

## Erytropoietiini eli EPO

Erytropoietiini eli EPO on elimistön hormoni, jonka pääasiallinen tehtävä on kiihdyttää punasolutuotantoa kudosten happipitoisuuden laskiessa. EPO:n synteesi lisääntyy voimakkaasti esimerkiksi ihmisen oleskellessa vähähappisessa ympäristössä. Täysikasvuisella ihmisellä noin 90 prosenttia EPO:sta muodostuu munuaisissa. Vähäisempiä määriä hormonia muodostuu maksassa, aivoissa ja kiveksissä. EPOlla on fysiologista merkitystä paitsi punasolujen muodostumisessa myös paikallisena verenkierron säätelijänä eräissä elimissä.

Lääkemuotoista EPOa (rekombinantti erytropoietiini; rEPO; rhEPO) valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Ihmisen EPO-geeni on tällöin liitetty jonkin viljellyn solukannan DNA:han. Viljelmästä eristetään aminohappokoostumukseltaan ja vaikutukseltaan ihmisen EPO-hormonin kanssa täysin identtistä hormonia. Vaikka aminohappokoostumus on soluviljelyistä eristetyissä rEPO-molekyyleissä täysin sama kuin ihmiselimistön tuottaman EPO:n, poikkeavat EPO-molekyylit kuitenkin sokeriketjujen osalta. Sokeriketjut poikkeavat toisistaan siksi, että eri solutyypeissä on erilaisia EPO:n sokeriosia liittäviä entsyymejä. Koska sokeriosat ovat sähköisesti varautuneita, poikkeavat eri solukantojen tuottamat molekyylit sähköisiltä ominaisuuksiltaan, mitä käytetään hyväksi erotettaessa dopingtestissä ihmisen fysiologista EPOa elimistön ulkopuolisesta rEPO:sta.

Lääkkeellisessä käytössä rEPO on ollut vuodesta 1988 lähtien munuaisperäistä anemian sairastavilla potilailla. rEPO on potentiaalinen dopingaine kestävyyslajeissa, koska se parantaa merkittävästi elimistön hapenottokykyä. Myös muiden lajien urheilijoita on jäänyt kiinni rEPO:n käytöstä. rEPO:n käytön on arveltu olleen syynä useiden ammattipyöräilijöiden kuolemiin 1980-luvun lopulla.

rEPO on ollut Kansainvälisen olympiakomitean kiellettyjen aineiden listalla vuodesta 1990 lähtien, ja ensimmäiset rEPO-testit tehtiin Sydneyn olympialaisissa vuonna 2000. SUEK on tehnyt rEPO-testejä vuodesta 2003 lähtien.

EPO on glykoproteiinihormoni. Sen runko koostuu 165 aminohappoa käsittävästä peptidiketjusta, johon EPOa muodostavissa soluissa liitetään EPO-molekyyliin erilaisia sokeriketjuja. Ilman sokeriosia proteaasientsyymit pilkkoisivat EPO-molekyylit verenkierrossa ennen kuin EPO pääsisi vaikutuskohtaansa luuytimeen. Sokeriketjujen liittyminen ei ole geneettisesti säädeltyä, joten niiden koostumus eri EPO-molekyyleissä vaihtelee. Sokeriosat määräävät molekyylin muodon, koon ja varauksen sekä kunkin yksittäisen molekyylin tehon ja vaikutuksen keston.

EPO-hormoni on pienikokoinen proteiini, minkä vuoksi se voi kulkeutua munuaiskerästen kautta virtsaan. Kuitenkin vain häviävän pieni määrä EPO-molekyyleistä poistuu virtsaan, ja elimistön entsyymit hajottavat muun EPO:n.

rEPOa käytetään munuaisten vajaatoimintaan liittyvän kroonisen anemian hoitoon. Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta kyseisen taudin hoidosta. Mahdollisen allergisen sokkireaktion vuoksi ensimmäinen annos tulee antaa lääkärin valvonnassa. EPOa käytettäessä on hoidon tehoa ja vaikutuksia seurattava säännöllisesti. Lisätessään punasolujen ja verihutaleiden määrää rEPO lisää veritulppien riskiä. Se voi myös aiheuttaa flunssantapaisia oireita sekä verenpaineen nousua.

rEPO annetaan ruiskeena joko ihon alle tai hitaasti laskimoon. rEPO-annokset ovat yksilöllisiä, ja EPOa annostellaan tavallisimmin kolme kertaa viikossa.

Punasolujen määrää lisäävä vaikutus kehittyy hitaasti, viikkojen kuluessa. rEPO:n vaikutus kestää toisaalta useita viikkoja annon lopettamisen jälkeen.

Lääkevalmisteissa oleva rEPO valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tällöin tiettyyn solukantaan liitetään ihmisen EPOa tuottava geeni ja soluviljelmässä muodostuu rEPOa. Riippuen siitä, missä solukannassa rEPO on tuotettu, se on nimetty eri tavoin: epoetiini alfa, epoetiini beta, epoetiini omega, epoetiini theta, epoetiini zeta tai epoetiini delta. Viimeksi mainittu on tuotettu ihmissoluissa. Patenttisuojausten umpeutumisen vuoksi markkinoille on viime vuosina ilmaantunut toisiaan biologiselta teholtaan vastaavaa niin sanottua biosimilaarista rEPO-valmistetta, joiden sokeriosien välillä on vain pieniä rakenne-eroja.

Tavallinen rEPO poistuu elimistöstä nopeasti, ja sitä joudutaan annostelemaan anemiatilalle suhteellisen usein, tavallisimmin kolme kertaa viikossa. Tämän vuoksi on kehitetty useita pitkävaikutteisempia johdoksia, joita voidaan annostella harvemmin. Ensimmäinen näistä niin sanotuista toisen polven EPO-johdoksista oli darbepoetiini eli NESP, jossa rEPO:n peptidiketjua on keinotekoisesti muutettu siten, että siihen sitoutuu useampia sokeriketjuja. Tämän vuoksi sen vaikutusaika on pitempi ja sitä voidaan annostella kerran viikossa. Uusimmat kolmannen polven EPO-johdannaiset ovat darbepoetiiniakin pitempivaikutteisia. Esimerkiksi metoksipolyetyleeniglykoliepoetiini-betaa eli CERA:a (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) voidaan annostella kerran kuukaudessa, sillä sen polyetyleeniglykolipäälyys suojaaa EPO-molekyyliä hajottavilta entsyymeiltä. Toisaalta sen molekyylipaino on kaksi kertaa EPOa suurempi ja sitä suodattuu munuaiskeräisistä virtsaan vain vähän.

Dopinganalyttisissä menetelmissä erotus perustuu elimistön itse tuottaman ja lääkevalmisteiden EPOjen sekä niiden johdannaisten erisuuruisiin molekyylipainoihin ja erilaisiin sokeriosiin. EPO-testi tehdään useimmiten virtsasta, mutta myös yhä useammin verestä (seerumista tai plasmasta), josta voidaan luotettavammin löytää suurikokoisemmat, heikommin virtsaan erittyvät rEPO-johdannaiset. Testi on monivaiheinen ja aikaa vievä, eikä rEPOa määritetä rutiininomaisesti kaikista dopingnäytteistä.

Uusimpien tilastojen mukaan maailmassa tehdään vuosittain yli 50 000 EPO-analyysia (kaikkien dopinganalyysien määrä on yli 370 000). rEPO-analyysit on keskitetty pääosin kestävyysurheilijoihin, kuten pyöräilijöihin, triathlonisteihin, hiihtäjiin, pitkän matkan juoksijoihin ja uimareihin. WADAn tilastojen mukaan vuosina 2002–2012 keskimäärin 33 urheilijaa antoi vuosittain EPOsta tai EPO-johdannaisesta positiivisen näytteen. EPO-testejä on kohdennettu yhä enemmän urheilijan veriprofiilimuutosten perusteella vuoden 2009 jälkeen, kun Urheilijan biologinen passi otettiin käyttöön. Tämä ja menetelmien paraneminen selittää sen, että EPO-testeissä positiivisten näytteiden määrä on kasvanut, WADAn tilastojen mukaan vuonna 2018 oli 77 urheilijan näyte positiivinen EPO-testeissä.