

Dopaje genético. ¿Estamos dispuestos a arriesgar?

Gene doping. Are we willing to risk it?

Raquel Blasco Redondo

Unidad de Medicina Interna. Centro Regional de Medicina Deportiva de la Junta de Castilla y León. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Valladolid. Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

El dopaje genético está definido como el uso no terapéutico de genes, elementos genéticos y/o células que tienen la capacidad de mejorar el rendimiento deportivo. Esto se puede conseguir a través de la introducción y la consiguiente expresión de un transgen o bien gracias a la modulación de la actividad de un gen existente para lograr una ventaja fisiológica adicional¹.

Desde 2001, cuando la mejora de las habilidades de los atletas que utilizan los principios de la terapia génica se discutió por primera vez, en la prestigiosa revista *Nature*², el dopaje genético ha sido objeto de muchos debates, algunos de ellos polémicos en cuanto a su prohibición.

El desciframiento del genoma humano ha abierto la puerta a un conjunto amplio de posibilidades para los tratamientos genéticos, así como para las tecnologías que lo desarrollarán. Esto es así no sólo en el ámbito terapéutico sino también en el de las mejoras del rendimiento deportivo. Habida cuenta que la terapia génica es una nueva forma de medicina, y hasta hace poco se puso a prueba sólo en los pacientes con enfermedades terminales, sus consecuencias a largo plazo aún nos son desconocidas. Por lo tanto, las preguntas importantes siguen sin respuesta sobre el posible uso de transgénicos en el contexto del deporte.

Tal vez la pregunta fundamental se refiere a la posibilidad teórica de que los transgénicos utilizados en el dopaje genético inadvertidamente podrían afectar a las células germinales, y producirse alteraciones permanentes, que pueden ser transmitidos a las generaciones futuras. En la actualidad, no existen respuestas definitivas a esta pregunta.

Principios básicos del dopaje genético. Mucho más sencillo de lo que parece

El uso no terapéutico de genes puede modificar la expresión génica de manera que se produzcan proteínas en el organismo que hagan que los músculos crezcan más, se recuperen más rápido y tengan más fuerza. Las proteínas originadas de esta forma serán iguales a las generadas de manera normal por el organismo.

La idea es simple: alterar nuestra composición genética, los ladrillos de lo que estamos hechos, para hacernos más fuertes o más rápidos. Sin embargo, los aspectos prácticos son muy complejos³⁻⁵.

Los terapeutas genéticos agregan un gen sintético al genoma del paciente y lo reintroducen en el organismo a través de un virus desactivado. El nuevo gen es extraído por las células madre del paciente y actúa como tratamiento, incorporado permanentemente en el organismo.

Todavía se trata de un tratamiento raro y altamente especializado, pero el principio es utilizado para la investigación de cualquier variedad de enfermedades, incluyendo aquellas donde se deteriora el músculo. Punto en el cual es más fácil imaginar cómo los atletas se pueden beneficiar de dicho mecanismo.

Tipos de intervenciones genéticas ¿Todas son igual de peligrosas?

En términos generales las intervenciones genéticas pueden ser de dos tipos:

Somáticas

Supone la intervención en las células para modificar el genoma de seres ya existentes a fin de hacerlos más resistentes a ciertas enfermedades o mejorar sus capacidades físicas. En principio, no son variaciones que puedan transmitirse genéticamente de una persona a sus descendientes. Estas serían las que en un principio se aplican (de momento) en el dopaje genético.

A este nivel existen en el momento actual dos posibilidades de utilizar la terapia génica somática para mejorar el rendimiento deportivo:

- *Ex vivo*: Para ello se debe de extraer una estirpe celular al deportista (mediante una biopsia). Se transfiere el gen a esas células, las cuales se volverían a introducir en el organismo. Es un método invasivo (requiere biopsia) pero tiene la gran ventaja de que permite tratar exclusivamente estirpes celulares determinadas (habitualmente estirpes musculares)
- *In vivo*: El gen se transfiere directamente al paciente mediante algún tipo de fármaco. El gen iría en un vector como un virus o plásmido, que inyectarían el ADN modificado en las células del deportista.

Correspondencia: Raquel Blasco Redondo
E-mail: rblasco@saludcastillayleon.es

Modificaciones genéticas en línea germinal

- *Fertilización in vitro*: desarrollo del embrión antes de su implantación y la modificación genética de las células madres embrionarias del feto, por lo que se cambia la información genética del futuro individuo.
- *Clonación*: una célula somática adulta se modifica genéticamente. A continuación, se introduce el núcleo de esta célula modificada en un óvulo que no tiene núcleo y se simula una fecundación, con lo que se genera un embrión que contiene la información genética del adulto inicial, más la modificación genética añadida. Por ahora no se ha aplicado a seres humanos... ¿Tenemos pensado realizarla para ser más fuertes, más rápidos, más resistentes?

Y ¿cuáles son los genes candidatos para su uso en el dopaje genético?

Son numerosos, pero probablemente los más conocidos son:

Eritropoyetina: Conseguir aumento de la producción de energía por el metabolismo aeróbico. El mediático Repoxygen

El Repoxygen saltó a los medios de comunicación durante el juicio que se realizó en el año 2006, una terapia genética desarrollada por los laboratorios británicos Oxford Biomedica en el 2002 como un tratamiento muy eficaz para la anemia severa en los procesos neoplásicos y en la insuficiencia renal.

El tratamiento con Repoxygen está basado en la administración intramuscular directa de un virus inactivado que porta el gen de la eritropoyetina. El fármaco, parasita un gen especializado en el ADN de su huésped, en este caso, el gen que es responsable de la síntesis de EPO. En las circunstancias adecuadas, el gen dirige las células para comenzar a hacer eritropoyetina extra (EPO).

La mayoría de los estudios realizados sobre el Repoxygen llegan a la conclusión de que el gen de la EPO inyectada produce mayores niveles circulantes de EPO y un efecto biológico mucho más pronunciado que el gen endógeno en todas las especies estudiadas, mostrando así un gran potencial en estrategias de terapia génica para la EPO⁶⁻⁷.

Factor de crecimiento vascular endotelial (FCEV): El aumento del suministro de oxígeno

El oxígeno es vital para la síntesis de ATP por la respiración aerobia. El oxígeno, como una pequeña molécula, es capaz de difundirse a través de la membrana plasmática de las células endoteliales. Por lo tanto, un aumento de la ramificación vascular promueve una difusión más rápida y efectiva de oxígeno a los tejidos y una mayor disponibilidad de la misma para la producción de energía. El FCEV promueve la ramificación de los vasos preexistentes, de esta forma se aumentaría la capilarización. En el dopaje genético, varias copias del gen que codifica el FCEV se inserta en el músculo, probablemente utilizando vectores virales. Por lo tanto, si tiene éxito en los atletas, la microcirculación muscular, sería estimulada y el suministro de oxígeno a los músculos aumentado⁸.

Factor de crecimiento Insulin-like tipo 1 IGF1: Aumento en el crecimiento y la diferenciación del músculo

En 2007, mientras Lee Sweeney, profesor de la Universidad de Pennsylvania, investigaba las posibles formas de restaurar el crecimiento muscular en pacientes con distrofia muscular, crearon ratones que seguían teniendo enormes músculos y conservaban un porcentaje significativo de su fuerza en la vejez.

Los ratones súper fueron creados mediante la inyección a ratones normales con un virus que poseía el gen para Factor de crecimiento Insulin-like tipo 1, que presenta receptores en la superficie de las células musculares y estimula su crecimiento. Estos ratones fueron apodados "ratones Schwarzenegger" en recuerdo del culturista estadounidense.

En el dopaje genético, múltiples copias del gen que codifica para IGF-1 podría ser insertado en el músculo esquelético y se produciría un aumento en la masa muscular debido a la hipertrofia de las células musculares. Esta inserción génica somática, según los expertos se podría lograr mediante el uso de dos vectores alternativos: plásmidos o virus y siempre sería mediante la técnica *ex vivo*, esto es, a través de biopsias musculares, potenciando los grupos musculares que necesitáramos.

Imprescindible recordar aquí que el IGF-1 también tiene actividades más allá de los efectos musculares, incluyendo la capacidad para impulsar el desarrollo y progresión tumoral, esto es, es potencialmente pre-neoplásico⁹.

Los antagonistas de miostatina, el gen PPAR-Delta y su agonista el gen GW501516: El aumento de la hipertrofia y la hiperplasia del músculo y también la máquina del movimiento sin fin?

La miostatina, un miembro de la familia de factor de crecimiento. Puede ser útil en el dopaje genético con el fin de mejorar porcentaje de músculo y el rendimiento deportivo. Está en íntima relación con el gen PPAR-Delta. En 2008, Evans desarrolla una cepa de "ratones de maratón" por estímulo del gen llamado PPAR-delta. Los ratones genéticamente modificados podrían correr el doble que los ratones normales, y son capaces de poseer una alta definición muscular incluso cuando fueron alimentados con una dieta alta en grasas¹⁰. Obligado recordar e insistir en que estos genes tienen actividad más allá de en el órgano diana y tienen capacidad por lo tanto de proliferación tumoral, esto es que son potencialmente pre-neoplásicos así mismo.

La lista sería interminable, ya que existen en la actualidad al menos 181 tratamientos con ensayos clínicos activos sólo en EEUU y más de 2000 a nivel mundial. La mayoría de ellas se focalizan en tratamientos para anemias severas y debilidad muscular, que sin duda podrían muy bien ser utilizadas en deportistas. Deberíamos de hablar de los genes moduladores de la hormona del crecimiento, el factor inducido por la Hipoxia, (HIF), los receptores de activación de los peroxisomas de los peroxisomas (PPAR α), etc...

¿Dónde está el problema?

Realizar un cambio permanente en el genoma puede ser complejo -utilizando un virus desactivado para llevar medicina genética a las células; No obstante, existe un atajo que ofrece resultados temporales:

inyectar el gen purificado directamente en el músculo, de hecho, es sencillo y ahora gracias a internet es posible tener acceso al Repoxigen.

Podríamos plantearnos que un punto apetecible para aquellos que aspiran a doparse es que ese mejoramiento temporal puede, tras unos días, ser difícil de detectar por las autoridades.

De ser así, ¿qué está haciendo al respecto la Agencia Mundial Antidopaje, AMA?

WADA/AMA: ¿Estrategias de detección o estrategias de prevención?

Desgraciadamente la ciencia va un paso por detrás de los que recurren a las trampas y cuando se consigue detectar una nueva sustancia, ya hay otra en el mercado.

En 2003, la AMA prohibió el dopaje genético, ya que se considera desde la dirección de ciencia de la agencia, que si se lleva a cabo esta práctica, no sólo sería injusta, sino letal¹¹.

Es sumamente improbable que alguien se esté beneficiando del dopaje genético y sin duda, es mucho más eficaz centrar la atención en los sistemas de dopaje más estandarizados como los esteroides anabolizantes y las diferentes opciones de dopaje sanguíneo. No obstante, la WADA mantiene que está invirtiendo cantidades significativas de dinero y recursos en investigación para encontrar metodología diagnóstica eficaz para detectar la intervención en el material genético de los deportistas. De hecho, el último reto de la lucha contra el dopaje es conseguir detectar el dopaje genético, para lo cual se ha recurrido a técnicas de biología molecular. Actualmente, se trabaja desde una nueva perspectiva: en lugar de rastrear las sustancias como en un examen común, se buscan los cambios en la expresión genética y la producción proteínica. Otra idea muy singular que se está analizando es la conformación de imágenes, en la que se utilizaría un proceso similar a la resonancia magnética para explorar el cuerpo en busca de lugares poco comunes de expresiones genéticas. A tenor de los estudios que se están llevando a cabo, expertos de la WADA consideran que es cuestión de tiempo conseguir un test para su detección.

Honestamente, en el momento actual, nadie puede estar seguro de si los atletas olímpicos genéticamente modificados están nadando en piscinas o corriendo en las pistas en este momento, ya que la tentación del oro ganador puede hacer que los atletas estén más que dispuestos a dar el peligrosísimo salto genético hacia lo desconocido.

Algunos dicen que puede que no pase mucho tiempo antes de que veamos al primer atleta genéticamente modificado. Otros, entre los que me incluyo, pensamos que el uso de la terapia genética para mejorar el rendimiento deportivo, es ya una realidad. Sin embargo, dado que la metodología diagnóstica aún carece de la sofisticación necesaria para refutar el "dopaje genético", su estado sigue siendo poco claro.

Lo que sí es seguro es que es técnicamente factible el uso de la modificación genética para mejorar el rendimiento deportivo, en los animales por lo menos, y que algunos atletas están dispuestos a arriesgar sus vidas si se pudiera garantizar medallas de oro¹².

Pero existe una interrogante mayor. Incluso si ya existiera una prueba eficaz para detectar el dopaje genético, ¿qué pasaría si la terapia genética se convierte en una práctica extendida o incluso de rutina?

¿Qué pasaría si todos pudiéramos comprar medicina genética para disminuir el deterioro muscular? ¿Deberíamos -o podríamos- evitar que los atletas utilicen la medicina para prolongar sus carreras o acelerar una recuperación tras una lesión?¹³⁻¹⁵.

¿Hacia dónde vamos?

Y aquí es donde dejo mi propia pregunta: Si la terapia genética para prevenir el deterioro muscular fuera segura, se convertiría exclusivamente en un problema ético, dado que podríamos mantener en el ámbito de la medicina deportiva, la calidad normal por más tiempo y optimizar el envejecimiento, y aquí es donde el asunto regresa al deporte.

Sabemos que cuanto más temprano intervienes, mejor estarás cuando envejeces. ¿Podría no ser ético dejar de darle a alguien algo que realmente permitiría que sus músculos fueran mucho más sanos ahora y en el futuro?

En cualquier caso, estamos a décadas de tener la necesidad de andar por ese terreno, teniendo en cuenta lo lento que parece avanzar la práctica de terapia genética. Y cuando llegue el momento, la Agencia tendrá que trazar la línea que traza con todas las drogas: ¿mejoran el desempeño del deportista injustamente?

Aunque puestas las cosas así, parece que la naturaleza del dopaje genético hará que trazar esa línea sea técnicamente difícil y éticamente incómodo. Las autoridades, los atletas y la afición deben ponerse de acuerdo en toda una nueva definición de lo que quieren que signifique el deporte.

Bibliografía

1. Schjerling P. Gene doping. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18(2):121-2.
2. Adam D. Gene therapy may be up to speed for cheats at 2008 Olympics. *Nature*. 2001; 414(6864):569-70.
3. Filipp F. Is science killing sport? Gene therapy and its possible abuse in doping. *EMBO Rep*. 2007;8(5):433-5.
4. Stephen Pincock. Feature: Gene doping. *Lancet*. 2005;366 Suppl 1:S18-9.
5. Haisma HJ, de Hon O. Gene doping. *Int J Sports Med*. 2006;27(4):257-66.
6. Fattori E, Cappelletti M, Zampaglione I, Mennuni C, Calvaruso F, Arcuri M, et al. Gene electro-transfer of an improved erythropoietin plasmid in mice and non-human primates. *J Gene Med*. 2005;7:228-36.
7. Jelkmann W. Erythropoiesis stimulating agents and techniques: a challenge for doping analysts. *Curr Med Chem* 2009;16:1236-47.
8. Momaya A, Fawal M, Estes R. *Sports Med*. 2015;45:517.
9. Stephen DR, Harridge Cristiana P, Velloso IGF-I and GH: Potential use in gene doping *Growth Hormone & IGF Research*. 2009;19(4):378-82.
10. Van der Gronde T, de Hon O, Haisma HJ, Pieters T. Gene doping: an overview and current implications for athletes *Br J Sports Med*. 2013;47(11):670-8.
11. WADA. Gene doping represents a threat to the integrity of sport and the health of athletes. 2003. Disponible en: <https://www.wada-ama.org/en/gene-doping>
12. Theodore F, Olivier R, Mark S. *Frankel Gene Doping and Sport Science*. 2010;327(5966): pp. 647-8.
13. Catlin DH, Fitch KD. Ljungqvist Medicine and science in the fight against doping in sport. *A J Intern Med*. 2008;264(2):99-114.
14. Baoutina A, Alexander IE, Rasko JE, Emslie KR. J Developing strategies for detection of gene doping. *Gene Med*. 2008;10(1):3-20.
15. Mehlman MJ. Recent Pat Genetic enhancement in sport: just another form of doping? *DNA Gene Seq*. 2012;6(3):240-6.