



// PASSAPORTO BIOLOGICO

A cura di Mario Gulinelli

“La promozione dei valori etici e la difesa della salute nello sport e per mezzo dello sport rappresentano gli obiettivi primari del movimento sportivo.” Così Pierre Eduard Sottas, Neil Robinson, Martial Saugy del Laboratorio svizzero di analisi antidoping di Losanna e il canadese Oliver Rabin dell’Agenzia mondiale antidoping iniziano il loro articolo sul passaporto biologico dell’atleta (Sottas P. E., Robinson N., Rabin O., Saugy M. The Athlete Biological Passport, *Clinical Chemistry*, 57, 2011, 969-976). In questo contesto, secondo loro, la minaccia più seria all’integrità dello sport moderno è rappresentata dall’abuso di sostanze doping. Il *Codice mondiale antidoping* dell’Agenzia mondiale antidoping (*World Antidoping Agency*, WADA) il documento di riferimento che fornisce il quadro generale entro il quale si cerca di armonizzare le regole fondamentali della lotta al doping nelle organizzazio-

ni sportive, è stato scritto proprio per preservare i valori essenziali della *naturalità della performance*, della *protezione della salute* e dello *spirito sportivo*. Ed è la violazione di almeno due di tali valori il criterio per stabilire se prendere in considerazione il divieto di una sostanza o un metodo. Finora, ricordano Sottas et al. lo strumento principale utilizzato dalle autorità sportive per garantire un sport libero dal doping è stata la detezione delle sostanze vietate nei fluidi biologici dell’atleta – urine e sangue. Questo paradigma di test farmacologici diretto a determinare la presenza o meno di una sostanza o un farmaco e dei loro metaboliti, fu introdotto nel 1960 (tabella 1) con risultati notevoli per quanto riguarda la scoperta di numerose sostanze che non sono prodotte naturalmente dal corpo umano, come stimolanti, narcotici, beta 2 agonisti e diuretici.

Negli ultimi anni, però, i progressi delle biotecnologie hanno consentito all'industria farmaceutica di commercializzare un numero sempre maggiore di nuovi farmaci, molti dei quali sono rappresentati da proteine o peptidi ricombinanti, simili per struttura, e in alcuni casi assolutamente identici, a quelle naturalmente prodotte dal corpo umano, la cui identificazione nei fluidi biologici è difficile, se non impossibile. Per cui, attualmente, si assiste una gara continua tra atleti che fanno uso di doping e ricercatori che lo

di impedire che atleti di alto livello usino impunemente sostanze dopanti come l'eritropoietina sintetica ricombinante (rEPO) o il testosterone di sintesi. Per conservare integrità e correttezza dello sport, affermano Sottas et al., è stato necessario, allora, cercare strategie alternative che fossero svincolata da questa incessante gara "farmacologica", per cui vi è stato un cambiamento di paradigma. Per illustrare perché ciò sia avvenuto, Sottas et al. citano il settore dello sviluppo di agenti in grado di stimolare l'eri-

doping. Poiché lo scopo di tutti gli ESA è migliorare il trasporto d'ossigeno attraverso l'emoglobina (HGB), è stato logico ricorrere come *biomarker* del doping ematico alla misurazione della sua concentrazione, uno degli conteggi quantitativi più comuni nell'emogramma completo. Perciò, a metà degli anni '90, alcune Federazioni sportive internazionali, per tentare di limitare l'abuso dell'rEPO hanno introdotto valori soglia di HGB e dell'ematocrito, escludendo temporaneamente dalle gare atleti che presentavano

Anni	Avvenimento
1928	La Federazione internazionale d'atletica (<i>International Association of Athletics Federation, IAAF</i>) è la prima federazione a vietare il doping
1966	La IAAF, l'Unione ciclistica internazionale (<i>UCI</i>) e la Federazione internazionale calcio (<i>Fédération Internationale de Football Association, FIFA</i>) introducono esami delle urine nei loro Campionati
1967	Il CIO istituisce la Commissione medica e stende la prima lista delle sostanze vietate
1968	Nei Giochi olimpici sono introdotti i test anti-doping
Anni '70	A seguito dell'inserimento degli anabolizzanti nella lista delle sostanze vietate dal Cio, si assiste ad un notevole incremento nel numero delle squalifiche per doping
Anni '80	Vengono istituiti i controlli extra-competizioni
1986	Il CIO vieta il doping ematico con trasfusioni di sangue
1990	Il CIO include l'rEPO nella lista delle sostanze vietate
Anni '90	Introduzione dei controlli del sangue
1999	Viene istituita l'Agenzia mondiale antidoping (<i>World AntiDoping Agency, WADA</i>)
2004	Il Codice mondiale anti-doping è adottato in tutto il mondo
2005	L'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Educazione, la Scienza e la Cultura (<i>Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, UNESCO</i>) adotta la Convenzione internazionale contro il doping nello sport
2008	L'UCI è la prima Federazione internazionale ad adottare il passaporto biologico.

Tabella 1 – Storia dell'antidoping.

combattono costretti a uno sforzo costante per sviluppare test farmacologici che permettano di distinguere le sostanze esogene dalle loro equivalenti endogene. Tale competizione è resa sempre più difficile anche dalla supervisione medica e da protocolli di doping sempre più sofisticati, nei quali si ricorre a cicli di lunga durata di assunzione ripetuta di microdosi, la cui scoperta diventa difficile attraverso i test farmacologici convenzionali. Come osservano Sottas et al., esistono poi laboratori, legati al mercato nero del doping, che attualmente producono farmaci di sintesi (*designer drug*) appositamente studiati per eludere i test esistenti. Per questa ragione il paradigma di test antidoping stabilito nel 1960 non è più in grado

tropoiesi (*Erythro-poiesis Stimulating Agents, ESA*) per il trattamento dell'anemia, che è stato estremamente attivo in questi ultimi anni, per cui nel mondo sono stati brevettati sei diversi rEPO, mentre nei Paesi dove i controlli diretti a regolare la produzione di farmaci sono carenti sono ora disponibili oltre 90 rEPO biosimilari o loro copie. Secondo gli Autori si tratta di un ritmo frenetico destinato a continuare per cui nel futuro ci aspetta una nuova generazione di ESA, come l'Hematide™, il SEStide™, l'FG-2216™ (uno stabilizzatore del fattore di trascrizione ipossia inducibile) o l'Epo DURE™, mentre i laboratori legati al mercato nero hanno già prodotto alcune rEPO sintetiche dirette ad eludere i controlli anti-

valori superiori ad essi. L'aspetto importante è che tali *biomarker* sono indipendenti dalla commercializzazione di nuove sostanze doping. Infatti, anche se l'industria farmaceutica ogni anno immette sul mercato nuovi farmaci, la biologia del corpo umano è relativamente stabile per quanto riguarda le sue funzioni fisiologiche generali e grazie a tale stabilità un *biomarker* del doping come la misurazione dell'emoglobina rimarrà sensibile ad ogni abuso di ESA anche in futuro. Per questa ragione, attualmente, assistiamo a un cambiamento di paradigma: dalla identificazione diretta delle sostanze proibite nei fluidi biologici degli atleti si è passati alla scoperta di anomalie nei *biomarker* che indicano potenzialmente

che vi è stato doping. Se è difficile prevedere quale sarà il nuovo tipo di ESA disponibile in futuro, le caratteristiche biologiche degli atleti che parteciperanno ai Giochi olimpici di Rio de Janeiro e a quelli successivi, non saranno diverse da quelle degli atleti attuali e tutti i *biomarker* attualmente in uso resteranno applicabili per i prossimi Giochi e per molti decenni futuri, nei quali potranno essere elaborati test per quasi tutte le nuove sostanze immesse nel mercato: ad esempio, i *biomarker* attuali del doping ematico sono già sensibile al doping genetico con il gene dell'EPO umana.

Gli atleti ricorrono a sostanze doping per provocare cambiamenti fisiologici che a loro volta producono miglioramenti fisiologici. Come i *biomarker* associati alle malattie rappresentano uno strumento indispensabile che aiuta i medici nella diagnosi delle malattie, la selezione di alcuni *biomarker* permette di scoprire il doping: gli effetti delle sostanze doping, infatti, restano rilevabili nell'organismo molto più a lungo di esse che, potendo essere eliminate rapidamente dall'organismo, non vengono scoperte dagli esami tossicologici. L'uso dei *biomarker* non è nuovo: infatti, ricordano Sottas et al., negli anni '70 molte organizzazioni sportive hanno introdotto il rapporto tra le concentrazioni di testosterone e epitestosterone (T/E) e nel 1983 il Cio ha considerato un T/E superiore a 6,0 una indicazione dell'abuso di steroidi a fini di doping. Una regola successivamente attenuata dalla scoperta che alcuni individui presentano un aumento naturale del T/E, recentemente attribuito all'individuazione di polimorfismi genetici associati al metabolismo degli anabolizzanti. Attualmente, oltre al T/E, si utilizza un profilo degli steroidi urinari, che comprende molti metaboliti e precursori del testosterone, per scoprire il doping con steroidi e altri agenti anabolizzanti come gli steroidi sintetici, le gonadotropine, gli antagonisti degli estrogeni, gli inibitori dell'aromatasi, i precursori degli androgeni e i modulatori selettivi dei recettori degli androgeni.

Da quando, a metà degli anni '90, alcune Federazioni sportive internazionali hanno introdotte le variabili ematologiche vi è stata una notevole evoluzione nello sviluppo e la validazione dei *biomarker* del doping ematico. Grazie all'introduzione di analizzatori automatici del sangue è possibile oggi misurare quantitativamente le variabili ematiche per ottenere un emogramma completo, sia in un laboratorio accreditato, sia direttamente sul luogo della gara in meno di un minuto dal prelievo del sangue. Vi sono poi stati vari approcci che, in questi ultimi anni, hanno contribuito a fare dell'uso di *biomarker* di una alterazione dell'eritropoiesi un metodo efficiente per scoprire ogni forma di doping ematico nello sport.

Tutte le conoscenze sui *biomarker* del doping che sono state acquisite in questi ultimi decenni sono state infine formalizzate nel programma del passaporto biologico dell'atleta (*Athlete Biological Passport, ABP*). Il termine *passaporto*, ricordano Sottas et al., fu proposto per la prima volta all'inizio del 2000, quando, come strumento per definire il profilo ematologico di un individuo, fu pianificata la conservazione e la tracciatura della registrazione longitudinale delle misurazioni delle variabili ematologiche. Notevoli differenze tra i valori "storici" di un atleta e quelli ottenuti in un esame recente indicano che o si è in presenza di doping o che è possibile che l'atleta presenti condizioni mediche tali da richiedere un esame più approfondito. Successivamente l'idea dell'*ABP* fu discussa e successivamente ulteriormente elaborata dalla *Wada* all'inizio del 2000. Dopo i Giochi olimpici invernali di Torino del 2006 molte Federazioni sportive internazionali furono d'accordo che la *Wada* armonizzasse lo sviluppo e la validazione del programma dell'*ABP*. Per cui nel 2009 essa ha pubblicato le *Athlete Biological Passport Operating Guide* (<http://www.wada-ama.org/en/Science-Medicine/Athlete-Biological-Passport/>) utilizzabili come riferimento da ogni organizzazione antidoping interessata a sviluppare un programma equivalente di controllo biologico.

Il passaporto biologico dell'atleta, che è un documento elettronico individuale che raccoglie dati che riguardano una atleta specifico che possono essere utilizzati se è dopato si compone di tre moduli: il *modulo ematologico*, il *modulo steroideo* e il *modulo endocrinologico*.

Il *modulo ematologico* mira a scoprire qualsiasi forma di doping ematico e come parte di un emogramma completo attualmente vi vengono prese in considerazione sei variabili:

- l'ematocrito (HCT);
- il conteggio degli eritrociti (RCB);
- la percentuale dei reticolociti (RET%);
- il conteggio dei reticolociti (RET);
- il volume medio degli eritrociti (MCV);
- l'emoglobina corpuscolare media (MCH).

La prima organizzazione sportiva ad applicare il modulo ematologico per scoprire il doping ematico nei corridori ciclisti di alto livello è stata nel 2008 l'Unione ciclistica internazionale. Così numerosi ciclisti sono stati perseguiti e sanzionati sulla sola base dell'anormalità del loro profilo ematologico. Attualmente il tracciamento nel tempo dei parametri ematologici è realizzato da molte organizzazioni antidoping su migliaia di atleti in tutto il mondo. Il modulo steroideo dell'*ABP*, mira, invece, a scoprire le forme dirette e indirette di doping attraverso l'uso

di anabolizzanti. In esso sono raccolte informazioni su i *marker* di una modificazione del metabolismo degli steroidi endogeni nei campioni d'urina. Ed è sensibile al doping con il testosterone e i suoi precursori, alle sostanze dopanti che agiscono come antagonisti dei recettori dell'estrogeno e agli inibitori della aromatasi. Prevede sei parametri principali:

- testosterone (T);
- epitestosterone (EpiT);
- androsterone (A);
- eticolanolo (E);
- 5 α androstendiol (5 α diol);
- 5 β androstendiol (5 β diol)

ai quali si aggiungono: deidrotestosterone (DHT); deidroepinarosterone (DHEA). I rapporti T/EpiT, A/E, 5 alpha-diol/5 beta-diol, A/T sono poi ottenuti a partire da tali parametri. Se si eccettua il rapporto T/EpiT, che già viene utilizzato per individuare gli atleti che abusano del testosterone, attualmente il modulo *ABP* è ancora allo stato di progetto pilota. L'obiettivo del modulo endocrinologico è scoprire il doping con fattori di crescita quali l'ormone della crescita ed il fattore di crescita insulino-simile 1. Oltre a un profilo steroideo nelle urine, il modulo endocrino raccoglie anche informazioni sull'abuso dell'ormone della crescita nel sangue. Negli studi clinici longitudinali hanno dimostrato di essere sensibili all'ormone della crescita *marker* come l'IGF1, il P-III-P, l'IGFBP-2, l'IGFBP-3, e l'ICTP. Questo lavoro è ancora allo stadio di elaborazione e malgrado l'elevato numero di pubblicazioni scientifiche sui marcatori dell'ormone della crescita, la realizzazione di questo modulo da parte della rete di laboratori accreditati dalla *Wada* richiede un'ulteriore validazione per rispondere a criteri legali.

Nei fluidi biologici, come il sangue e l'urina, è celato un patrimonio di potenziali marcatori di doping che possono essere scoperti con le attuali tecniche *omics*, quale la proteomica e la metabolomica. Se ormai è riconosciuta quale sia l'utilità a fini diagnostici di questa vera e propria miniera d'oro, Sottas et al. affermano che lo stesso avviene per i *biomarker* del doping. Per definizione qualsiasi deviazione in un *biomarker* da ciò che ci si attende in condizioni fisiologiche sane, secondo un protocollo ben validato, può essere attribuito o a doping o a condizioni mediche. Ed è interessante che proprio queste due possibili cause sono lo scopo di ogni programma anti-doping: quindi il criterio utilizzato per introdurre nuovi *biomarker* è lo stesso usato per stabilire il divieto di una sostanza: prestazione e salute. Una logica conseguenza è la regola dell'ammissibilità, secondo la quale quando un atleta presenta il suo passaporto prima

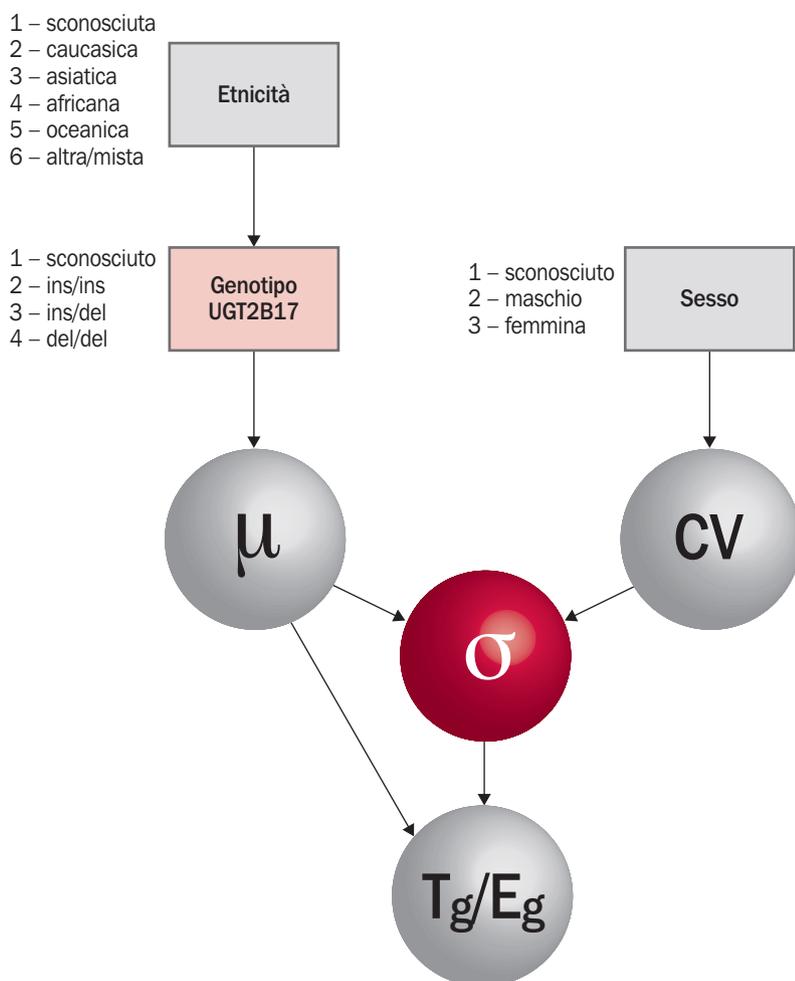


Figura 1 – Rete gerarchica bayesiana (BN) per la valutazione del biomarker T/E del doping.

dell'inizio di una competizione viene ammesso a parteciparvi solo se l'ABP indica che l'atleta si trova in condizioni fisiologiche sane e non alterate. Per questa ragione l'ABA, oltre a provare la violazione delle norme antidoping del Codice antidoping della Wada, può rappresentare una base che permette alle autorità sportive di rafforzare le regole dello sport dirette a prevenire ogni manipolazione fisiologica da parte degli atleti che abbia conseguenze sia sulla loro prestazione sia sulla loro salute. Per cui gli Autori prevedono l'applicazione di una regola secondo la quale gli atleti che presentano deviazioni non naturali sia nella loro fisiologia sia secondo l'ABP siano temporaneamente esclusi dalle competizioni per concedere loro un periodo che permetta di ritornare ai livelli fisiologici normali o iniziare un controllo o un trattamento medici adeguati. Tale breve periodo di interdizione potrebbe anche essere utilizzato da un gruppo di esperti per determinare la causa dell'anomalia e eventualmente portare a sanzionare un periodo maggiore di interdizione in caso di doping.

Sebbene lo scopo iniziale dell'ABP fosse quello del solo controllo biologico, attualmente in esso è contenuta molto più di una semplice serie dei valori individuali di biomarker. Per permettere di migliorare la presa di decisioni vi sono registrati vari fattori quali età, sesso, il genotipo, eventuali elementi confondenti, ad esempio l'esposizione all'altitudine per il modulo ematologico e anche alcune informazioni che riguardano le condizioni di prelievo dei campioni, il loro trasporto e la loro analisi. In questo modo, l'ABP diventa una piattaforma per la valutazione di molti elementi di prova scientifica, simile a un approccio forense. Come avviene nella medicina forense, il vantaggio dell'ABP è che si basa su prova solide ottenute su popolazioni ampie attraverso l'uso di protocolli giustificabili. Il sistema di sostegno alla presa di decisione che si utilizza normalmente si basa su tecniche d'inferenza bayesiana (figura 1). Ogni elemento di informazione che rappresenta una prova di doping può essere incorporato in un altro elemento e/o confermato da una prova supplementare. Ad esempio, il risulta-

Il T/EpiT rappresenta il rapporto tra il testosterone gluronide e l'epitestosterone gluronide nelle urine. Una rete bayesiana rappresenta un modello grafico probabilistico molto utilizzato in medicina legale in quanto si basa su una struttura coerente che permette di costruire un modello delle relazioni tra un insieme di cause (o proposizioni), pur offrendo la possibilità di calcolare l'effetto della conoscenza della verità di una proposizione sulla plausibilità delle altre. La rete bayesiana mostrata nella figura 1 è stata elaborata per valutare il monitoraggio dei valori individuali di T/EpiT e altri dati contenuti nel *Modulo steroideo* dell'ABP. Ogni nodo (cerchio) rappresenta una variabile continua, ogni rettangolo una discreta e ogni freccia una relazione di causalità. Tali relazioni causali sono rappresentate da modelli elaborati empiricamente a partire da dati ottenuti in studi clinici longitudinali o validati dalla letteratura scientifica. Per definizione, il doping D (la causa) induce modificazioni nei biomarker M (l'effetto). Non appena sull'atleta viene eseguito un nuovo test il risultato della misurazione del marker entra come nuova prova nel nodo (osservabile). L'inferenza bayesiana permette allora di andare contro la direzione causale e di conoscere se il valore misurato è rappresentativo delle condizioni specificate dalle altre variabili. Le variabili μ e σ sono variabili (nascoste) che caratterizzano la distribuzione dei valori attesi dall'atleta possessore del passaporto. In pratica, queste due variabili registrano progressivamente l'informazione non appena nuove prove (risultati del test) sono inserite nel Modulo steroideo dell'ABP. Si tratta di due variabili obbligatorie considerato l'aspetto seriale e longitudinale dell'ABP. Si sa che le variazioni interindividuali delle concentrazioni degli steroidi endogeni misurati nelle urine sono strettamente associati alla genetica degli androgeni e più in particolare al polimorfismo del gene che codifica per la UDP-glucoronosiltransferasi (UGT2B17). Un polimorfismo molto studiato in endocrinologia del quale in letteratura esistono mappe definite secondo l'origine etnica o geografica. Per esempio, è noto che i giapponesi sono portatori della soppressione di questo gene in ambedue gli alleli (del/del) con concentrazioni trascurabili di testosterone nelle urine. Questa nozione viene considerata formalmente nella rete bayesiana attraverso i nodi *Genotipo UGT2B17* ed etnicità. Non esistono limitazioni concettuali all'applicazione di questa BN per qualsiasi marker biologico. L'inserimento di fattori eterogenei, del profilo genetico, e di dati longitudinali permette di eliminare le differenze interindividuali in modo tale che la decisione può essere adattata alle caratteristiche di un singolo individuo.

to di un esame farmacologico tradizionale, come quello per la scoperta dell'rEPO nell'urina; alcune caratteristiche dell'atleta, come un particolare genotipo e il controllo longitudinale della prestazione individuale sono elementi di prova che possono essere inseriti nel sistema di sostegno alla presa di decisioni dell'ABP per migliorare la detezione del doping.

Secondo gli Autori, dunque, il passaporto biologico introduce un nuovo paradigma nella lotta al doping che come tale apre la strada ad una lotta più globale e integrata contro questo fenomeno. In particolare, gli Autori prevedono un approccio forense totale nel quale numerosi elementi di prova, che non si limitano a quelli dell'attuale paradigma di analisi, sono utilizzati per dimostrare la colpevolezza di un sospetto. Ad esempio, in numerosi Paesi le agenzie statali e gli organismi doganali che combattono il traffico di stupefacenti e cercano di fare rispettare le leggi sul controllo delle sostanze (ad esempio, la *Drug Enforcement Administration*, DEA, statunitense) a seguito di indagini sulla fabbricazione di farmaci illeciti, sulle ditte che li producono e la rete del loro smercio sequestrano enormi quantità di sostanze doping. Fino ad ora, in numerosi Paesi, la mancata collaborazione tra le autorità governative e le autorità sportive ha impedito di collegare tra loro prove analitiche e prove non analitiche. Così un organismo doganale può essere a conoscenza del fatto che un atleta di alto livello ha ricevuto rEPO per posta prima di una competizione importante, ma questa informazione non è condivisa con le autorità sportive, per cui si permette all'atleta di parteciparvi. La metodologia elaborata per l'ABP offre il quadro necessario per combinare le prove raccolte dalle organizzazioni sportive anti-doping con le prove non analitiche delle agenzie incaricate di fare rispettare le leggi. Nel caso in esempio, l'informazione che un atleta ha acquistato per posta rEPO può essere associata con l'informazione registrata nell'ABP per valutare se l'ha usata prima della gara. Per cui non si prevedono limiti scientifici a una lotta globale contro il doping che si basi su prove derivanti da fonti diverse.

L'ABP, però, secondo Sottas et al., apre prospettive che non si limitano alla lotta a doping, ma riguardano anche quelle di applicazione in campo medico e farmacologico. La pratica medica attuale, infatti, si basa su standard terapeutici fondati su studi epidemiologici di larghe coorti. In particolare, l'interpretazione dei *biomarker* utilizza intervalli di riferimento basati su popolazioni e, in gran parte, ha ignorato le differenze individuali. Ciò rappresenta un problema, se si considera che molti *biomarker* presentano elevate differenze non

solo tra persone diverse, nello stesso persona. In pratica, i medici quando valutano un paziente, generalmente, prendono in considerazione fattori generali di eterogeneità, quali l'età e il sesso. I progressi nelle tecniche *omics*, attualmente, permettono, invece, di ottenere informazioni che riguardano il profilo delle proteine, dei metaboliti e dei geni di un paziente e una registrazione longitudinale di tali profili potrebbe rappresentare uno strumento inestimabile che potrebbe assistere il medico nel suo lavoro, ad esempio, per patologie come quelle oncologiche dove è importante una diagnosi precoce. L'inserimento di fattori eterogenei, l'uso di profili genetici o proteici individuali e l'uso di un approccio longitudinale hanno lo stesso obiettivo che è quello dell'eliminazione delle differenze interindividuali e di adattare i trattamenti terapeutici ai bisogni individuali. Se si vuole ottenere l'obiettivo di una medicina personalizzata sarebbe necessario, secondo Sottas et al., che qualsiasi progresso compiuto nella proteomica o altri campi ad essa associati fosse "catturato" da un sistema di supporto che ne faciliti l'uso in campo clinico. Per questo, molte ditte farmaceutiche, hanno contattato gli Autori per valutare in che modo le conoscenze sulla valutazione di *biomarker* acquisite per l'ABP possano essere usate in alcune applicazioni pratiche della medicina personalizzata per migliorare l'assistenza sanitaria. Tale valutazione ha riguardato molte applicazioni pratiche di monitoraggio del paziente e l'accertamento della sicurezza e dell'efficacia di un farmaco in studi clinici. Infatti, nel monitoraggio del paziente attualmente la frequenza e le dosi del trattamento sono personalizzate secondo i bisogni individuali del paziente stesso che spesso vengono valutati in base ai dati di *biomarker*. Ad esempio, la misurazione dell'emoglobina glicosilata, un marcatore del livello di controllo del metabolismo del glucosio, è cruciale per decidere il trattamento in pazienti con diabete di tipo 1. Mentre, in un altro esempio, in campo oncologico, nella chemioterapia con farmaci citostatici le dosi sono determinate secondo vari *biomarker* e fattori relativi al paziente, come l'area della superficie corporea. In tutti questi casi la decisione è complicata da vari fattori (variazioni nei risultati dei test di laboratorio; l'accumularsi di informazioni durante il trattamento; eterogeneità di fattori quali età, genere e dimensioni corporee; valori di riferimento limitati che debbono essere corretti per ogni paziente in termini di sicurezza e qualità della vita; variazioni biologiche interindividuali, ecc.). Gli stessi problemi si pongono negli studi clinici, nei quali la sicurezza e l'efficacia di un trattamento terapeutico spesso sono valu-

tati servendosi di dati longitudinale dei *biomarker*. Così per poterli adattare all'accumulo di informazioni che si produce durante uno studio clinico, sono stati proposti studi clinici bayesiani. Secondo gli Autori è interessante notare che il sistema di sostegno sviluppato per l'ABP mette in pratica tutti questi concetti e potrebbe trovare una applicazione diretta nel controllo del paziente. Nei dati retrospettivi forniti dalle ditte farmaceutiche, gli Autori hanno trovato che, spesso, non veniva presa in considerazione la conoscenza delle fonti di variazione (analitiche e biologiche); che lo sviluppo di un sistema di sostegno alle decisioni ispirato all'ABP migliora la presa di decisione in tutte le applicazioni citate precedentemente e che negli studi clinici o il numero dei pazienti o la dimensione del campione necessario per rispondere ai requisiti dello studio avrebbe potuto essere significativamente minore o lo studio avrebbe potuto essere interrotto molto prima. In ambedue i casi l'applicazione del sistema di sostegno alla presa di decisione dell'ABP avrebbe migliorato il rapporto costi-efficacia dello sviluppo del farmaco, avrebbe prodotto una decisione più rapida e aiutato i pazienti ad ottenere trattamenti migliori.

A conclusione del loro articolo, Sottas et al., ribadiscono come l'ABP rappresenti un nuovo paradigma nella scoperta dei cambiamenti fisiologici provocati dal doping negli atleti di alto livello. I *biomarker* del doping, infatti, forniscono un deterrente in grado di dissuadere gli atleti dal ricorso a farmaci diretti a migliorare le prestazioni che porterebbero a scostamenti dai loro valori naturali di base. Rispetto a un esame farmacologico che fornisce il risultato in un preciso momento nel tempo e non ha memoria o prospettiva, la presentazione di un ABP che mostra profili longitudinali normali prima delle competizioni permetterà agli atleti di dimostrare oggettivamente che vi prenderanno parte in una condizione fisiologica inalterata, scevra da qualsiasi sospetto di doping.

Perciò con l'ABP i ricercatori stanno elaborando metodi che forniscono una opportunità senza precedenti per garantire correttezza e protezione della salute nello sport di alto livello. La sua realizzazione su scala mondiale è ora affidata alla volontà delle organizzazioni anti-doping e di chi le sostiene.

Per la stesura di questa rubrica oltre all'articolo citato all'inizio sono state utilizzate altre informazioni sull'ABP che si possono trovare consultando il sito del Laboratorio svizzero di analisi antidoping (*Laboratoire suisse d'analyse du dopage*, LAD, http://www.doping.chuv.ch/lad_home.htm).