

SPORT E MEDICINA | PROGRESSI PIÙ RECENTI

A caccia del doping

Il doping nello sport ha una lunga storia, che affonda le sue radici nelle Olimpiadi della antica Grecia, ed è dettato dal desiderio della vittoria a ogni costo. Tra le sostanze ritenute più efficaci nell'aumentare la prestazione sportiva, gli steroidi anabolizzanti androgeni ebbero inizialmente un ruolo preminente, sulla base di una ritenuta capacità di aumentare le dimensioni e la forza muscolare. Tuttavia, benché ancora abusati, hanno perso in parte il loro primato in favore di altri potenti composti endogeni anabolizzanti o capaci di aumentare la capacità del sangue di veicolare ossigeno ai tessuti, ormone della crescita (hGH) o somatotropo, ed eritropoietina (Epo).

L'hGH è un ormone proteico di 191 aminoacidi, secreto dalla ghiandola ipofisi. La forma predominante dell'ormone ha un peso molecolare di 22kDa e una vita media nel plasma di circa 20 minuti dopo la secrezione o l'iniezione endovenosa. Normalmente, il 75% dell'hGH prodotto dall'ipofisi è di tipo maturo, mentre il 5-10% è rappresentato da una forma a minore peso molecolare e il resto da forme variamente modificate dell'ormone.

Un primo, rilevante problema correlato alla diretta valutazione dell'hGH nel plasma nasce dal carattere non continuo, ma pulsatile della secrezione di hGH, che rende la singola, occasionale determinazione di scarso significato diagnostico. Livelli più elevati di quelli mediamente presenti durante le 24 ore sono occasionalmente presenti in soggetti sani, non sottoposti ad alcun trattamento. Pertanto, il riscontro di aumentate concentrazioni di hGH non rappresenta di per sé l'espressione di un evento dopante.

Esiste tuttavia la possibilità di distinguere la secrezione endogena di hGH dalla somministrazione esogena (dopante). Infatti, l'hGH esogeno, ottenuto mediante la tecnica del dna ricombinante (rhGH), è formato esclusivamente da hGH 22kDa, mentre l'ormone en-

dogeno ha due componenti, hGH 22kDa e hGH 20kDa. Ne consegue, che la somministrazione di rhGH risulta in una relativa prevalenza del 22 kDa hGH sulla isoforma 20kDa. È stato così possibile, sviluppare un metodo per la determinazione dell'abuso di rhGH, che verrà molto probabilmente adottato dalla Agenzia mondiale antidoping (Wada) nel 2007. Con questo metodo, tuttavia, l'intervallo di tempo per poter valutare l'abuso di rhGH è molto breve, circa 24 ore dopo l'iniezione; dopo questo intervallo, nessun rhGH potrà essere determinato, e il rapporto tra le due isoforme tornerà alla norma. Pertanto, questo è un test da usare al di fuori della competizione, quando un prelievo di sangue non prevedibile dall'atleta può essere ottenuto entro 24 ore dall'ultima iniezione di rhGH.

È quindi evidente che il doping con rhGH è difficile da accertare, poiché la permanenza dell'ormone in circolo è estremamente breve, l'ormone è identico a quello secreto dall'ipofisi e i livelli plasmatici di hGH fluttuano spontaneamente. Inoltre, lo stesso esercizio fisico costituisce uno stimolo alla secrezione, rendendo arduo discriminare tra l'hGH prodotto dall'ipofisi e quello esogeno.

Il GH esercita molte delle sue azioni di stimolo dell'accrescimento attraverso la mediazione di un ormone, il fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-1), prodotto in larga misura dal fegato, ma anche da un numero considerevole di tessuti. Poiché IGF-1 ha una emivita considerevolmente più lunga, i suoi livelli plasmatici riflettono la secrezione integrata di hGH. In altre parole, livelli circolanti elevati di IGF-1 indicano uno stato di prolungata attivazione dell'asse somatotropo o l'assunzione protratta di ormone esogeno. Tra le azioni biologiche del hGH vi è anche quella di influenzare il metabolismo dell'osso e dei tessuti molli (collagene), e pertanto marker biochimici dell'attività di questi tessuti, quando presenti in quantità

di gran lunga superiori ai valori normalmente presenti, possono essere indicativi dell'assunzione impropria di dosi sovralfisiologiche di hGH. Questo approccio, pertanto, appare il più adatto per il prelievo dopo la competizione.

L'eritropoietina (Epo), principale ormone che regola la differenziazione dei globuli rossi, ha sostituito la vecchia pratica dell'emotrasfusione. Somministrata a pazienti anemici, aumenta la produzione di globuli rossi e la concentrazione di emoglobina dei globuli rossi, e quindi la loro capacità di veicolare ossigeno. Aumenta inoltre drammaticamente il senso di benessere e la qualità della vita. Per queste sue proprietà, l'Epo è stata utilizzata soprattutto negli sport di resistenza (ciclismo, sci di fondo, nuoto di fondo, ...). A differenza del GH, l'Epo non è una semplice proteina, ma è

una glicoproteina di 34 kDa, contiene cioè per il 40% una componente glucidica. Le differenti caratteristiche fisico-chimiche dell'Epo somministrata dall'esterno) hanno reso possibile l'identificazione della prima. La presenza di Epo esogena è rilevabile nel sangue fino a sette giorni dall'ultima assunzione e fino a quattro nelle urine.

È ora inequivocabilmente stabilito che la semplice determinazione delle concentrazioni plasmatiche di hGH basali o in campioni casuali non fornisce informazioni valide sul potenziale abuso dell'ormone. Più promettente a questo riguardo, appare la valutazione di sostanze GH-sensibili, che posseggono una maggior stabilità nel plasma del GH stesso, come IGF-1 e IGFBPs (si veda l'articolo a fianco, ndr), e un gruppo di marcatori del collagene e dell'osso. L'abuso di Epo, per le sue caratteristiche fisico-chimiche, viene più agevolmente identificato. Per entrambi gli ormoni, si rendono necessari nuovi studi per accertare l'impatto sulle valutazioni fatte di elementi chiave, come esercizio fisico, età, sesso, eventi traumatici.

EUGENIO E. MÜLLER

Eugenio E. Müller è professore al Dipartimento di Farmacologia Università degli Studi di Milano

*La ricerca di sostanze
GH-sensibili facilita
l'identificazione di abusi*

TRIESTE LO STUDIO DI UN NUOVO TEST FINANZIATO DALLA WADA

Io penso al positivo

Un innovativo test antidoping, frutto di ricerche italiane in terapia genica sulla possibilità di indurre la formazione di nuovi vasi sanguigni in pazienti infartuati o affetti da ischemia cardiaca cronica, ha suscitato l'interesse della Wada, l'Agenzia mondiale antidoping con sede a Montreal, che contribuirà al suo sviluppo con un grant di 450 mila dollari. Lo ha annunciato nel corso di un recente workshop Mauro Giacca, direttore dell'Icgeb, il Centro internazionale di ingegneria genetica e biotecnologie con sede nell'Area Science Park di Trieste.

Quasi un caso di serendipity. «Nel nostro laboratorio di medicina molecolare — dice Giacca — è stato modificato un piccolo virus detto Aav utilizzabile per veicolare una se-

rie di geni capaci di stimolare la formazione di nuovi vasi sanguigni. Fra questi, è stato individuato, con promettenti risultati sugli animali, il gene Igf-1 che codifica un potente

fattore di crescita benefico per il cuore e che, una volta inoculato nei muscoli scheletrici, potrebbe essere utilizzato in maniera inappropriata dagli atleti come doping».

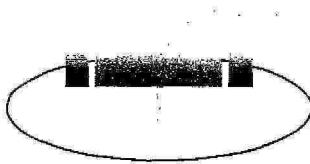
❖ L'Onu del laboratorio

L'Icgeb è un'organizzazione internazionale nata nel 1987 nell'ambito delle Nazioni Unite per offrire, soprattutto a scienziati del Pvs, centri di eccellenza e di formazione. Attualmente ne fanno parte 71 Paesi, con due componenti principali: a Trieste, diretta da Mauro Giacca, e a New Dehli, diretta da Francisco Baralle. Da gennaio 2007 la sede di Trieste avrà due nuovi gruppi di ricerca, diretti dall'argentino Fabian Feguín e dallo statunitense Michael Myers: il primo si occuperà di degenerazione neuronale e morbo di Alzheimer, il secondo delle interazioni fra proteine e cellule umane, con ricadute interessanti nel drug design.

Nel panorama preparatorio delle prossime Olimpiadi la scoperta ricopre grande interesse in quanto nel mondo sportivo non pochi sono i tentativi di ricorrere a tecniche di ingegneria genetica: il problema sta nell'impedirne usi impropri. Da qui lo sviluppo a cura dell'Icgeb di test genetici o biochimici di facile utilizzo per rivelare in modo inequivocabile il ricorso al gene Igf-1 con finalità di doping. Il progetto, coordinato da Giacca, affianca all'Icgeb un network di tre laboratori italiani affidati alle Università di Milano per l'analisi proteomica e di Firenze per le indagini con spettrometria di massa, e al Cnr di Pisa per lo studio degli effetti di Igf-1 nelle cellule in coltura.

PAOLA DE PAOLI

Spinti dal gene

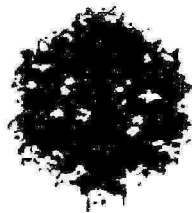


Individuato

Il gene dopante. Nell'ambito delle ricerche di terapia genica sono individuati geni capaci di formare nuovi vasi sanguigni.

Virus modificato

Il veicolo. Un piccolo virus modificato, detto Aav, è stato utilizzato per veicolare i geni, come per esempio l'Igf-1.



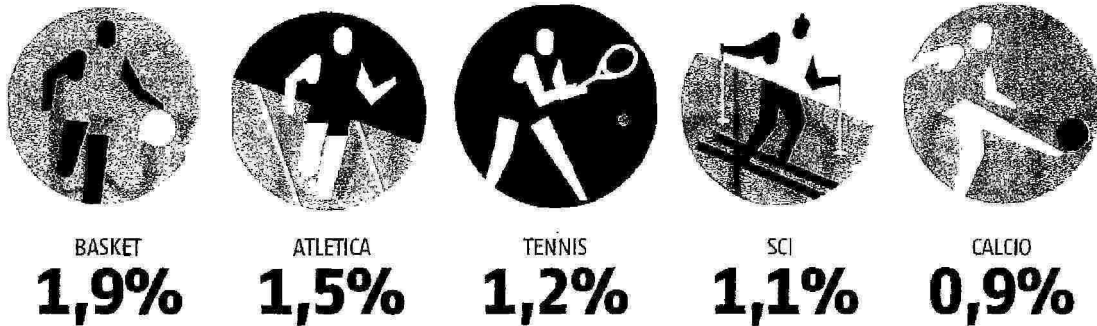
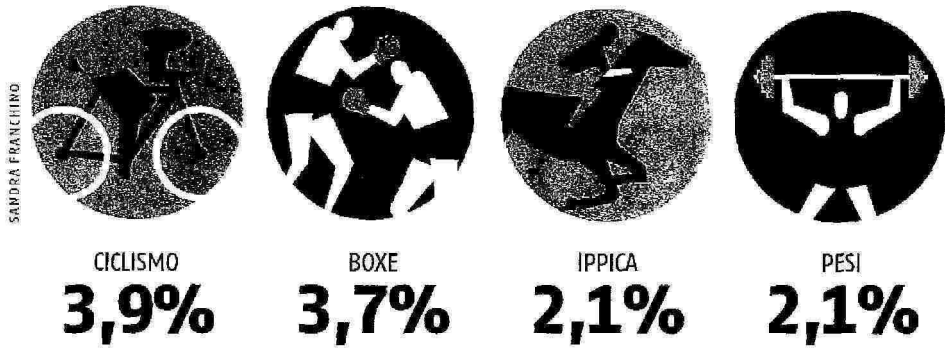
Nel muscolo

Effetto stimolante. Il gene Igf-1, che codifica un potente fattore di crescita benefico per il cuore, viene usato dagli atleti per rafforzare muscoli scheletrici.



Una pratica diffusa in ogni sport

Ciclismo alterato. Sono i ciclisti gli atleti più spesso trovati positivi nei controlli Wada, l'agenzia mondiale antidoping. Le percentuali riguardano i casi positivi sul totale dei test effettuati.



Le più utilizzate

42,57%
 Anabolizzanti, le sostanze più diffuse

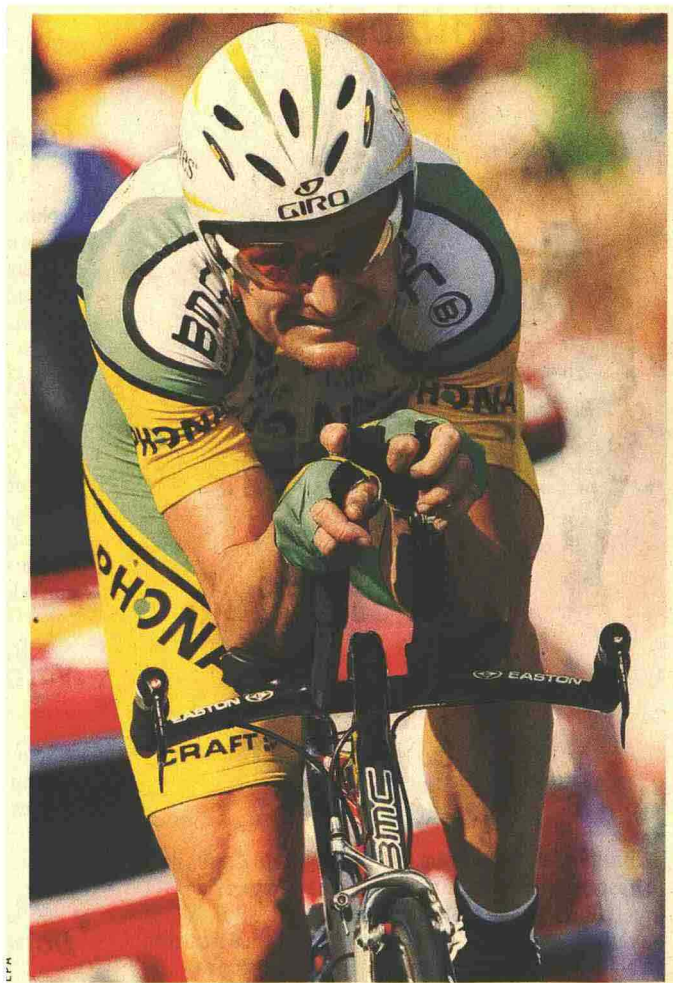
24,17%
 Beta 2 Agonisti, agenti sul metabolismo

21,10%
 Stimolanti per aumentare prestazioni

11,70%
 Cannabinoidi di vario genere

7,17%
 Glucocorticoidi, attivi sui carboidrati

11,30%
 Il resto, con gli ormoni (3,77%) in prima linea



Giallo al test. Il ciclista americano Floyd Landis, primo al Tour de France dello scorso anno, ma risultato positivo al test antidoping