

ZAKÁZANÉ LÁTKY ZVYŠUJÚCE HLADINU RASTOVÉHO HORMÓNU

HORMÓN UVOĽŇUJÚCI RASTOVÝ HORMÓN (GHRH) A JEHO ANALÓGY

V doslovnom preklade z anglického growth hormone-releasing hormone je to rastový hormón uvoľňujúci hormón (GHRH), tiež známy pod INN názvom ako **somatorelín**. GHRH pozostávajúci zo sekvencie 29 aminokyselín je produkovaný hypotalamom a väzbou na svoje receptory v hypofýze **stimuluje uvoľňovanie endogénneho rastového hormónu hGH**. GHRH má množstvo štrukturálnych a funkčných analógov, ako napr. Pro-Pro-hGHRH (1-44)-Gly-Gly-Cys, CJC-1293, a CJC-1295. Podávanie GHRH a jeho analógov je **v športe trvalo zakázané**.

GHRH A DOPING

Pre dosiahnutie účinkov dopingu sa rekombinantný GHRH a jeho analógy často používajú namiesto rekombinantného rastového hormónu (rGH). Podávanie GHRH a ďalších faktorov uvoľňujúcich ľudský rastový hormón, zároveň **maskuje detekciu zneužívania rekombinantného rastového hormónu pri analýze izoformovým testom**. Okrem odhalenia dopingu či už GHRH alebo iných faktorov uvoľňujúcich ľudský rastový hormón pomocou nepriameho testu biomarkerov hGH, vyvinuli antidopingové laboratória aj metódu detekcie na základe hmotnostnej spektrometrie. Práve pomocou tejto metódy bolo odhalených a hlásených niekoľko nepriaznivých analytických nálezov.

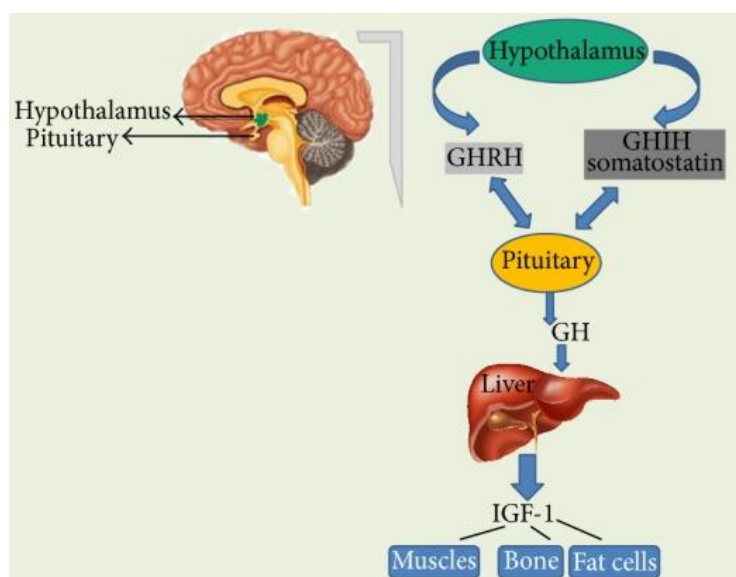


Schéma pôsobenia hormónu uvoľňujúceho rastový hormón (GHRH).

VYUŽITIE ANALÓGOV A FRAGMENTOV GHRH

Mnohé analógy GHRH sú stále predmetom výskumu, aj keď niektoré už majú špecifické terapeutické alebo diagnostické použitie, napr. sermorelín - funkčný peptidový fragment GHRH sa používa **pri diagnostike sekrécie rastového hormónu**. Tesamorelín bol pod obchodným názvom Egrifta v roku 2010 schválený na **liečbu lipodystrofiu spojenú s HIV**. Nežiaduce účinky užívania GHRH a jeho analógov sú podobné ako pri podávaní samotného rGH.

PEPTIDY UVOĽŇUJÚCE RASTOVÝ HORMÓN (GHRPS)

Peptidy uvoľňujúce rastový hormón (GHRPs) sú krátke syntetické peptidy (pod 1 kDa), ktoré **majú schopnosť stimulovať sekréciu ľudského rastového hormónu (hGH) väzbou na receptor ghrelínu**. V dôsledku toho je možné pozorovať rôzne účinky, vrátane zvyšovania výkonnosti, čo je pri zneužívaní týchto látok športovcami najžiadanejšie.

ÚČINKY

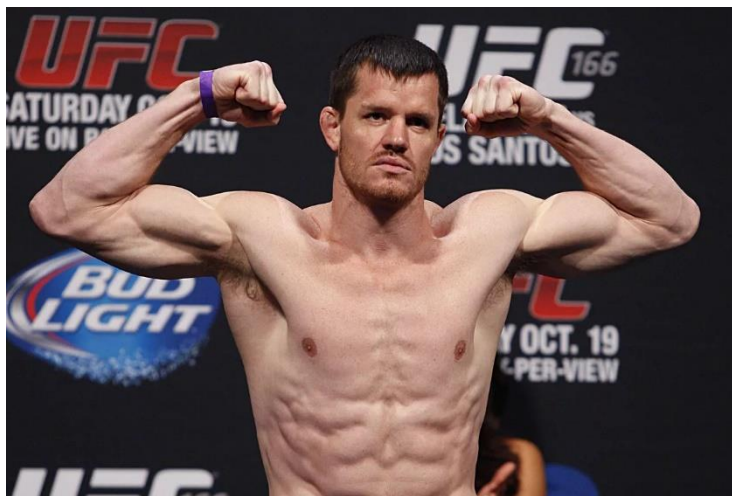
S úmyslom terapeutického použitia bolo vyvinutých niekoľko GHRPs. Prvý hexapeptid objavený vďaka empirickým a teoretickým štúdiám s in vitro a in vivo aktivitou bol **GHRP-6**. Charakteristickým znakom GHRPs je prítomnosť skupín D-aminokyselín, ktoré stabilizujú štruktúru peptidov pred degradáciou v plazme.

Od začiatku 80. rokov 20. storočia sa zaznamenávali dôkazy ktoré naznačovali neočakávané farmakologické **kardioprotektívne a cytoprotektívne vlastnosti** GHRPs. Najznámejšie peptidy uvoľňujúce rastový hormón (GHRPs) sú: GHRP-1, -2, -4, -5, -6, hexarelín, alexamorelín a ipamorelín. Na terapeutické použitie je schválený jediný GHRPs - pralmorelín (GHRP-2), ktorý sa v Japonsku používa pri diagnostike nedostatku hGH.

GHPS A DOPING

GHRPs sa predávajú prostredníctvom internetu, čo využívajú najmä športovci silových a rýchlostných športov. Po intravenóznom, subkutánnom, intranazálnom aj perorálnom podaní sú GHRPs biologicky dobre dostupné. Na čiernom trhu sa môžu objaviť aj nové analógy už známych GHRPs. Aj malá modifikácia štruktúr GHRPs ich robí v podstate nezistiteľnými, pretože súčasné analytické stratégie antidopingových laboratórií sú založené hlavne na cielej analýze. Analytické metódy na detekciu a jednoznačnú identifikáciu peptidov uvoľňujúcich rastový hormón využívajú najmä **kvapalinovú chromatografiu v spojení s hmotnostnou spektrometriou**. Na rozdiel od detekcie rGH sa GHRP detegujú vo vzorkách moču.

V roku 2019 mal pozitívny test na anastrozol, GHRP-2 a GHRP-6 americký bojovník zmiešaných umení Clarence Byron Dollaway, za čo dostal 2 roky zákazu činnosti.



Clarence Byron Dollaway

SEKRETAGÓGY RASTOVÉHO HORMÓNU (GHS), GHRELÍN A JEHO MIMETIKÁ

Sekretagógy rastového hormónu (GHS) sú skupinou štruktúrne rozmanitých chemických zlúčenín, ktoré sa viažu na špecifické GHS receptory v hypotalame a hypofýze, a tak **stimulujú sekréciu rastového hormónu (GH)**. Endogénnym ligandom (prirodzene produkovaný organizmom) GHS receptorov je 28-aminokyselinový peptid **ghrelín**, ktorý bol v roku 1999 izolovaný z gastrointestinálneho traktu. Jeho pomenovanie tiež predstavuje skratku **g**rowth **h**ormone-**r**eleasing peptid, pre schopnosť uvoľňovať rastový hormón (GH) z adenohipofýzy. Okrem toho stimuluje aj sekréciu adrenokortikotropného hormónu (ACTH) a prolaktínu (PRL). Terapeuticky sa používa pri diagnostike deficitu GH alebo aj ako anabolická liečba kachexie.

Ghrelín vykazuje aj niekoľko neendokrinných účinkov, napr. modulácia metabolizmu glukózy a lipidov, regulácia gastrointestinálnej motility, chuti do jedla, imunitnej funkcie, ochrana neuronálnych a kardiovaskulárnych buniek.

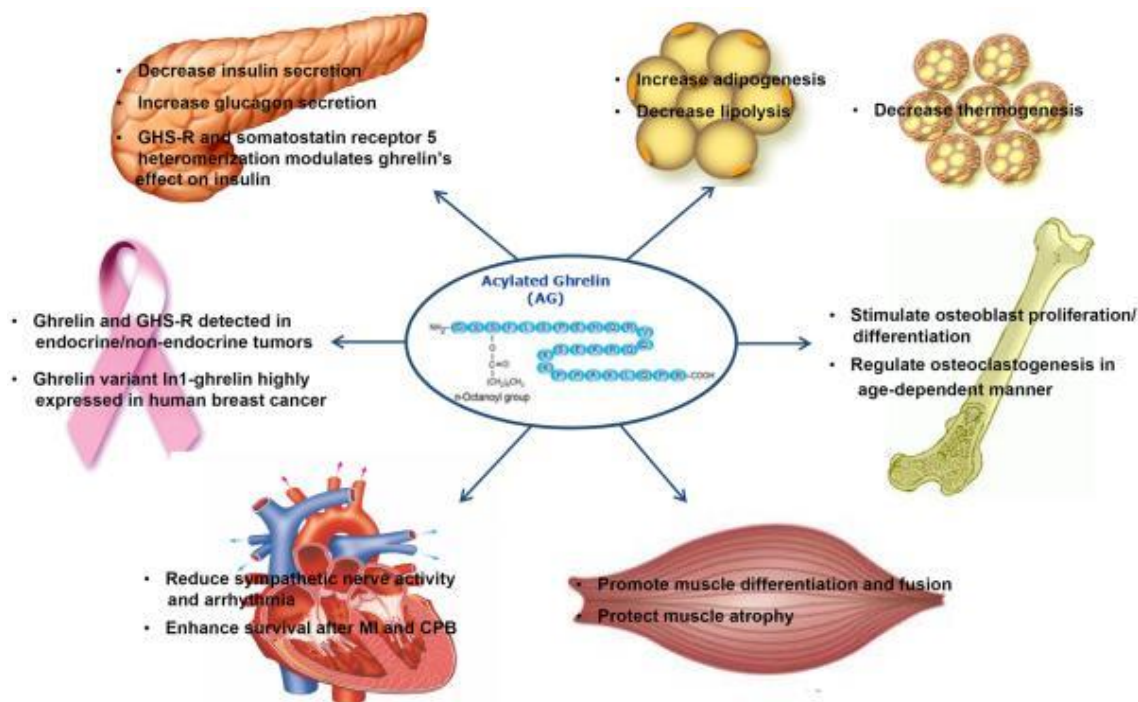


Schéma účinkov ghrelínu.

MIMETIKÁ GHRELÍNU

Postupne boli vyvinuté mimetiká ghrelínu (napr. **anamorelín**, **ipamorelín**, **tabimorelín**), pôsobiace ako agonisty ghrelínových receptorov so schopnosťou vyvolať sekréciu GH. Podobne ako u GHRPs aj detekcia GHS sa vykonáva zo vzoriek moču separačnými metódami v spojení s hmotnostnou spektrometriou.

FAKTORY UVOĽŇUJÚCE RASTOVÝ HORMÓN

Sekretagóy GH, hormón uvoľňujúci rastový hormón a jeho analógy spolu s peptidmi uvoľňujúcimi GH patria k faktorom uvoľňujúcim ľudský rastový hormón (GHRF). Všetky tieto látky indukujú sekréciu endogénneho hGH adenohipofýzou a podobne ako rastový hormón aj GHRF môžu znižovať množstvo telesného tuku a zvyšovať svalovú hmotu a silu. Pri ich zneužívaní športovcami ide o tzv. nepriamu formu dopingu rastovým hormónom. GHRF je možné podávať intravenózne, subkutánne, intranazálne, bukálné alebo perorálne, v závislosti od liekovej formy jednotlivých látok. Výrobky s obsahom GHRF sú ľahko dostupné na čiernom trhu aj napriek tomu, že väčšina z nich nie je schválená na humánne použitie.

Podľa štatistiky WADA bolo v roku 2017 zistených 19 prípadov dopingu faktormi uvoľňujúcimi hGH.

Growth Hormone Releasing Factors (GHRFs)

	Samples	# of Sports	# of TAs	AAFs
2017	57,869	119	218	19
2016	49,358	111	207	15
2015	21,727	88	154	14
2014	1,804	41	18	6

Štatistika množstva testovaných vzoriek a pozitívnych prípadov dopingu faktormi uvoľňujúcimi ľudský rastový hormón v rokoch 2014 – 2017.