

Cardioprotezione e allenamento aerobico moderato.

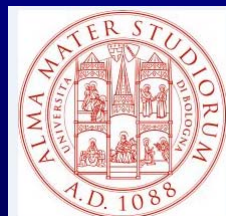
Basi molecolari in un modello murino

Marina Marini

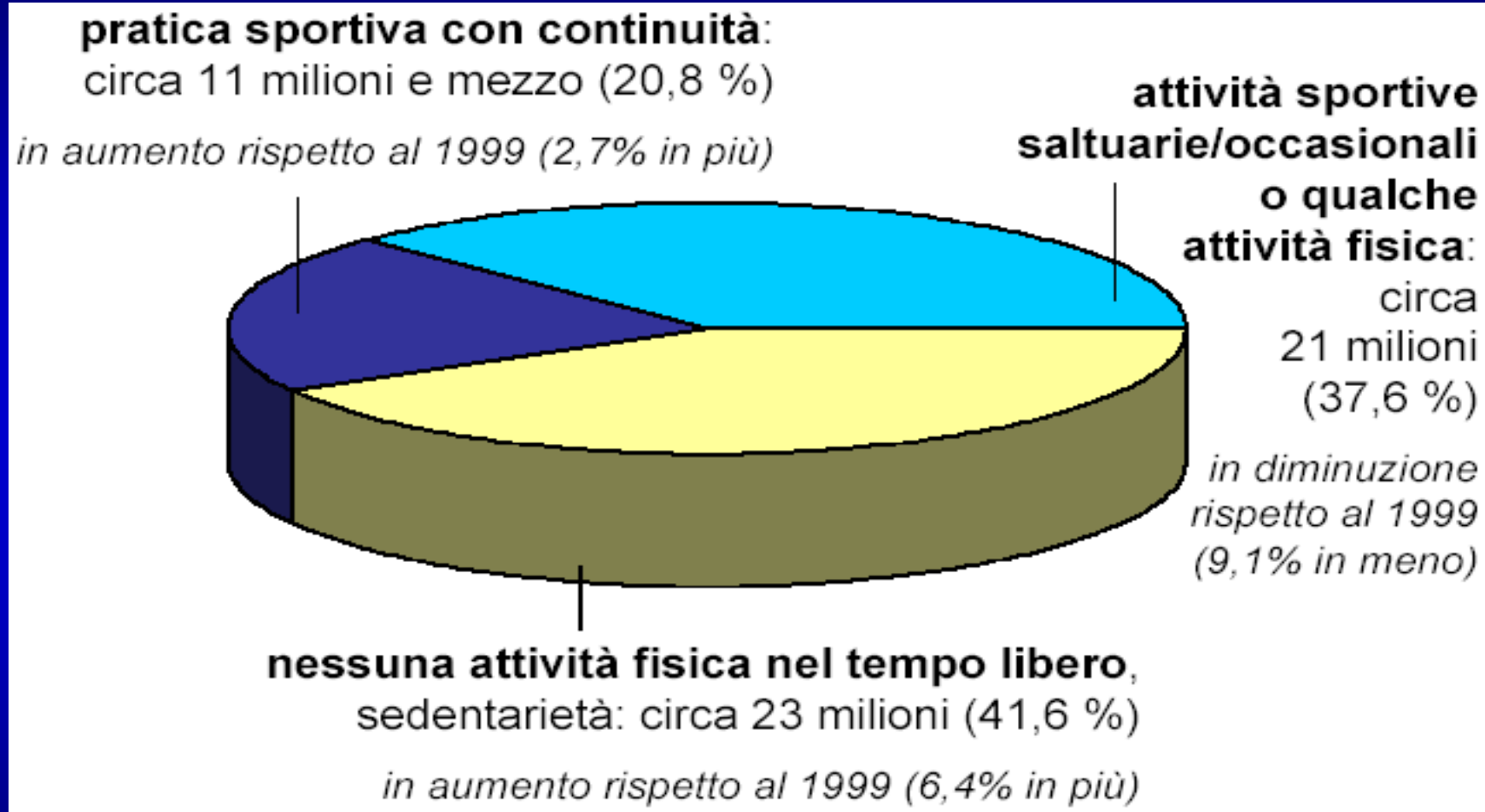
Università degli Studi di Bologna

Arsenio Veicsteinas

Università degli Studi di Milano,
Fondazione Don Carlo Gnocchi – ONLUS



L'attività fisico sportiva degli italiani nel 2003



Dati ISTAT-2007. Sito CONI

Italia

Nord Italia: normopeso = 59%

Sud Italia: normopeso = 53%

(Salute Europa news 6/2005)

Obesi + sovrappeso:

Circa il 45 % della popolazione adulta

Circa il 30% della fascia 7-11 anni

(Ministero della Salute- International Obesity Task Force,
EU platform 2005)

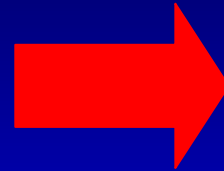
Responsabilità per una scarsa attività motoria e sportiva e per una elevata percentuale di soggetti in sovrappeso nel nostro Paese

- 1 Didattica universitaria inadeguata verso la promozione di un corretto stile di vita
- 2 Scarso interesse del medico alla prevenzione e inadeguati suggerimenti al paziente
- 3 Mancanza di una figura professionale specifica fino al 2004. Il laureato in scienze motorie

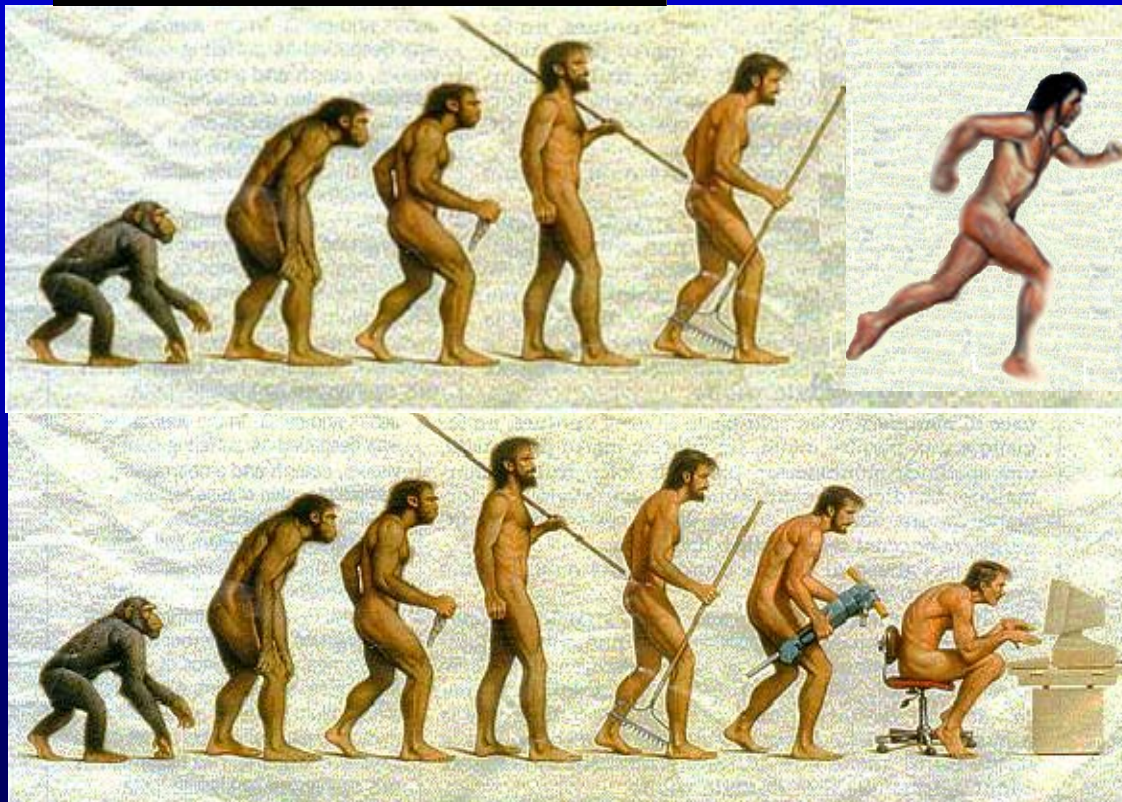
**La nostra storia:
born to run**



L'evoluzione dell'uomo



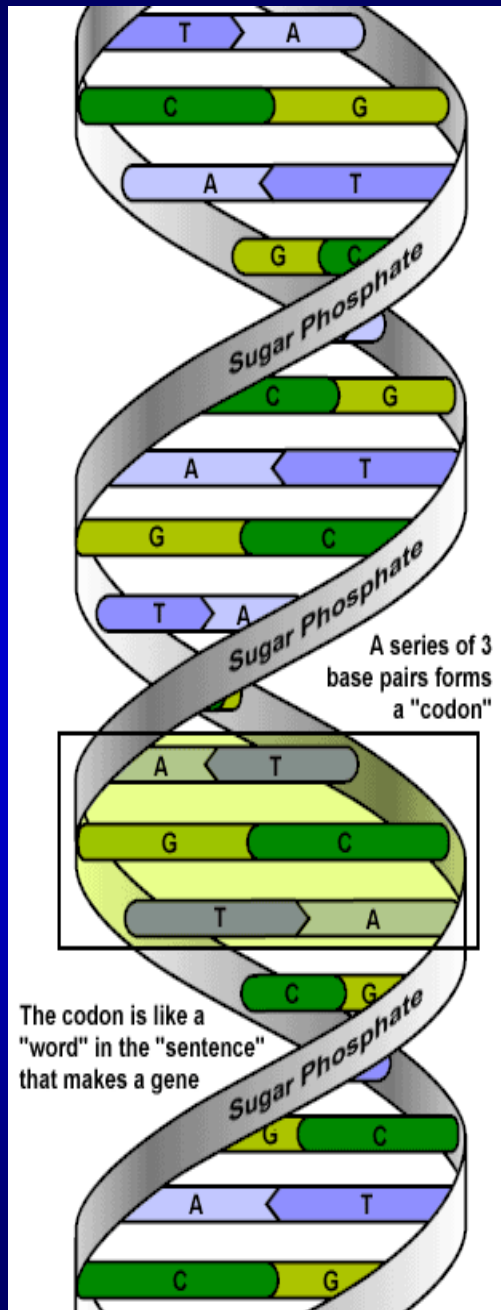
IL NOSTRO PASSATO:
BORN TO RUN



COME ERAVAMO

COME SIAMO

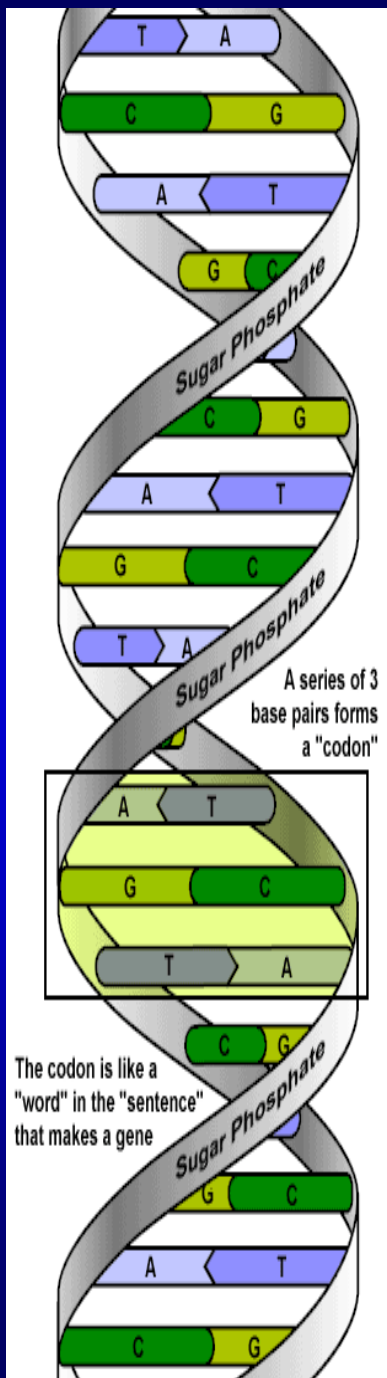
Homo "Electronicus"



Il nostro patrimonio genetico (DNA) ha programmato l'organismo nel corso di migliaia di anni per un pesante lavoro manuale, per camminare e correre, per vivere con una scarsa e povera alimentazione, **per tesaurizzare nei tessuti adiposi l'energia non immediatamente consumata.**

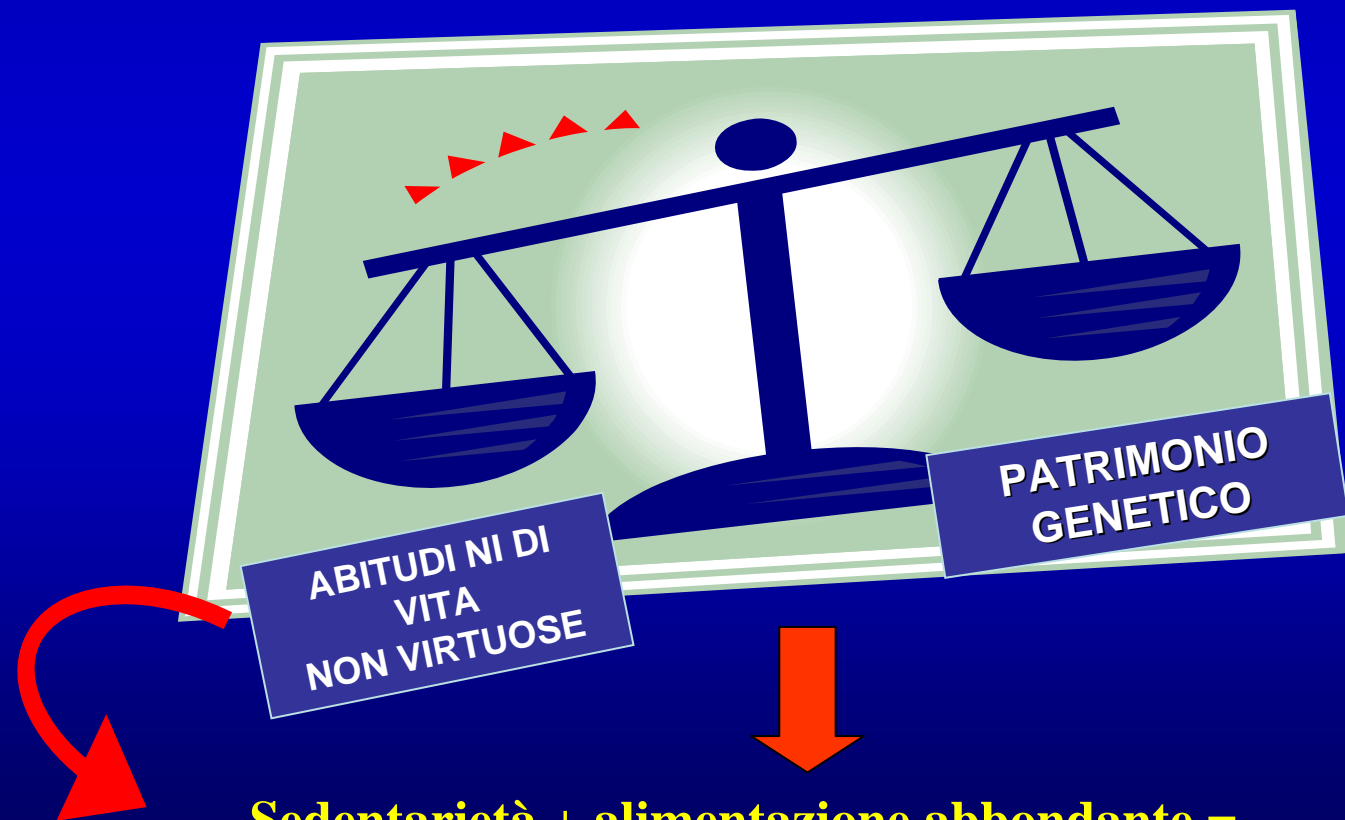


Il funzionamento dei nostri organi (cuore, polmone, intestino, muscolo) è programmato da migliaia di anni.

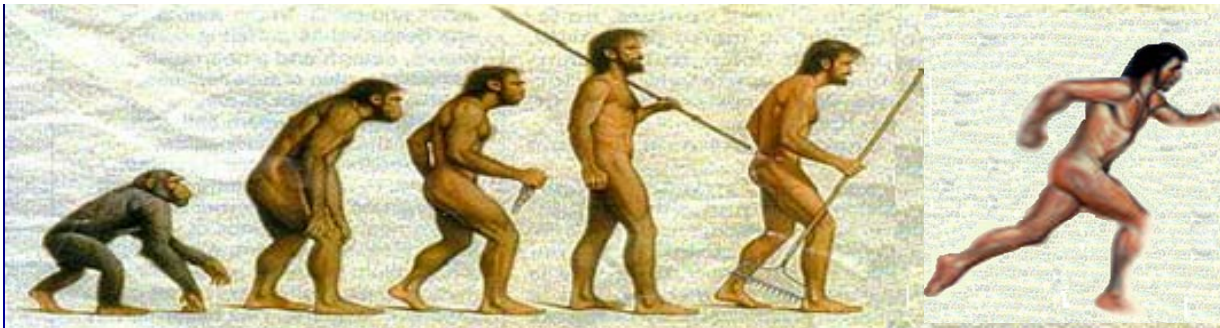


All'improvviso, negli ultimi 50 anni,
l'uomo ha cambiato radicalmente le proprie abitudini
lavorative e alimentari.

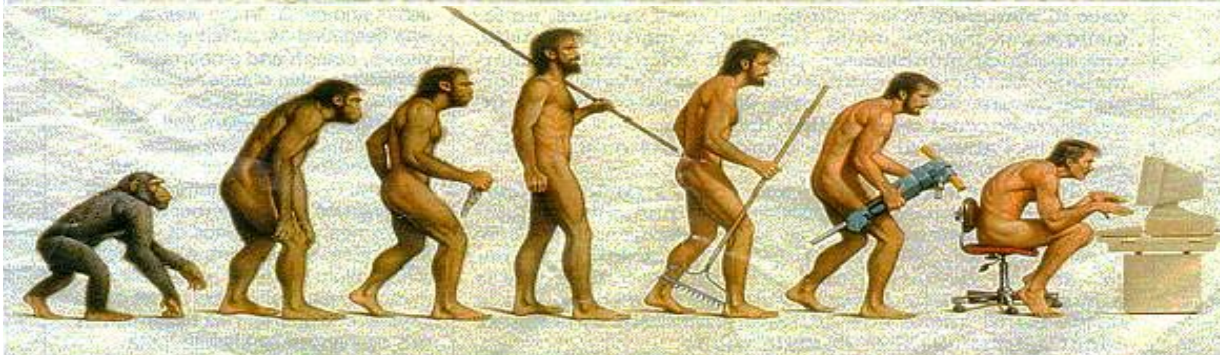
Ma il DNA, il patrimonio genetico, è rimasto immutato,
identico a quello dei nostri lontanissimi antenati



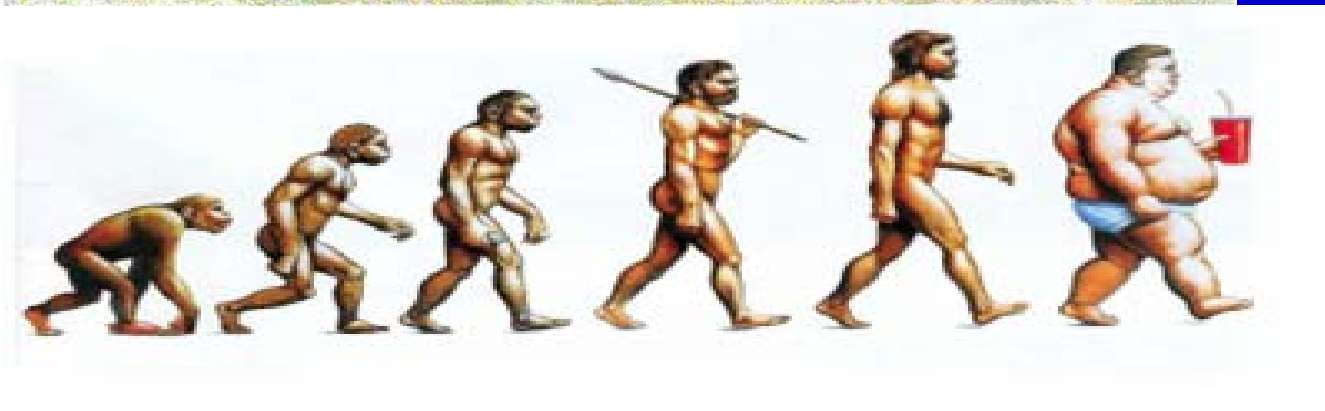
**Sedentarietà + alimentazione abbondante =
violenza sul nostro organismo**



COME ERAVAMO



COME SIAMO
Homo "Electronicus"



COME
DIVENTEREMO

**Diabete tipo 2, malattie cardiovascolari e tumori
in forte incremento**

RIMEDI

Lo stile di vita:
esercizio fisico
e alimentazione

MIUR- PROGETTI DI INTERESSE NAZIONALE

**Meccanismi molecolari e cellulari della protezione
indotta dall'esercizio fisico. Studi su un modello
animale applicabile all'uomo**

Gruppo di ricerca, unità operative

Rosanna Abbate, Università di Firenze

Luisa Gorza, Università di Padova

Marina Marini, Università di Bologna

Michele Samaja, Università di Milano

Arsenio Veicsteinas, Università di Milano

- **Cardioprotezione e allenamento aerobico moderato.**

Basi molecolari in un modello murino

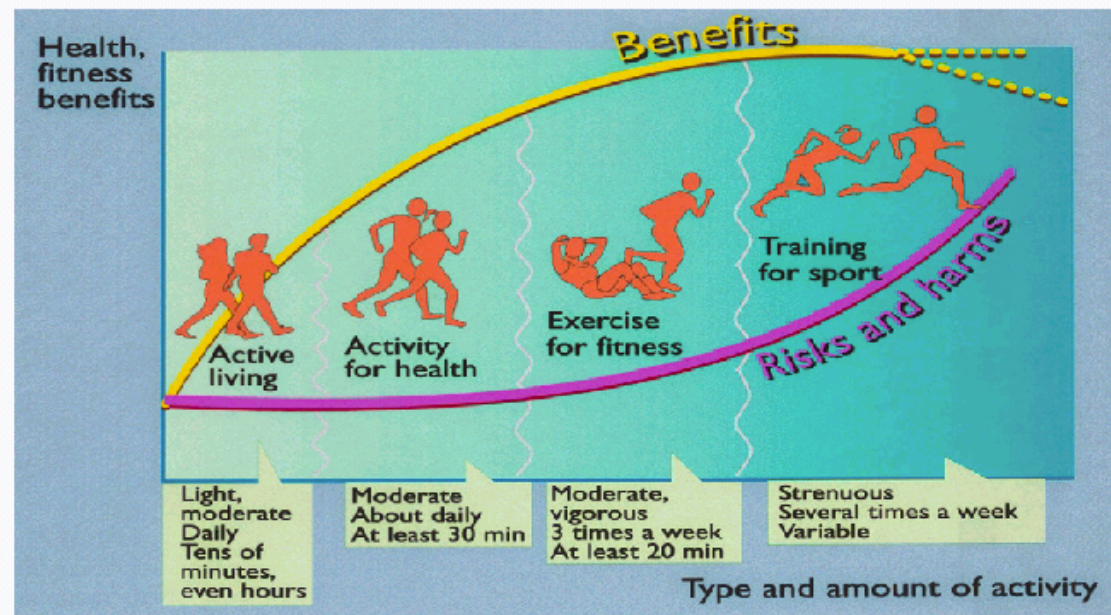
- **Cosa si sa delle basi molecolari e morfo-funzionali della cardioprotezione e cosa volevamo studiare di nuovo?**
- **Perché usare un modello animale?**
- **Come validare i risultati?**
- **Quali i principali risultati ottenuti?**
- **Quali strade sta prendendo la nostra ricerca?**

Le basi molecolari e morfo-funzionali della cardioprotezione

- **sintesi di fattori antiapoptotici, di proteine antiossidanti, di proteine da stress**
- **rimodellamento tissutale**
- **neoangiogenesi**
- **neosintesi di mitocondri (e/o di enzimi mitocondriali)**
- **controllo della concentrazione del Ca^{++} attraverso canali del K^+ ATP-dipendenti**
- **aumento dell'attività della miosina ATPasi cardiaca**
- **aumento del tono vagale – stabilizzazione elettrica**
-

Si possono migliorare questi parametri di cardioprotezione con l'esercizio fisico moderato e continuativo?

Various levels of physical activity and their benefits



World Health Organization

Mega Country Health Promotion Network Meeting on
Diet, Physical Activity and Tobacco, 11 - 13 December 02



Source: Prof.I. Vuori, UKK Institute,
Tampere University, Finland

UN MODELLO ANIMALE PER STUDIARE LE BASI MOLECOLARI:

- ✓ Omogeneità del campione (età, sesso, stile di vita, allenamento)
 - ✓ Possibilità di eseguire esperimenti funzionali (ischemia/riperfusion)
 - ✓ Prelievo di organi e tessuti
-
- **Ratti maschi Sprague-Dawley di 2 mesi (giovani adulti)**
 - **Allenamento aerobico (corsa su nastro trasportatore) per 10 settimane**
 - **Due livelli di allenamento (~60 e ~80 % VO₂max)**
 - **Sacrificio dei ratti a diversi tempi all'ultima seduta di allenamento**
 - **Un gruppo di ratti allenati sacrificato dopo 4 settimane di detraining**
 - **Controlli sedentari e controlli sedentari sacrificati dopo esercizio acuto**

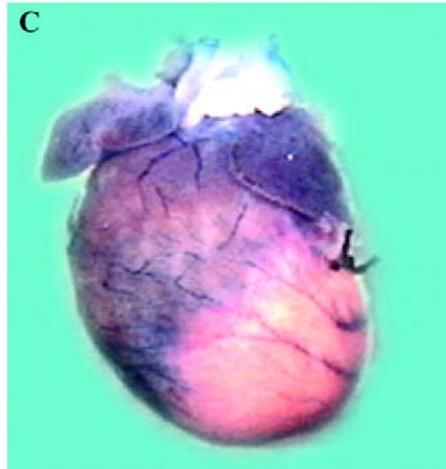
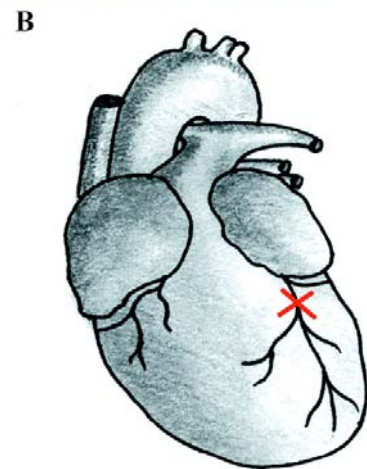
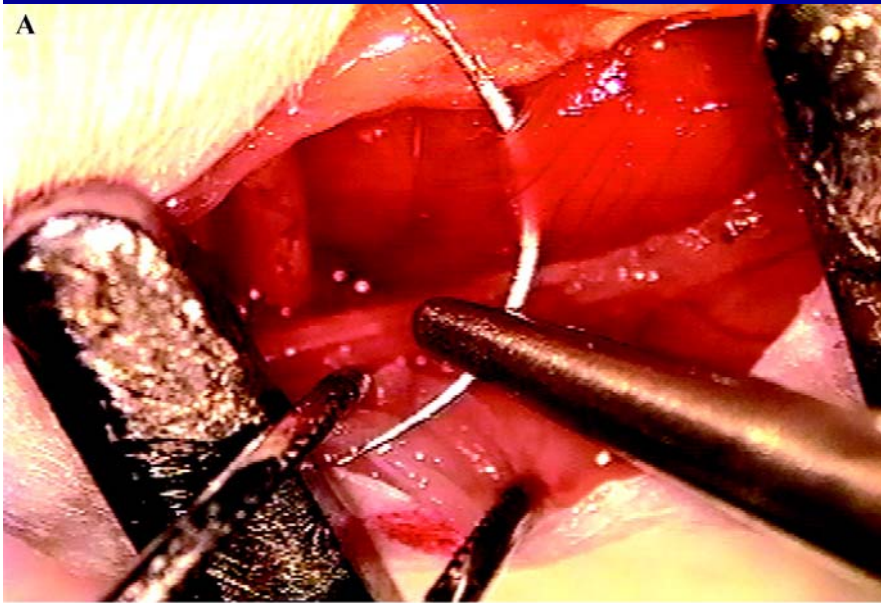
Allenamento aerobico su nastro trasportatore



**VALIDAZIONE DEI RISULTATI:
come giudicare se l'allenamento cui sono
sottoposti i ratti è effettivamente
cardioprotettivo?**

→ Prove di ischemia-riperfusionazione

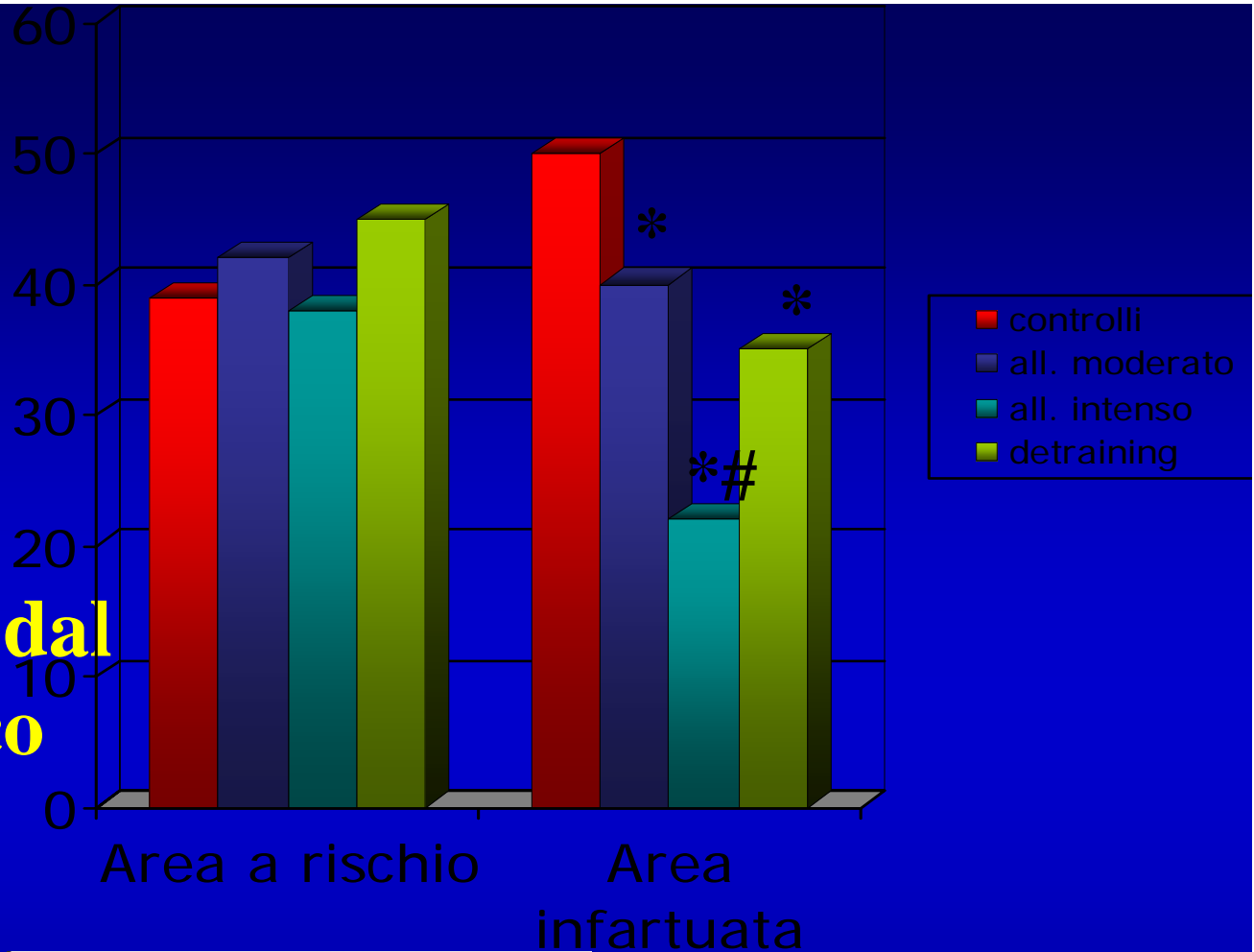
ischemia-riperfusione: metodo



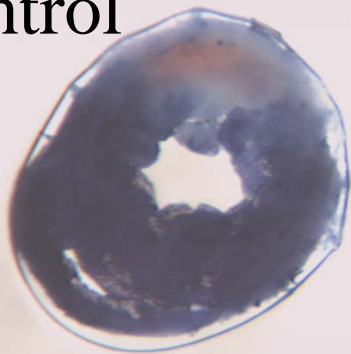
ratto

ischemia- riperfusion: risultati

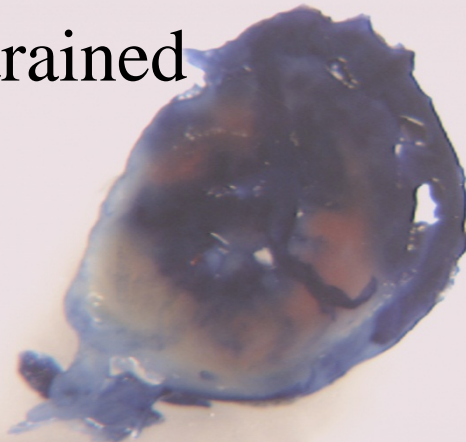
→ l'allenamento
protegge il cuore dal
danno ischemico



control



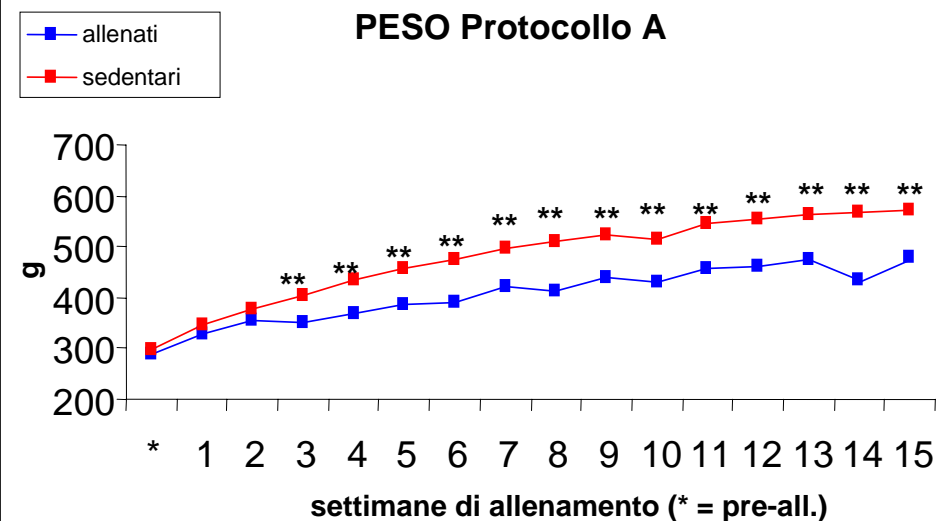
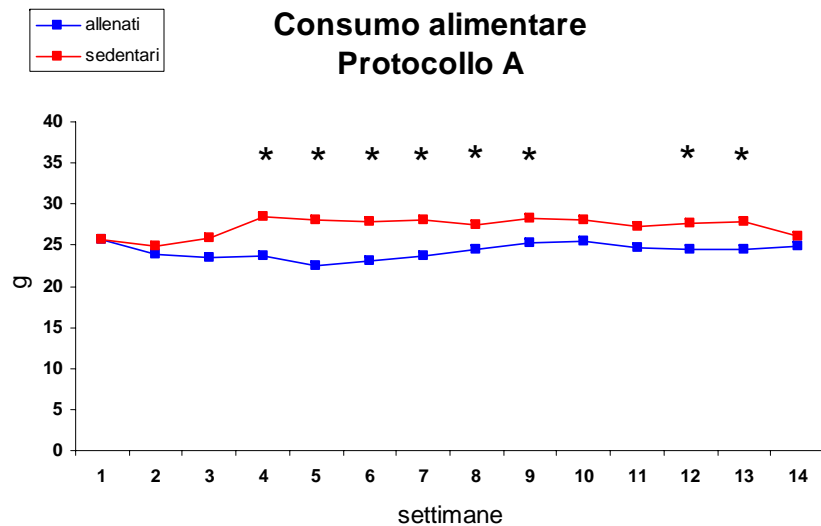
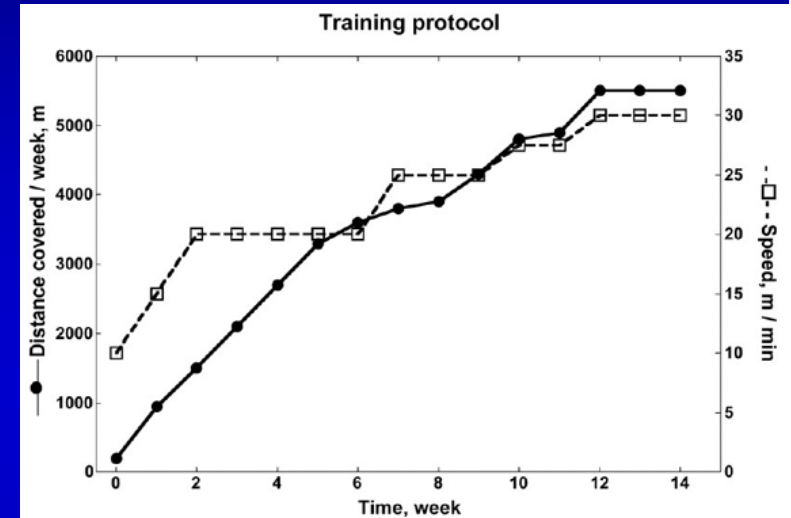
trained



Blue: perfused area
White: ischemic area
Red+white: area at risk

RISULTATI -1: peso e consumo alimentare

→ i ratti che si allenano sono più snelli non solo perché consumano di più, anche perché mangiano meno!!!



Perché?

→ L'esercizio fisico altera i segnali ormonali provenienti dal muscolo dal tessuto adiposo!

✓ Leptina

✓ Adiponectina

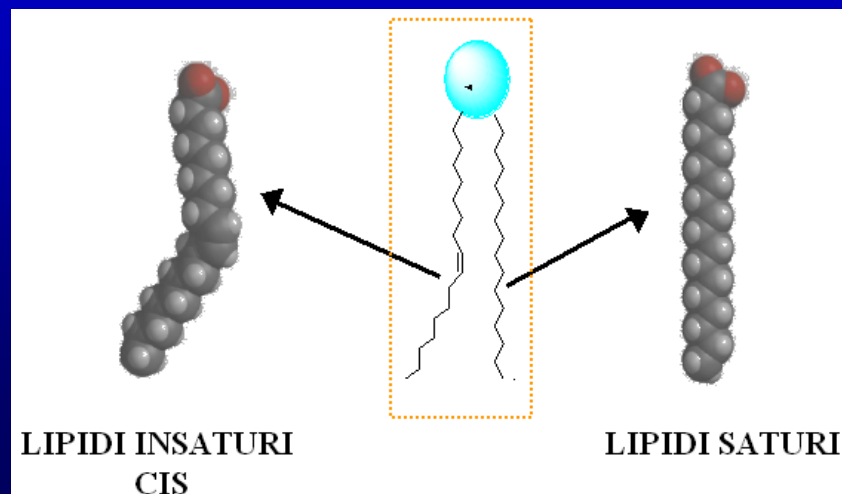
✓

(esperimenti in corso)

RISULTATI -2: lipidi di membrana

L'ALLENAMENTO MODERATO DETERMINA:

- Calo dei lipidi saturi
 - Aumento dei lipidi insaturi
 - Aumento dei lipidi polinsaturi a lunga catena
 - CALO DEI LIPIDI IN CONFIGURAZIONE TRANS
- **MAGGIORE FLUIDITÀ DELLA MEMBRANA**

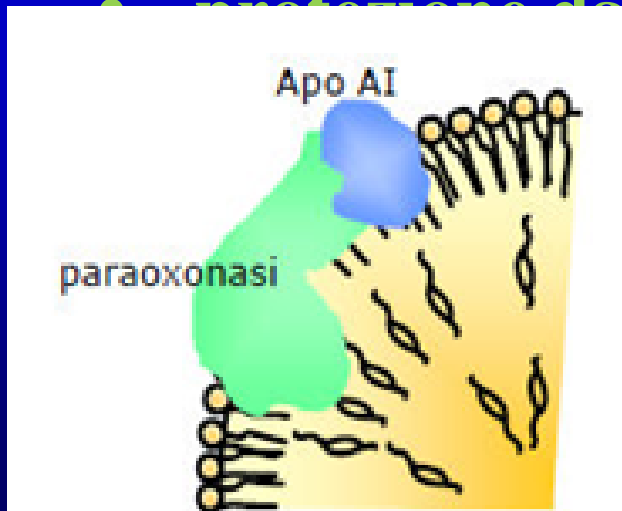


RISULTATI -3: lipidi circolanti

L'ALLENAMENTO MODERATO
DETERMINA:

Aumento della sintesi epatica di paraossonasi 3
(PON3) e della sua concentrazione ematica

- **calo del livello di colesterolo ossidato**

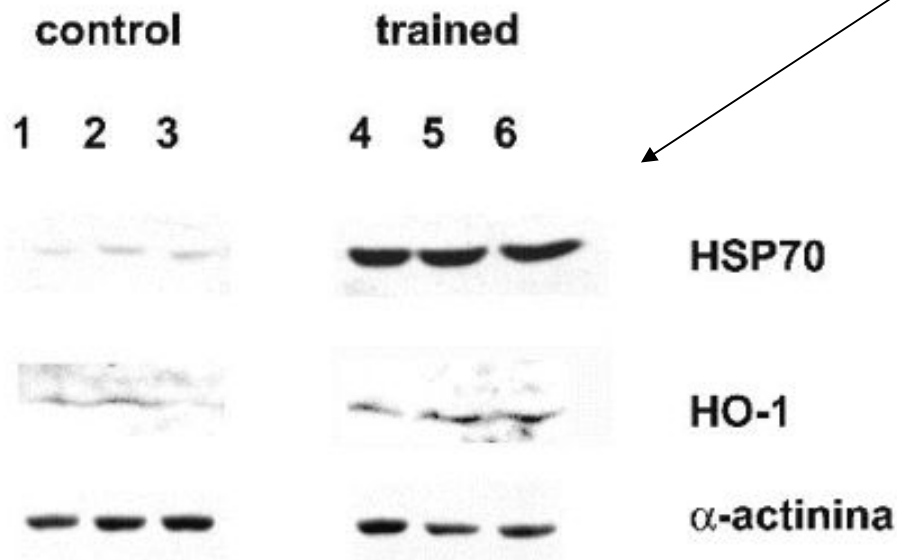
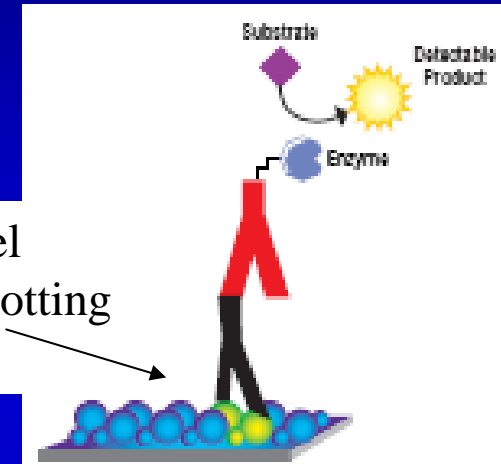


La Paraossonasi è una glicoproteina calcio-dipendente, associata alla apolipoproteina A-I nelle lipoproteine ad alta densità (HDL), in grado di prevenire la perossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e di contrastare pertanto il processo aterogenico.

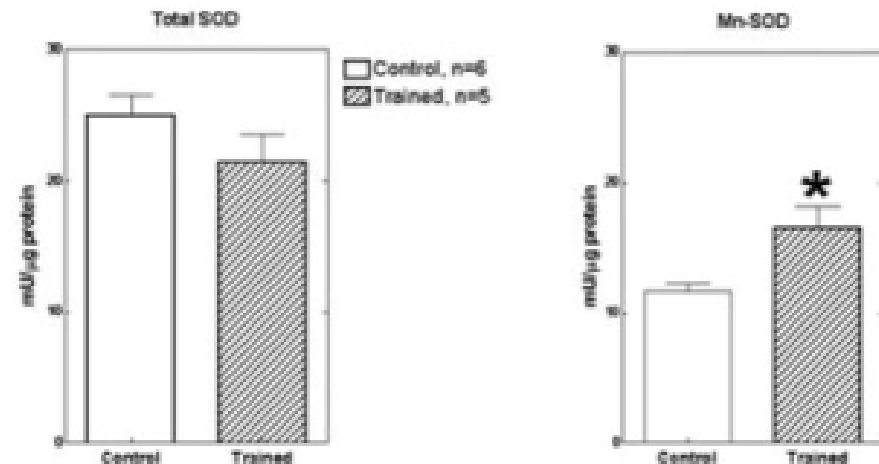
RISULTATI –4: l'allenamento induce *nel* miocardio

- ✓ sintesi di fattori antiapoptotici
- ✓ sintesi di proteine antiossidanti
- ✓ sintesi di proteine da stress

Metodo del western blotting



Total and Mn-SOD activity

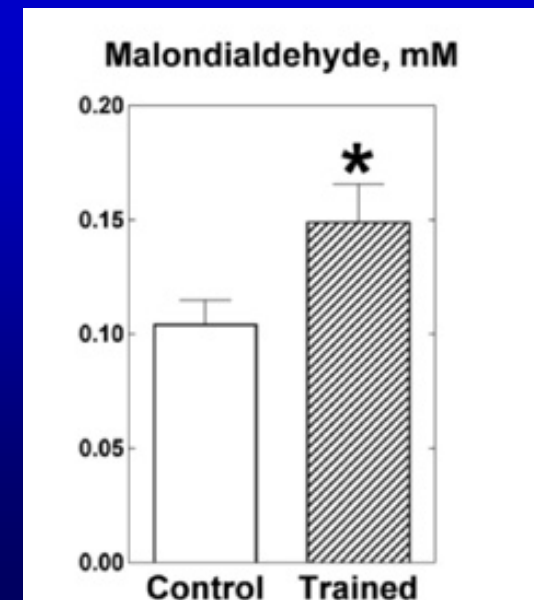


Perché?

- l'esercizio fisico è fonte di stress per il cuore: assomiglia al *precondizionamento* (anche se molto benigno e blando)
- per questo motivo, il cuore sintetizza una serie di molecole protettive (che favoriscono la sopravvivenza cellulare, la funzionalità delle proteine, l'eliminazione dei radicali liberi)

(molecola marker di stress ossidativo)

→ (in farmacologia si parlerebbe di *ORMESI*)

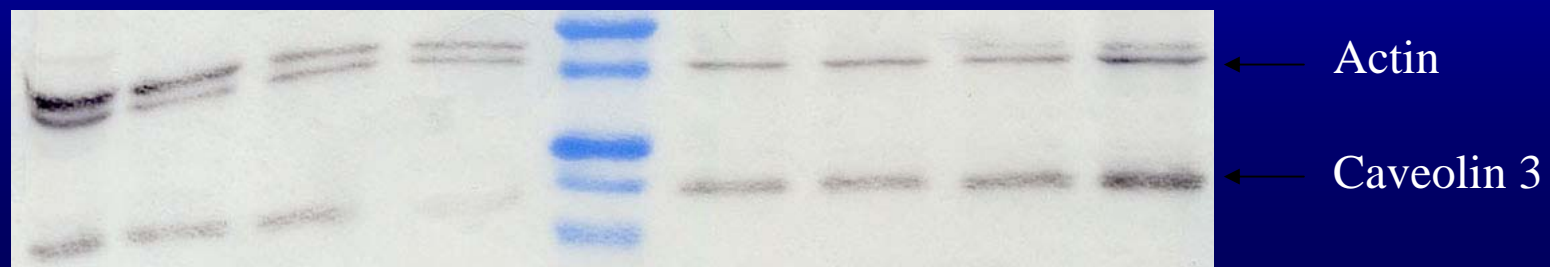


RISULTATI –5: rimodellamento tissutale

→ l'esercizio fisico aerobio moderato (al tapis roulant) non determina ipertrofia cardiaca

	controllo	allenato
Peso cuore/peso corporeo (mg/g)	2.46 ± 0.08	2.56 ± 0.12
Area della sezione trasversa dei cardiomiociti μ^2	27.24 ± 2.07	27.46 ± 2.55

Ma le vie di segnalazione sono attivate! (prevalgono i segnali di inibizione?)

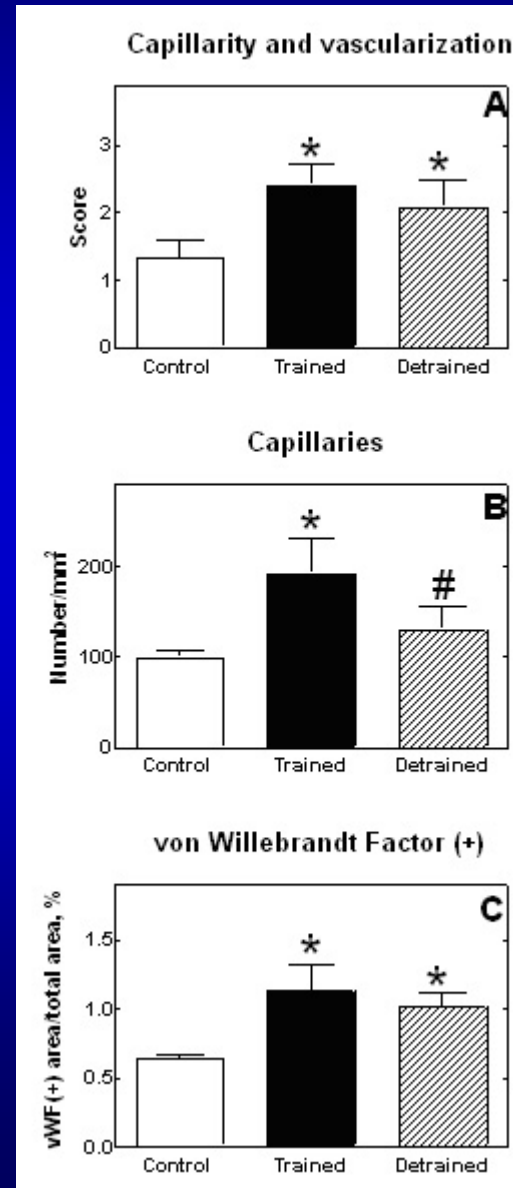
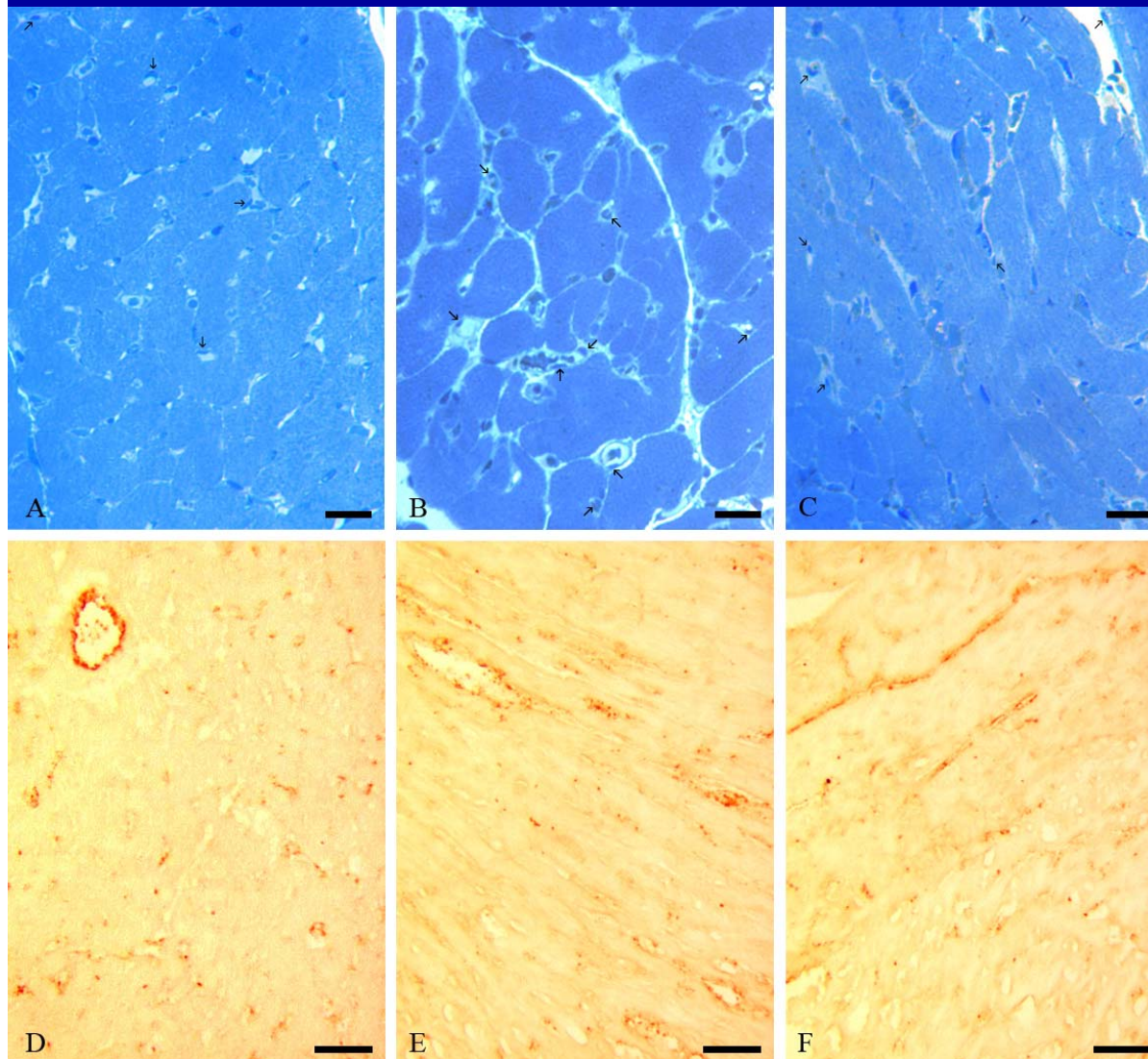


RISULTATI -6: NEOANGIOGENESI

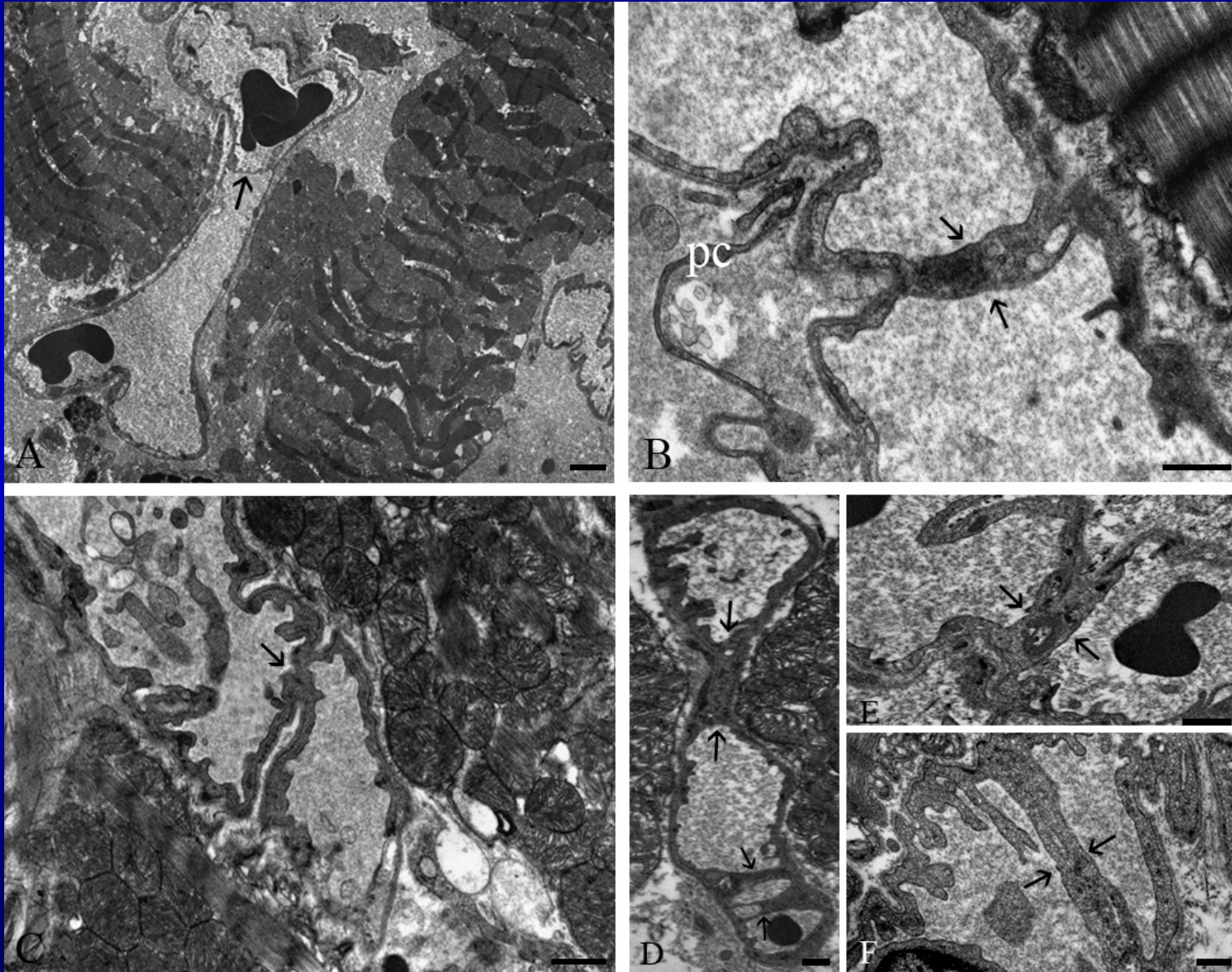
CONTROLLO

ALLENATO

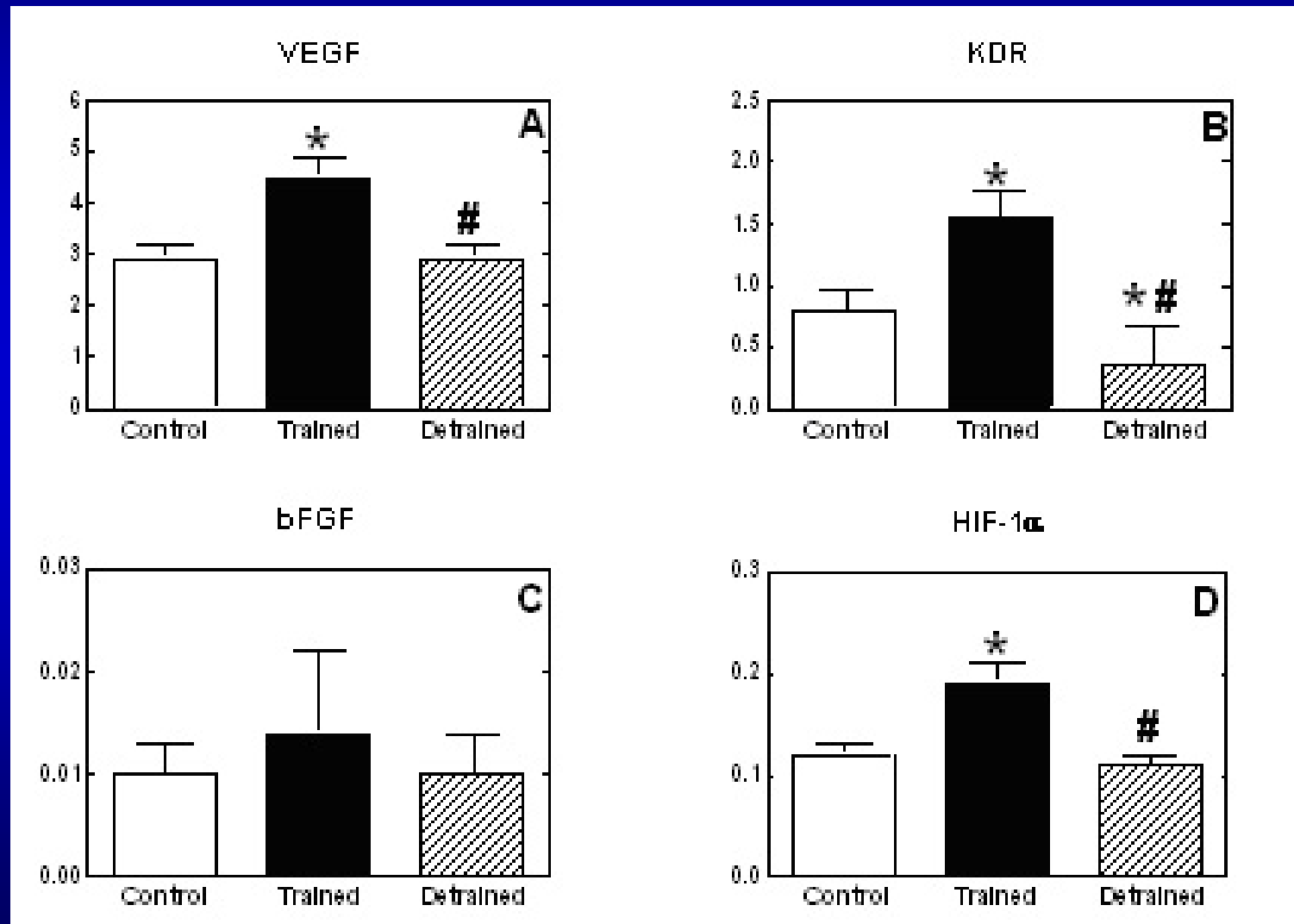
DETRAINED



LA FORMAZIONE DI NUOVI CAPILLARI NEL MIOCARDIO: MICROSCOPIO ELETTRONICO



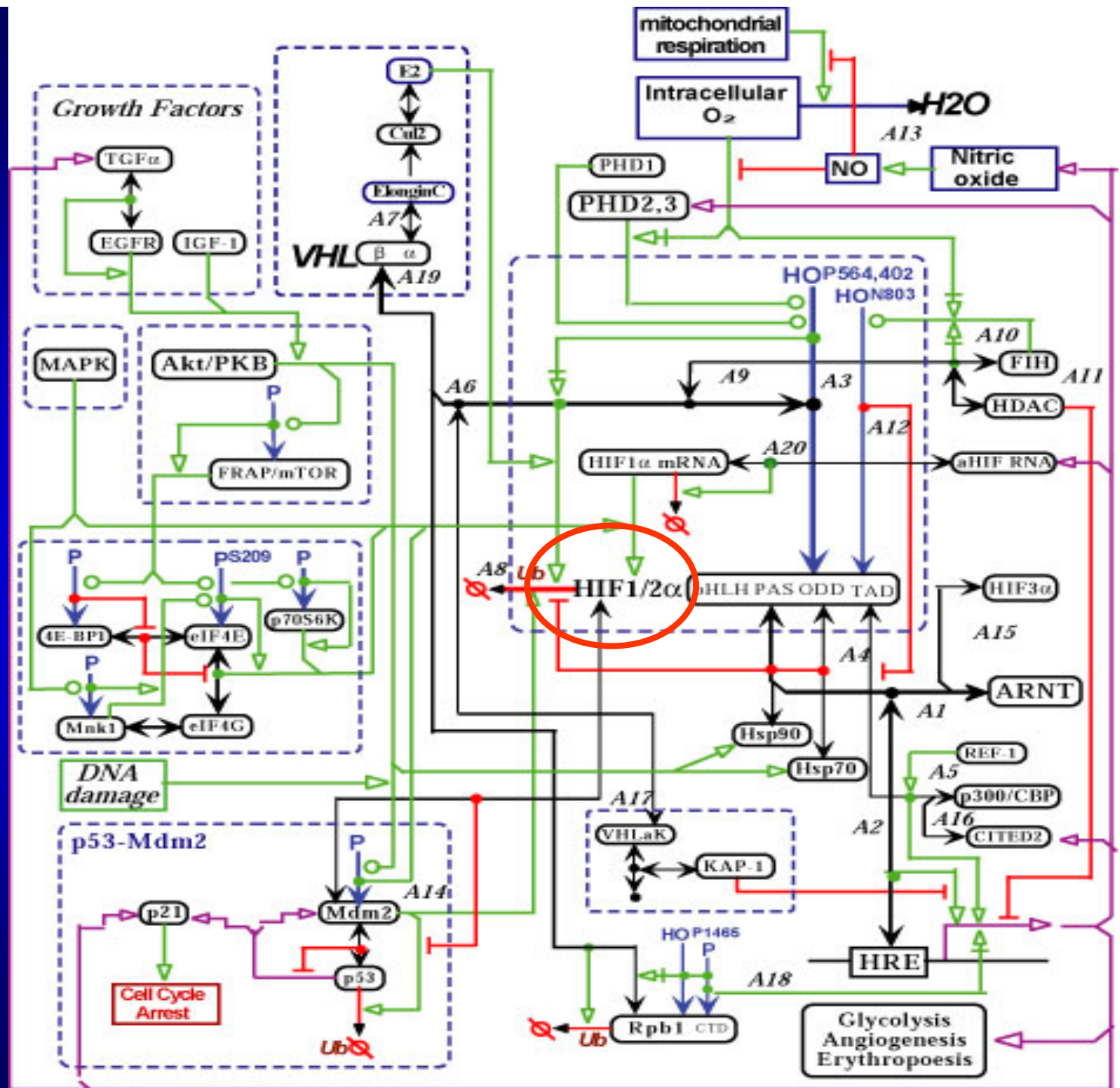
Perché?



IPOSSIA

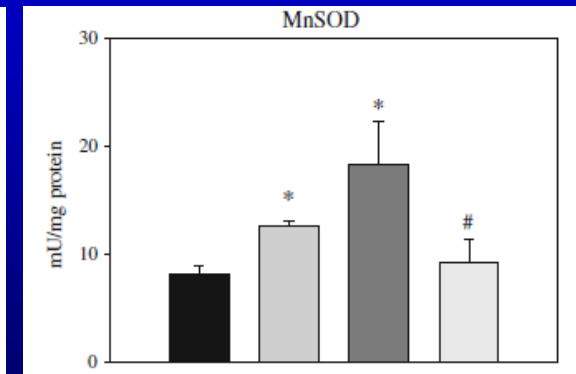
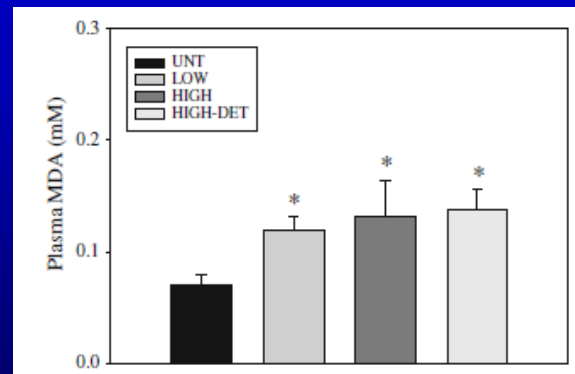
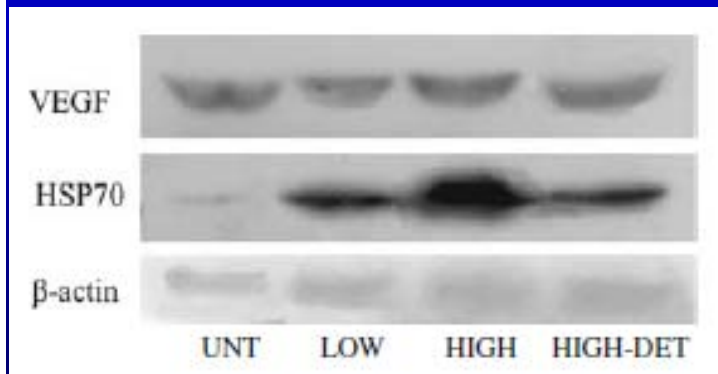
(DA KOHN *et al*,
Mol Biol of the
Cell, 2004)

Attualmente
si stima che
almeno il
2,6% dei
geni umani
sia
controllato
da HIF-1



quanto tempo perdurano gli effetti dell'allenamento?

- Nel ratto allenato e soggetto a detraining per un mese permane parzialmente la resistenza al danno da ischemia e riperfusione e la neoangiogenesi
- Il livello di HSP70 resta relativamente elevato, forse perché restano elevati i livelli di MDA
- L'attività di MnSOD torna invece a livelli basali



- COME RAPPORTARE IL DATO ALL'UOMO?

PROSPETTIVE E STUDI CORRENTI

- Abbiamo sviluppato un modello di Ipossia Intermittente (IH) che si è dimostrato cardioprotettivo nei confronti del danno da ischemia-riperfusione
- Stiamo studiando i meccanismi che determinano la cardioprotezione associata a IH
- Riteniamo che molti di questi meccanismi siano in comune con quelli determinati dall'esercizio fisico