

MECCANISMI D'AZIONE DEGLI STEROIDI ANABOLIZZANTI ANDROGENICI

ANABOLIC-ANDROGENIC STEROIDS SIGNALING

Valentina Contrò*, Antonino Bianco*, Patrizia Proia*

*Dipartimento DISMOT, Università degli Studi di Palermo

Riassunto

Gli androgeni esercitano il loro effetto su varie parti del corpo, inclusi muscoli, ossa, bulbi piliferi nella cute, fegato e reni, sistema riproduttivo, ematico, immunitario e nervoso. I loro effetti sono modulati a livello cellulare da particolari enzimi "steroid-converting", situati all'interno degli organi bersaglio. Tutti gli steroidi anabolizzanti correntemente utilizzati sono derivati del testosterone o ne sono vere e proprie modificazioni della sua struttura. Le forme esterificate del testosterone più diffuse comprendono quella propionata, quella cipionata, quella enantata e quella undecanoata. Il meccanismo d'azione degli AAS non è stato completamente chiarito ed è attualmente oggetto di molti studi. Numerosi meccanismi d'azione sono stati proposti al fine di individuare la via attivata dagli AAS. Alcuni, come l'oximetolone, non legano i recettori per gli androgeni: si suppone che questi steroidi agiscano dopo una trasformazione biologica in composti maggiormente attivi. La 5-alfa-reduttasi ad esempio, ricopre un ruolo centrale nel loro meccanismo d'azione; l'aromatasi invece è responsabile della conversione degli AAS in ormoni sessuali femminili, come l'estradiolo e l'estrone, i quali legano i recettori degli estrogeni, formando complessi estrogeno-recettore. I recettori degli ormoni steroidei (SHRs) sono membri della superfamiglia dei recettori nucleari e steroidei. In particolare le funzioni dei recettori degli androgeni (hAR) che riguardano fattori di trascrizione, sono in genere regolate da specifici ligandi steroidei, cioè androgeni e modulatori selettivi dei recettori degli androgeni (SARMs).

Abstract

Androgens exert their effects on various parts of the body, including muscles, bones, hair follicles in the skin, liver and kidney, reproductive, hematic, immune and nervous systems. The effects are modulated by specific cellular "steroid-converting" enzymes, located inside target tissues. All the anabolic steroids currently used are derivatives of testosterone or changes of its structure. The most important esterified forms of testosterone include the propionate, cypionate, enantate and undecanoate ones. The mechanism of action of AAS has not been fully elucidated and it is currently subject of many studies. Several mechanism of action have been proposed to identify the path activated by AAS. Some, like oximetholone, does not bind the androgen receptors: it is assumed that these steroids act after a biological transformation into more active

SEZIONE 2

compounds. The 5 alpha-reductase, for example, plays a central role in their mechanism of action; on the other hand, aromatase is responsible for the conversion of AAS in female sex hormones such as estradiol and estrone, which bind to the estrogen receptor, forming estrogen-receptor complex. Steroid hormone receptors (SHRs) are members of the superfamily of nuclear and steroid receptors. In particular, the functions of the androgen receptors (hAR) involving transcription factors are generally regulated by specific steroid ligands, that is androgens and selective androgen receptor modulators (SARMs).

Parole chiave: meccanismi d'azione, testosterone, modificazioni.

1. Introduzione

Gli androgeni esercitano il loro effetto su varie parti del corpo, inclusi muscoli, ossa, bulbi piliferi nella cute, fegato e reni, sistema riproduttivo, ematico, immunitario e nervoso.

Gli effetti androgenici di tali ormoni sono generalmente associati a virilizzazione, incremento della forza, abbassamento della voce e crescita di peli, mentre quelli anabolizzanti sono correlati alla sintesi proteica sia nel muscolo scheletrico, sia nelle ossa. L'ormone androgeno più importante, secreto a livello endogeno, è il testosterone: in soggetti maschi eugonadici, le cellule di Leydig, nei testicoli, ne producono circa il 95% del totale; ovaie e ghiandole surrenali (in entrambi i sessi) invece, secernono quantità minori di testosterone, ma anche androgeni più deboli: in particolare DHEA (deidroepiandrostenedione) e androstenedione assumono importanza fisiologica nelle donne, anche a causa della loro possibile conversione, a livello periferico, in androgeni più potenti come testosterone e 5 alfa-diidrottestosterone (DHT).

Gli effetti degli androgeni sono modulati a livello cellulare da particolari enzimi "steroid-converting", situati all'interno degli organi bersaglio. In tessuti riproduttivi il testosterone può essere considerato un pro-ormone, a causa della sua facile conversione mediante l'enzima 5 alfa-reduttasi in DHT.

In altri siti, come il tessuto adiposo e parti del cervello, il testosterone viene convertito dall'enzima aromatasi in estradiolo.

La modulazione degli effetti degli androgeni può anche verificarsi a livello molecolare a causa di differenze nella distribuzione dei coregolatori dei recettori degli androgeni nei diversi tessuti: questi ultimi sono proteine che influenzano l'attività trascrizionale dei recettori.

2. Modificazioni del testosterone

Tutti gli steroidi anabolizzanti correntemente utilizzati sono derivati del testosterone o ne sono vere e proprie modificazioni della sua struttura, cosa che ne influenza la farmacocinetica, la disponibilità e l'equilibrio tra l'attività anabolica e quella androgenica, anche se la completa scissione di queste due proprietà non è possibile (da qui l'acronimo AAS, anabolic-androgenic steroids).

La maggior parte delle modificazioni strutturali del testosterone, è stata introdotta al fine di massimizzare gli effetti anabolici e minimizzare quelli

androgenici e nonostante molti di questi steroidi siano stati ritirati dal mercato in numerosi Paesi, continuano ad essere disponibili come preparati farmaceutici in altri (ad es. metandienone, metiltestosterone, stanozololo).

L'attività orale, che queste sostanze nella loro forma di base non possiedono, può essergli conferita dalla sostituzione del 17 alfa-H nel nucleo steroideo con un gruppo metile o etile, che rende gli steroidi anabolizzanti 17 alfa-alchilati.

Tale sostituzione impedisce la disattivazione dello steroide durante il suo percorso, ostacolando stericamente l'ossidazione del gruppo idrossile-17 beta.

Anche un gruppo metile attaccato a C-1 è in grado di conferire attività orale, come avviene nel metenolone e nel mesterolone; tuttavia questi due steroidi possiedono un'attività farmacologica relativamente debole.

Le preparazioni parenterali non richiedono un gruppo 17 alfa-alchilico, ma di solito il gruppo idrossile-17 beta è parzialmente esterificato con un acido per prevenire un assorbimento eccessivamente rapido dal veicolo oleoso, solitamente olio di arachidi più una piccola quantità di alcol benzilico.

Una volta in circolo, l'idrolisi avviene rapidamente mediante le esterasi presenti nel sangue, che attivano il composto.

La durata dell'azione degli esteri dipende dal grado di assorbimento del sito di somministrazione, dalla lunghezza della parte acida della catena, nonché dal preparato stesso, correlato al coefficiente di ripartizione dei derivati tra l'olio utilizzato nella formulazione e il plasma; in generale, più lunga è la catena e più lentamente la sostanza è rilasciata in circolo, così da prolungarne la durata d'azione.

Le forme esterificate del testosterone più diffuse comprendono quella propionata, che prevede una somministrazione per via intramuscolare; quella enantata, che rispetto al testosterone propionato, contiene una catena laterale di peso molecolare superiore; il testosterone cipionato, con caratteristiche molto simili a quelle dell'estere enantato, ma con minori effetti collaterali in seguito alla somministrazione; ed infine, il testosterone undecanoato, che a differenza del testosterone non esterificato, dopo somministrazione orale, non subisce l'inattivazione epatica.

Sul mercato sono reperibili anche sospensioni iniettabili non farmaceutiche di testosterone: ampiamente sponsorizzate su siti web di body building, queste sostanze vengono trovate particolarmente interessanti per la loro (teoricamente) rapida azione; tuttavia possono rappresentare un rischio notevole per la salute, in quanto i loro contenuti a base acquosa od oleosa potrebbero non essere stati prodotti in condizioni sterili.

I preparati transdermici sono invariabilmente a base di testosterone e includono "patch" e gel idroalcolici da applicare giornalmente (KicmanAT, 2008; Van der Vies J, 1993).

SEZIONE 2

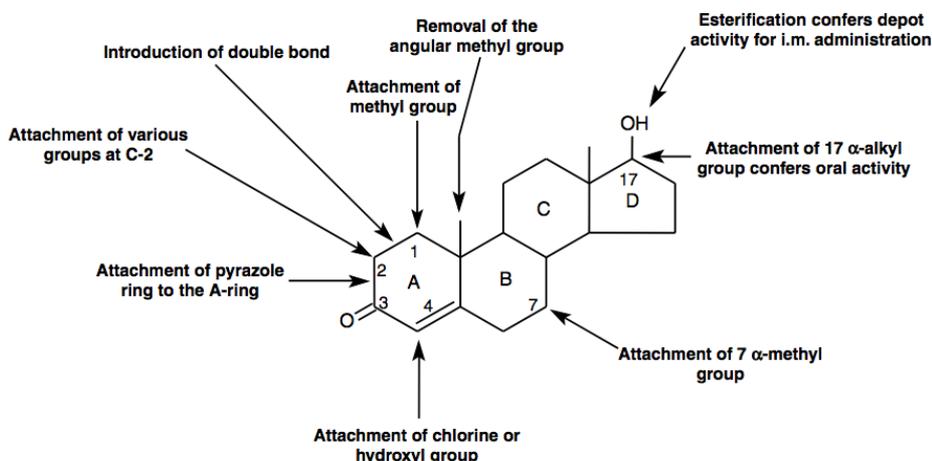


Figura1

Modificazioni strutturali agli anelli A e B del testosterone, che aumentano l'attività anabolica; la sostituzione in posizione C-17 conferisce attività orale o di deposito (Kicman et al., 2003)

3. Meccanismi d'azione

Il meccanismo d'azione degli AAS non è ancora stato completamente chiarito ed è attuale oggetto di molte ricerche. Numerosi meccanismi d'azione sono stati proposti al fine di individuare il "pathway" attivato dagli AAS.

3.1. Meccanismo generale

Il meccanismo d'azione degli AAS può essere differente a causa di variazioni presenti al livello strutturale nelle molecole steroidee. Queste variazioni sono responsabili delle differenze nella specificità di legame ai recettori o nell'interazione con i vari enzimi del metabolismo degli steroidi.

Rispetto alle interazioni con recettori intracellulari, gli steroidi possono seguire "pathway" differenti (Wilson JD, 1988). In primo luogo, presentano un legame ad alta affinità con i recettori degli androgeni (questi steroidi vengono dunque classificati come androgeni forti; ne sono esempi il 19-nortestosterone e il metenolone).

In secondo luogo, numerosi composti sono caratterizzati da un legame a bassa affinità per gli androgeni e sono dunque sostanze scarsamente androgeniche (ad esempio lo stanozololo e il fluoximesterone). Infine, alcuni AAS (come l'oximetolone) non legano i recettori per gli androgeni: si suppone che questi steroidi agiscano dopo una trasformazione biologica in composti maggiormente attivi attraverso meccanismi d'azione alternativi detti *di tipo non genomico* e che quindi non prevedono l'intervento dei recettori (Saartok T et al., 1984).

4. 5-alfa-reduttasi

La 5-alfa-reduttasi ricopre un ruolo centrale nel meccanismo d'azione degli

AAS: questo enzima infatti, è in grado di convertirli in composti maggiormente attivi (diidrotestosterone o DHT).

Dopo la diffusione all'interno delle cellule del tessuto bersaglio, gli AAS possono legarsi a specifici recettori per gli androgeni ma solo dopo la conversione in DHT. Ciò avviene nel nucleo cellulare, attraverso la formazione del complesso recettore-steroidi, che porta all'attivazione della trascrizione dei geni sottoposti al suo controllo (Chang C et al., 1995; Wilson J, 1996).

Il disordine genetico autosomico recessivo che provoca un deficit della 5-alfa-reduttasi, ha chiaramente dimostrato una variazione nella formazione di DHT in modo tessuto-specifico. In questa sindrome genetica, individui geneticamente di sesso maschile possiedono normali strutture interne maschili, inclusi testicoli, ma alla nascita mostrano genitali esterni ambigui o femminili. Durante la pubertà subiscono parziale virilizzazione e sviluppo di un'identità sessuale maschile: ciò suggerisce che il testosterone da solo è in grado di stimolare una condotta psicosessuale, oltre alle già citate caratteristiche mascolinizzanti. Il DHT sembra invece essere essenziale per lo sviluppo e la crescita della prostata, per lo sviluppo dei genitali esterni e dei tipici peli maschili corporei e facciali (Randall VA, 1994).

I distretti più importanti che presentano un'alta attività dell'enzima 5-alfa-reduttasi sono le ghiandole sessuali accessorie maschili, la pelle, la prostata, i polmoni, il cervello, le cellule adipose e le ossa. Pertanto questi organi possiedono un'alta affinità sia per i composti androgenici, che per quelli steroidei. Al contrario, ci sono organi (ad esempio il cuore e il muscolo scheletrico) che possiedono una bassa attività di 5-alfa-reduttasi ed hanno una risposta più forte ai composti anabolici.

5. Aromatasi

Vi è un altro enzima implicato nell'attivazione biologica degli steroidi, l'aromatasi che in condizioni normali riveste un ruolo non trascurabile.

L'aromatasi è responsabile della conversione degli AAS in ormoni sessuali femminili, come l'estradiolo e l'estrone, i quali legano i recettori degli estrogeni, formando complessi estrogeno-recettore. I complessi esercitano i loro effetti sul tessuto adiposo, sulle cellule di Leydig e del Sertoli e in alcuni nuclei di cellule presenti al livello del sistema nervoso centrale(SNC).

Questo meccanismo, probabilmente, viene attivato solo quando il sistema dei recettori degli androgeni è giunto a saturazione a causa dell'alta concentrazione presente al livello circolatorio di steroidi anabolizzanti e androgenici.

Al contrario, gli AAS, se presenti in dosi ematiche sopra fisiologiche, possono avere un'azione antagonista sugli estrogeni; ciò porta ad una saturazione e ad una "down" regolazione dei recettori degli androgeni. L'eccesso di AAS proverà dunque a legare i recettori degli estrogeni, entrando in competizione con gli estrogeni disponibili, ma il risultato netto di questi due schemi conflittuali non

SEZIONE 2

è prevedibile.

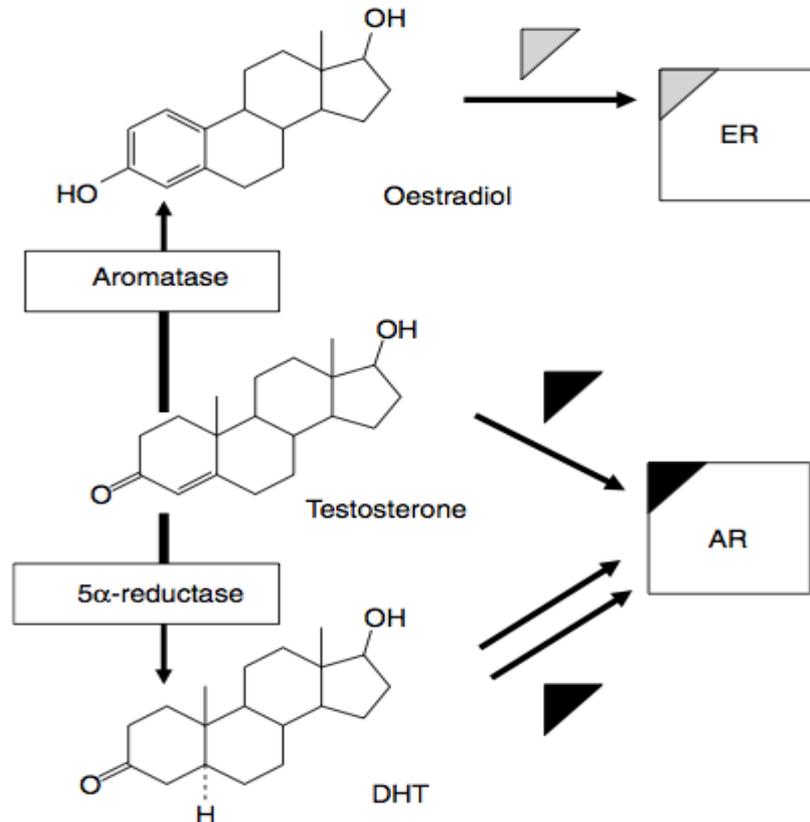


Figura 2

Il testosterone può legarsi direttamente al recettore degli androgeni (AR). Tuttavia, in tessuti bersaglio in cui sono presenti enzimi intracellulari, l'azione del testosterone è mediata da un metabolismo. Il testosterone è irreversibilmente convertito dall'enzima 5 alfa-reduttasi in 5 alfa-didrotestosterone (DHT), che lega con una maggiore affinità i recettori degli androgeni, o dall'aromatasi in estradiolo, che lega i recettori degli estrogeni (ER) (AT Kicman, 2008).

6. Recettori degli ormoni steroidei e degli androgeni

I recettori degli ormoni steroidei (SHRs) sono membri della superfamiglia dei recettori nucleari e steroidei; in questa superfamiglia vengono annoverati più di cento membri, di cui solo cinque sono SHRs: estrogeni, androgeni, glucocorticoidi, progesterone e mineralcorticoidi. Gli SHRs sono localizzati nel citosol e probabilmente anche nel nucleo delle cellule bersaglio, così come nella membrana plasmatica; sono fattori di trascrizione nucleari che, dopo il legame con il ligando, avviano il segnale di trasduzione che porterà a cambiamenti nell'espressione genica.

Analogamente agli altri SHRs, le funzioni dei recettori degli androgeni (hAR) che riguardano fattori di trascrizione, sono in genere regolate da specifici

ligandi steroidei, cioè androgeni e modulatori selettivi dei recettori degli androgeni (SARMs); gli hAR sono caratterizzati da un dominio legante DNA, da un dominio legante il ligando e da almeno due domini di attivazione della trascrizione. Oltre al legame con lo steroide, il dominio legante illigando funziona anche nella formazione di dimeri e media direttamente l'attivazione trascrizionale. Il dominio legante DNA, che è costituito da due strutture chiamate a "dita di zinco", i quali contengono ognuno quattro residui di cisteina capaci di legarsi ad un atomo di zinco, lega specifiche sequenze di DNA note come elementi responsivi agli steroidei o ormonali.

In assenza di ormoni, è generalmente accettato che i recettori steroidei esistano come complesso oligomero inattivo, che viene sequestrato da una specifica proteina chiamata "heat-shock protein 90" (Hsp90) che funge da chaperon molecolare; questo complesso recettore-Hsp90 appare necessario, per il recettore stesso, al fine di stabilizzarsi in una conformazione che possa renderlo pronto al legame con il ligando non facendo diminuire la sua affinità per lo steroide e mantenendo inalterata la sua solubilità cellulare.

E' noto che il recettore, sebbene sia trattenuto nel complesso, è inattivo come fattore di trascrizione, poiché la Hsp90 agisce come repressore della sua attività, impedendone: una localizzazione nucleare, la dimerizzazione, il legame con il DNA e l'interazione con co-attivatori trascrizionali.

Gli steroidi sono molecole relativamente piccole e possono diffondere passivamente all'interno delle cellule. Nei tessuti bersaglio, cioè in quelle cellule che contengono recettori steroidei, l'ormone lega il dominio legante il ligando e ciò provoca la dissociazione del complesso recettore-Hsp90: questo darà luogo ad una modificazione conformazionale allosterica che renderà il recettore attivo.

Nel caso dei recettori degli androgeni (ma anche di glucocorticoidi) i complessi costituiti dagli chaperones risiedono nel citoplasma, ma la conseguente dissociazione dagli stessi in seguito al legame dell'ormone, permetterà la traslocazione di questo complesso attivo all'interno del nucleo dove interagiranno sottoforma di omodimeri con l'elemento responsivo steroideo situato al livello del DNA nella cromatina, essendo recettori con un tipo di legame cooperativo. Questo attaccamento al DNA, a sua volta, provocherà la formazione di un complesso di trascrizione rappresentato da un gruppo di co-regolatori (detti anche co-modulatori) che si legheranno attorno ai recettori, come se fossero delle tessere di un mosaico.

I co-regolatori possono essere effettori e quindi proteine regolatrici, sia positive che negative, chiamate rispettivamente co-attivatori e co-repressori. Questi due tipi di complessi che si possono formare con il recettore, sono necessari per la regolazione trascrizionale recettore-mediata: generalmente reclutano co-attivatori provocando l'attivazione della trascrizione del gene o alternativamente, se si ha il reclutamento di un co-repressore, l'effetto finale sarà quello di una alterazione delle funzioni, della crescita e del differenziamento cellulare (AT Kicman, 2008).

SEZIONE 2

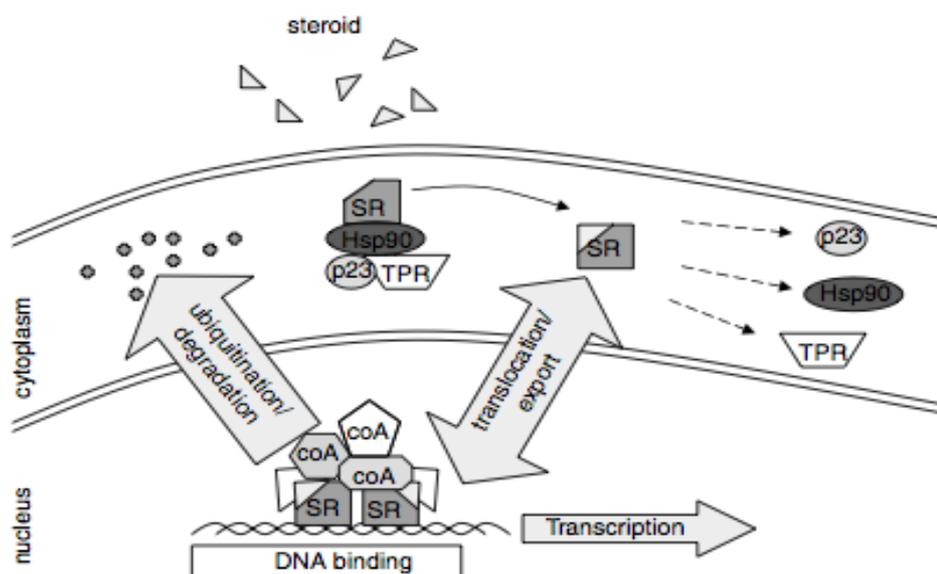


Figura 3

In assenza dell'ormone, il recettore steroideo esiste come complesso oligomerico inattivo insieme allo chaperon molecolare Hsp90, a p23 e ai co-chaperones. Dopo il legame con l'ormone, il complesso recettore-Hsp90 si dissocia e il recettore attivato è traslocato all'interno del nucleo. In questo sito interagisce come omodimero con l'elemento responsivo steroideo sul DNA, provocando la formazione di un complesso trascrizionale (AT Kicman, 2008).

7. Modulatore selettivi dei recettori degli androgeni (SARMs)

Attraverso le conoscenze acquisite negli anni '80 e '90 su come modulatori selettivi degli estrogeni possano lavorare a livello molecolare, non deve sorprendere che attualmente ci sia un interesse per la possibilità di modulare i recettori degli androgeni in modo simile.

Lo sviluppo dei SARMs sintetici risale al 1998, ma negli anni ne sono stati sintetizzati quattro gruppi. La selettività tissutale può essere ottenuta sintetizzando ligandi che modulano l'espressione del recettore degli androgeni, inducendo specifici cambiamenti conformazionali che influenzano la sua interazione con i co-modulatori.

La 5 alfa-reduttasi sembra giocare un ruolo fondamentale nel determinare l'espressione tessuto-specifica dei SARMs. Nonostante ciò, le applicazioni cliniche degli androgeni steroidei sono generalmente limitate a causa della scarsa selettività dei tessuti, della farmacocinetica e della tossicità; la speranza risiede nella possibilità di potere in qualche modo apportare delle modifiche strutturali ai ligandi non steroidei in modo da superare questi limiti.

Dal 2008 le proprietà anaboliche dei SARMs sul muscolo scheletrico, hanno fatto sì che esso fosse aggiunto nella lista delle sostanze proibite stilata annualmente dal WADA. Purtroppo, data la loro enorme eterogeneità strutturale,

la loro individuazione resta ancora un compito arduo (Basaria S, 2010).

8. Azione anticatabolica

E' noto che la somministrazione di steroidi anabolizzanti in donne sane e bambini abbia un effetto anabolico e che, insieme agli effetti virilizzanti, vi sia un aumento della massa muscolare e della forza. Tuttavia per molti anni è stato difficile dimostrare in modo definitivo che la somministrazione di queste sostanze avesse un effetto miotrofico in giovani sportivi sani. Intorno agli anni '70 è stata avanzata una spiegazione biochimica interessante, seppur speculativa, riguardo la differenza di risposta tra i due sessi: sarebbe causata dall'esposizione al testosterone in età puberale negli uomini, che darebbe luogo ad una "down" regolazione dei recettori nel muscolo scheletrico (cioè una riduzione della sensibilità, spesso seguita anche da una riduzione quantitativa) e quindi ad una loro saturazione con testosterone nell'adulto, cosa che non porterebbe nessuna ulteriore risposta indotta da dosi farmacologiche di androgeni (Wilson J, 1988). Si è pertanto ipotizzato che ogni possibile effetto miotrofico derivante dalla somministrazione di steroidi anabolizzanti in uomini eugonadici, potrebbe attuarsi attraverso un meccanismo anticatabolico, piuttosto che attraverso uno anabolico diretto.

Va tuttavia chiarito che la proposta di "down" regolazione dei recettori degli androgeni nel muscolo scheletrico, a causa della massiccia esposizione a queste sostanze, è basata su studi su animali e che le prove contrastanti sono numerose. Ad esempio, Antonio e collaboratori ipotizzano che possano verificarsi delle "up" regolazioni attraverso la somministrazione di quantità farmacologiche di androgeni, convertendo muscoli che normalmente hanno una responsività ai recettori ridotta o assente, in muscoli con una reattività decisamente migliore (Antonio J et al., 1999)

9. Azione anti-glucocorticoide

In modo complementare all'antagonismo competitivo con i recettori degli estrogeni, è stato descritto un meccanismo antagonistico simile con i recettori dei glucocorticoidi.

I glucocorticoidi fanno parte di una classe di ormoni steroidei prodotti in particolare nella zona fascicolata della corticale del surrene; essi possiedono delle proprietà cataboliche e vengono rilasciati a livello ematico in conseguenza di un forte stress fisico o mentale. Dal legame con i recettori dei glucocorticoidi, gli AAS sono in grado di contrastare il metabolismo catabolico delle proteine operato proprio da questi ormoni. Tuttavia l'affinità di legame risulta essere molto bassa, con una notevole eccezione per il tetraidrogestrinone (THG) che invece possiede un'alta affinità per questi recettori (Friedel A et al., 2006; Hickson RC et al., 1990).

Un'ipotesi alternativa pertanto, è quella che gli steroidi anabolizzanti possano interferire con l'espressione del recettore dei glucocorticoidi a livello

SEZIONE 2

genico.

L'azione competitiva può anche essere sfruttata nel trattamento dell'osteoporosi: recentemente si sono avute delle evidenze scientifiche che supportano la teoria secondo la quale gli AAS stimolano la proliferazione e il differenziamento degli osteoblasti e che riducano le fratture ossee. E' stato inoltre provato che il testosterone stabilizza l'omeostasi del calcio, induce attività osteogenica e gioca un ruolo nella riduzione del riassorbimento.

10. Potenziali meccanismi neuroprotettivi degli androgeni

Gli studi che dimostrano l'esistenza di meccanismi di protezione neuronale ad opera degli androgeni sono numerosi (Pike CJ, 2001; Hammond J, 2001).

Un meccanismo generale che potrebbe contribuire alla protezione neuronale AR-dipendente (Androgen Receptors dependent), è rappresentato dall'attivazione di classici pathways genomici che attivano o inibiscono l'espressione dei geni associati alla sopravvivenza cellulare.

In generale, la protezione neuronale è bloccata tramite il flutamide che inibisce, legandosi al recettore degli androgeni, la classica via di trascrizione genica ARE-mediata (Androgen Responsive Elements mediated).

Le proteine implicate nel pathway attivato dagli androgeni, restano ancora sconosciute. Le più probabili, includono membri della famiglia delle heat-shock proteins, indotte da uno stress e che possono contribuire alla protezione cellulare (Kelly S et al., 2002); in particolare, recenti studi hanno dimostrato una implicazione della Hsp70 (Zhang Y et al., 2004).

Un'altra ipotesi avanzata prevede un'azione degli androgeni direttamente sull'espressione di varie proteine con funzioni antiossidanti (Ahlbom E et al., 2001).

Studi recenti hanno dimostrato l'effetto neuroprotettivo del testosterone e del DHT in opposizione all'insulto da parte di sostanze tossiche. Tale effetto risulterebbe spiegato sia nei confronti della morte cellulare per apoptosi che non (Kim DH et al., 2000; Weil et al., 1996).

11. Bibliografia

- 1) AHLBOM E, PRINS GS, CECCATELLI S. *Testosterone protects cerebellar granule cells from oxidative stress-induced cell death through a receptor mediated mechanism.* Brain Res 2001;892:255–62.
- 2) ANTONIO J, WILSON JD, GEORGE FW. *Effects of castration and androgen treatment on androgen-receptor levels in ratskeletal muscles.* J ApplPhysiol. 1999; 87:2016–2019
- 3) BASARIA S. *Androgen Abuse in Athletes: Detection and Consequences.* J ClinEndocrinolMetab 2010; 95:1533–1543
- 4) CHANG C, SALTZMAN A, YEH S, YOUNG W, KELLER E, LEE HJ, WANG C, MIZOKAMI A. *Androgenreceptor: an overview.*

CritRevEukaryotic Gene Expr 1995; 5: 97-125

- 5) FRIEDEL A, GEYER H, KAMBER M, LAUDENBACH-LESCHOWSKY U, SCHÄNZER W, THEVIS M, VOLLMER G, ZIERAU O, DIEL P. *Tetrahydrogestrinone is a potent but unselective binding steroid and affects glucocorticoid signalling in the liver.* Toxicol Lett. 2006 Jun 20;164(1):16-23
- 6) HAMMOND J, LE Q, GOODYER C, GELFAND M, TRIFIRO M, LEBLANC A. *Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons.* J Neurochem 2001;77:1319–26.
- 7) HICKSON RC, CZERWINSKI SM, FALDUTO MT, YOUNG AP. *Glucocorticoid antagonism by exercise and androgenic-anabolic steroids.* Med Sci Sports Exerc. 1990 Jun;22(3):331-40
- 8) KELLY S, YENARI MA. *Neuroprotection: heat shock proteins.* Curr Med Res Opin 2002;18(Suppl 2):s55–s60.
- 9) KICMAN AT. *Pharmacology of anabolic steroids.* Br J Pharmacol. 2008 June; 154(3): 502–521
- 10) KICMAN AT, GOWER DB. *Anabolic steroids in sport: biochemical, clinical and analytical perspectives.* Ann Clin Biochem 2003;40:321–356.
- 11) KIM DH, HONG HN, LEE JH, PARK HS. *Okadaic acid induces cycloheximide and caspase sensitive apoptosis in immature neurons.* Mol Cells 2000;10:83–89
- 12) PIKE CJ. *Testosterone attenuates beta-amyloid toxicity in cultured hippocampal neurons.* Brain Res 2001;919:160–5.
- 13) RANDALL VA. *Role of 5alpha-reductase in health and disease.* Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1994 Apr;8(2):405-31
- 14) SAARTOK T, DAHLBERG E, GUSTAFSSON JA. *Relative binding affinity of anabolic-androgenic steroids: comparison of the binding to the androgen receptors in skeletal muscle and in prostate, as well as to sex hormone-binding globulin.* Endocrinology 1984; 114: 2100-6
- 15) VAN DER VIES J. *Pharmacokinetics of anabolic steroids.* Wien Med Wochenschr. 1993;143(14-15):366-8.
- 16) WEIL M, JACOBSON MD, COLES HS, DAVIES TJ, GARDNER RL, RAFF KD, RAFF MC. *Constitutive expression of the machinery for programmed cell death.* J Cell Biol 1996;133:1053–1059.
- 17) WILSON JD. *Androgen abuse by athletes.* Endocr Rev 1988; 9: 181-99
- 18) WILSON J. Androgens. In: HARDMAN J, LIMBIRD L, editors. Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics.* 9th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1996; 1441-57

SEZIONE 2

- 19) ZHANG Y, CHAMPAGNE N, BEITEL LK, GOODYER CG, TRIFIRO M, LEBLANC A. *Estrogen and androgen protection of human neurons against intracellular amyloid beta1–42 toxicity through heat shock protein 70*. J Neurosci 2004;24:5315–21.