

L'acclimatazione all'altitudine: lezioni dallo studio della proteomica muscolare

Paolo Cerretelli

(Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università Statale di Milano, L.I.T.A. SEGRATE, MI)

Per effetto dell'esposizione all'altitudine, la massima potenza aerobica del motore muscolare ($\dot{V}O_2 \text{ max}$) subisce una progressiva caduta a causa della diminuzione della pressione barometrica. Essa risulta, in media, ridotta del 35% a 5500 m di quota, mentre, sulla vetta dell'Everest, la perdita di potenza è stimata all'85-90%. La caduta di $\dot{V}O_2 \text{ max}$ per effetto dell'altitudine presenta una notevole variabilità che appare dovuta alla durata dell'esposizione, alle condizioni di allenamento e/o alle caratteristiche atletiche dei soggetti nonché, principalmente, a variabili etniche. In particolare, è stato rilevato che i Tibetani di seconda generazione nati a bassa quota, allorché siano trasferiti a 5050 metri, risultano molto meno penalizzati ai fini di $\dot{V}O_2 \text{ max}$ (-10%) dei soggetti caucasici nati e residenti abitualmente a livello del mare (-40%). Indubbiamente, alla base di questi sorprendenti risultati stanno forme diverse di adattamento dei fattori che regolano il trasporto convettivo e diffusivo dell' O_2 dall'ambiente ai tessuti, le cui caratteristiche, a livello individuale e di gruppo, sono tuttora in fase di investigazione. Dati sperimentali ottenuti in condizioni standardizzate per età, sesso, profilo atletico e di acclimatazione alla quota di 5050 metri nel laboratorio Piramide di Ev-K2-CNR (Lobuche, Nepal) hanno in effetti permesso di rilevare in soggetti di etnia tibetana positivi adattamenti dell'**eritropoiesi** (una risposta eritrocitaria all'ipossia molto meno spiccata e, quindi, una minore viscosità del sangue), della **funzione cardiaca** (un più elevato picco di frequenza e, presumibilmente, di gettata cardiaca) e degli **scambi gassosi** a livello alveolare (una più elevata %SaO₂) tutti fenomeni idonei a mantenere ottimale l'apporto di O_2 alla periferia, cioè il prodotto fra picco di gettata cardiaca e concentrazione di O_2 nel sangue arterioso ($\dot{Q}_p \cdot CaO_2$) alla periferia.

Oltre ad un più efficace trasporto dell' O_2 ai tessuti, si è altresì rilevata in soggetti di etnia tibetana un più efficace adattamento funzionale del muscolo scheletrico all'ipossia. Gravi alterazioni strutturali ed ultrastrutturali del muscolo sono state invece riscontrate in soggetti caucasici, residenti abitualmente a bassa quota. Esse consistono in perdita di massa (-12%), riduzione della densità volumetrica dei mitocondri (-25%), caduta di attività dei principali enzimi regolatori del metabolismo ossidativo, nonché accumulo di pigmenti quali la **lipofuscina**, un

materiale di scarto caratterizzato dalla presenza di composti di natura proteica e lipidica originante da varie strutture cellulari, tra le quali i mitocondri, che si accumula prevalentemente nei lisosomi. La formazione di lipofuscina è promossa, com'è noto, dallo stress ossidativo, mentre gli agenti antiossidanti la prevengono. In soggetti nativi ed abitualmente esposti all'alta quota, in particolare negli Sherpa del Nepal, al contrario di quanto rilevato nei caucasici, i suddetti fenomeni degenerativi del muscolo appaiono molto limitati ed, in particolare, l'accumulo di lipofuscina appare contenuto. Nel muscolo di soggetti tibetani si è inoltre rilevata una bassa concentrazione di 4-idrossinonenal (4-HNE) che è prodotto dall'attacco di radicali idrossilici e di specie reattive dell'ossigeno sulla membrana lipidica, che è del tutto simile a quella di soggetti di controllo a bassa quota. I muscoli di soggetti himalayani ed andini, inoltre, sono caratterizzati da una relativamente scarsa densità mitocondriale, un adattamento verosimilmente utile ai fini di limitare l'accumulo di specie reattive dell'O₂ ma che, peraltro, non sembra limitarne la massima capacità di prestazione aerobica. Oltre ai fenomeni sistemici precedentemente illustrati, un più adeguato adattamento funzionale del muscolo potrebbe pertanto giustificare la differenza di prestazione aerobica del soggetto nativo dell'alta quota rispetto all'acclimatato.

Per verificare questa ipotesi si è di recente proceduto ad un'indagine sulle caratteristiche del **proteoma**, ovvero del profilo differenziale delle principali proteine contrattili e di regolazione espresse dal muscolo di: a) profughi tibetani (Tib 1), dopo 5-30 giorni dalla prima discesa a bassa quota (1300 m); b) soggetti tibetani di seconda generazione (Tib2) figli di una precedente generazione di rifugiati, nati e residenti a 1300 m; c) soggetti di controllo (N) comprendenti nepalesi nati e residenti a bassa quota. L'indagine ha permesso di identificare sette proteine differenzialmente espresse in maniera statisticamente significativa. In particolare, una di queste, la Glutathione-S-Transferasi p (GTP.P1-1) è risultata notevolmente sovraespressa sia nei Tib 1 (+380%) che nei Tib 2 (+50%) ad indicazione della presenza in questi soggetti di un sistema intrinseco di detossificazione finalizzato a prevenire e/o limitare i danni indotti sul(i) tessuto (i) dall'ipossia cronica.

Si può concludere in via preliminare che i Tibetani, oltre ad ottimizzare le funzione di assunzione e di trasporto dell'ossigeno ai tessuti e a realizzare un più efficiente accoppiamento tra domanda e apporto di ATP (consistente nell'ottimizzare la produzione di ATP per mole di combustibile e per mole di O₂), dispongono di un sistema endogeno di disintossicazione finalizzato a limitare i danni indotti dall'ipossia. Tale sistema è in parte attivo anche in soggetti di seconda generazione.