

Revisión

EL DOPAJE GENÉTICO: REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN
THE GENETIC DOPAJE: REVISION AND BRINGING UP TO DATE

Víctor M Cabrera-Oliva¹, Jorge Pavel Pino-Rivero²

¹Sub-Dirección de Docencia e Investigaciones, Instituto de Medicina del Deporte, La Habana, Cuba.

² Dirección, Instituto de Medicina del Deporte

RESUMEN

Durante los últimos años la comunidad científica mundial, y especialmente las ciencias del deporte y la cultura física han tratado con diferentes niveles de profundidad las posibilidades reales de la llegada del dopaje genético al deporte, sus consecuencias y detección. En el presente trabajo de revisión se abordan los aspectos relacionados con este problema. Se discuten los logros alcanzados por la terapia génica como puerta de entrada del dopaje genético al deporte. En el presente trabajo se discuten las posibles modificaciones genéticas y los probables genes capaces de ser insertados, las posibles tecnologías que se podrían utilizar. Uno de los principales elementos que se abordan está relacionado con las posibilidades reales de detectar el dopaje genético en el deporte y los últimos resultados obtenidos por diferentes instituciones mundiales en la experimentación animal.

Palabras claves: Doping, genética, terapia génica, deportes

ABSTRACT

Over the past years the scientific worldwide community and specially the sciences of sports and physical culture have handled with different in-depth levels the real possibilities of the arrival of the genetic doping to sports, his outcome and detection. In the present review the aspects related with this problem are discussed. Discussion is mainly centered on achievements attained by gene therapy like front door of the genetic doping to sports. In present review the possible genetic modifications and probable capable genes to be inserted, the possible technologies that could be utilized are discussed. One of the principal elements that are gone aboard is related to the real possibilities to detect the genetic doping in sports and the last ones proven to be obtained for different worldwide institutions in animal experimentation.

Key words: Doping, Genetics, gene therapy, sports

El dopaje genético o celular está relacionado con el uso no terapéutico de los genes, elementos genéticos y/o células que tienen la capacidad de

mejorar el rendimiento deportivo. Consiste en la manipulación del genoma humano mediante diferentes tipos de terapias génicas para modificar las características de velocidad, fuerza y resistencia de los atletas. La Agencia Mundial Antidopaje (AMA) en forma abreviada ha definido el dopaje genético como el uso no terapéutico de la terapia génica para mejorar el rendimiento atlético.

Algunas prácticas de dopaje han aparecido como consecuencia de los avances que se han producido en la medicina, genética y biología molecular. Ejemplos típicos están representados por la introducción de la Eritropoyetina (EPO) en el tratamiento de algunas patologías como son: enfermedades renales crónicas, pacientes que padecen de anemia severa y SIDA; así como el tratamiento de enfermedades musculares degenerativas y cáncer entre otras.

Las nuevas tecnologías desarrolladas para el manejo y modificación del material genético con fines terapéuticos para tratar múltiples enfermedades, pudieran ser aplicadas con iguales posibilidades de éxito para la introducción del dopaje genético en el deporte, lo cual estaría basado en los siguientes aspectos generales:

- 1-La terapia génica puede ser utilizada para mejorar el rendimiento deportivo de los atletas
- 2-La terapia génica tiene la potencialidad real para curar o tratar diferentes tipos de enfermedades.
- 3-Es evidente la utilidad de la terapia génica en el caso de personas enfermas
- 4-En el caso de los atletas:
 - a) Son personas sanas(no se pueden predecir los efectos secundarios)
 - b) Los cambios en la masa muscular pudieran comprometer ligamentos, tendones, etc.

Las posibilidades de predecir la utilización de un método prohibido o de determinada droga como agente dopante, es un factor de importancia para establecer cuáles serán los métodos de detección a utilizar y cómo se perfilará la estrategia para combatir el uso de la nueva sustancia o método prohibido. La posibilidad de la llegada del dopaje genético a la comunidad

deportiva se ha convertido en una lamentable realidad, y durante los últimos años algunos Comités Olímpicos, Laboratorios Antidoping, etc., han iniciado las investigaciones para detectar, evitar o reducir al mínimo las posibilidades del uso de esta nueva forma de fraude en el deporte.

Luego de descifrar el genoma humano a finales del siglo XX, los genetistas luchan por identificar los genes que determinan que un deportista presente características especiales como son estatura, peso, estructura ósea y muscular, capacidad aerobia sobresaliente, control óptimo de temperatura, equilibrio psicológico etc. Las posibilidades de manipular estas características abren las puertas a las posibilidades de la selección genética de las deportistas. Por estas razones algunos patrocinadores del deporte, consorcios y personas deshonestas están dispuestos a pagar grandes sumas por la información relacionada con las posibilidades de crear deportistas “a la carta” con potencial para romper marcas y ganar medallas. Aunque este tipo de dopaje se encuentra en la fase de investigación, sus posibilidades son amplias, y los procedimientos analíticos actuales hacen imposible su detección.

En un ejemplo hipotético, durante la celebración de unos juegos olímpicos en el futuro los atletas están superando todos los records que hasta ese momento estaban establecidos. Se realizan las pruebas clásicamente conocidas para determinar las drogas capaces de incrementar las posibilidades físicas de los atletas tales como la Testosterona, Esteroides Anabólicos y otras, pero todas resultan negativas, sin embargo, algo en los atletas es diferente: sus genes han sido modificados para aumentar su fuerza, resistencia y capacidad física.

Algunos especialistas plantean que este caso hipotético de dopaje genético está más cerca de la realidad que lo que muchos suponen. Ya las compañías biotecnológicas están desarrollando la terapia génica para aumentar la producción de células rojas, las cuales a su vez, incrementan las cantidades de oxígeno entregadas a las células. El tratamiento se ha concebido para tratar a las personas con anemia severa pero podría al mismo tiempo aplicarse para fortalecer la capacidad aeróbica de las personas sanas.

Otras compañías biotecnológicas están trabajando en una terapia génica para pacientes que padecen de enfermedades musculares degenerativas tales como la distrofia muscular. Los investigadores han modificado en forma exitosa los músculos de ratones y babunes mediante la inserción de nuevos genes. Estos datos son una señal de que los atletas y entrenadores menos escrupulosos podrían estar interesados en este tipo de procedimiento, independientemente del alto riesgo que el mismo representa para la salud de los deportistas.

Actualmente no se conoce ningún caso probado de doping genético que consista en interactuar sobre las células para que produzcan sustancias dopantes directamente en el organismo, por lo tanto, la prohibición de la práctica del dopaje genético es un acto simbólico hasta que no se encuentre una manera práctica mediante la cual puedan ser detectadas las alteraciones genéticas introducidas.

Los juegos Olímpicos de Londres podrían ser los últimos en la larga lista del uso de drogas convencionales en el dopaje, y ser al mismo tiempo el punto de partida para la entrada en acción del doping genético, pues la tecnología ya existente amenaza con permitir que en corto plazo se logre estimular genéticamente el crecimiento de los músculos de los atletas que busquen alcanzar marcas sobresalientes en saltos, carreras, golpes, lanzamientos etc. Es posible que por estos mismos medios se logre aumentar la absorción de oxígeno, el ritmo cardiaco y la eficiencia metabólica.

La Agencia Mundial Antidopaje se ha basado en el análisis de todos estos criterios y ha decidido incluir el dopaje genético en sus listas de métodos prohibidos, aunque hasta hoy no existen los métodos específicos para detectar esta forma de fraude.

¿Cuáles son las posibilidades reales del doping genético?

En la actualidad cuando un ciclista por ejemplo, quiere aumentar su masa muscular en el cuádriceps, para mejorar su velocidad pico, debe fijar su atención en el entrenamiento con las pesas y trabajos de velocidad en la bicicleta. En un escenario caracterizado por la presencia del dopaje genético, este ciclista podría suministrarse algo similar a una vacuna

genética, dirigida específicamente, al desarrollo de un músculo determinado (e incluso, de un solo fascículo muscular) sin añadir masa muscular a otras estructuras de su organismo.

Se predice que en el futuro los hemofílicos podrán producir productos sanguíneos en sus genes que permitan combatir la enfermedad, pero ¿qué pasaría en el caso de que las personas sana pudieran alterar su composición génica?

Algunas terapias génicas que ya son aplicada al tratamiento de enfermedades como es el caso de la síntesis de Eritropoyetina en el tratamiento de algunos tipos de anemias, o la terapia para tratar algunos casos de distrofias musculares, podrían ser utilizadas en los deportistas para mejorar sus propiedades aeróbicas, características de la resistencia de sus músculos, etc.

La llegada del dopaje genético preocupa a los dirigentes del deporte por que este puede estar más cerca de lo que se piensa. Nadia Rosenthal, que es una experta investigadora en genética del Hospital General de Massachussets, Estados Unidos, considera que aún se deben resolver muchos problemas hasta que la modificación genética de los miocitos pueda llevarse a cabo de forma segura en los humanos; Sin embargo, Lee Sweeney ve muy cercana la aparición de la manipulación genética en el deporte y ha realizado una afirmación rotunda: “En dos años estarán listas las técnicas de modificación del tejido muscular en seres humanos” .

La única forma de detección de esta forma de dopaje a través de la modificación genética debería centrarse en el análisis directo de los músculos de los deportistas. Sería necesario extraer muestra de tejido muscular de los atletas, algo que no parece viable teniendo en cuenta que ya la extracción de sangre (para las determinaciones de EPO) debido a su carácter invasivo se ha visto rodeada de muchos problemas y ha despertado quejas y rechazo entre los ciclistas, atletas y entrenadores. La realización de biopsias musculares dentro de la lucha antidopaje no parece factible, porque además, incluso no queda claro, cuáles serán los músculos que habrá que analizar. Aún si se hiciera la biopsia esta tendría que dirigirse al lugar exacto

donde se introdujo el gen para poder ser localizado, pero si se introduce por medio de un virus amigable la biopsia fracasaría y pasaría inadvertido.

¿Qué han demostrado los estudios en animales?

La amenaza del dopaje genético comenzó a vislumbrarse hace pocos años. Una terapia génica destinada a ayudar personas con deficiencias musculares podría ser utilizada por deportistas como un recurso para doparse, según reveló un equipo médico de la Universidad de Pennsylvania. El profesor Lee Sweeney, catedrático de fisiología en Filadelfia, ha trabajado durante mucho tiempo en un proyecto donde sus ratones han expandido rápidamente su cuerpo después de la inyección de un gen que provoca el desarrollo muscular. Estos ratones si los comparamos con una persona tendrían una edad aproximada de 80 años y al ser inyectados en una sola ocasión con un gen sintético creado por el grupo de investigadores, son 60 % más fuertes que los ratones normales, además se recuperan más rápido de cualquier lesión que sufran y retienen su fortaleza física de por vida. Es impresionante que estos roedores después que se les inyectó el gen de animales jóvenes, las propiedades de su musculatura, después de viejos, no cambió. La idea del profesor es que a partir de este proyecto se puede reducir la debilidad muscular en personas de edad avanzada y regenerar partes del cuerpo dañadas.

Los investigadores han creado en los ratones hombros anchos y grandes extremidades, logrando incrementar de un 25 % a un 60 % la fortaleza física, podían incluso transportar tres veces su propio peso. Para lograr este resultado se utilizó el Factor de Crecimiento Insulínico de Tipo I (IGF-I), que se clasifica como una hormona con funciones anabólicas, con lo cual se creó una versión sintética del gen encargado de alertar a los músculos para su reparación y crecimiento.

Con estas modificaciones genéticas también es posible incrementar el número de fábricas de combustión para el oxígeno (Mitocondrias) lo cual permite al músculo un mayor tiempo de trabajo sin que aparezca el cansancio y lograr que el músculo trabaje por largos periodos, alterando el

gen PGC-1, conocida también como el gen de la resistencia y su tarea es la de informar a los otros genes como deben funcionar los músculos.

El grupo dirigido por el Dr. Sweeney probó el método en ratas modificando el ADN de los músculos de las extremidades posteriores de los ratones gracias a la inyección de virus que portaban un gen para la fabricación de IGF-I y otro gen promotor que indica a las células musculares que sinteticen IGF-I de forma permanente y descubrió que la fuerza muscular y la velocidad de los pequeños animales se duplican si se combinan con un programa de pesas.

El incremento de la fuerza reforzado con la inyección de un nuevo material genético, dura toda la vida, incluso si las ratas dejan de practicar el levantamiento de pesas. Además, sostiene que una simple biopsia del tejido muscular permitiría determinar si el atleta recurrió a esta terapia. Una vez recibida la inyección, los ratones estuvieron durante varios meses sin realizar actividad física alguna, simplemente se dedicaron a comer, descansar y dormir. Los resultados de este experimento fueron espectaculares, se registró un aumento de un 18 % promedio en la masa muscular de las extremidades posteriores de los ratones en comparación con otro grupo que no recibió tratamiento.

En los animales de más edad hubo ganancias en masa muscular superiores al 25 %. Los beneficios de esta terapia son de gran interés para pacientes con problemas musculares y enfermos de edad avanzada que hayan sufrido importantes pérdidas de masa muscular.

Otro grupo de investigadores de la Universidad de Chicago, Estados Unidos, dirigidos por el Dr. Jeffrey Leiden, utilizó un adenovirus para inocular unos genes especiales a un grupo de ratones y otro de monos. Los genes hacían que los organismos produjeran mayores concentraciones de Eritropoyetina (EPO) que las se producían en forma natural. La eficacia de la terapia en la producción de EPO sorprendió a los propios investigadores. El hematocrito (porcentaje del volumen sanguíneo representado por los hematíes) de los ratones se incrementó desde el 49 % hasta el 81 %, también en los monos se observó un aumento espectacular, de 40 % hasta el 70 %.

Según se informaba en el artículo publicado en 1997, por el Dr Leiden en la revista Human Gene therapy, una sola inyección mantenía cifras elevadas de hematocrito en los monos durante tres meses. Un año más tarde, investigadores de la compañía californiana Chiron, especializada en biotecnología, publicaron resultados similares en un ensayo realizado en monos babuinos. En estos animales los niveles de hematocrito se llevaron en un 29 % como promedio, y se mantuvieron elevados durante seis meses. Si se interpolan estos resultados a la práctica del dopaje con EPO, el efecto sobre el transporte de oxígeno al músculo sería muy significativo y bastaría una sola inyección para estar dopado toda una temporada.

La próxima etapa en estas investigaciones consistiría en introducir el gen de la EPO propiamente dentro de las células humanas, pero hasta el presente no ha aparecido ningún informe en la literatura relacionado con el desarrollo de este tipo de prueba.

¿Por qué la terapia génica con fines terapéuticos pudiera resultar la puerta de entrada para el doping genético?

La respuesta sobre si es posible la introducción y el uso del dopaje genético se puede encontrar en la terapia génica. El desarrollo científico ha hecho posible introducir la manipulación genética de las células para tratar diferentes tipos de enfermedades.

Los precursores de la terapia génica la concibieron para tratar enfermedades graves como la fibrosis quística y la hemofilia, que pueden aparecer como resultado de una mutación representada por el cambio en una sola letra (base) de más de tres mil millones de las cuales está compuesto el código genético. La idea es atacar a las enfermedades de raíz, corregir o compensar los errores ocurridos en el ADN antes que tratarlas atacando los síntomas por medio de medicamentos.

Utilizando un gen extraño en el organismo como receptor, este se convertiría en su propio laboratorio farmacéutico, creando y proporcionando la terapia para toda la vida, pero la terapia génica con todas sus posibilidades, ha producido muchas decepciones. Muchos médicos han visto a sus pacientes cuando sus sistemas inmunitarios se han enfrascado en una lucha mortal

con los productos de sus nuevos genes o los vehículos que los transmiten (como es el caso de los virus y vectores).

La modificación de la información genética de los miocitos (células musculares) puede en algunos casos, restaurar la movilidad de una persona con una seria discapacidad. En lo que se refiere al deporte, la aplicación de estos avance clínicos en la práctica del dopaje es tan obvia que ya existe una profunda preocupación entre los responsables de la lucha antidoping. Para los atletas cuyas carreras dependen de unos gramos de fuerza más o unas centésimas de segundo menos esta podría ser una tentadora alternativa, pero aunque los bioéticos la aceptan para que un anciano pueda subir una escalera ¿qué sucederá con el deporte?, ¿Será aceptable que un vigoroso hombre maduro se someta a terapia génica para seguir alzando pesas o saltando como antes en un partido de básquet?, ¿Lo sería para que un atleta profesional prolongue su carrera?

Lo cierto es que las nuevas prácticas de dopaje aparecen siempre como consecuencia de avances en la medicina clínica. Del mismo modo que la EPO aportó un enorme beneficio a los enfermos renales crónicos, la futura amenaza del dopaje génico para aumentar la fuerza física parte también de las investigaciones destinadas al tratamiento de otra patología: la distrofia muscular.

Existe una gran diferencia entre los criterios de los médicos, investigadores y oficiales del deporte sobre cuándo, (si en definitivas ocurre), veremos a los atletas saludables utilizando la terapia génica para hacer fraude en las competencias. Algunos opinan que la idea de atletas genéticamente modificados es pura ciencia ficción, pero el Comité Olímpico está lo suficientemente al tanto del problema y a designado a especialistas para que investiguen todos los elementos que ayuden a conocer cuáles son las perspectivas reales del dopaje genético.

Como hemos analizado anteriormente, la tecnología que pudiera hacer posible el dopaje genético se encuentra en pleno desarrollo, y continúa la avalancha de nuevos informes que hablan sobre los éxitos en la experimentación animal. En una página de la cubierta de la revista *Scientific American* del año 2000, ya se comentaba que “posiblemente para el año

2012 la terapia génica ya sería una tecnología bien establecida y ampliamente utilizada”. Con los avances de la experimentación en modelos animales y la pugna de las compañías farmacéuticas por ser las pioneras en la entrada a este nuevo negocio, es muy probable que en realidad los “super atletas” no demoren mucho tiempo en llegar.

¿Cuáles han sido los principales avance logrados por la terapia génica hasta el presente?

Existen al menos tres tipos de terapias génicas que tienen las posibilidades potenciales para ser utilizadas en el deporte:

Tipo I: Introduciendo un gen en el torrente sanguíneo del deportista para mejorar la producción de la hormona Eritropoyetina (EPO) o implantar el gen de la EPO propiamente dentro de las células.

Esta hormona produce nuevas células rojas que incrementan la capacidad aerobia, y los deportes que serían favorecidos serían entre otros: Ciclismo, Triatlón, Maratonista y Deportes de resistencia.

Los pacientes han sido beneficiados por medio de esta terapia porque sus cuerpos producen cantidades inadecuadas de células sanguíneas, son personas con anemia severa asociada a daños renales y pacientes infectados con el virus del SIDA. En los deportistas la producción de EPO incrementaría el transporte de oxígenos hacia los músculos y tejidos.

Tipo II: Se han introducido genes para tratar pacientes con enfermedades musculares degenerativas como la distrofia muscular. Esta terapia en los deportistas se puede utilizar para fortalecer determinados grupos de músculos como son el hombro del tenista, piernas de los velocistas y los bíceps de los boxeadores. Los deportes que serían favorecidos con la aplicación de esta modificación genética serían entre otros: Beisbol, Jabalina, Boxeo, Futbol, Judo, Tenis y Taek-Won-Do.

Tipo III: Introducción de genes que ayuden a la formación de vasos sanguíneos. Esta terapia se ha utilizado en paciente con problemas circulatorios periféricos para mejorar el transporte del oxígeno y los nutrientes en los tejidos. Los genes se pueden inducir o activar para que

produzcan nuevos vasos, y como resultado de esta activación se puede lograr una sobre administración de oxígeno y de nutrientes a los tejidos.

Con líneas de alimentación mejoradas, los músculos, pulmones, el corazón y otras partes de organismo no se cansarían fácilmente. La introducción de esta modificación genética favorecería principalmente a) Aumento del transporte de oxígeno, b) Transporte de nutrientes hacia Músculos, Corazón y otros órganos.

¿Cómo se han desarrollado los procedimientos para detectar la presencia de dopaje genético?

Podemos arribar a la conclusión de que aún sin estar resueltos los problemas de detección de la hGH y sólo parcialmente los de la EPO, aparece la amenaza de la llegada del doping genético, lo cual abriría una nueva puerta a las posibilidades de hacer fraude, ya que los atletas encontrarían en la genética una alternativa para superar a sus competidores en forma desleal y por el momento, sin el peligro de ser detectados.

Existe un criterio dentro de la comunidad deportiva, y especialmente entre las agencias que se ocupan de la detección de drogas, y es que nadie sabe con qué facilidad se podría detectar este tipo de alteración genética en caso de existir. Otros están de acuerdo en que el tratamiento del tipo EPO pudiera ser detectado, pero que no tienen idea sobre en qué músculos se produciría el efecto potenciador, por que los genes artificiales producirían proteínas que serían idénticas o muy similares a las producidas por el organismo en forma natural.

De acuerdo con criterios del líder en toxicología y experto en analítica de la Agencia Antidoping de la Estados Unidos, Larry Bowers, no hay forma de determinar este tipo de dopaje con la tecnología actual. Este autor de un artículo en la revista **Scientific American**, concluye diciendo “Para todos los propósitos e intentos, el dopaje genético será indetectable”. La observación de un mejoría significativa pudiera ser una señal del uso de un método prohibido, pero no existiría un método científicamente probado para detectarlo.

El Dr. Mats Garle, Director Científico del Laboratorio de Control Antidopaje de la Universidad de Huddinge (Suecia), ha declarado que “Si aparece un método en el que se incremente el número de proteínas existente dentro de las células y esto se hace de forma genética y directa, va a ser muy difícil dar con técnicas de detección satisfactorias. Es posible que nunca se encuentre una solución a este problema”

La agencia nada puede hacer para detener el doping genético. Como la tecnología misma, las pruebas de modificación genética están en pañales, y podría ser difícil de detectar, pero esta va más allá porque podrían crearse super atletas antes de nacer, ya que no se necesita esperar a ser joven o adulto porque a partir de la formación del embrión los genes modificados pueden ser implantados.

Como se observa en los análisis realizados por diferentes especialistas, la detección del dopaje genético sería prácticamente imposible, sin embargo, los avances obtenidos durante los últimos años demuestran que existen posibilidades reales de desarrollar métodos eficientes para detectar las posibles modificaciones genéticas introducidas en los deportistas.

La detección del dopaje genético en muestras de sangre

Investigadores de Medicina deportiva de una clínica universitaria en Alemania, han desarrollado un sistema que mediante una prueba de sangre permite descubrir transformaciones en el ADN a fin de aumentar el rendimiento físico. A unas semanas del inicio del mundial de fútbol Alemania-2006, se dio a conocer este procedimiento, que supone un paso más en la investigación sobre el dopaje deportivo, pero que aún no podrá utilizarse durante la justa deportiva. Pese a que no se han realizado pruebas oficiales sobre la eficacia de la técnica y que no podrá utilizarse durante este mundial de fútbol en Alemania, los investigadores consideraron que pronto podrá ponerse en marcha en el mundo del deporte. Aún se desconoce si existen deportistas que utilizan las terapias genéticas como medio para aumentar sus capacidades físicas (y no sólo como tratamiento de enfermedades), ya que hasta el momento no era posible descubrir esas transformaciones. El trabajo de los investigadores en Alemania está

cambiando esa realidad con su estudio en torno a una prueba sanguínea, con la que ya se consiguieron descubrir cambios en el ADN. El método consiste en el estudio de los dos componentes del ADN humano, los exones e intrones. De acuerdo con los especialistas, con la transmisión de un ADN extraño los intrones desaparecen, mientras los exones se mantienen. Si se logra encontrar células sin intrones, queda probado que el ADN de una persona está modificado. La dificultad está en la búsqueda de esas células; los investigadores aseguraron que es como buscar diez moléculas entre diez millones, pues las células transformadas están mezcladas con otras casi idénticas, cuyo ADN no está modificado. La prueba actual permitirá encontrar moléculas modificadas en alrededor de diez mililitros de sangre mediante la búsqueda de exones a los que les faltan los intrones. Después de esto, se incrementa la sustancia de forma similar a como se procede en las pruebas de ADN que se realizan en los laboratorios de criminalística, explicaron los expertos. Reconocieron, sin embargo, que esta prueba debe estudiarse más a fondo para comprobar su eficacia, pues aún no está claro su nivel de fiabilidad y exactitud y se desconoce el período de tiempo en que las diferentes transformaciones genéticas dejan huella en la sangre. Otras organizaciones que trabajan en el mundo del dopaje aseguraron por su parte que esperan con interés los resultados definitivos de este nuevo procedimiento, aunque reconocieron que las pruebas del dopaje genético desaparecen con rapidez. Por esa razón se concentran en otros tipos de dopaje, estudiando la concentración proteínica corporal para descubrir posibles irregularidades. Es el caso de la compañía Chimera Bistec, con sede en Dortmund, la cual trabaja en conjunto con la Universidad Deportiva Alemana de Colonia para la agencia mundial antidopaje, la AMA, y que desarrolla sus propias pruebas. Los investigadores de esta firma señalaron que los atletas que se dopan utilizan sustancias que el cuerpo desecha con rapidez para no dar positivo en las pruebas antidopaje. Sin embargo, más allá de las sustancias eliminadas, pueden buscarse sus efectos sobre el metabolismo, que se mantienen durante más tiempo, aclararon. A finales de año se prevé que salga a la luz una prueba para descubrir las transformaciones en una proteína, miostatina, que bloquea el crecimiento

muscular y la falta de ésta provoca un crecimiento más rápido del bíceps, método que ya se usa en el dopaje. La AMA también estudia una sustancia modificada genéticamente, el reboxígeno, producto desarrollado en el Reino Unido y utilizado para tratar a enfermos de anemia por su efecto regulador de la distribución de la hormona EPO, encargada de formar glóbulos rojos. Cuantos más glóbulos rojos tiene una persona, más oxígeno puede admitir y distribuir, por lo que adquiere más resistencia física. Expertos de la Universidad de Colonia dudan, sin embargo, que este procedimiento tenga efecto en el cuerpo humano y consideran que se habla de forma exagerada de ese tipo de dopaje genético.

Si el dopaje genético tiene ahora más de espectro que de fenómeno de masas, las pruebas de detección serán pronto una realidad, con los avances de dos investigaciones científicas recientes que muestran que un atleta genéticamente modificado podrá ser traicionado por su sangre.

Los resultados de los trabajos por investigadores alemanes, por una parte, y franceses y estadounidenses, por otra, acaban de eliminar los temores de que la lucha antidopaje pueda un día ir hasta someter a los deportistas a tomas de tejidos musculares para verificar que no se han dopado genéticamente.

Por un lado, los trabajos dirigidos por Perikles Simon en Maguncia y Michael Bitzer en Tübingen se concentraron en la investigación del ADN transgénico, que es transferido al cuerpo. Sus resultados en ratones, muestran que el ADN transgénico podía ser detectable hasta 56 días después de la inyección, mientras que los trabajos conducidos por Richard Snyder, de la Universidad de Florida, y Philippe Moullier, del CHU de Nantes, se interesaron en los principales vectores utilizados para efectuar el traspaso de genes, es decir los virus.

De esta forma, los investigadores doparon genéticamente a macacos con la ayuda de pequeños virus modificados, los AAV.

“Extrajimos los genes del virus para reemplazarlos por genes de interés: en este caso, el de la EPO. Este virus sirve de caballo de Troya, protegiendo el gen para que llegue a la célula y sea eficaz”, explica Caroline Le Guiner, encargada del proyecto en el laboratorio de terapia genética de Nantes.

“Es uno de los más utilizados actualmente en terapia genética por su eficacia. Con una sola inyección en un músculo, el gen puede funcionar durante años”, afirma la científica.

Los resultados son muy prometedores, ya que el plazo de detección supera un año tras la inyección, y podría alcanzar varios años, según ella. “Ese test ha funcionado en los macacos, ahora hay que adaptarlo al hombre. Pero el gen EPO del macaco es muy próximo al gen EPO humano”, precisó la investigadora.

La AMA espera converger estos dos métodos con el fin de conseguir por medio de un simple test sanguíneo una detección amplia del dopaje genético.

¿Cuál ha sido el papel que ha jugado la Ingeniería Genética en el diseño y síntesis de sustancias que actualmente se utilizan como dopantes?

A partir de que fuera descifrado el código genético humano, se conoce que 300 de nuestros genes son los responsables de coordinar las denominadas funciones atléticas, y se han encontrado los genes específicos de la fortaleza física y de la resistencia, así como aquellos que determinan las características de la respuesta de fuerza y velocidad en determinadas razas. La Universidad de Pensilvania en Filadelfia, Estados Unidos, ha marcado las pautas en las investigaciones relacionadas con las modificaciones genéticas del músculo. Debido a que las células musculares no poseen la capacidad de reproducirse y aumentar en número, en el aumento de volumen muscular siempre representa una hipertrofia, es decir, un aumento del tamaño de las células ya existente que resulta en un engrosamiento de las fibras musculares.

Este aumento de tamaño se adquiere regularmente mediante el entrenamiento, que produce un daño muscular microscópico con reparación posterior y un músculo de mayor tamaño gracias al aumento de la síntesis de IGF-I.

Jorge Cajigal explica que desde hace 10 años se están desarrollando en algunos laboratorios una nueva generación de hormonas y que hoy por hoy estas hormonas puede ser obtenidas a través de la clonación del ADN es decir, que están siendo identificados los genes que las sintetizan y a partir

de allí se copian y se guardan estos genes para después ser copiados en serie. Originalmente estas hormonas no fueron hechas para la actividad física, pero si con la finalidad médico-terapéutica. El deporte ha utilizado la tecnología para producir hormonas que han encontrado aplicación dentro del deporte, lo cual representa el primer paso de la investigación genética con el objetivo de aumentar el rendimiento deportivo. Cuando se logre conocer exactamente cuál es la función de cada uno de los genes que determinan la composición física del cuerpo humano, será posible introducir las modificaciones genéticas necesarias, para compensar en los deportistas funciones que estos tengan limitadas como son la resistencia física, capacidad aeróbica etc.

Mapa de genes que pudieran ser modificados con fines de dopaje

Los resultados encontrados mediante el tamizaje genético han permitido identificar 140 genes autosómicos, 4 genes ligados al cromosoma X y 15 genes ligados a las mitocondrias, que pudieran ser modificados para mejorar las características de rendimiento de los deportistas.

Dentro de los principales genes que serían los candidatos a ser modificados con fines de dopaje genético, se encuentran los siguientes:

- a) El gen de la eritropoyetina (EPO)
- b) El del Factor de Crecimiento Insulínico Tipo I
- c) El gen de la miosina

Existen diferentes grupos de genes los cuales pudieran ser genéticamente modificados con fines de dopaje como son los siguientes:.

Genes asociados a la resistencia

1-El gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), que es una sustancia vasoconstrictora y vasodilatadora.

2-El gen del receptor de PPAR-d activado por el proliferador de peroxisomas que codifica enzimas de oxidación de los ácidos grasos.

Genes asociados a las estructuras musculares que pudieran ser genéticamente modificados.

1-Factor de Crecimiento Mecano (MGF), Factor I de Crecimiento Insulínico (IGF-I), Factor de Crecimiento que une proteínas similares a la Insulina (IGFBP) para el control del crecimiento muscular.

2-Hormona de Crecimiento (GH), para el desarrollo de la masa muscular.

3-Factor de Diferenciación del Crecimiento Miostático (GAF-8) o Factor Beta Transformador del Crecimiento (TGF-beta) como un regulador negativo del crecimiento muscular.

¿Cuáles serían los efectos adversos del uso del dopaje genético?

Esta nueva forma de dopaje también tendría sus propios efectos secundarios, al igual que sucede con la ingestión de drogas. Los mayores riesgos, tanto los conocidos como los que actualmente se desconocen, que implica la utilización de la terapia génica, son los relacionados con la salud.

El principal problema se concentraría, como siempre en la posibilidad de abuso. Los atletas estarían tentados a administrarse un exceso de inyecciones que conduciría a problemas por un desmedido desarrollo de las fibras musculares, incluso en zonas no deseadas. Estos problemas no serían ajenos al corazón que también es un músculo especializado, y en el mismo se producirían infartos de miocardio y cardiomegalia.

También existiría el riesgo de que las células alteradas mantuvieran de por vida altos ritmos de producción de IGF-I.

Una persona saludable, la cual en forma artificial aumente sus niveles plasmáticos de EPO, aumenta las posibilidades de embolias y de ataques cardíacos, debido a que la adición de células rojas hace la sangre más densa. Al aumentar la densidad sanguínea, se hace más difícil para el organismo bombearla en forma exitosa a todos los tejidos del cuerpo, lo cual produce trombos y los vasos no son capaces de responder a estos cambios de densidad. Se desconoce si las personas que utilizan EPO en forma clandestina disponen de medicamentos para disminuir la densidad sanguínea, lo cual además conduce a riesgos adicionales.

Dado el caso que sea posible hacer que el organismo eleve la producción basal de EPO, esto no quiere decir que sea posible invertir el proceso. Aunque los atletas que hoy utilizan EPO recombinante (tales como los que fueron detectados durante el Tour de Francia en 1998) encaran riesgos

similares, después de algunas semanas cuando la EPO se ha distribuido por todo el organismo y las concentraciones basales regresan a sus valores normales, los riesgos desaparecen. Pero en el caso de que exista una alteración en los genes, los niveles de EPO continuarán elevados en forma indefinida, y la sangre será más y más densa, hasta que el estrés destruye el sistema circulatorio.

Con las alteraciones musculares, el músculo parecerá desproporcionalmente fuerte, afectando los huesos y tendones que no podrían resistir la tensión y serían sensibles a sufrir fracturas. A pesar de este pequeño grupo de riesgos identificables asociados al uso de la terapia génica como medio de dopaje, los investigadores han dejado establecido que el peligro mayor que implica este procedimiento, posiblemente sea el desconocimiento que sobre el mismo se tiene.

Reglamentaciones de la AMA relacionadas con la prohibición del dopaje genético.

Hasta el presente no se han encontrado evidencias de la utilización del dopaje genético en el deporte, sin embargo, la comunidad deportiva internacional y la AMA han venido estableciendo las legislaciones preliminares encaminadas a prohibir y sancionar el uso del dopaje genético en el deporte.

La secuencia cronológica de directivas establecidas, ha sido la siguiente:

Año 2007: Se prohíbe el uso terapéutico de células, genes, elementos genéticos o de modulación de la expresión de los genes capaces de mejorar el rendimiento deportivo.

Año 2008: Se prohíbe el uso no terapéutico de células, genes, elementos genéticos o de modulación de los genes capaces de mejorar el rendimiento deportivo.

Año 2009: Se prohíbe la transferencia de células o elementos genéticos o el uso de células, elementos genéticos o agentes farmacológicos moduladores de la expresión de genes endógenos capaces de mejorar el rendimiento deportivo.

Año 2009: Se prohíbe el uso de los agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas delta (PPAES-d), Pej.el GW1516 y los agonistas del eje PPARS-d-Proteína quinasa activada por la AMPK, pEj. AICAR.

Consideraciones finales relacionadas con la terapia génica y el dopaje genético

Aunque existan riesgos para el deporte, no se puede detener el desarrollo de la terapia génica, la biotecnología y la ingeniería genética, porque es una herramienta en la cual la comunidad científica ha cifrado las esperanza de:

- a) Solucionar muchas enfermedades que diezman a la población mundial (Fabricación de vacunas, etc.).
- b) Solucionar grandes problemas relacionados con la producción de alimentos (Productos transgénicos, etc.).
- c) Evidentemente todas las herramientas y tecnologías necesarias para introducir los avances de la terapia génica con finas deshonestos están disponibles, y la única limitación existentes es de tipo ético.
- d) Los intereses ajenos al deporte podrían compulsar a las industrias biofarmacéuticas a violar los aspectos éticos del problema a cambio de obtener ganancias sustanciosas.
- e) De los principios de la Bioética:

Entre otros muchos, uno de los principios de la bioética dice: "... los conocimientos que se adquieran (sobre genoma y terapia genética) deben ser para beneficio de la humanidad y no deben desvirtuarse por intereses privados o colectivos contrarios a los derechos de las personas...".

El doping genético puede decretar la muerte definitiva del deporte como símbolo de la superación humana, y no es seguro que un nuevo príncipe lo pueda hacer resurgir de sus cenizas como el ave fénix.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Schneider, A.J. & Friedmann, T. Gene doping in sports, Elsevier, 2006

2-Kresina, TF. An introduction to molecular medicine and gene therapy. Wiley-Liss, New York. 2001

- 3-Aschwanden, C. Gene cheats. *New Scientist*, 15 January 2000
- 4-Beunen G, M Thomis. Gene driven power athletes? Genetic variation in muscular strength and power *Br. J. Sports Med.* 40;822-823, 2006
- 5-Ozawa, CR, Springer ML, Blau HM. A novel, means of drug delivery: myoblast mediated gene therapy and regulatable retroviral vectors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 40 : 295-317, 2000
- 6-Rudich, S.M. et al. Dose response to a single intramuscular injection of recombinant adeno- associated virus-erythropoietin. *J Surg.Res.* 90: 102-8, 2000
- 7-Wells DJ. Gene doping: the hype and the reality. *British Journal of Pharmacology* 154: 623–631, 2008
- 8-Rivera VM, Gao GP, Grant RL, Schnell MA, Zoltick PW, Rozamus LW, Clackson T, Wilson JM. Long-term pharmacologically regulated expression of erythropoietin in primates following AAV-mediated gene transfer. *Blood.* 105(4):1424-30, 2005
- 9-Ni W, C Le Guiner, G Gernoux, M Penaud-Budloo, P Moullier, R O Snyder. Longevity of rAAV vector and plasmid DNA in blood after intramuscular injection in nonhuman primates: implications for gene doping. *Gene Therapy*; marzo 10/2011.