Dalle frontiere della medicina al doping: il NESP.

L'osservazione che un incremento della massa eritrocitaria si accompagna ad un accresciuto e più efficiente trasporto d'ossigeno ha promosso la ricerca di sostanze e metodi per accrescere il numero dei globuli rossi da parte di atleti di alcune discipline sportive di resistenza. L'introduzione di nuovi e promettenti farmaci per la terapia delle anemie in corso di gravi patologie sistemiche, quali tumori, infezioni, insufficienza d'organo, traumi, ha avuto recentemente come deprecabile riflesso la trasmissione alla medicina sportiva. Molti prodotti nuovi sono tuttora in sperimentazione; malgrado ad oggi le controindicazioni ed i possibili effetti collaterali non siano ancora del tutto noti, il rischio che essi possano causare danni organici a breve o lungo termine è inaccettabile in soggetti sani.

A seguito della clonazione del gene dell'eritropoietina (epo) nel 1985, una forma ricombinate di epo (rHuEpo) è divenuta commercialmente disponibile per fini terapeutici (1), tra i quali il trattamento delle anemie conseguenti ad insufficienza renale cronica, neoplasie, sindromi paraneoplastiche, chemioterapia, AIDS, prematurità e talassemia. Sfortunatamente, i considerevoli e ben riconoscibili effetti sulla massa eritrocitaria hanno favorito la diffusione dell'ormone ricombinante nell'ambito di varie discipline sportive (2). A seguito, tuttavia, dell'introduzione di nuovi test per l'identificazione di rHuEpo su sangue (3) ed urine (4), l'attenzione si è gradualmente trasferita su prodotti alternativi, tra i quali gli emosostituti (emoglobine sintetiche o perfluorocarbonati), i modulatori allosterici emoglobinici di sintesi e gli analoghi dell'epo.

Darbepoetina alfa o NESP (*novel erythropoiesis stimulating protein*) è il primo di una nuova classe di modulatori dell'eritropoiesi. Malgrado il meccanismo d'azione sia simile, il NESP agisce infatti attivando il medesimo recettore, la sequenza aminoacidica differisce da quella dell'epo in 5 residui aminoacidici (Ala30Asn, His32Thr, Pro87Val, Trp88Asn e Pro90Thr), consentendo il legame di cinque catene glicosidiche addizionali, due delle quali in posizione 30 ed 88. A causa di queste differenze, il NESP ha un peso molecolare maggiore (superiore di circa il 22%), un accresciuto contenuto di acido sialico ed una diversa carica negativa (5).

La variazione di sequenza e di contenuto in acido sialico modificano considerevolmente l'attività biologica del NESP, prolungando l'emivita ed accrescendone quindi gli effetti *in vivo*. Entro 31 dalla somministrazione di NESP è descritto un aumento assoluto dell'ematocrito compreso tra 23 e 34%. Al fine di ottenere risultati analoghi, è necessario ricorrere a dosaggi di rHuEpo superiori di quasi 4 volte (5.0 mcg/Kg *vs* 1.25 mcg/Kg); analogamente, un singolo dosaggio settimanale di NESP produce effetti equivalenti alla classica somministrazione trisettimanale di rHuEpo (5). Il potente effetto eritrostimolante è principalmente imputabile all'emivita più lunga per ridotta *clearance* (i carboidrati aggiuntivi fungono da scudo protettivo, mascherando la molecola). Studi di farmacodinamica hanno infatti evidenziato che il NESP ha un emivita tre volte più lunga rispetto ad rHuEpo (26.3 *vs* 8.5 ore) (5).

Il NESP ha recentemente ricevuto il consenso della Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento delle anemie di origine renale e, entro breve, il suo impiego potrà essere esteso alle anemie neoplastiche (6). La versatilità di somministrazione (singola dose settimanale), il dosaggio moderato (1.0-4.5 mcg/Kg), l'ottima tollerabilità e la limitazione di effetti collaterali devono oggi far considerare il NESP trattamento preferenziale rispetto ad rHuEpo.

Come già descritto, la variazione nella sequenza aminoacidica e nel contenuto carboidratico riflettono proprietà chimico-fisiche sostanzialmente diverse da quelle dell'epo. Ciò si riflette negativamente sulla capacità dei test di laboratorio d'identificare l'illecito sportivo riconducibile ad assunzione impropria di NESP. A causa della maggior efficacia e dei limiti attuali nella determinazione qualitativa e quantitativa della molecola, il NESP si sta purtroppo diffondendo nel mondo dello sport. Vi sono, purtroppo, già alcune segnalazioni in questo senso. Per tutelare la salute degli atleti e la lealtà delle prestazioni atletiche è quindi essenziale promuovere entro breve sviluppo e verifica di tecniche analitiche volte alla sicura identificazione della molecola nei campioni biologici.

Giuseppe Lippi
Istituto di Chimica e Microscopia Clinica,
Università degli Studi di Verona, Verona

Bibliografia

1. Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. Proc Natl Acad Sci USA 1985;82:7580-4.
2. Scott WC. The abuse of erythropoietin to enhance athletic performance. JAMA 1990;264:1660.
3. Lippi G. Il ruolo del laboratorio nell'identificazione degli atleti dediti ad assunzione impropria di eritropoietina. Med Lab 1999;7:310-11.
4. Lasne F, de Ceaurriz J. Recombinant erythropoietin in urine. Nature 2000;405:635.
5. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Br J Cancer 2001;84 Suppl 1:3-10.
6. Glaspy J, Jadeja JS, Justice G, et al. A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy. Br J Cancer 2001; 84 Suppl 1:17-23.

E' meglio prevenire che diagnosticare.

Molti fattori nutrizionali esercitano un ruolo determinante nel favorire o prevenire la carcinogenesi. Evidenze schiaccianti, emerse da ampi studi epidemiologici, indicano che una dieta ricca in frutta e verdura è associata ad un rischio inferiore di cancro. Recentemente, alcune Società ed Organizzazioni Scientifiche, tra le quali il *National Cancer Institute*, l'*American Cancer Society* e l'*American Institute for Cancer Research* hanno fatto propria la viva raccomandazione di implementare la dieta con frutta e verdura, privilegiando alimenti ad alto contenuto di vitamina A e C.

Tra gli ortaggi dotati di maggiore attività antitumorale, il pomodoro occupa un ruolo preminente. Esistono ad oggi 72 studi epidemiologici che abbiano valutato il rapporto tra consumo di pomodoro e cancro: 57 hanno identificato una relazione inversa tra quantità di pomodoro assunta (e concentrazione ematica di licopene) e rischio di cancro; in 35 la suddetta associazione assumeva significatività statistica. La riduzione del rischio relativo legata ad una dieta ad elevato contenuto di pomodori è superiore al 40% in oltre la metà degli studi considerati. Malgrado l'incidenza di quasi tutte le neoplasie appare limitata dal consumo di pomodoro, il beneficio è massimo per neoplasie della prostata, del polmone e dello stomaco. L'effetto favorevole non si limita al consumo di pomodori freschi, ma appare paradossalmente maggiore per derivati anche commerciali dell'ortaggio, quali salse, sughi, concentrati e ketchup.

A dispetto di dati epidemiologici certi, non esistono ancora prove definitive su quali siano, tra i molteplici costituenti del pomodoro, quelli dotati del maggiore potere anticancerogeno. Tra essi vanno menzionati il licopene (potente antiossidante), le vitamine C (solo le arance ne contengono di più) ed A, i folati.

U. Lippi

Pubblicazione recensita:

1. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. Giovannucci E. J Natl Cancer Inst 1999;91:317-31.

[N.d.R.: questo è l'ultimo contributo prodotto per noi dal Professor Ugo Lippi].

ERRATA CORRIGE

Sul numero 2 della Rivista di Medicina di Laboratorio, nella rubrica "Lettera" di pag. 60, nel contributo dal titolo "Percorsi diagnostici: interazione tra laboratorio e clinica nell'azienda ospedaliera di Bolzano" sono stati erroneamente omessi i nomi degli autori: Proff. G. Cosio e M. Floreani del Laboratorio di Biochimica Clinica dell'Azienda Sanitaria di Bolzano, Proff. C. Seebacher e G. Donazzan della Divisione di Pneumologia dell'Azienda Sanitaria di Bolzano, Prof. A. Casadei della Prima Divisione Medica dell'Azienda Sanitaria di Bolzano, Proff. R. Trovato e L. Lucchin del Servizio di Medicina Nutrizionale dell'Azienda Sanitaria di Bolzano e Prof. F. Girardi della Direzione Sanitaria dell'Azienda Sanitaria di Bolzano. Ce ne scusiamo con gli interessati e con i lettori.