci sa domnievali, že túto látku nie je možné detegovať. Ale mýlili sa. V roku 2008 bolo niekoľko vrcholových športovcov pozitívne testovaných na CERA (Rashid Ramzi, Elisa Desco, Yuderqui Conteras, Riccardo Rocco, Leonardo Piepoli, Davide Rebellin, Stefan Schumacher, Bernhard Kohl).

Izoelektrická fokusácia EPO.

