



**Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Verona**

Corso elettivo

“Farmaci, integratori e doping”

Lezioni 5 e 6: Le sostanze dopanti -2-

Docenti:

C. Chiamulera, G. Fumagalli, R. Leone

Eritropoietina (EPO)

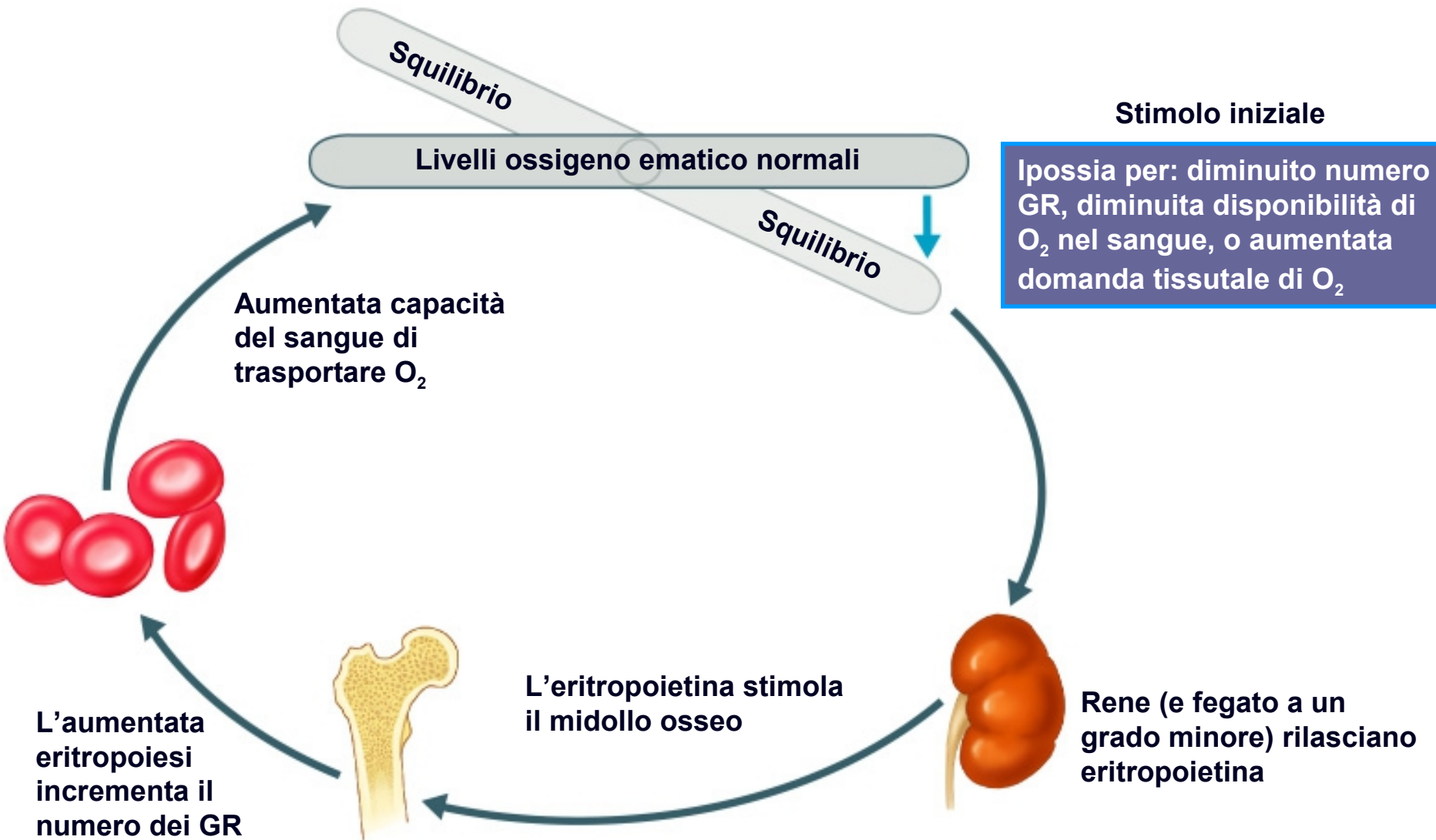


- Come è noto i globuli rossi (GR) trasportano l'ossigeno ai tessuti e negli sport di resistenza, ad esempio ciclismo, sci di fondo, ecc., le richieste di ossigeno sono molto elevate
- Da tempo, pertanto, sono state indagate strategie per aumentare la produzione dei GR in modo da migliorare la performance sportiva
- La più recente strategia è basata sul ruolo dell'eritropoietina nello stimolare il midollo osseo a produrre globuli rossi (GR)
- Come doping si usa la EPO ricombinante umana (rHuEPO) e sostanze affini (es. **darbepoietina**)
- L'EPO ha una vita relativamente breve nell'organismo mentre il suo effetto stimolante può durare fino a due settimane

Storia dell'eritropoietina

- 1905 Carnot e Deflandre ipotizzarono che un fattore umorale, che chiamarono emopoietina, regolava la produzione di globuli rossi
- 1936 Hjort dimostrò e confermò l'esistenza di questo fattore
- 1950 Reissmann dimostrò che l'espressione genica del fattore era regolata dalla pressione d'ossigeno
- 1977 Miyake riuscì a purificare l'eritropoietina umana
- 1985 Lin e Jacobs clonarono il gene dell'eritropoietina e svilupparono una linea cellulare transfettata (cellule CHO) capace di produrre eritropoietina ricombinante umana
- 1989 clonazione del recettore dell'EPO
- 2000 sintesi della darbepoietina

Eritropoiesi



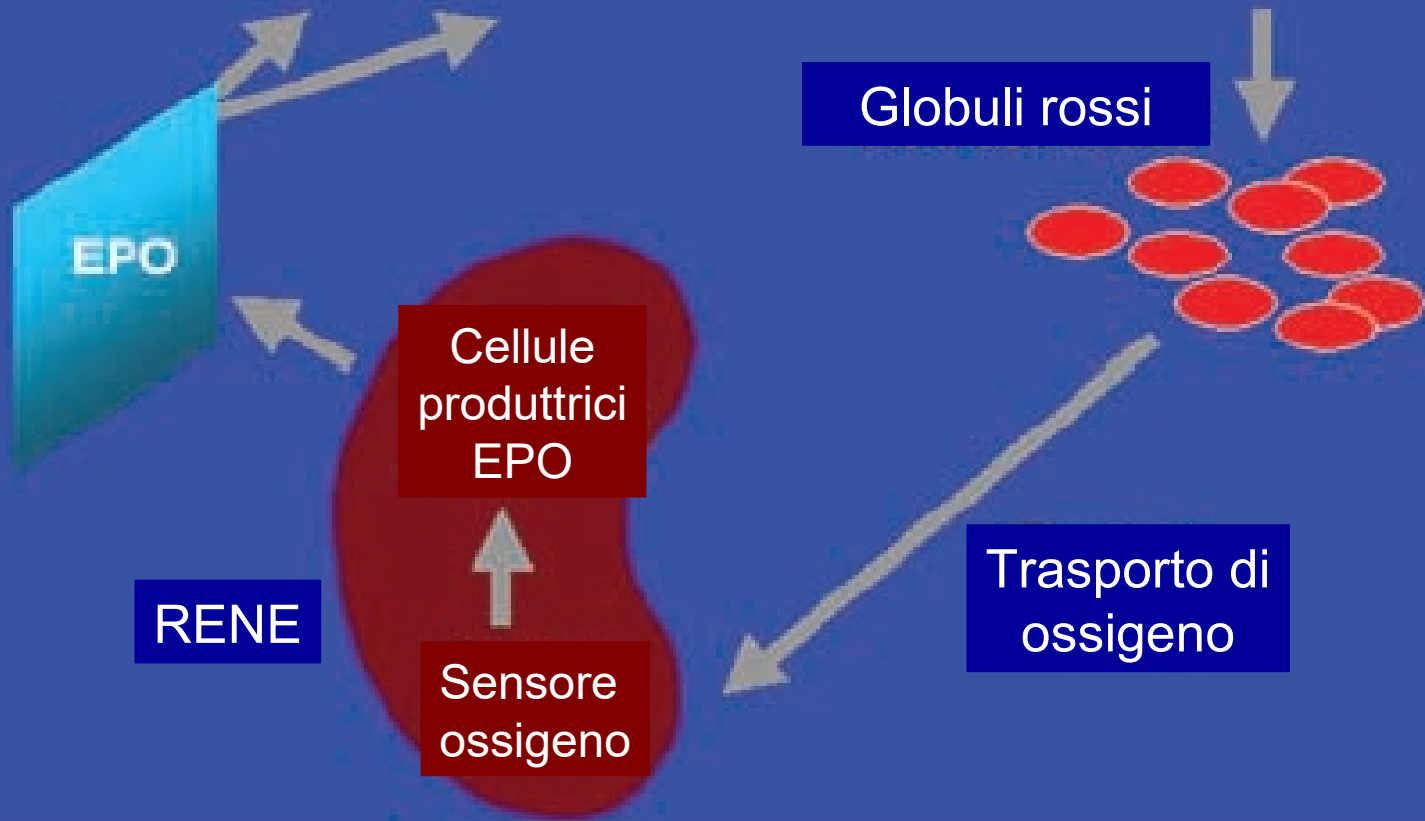
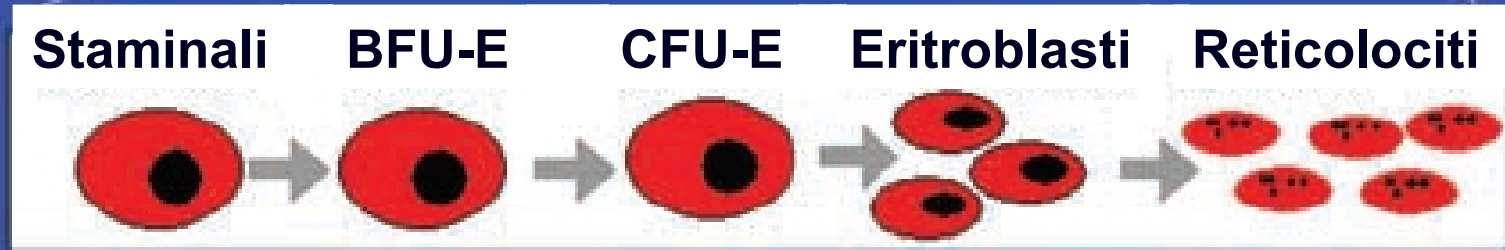
Eritropoiesi ed ipossia

- L'eritropoiesi è controllata da un sistema a feedback molto sensibile, in cui un sensore a livello del rene percepisce le alterazioni nell'apporto di ossigeno
- Il meccanismo si basa sulla presenza di un fattore di trascrizione (Hypoxia-inducible factor, HIF-1) eterodimerico (HIF-1 α e HIF-1 β) che aumenta l'espressione del gene dell'eritropoietina
- HIF-1 α è instabile in presenza di ossigeno e viene rapidamente degradato dalla prolil-idrossilasi con il contributo della proteina di von Hippel-Lindau
- Durante ipossia la prolil-idrossilasi è inattiva di conseguenza HIF-1 α si accumula attivando l'espressione dell'eritropoietina che stimola la rapida espansione dei progenitori eritroidi

Eritropoietina umana

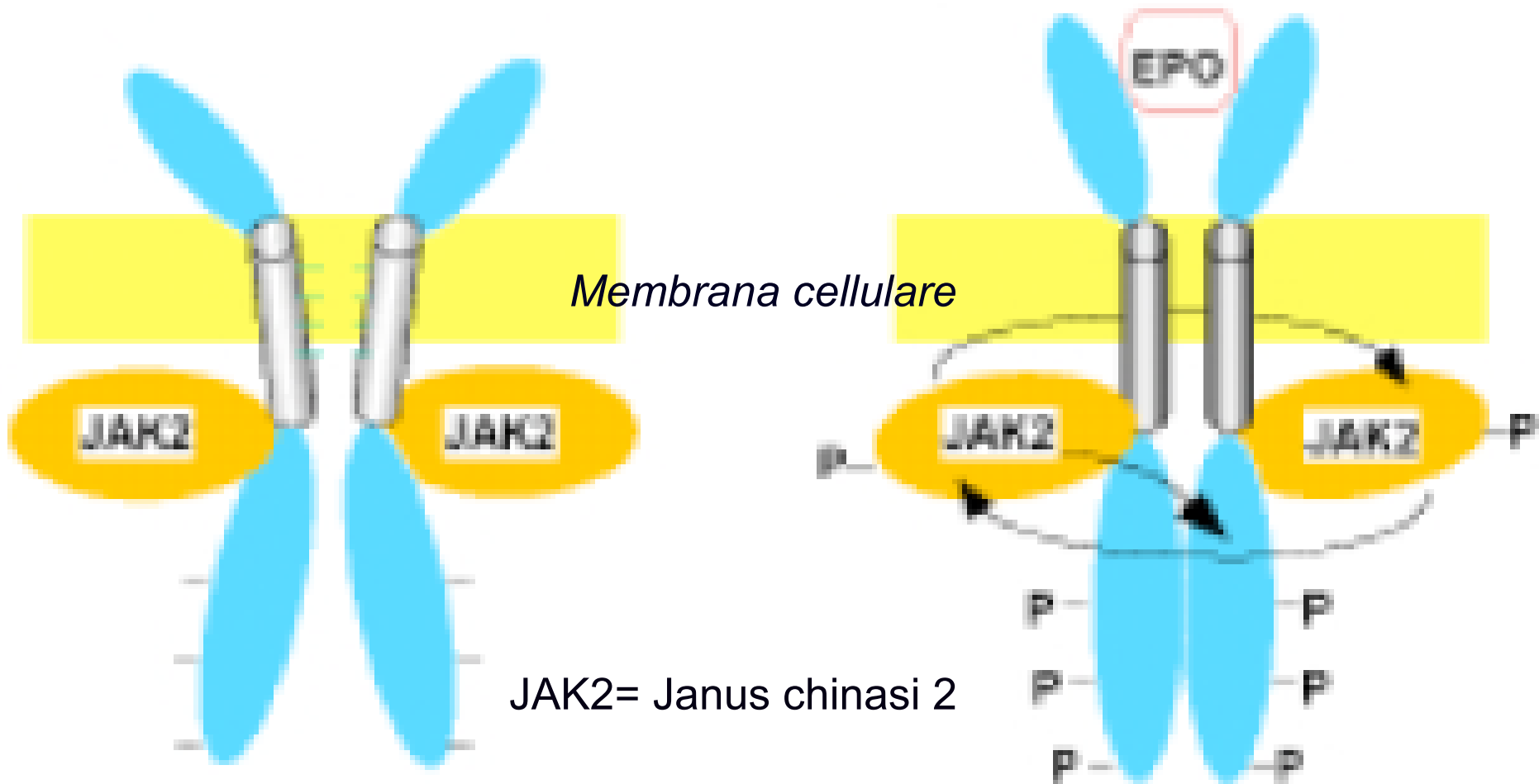
- L'eritropoietina è una proteina composta da 193 aminoacidi (ma i primi 27 sono scissi durante la secrezione)
- Viene prodotta principalmente dalle cellule interstiziali peritubulari del rene, sotto il controllo di un gene situato sul cromosoma 7
- Dopo la secrezione l'eritropoietina, a livello del tessuto emopoietico (midollo osseo), si lega ad un recettore (EPO-R) localizzato sulla superficie dei progenitori eritroidi e viene internalizzata
- In presenza di anemia o ipossiemia la sintesi di EPO cresce rapidamente di più di 100 volte e conseguentemente aumenta la sopravvivenza, proliferazione e maturazione delle cellule progenitrici midollari anche attraverso l'inibizione dell'apoptosi (morte cellulare programmata)

Midollo osseo



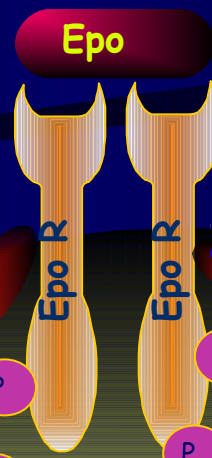
BFU-E = unità formanti aggregati-eritrociti; CFU-E = unità formanti colonie-eritrociti

Recettore dell'eritropoietina (EPO-R)

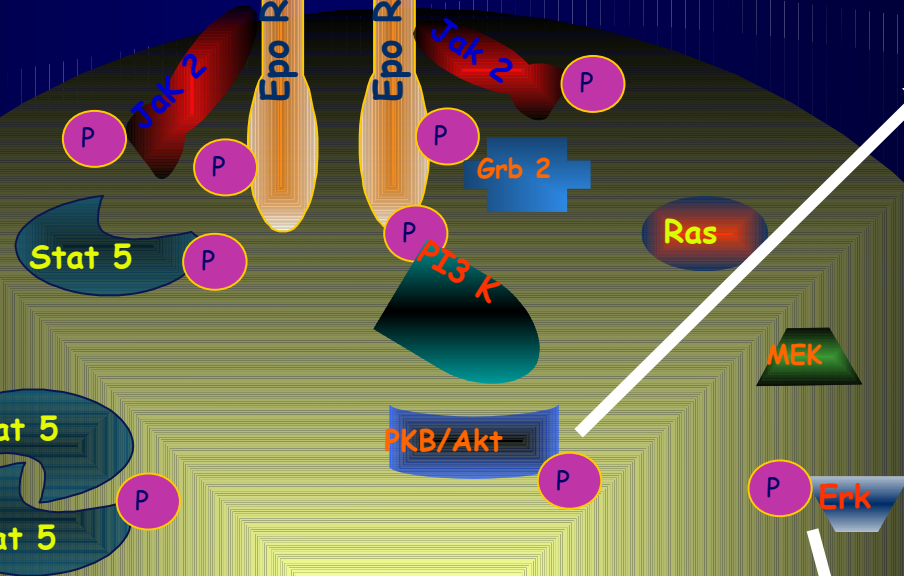


La modificazione conformazionale determinata dal legame dell'EPO con il recettore attiva JAK2 che si auto-fosforilizza e che insieme ad altre proteine attivate determina gli effetti biologici dell'EPO

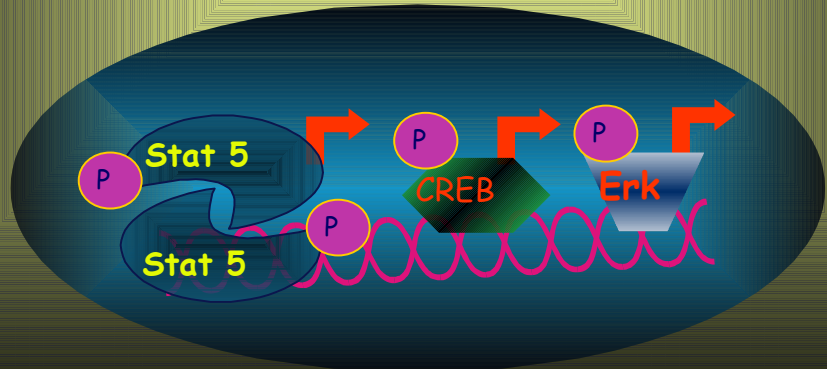
Segnali intracellulari attivati dall'EPO



Sopravvivenza cellulare



Proliferazione



Differenziamento

Eritropoietina umana

- I livelli normali di EPO nel sangue sono circa 2-25 mU/ml, ma possono aumentare di 100-1000 volte come risposta all'ipossia
- Il meccanismo a sensore d'ossigeno porta ad interrompere la produzione di EPO quando il numero dei GR e/o la fornitura di ossigeno ai tessuti ritorna all'equilibrio
- Il meccanismo a feedback assicura una produzione adeguata di GR per prevenire l'anemia e l'ipossia tissutale, ma non troppo elevata da portare a policitemia con eccessiva viscosità del sangue e conseguenti rischi cardiovascolari
- La sovrapproduzione di EPO che porta a policitemia (secondaria da distinguere dalla policitemia vera o primaria: disordine mieloproliferativo dove proliferano cloni, indipendenti dall'EPO, di cellule progenitrici con incremento sia di GR che di granulociti e piastrine) può derivare da patologie cardiache o respiratorie, dall'altitudine, da ostruzioni del flusso sanguigno al sito di produzione dell'EPO, da tumori produttori EPO
- Nella policitemia secondaria i livelli di EPO sono in genere elevati, ma possono anche essere nella norma per aumento del suo turnover

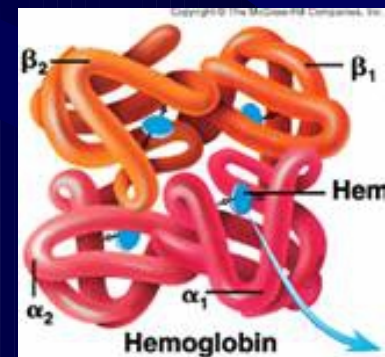
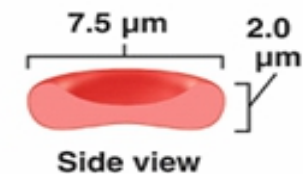
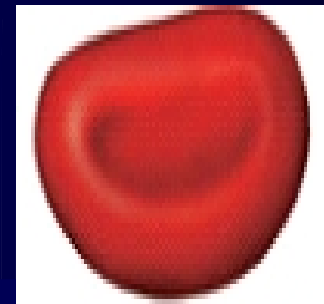
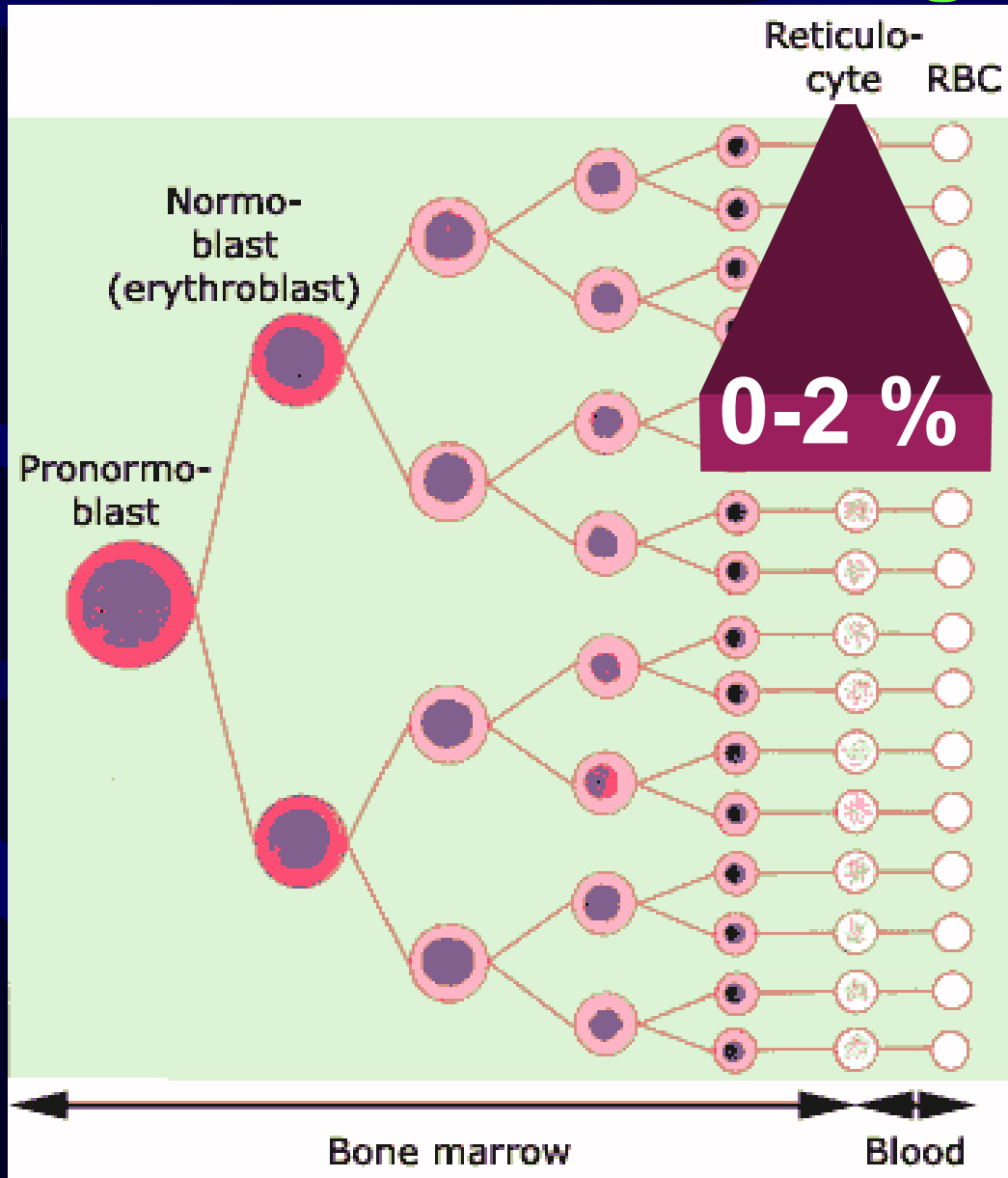
Eritropoietina umana

- E' noto che le differenze genetiche esistenti tra gli atleti possono essere un elemento alla base delle diverse capacità di prestazione
- Tra le possibili differenze genetiche alcune possono riguardare l'eritropoiesi in generale e specificatamente l'eritropoietina
- Un esempio è la storia del fondista finlandese Eero Mäntyranta, doppia medaglia d'oro alle Olimpiadi del 1964 ad Innsbruck
- Era nato con una mutazione genica dell'Epo (espressa a livello recettoriale) che aumentava del 25-50% la sua capacità di trasporto di O₂ con i GR
- Tale condizione para-fisiologica potrebbe essere riprodotta attraverso manipolazione genica

EERO MÄNTYRANTA
Naturally Rich Blood



Formazione dei globuli rossi



Maschi <17 g/dl

Femine <16 g/dl

Eritropoietina umana

- Il numero dei recettori per l'EPO varia nelle diverse cellule della linea eritrocitaria. Il massimo si ha nelle CFU-E, il numero diminuisce con il progredire del differenziamento e della maturazione delle cellule eritrocitarie. Gli eritrociti maturi sono privi di recettori per l'EPO
- Recettori per l'EPO sono stati individuati anche sui miociti, sulle cellule endoteliali, nel SNC, ovaio e testicoli
- L'EPO, pertanto, si pensa abbia un ruolo fisiologico nello sviluppo del cuore e del cervello
- L'EPO protegge i tessuti cardiaci e nervosi dall'infiammazione e dal danno ischemico: sia attraverso la stimolazione diretta delle cellule nervose e cardiache che indirettamente mobilizzando cellule progenitrici endoteliali promuovendo, così, la neo-vascularizzazione

**CELLS EXPRESSING EPO AND EPOR IN THE CENTRAL
NERVOUS SYSTEM**

**UNDIFFERENTIATED NEUROEPITHELIAL
CELLS**

astrocytes

neurons

**cajal retzius cells
choroid plexus cells**

**Neurodevelopment Neuroprotection
Neurotransmission**

**EPO e
SNC**

Eritropoietine esogene

Eritropoietina ricombinante umana (epoietina, rHuEPO)

- Presenta solo lievi differenze (a livello delle catene di carboidrati) rispetto all'EPO fisiologica, che tuttavia si riflettono sul comportamento chimico e fisico della molecola, ad esempio vi sono differenze nella carica elettrica
- Ai fini ergogenici la rHuEPO viene utilizzata con somministrazioni iniettabili ogni 2-3 gg, per 3-4 settimane, associata a preparati di Ferro. Infatti, In condizioni di stimolazione da eritropoietina, diventa necessario fare sintetizzare l'emoglobina negli atleti ad un ritmo molto più elevato che di norma e ciò necessita di un adeguato rifornimento di ferro per mantenere l'efficienza eritropoietica. Emivita e.v. 8,5 ore
- Raggiunta la fase di mantenimento l'assunzione può avvenire a dosi più basse, di più difficile individuazione ai controlli antidoping

Darbepoietina

- Più stabile dell'EPO, con emivita più prolungata (e.v. 25,3 ore) e maggiore efficacia; è più facilmente identificabile per caratteristiche strutturali diverse dal prodotto umano endogeno e per la minore clearance

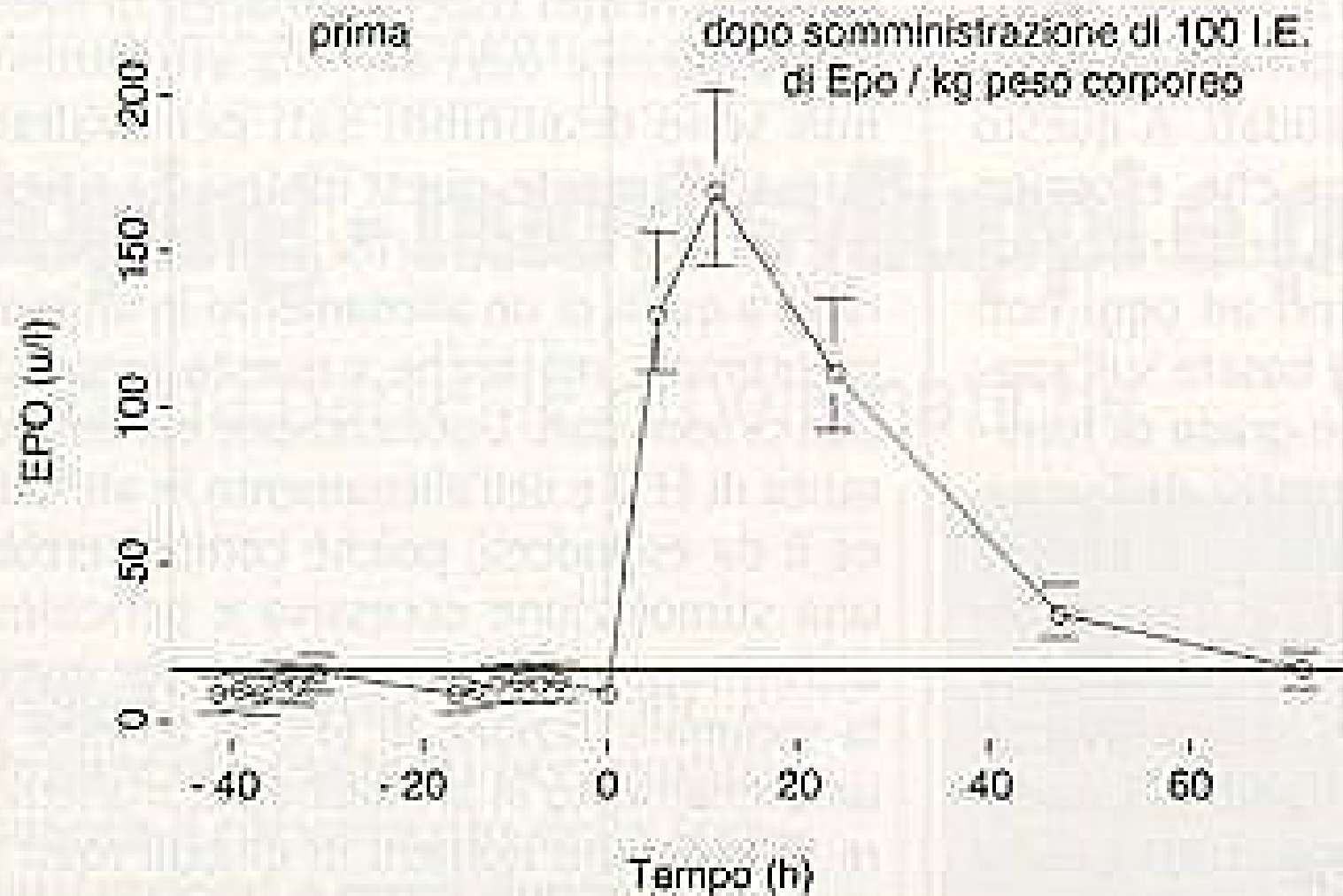


Figura 1 - Concentrazioni dell'EPO: concentrazione dell'eritropoietina nel siero ematico di un soggetto di sesso femminile, dopo somministrazione sottocutanea di 100 I. E. di EPO per kg di peso corporeo (da Breidbanch, Schänzer 1998).

Usi terapeutici dell'eritropoietina

(epoetina: Eprex[®], Globuren[®], Neorecormon[®];
darbepoetina: Aranesp[®], Nespo[®])

- Anemia in corso di insufficienza renale cronica
- Anemia da zidovudina (anti-HIV)
- Anemia "refrattaria"
- Anemia post-chemioterapia antitumorale
- Carenze patologiche di EPO
- Mieloma
- Sindromi mielodisplasiche

La ricerca sull' eritropoietina in rapido e continuo sviluppo



Prodotti che mimano l'attività dell'EPO

- Piccoli peptidi o composti non peptidici che possono legarsi, attivandoli, ai recettori dell'EPO (Science 1996; 273:458. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:12156)

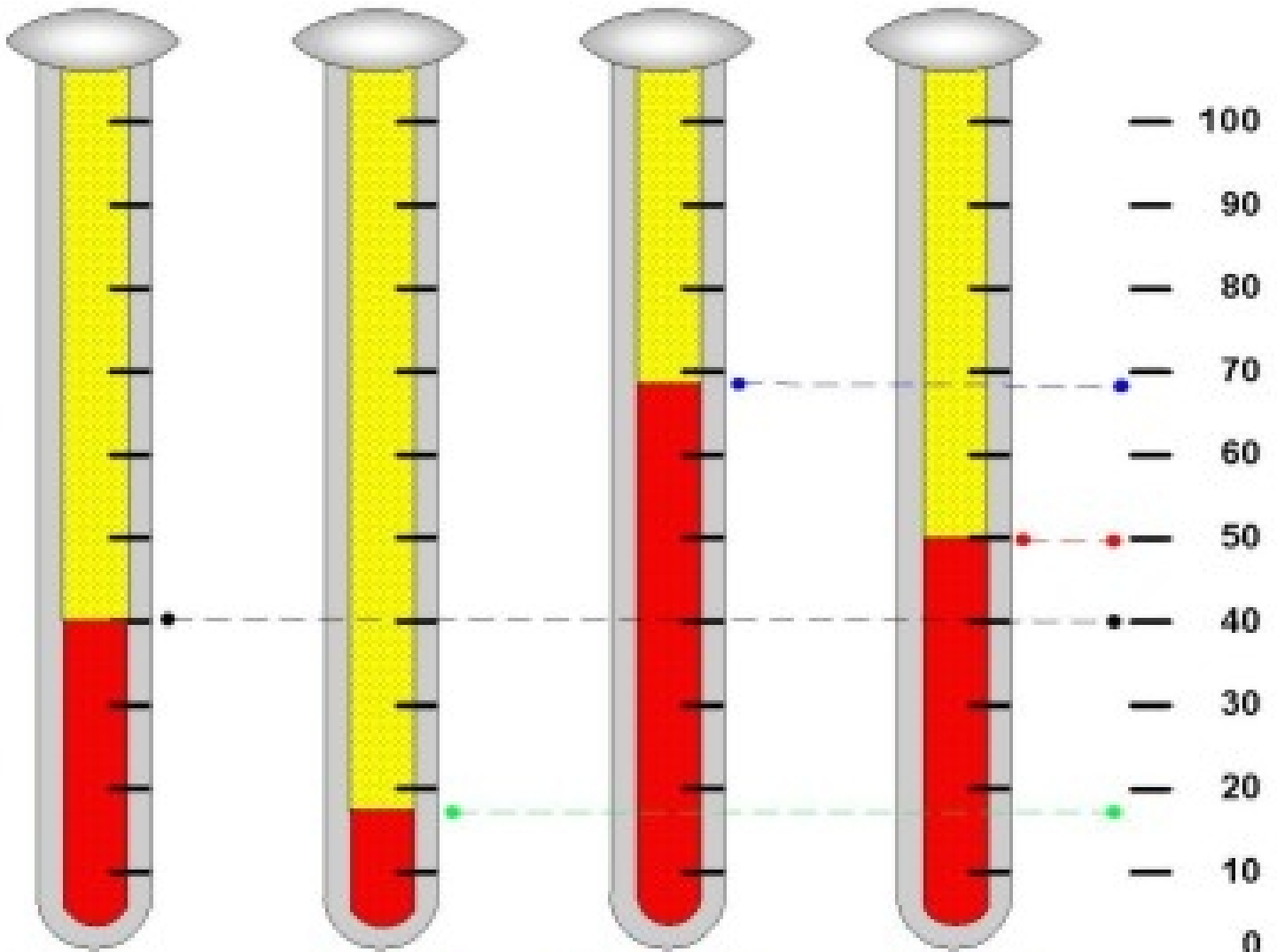
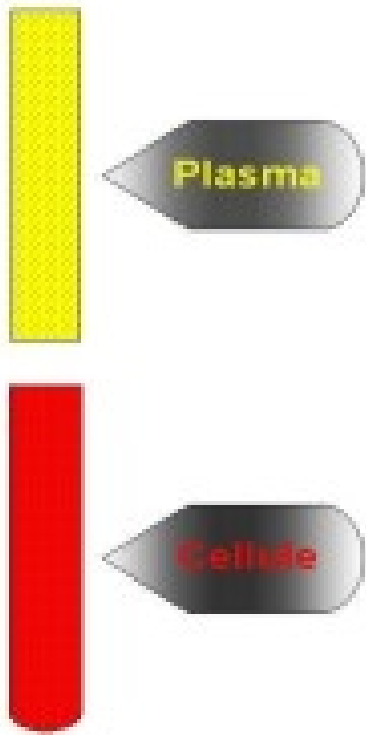
- Recentemente, ad esempio, in esperimenti in vitro, è stato dimostrato che l'emolinfa del baco da seta inibisce l'apoptosi di cellule che producono EPO incrementando la produzione dell'EPO di 5 volte (Biotechnol Bioeng 2005; 91:793)



I problemi dei test per l'EPO

- **Misure indirette** per l'EPO
 - Misura della densità dei GR (ematocrito espresso in percentuale), dei livelli di emoglobina, conta dei reticolociti
 - Nel ciclismo misurazioni dell'ematocrito superiori al 50% portano alla sospensione. Valori superiori al 50% vengono ritenuti sospetti dal CIO
 - La Federazione Internazionale di Sci ha imposto un limite di emoglobina di 18,5 g/dL nell'uomo e di 16,5 g/dL nella donna, se riscontrati prima di una gara l'atleta non può partecipare per preservare la sua salute
 - Bisogna sottolineare che i valori di ematocrito ed emoglobina possono variare da atleta ad atleta e in risposta allo stesso esercizio. L'ideale è avere il profilo ematologico nel tempo di ciascun atleta

Ematocrito



Normale

Anemia

Policitemia

Plethora

I problemi dei test per l'EPO

- Le indagini per individuare l'uso di EPO si sono estese a diversi sport ed ovviamente alle Olimpiadi
 - Marco Pantani fu squalificato dal Giro d'Italia per un valore di ematocrito del 52 %
 - Nel 2003 il mezzofondista keniano Bernard Lagat (secondo miglior tempo di sempre nei 1500 m) è risultato positivo (ricerca di rHuEPO nelle urine) per assunzione di EPO prima dei Campionati del Mondo di atletica leggera di Parigi (a cui non ha potuto partecipare) le successive contro-analisi lo hanno però scagionato. Questo caso ha dimostrato la necessità di ricercare test più attendibili.



All rights reserved. ©IAAF

Recentemente è stato messo a punto (con buoni risultati) un nuovo metodo isoelettrico, diretto, per distinguere l'EPO esogena dall'endogena nei campioni di urine, sviluppato nel laboratorio francese di Chatenay-Malabry (Nature 2000; 405:635; Anal Biochem 2002; 311:119; Clin Chem 2003; 49:901). Si è riusciti ad individuare EPO esogena anche dopo 3 giorni dall'assunzione

Reazioni avverse da eritropoietina esogena

- Ipertensione arteriosa (Incidenza 1-30%. Il meccanismo non è del tutto chiarito, l'EPO ha un'azione vasocostrittrice inoltre l'esposizione cronica provoca resistenza all'azione vasodilatatrice dell'ossido nitrico. Infine, l'EPO promuove la crescita delle cellule muscolari lisce dei vasi con rimodellamento vascolare e ipertrofia che può contribuire al mantenimento dell'ipertensione [Am J Kidney Dis 1999; 33:821-8])
- **Dolore osseo (non grave, transitorio, incidenza elevata = 40%)**
- Convulsioni (per rapido incremento viscosità del sangue e perdita vasodilatazione ipossica con conseguente aumento resistenze vascolari)
- **Cefalea**
- Fenomeni tromboembolici (EP, IMA, ictus), tutti legati all'iperviscosità ematica
- **Anemia post-trattamento per diminuita produzione EPO endogena**
- Aplasia pura della serie rossa (formazione anticorpi anti-EPO?)
- **Disordini mieloproliferativi (studi su animali, trattamenti a lungo termine?)**

Danni da eritropoietina come doping

- I dati sulle reazioni avverse dell'eritropoietina elencate in precedenza derivano quasi esclusivamente dai trattamenti terapeutici su pazienti con patologie sottostanti
- **Non ci sono studi sul danno dell'eritropoietina usata come doping su atleti sani**
- Uno studio su atleti a cui fu data EPO per 6 settimane ha evidenziato un significativo incremento della pressione sistolica in risposta ad esercizio sub-massimale
- **Il numero di morti tra ciclisti belgi e olandesi tra il 1987 e il 1990 è stato messo in relazione all'uso di EPO** (*Gambrell e Lombardo. Drugs and doping: blood doping and recombinant human erythropoietin. In: Mellion, M.B. (ed.): Sports medicine secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1994, pp. 130-3*)
- Non è sbagliato pensare che le reazioni avverse evidenziate nei pazienti possano verificarsi anche negli atleti sani anche se con un'incidenza inferiore

Correlazione emoglobina - potenza

| Hb | Htc | MCV | Watt |
|------|------|------|-------|
| 12.8 | 38.4 | 93.7 | 416.0 |
| 13.0 | 39.0 | 93.7 | 422.5 |
| 14.0 | 42.0 | 93.7 | 455.0 |
| 15.0 | 45.0 | 93.7 | 487.5 |
| 16.2 | 48.6 | 93.7 | 526.5 |
| 17.0 | 51.1 | 93.7 | 552.5 |
| 17.8 | 53.5 | 93.7 | 578.5 |
| 18.2 | 54.7 | 93.7 | 591.5 |

(Gentilmente fornita da E. Capodacqua, giornalista Repubblica)

Simulazione teorica (ma non troppo)

| Hb gr/dL | Tempo | Distacco | Km/h |
|----------|------------|----------|--------|
| 12.8 | 1h 14'20'' | 0.0.00 | 40.522 |
| 13.0 | 1h 13'38'' | - 42'' | 40.742 |
| 14.0 | 1h 11'43'' | - 1'55'' | 41.831 |
| 15.0 | 1h 10'00'' | - 3'38'' | 42.857 |
| 16.2 | 1h 08'07'' | - 5'31'' | 44.042 |
| 17.0 | 1h 07'00'' | - 6'38'' | 44.776 |
| 17.8 | 1h 05'55'' | - 7'43'' | 45.512 |
| 18.2 | 1h 05'24'' | - 8'14'' | 45.872 |

(Gentilmente fornita da E. Capodacqua, giornalista Repubblica)

L'EPO e gli sbalzi nel sangue : un esempio concreto nello sci di fondo

- Valori di Htc di un atleta di spicco dello sci di fondo, stagioni '93-'95

(Dati processo di Ferrara)

| Data | Htc | Manifestazione |
|----------|------|----------------|
| 18/01/93 | 38,7 | non trattato |
| 27/10/93 | 43,5 | |
| 08/01/94 | 51,3 | |
| 28/02/94 | 54,2 | Lillehammer |
| 06/10/94 | 41,2 | |
| 20/02/95 | 52,8 | Mondiali |

(Gentilmente fornita da E. Capodacqua, giornalista Repubblica)

Nel ciclismo lo stesso su e giù

- Valori di Htc di un atleta di spicco del ciclismo durante le stagioni 1994 e 1995

(Dati processo di Ferrara)

| Data | Htc | Manifestazione |
|----------|------|-------------------|
| 16/03/94 | 40,7 | inizio stagione |
| 23/05/94 | 54,5 | Tappa Loreto Giro |
| 13/06/94 | 58,0 | Fine Giro |
| 18/03/95 | 45,0 | inizio stagione |
| 30/06/95 | 56,0 | prima del Tour |

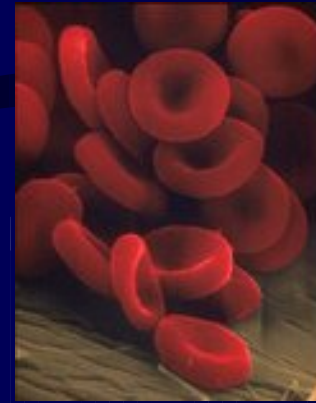
(Gentilmente fornita da E. Capodacqua, giornalista Repubblica)

Il processo di Ferrara: l'altalena di Htc e Hb

| | Hb | | | Htc | | |
|--------------|------|------|--------|------|------|--------|
| | Min | Max | Diff % | Min | Max | Diff.% |
| M.Albarello | 14,5 | 18,6 | 28,3 | 44,0 | 57,5 | 30,7 |
| G.Bontempi | 13,9 | 20,1 | 44,7 | 40,1 | 62,0 | 54,6 |
| G.Bugno | 15,2 | 17,6 | 15,8 | 44,7 | 51,8 | 15,9 |
| C.Chiappucci | 12,0 | 19,8 | 65,0 | 35,7 | 60,7 | 70,0 |
| M.De Zolt | 14,3 | 17,6 | 23,1 | 40,6 | 54,2 | 33,5 |
| M.Pantani | 13,7 | 18,6 | 35,8 | 40,7 | 57,4 | 41,0 |
| M. Di Centa | 13,0 | 18,0 | 38,5 | 41,2 | 55,5 | 34,7 |
| M.Fondriest | 13,7 | 18,0 | 31,4 | 40,8 | 53,9 | 32,1 |

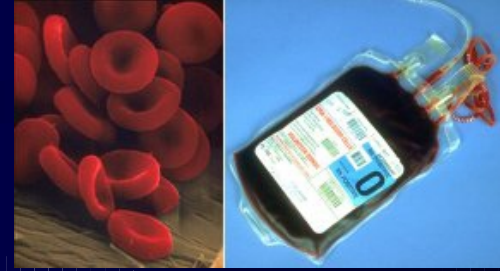
(Gentilmente fornita da E. Capodacqua, giornalista Repubblica)

Doping ematico



- Prima dell'EPO si utilizzava la tecnica delle trasfusioni di sangue per incrementare il numero di globuli rossi
- L'EPO ha rimpiazzato le trasfusioni in quanto determina un maggiore aumento di GR. Negli ultimi tempi, tuttavia, ci sono segnali di un ritorno alle autotrasfusioni in quanto non individuabili nei test
- Effetti simili a quelli dell'EPO e del doping ematico si possono ottenere anche con gli allenamenti in altura e con le tende ipo-ossigenate

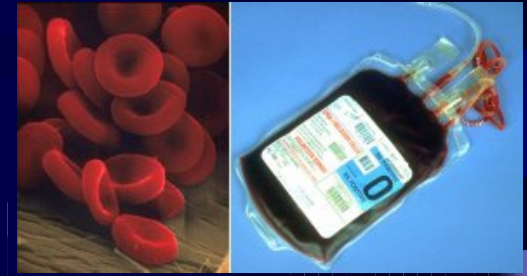
Doping ematico



- In Italia, questa tecnica nasce a Ferrara nella prima metà degli anni 80 (1984: F. Moser record dell'ora) con l'autoemotrasfusione

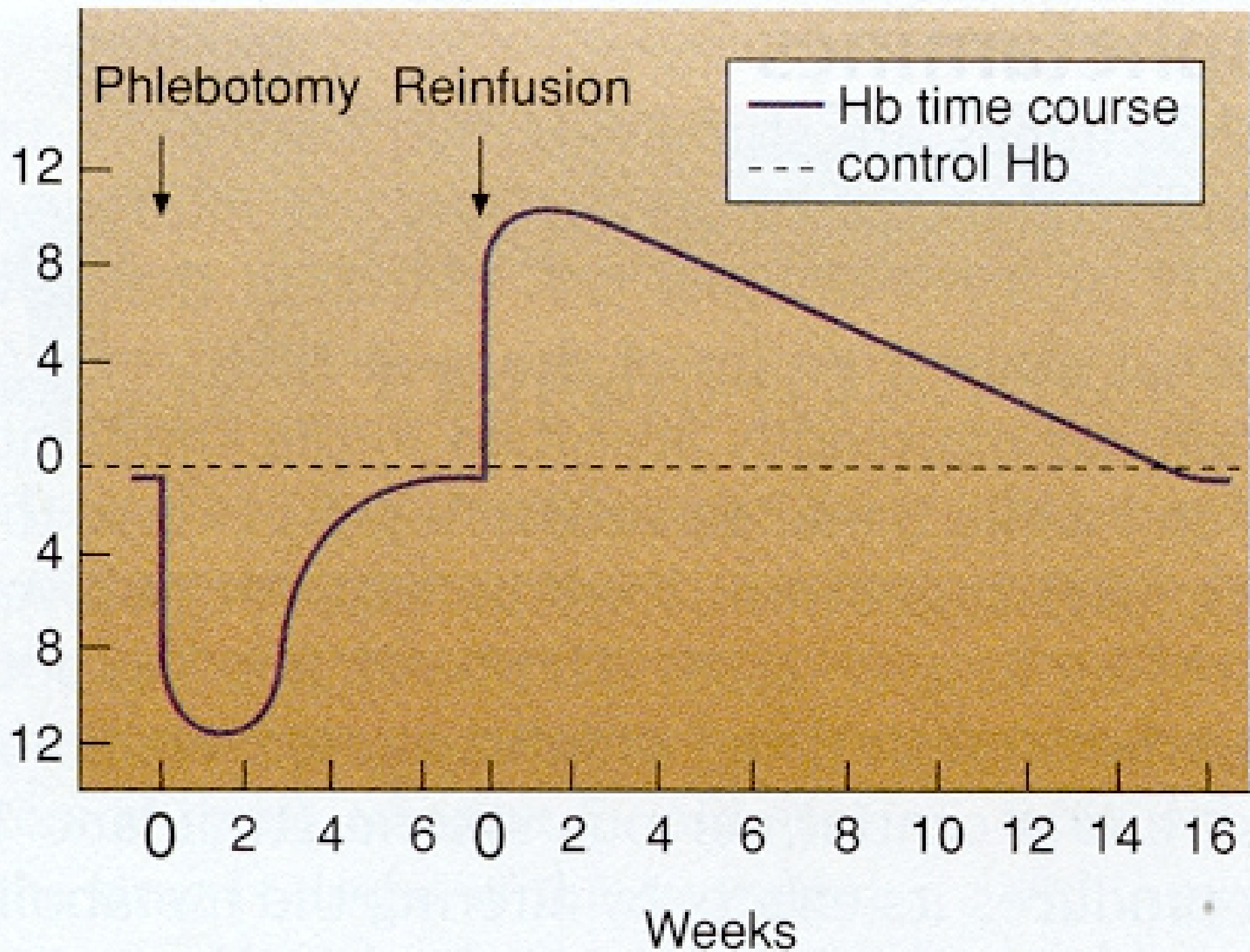


Doping ematico



- Due possibilità:
 - **Doping ematico omologo** (sangue proveniente da un'altra persona)
 - Sangue e sostituti plasmatici utilizzati in medicina
 - "Donor Doping" (generalmente compagni di squadra)
 - **Doping ematico autologo** (autotrasfusione)
 - Estrazione di es. 900 ml sangue - 5 sett. prima della gara
 - Infusione del sangue centrifugato (cellule impaccate) 1 o 2 giorni prima della gara

Con le trasfusioni si può incrementare la massa eritrocitaria del 20%

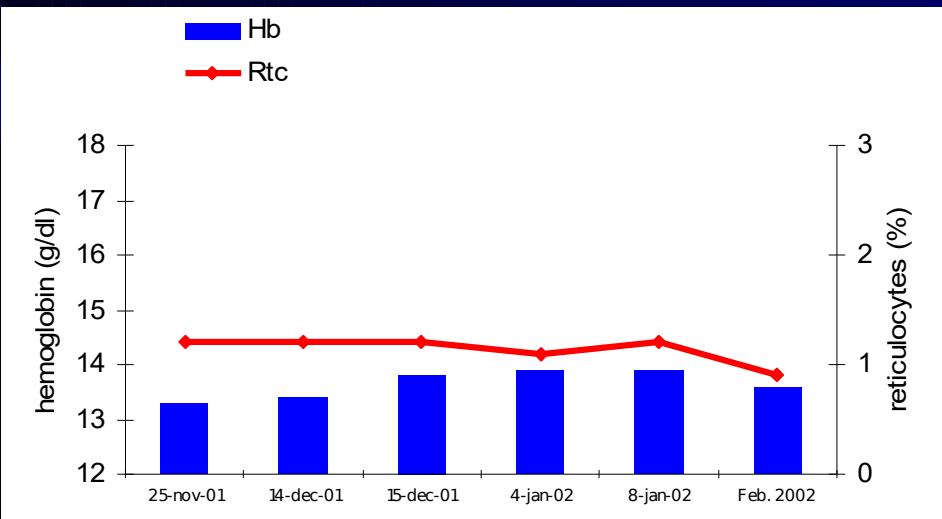


Vantaggi e svantaggi del doping ematico autologo

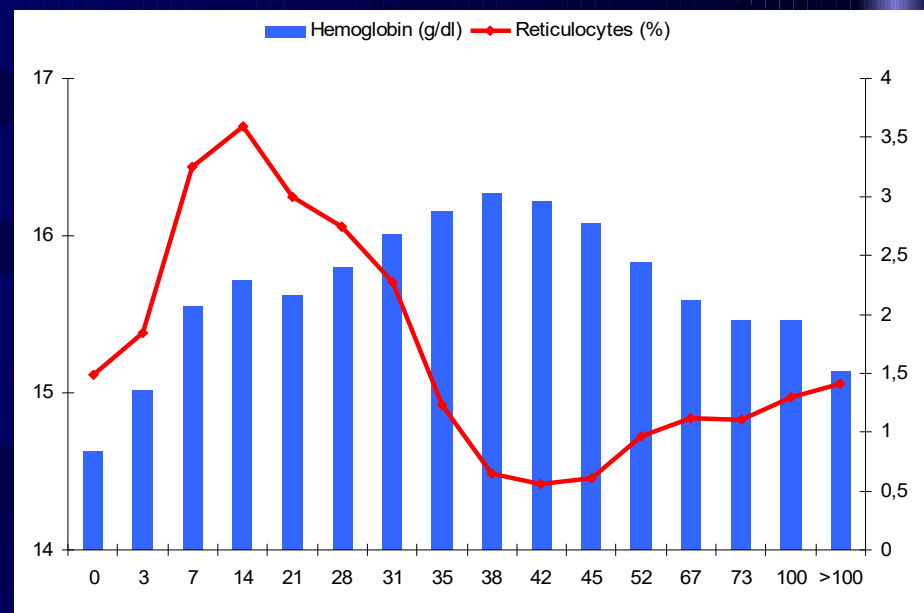
- Vantaggi
 - **“Nessun metodo di detenzione”**
 - Evitare patologie tipo AIDS ed epatiti
 - Evitare reazioni da sangue non compatibile
- Svantaggi
 - Diminuita performance durante l'allenamento dopo l'estrazione del sangue

Vantaggi e svantaggi del doping ematico omologo

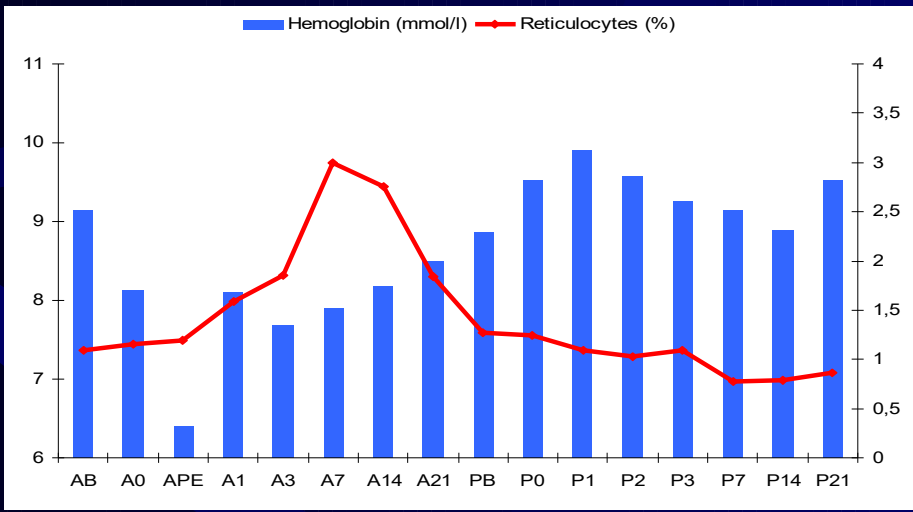
- Vantaggi
 - Nessuna diminuzione della performance
- Svantaggi
 - **Possibilità di essere individuati!!!**
(individuazione degli antigeni minori dei GR del donatore)
 - Contrarre malattie dal donatore
 - Reazioni da trasfusione



Atleta "pulito"



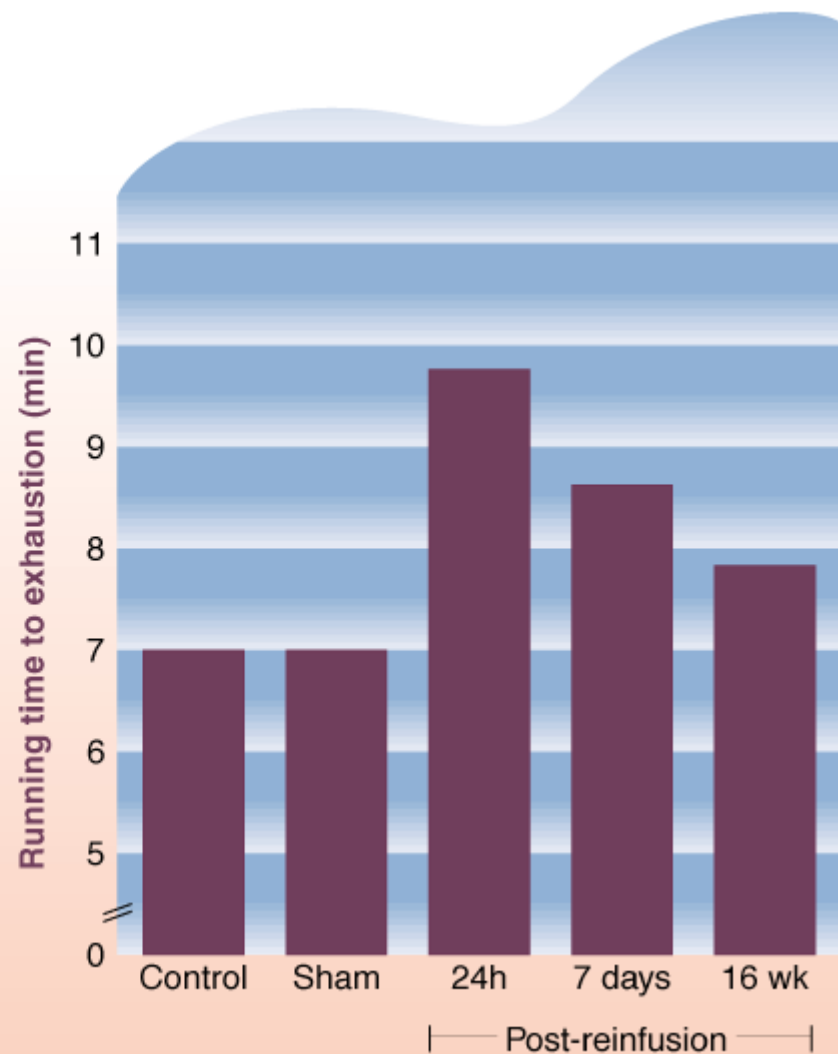
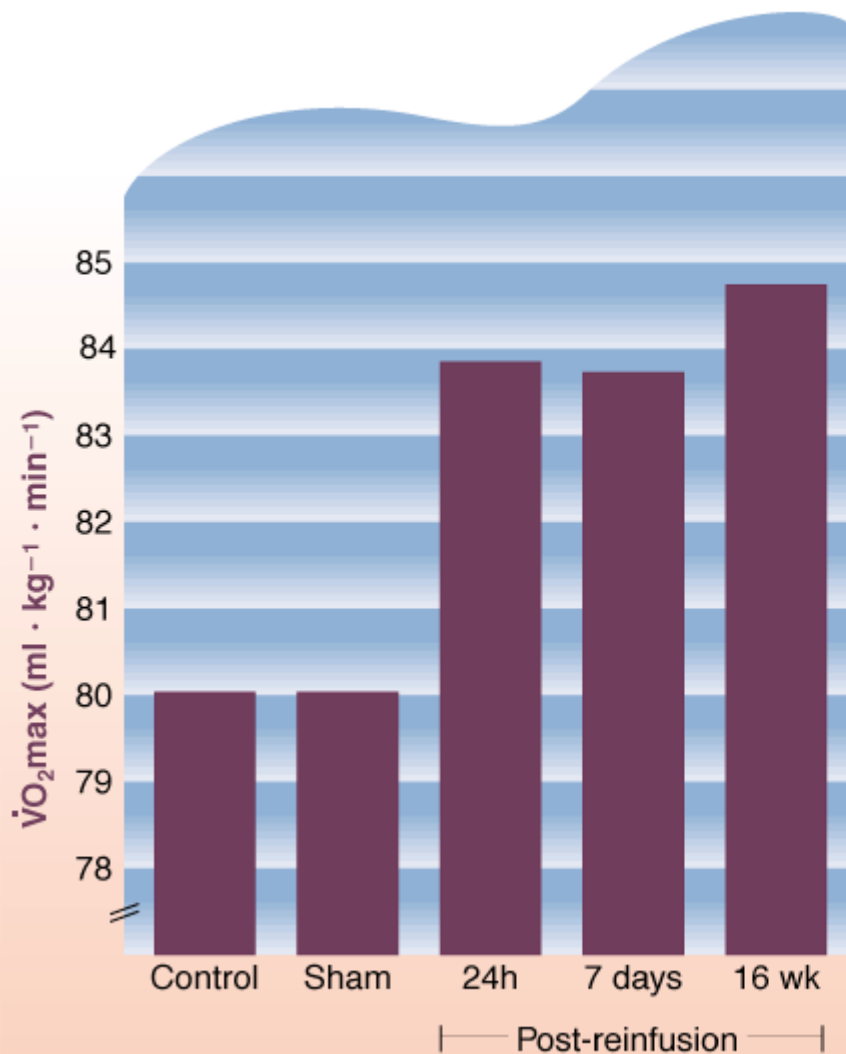
Soggetti trattati con Aranesp®
C. Lundby & R. Damsgaard. Scand J Med Sci Sports 2005



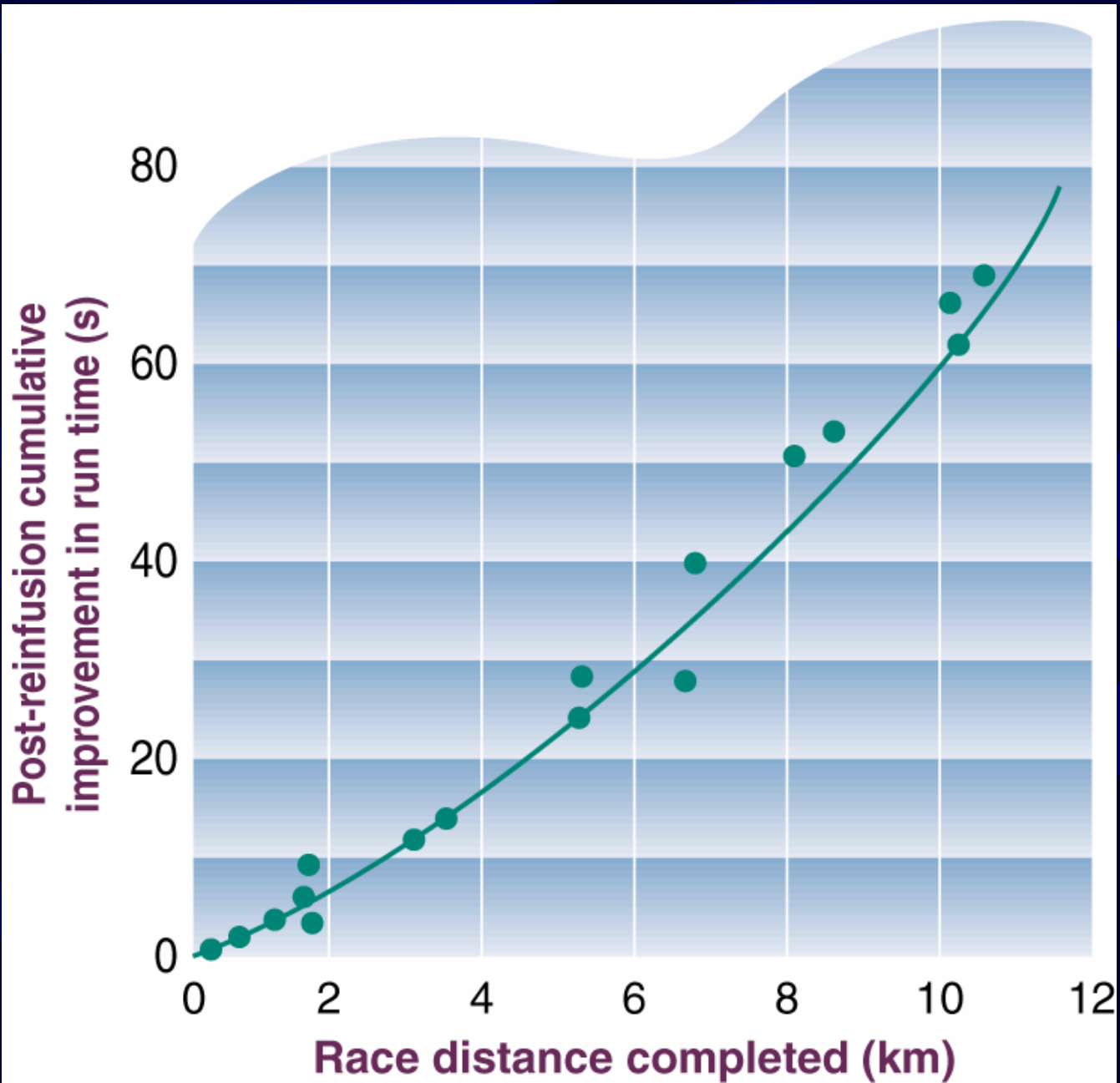
Doping ematico autologo (~ 1L)

SP Mortensen, et al.. J Physiol. 1st revision

Effetti del doping ematico su $\dot{V}O_{2\max}$ e fatica



Performance dopo doping ematico



Altre tecniche per aumentare la disponibilità di O₂ nel sangue

I trasportatori di ossigeno come i **perfluorocarburi** (PFC), particelle inerti in forma di emulsioni, possono aumentare la concentrazione o la disponibilità di ossigeno arterioso per i muscoli, senza aumentare la concentrazione di emoglobina e/o il numero dei globuli rossi circolanti. I PFC sono capaci di aumentare la concentrazione di ossigeno disciolto come gas (senza quindi utilizzare l'emoglobina dell'organismo) con effetto praticamente immediato dopo la somministrazione e con successiva rapida eliminazione per via respiratoria. Le controindicazioni e i rischi non sono del tutto conosciuti. Tuttavia sono state registrate le seguenti reazioni avverse:

Incremento temperatura corporea (oltre 40°C)

Diarrea

Tossicità renale, epatica e polmonare

Infezioni ematologiche batteriche con prodotti contaminati

Tromboembolia

Altre tecniche per aumentare la disponibilità di O₂ nel sangue

Le **emoglobine di varia origine** (umana, bovina, prodotta attraverso tecniche di ingegneria genetica) variamente modificate per renderle più stabili e meno tossiche possono essere conservate, a differenza del sangue, per un lungo periodo. Queste emoglobine di sintesi non sono rintracciabili nelle urine, ma sono identificabili esclusivamente nel sangue, purché il prelievo del campione venga effettuato praticamente a ridosso della gara (poche ore prima o poche ore dopo). Si tratta infatti di sostanze che vengono rapidamente eliminate dal circolo sanguigno entro 12-24 ore al massimo.

Un test per individuare l'uso dei trasportatori di O₂ (HBOC)

Detection of Hemoglobin-Based Oxygen Carriers in Human Serum for Doping Analysis: Screening by Electrophoresis

Lasna F. et al. Clinical Chemistry 2004; 50:410-5

Usando un metodo elettroforetico gli Autori del lavoro sono riusciti ad individuare i seguenti prodotti HBOC in campioni di sangue:

- ✓ Hemopure (Hb bovina glutaraldeide-polimerizzata)
- ✓ PolyHeme (Hb umana piridossalata glutaraldeide-cross-linked) PHP (Hb umana piridossalata poliossietilene coniugata)
- ✓ Hemospan (Hb umana maleimide-polietilene-glicol-coniugata)
- ✓ HemAssist (Hb umana diaspirina-cross-linked)
- ✓ Ossiglobina

Con questo metodo si è riusciti a individuare Hemopure fino a 3-4 g dopo l'assunzione (al 5 giorno 11/12 campioni debolmente positivi)

Modificatori allosterici dell'emoglobina

- Rientrano tra le sostanze dopanti anche quei prodotti che consentono di modificare allostericamente l'emoglobina al fine di aumentare il rilascio di ossigeno della stessa a livello periferico
- Esempio i modificatori allosterici della serie RSR (2-[4-[(3.5 diclofenilcarbomoil)metil]-2-metilpropionato), il 2-3-difosfoglicerato e il metil-acetil-fosfato.

Gli stimolanti del SNC

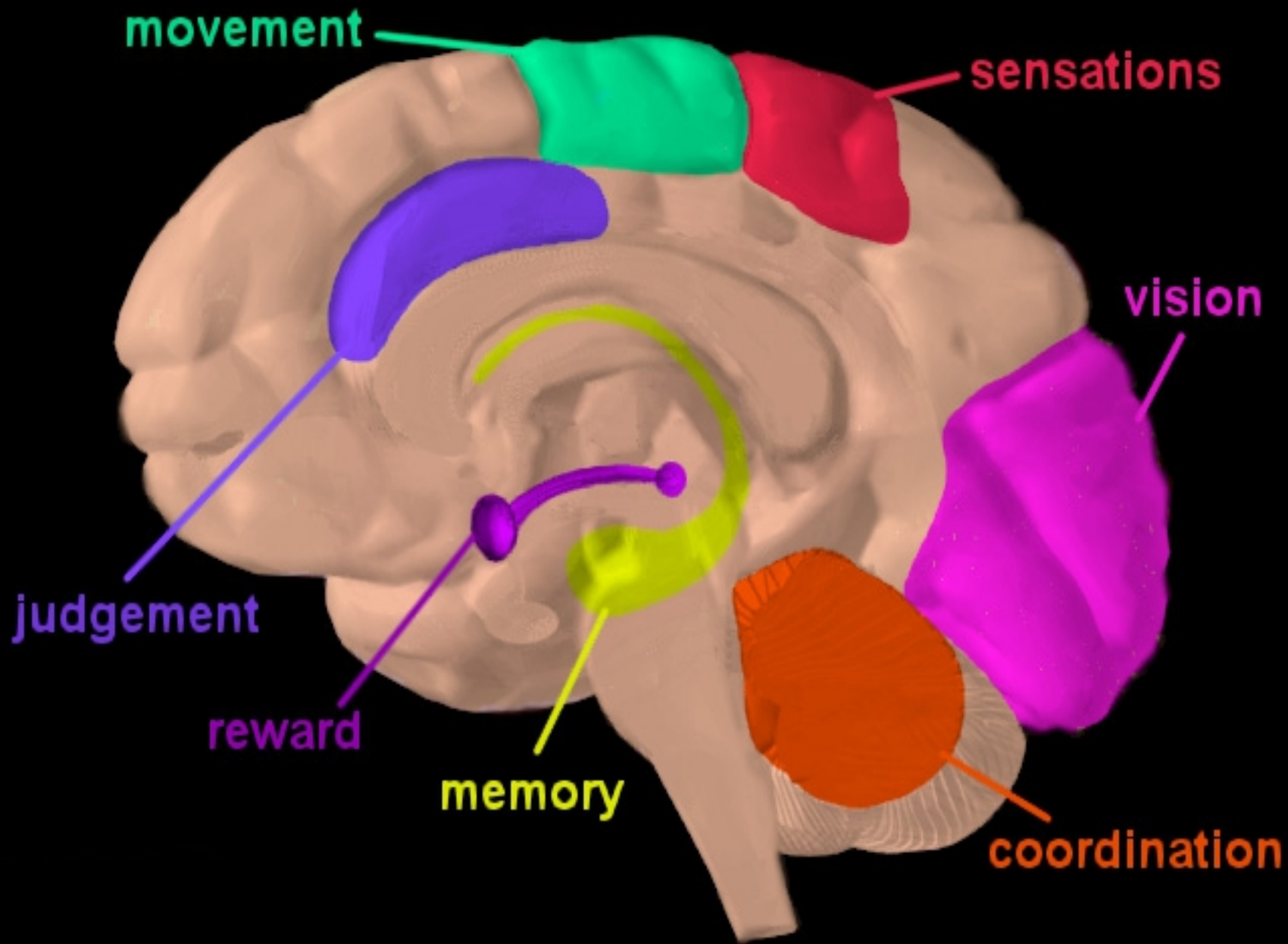


MIO FIGLIO
SI DROGA

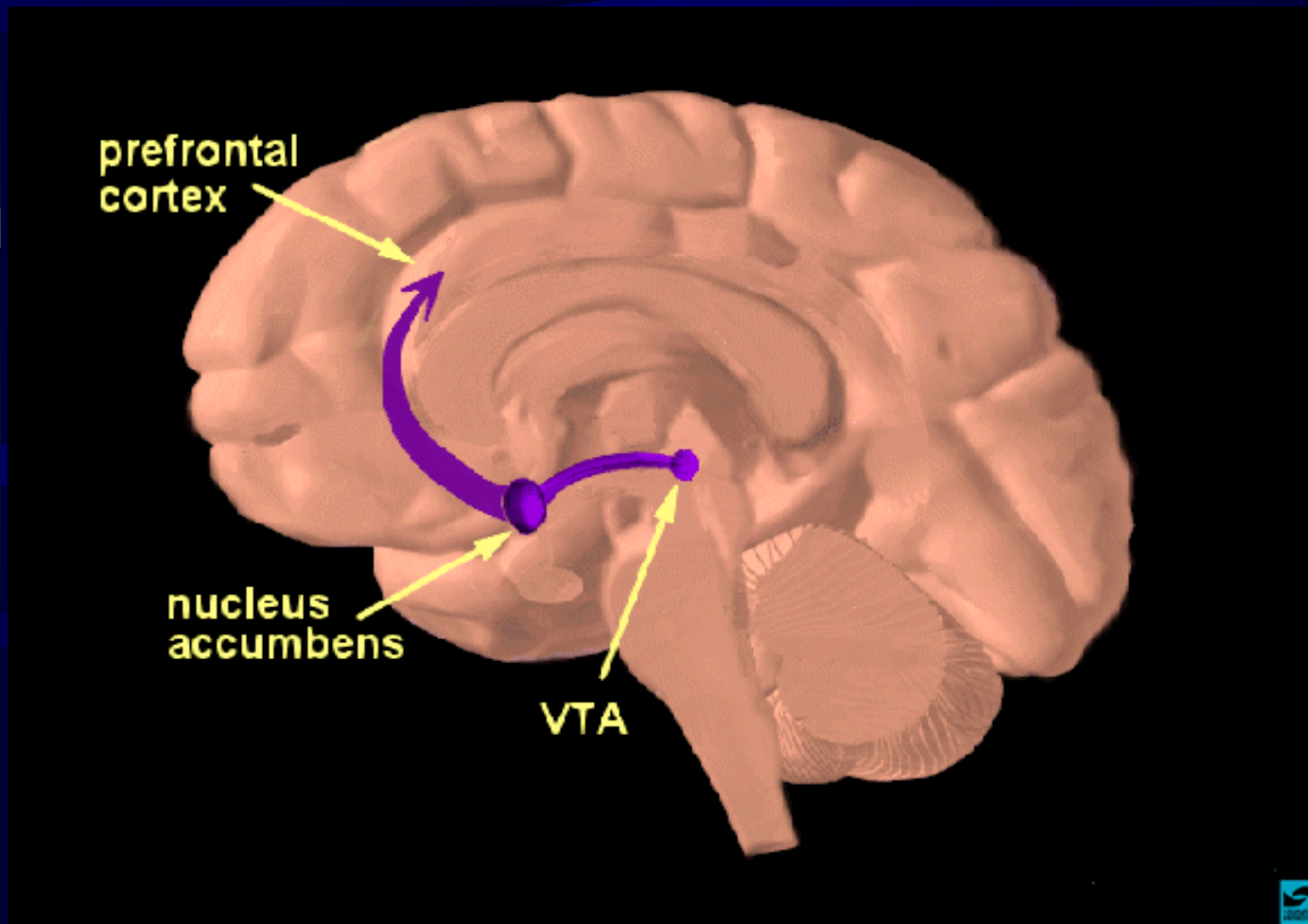


IN CHE
SQUADRA
GIOCA?





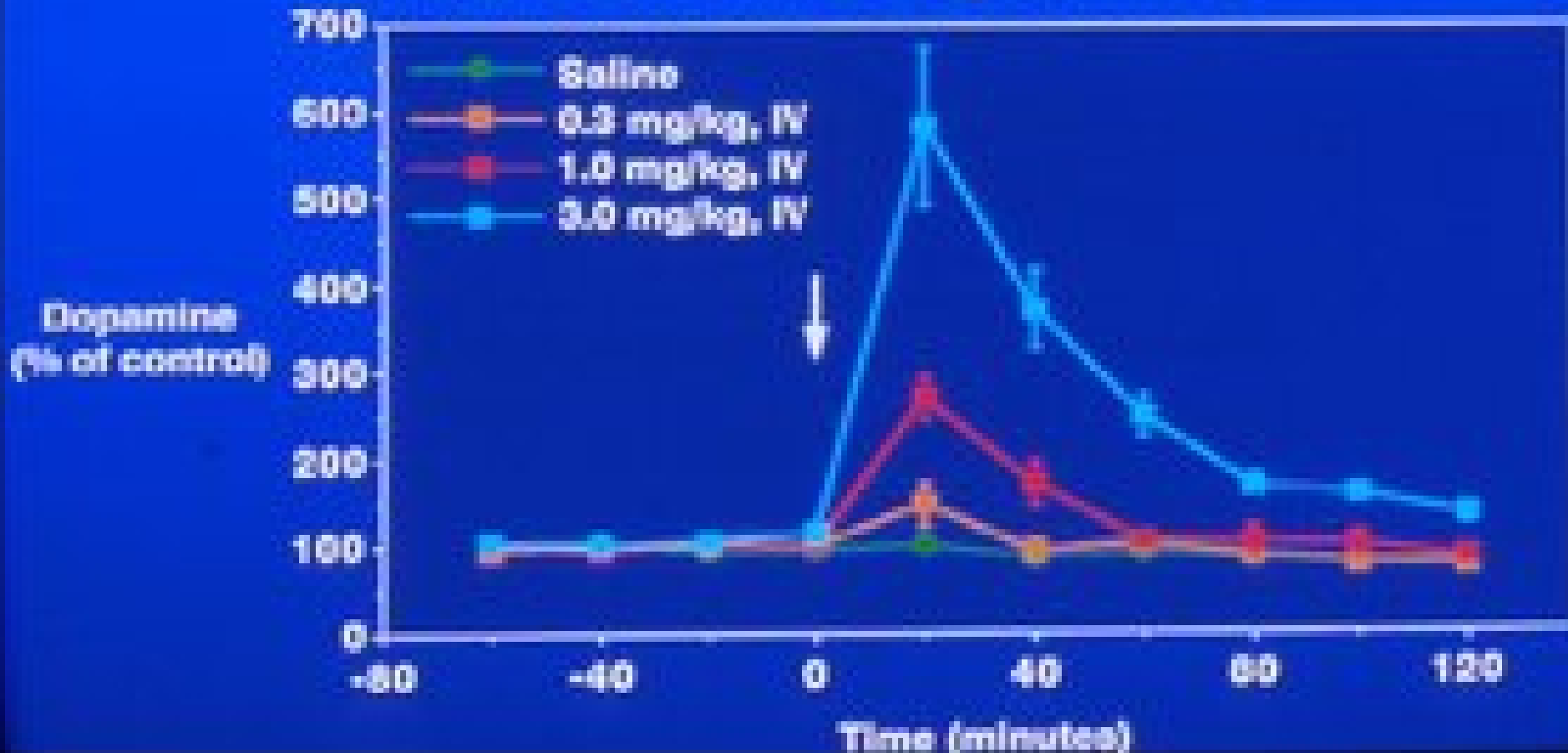
La via del "piacere"



Gli stimolanti (es. cocaina, oppioidi, amfetamine, cannabinoidi) alterano le aree cerebrali che mediano le sensazioni di motivazione e di piacere

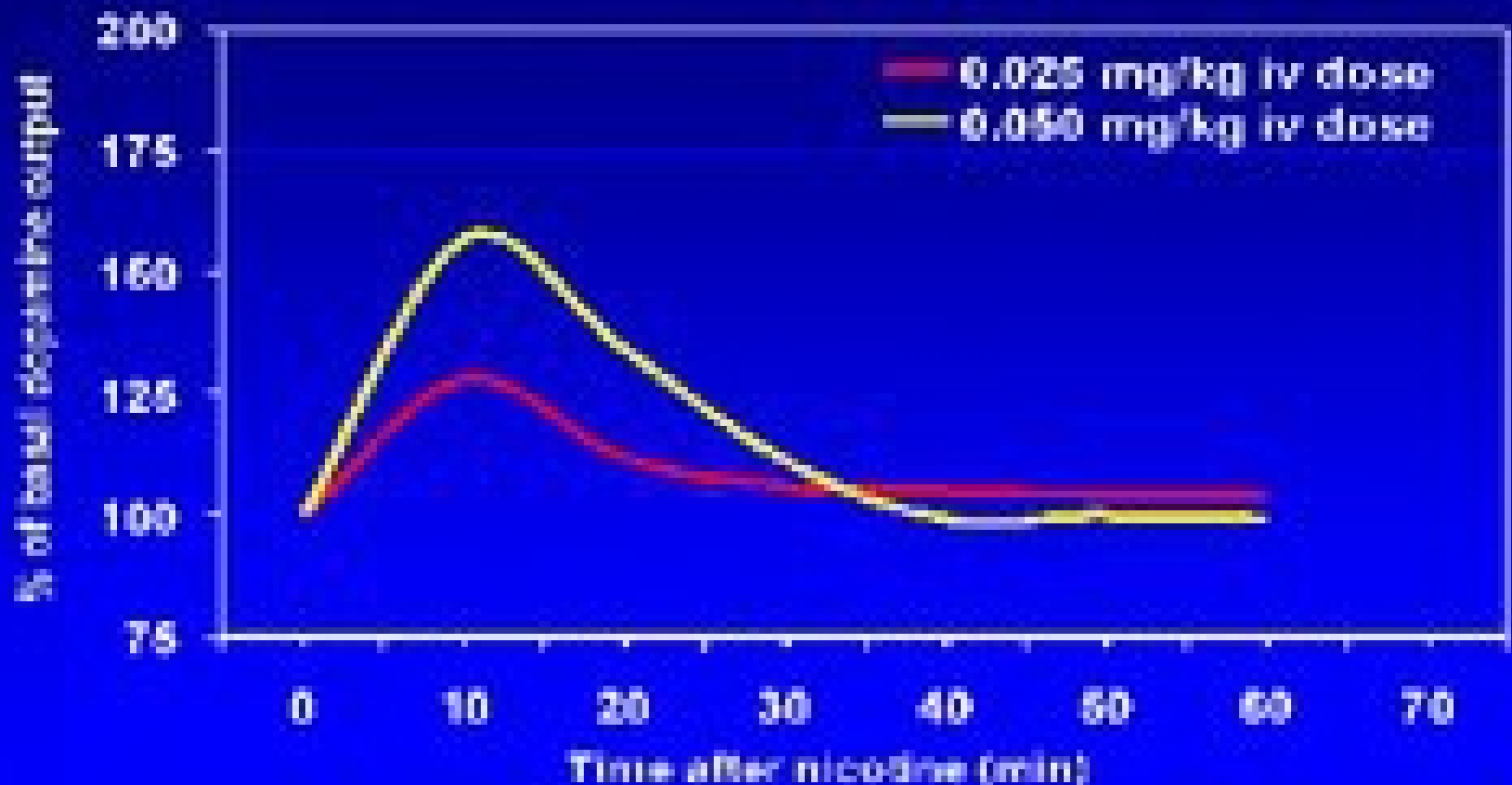
Meccanismo comune agli stimolanti: liberazione di dopamina

Effect of Acute Cocaine on Extracellular Dopamine



Meccanismo comune agli stimolanti: liberazione di dopamina

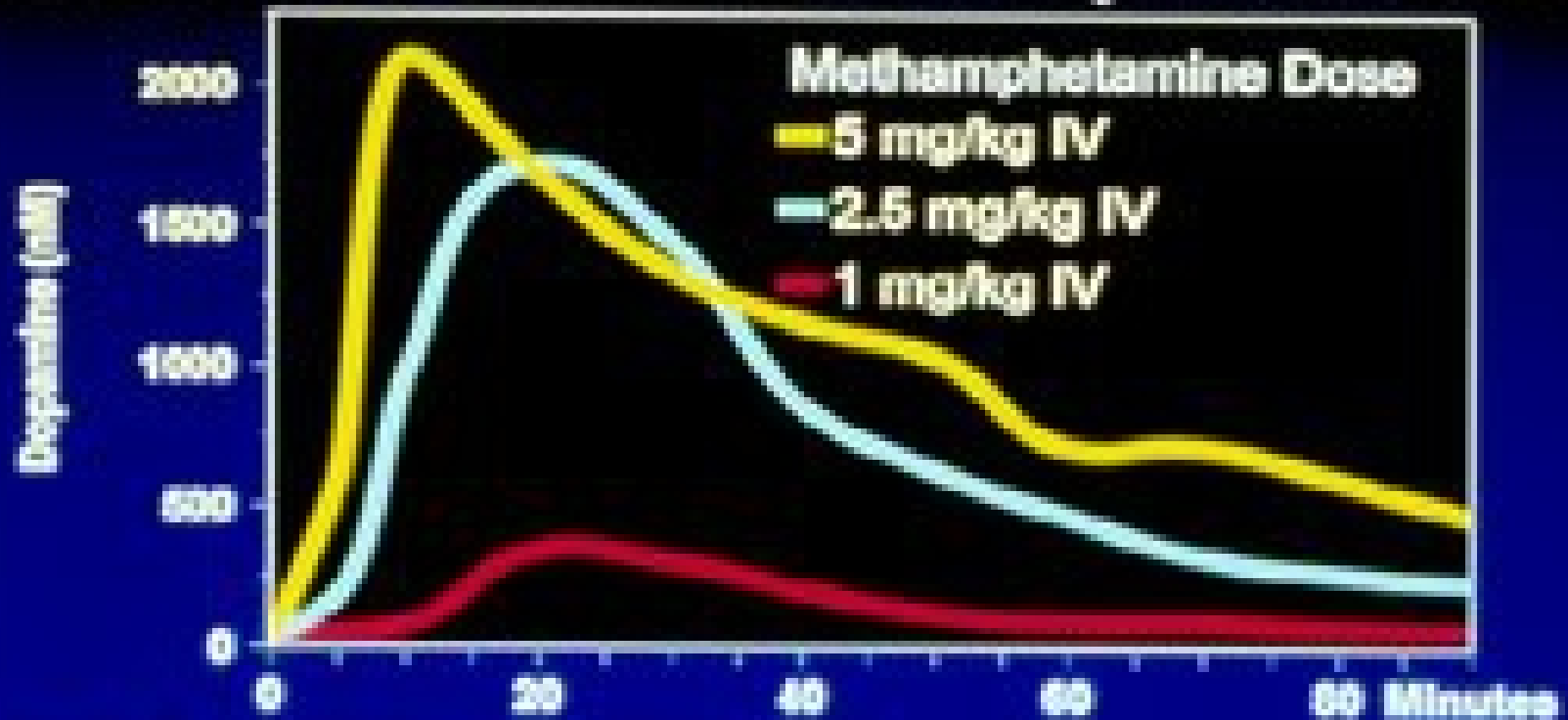
Effect of Nicotine on Dopamine Release in the Shell of the Nucleus Accumbens



Source: Portier, F.E. et al. *Neurosci* 383:266-267, 1998.

Meccanismo comune agli stimolanti: liberazione di dopamina

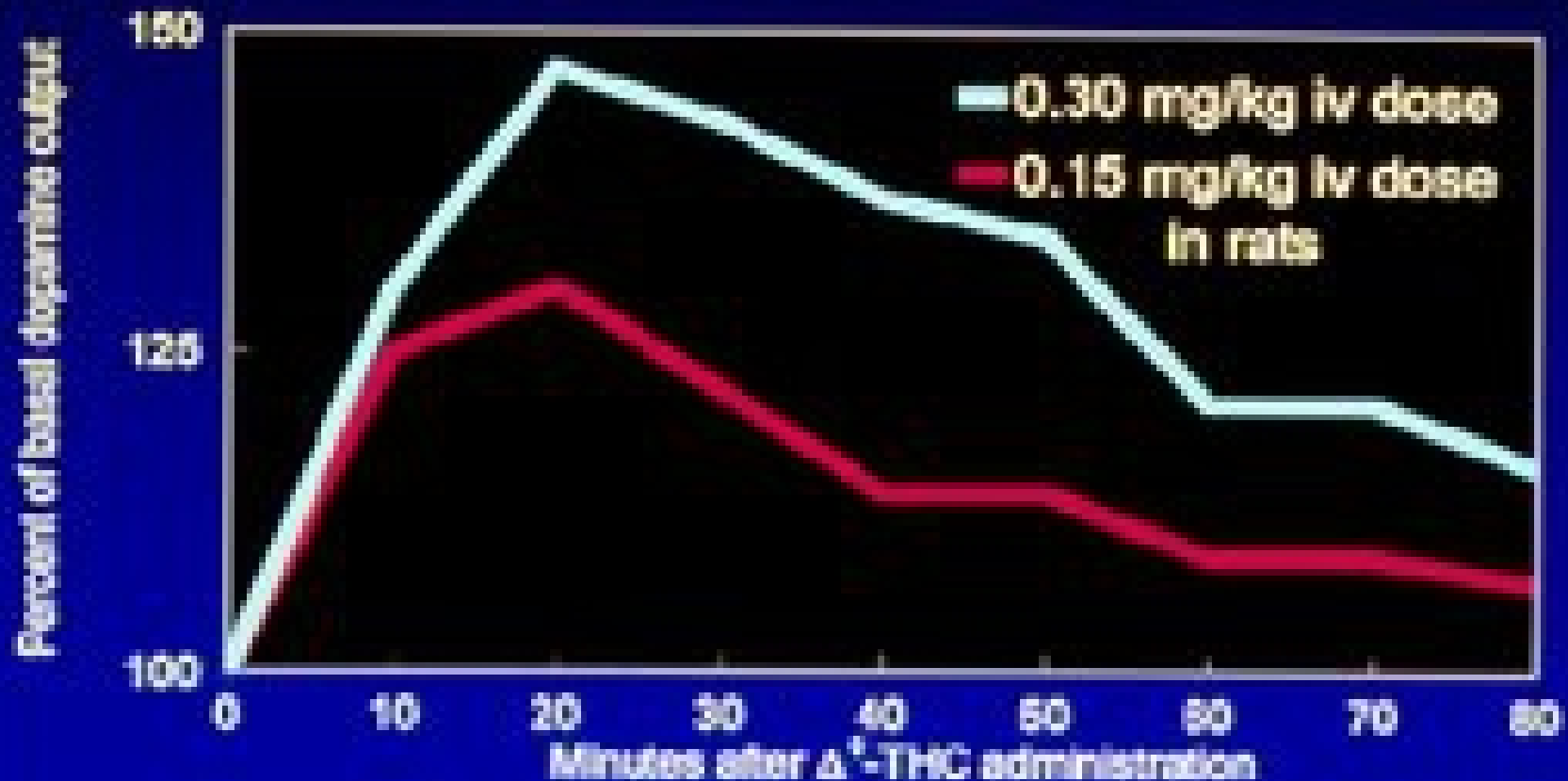
Extracellular Dopamine in Rat Striatum after Acute IV D-Methamphetamine



Source: Melega et al., JPET 274: 90-95, 1995

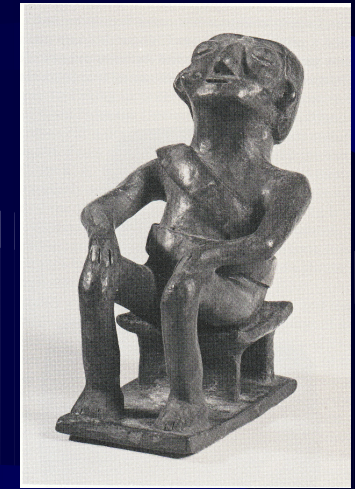
Meccanismo comune agli stimolanti: liberazione di dopamina

Release of Dopamine by Δ^9 -THC in the Shell of the Nucleus Accumbens



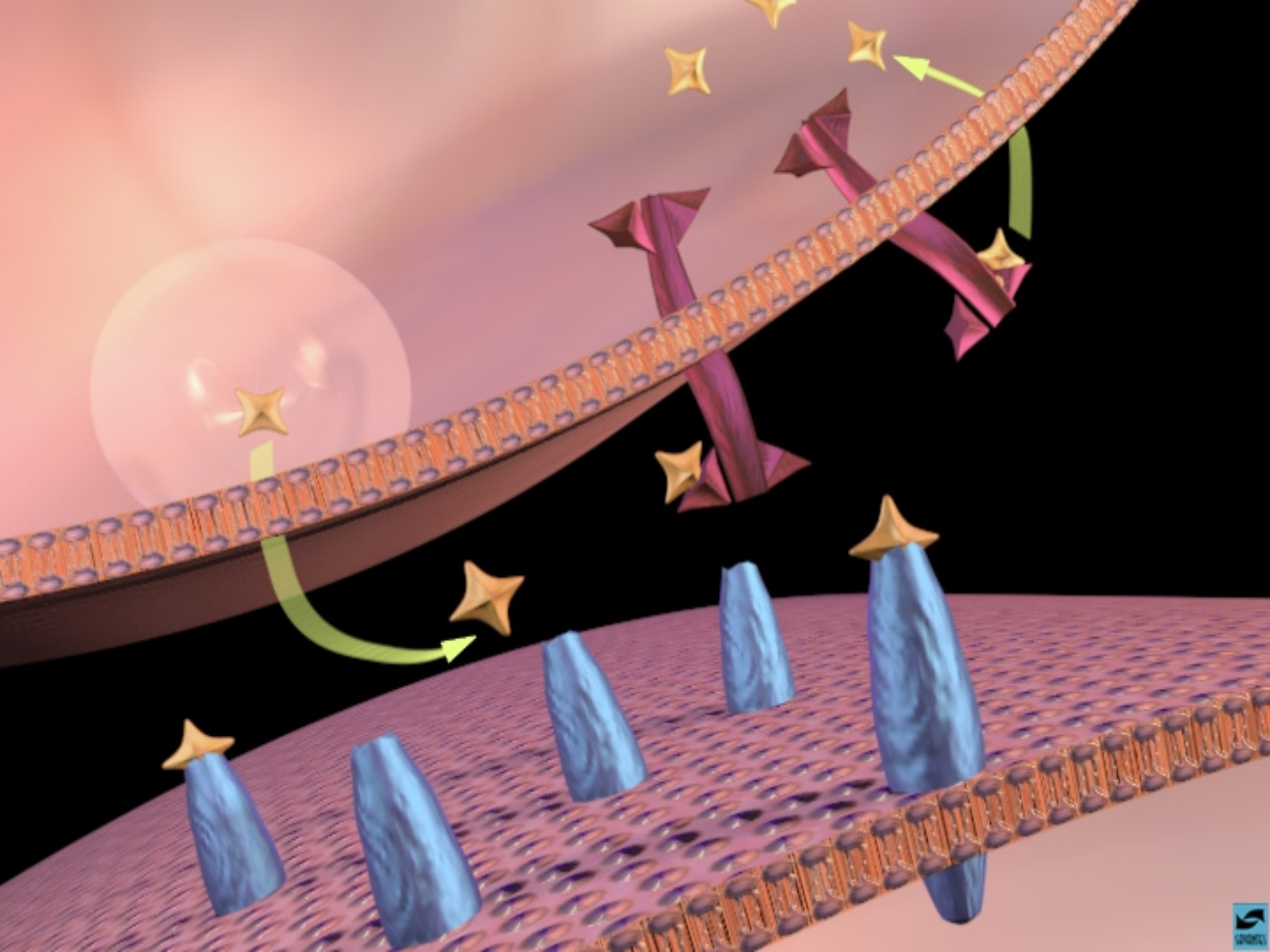
Source: Tanda et al., Science 276: 2048-2050, 1997

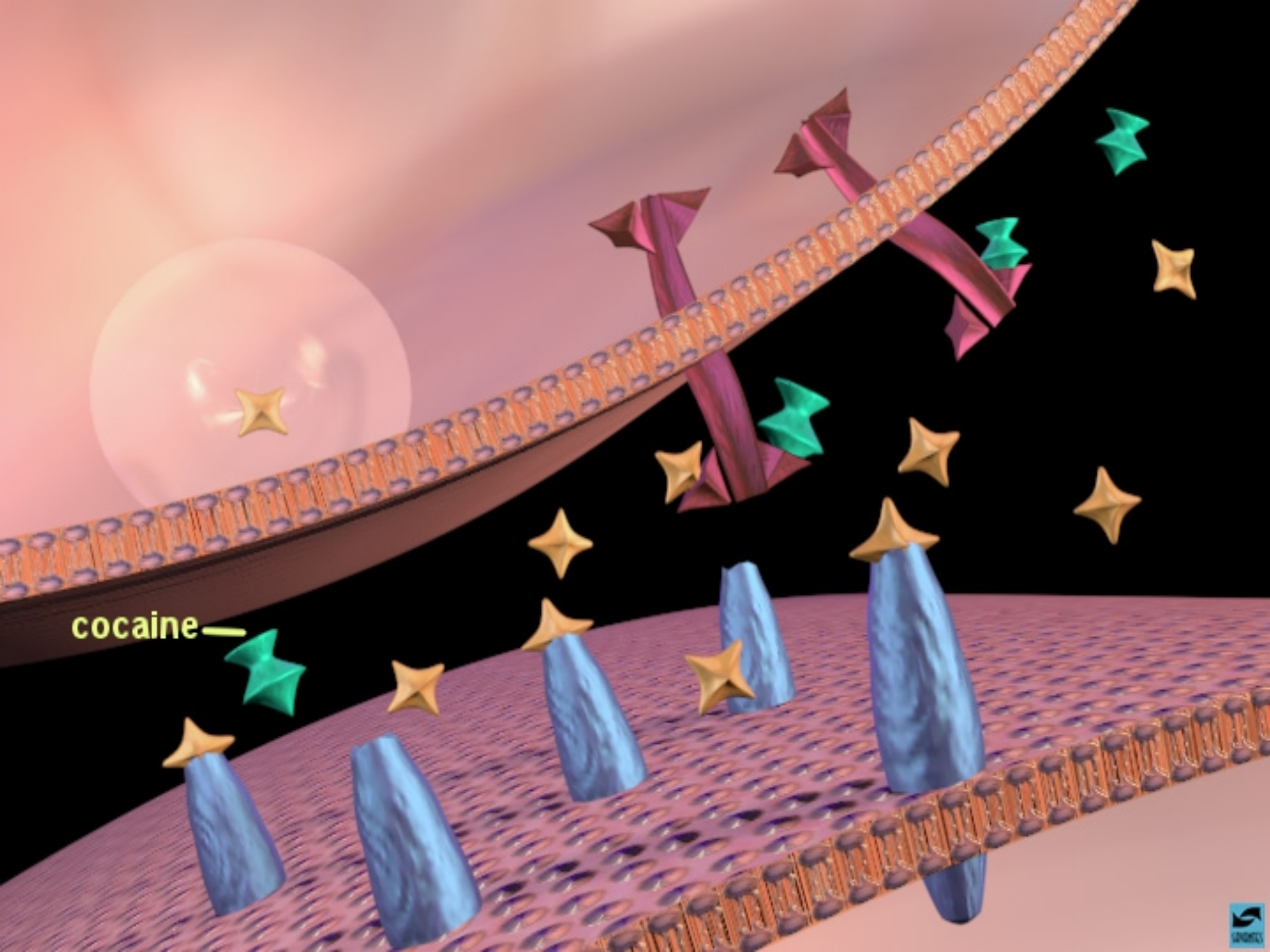
Stimolanti del SNC



➤ Cocaina

- Derivata dalla pianta *Erythroxylon coca* è un potente stimolante del SNC, agisce inibendo il reuptake della dopamina a livello delle sinapsi. Provoca euforia, fiducia in se stessi, potenza sessuale, non fa sentire la fatica, mantiene sveglie aumenta l'attenzione.
- Provoca aritmie cardiache, infarto del miocardio, ipertensione o ipotensione, ansia, depressione, attacchi di panico, aggressività, irritabilità, psicosi tossiche, tremori, convulsioni, alterazione dei riflessi, mancata coordinazione motoria, paralisi muscolare, respirazione irregolare dipendenza, morte

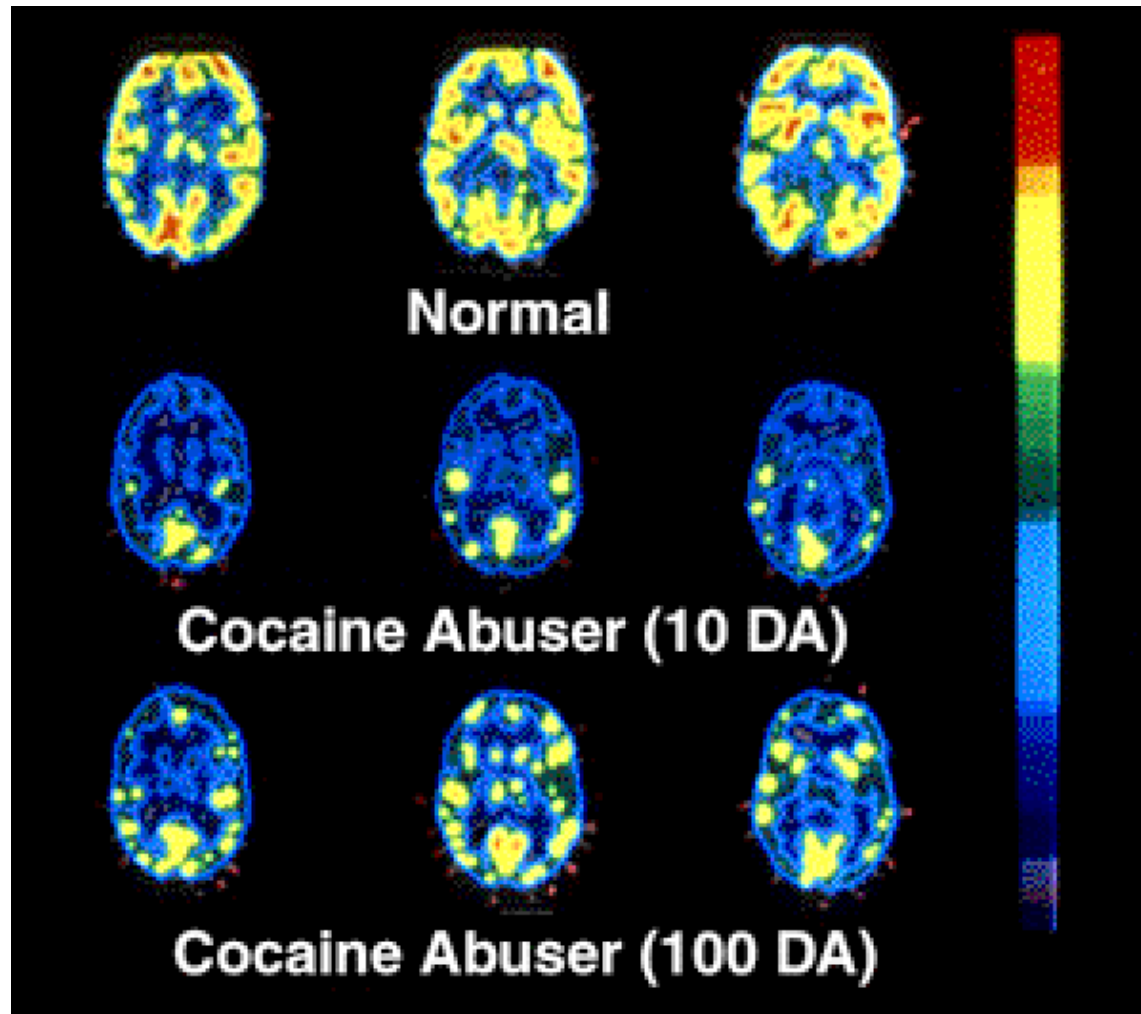


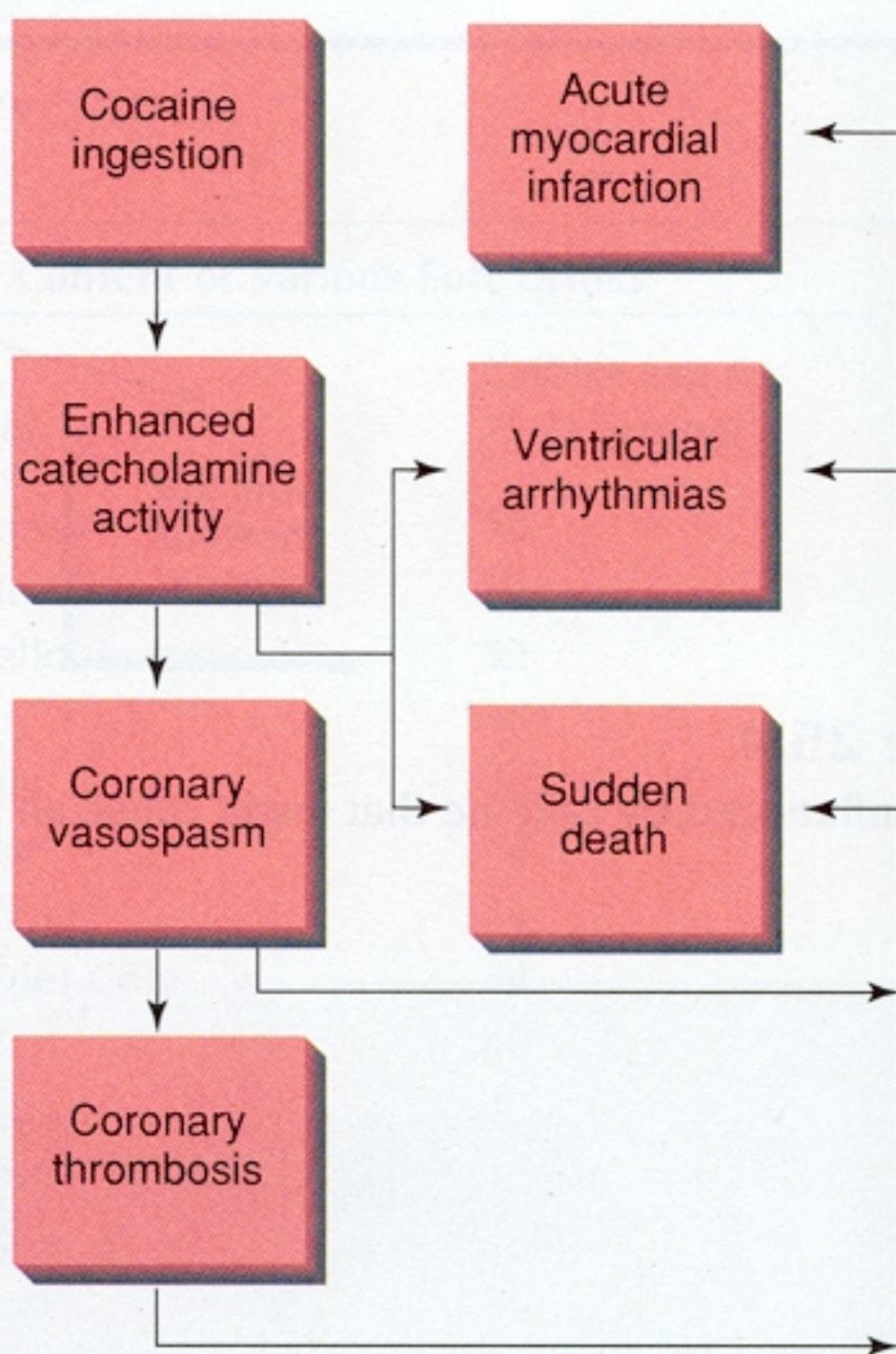


cocaine

Modificazioni nell'attività cerebrale dopo cocaina

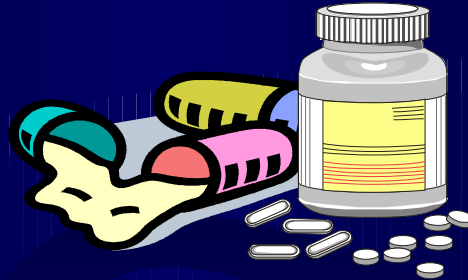
Synapse 1993;14:169-77





Mortalità da cocaina: meccanismi

Narcotici (termine non corretto)



➤ Oppioidi

- Agiscono sui recettori μ , κ e δ , il loro principale effetto è quello analgesico. Danno euforia. Non aumentano la performance ma anzi la deprimono. L'uso tra gli atleti è di tipo voluttuario Vengono utilizzati nello sport anche per consentire l'attività dopo traumi che causano ancora dolore
- Provocano stipsi, depressione respiratoria, nausea e vomito, miosi, edema polmonare, debolezza muscolare, ritenzione urinaria, sonnolenza, dipendenza, morte. Non facendo percepire il dolore possono aggravare il trauma esistente



Stimolanti del SNC



➤ Amfetamine

- La prima amfetamina è stata sintetizzata nel 1887. Consentono un rendimento più elevato e allontanano la soglia della stanchezza. Aumentano la temperatura corporea, il battito cardiaco e la pressione sanguigna. Danno euforia, stimolando alcune aree del cervello, aumentano l'aggressività, la concentrazione e l'attenzione. Diminuiscono l'appetito.
- Vengono utilizzate dagli atleti poco prima della competizione (gli effetti ricercati si evidenziano a breve termine e non con uso cronico)
- Sono probabilmente le sostanze che hanno provocato più morti nella storia del doping a causa delle gravi reazioni avverse (vedi oltre)

➤ Efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina

- Farmaci utilizzati nel raffreddore (ma anche illegalmente come anoressizzanti) hanno effetti simili alle amfetamine (anche come reazioni avverse) quando impiegati a dosaggi elevati

Reazioni avverse da amfetamine

Effetti acuti o a rapida insorgenza

Effetti da uso cronico

Moder. gravi

Gravi

Gravi

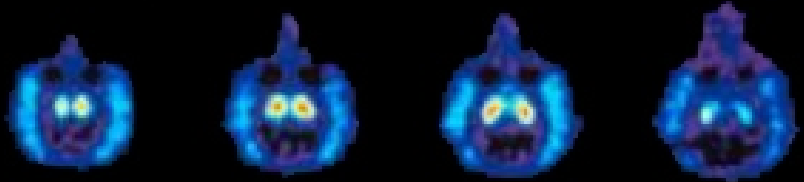
Anoressia
Cefalea
Impazienza
Insonnia
Irritabilità
Movimenti inc.
Nausea
Palpitazioni
Tremori
Vertigini
Vomito

Allucinazioni
Aggressività
Angina pectoris
Collasso circolatorio
Confusione
Convulsioni
Delirio
Emorragia cerebrale
Infarto del miocardio
Ipertensione arteriosa
Paranoia

Dipendenza
Disturbi comportamentali
Delirio paranoide
Discinesia
Neuropatie
Perdita di peso
Psicosi

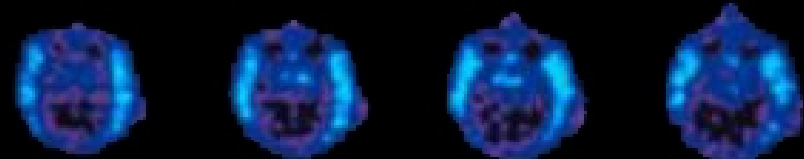
Modificazioni nell'attività cerebrale dopo amfetamine

Pre-Amphetamine/Control

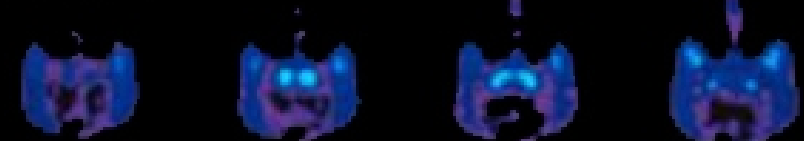


Post-Chronic Amphetamine (10 days)

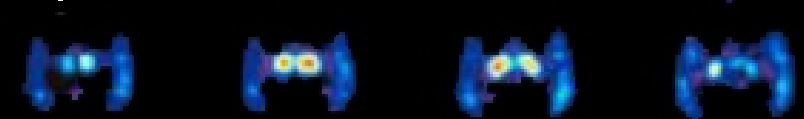
4 weeks



6 months



1 year



years

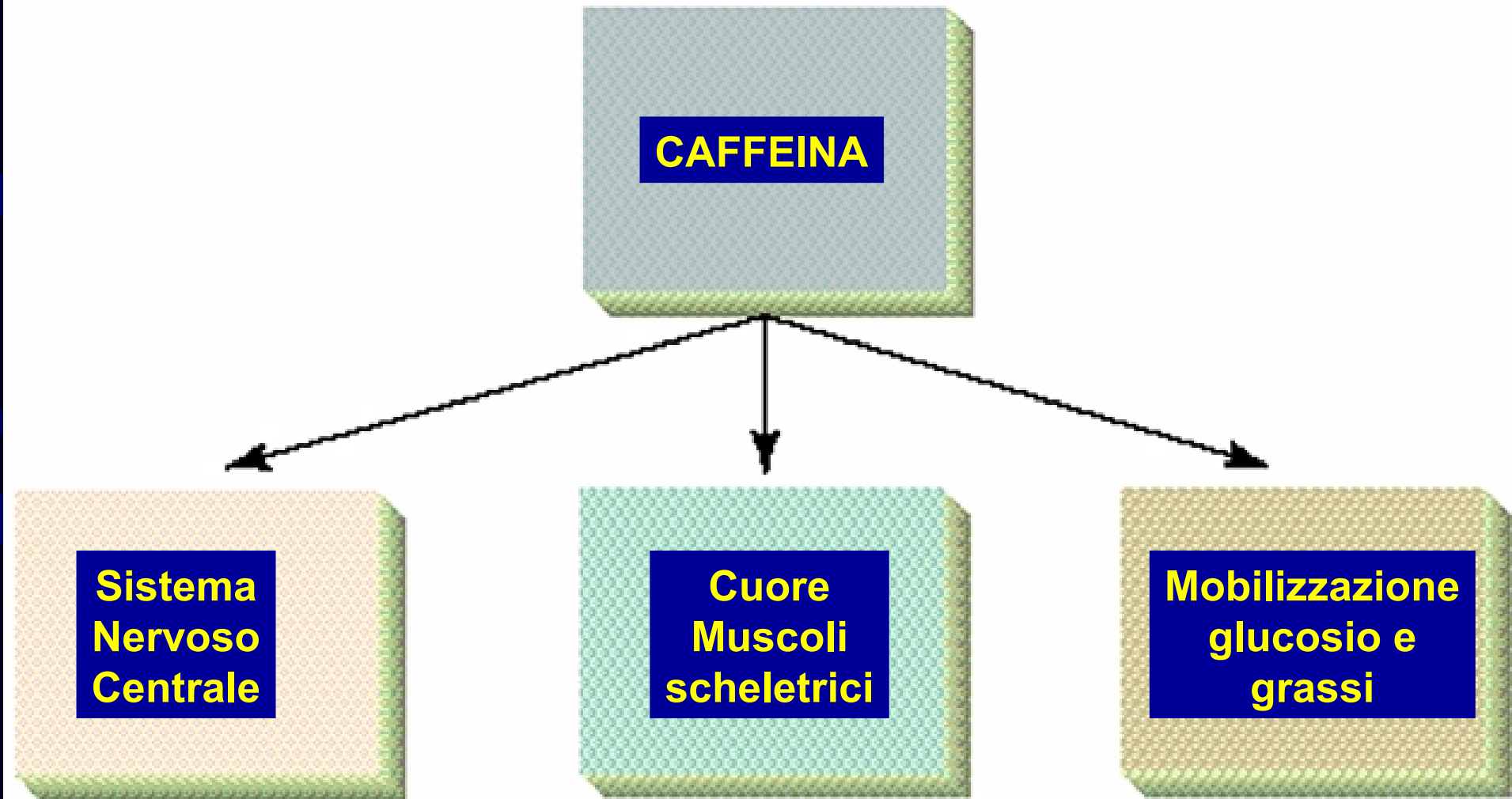


Superior —————> Inferior

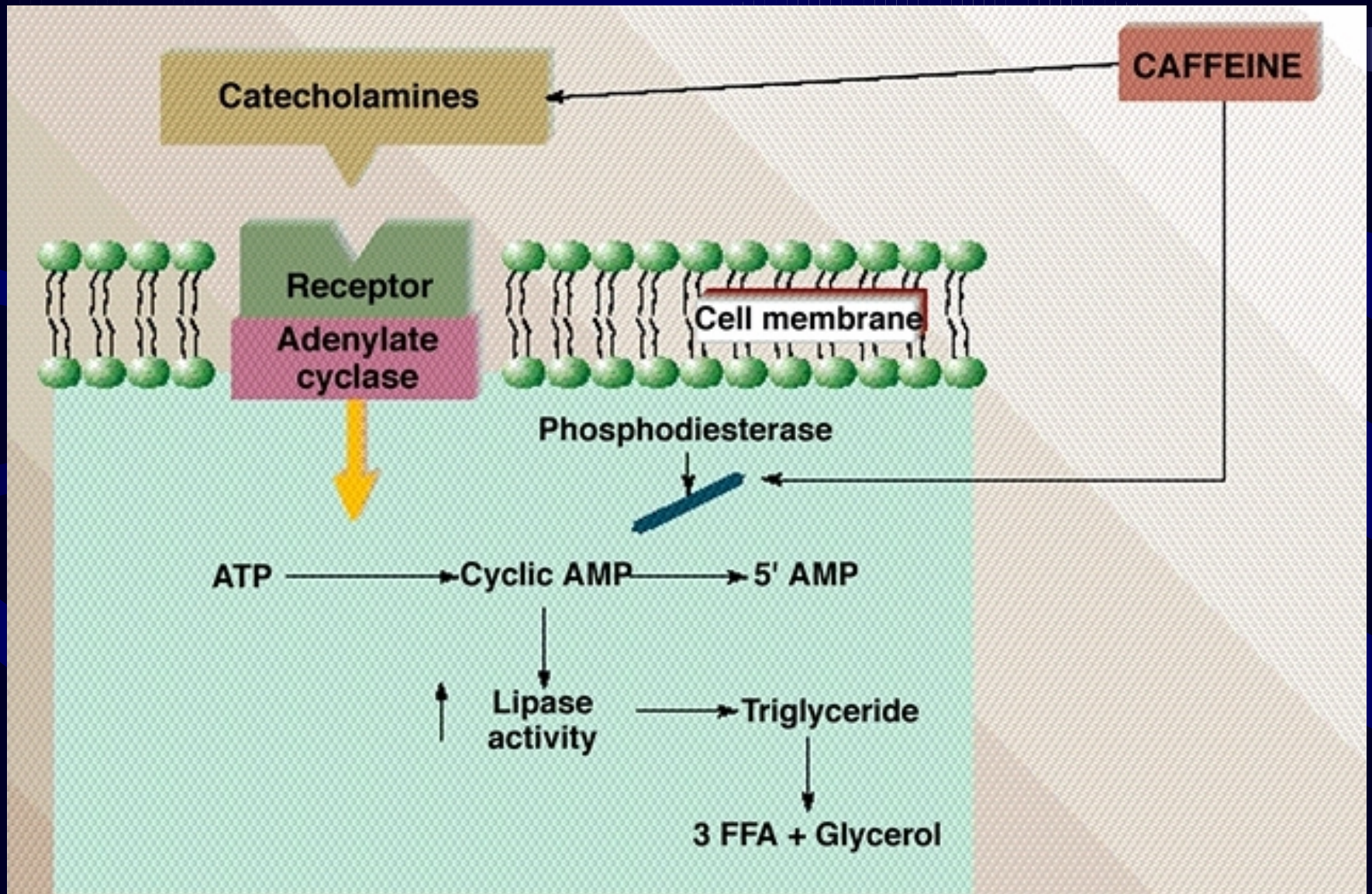
Caffeina

- **Stimolante del SNC**
 - Controversi gli effetti sulla performance
 - La WADA non l'inserisce più tra le sostanze vietate (prima lo era per valori urinari superiori a 12 mcg/ml)
 - Migliora l'attenzione, accorcia i tempi di reazione provoca diuresi, fa sentire meno o ritarda l'affaticamento
 - **Provoca dispepsia, danni cardiaci, disidratazione, la combinazione con altri stimolanti SNC può anche essere fatale**

Influenze della caffeina che possono portare a migliorare la performance, ma anche a danni



Meccanismo attraverso cui la caffeina può incrementare la mobilizzazione dei grassi



Cannabinoidi

- **Marijuana, hashish**

- Presenti nella lista WADA
- Il principale principio attivo è il tetraidrocannabinolo (THC)
- Uso di tipo voluttuario. Molti atleti usano i THC come miorilassanti e ipnoinducenti
- Alcuni studi mostrano un maggior uso negli atleti maschi rispetto ai non atleti, l'inverso per le femmine
- Più che migliorare possono peggiorare la prestazione sportiva
- **Possono provocare percezione distorta, sindromi amotivazionali, paranoia, disturbi psicomotori, tachicardia, cefalea, diminuire il testosterone quando usati a lungo, tipici problemi respiratori da fumo**



La cannabis indica

La canapa indiana (cannabis indica) è una pianta originaria dell'Asia Centrale, delle zone tropicali e temperate, ma ormai è coltivata in tutto il pianeta. Dalla canapa indiana si estraggono la marijuana e l'hashish.

Si ipotizza che l'uso della canapa indiana è iniziato in età neolitica nei territori dell'attuale Afghanistan. Da qui si sarebbe diffuso verso la Cina, dove il suo uso come sedativo è documentato in un trattato cinese di botanica del 1500 a.C. In India la canapa era ritenuta di origine divina, poiché si pensava provenisse dalla trasformazione dei peli della schiena di Visnù. In tutto il mondo islamico la canapa era tenuta in grandissima considerazione, poiché favoriva l'unione con la divinità.





I Cannabinoidi (contenuto in THC)

- **Marijuana (0,5 – 1,5%)**
- **Ganja (2 - 4%)**
- **Hashish (3 - 7%) (nero, afgano, pakistano...)**
- **Olio di hashish (20 - 40%)**
- **Sintetici: nabilone, dronabinolo, con potenza superiore ai naturali**

Effetti del THC



- Effetti sedativi ed euforici
 - Effetti allucinogeni (a dosi alte)
 - Sensazione di benessere
 - Rilassamento, calore
 - Aumento dell'appetito
 - Arrossamento tipico degli occhi
 - Percezione alterata del tempo
 - Sollievo dall'ansia
 - Ansia e panico (timore di perdere il controllo)
 - Incoordinazione motoria
 - Difficoltà alla concentrazione
 - Stato confusionale
 - Nausea
- ...paranoia...compromissione delle capacità mnemoniche...
SLATENTIZZAZIONE DI PSICOSI...
- ...SINDROME AMOTIVAZIONALE (apatia, il soggetto appare inerte,
perdita di interessi, abulia...)



Alcune caratteristiche del THC

- Distribuzione ai vari organi, soprattutto in quelli ad elevata concentrazione di adipe
- Eliminazione lenta: rimane nell'organismo per svariati giorni
- L'eliminazione lenta tende a prolungare ed intensificare gli effetti dei cannabinoidi successivamente fumati
- No sindrome astinenziale: tuttavia l'interruzione può determinare nervosismo, irrequietezza, diminuzione dell'appetito con perdita di peso, insonnia, aumento del sonno REM, tremore...
- Dipendenza psicologica soprattutto dovuta al piacere indotto dalla sostanza e al condizionamento del gruppo
- Forte tolleranza

L'alcol vietato in alcuni sport ma l'abuso dannoso per tutti

- **Alcol**

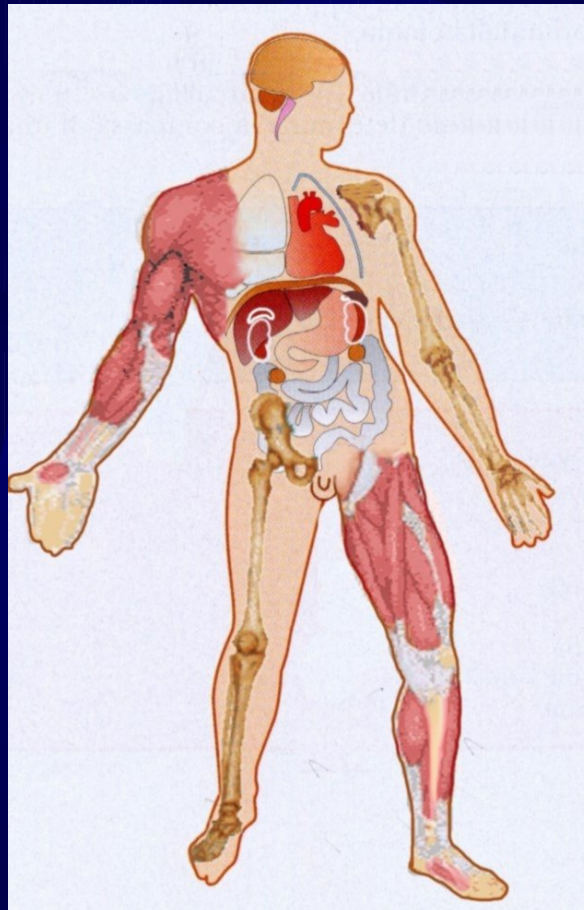
- Uso frequente
- In passato l'uso di liquori (es. brandy) come doping era una pratica diffusa
- Tradizionalmente uno degli sport dove è più frequente l'uso di alcol è il rugby

L'alcol vietato in alcuni sport ma l'abuso dannoso per tutti

EFFETTI DOSE DIPENDENTI

Riduzione ansia e tensione nervosa

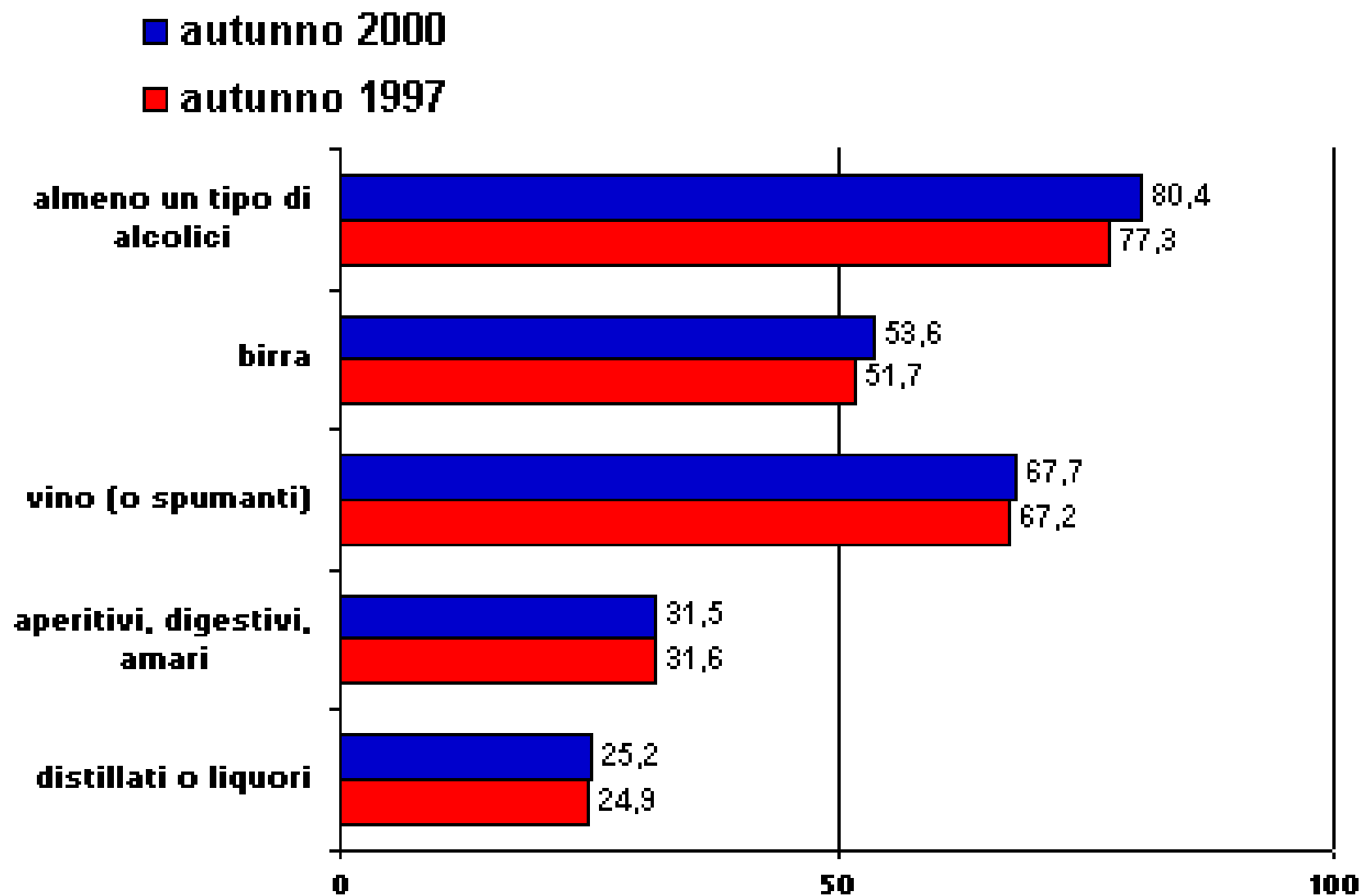
- Assunto a piccole dosi riduce l'ansia e la tensione nervosa
- Aumento della sicurezza di sé



EFFETTI INDESIDERATI

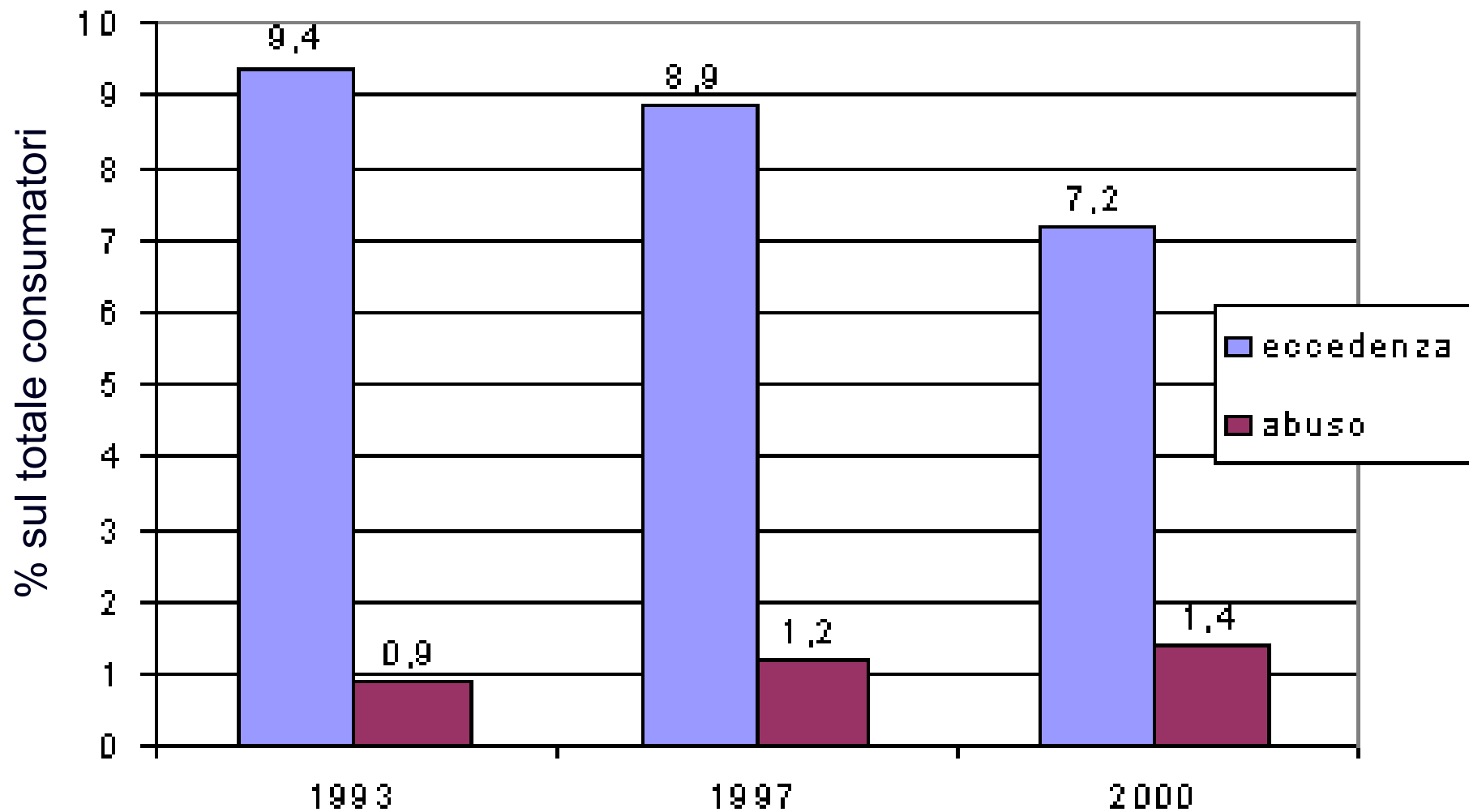
Depressione
Attività riflesse già a piccole dosi

- Alte dosi e ripetute
- Depressione dell'attività del sistema nervoso
- Alterazione della coordinazione
- Danni epatici



Consumatori di alcol in Italia

(Fonte: Osservatorio permanente su giovani e alcol. Indagine Doxa 2001)



Consumatori eccessivi di alcol in Italia

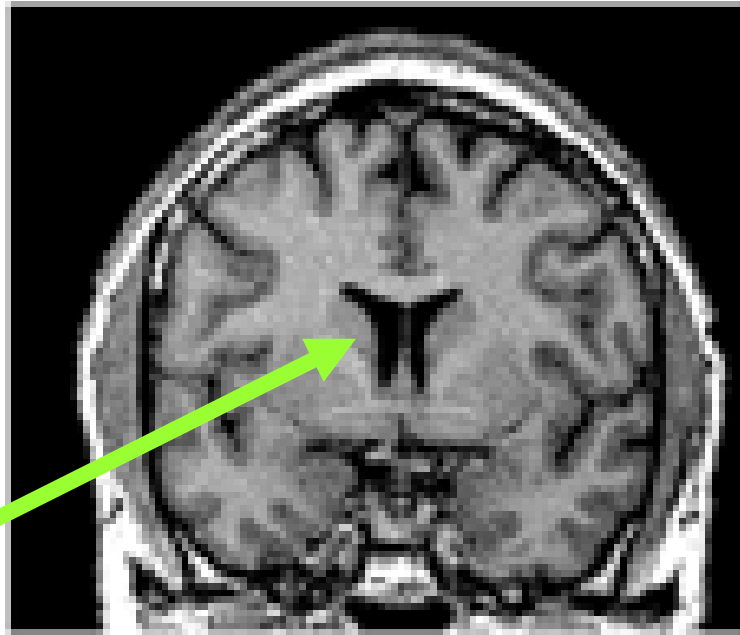
(Fonte: Osservatorio permanente su giovani e alcol. Indagine Doxa 2001)

L'alcol vietato in alcuni sport ma l'abuso dannoso per tutti

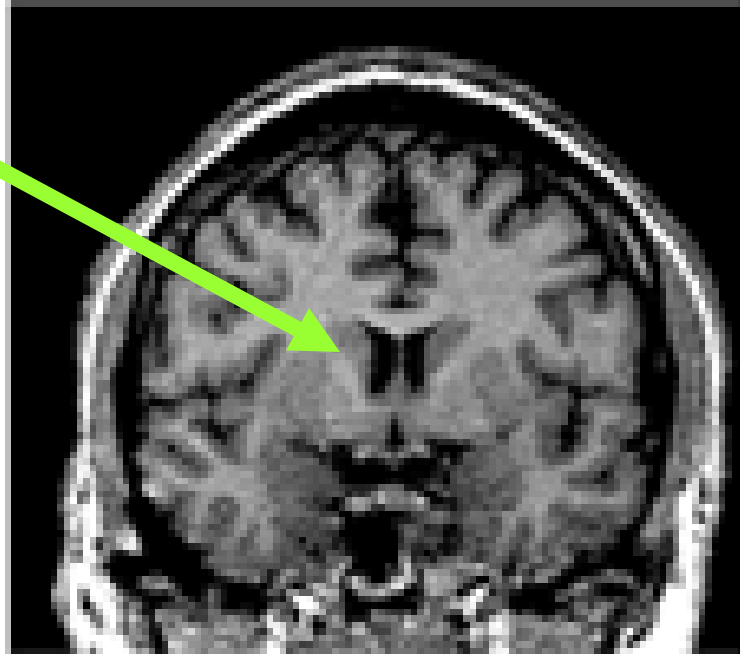
- **Alcol**

- Impatto negativo sui tempi di reazione, sulla cordinazione occhio-mano e occhio-piede, sull'equilibrio, sulla contrazione muscolare per diminuita produzione di ATP (l'alcol etilico influenza il metabolismo epatico dei glucidi inibendo il processo di sintesi del glucosio, il suo deposito sotto forma di glicogeno e attivando il processo di demolizione del glicogeno, in questo modo tende a esaurire le scorte glucidiche e ostacola la loro reintegrazione)
- Squilibri ormonali (es. inibizione ipotalamica della produzione di GH)
- Eccessiva produzione di calore e disidratazione
- **Reazioni avverse: effetti cardiovascolari e GI, deficit nutrizionali, patologie epatiche (cirrosi) e pancreatiche, osteoporosi (uso cronico), alterazioni SNC (atrofia cerebellare), dipendenza**

**Cervello
normale**



**Cervello
alcolista**



Farmaci che aumentano la performance

- **Beta-2 agonisti**

- Impiegati in clinica per il trattamento dell'asma
- Isoproterenolo, epinefrina, norepinefrina
- Salbutamolo, terbutalina, salmeterolo
- Amine simpaticomimetiche, proprietà anaboliche e facilitanti l'apporto d'ossigeno
- Ha suscitato perplessità l'elevato numero di atleti (soprattutto di endurance) che segnalano l'uso terapeutico di beta-2-agonisti (607 atleti alle Olimpiadi di Sydney 2000)
- **Reazioni avverse: tachicardia, aritmie cardiache, cefalea, tremori, agitazione**

Alcune localizzazioni dei recettori beta adrenergici ed effetti in seguito a stimolazione e inibizione

| Tessuto | Recettore | Stimolazione | Inibizione |
|-------------------------|------------------------|--|-------------------------------------|
| Vasi sanguigni | β -1, β -2 | Dilatazione | Contrazione |
| Cuore | β -1 | Effetto inotropo e cronotropo positivo | Eff. inotropo e cronotropo negativo |
| Muscolatura scheletrica | β -1, β -2 | Tremori \uparrow massa muscolare e velocità di contr. muscolare | Diminuzione tremori |
| Bronchi | β -2 | Dilatazione | Contrazione |



I motivi per cui i farmaci beta-agonisti sono considerati **doping** sono molteplici e tutti legati all'effetto che ricorda la stimolazione del sistema nervoso vegetativo simpatico:

- 1- aumento delle prestazioni cardiache
- 2- aumento del calibro bronchiale
- 3- aumento della vascolarizzazione del tessuto muscolare
- 4- effetti metabolici che favoriscono la produzione di substrati energetici muscolari
- 5- aumento della forza di contrazione muscolare

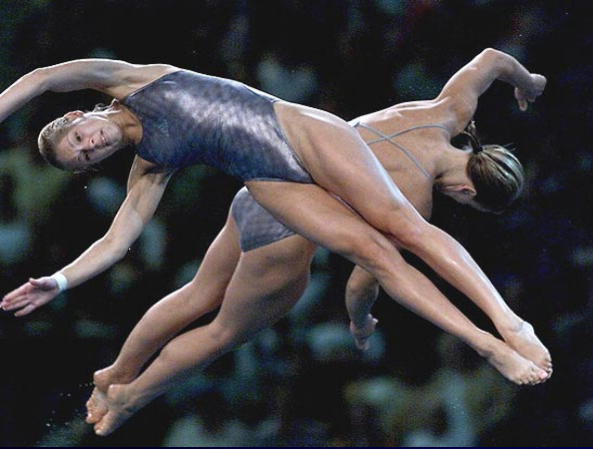
Un beta-2 agonista particolare

- **Clenbuterolo (Clenasma[®], Monores[®], Spiropent[®])**
 - Lunga durata d'azione. Rispetto agli altri β_2 agonisti presenta una maggiore attività anabolizzante (forse per la diversa cinetica), inducendo i processi di sintesi delle proteine contrattili.
 - L'effetto diminuisce dopo 8-10 gg per la *down-regulation* dei recettori β_2 . Pertanto viene assunto con uno schema di tipo ciclico. Nei periodi di wash-out possono presentarsi sintomi di astinenza per la diminuzione degli effetti stimolanti il SNC. Le dosi come doping sono generalmente 4-5 volte superiori a quelle terapeutiche (20-40 mcg/die).
 - Le reazioni avverse sono quelle tipiche dei β_2 agonisti

Myocardial infarction in a 17-year-old body builder using clenbuterol.

Kierzkowska B, Stanczyk J, Kasprzak JD.

A case of non-Q myocardial infarction in a previously healthy 17-year-old body builder, who used clenbuterol, a long-acting beta(2) adrenergic agonist with anabolic and lipolytic effects, is reported. Only 1 case report of myocardial infarction associated with the use of clenbuterol was found in a literature review and that case was, however, associated with anabolic steroid use. This is the first case report to describe myocardial infarction in a young male body builder only taking clenbuterol.



Farmaci utilizzati in certe discipline



- **Beta-bloccanti**, soprattutto β -1 selettivi:
atenololo, bisoprololo, metoprololo,
nebivololo
 - Azione bradicardizzante, anti-tremore, effetto ansiolitico
 - Usati negli sport in cui è importante una buona coordinazione posturale: tiro con l'arco, tiro al piattello, bowling, bob, trampolino, tuffi, nuoto sincronizzato, pentathlon, ecc.
 - Effetti negativi sulla resistenza fisica

Usi clinici dei β BLOCCANTI

- Ipertensione
- Angina pectoris
- Infarto del miocardio
- Aritmie
- Scompenso cardiaco
- Profilassi dell'emicrania

Reazioni avverse dei β BLOCCANTI

- Broncospasmo (controindicati negli asmatici)
- Ipoglicemia
- Crampi
- Aritmie, insufficienza cardiaca
- Insonnia, incubi
- Depressione, diminuzione libido
- Disturbi gastro-intestinali
- Cefalea, vertigini, diplopia

Altri farmaci (non vietati) anti-tremore: gli ansiolitici

- Barbiturici
- Benzodiazepine (BDZ)

I barbiturici nella pratica clinica sono stati sostituiti , per la loro minore tossicità, dalla benzodiazepine (Valium[®], Halcion[®], En[®], Xanax[®], ecc. ecc.)

E' difficile stimare il ricorso agli ansiolitici da parte di atleti

Gli effetti farmacologici delle BDZ sono:

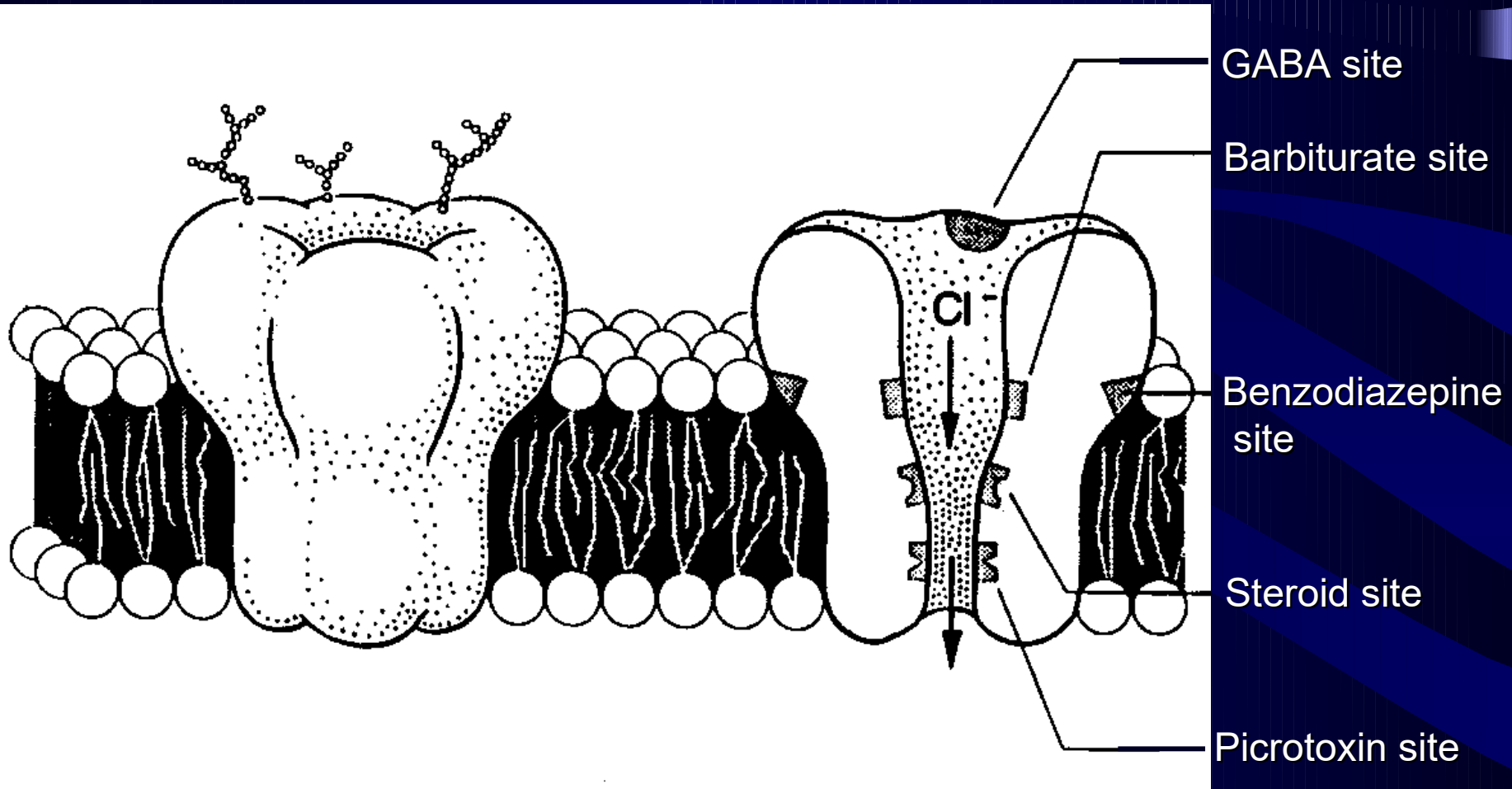
Ansiolitico

Ipnotico

Anticonvulsivante

Miorilassante

Complesso recettoriale del GABA



From Olsen and Sapp, 1995

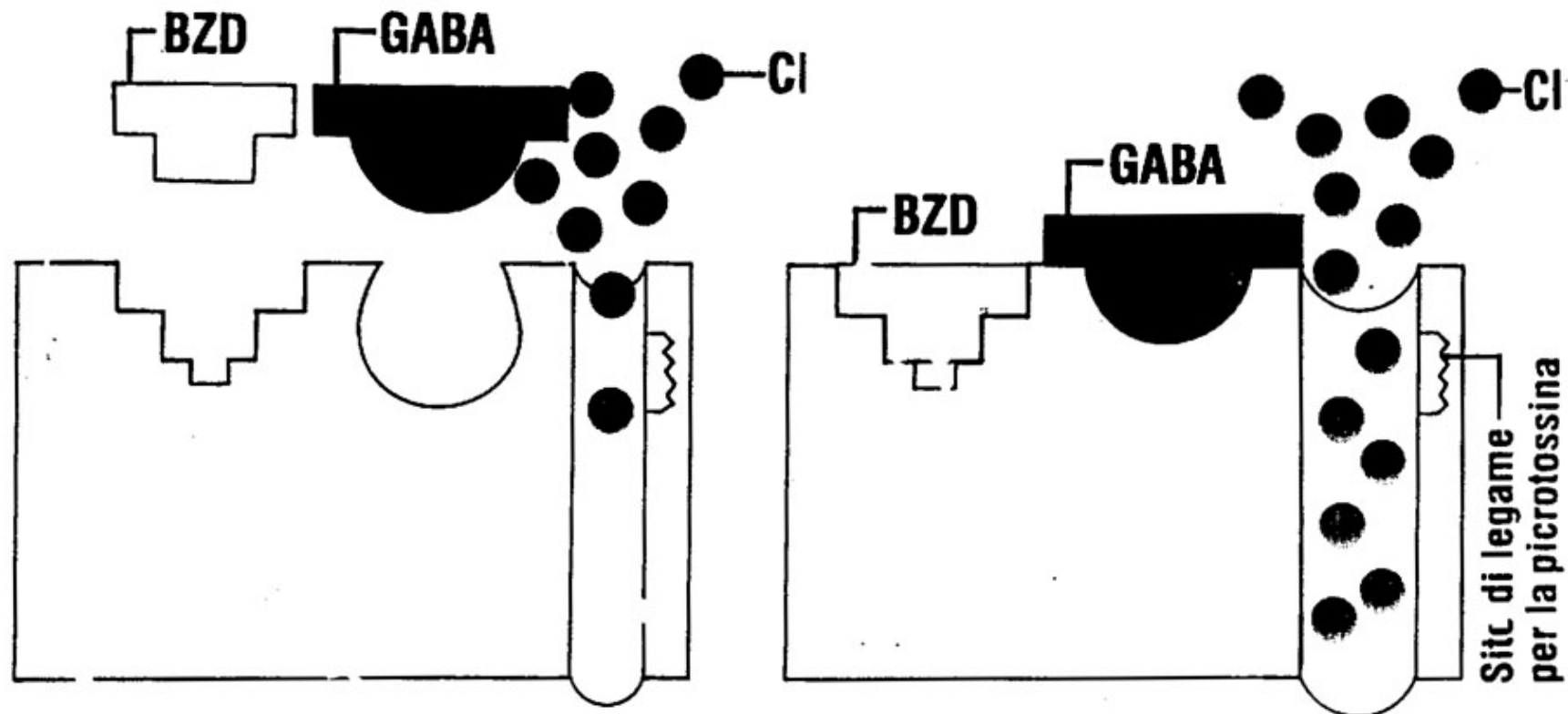


Fig. V.3.1 - *Il complesso sopramolecolare che comprende i recettori delle BZD e del GABA e il canale al cloro. Nella parte destra si nota come il legame delle BZD al proprio recettore facilita il legame del GABA al proprio recettore e si traduce quindi in un aumento del passaggio del cloro attraverso la membrana.*

BENZODIAZEPINE

potenziamento

GABA

inibizione

NA

DA

Ach

5-HT

GLICINA

Possibile meccanismo d'azione delle benzodiazepine.

NA = noradrenalina; DA = dopamina; Ach = acetilcolina; 5-HT = serotonina

BENZODIAZEPINE: reazioni avverse

| Comuni | Meno comuni | Rare |
|--|--|--|
| Eccessiva sedazione Effetti residui dopo l'assunzione serale (hangover) Diminuzione della performance psicomotoria e cognitiva Stanchezza muscolare | Disturbi della memoria (amnesia anterograda) Confusione mentale (soprattutto negli anziani) | Atassia, vertigini Effetti paradossi (stati di irrequietezza, irritabilità depressione) Reazioni cutanee |

Il problema più serio è la possibilità d'insorgenza della dipendenza

Diuretici e Agenti Mascheranti

Perdere peso o mascherare



- **Diuretici**

- Rapida perdita di peso
- Particolarmente utilizzata nel wrestling, boxe, judo e negli altri sport che prevedono categorie di peso
- Aumentano l'escrezione e la diluizione di sostanze illecite
- Usati, come detto, per ridurre la ritenzione di fluidi da uso di AAS
- L'impatto sulla performance è complessivamente negativo
- **Provocano disidratazione, ipotensione, crampi muscolari, squilibri elettrolitici**

Diuretici proibiti nello sport (lista WADA 2006)

| Classe di Farmaci | Nome |
|-------------------------------|---|
| Inibitori anidraasi carbonica | Acetazolamide |
| Diuretici dell'ansa | Furosemide Indapamide Bumetamide Acido etacrinico |
| Tiazidici e simili | Bendroflumetiazide Clorotiazide Idrochlorotiazide Clortalidone Metolazone |
| Risparmiatori di potassio | Amiloride Triamterene Spironolattone Canrenone |
| Agenti uricosurici | Probenecid |

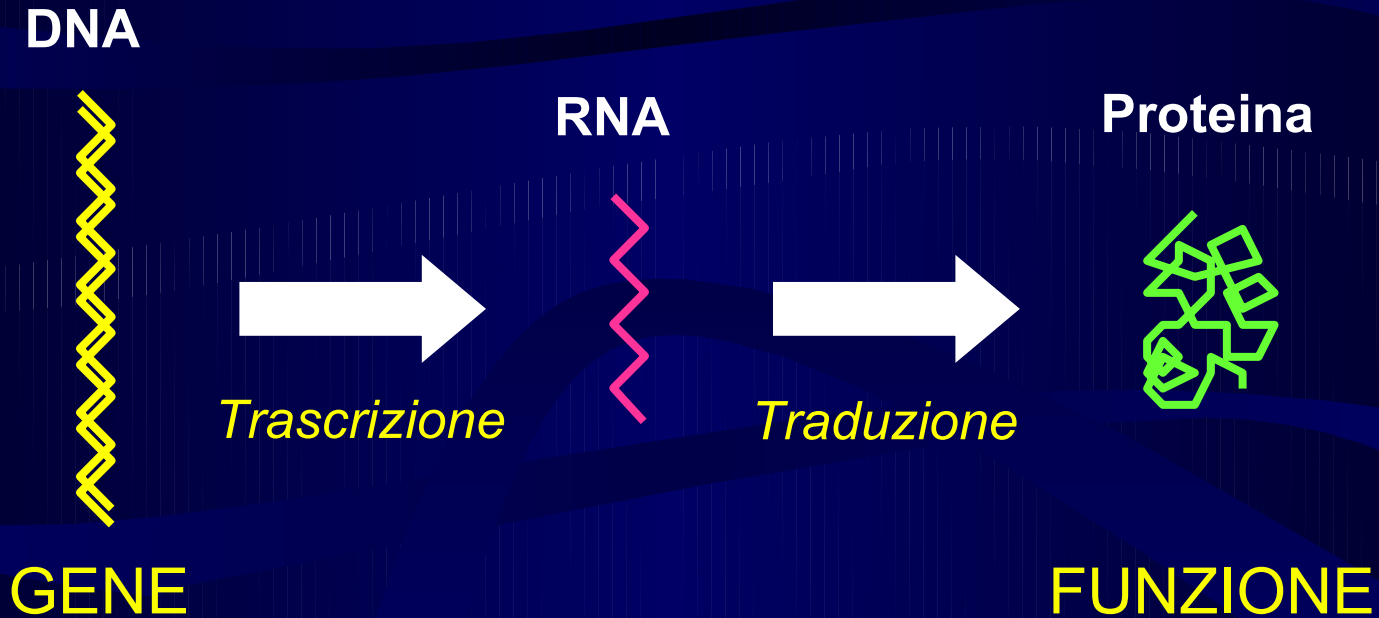
Altre sostanze "mascheranti" proibite (WADA 2007)

- **Probenecid**
- **Epitestosterone**
- **Inibitori alfa-reduttasi (es. finasteride)**
- **Plasma expander (es. albumina, destrano)**

Il futuro del doping: i geni?

- **Doping genetico**

- I progressi nell'ambito della genetica con la definizione del genoma umano (circa 30.000 differenti geni) aprono prospettive molto interessanti per il trattamento di diverse patologie
- Il timore è che la manipolazione genetica venga applicata anche per cercare di migliorare la performance sportiva
- Segnali in questo senso sono già emersi. E' già stato inserito nella lista WADA dei metodi proibiti
- Non bisogna credere che la manipolazione genetica delle cellule somatiche sia una pratica esente da rischi



*Per Terapia Genica si intende il trasferimento di materiale genetico (DNA o RNA) alle cellule **somatiche** umane allo scopo di prevenire o trattare patologie.*

Il Doping genetico usa le stesse tecniche della Terapia Genica allo scopo di migliorare la prestazione sportiva.

Ingegneria genetica / tecniche di manipolazione

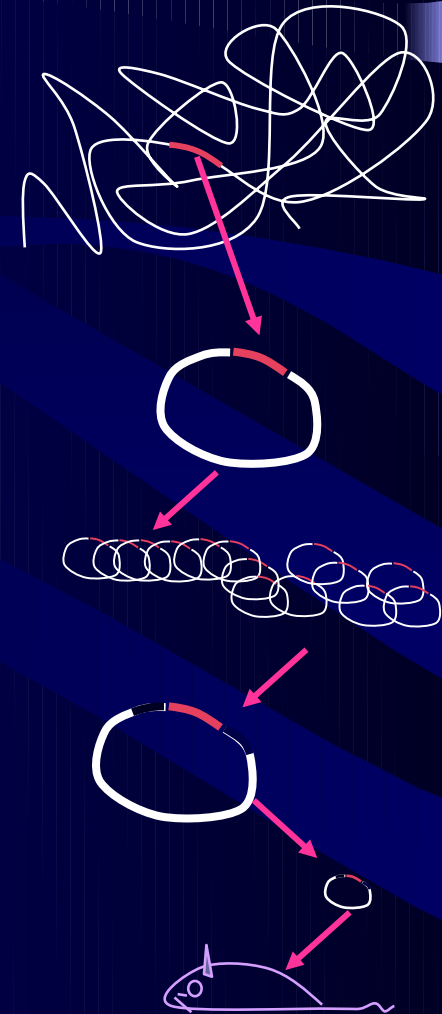
Segmenti specifici di DNA possono essere tagliati e isolati

I segmenti isolati si possono ricombinare con un vettore plasmidico

Il plasmide è trasferito in un batterio dove viene moltiplicato

Il DNA ricombinato può essere ricombinato ulteriormente per ottenere la molecola finale desiderata

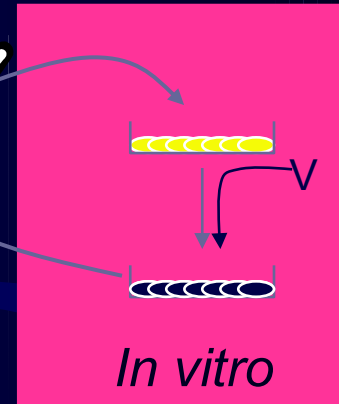
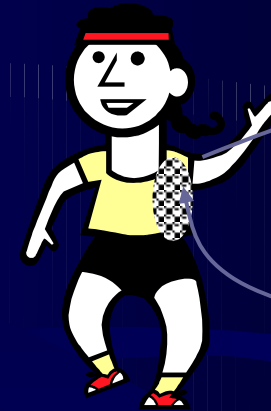
La molecola finale è trasferita nelle cellule o nell'organismo



Tre diverse modalità di trasferire materiale genetico

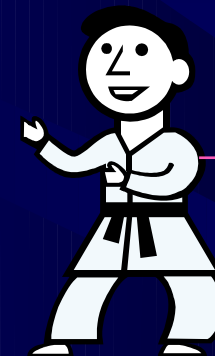
EX-VIVO

Le cellule target vengono isolate dal soggetto, coltivate, modificate geneticamente in vitro e quindi reimpiantate nello stesso soggetto



IN-VIVO topico

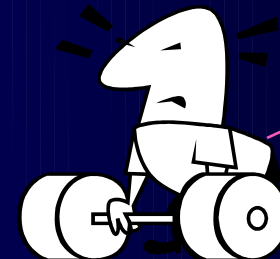
Introdurre dei vettori contenenti materiale genetico in una specifica localizzata sede del corpo



- muscolo
- cervello
- articolazioni
- ecc.

IN-VIVO sistemico

Introdurre dei vettori contenenti materiale genetico nel sangue



- endovena
- intra-arteriosa
- inalatoria, ecc

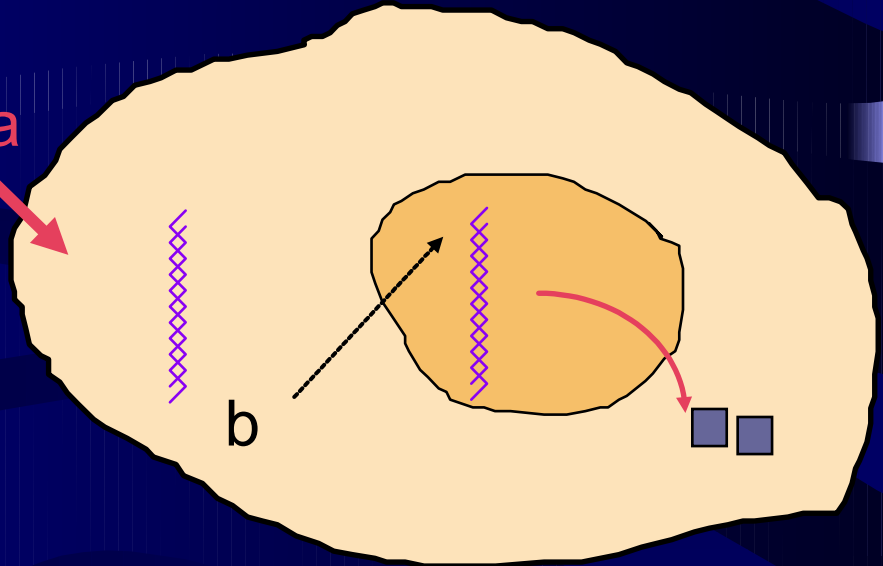
Due tipi di vettori per il trasferimento di materiale genetico

Trasferimento non-virale (transfettazione)

DNA nudo, liposomomi, oligonucleotidi

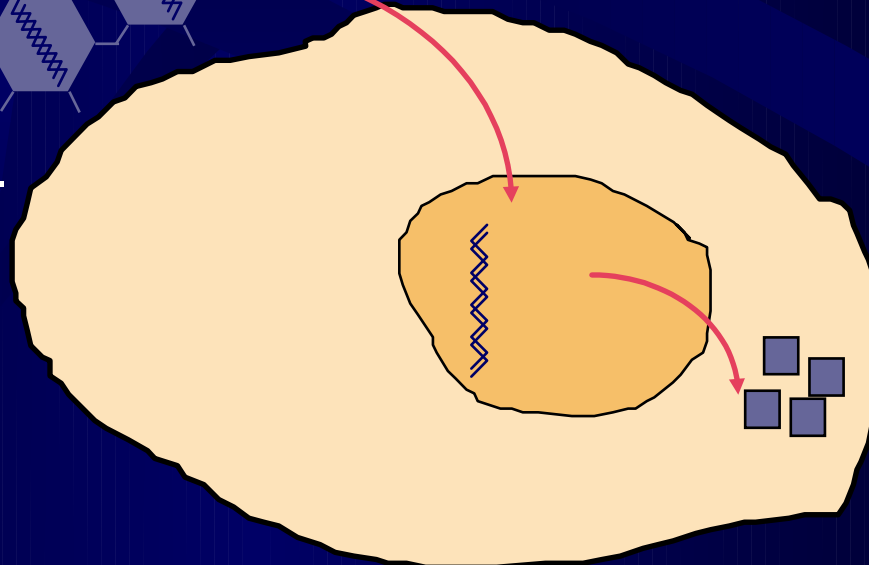
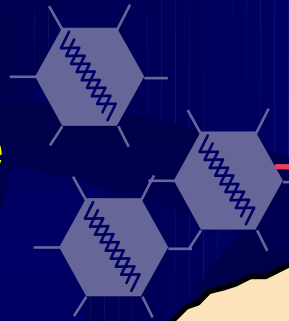


a



Trasferimento virale (infezione)

Adenovirus, retrovirus, ecc.



I tre possibili livelli del doping genetico

Prima della competizione
(effetti anabolizzanti)

Manipolazione
genetica

Durante la competizione
(sostanze che migliorano
la performance)

Dopo la competizione
(sostanze di riparo)



Quali approcci di ingegneria genetica si possono ipotizzare come doping?

λ ex vivo, tessuto emopoietico:
modificare l'emopoiesi (recettore EPO, trasporto O₂...)

λ in vivo locale (es. muscolo):
fattori di crescita, modificatori fibre muscolari
cardio-modulatori, ecc.

λ in vivo locale (es. articolazioni):
sostanze antidolorifiche, inibitori dell'infiammazione,
fattori di riparo, ecc.

λ in vivo sistemico:
anabolizzanti, fattori ormonali, killer del dolore, controllo
vascolare, ecc.

Esempi di approcci al doping genetico

➔ Ormone della crescita umano (hGH)

- Transfettazione in vivo: geni che producono hGH posti in uno speciale involucro proteico
- Utilizzati come spray da inalare nel sistema bronchiale
- Iniettati direttamente nel sangue

➔ Incrementata produzione di hGH

Approcci al doping genetico

- ➔ Geni produttori hGH posti in mioblasti da iniettare nel muscolo scheletrico. Le cellule vengono integrate dalla struttura muscolare e cominciano a produrre hGH
- Sono stati effettuati esperimenti su animali iniettando tali cellule nel muscolo, dopo 3 mesi i livelli di hGH nel sangue erano 8 volte superiori
- Con una metodica simile sono stati trattati (trial sperimentali) pazienti con la distrofia di Duchenne. Il gene mancante della distrofina è stato posto in mioblasti poi iniettati nel muscolo dei pazienti

Approcci al doping genetico

➔ Eritropoietina

- Inserire il gene dell'eritropoietina in cellule da impiantare o iniettare sottocute o inalare e che poi producono EPO.
Esperimenti su animali (topi e scimmie) con inserimento del gene per l'EPO hanno portato ad aumenti del 80% dell'ematocrito (Gene Ther 1998; 5:665)

Potremmo diventare tutti come Eero Mäntyranta!!

Approcci al doping genetico

➔ Fattori di crescita endoteliali vascolari(VEGF)

- Geni che codificano per VEGF possono promuovere la crescita di nuovi vasi sanguigni consentendo un maggiore apporto di ossigeno ai tessuti. Finora sono stati fatti esperimenti come terapia genica per malattie quali ischemia cardiaca o insufficienza arteriosa periferica (Circulation 2002; 105:2012; Circulation 2003; 108:1933)

Approcci al doping genetico



➔ Gene della miostatina

- La miostatina è una proteina regolatrice della crescita muscolare. Appartiene alla superfamiglia dei TGF-beta
 - E' responsabile del differenziamento dei muscoli scheletrici
 - Ha una funzione inibitoria della proliferazione delle cellule satelliti alle fibre muscolari. Mutazioni genetiche (es. ceppo bovino *Belgium blue bull*) provocano abnormi crescite dei muscoli
- ➔ Due strade: modificare il gene che codifica la miostatina o somministrare inibitori della miostatina (es. follistatina)

Esperimenti su topi

Topi privati del gene della miostatina (topi knock out) sviluppano una muscolatura ipertrofica:



T. Hertrampf et al, FIT 1/2004

Gli inibitori della miostatina sono già in vendita!!!

BIOTEST MYOSTAT (BT-Myostat) (80 Capsules)

MYOSTATIN – INHIBITOR

CSP3, Alga: Cystoseira carnariensis



Special Offer!

(Inc. V.A.T.) £66.99

Suggested Retail Price:

(Inc. V.A.T.) £84.99

Our Regular Price:

(Inc. V.A.T.) £84.99



„... Biotest Myostat Supplement helps promote muscle growth, company claims.“

L'esercizio inibisce i livelli di miostatina: esperimenti sul ratto

A. Matsuka et al. *Acta Physiol Scand* 2005; 183: 299-307

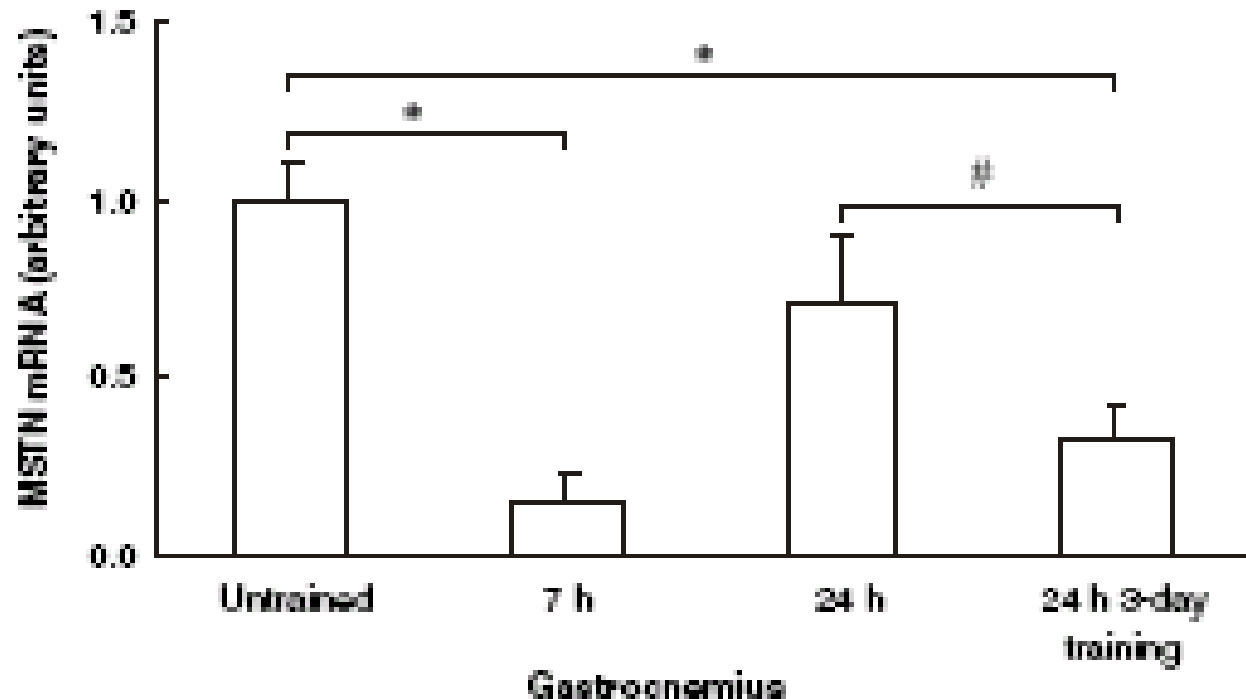
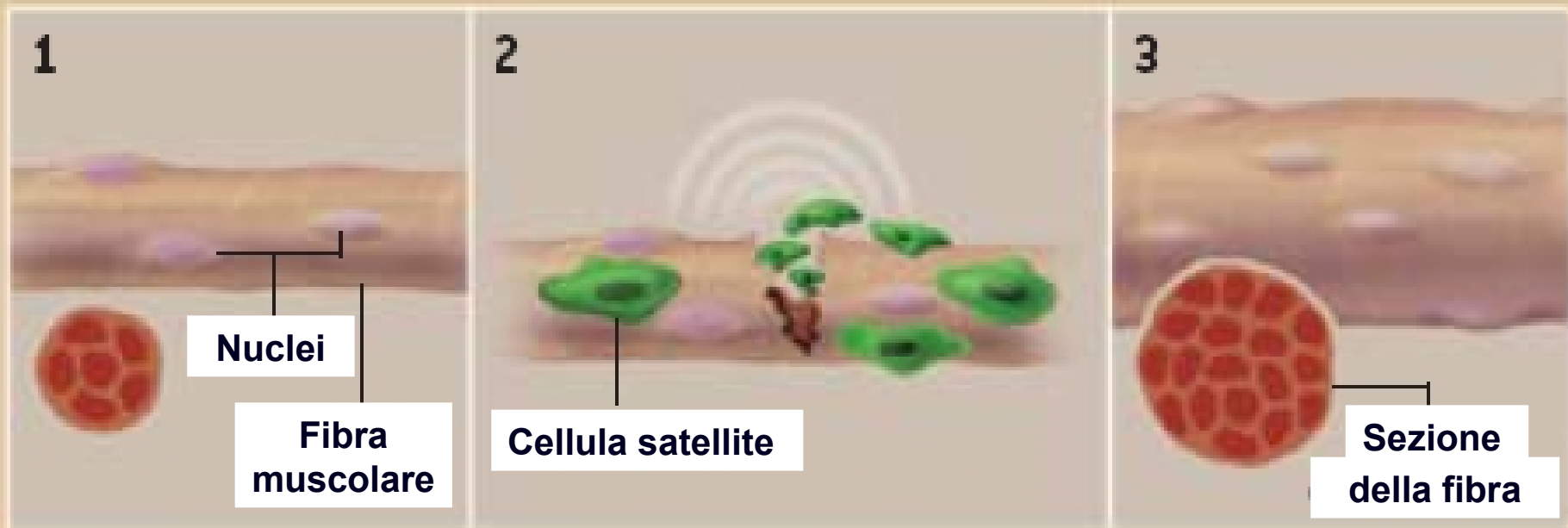


Figure 3 Time course MSTN mRNA responses 7 and 24 h after one session of swimming and 24 h after a 3-day swimming training (24 h 3-day training) normalized against CYP. Data are mean \pm SD, $n = 6$. *Compared with untrained ($P < 0.05$). #Compared with the data of 24 h ($P < 0.05$).

Approcci al doping genetico

- ➔ Insulin like Growth Factor 1 (IGF-1)
 - Dopo iniezione intramuscolare, in animali, di un plasmide contenente il gene umano per IGF-1 quest'ultimo veniva espresso nei muscoli (Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:15603)
 - Risultato: incremento della forza muscolare
 - La NASA sta conducendo esperimenti genetici per prevenire l'atrofia muscolare indotta dai viaggi spaziali (BJ Med Sports 2006; 40:4)
- ➔ Effetti avversi?? (questi fattori di crescita regolano anche la crescita di tumori ormono-dipendenti)
- ➔ L'incremento di IGF-1 non riscontrabile nel sangue o nelle urine. Si dovrebbe effettuare una biopsia muscolare per individuare la manipolazione genetica con la PCR



www.sciam.com

Nel muscolo normale i nuclei multipli delle fibre sono responsabili della produzione di nuove proteine. Quando è necessario un processo di riparo segnali chimici (IGF-1) stimolano le cellule satelliti a proliferare e a fondersi con le fibre in modo da contribuire con i loro nuclei al riparo delle fibre. La presenza di un numero maggiore di nuclei e quindi di nuove miofibrille consente di riparare il danno muscolare.

Un gene sintetico, all'interno un vettore, può essere posto in un muscolo. Il vettore trasporterà il gene in un nucleo da dove dirigerà la produzione di una proteina.

Se il gene produce IGF-I o una proteina che blocca la miostatina questo porterà a maggiore proliferazione delle cellule satelliti e quindi all'irrobustimento della fibra muscolare.



Nuovi approcci al doping genetico

- ➔ Nel 2000 sono stati identificati due nuovi fattori di crescita, espressi dal muscolo, derivati dal gene del IGF-1 per splicing alternativo
 - Muscle L. IGF-1 simile all'IGF-1 epatico
 - Mechano Growth Factor (MGF) individuabile solo quando il muscolo è in esercizio o stirato
 - MGF sembra avere solo azione locale infatti non si ritrova nel sangue
 - MGF sembra proteggere il muscolo cardiaco e i muscoli scheletrici, inducendo processi riparativi locali e prevenendo l'apoptosi

Nuovi approcci al doping genetico

- Vi sono anche evidenze che il MGF sia coinvolto nel mantenimento del tessuto nervoso, poiché è noto che IGF-1 è trasportato dentro i neuroni
- ➔ Se MGF viene posto in un gene manipolato e immesso nei muscoli di un topo di laboratorio: in 2 settimane si ha un incremento del 20% della massa muscolare
- ➔ Quando, con un simile approccio, si immette nel muscolo IGF-1 epatico si ottiene lo stesso incremento del 20% della massa muscolare ma soltanto dopo 4 mesi

Rischi ipotizzabili con il doping genetico

A breve-medio termine

- λ Autoimmunità
- λ Sindrome simil-influenzale
- λ Shock tossico

A lungo termine

- λ Fibrosi
- λ Tumori
- λ Effetti avversi tipici dei fattori stimolati
- λ Impossibilità di terapia genica futura (immunità)

Legati alle modalità di trattamento

- λ Malpratica (vettore o via somministrazione inadeguati)
- λ Materiale contaminato (patogeni o allergeni)
- λ Mancanza di follow-up

Record legati alle differenze genetiche tra le popolazioni?

| Distance | Athlete | Time | Ancestry |
|---------------|--------------------------|----------------|--------------|
| 100 m | Asafa Powell (JAM) | 9.77 s | West Africa |
| 110 m hurdles | Colin Jackson (GBR) | 12.91 s | West Africa |
| 200 m | Michael Johnson (USA) | 19.32 s | West Africa |
| 400 m | Michael Johnson (USA) | 43.18 s | West Africa |
| 400 m hurdles | Kevin Young (USA) | 46.78 s | West Africa |
| 800 m | Wilson Kipketer (KEN) | 1 min 41.11 s | East Africa |
| 1000 m | Noah Ngeny (KEN) | 2 min 11.96 s | East Africa |
| 1500 m | Hicham El Guerrouj (MOR) | 3 min 26.00 s | North Africa |
| Mile | Hicham El Guerrouj (MOR) | 3 min 43.13 s | North Africa |
| 3000 m | Daniel Komen (KEN) | 7 min 20.67 s | East Africa |
| 5000 m | Kenenisa Bekele (ETH) | 12 min 37.35 s | East Africa |
| 10 000 m | Kenenisa Bekele (ETH) | 26 min 20.31 s | East Africa |
| Marathon | Paul Tergat (KEN) | 2 h 4 min 55 s | East Africa |

Table: Men's world running records

Gli studi ci dicono che le differenze genetiche sono maggiori tra gli individui che non tra le popolazioni

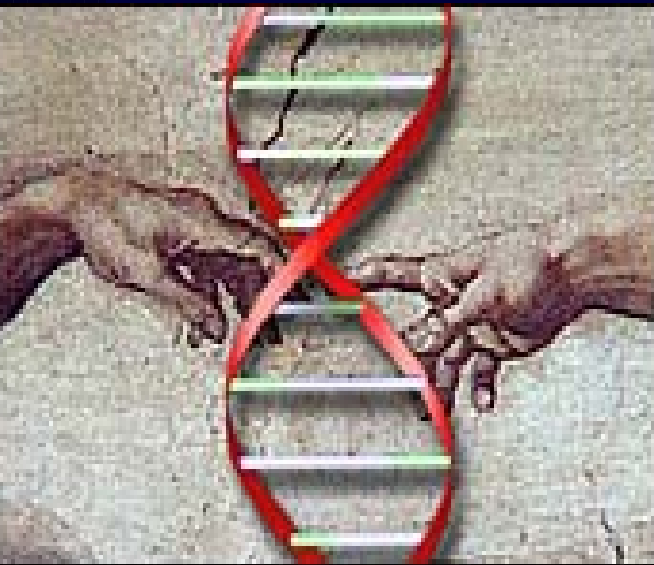
Lancet 2005; 366 (suppl 1): S16

Gli studi genetici per selezionare gli atleti

- I progressi nel campo della genetica aprono la prospettiva di individuare quale corredo genetico è più o meno favorevole per la riuscita in un determinato sport.
- Effettuando uno screening genetico sui bambini si potranno individuare quelli da indirizzare ad una certa attività sportiva, quelli da indirizzare ad un'altra attività sportiva, quelli da "scartare".
- Lo screening genetico potrebbe essere attuato anche ad atleti adulti per selezionare individualizzati e specifici metodi di allenamento.
- Per fortuna non siamo determinati solo dalla sequenza delle basi del nostro DNA.....

Vedi per approfondimento: Rankinen T. et al. Med Sci Sports Exerc 2001; 33:855; Med Sci Sports Exerc 2002; 34:1219

Ricordiamoci che il genoma non è l'unico fattore.....



Anche condizioni acquisite:

- λ traumi
- λ fratture
- λ ustioni
- λ infezioni

possono essere più frequenti in certi soggetti per fattori genetici

Distrofia muscolare
Tumore al seno familiare
Tumore al seno
Tumore polmonare

Obesità
Aterosclerosi

Alzheimer
Parkinson

