

**La amenaza del dopaje genético. Una revisión necesaria**

**Warning of genetic doping. An essential revision**

**DrC. Víctor M Cabrera Oliva** <sup>1</sup>

**Dr. Jorge Pavel Pino Rivero** <sup>2</sup>

<sup>1</sup> DrC. Biológicas, Investigador Titular [vcabrera@infomed.sld.cu](mailto:vcabrera@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina del deporte

**RESUMEN**

El dopaje como un fenómeno antiguo en el deporte, ha venido gravitando en forma negativa sobre esta actividad recreativa, educativa y de esparcimiento para el hombre durante muchos años. Aunque las organizaciones mundiales, tanto deportivas como gubernamentales han mantenido una lucha incesante contra este fenómeno, su desarrollo no se ha eliminando. Hoy una nueva preocupación pende sobre el deporte, y es la amenaza real del dopaje genético. Esta forma de dopaje se puede presentar en infinitud de variaciones, debido a las posibilidades de modificar diferentes grupos específicos de genes para cambiar la condición física de los atletas. Aunque muchos autores consideran erróneamente, que no es posible la llegada del dopaje genético al deporte, existen las posibilidades reales, las técnicas y procedimientos que actualmente se utilizan en la terapia génica. Por estas razones y aunque hasta el presente no se ha detectado ningún caso positivo, debemos estar alertas y conocer todos los aspectos relacionados con este problema.

**Palabras claves:** terapia génica, dopaje genético, vectores, efectos secundarios

**ABSTRACT**

Doping, as an ancient phenomenon in sports has come gravitating in a negative way on this recreational, educational and leisure activity for peoples through many years. Although world organizations, so much sports like governmental, have maintained an incessant fight against this event, its development has not been eliminating. Nowadays, a new worry hangs on sports, and it is the real threat of genetic doping. This way of doping can appear in multiplex variations, due to the possibilities to modify different specific groups of genes to change the physical condition of athletes. Although many authors consider erroneously, that the arrival of genetic doping to sports is not possible, the real possibilities exist, as well as techniques and procedures that at present are utilized in genetic therapy. For these reasons and although even in the present has not been detected no positive case, we must be alert and knowing all the aspects related with this problem.

**Keywords:** genetic therapy, genetic doping, vectors, secondary effects

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años la comunidad deportiva mundial ha lanzado un alerta sobre las posibilidades de que para el futuro se apliquen técnicas basadas en la manipulación del genoma humano para fabricar atletas A LA CARTA:

## DESARROLLO

Para realizar un análisis relacionado con las posibilidades reales del dopaje genético al deporte, es necesario conocer los siguientes aspectos:

1-¿Qué es la terapia génica?

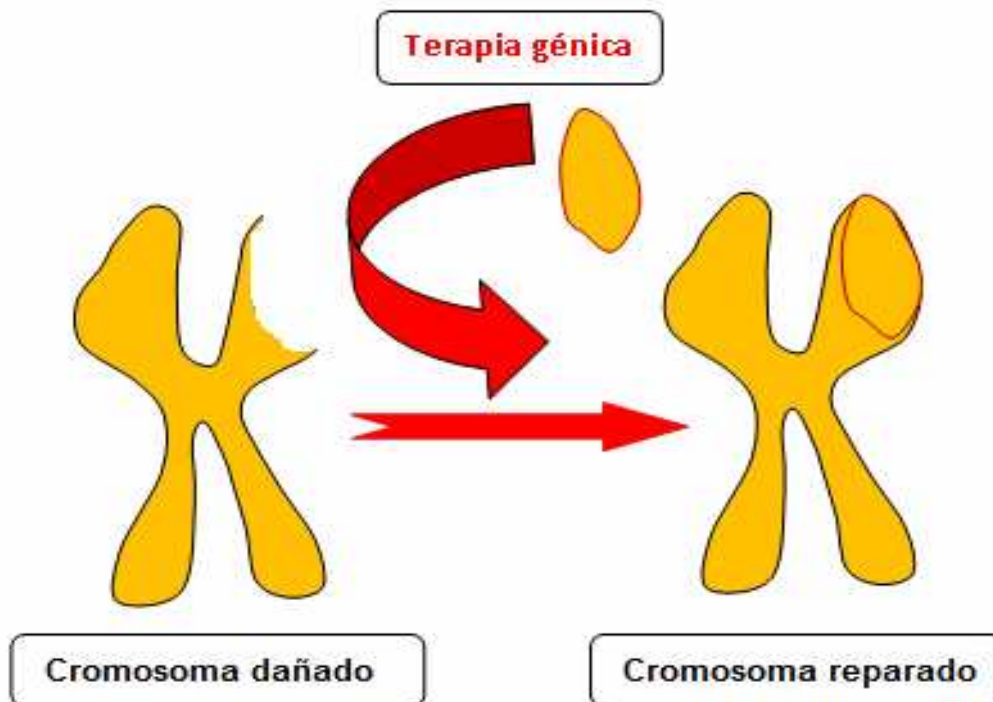
2-¿Cuáles son las posibilidades reales de que se cumplan las expectativas?

3-¿Cómo se prepara la comunidad científica para detectar el uso del dopaje genético?

### La terapia génica como puerta de entrada para el dopaje genético

#### I. ¿Qué cosa es la terapia génica?

La terapia génica consiste en la inserción de copias funcionales de genes defectivos o ausentes en el genoma de un individuo. Se comprende además la reparación de genes que presentan defectos funcionales, que se traducen en la sobreexpresión o represión de la síntesis de determinadas proteínas necesarias para el funcionamiento correcto del organismo (Figura 1).



**Figura 1.** Ilustración esquemática de uno de los posibles mecanismos de reparación de genes

## **La terapia génica**

La terapia génica es un conjunto de procedimientos basados en la biología y genética molecular y consiste en el manejo de un grupo de biomoléculas dentro de las cuales se encuentran, principalmente, las siguientes:

- 1-Ácido desoxirribonucleico (ADN)
- 2-Ácido ribonucleico (ARN)
- 3-Proteínas

## **Técnicas de manipulación de biomoléculas**

Para la aplicación de la terapia génica, es necesario manipular, previamente el material genético y biológico, para lo cual clásicamente se aplican los siguientes procedimientos:

- 1-Extracción
- 2-Cuantificación
- 3-Amplificación
- 4-Marcaje
- 5-Localización de los genes
- 6-Aislamiento
- 7-Secuenciación
- 8-Transferencia (Transfección)

La transfección es la etapa final en el proceso de modificación del material genético, y se conoce como clonación.

## **Objetivos de la terapia génica**

Dentro de los principales objetivos de la terapia génica se encuentran los siguientes:

- 1- La introducción de genes para producir productos terapéuticos (Ingeniería genética, hongos, levaduras, etc)
- 2- Células genéticamente modificadas con la finalidad de bloquear la actividad de genes perjudiciales
- 3- Activar mecanismos de defensa inmunológica
- 4- Producir moléculas de importancia terapéutica

## **Importancia de la terapia génica**

Dentro de las posibles aplicaciones prácticas de la terapia génica se encuentran las siguientes:

- 1-Tratamiento de enfermedades hereditarias y no hereditarias.
- 2-Inserción de un gen en un lugar no específico del genoma para sustituir un gen no funcional

3-Un gen anormal puede ser corregido mediante una mutación reversa selectiva o hacerlo retornar a realizar sus funciones normales.

4-La regulación de la expresión genética de un gen determinado puede ser modificada

### **Aplicaciones de la terapia génica**

- **Marcaje génico:** El marcaje génico tiene como objetivo no la curación completa del paciente sino la mejora del tratamiento de una determinada patología.
- **Terapia de enfermedades monogénicas hereditarias:** Se usa en aquellas enfermedades en las que no se puede realizar o no es eficiente la administración de la proteína deficitaria. Se proporciona el gen defectivo o ausente.
- **Terapia de enfermedades adquiridas:** Entre este tipo de enfermedades la más destacada es el cáncer.

### **Mecanismos para introducir genes o modificar el genoma**

Actualmente se conocen muchos mecanismos y tecnologías mediante las cuales se pueden insertar los genes de interés dentro del genoma, dentro de los cuales se encuentran las proteínas de dedos de zinc, sin embargo, los vectores más conocidos son los de origen viral.

**Los vectores:** Los vectores son los transportadores que contienen los elementos que serán introducidos en el genoma del individuo:

1-Genes funcionales

2-Elementos necesarios para su expresión y regulación como:

a) Promotores

b) Potenciadores o secuencias específicas que permitan su control bajo ciertas condiciones.

### **Categorías principales de vectores**

#### **Virales**

- ❖ Virus
- ❖ Retrovirus
- ❖ Adenovirus
- ❖ Virus Adenoasociados
- ❖ Herpes virus
- ❖ Proteína "pseudotyping" de vectores virales

## **No virales**

- ❖ ADN desnudo
- ❖ Oligonucleótidos
- ❖ Lipoplexes y poliplexes
- ❖ Métodos híbridos
- ❖ Dendrímeros

## **Principales acontecimientos**

Para tener una idea sobre cuál ha sido el desarrollo de la terapia génica, es necesario recordar algunos acontecimientos significativos que han marcado el avance de esta tecnología, como han sido los siguientes:

1990

- W. French Anderson propone el uso de células de médula ósea tratadas con un vector retroviral para el tratamiento de inmunodeficiencias severas combinadas (SCID).

2003

- Se insertaron genes en un cerebro utilizando liposomas recubiertos de polietilén glicol (PEG). Este método tiene el potencial para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson.
- También la interferencia por ARN se planteó en este año para tratar la enfermedad de Huntington.

2006

- Tratan exitosamente un melanoma metastásico en dos pacientes, utilizando células T para atacar a las células cancerosas. (constituye la primera demostración de que la terapia génica puede ser efectivamente un tratamiento contra el cáncer)
- Informaron del desarrollo de una forma de prevenir que el sistema inmune pueda rechazar la entrada de genes (tratamiento de la hemofilia y otras enfermedades genéticas.)
- Se informó sobre VRX496, una inmunoterapia para el tratamiento del HIV

2008

- Investigadores de la Universidad de Míchigan desarrollaron una terapia genética que ralentiza y recupera las encías ante el avance de la enfermedad periodontal, la principal causa de pérdida de dientes en adultos

## **Enfermedades monogénicas en las que se aplican protocolos clínicos**

Las principales aplicaciones de la terapia génica se han basado en el tratamiento de las siguientes enfermedades:

- ❖ Inmunodeficiencia combinada grave
- ❖ Enfisema
- ❖ Deficiencia de adhesión leucocitaria
- ❖ Fibrosis quística
- ❖ Hemofilia A y B
- ❖ Talasemia
- ❖ Anemia falciforme
- ❖ Enfermedad de Gaucher
- ❖ Enfermedad de Niemann-Pick
- ❖ Hipercolesterolemia familiar
- ❖ Fenilcetonuria

Distrofia muscular de Duchenne

## **Otras patologías tratadas por procedimientos de terapia génica han sido las siguientes:**

- 1-anemia severa
- 2-enfermedades musculares degenerativas
- 3- cáncer y el SIDA

## **Algunas consideraciones relacionadas con la aplicación de la terapia génica**

1-El efecto transitorio: para que se produzca el efecto génico de forma permanente, el ADN introducida en las células debe de mantener la síntesis de proteínas.

2-Respuesta inmunológica: El sistema inmunológico reconoce a los vectores introducidos como agentes extraños o agresivos, por lo tanto el rechazo puede reducir la eficacia de la terapia génica.

3-Vectores virales: Los virus son los mejores vectores, pero pueden introducir toxicidad, respuesta inflamatoria, etc, así como el desarrollo de otras enfermedades como el cáncer

## **Otras consideraciones relacionadas con la aplicación de la terapia génica**

- Contaminación los vectores virales tanto por sustancias químicas como por virus con capacidad de generar enfermedades.
- Implican también riesgos de respuesta inmunológica, celular y humoral.
- Posibilidad de inducir un tumor por mutagénesis.

## **Dopaje genético**

Las nuevas prácticas de dopaje aparecen siempre como consecuencia de avances en la medicina clínica

Ej: Eritropoyetina EPO

- 1- mejoramiento de los enfermos renales crónicos).
- 2- Pacientes que padecen anemia severa
- 3- Enfermedades musculares degenerativas
- 4- Cáncer
- 5- SIDA

## **Dopaje genético: Definición**

De acuerdo a los criterios y definiciones publicados por la Agencia Mundial Antidopaje, el dopaje genético 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, *es el uso no terapéutico de la terapia génica para mejorar el rendimiento atlético AMA-WADA.*

## **Análisis de las posibilidades reales de terapia génica dentro y fuera del deporte**

- 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

## **Terapias génicas con posibilidades de ser UTILIZADAS EN EL DEPORTE**

**Tipo I:** Introducción de genes 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.

Que se esperaría obtener:

- a) Aumento de las células rojas
- b) Aumento de la capacidad aeróbica
- c) Aumento del transporte de oxígeno

Deportes que serían favorecidos: Ciclismo, Triatlón, Maratonistas, Deportes de resistencia

**Tipo II:** Empleo de los genes adecuados para tratar pacientes con enfermedades musculares degenerativas como la distrofia muscular.

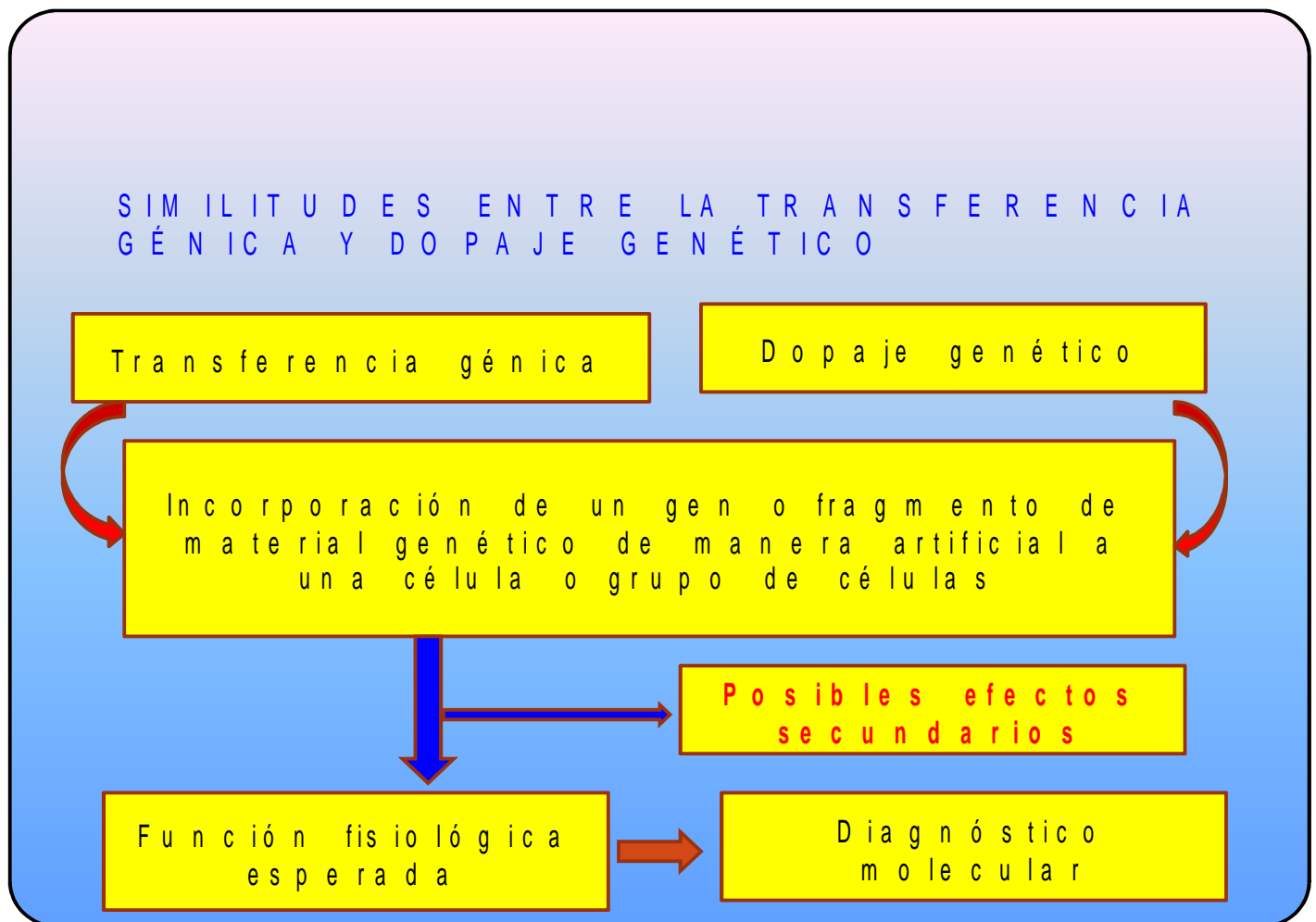
Los deportes que sería favorecidos: Béisbol, Jabalina, Boxeo, Fútbol, Judo, Taek-Won-Do

**Tipo III:** Utilización de genes que ayuden a la formación de nuevos vasos sanguíneos para pacientes con problemas circulatorios periféricos.

Funciones que sería favorecidas:

- a) Aumento del transporte de oxígeno
- b) Transporte de nutrientes hacia: Músculos, Corazón, Otros órganos

### Similitudes entre la transferencia génica y dopaje genético





## **Resultados que se han informado hasta el presente relacionado con la aplicación de la terapia génica al deporte**

I. En ratones:

La inyección de un gen sintético en ratones produjo los siguientes efectos:

- 1-60 % más fuerte que los animales controles.
- 2-Se recuperaron más rápido de las lesiones.
- 3-En los animales de mayor edad se observó mayor fortaleza física de por vida.

## **Resultados que se han informado hasta el presente relacionado con la aplicación de la terapia génica al deporte**

II. Experimentos en ratones

- 1- Se han creado ratones de hombros anchos y extremidades más largas.
- 2- Se ha incrementado hasta en un 60% la fortaleza física, pudiendo transportar hasta tres veces su propio peso.
- 3- Se ha incrementado la cantidad de mitocondrias (mayor capacidad aeróbica, menores posibilidades de que aparezcan los signos de fatiga)

## **Resultados que se han informado hasta el presente relacionado con la aplicación de la terapia génica al deporte**

III-Experimentos en ratones:

Un adenovirus para inocular genes especiales a un grupo de ratones y otro de monos.

Los animales produjeron mayores concentraciones de eritropoyetina que los animales controles.

- a) En los ratones: El hematocrito aumentó desde el 49 hasta el 81%.
- b) En el grupo de monos el hematocrito aumentó desde el 40% hasta el 70%

## **Mapa de genes que pudieran ser modificados con fines de dopaje**

- a) Se han localizado 140 genes autosómicos
- b) 4 genes ligados al cromosoma X
- c) 15 genes ligados a las mitocondrias

## **Principales genes candidatos para el dopaje genético:**

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

### **Otros genes candidatos para el dopaje genético:**

Existen cuatro genes asociados a la resistencia, los cuales pudieran ser genéticamente modificados.

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 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

### **Efectos adversos del uso del dopaje genético**

El dopaje genético, como todas las formas de dopaje y consumo de sustancias prohibidas en la actividad deportiva, pueden ocasionar trastornos significativos de la salud. Aunque se han señalado efectos secundarios muy generales, es posible que los daños más significativos aun no se hayan investigado. Sin embargo, dentro de los principales daños con mayores posibilidades de incidencia se encuentran los siguientes:

- Infartos del miocardio,
- Cardiomegalia,
- Accidentes cerebro-vasculares,
- Trastornos inmunológicos,
- Embolismos
- Imposibilidad de regresar a la normalidad.
- Las alteraciones musculares, provocarán fracturas, rupturas músculo-tendinosas, etcétera.

*El peligro mayor que implica este procedimiento, es el desconocimiento que sobre él mismo se tiene.*

### **Directivas seguidas por la agenda mundial antidopaje (AMA) en materia de prohibición del dopaje genético**

La Agencia Mundial Antidopaje, el Comité Olímpico Internacional y todas las comisiones médicas regionales en forma conjunta han venido legislando normas en materia relacionada con el dopaje genético. Estas normas que son de obligatorio cumplimiento, han sido expuestas y discutidas en diferentes congresos médicos y reuniones especializadas.

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.
- 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.

### **¿Puede ser detectado el dopaje genético?**

Ante la amenaza real de la aparición y aplicación del dopaje genético, las organizaciones mundiales especializadas han emprendido acciones basadas en el desarrollo de nuevas tecnologías encaminadas a sentar las bases que permitan detectar la existencia del dopaje genético en cualquiera de sus variantes posibles. Hasta el presente la AMA ha dedicado fondos millonarios al financiamiento de grupos de investigación los cuales se han dedicado a explorar con toda amplitud las posibilidades de detectar el uso del dopaje genético. Algunos de los procedimientos seleccionados se han diseñado de acuerdo a las terapias génicas utilizadas.

**Terapia tipo I (EPO):** Pudiera ser detectado

**Terapia tipo II:** La única manera de detección de esta forma de dopaje a través de la modificación genética se basaría en el análisis directo de los músculos de los deportistas

**Terapia tipo III:** La observación de una mejoría significativa pudiera ser una señal del uso de un método prohibido, pero no existiría una manera científicamente probada para detectarlos

### **CONCLUSIONES**

La prohibición actual de la práctica del dopaje genético es un acto simbólico hasta que no se encuentre una manera de detectar las alteraciones genéticas introducidas.

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

- Solucionar muchas enfermedades que diezman a la población mundial (Producción de vacunas, medicamentos, etc).
- Solucionar grandes problemas relacionados con la producción de alimentos, lo cual es posible mediante la aplicación de la biotecnología y la ingeniería genética (Productos transgénicos, etc).

- Evidentemente todas las herramientas y tecnologías necesarias para introducir los avances de la terapia génica con fines deshonrosos están disponibles, y la única limitación existente es de tipo ético.
- Los intereses ajenos al deporte podrían impulsar a las industrias biofarmacéuticas a violar los aspectos éticos del problema a cambio de obtener ganancias sustanciosas.

### **Principios de la bioética**

Entre otros muchos, uno de los principios de la bioética dice: "... los conocimientos que se adquieran (sobre genoma y terapia génica) 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 pudiera decretar la muerte definitiva del deporte como símbolo de la superación humana, y no es seguro que un nuevo príncipe, como ocurrió con los juegos olímpicos de la antigüedad, lo pueda hacer resurgir de sus cenizas como el ave fénix.*

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1- Baoutina, A., Alexander, I.E., Rasko, J.E., Emslie, K.R. (2008). Developing strategies for detection of gene doping. *J Gene Med* 10: 3-20.
- 2- Barton ER, Morris L, Musaro A, Rosenthal N, Sweeney HL. Muscle specific expression of insulin-like growth factor I counters muscle decline in mdx mice. *J Cell Biol* 157:17-147, 2002.
- 3- Blankunship MJ, Gregorevic P, Allen JM, Harper SQ, Harper H, Halbert CL, Muller DA, Charbelain JS. Efficient transduction of skeletal muscle using vectors based on adeno-associated virus serotype 6. *Mol Ther* 10(4):671-8, 2004.
- 4- Council of Europe. Anti-Doping Convention. Strasbourg. 16/11/1989. On line. Disponible en: <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/HTML/135.htm>. Accedido en 08/12/2010.
- 5- Friedmann, T., Koss, J.O. (2001). Gene transfer and athletics. An impending problem. *Molecular Therapy* 3(6): 819-820.
- 6- Larios, D. (2006). Terapia génica e investigación con células madre en la legislación española. *Derecho y Salud* 14(1): 147-166.
- 7- Miah A. Genetic modified athletes: Biomedical ethics, gene doping and sport. Routledge. London and New York: 2004 (208 pag).
- 8- Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: The 2003 update. *Med Sci Sports Exerc* 36 (9): 1451-69, 2004.
- 9- World Anti-Doping Agency (WADA). Play True: An official publication of the World Anti-doping Agency. Serie I, 2005 on line. Disponible en: [http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/play\\_true\\_01\\_2005\\_en.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/play_true_01_2005_en.pdf). Accedido en 08/12/2010.
- 10- Zhou, S., Murphy, J.E., Escobedo, J.A., Dwarki, V.J. (1998). Adeno-associated virus-mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in nonhuman primates. *Gene Therapy* 5: 665-670.