

## DECLARACIÓ DE CONSENS DEL COI

# Bases moleculars de teixit conjuntiu i lesions musculars a l'esport. Any 2007

### MEMBRES DEL PANELL

**Arne Ljungqvist (Suècia)**

President, Comissió mèdica del COI

**Martin Schwelanus (Sud-àfrica)**

Professor de Ciència i Medicina esportives, Universitat de Ciutat del Cap

Coordinador, Comissió mèdica del COI

**Norbert Bachl (Àustria)**

Degà, Professor de Fisiologia de l'Exercici, Universitat de Viena  
Coordinador, Comissió mèdica del COI

**Malcolm Collins (Sud-àfrica)**

Científic especialista, Consell d'Investigació Mèdica de Sud-àfrica

**Jill Cook (Austràlia)**

Professor adjunt, Universitat La Trobe, Universitat de Deakin  
Melbourne

**Karim Khan (Canadà)**

Professor adjunt, Universitat de British Columbia, Vancouver

**Nicola Maffulli (Regne Unit)**

Professor de Traumatologia i Ortopèdia, Escola Universitària de Medicina de Keele, Stoke on Trent, Regne Unit

**Yannis Pitsiladis (Regne Unit)**

Professor adjunt de Fisiologia de l'Exercici, Institut de ciències biològiques i biomèdiques, Universitat de Glasgow

**Graham Riley (Regne Unit)**

Investigador principal, Campanya d'Investigació de l'Artritis, Universitat d'East Anglia, Norwich

**Geoffrey Golspink (Regne Unit)**

Professor, Royal Free i Escola mèdica universitària, Londres

**Deon Venter (Austràlia)**

Codirector de patologia, Mater Health Services, Brisbane, Professor de Patologia, Universitat de Queensland

**Wayne Derman (Sud-àfrica)**

Professor adjunt, Medicina i Ciències esportives, Universitat de Ciutat del Cap

**Lars Engebretsen (Noruega)**

President, Centre ortopèdic, Universitat d'Oslo

**Piero Volpi (Itàlia)**

Doctor en Medicina, Institut d'Investigació i Tractament del Càncer-Institut ortopèdic Galeazzi, Milà

### INTRODUCCIÓ

S'estima que cada any es produeixen aproximadament 100 milions de lesions músculo-esquelètiques (tendó/múscul/os) arreu del món, de les quals entre el 30 i el 50% són lesions de lligaments i tendons, causants d'una davallada significativa en el rendiment esportiu i una disminució de la capacitat funcional al lloc de treball, que tenen un impacte negatiu en la capacitat dels membres de la població general per practicar exercici. El tractament d'una gran part d'aquestes lesions resulta complicat i moltes persones pateixen dolor i molèsties a llarg termini.

El Comitè Olímpic Internacional va reunir recentment un grup d'experts per debatre sobre la naturalesa del problema, l'estat actual de la tècnica i la necessitat de realitzar més investigacions. El avenços recents en aquest camp fan referència a: *a)* la descoberta de nous marcadors genètics que poden causar lesions de tendó; *b)* la major comprensió de l'estructura i la composició dels tendons i la resposta que ofereixen a la sobrecàrrega; *c)* l'increment de l'ús clínic de factors de creixement per tractar una varietat de lesions tendinoses, òssies i musculars, i *d)* la investigació d'anàlisi de la possibilitat d'aplicació de les cèl·lules troncales en pacients amb problemes músculo-esquelètics. En aquesta declaració de consens es tracta de manera detallada cadascun d'aquests avenços.

## PREDISPOSICIÓ GENÈTICA PER PATIR LESIONS MÚSCULO-ESQUELÈTIQUES

Les lesions músculo-esquelètiques es produeixen per causes complexes, entre les quals s'inclouen tant els factors genètics com els no genètics. La investigació de gens que puguin predisposar els atletes a patir aquestes lesions cobra força, tot i que encara és inicial. Per exemple, recentment es va descobrir que les variants en dos gens (que produeixen col·lagen V i tenascina C) estan associades amb el dolor del tendó d'Aquilles. Calen molts estudis realitzats en diversos grups de població i amb tecnologies d'alt rendiment com la genòmica i la proteòmica per tal de fer progressos en el coneixement de les associacions genètiques amb les lesions músculo-esquelètiques. Això permetrà als investigadors d'identificar els gens que es puguin associar a aquestes lesions i a d'altres que siguin específicament músculo-esquelètiques. La capacitat per identificar les persones en risc de patir aquestes lesions s'ampliarà a la població general, grup en què la prevenció de lesions garantirà que la gent pugui fer exercici de manera adequada a la seva herència de composició genètica.

## ESTRUCTURA I COMPOSICIÓ DELS TENDONS I LA RESPOSTA A LA SOBRECÀRREGA

Quan els atletes pateixen dolor de tendons ja hi ha anomalies estructurals. Per regla general, des de la perspectiva del microscopi, les cèl·lules inflamatòries no acostumen a ser al lloc de la lesió. És per això que el terme «tendinitis» ja no és tan popular. El tendó lesionat presenta diversos trets característics, com ara la major o menor cel·lularitat i una acusada alteració de la composició i estructura de la matriu. Es produeixen canvis quantitius i qualitius al col·lagen, als proteoglicans i als enzims que degraden la matriu, així com una major penetració dels vasos sanguinis i nervis. Un terme clàssic per descriure aquest aspecte global ha estat el de «tendinosi», tot i que les anteriors característiques s'ajusten a una reparació inadequada, és a dir, una resposta de cicatrització defectuosa.

Malgrat que la sobrecàrrega és important per mantenir la matriu normal del tendó, la patologia en tendons s'acostuma a associar a l'excés de sobrecàrrega. L'exercici pot augmentar la producció de col·lagen i d'altres proteïnes als tendons, de manera que es pot utilitzar com a part del tractament de lesions de tendó. Tot i que les cèl·lules tendinoses responen a la sobrecàrrega amb un increment de la producció de proteïnes, en aquesta fase no queda clar quin és l'estímul que cal per reestructurar una matriu danyada. Les molèsties de tendons en fase

final crònica poden implicar no recuperar totalment l'estructura i composició matricial normal, tot i que encara pugui funcionar sense presència de dolor.

## INCREMENT DE L'ÚS CLÍNIC DE FACTORS DE CREIXEMENT

Els factors de creixement abasten un seguit de proteïnes secretades per les cèl·lules. Un gran nombre d'estudis experimentals ha demostrat que els factors de creixement participen a la formació òssia i cartilaginosa, la cicatrització de fractures, la reparació de lligaments i tendons i la regeneració músculo-esquelètica. Per tant, no és sorprenent que l'ús terapèutic sigui d'enorme interès en l'àmbit de la medicina esportiva i en el tractament d'ajuda en les lesions relacionades amb el lloc de treball. Entre els factors de creixement que interessaven avui dia s'hi inclouen l'hormona del creixement (HC), el factor de creixement insulinoide-1 (FCI-1), el factor de creixement mecànic (FCM), el factor bàsic de creixement fibroblàstic (FBCF), el factor de creixement derivat de les plaquetes (FCDP), el factor de creixement vascular endotelial (FCVE), el factor transformador del creixement- $\beta$  (FTC- $\beta$ ) i la proteïna morfogenètica òssia (PMO) (taula I). Actualment, alguns d'aquests factors de creixement es comercialitzen i utilitzen de manera satisfactòria en entorns clínics.

Les PMO han demostrat la seva eficàcia en diferents fases del procés de cicatrització òssia en diversos models animals i humans. Els FCVE, FCDP, FBCF i FTC- $\beta$ , també han demostrat que aconsegueixen un paper important en la cicatrització de lligaments i tendons. Tot i que en models animals hi ha un conjunt de proves d'investigació, tret de les PMO, els re-

**Taula I** Resum de l'expressió del factor de creixement en teixits músculo-esquelètics

	Múscul	Cartílag	Tendó/lligament	Os
HC	+	+	+	+
FCI-1	++	+	+	+
FCM	+++	?	+	?
FBCF	+	+	+/-	+
FCDP	-		+/-	+/-
FCVE	+		+/-	
FTC- $\beta$	+/-	+	+/-	+
PMO-2		+	+	

sultats d'estudis clínics de fase tardana controlats de manera aleatòria practicats en éssers humans encara no estan disponibles i es desconeixen els efectes sistèmics i locals a llarg termini d'aquests agents. Els FCF, FTC- $\beta$ , i FCDP han demostrat la seva importància en el procés de regeneració muscular. Per la seva banda, el FCVE i el FCDP han demostrat que incrementen la irrigació sanguínia per als músculs esquelètics. Això no obstant, l'administració del FCVE per millorar la transfusió sanguínia es va investigar en altres estudis clínics amb uns resultats limitats, mentre que un assaig de fase II del FCDP va revelar efectes positius en la irrigació sanguínia perifèrica.

La majoria de les fractures no cicatritzen de manera adequada i, per tant, encara cal millorar el procés de cicatrització òssia. Fins ara, la Proteïna Morfogenètica Òssia Recombinant Humana-2 (PMOrh-2) i la Proteïna Morfogenètica Òssia Recombinant Humana-7 (PMOrh-7) o la Proteïna Osteogènica-1 (PO-1) s'han utilitzat en l'àmbit clínic. Actualment s'han publicat diversos estudis clínics sobre els efectes de les PMOs en la cicatrització òssia o en les fractures consolidades de manera tardana/fractures no consolidades i també diversos estudis han informat sobre els efectes de la fusió de la columna lumbar, fins al punt que ara aquests són una pràctica ben establerta de cirurgia ortopèdica.

L'hormona del creixement, produïda per la glàndula pituitària, indueix el fetge a produir FCI-1 sistèmic, que forma un complex d'unió triple amb la proteïna d'unió del FCI tres (PUFCI-3) i la subunitat àcid làbil (SAL), per tal d'estabilitzar el FCI-1 al sèrum. L'HC i el FCI-1 assoleixen els nivells màxims a l'adolescència. Amb més edat, però, es produeix un declivi significatiu dels nivells circulants de l'HC i un declivi una mica menys important del FCI-1 circulant. El tractament d'adults amb nivells insuficients d'HC durant un llarg període dona lloc no només a un increment de la força dels músculs, sinó també a un descens de greix corporal. Aquests resultats han potenciat l'ús il·lícit de l'HC i de substàncies similars entre els atletes, fins i tot entre aquells que competeixen en l'àmbit de l'educació secundària per tal de mirar de millorar el rendiment. Això suscita un problema constant per a les agències antidopatge. Avui dia existeixen mètodes per detectar l'HC i substàncies similars, així com els FCI sistèmics. Això no obstant, la situació es complica amb les formes locals del FCI-1, com ara el factor de creixement mecànic (FCM), que no es poden detectar amb els mètodes actuals. El FCM es produeix després de l'exercici per mitjà de la unió del gen del FCI-1 i posseeix diferents seqüències en relació amb el tipus sistèmic de FCI-1. Es tracta d'un factor molt potent per augmentar la massa i la força musculars. Segons sembla, el FCM actua com a factor de creixement independent que

participa en l'activació de la proliferació de cèl·lules satèl·lits i el subministrament de reserva d'aquestes cèl·lules troncal musculars. En resum, aquests estudis models d'animals han destacat alguns candidats interessants que esperen a l'avaluació dels assajos clínics en éssers humans.

#### **INVESTIGACIÓ D'ANÀLISI DE LA POSSIBILITAT D'APLICACIÓ DE LES CÈL·LULES TRONCALS**

Les cèl·lules troncal mesenquimàtiques (CTM) són cèl·lules adultes que generen teixits i que s'han aïllat de diverses parts del cos, com ara els cartílags, la medul·la òssia, el sinovi, el teixit adipós, els cartílags articulars, els músculs i els tendons. Avui dia les CTM es poden utilitzar potencialment per a estratègies d'enginyeria tissular a través de la implantació de matrius estructurals i gels, per a l'alliberament de gens i per a la producció del factor de creixement per estimular la reparació tissular o inhibir la degradació dels teixits. Mentre que la majoria d'estudis s'ha realitzat en models animals, alguns de practicats amb ossos, cartílags i tendons humans han obtingut resultats positius. Tanmateix, es garanteixen altres assajos clínics controlats en lesions músculo-esquelètiques en éssers humans. Una de les raons per les quals no s'avança en aquest àmbit rau en el fet de poder trobar els recursos òptims i els mètodes per a la diferenciació de cèl·lules i el desenvolupament de materials i mètodes de subministrament quirúrgic òptims. Tot i que alguns estudis han obtingut efectes negatius, incloent-hi la calci-ficació ectòpica i el creixement excessiu de teixit conjuntiu, caldria que es fessin més assajos clínics per tal de determinar si hi ha complicacions a llarg termini.

#### **POSSIBLES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES EN LA TERÀPIA DEL FACTOR DE CREIXEMENT**

La implementació de noves teràpies biològiques basades en l'administració de factors de creixement i la manipulació de cèl·lules troncal adults requerirà una millora de la comprensió de les xarxes reguladores que es veuen afectades per aquests agents, quelcom de necessari per dos motius: en primer lloc, per tal de garantir que aquestes teràpies s'optimitzen i, en segon lloc, per tal de garantir la seguretat del pacient/atleta. El coneixement dels impactes genòmics i proteòmics de teràpies basades en el factor de creixement sobre les cèl·lules diana i dels biomarcadors que reflecteixen l'estat de diferenciació de les cèl·lules troncal sustentará el desenvolupament de proves capaces de controlar l'eficàcia terapèutica i minimitzar els esdeveniments adversos.

### POSSIBILITATS EN RELACIÓ AMB L'ABÚS DE TERÀPIES BASADES EN FACTORS DE CREIXEMENT I EN CÈL·LULES

La capacitat per manipular les cèl·lules troncales musculars i les cèl·lules musculars existents es pot utilitzar en el context de millora il·legal del rendiment. El coneixement d'esdeveniments cel·lulars i genètics subjacents en què s'ha impactat per l'administració del factor de creixement es pot utilitzar per desenvolupar proves capaces de detectar l'ús il·legal d'aquestes tecnologies per millorar el rendiment. El COI controlarà els avenços en aquest àmbit per tal de garantir que aquestes pràctiques no es fomenten i que es detecten en cas que s'utilitzin a través del treball conjunt amb les agències antidopatge.

### ASSESSORS CIENTÍFICS

Avui dia el COI posseeix assessors científics d'alt nivell que són capaços de controlar nous avenços en l'àmbit de les teràpies basades en cèl·lules i en el factor de creixement, i d'assessorar aquests organismes en relació amb l'ús i l'abús d'aquestes tecnologies. Els assessors ajudaran a garantir que els atletes i els entrenadors es beneficien d'aquests avenços per millorar la capacitat per evitar lesions i per millorar la teràpia en cas de lesió. A més a més, l'ús il·legal d'aquestes tecnologies en l'àmbit de la millora del rendiment esdevindrà cada cop més complicat a mesura que es disposi d'aquests mètodes de detecció.

*En cas de divergències entre la versió en anglès i les versions traduïdes de la declaració de consens, prevaldrà la versió en anglès.*

### Bibliografia

- Chang H, Brown CW, Matzuk MM. Genetic analysis of the mammalian transforming growth factor-beta superfamily. *Endocrine Reviews*. 2002;23:787-823.
- Goldspink G, Yang SY. The splicing of the IGF-1 gene to yield different growth factors. *Advances in Genetics*. 2004;52:23-47.
- Haddad F, Adams GR. Selected contribution: Acute cellular and molecular responses to resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2003;93:394-403.
- Kim HJ, Jang SY, Park JI, Byun J, Kim DI, Do YS, et al. Vascular endothelial growth factor-induced angiogenic gene therapy in patients with peripheral artery disease. *Experimental and Molecular Medicine*. 2004;36:336-44.
- Kjaer M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiology Review*. 2004;84:649-98.
- Krampera M, Pizzolo G, Aprili G, Franchini M. Mesenchymal stem cells for bone, cartilage, tendon and skeletal muscle repair. *Bone*. 2006;39:678-83.
- Lian O, Scott A, Engebretsen L, et al. Excessive apoptosis in patella tendinopathy in athletes. *American Journal of Sports Medicine*. Tendon and skeletal muscle repair. *Bone*. 2007;39:78-83.
- Maffulli N, Renström P, Leadbetter W. Tendon injuries: Basic and clinical aspect. London: Springer Verlag; 2005. p. 1-252.
- Nordsletten L, Madsen JE. The effect of bone morphogenetic proteins in fracture healing. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2006;95:1-4.
- Riley G. The pathogenesis of tendinopathy. A molecular perspective. *Rheumatology*. 2003;42:1-14.
- September AV, Schweltnus MP, Collins M. Tendon and ligament injuries: The genetic component. *British Journal of Sports Medicine* 2007;41:241-6.
- Woo SL-Y, Renström P, Arnoczky SP. Tendinopathy in athletes. IOC Medical Commission Publication. Blackwell Publishing; 2007.