

Il doping nello sport procede al passo con la scienza. Ma uno studio dell'ICGEB, commissionato dalla WADA, cerca di giocare d'anticipo su una nuova frontiera: il doping genetico.

L'ANTIDOPING GENETICO

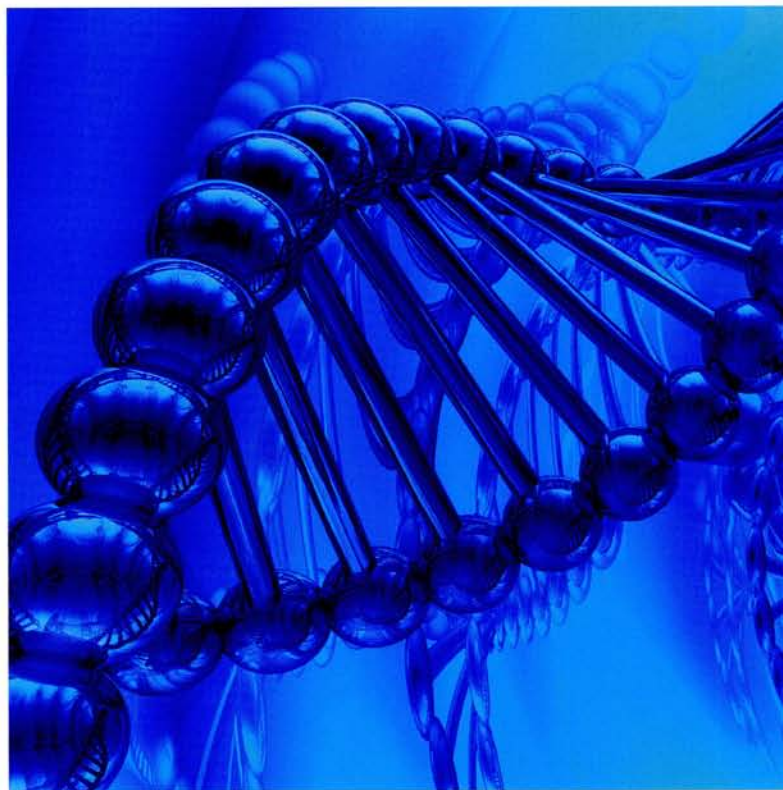


Nel terzo millennio, anche le tecniche dopanti sviluppate in campo sportivo sono sempre più innovative, arrivando ad integrarsi con la genetica. L'ultimo Tour de France ha fatto clamorosamente tornare alla ribalta il doping, le cui nuove frontiere sono rappresentate dal doping genetico.

La WADA (World Anti-doping Agency), l'Agenzia mondiale antidoping, a partire da quest'anno ha inserito nella lista delle sostanze

e metodi proibiti anche gli inibitori della miostatina e gli agenti che ne modificano le funzioni, tra i quali il Repoxygen, primo prodotto del doping genetico entrato nella storia dello sport. Per far fronte a questi nuovi scenari, la WADA ha deciso di finanziare la ricerca dei metodi che smascherino il doping genetico.

Il Laboratorio di Medicina Molecolare dell'ICGEB (Centro Internazionale di Ingegneria genetica e Biotecnologie) di Trieste, diretto



Science

Genetic anti-doping

Doping in sports keeps pace with scientific progress. However, an ICGEB research, commissioned by WADA, tries to anticipate further developments on a new frontier: genetic doping.

In the third Millennium, also doping techniques developed for sports applications are increasingly innovative, even integrated with genetics. During the last Tour de France, doping made its clamorous comeback on a new frontier: genetic doping.

From this year, the World Anti-doping Agency (WADA), Montreal, Canada, has

included myostatin inhibitors and the agents that modify its functions such as Repoxygen, the first genetic doping product in the history of sports, in the black list of prohibited substances and methods. To face these new scenarios, WADA has made the decision to support research on the various methods of detecting genetic doping.

The Molecular Medicine Laboratory of ICGEB (International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology) based in Trieste, led by Mauro Giacca, has been investigating for several years the possibility of inducing the formation of new blood vessels in patients with ischemic heart disease or myocardial infarction

by gene therapy.

The laboratory modified a small virus named AAV and uses it as a carrier for a series of genes that stimulate the formation of new capillaries and arteries. The results obtained in animals are very encouraging: some of these genes have a powerful proangiogenic effect and their blood contribution can make up for or repair damage resulting from heart attacks.

Unexpectedly, this research kindled WADA's interest because one of the genes that are beneficial for the human heart could also be inoculated in skeletal muscles and be improperly used by athletes for doping purposes.

This gene is IGF-1 and codifies for a growth factor similar to insulin, which has a strong hypertrophying effect on muscular cells, both heart and skeletal. In general, today, there is a deep concern that the same techniques that are

da Mauro Giacca, si occupa da diversi anni della possibilità di indurre la formazione di nuovi vasi sanguigni nei pazienti con infarto o ischemia cardiaca cronica mediante terapia genica.

Il laboratorio ha modificato un piccolo virus, chiamato AAV, in modo da utilizzarlo per veicolare una serie di geni che stimolano la formazione di nuovi capillari ed arterie. I risultati sugli animali sono molto brillanti: alcuni di questi geni hanno un potente effetto proangiogenetico e l'apporto di sangue che essi determinano è in grado di compensare o riparare i danni causati dall'infarto.

Inaspettatamente, questa ricerca ha suscitato l'interesse della World Anti-Doping Agency (WADA) di Montreal (Canada), in quanto uno dei geni che ha effetto benefico nel cuore potrebbe essere anche inoculato nei muscoli scheletrici ed essere quindi utilizzato in maniera inappropriata dagli atleti a fini di doping.



used by gene therapy to treat various diseases can also be used improperly, including for doping.

WADA has therefore made the decision to support ICGEB with a grant of USD 420,000 for the development of simple genetic or biochemical tests to unequivocally reveal the use of the IGF-1 gene for doping purposes.

For this project, Giacca will co-ordinate a network involving four other Italian laboratories. This network includes Cecilia Gelfi, University of Milan, for proteomic analysis, Giuseppe Pieraccini, University of Florence, for protein analysis with mass spectrometry, and Giorgio Friso, CNR of Pisa, for the study of the effects of IGF-1 on cells in culture.

The goal is to identify the most suitable genes for these applications, to isolate them, to introduce them in the body through special carriers and to monitor the behaviour of these carriers in treat-

ted organs.

The techniques used by gene doping are the same as those used in the medical field to fight against ischemic heart disease or myocardial infarction. Gene therapy that in the medical field has given promising results can also be used by athletes to reinforce their muscular system or increase their red cells.

Take for instance the gene that produces erythropoietin and growth factors: instead of giving this substance to the athlete, a gene is administered so that the body itself produces erythropoietin, which in turn improves the production of red cells, the flow of oxygen and performances. The identification of "markers", i.e. the proteins or other substances that reveal the presence in the body of these carriers would enable the identification of athletes who have resorted to "gene doping" by simple blood or urine tests.

Il gene in questione è l'IGF-1, codifica per un fattore di crescita simile all'insulina, che esercita un potente effetto ipertrofico sulle cellule muscolari, sia cardiache sia scheletriche. In generale, c'è oggi molta preoccupazione che le medesime tecniche che sono usate dalla terapia genica per la cura di diverse malattie possano essere utilizzate per fini impropri, incluso il doping.

La WADA ha quindi deciso di finanziare l'ICGEB con un grant di 420.000 USD per lo sviluppo di test genetici o biochimici semplici in grado di svelare in maniera inequivocabile l'utilizzo del gene IGF-1 a fini di doping.

Per questo progetto, Giacca coordinerà un network comprendente altri quattro laboratori italiani. Fanno parte di questo network Cecilia Gelfi, dell'Università di Milano per la parte di analisi proteomica, Giuseppe Pieraccini, dell'Università di Firenze per l'analisi delle proteine con la spettrometria di massa, e Giorgio Friso, del CNR di Pisa per lo studio degli effetti di IGF-1 nelle cellule in coltura.

L'obiettivo è proprio individuare i geni più adatti a questi scopi, riuscire a identificarli e isolarli dal resto del genoma, saperli introdurre nell'organismo mediante specifici vettori e monitorare il comportamento di tali vettori negli organi trattati. Le tecniche utilizzate nel doping genico sono le stesse che si usano in medicina per contrastare ad esempio l'ischemia cardiaca o l'infarto del miocardio. La terapia genica, che in campo medico vanta risultati promettenti, può infatti essere utilizzata sugli atleti per potenziarne l'apparato muscolare o per aumentarne il numero di globuli rossi.

Ad esempio, il gene che produce l'eritropoietina e i fattori di crescita: anziché somministrare all'atleta questa sostanza, si somministra un gene affinché l'organismo stesso produca eritropoietina, che migliora la produzione di globuli rossi, l'afflusso di ossigeno e le prestazioni. Identificando i "markers", cioè quelle proteine o altre sostanze che evidenziano la presenza nell'organismo di quei vettori, sarà così possibile individuare gli atleti che abbiano fatto uso di "doping genico" con un semplice esame del sangue o delle urine.

Riferimento / Contact

Mauro Giacca - ICGEB

tel. +39 040 3757324

giacca@icgeb.org

www.icgeb.org/molecular-medicine.html