

## DOPING GENÉTICO: GENES CANDIDATOS E SUA INFLUÊNCIA NO ESPORTE

Oliveira Netto C. Zair, Ribas R. Marcelo, Faria A. Rubens, Schneider Jr. Bertoldo e Bassan, C. Julio

Universidade Federal Tecnológica do Paraná, Curitiba, Brasil.

e-mail: [zair@up.com.br](mailto:zair@up.com.br)

**Resumo:** Na busca por resultados significativos no esporte alguns atletas, técnicos ou dirigentes procuram formas ilícitas de doping com o objetivo de obter vantagem perante seus adversários esportivos. Na pretensão da fama pessoal, exposição na mídia e altos rendimentos financeiros o doping tornou-se um caminho tortuoso nos princípios éticos do esporte. Com a evolução da ciência e o avanço na detecção do doping tradicional está cada vez mais difícil para estes indivíduos burlarem as regras e conceitos éticos do esporte, desta forma o investimento do momento é buscar uma alternativa no doping genético, que atualmente tem como órgão fiscalizador a *World Anti Doping Agency* (WADA). Esta agência possui uma regulamentação em desenvolvimento e metodologias que buscam avaliar possíveis genes para o doping esportivo. Estudos já realizados mostram que alguns genes candidatos já podem ser utilizados para o ganho de *performance* física esportiva. Desta forma este estudo traz alguns modelos da literatura que podem identificar possíveis dopagens com genes precursores de proteínas e enzimas que podem melhorar o desempenho físico do ser humano.

**Palavras-Chave:** Doping genético, terapia gênica, genes candidatos no esporte.

**Abstract:** *In search of significant results in sports, athletes, coaches and managers seek illicit ways, characterizing doping, aiming to obtain advantage over their opponent athletes. With the goal of achieving fame, having financial remuneration and their media exposure, doping turned into a sinuous path on the ethical principals of sport. The evolving of science and advances in the detection of traditional doping have been building barriers, making it harder for these individuals to break the rules, driving these athletes to genetical doping. This new trend is being monitored by the World Anti Doping Agency (WADA), which ensures rules in research of potentially doping genes. Previous studies show some trial genes that can be used on enhancing sports performance. The present study brings forth literature models that allows identification of gene doping using protein precursors and enzymes that can improve physical performance of humans.*

**Keywords:** *Gene doping, gene therapy, candidate genes in sports.*

### Introdução

É uma característica do ser humano estar sempre procurando melhorar, seja na sua vida social, cultural, espiritual, profissional e orgânica. Como a ciência está apresentando constantemente novas técnicas e alternativas para melhorar a saúde do ser humano com a cura e a prevenção das doenças, também oferece inovações na estética humana, na qual incluímos novos modelos de treinamentos físicos para melhorar a *performance* e a saúde das pessoas. Diante deste cenário evolutivo apresenta-se um conjunto de drogas que podem facilitar ou acelera o processo de melhora condição física humana. Neste pacote de evolução da ciência acrescentou à terapia gênica [1], como a mais recente técnica na cura e prevenção de doenças. A terapia gênica pode ser um instrumento de auxílio no esporte, melhorando condições fisiológicas para a reconstrução de tecidos lesionados e auxiliando na recuperação funcional. Por outro lado este tipo de tratamento pode ser usado de forma ilegal, com o objetivo de melhorar a *performance* física objetivando o sucesso financeiro [2].

Em 2001 aconteceram às primeiras reuniões oficiais para debater questões sobre o doping genético. Este movimento foi organizado pelo Comitê Olímpico Internacional, tendo início em um evento chamado *Gene Therapy Working Group* [3]. A *World Anti Doping Agency* (WADA) é o órgão fiscalizador de casos de doping. Desde 2004 mantém em sua lista de substâncias e métodos proibidos o doping genético [2]. A mais importante resolução da WADA é primeiramente manter a saúde dos atletas [4], pois se entende que o doping é um elemento que pode ser um vetor de danos a saúde do atleta. Uma pesquisa com atletas olímpicos demonstrou que 98% dos entrevistados poderiam usar substâncias que promovessem a melhora do desempenho caso não fossem detectáveis [5]. Existem muitas situações complexas e problemas na terapia genética com atletas, o risco de sua saúde, os testes para comprovar o uso, o custo financeiro da manipulação tanto para a inserção como para detectar o uso e as questões éticas envolvidas no processo [3].

Na última atualização da lista de proibições da WADA em 2010, foi incluído processos de manipulação genética, definidos como transferência de células ou inserção de elementos genéticos. Os elementos inseridos nesta atualização genética são: DNA, RNA, *peroxisome proliferator activated receptor* [PPAR $\delta$ ] *agonist* [GW 1516], PPAR-AMP *activated protein kinase* [AMPK] *axis agonists*

[AICAR], farmacológicos e agentes biológicos são proibidos [6]. Este já é um ponto em que a WADA junto com o Comitê Olímpico Internacional está iniciando o processo de avaliação de doping genético.

Devido a importância deste assunto para o futuro do esporte de alto rendimento este artigo tem por objetivo comunicar a relevância deste tema para a comunidade científica ligada ao esporte e fazer uma breve revisão na literatura sobre os possíveis genes candidatos a *performance* física e quais as possibilidades que estes genes possam ser utilizados para o doping genético. Também serão abordados neste artigo os métodos de inserção destes genes candidatos no interior das células humanas.

## Materiais e métodos

Para esta revisão bibliográfica sobre o tema foi utilizado artigos originais referente, na área de Ciências Biológicas, utilizando as seguintes palavras-chave: Doping genético, terapia gênica e genes candidatos no esporte, nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Science Direct (Elsevier)*, *Scopus (Elsevier)* e *Medline/PubMed* (via *National Library of Medicine*).

### I. GENES CANDIDATOS

Após a conclusão do projeto genoma humano em 2004 algumas descobertas sobre os genes começaram a gerar pesquisas e descobertas significativas na função bioquímica dos genes. Antes do projeto genoma acreditava-se que a raça humana possuía cerca de 100.000 genes e chegou a descoberta que há entre 20.000 e 30.000 genes no organismo humano [7]. Dentre estes genes descobertos o mapa genético apresenta mais de 200 genes candidatos e suas regiões genéticas associadas com o desempenho físico humano [8]. Como o avanço nos estudos nesta área da ciência encontra-se em um estágio inicial de desenvolvimento, ainda não foi comprovado nenhum caso de doping genético, pode-se comentar sobre alguns genes importantes em processos que desencadeiam uma melhora na capacidade física e podem ser usados indevidamente no esporte [3]. São eles: *PPAR $\delta$*  *peroxissome proliferator activated receptor*, *VEFG vascular endothelial growth factor*, *IGF-1* *GH insulin-like growth factor and growth hormone*, *EPO gene potencial* e a *Miostatin gene potencial*.

#### *PPAR $\delta$ Gene Potencial*

É uma proteína reguladora do processo de oxidação de lipídios, com seu ponto de atuação sendo o músculo esquelético, especificamente na mitocôndria da célula muscular e também no fígado. O interesse de atletas neste processo de doping genético está relacionado a diminuição do tecido adiposo através da queima metabólica de ácidos graxos e conseqüentemente a preservação do glicogênio hepático e muscular resultando no aumento do tempo de esforço durante a atividade física [9]. O *PPAR $\delta$*  também está associado na conversão de fibras musculares do tipo II em fibras

musculares do tipo I aumentando desta forma a capacidade oxidativa, devido as características deste tipo de fibra rica em mitocôndrias com produção energética oriunda da queima de glicose e ácidos graxos, gerando maior resistência muscular benéfica em exercícios físicos de longa duração [10]. Devido a estes benefícios bioquímicos, esta possibilidade de doping genético está intimamente ligada a atletas de resistência. Esta exposição ao gene *PPAR $\delta$*  pode acarretar riscos a saúde do atleta provocando disfunções hormonais e alterações metabólicas enzimáticas [11].

#### *VEFG Gene Potencial*

Este gene está relacionado ao endotélio vascular sendo uma proteína responsável pelo desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, que proporcionam maior vascularização nos tecidos orgânicos. A inserção deste gene pode acarretar agentes cancerígenos no organismo bem como baixar a imunidade biológica [12]. A inserção de um vetor do *VEFG* pode causar a vascularização dos tecidos, especialmente o muscular, resultando em um maior suprimento de nutrientes bem como de oxigênio. Estas alterações no tecido muscular pode provocar um retardo na fadiga muscular, melhorando a capacidade física de atletas de resistência que necessitam de energia e oxigênio nas fibras musculares para manutenção do alto consumo energético por um tempo prolongado [13]. O procedimento de terapia genética com o *VEFG* já é utilizado em seres humanos, em doenças coronarianas e de circulação periférica, portanto abrindo precedentes para uma possível utilização por parte de atletas.

#### *IGF-1 e GH Genes Potenciais*

O gene *IGF-1* é um importante carreador do processo de crescimento muscular, reparo de lesões em fibras musculares e na obtenção de força contrátil do músculo [10]. Esta proteína também está ligada na produção do hormônio do crescimento (GH). Este hormônio tem ação direta no crescimento muscular gerando aumento no tamanho e na força. A inserção genética desta proteína para indiretamente proporcionar aumento do GH, pode ser um dos maiores doping da atualidade, pois este é um produto que injetado em condições normais é detectado facilmente. Estudos em ratos após a inserção do gene *IGF-1* representou um resultado positivo de 20 a 30% no aumento da massa muscular e conseqüentemente na força [14]. A inserção do *IGF-1* pode acarretar múltiplos riscos a saúde dentre eles a diabetes, resistência a insulina, câncer e hipertensão arterial [15].

#### *EPO – Gene Potencial*

A eritropoetina (*EPO*) é um gene classificado como uma glicoproteína hormonal sua produção se dá nas glândulas supra renais e é responsável pela produção de glóbulos vermelhos do sangue, denominadas de hemácias. Com o aumento do vetor *EPO* pode ocasionar um aumento de glóbulos vermelhos no

sangue, gerando maior número de hemácias e consequentemente maior transporte de oxigênio as células, no caso o tecido muscular recebendo maior quantidade de oxigênio sua produção energética pode ter um aumento através da presença de oxigênio nos processos oxidativos que acontecem no interior da mitocôndria proporcionando maior produção de ATP via ciclo de krebs e cadeia respiratória [16]. Recentes estudos em ratos e macacos já foi observado com sucesso a transferência da cópia do EPO com sucesso [17], este estudo abre a possibilidade de doping para a EPO sendo que pode ser direcionada para atletas de resistência que necessitam de energia em exercícios de longa duração. O EPO pode gerar riscos para a saúde pois o aumento de glóbulos vermelhos aumenta a viscosidade do sangue acarretando possíveis obstruções em capilares, aumento da pressão arterial em função do aumento da resistência periférica e pode baixar a imunidade biológica devido ao desequilíbrio de componentes sanguíneos [4].

#### *Miostatin Gene Potencial*

A miostatina é uma proteína que regula o aumento das fibras musculares limitando o crescimento muscular [15]. O bloqueio da miostatina sinaliza um potencial abuso no doping esportivo através da genética, com o bloqueio na produção desta proteína reguladora o tecido muscular não terá um limitador em seu desenvolvimento [18]. O bloqueio da miostatina pode ocasionar aumento do tecido muscular, que aliado ao treinamento físico específico do atleta, poderá aumentar os seus níveis de força e de potência muscular. Estas capacidades físicas são de suma importância na melhora de resultados em esportes anaeróbicos. Estudo recente com macacos, onde foi injetado um poderoso antagonista a miostatina, revelou um aumento significativo na massa muscular do quadríceps desta amostra, demonstrando o alto poder de hipertrofia muscular e consequentemente o aumento da força muscular desta população de primatas [19]. O bloqueio da miostatina pode gerar danos a saúde, pois envolve alterações nas fibra cardíacas e sobrecarga em ligamentos e tendões [20].

## II. VETORES DE INSERÇÃO DOS GENES

Muitos vetores são utilizados para levar os genes ou o material genético para o DNA da célula ou do tecido [4]. Os vetores são divididos em dois grupos: Viral e não viral. O método não viral utiliza um vetor denominado lipossoma, que são pequenas estruturas em forma vesículas esféricas formadas por fosfolípidios e tem mobilidade no meio aquoso, estes vetores são de fácil produção e com baixa toxicidade [21]. O método mais eficiente é o viral, para transcrever o RNA e assim criar uma nova sequência de DNA. O gene a ser transferido é acoplado ao vírus, assim o vetor ao invadir a célula alvo injeta o material genético contendo o gene escolhido para acoplar no DNA do receptor [4]. Mais de 3000 pacientes já receberam algum tipo de terapia gênica por método

viral ou não viral, no tratamennças de várias doenças e este procedimento tem trazido muitos benefícios para os pacientes [13]. O fato desta tecnica da terapia gênica ser um avanço no que tange a cura de doenças também abre um precedente para abusos na ética esportiva [22].

### Conclusão

O mercado esportivo mundial atualmente tem um investimento financeiro e uma de exposição de mídia que envolve bilhões de dólares. Devido esta magnitude alguns atletas, técnicos e dirigentes esportivos buscam alternativas ilícitas para conquistar posições que lhe proporcionem sucesso. O doping genético pode ser o novo desafio do esporte, gerando debates éticos sobre o assunto. A genética está em plena evolução com o objetivo de curar doenças e melhorar a qualidade de vida do ser humano. O uso e a manipulação genética utilizada para aumentar o desempenho físico devem ser tratados com muita cautela, pois pode caracterizar uma ação criminosa. Os estudos ainda estão muitos recentes e os riscos para saúde ainda estão sendo avaliados pela ciência e podem causar danos irreversíveis para o indivíduo. Os métodos tradicionais não vão conseguir identificar possíveis casos de doping genético e se faz necessário estudos para gerar debate e pesquisa sobre esta área. Ainda não tivemos nenhum caso de doping genético identificado até o momento, contudo quando identificarmos o primeiro caso de fato, será um marco negativo no âmbito esportivo que certamente trará um questionamento ético sobre o valor filosófico do esporte.

### Referências

- [1] K. Schmidt, J. Hoffend, A. Altmann, F. Kiessling, L. Strauss, D. Koczan, W. Mier, M. Eisenhut, R. Kinscherf, and U. Haberkorn, "Troponin I overexpression inhibits tumor growth, perfusion, and vascularization of morris hepatoma.," *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.*, vol. 47, pp. 1506–1514, 2006.
- [2] T. Friedmann, O. Rabin, and M. S. Frankel, "Gene Doping and Sport," *Science (80-. )*, vol. 327, pp. 30–31, 2004.
- [3] H. L. Sweeney, "Gene doping.," *Sci. Am.*, vol. 291, pp. 62–69, 2004.
- [4] A. Fallahi, A. Ravasi, and D. Farhud, "Genetic doping and health damages.," *Iran. J. Public Health*, vol. 40, pp. 1–14, 2011.
- [5] J. Congeni and S. Miller, "Supplements and drugs used to enhance athletic performance.," *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 49, pp. 435–461, 2002.
- [6] W. A. Anti-doping, "World Anti-Doping Code," *World Anti-Doping*, pp. 1–116, 2015.
- [7] A. A. Camargo, "O seqüenciamento do genoma humano, uma nova forma de fazer ciência?," *Rev Kairós*, vol. 6, pp. 21–36, 2003.
- [8] M. S. Bray, J. M. Hagberg, L. Pérusse, T. Rankinen, S. M. Roth, B. Wolfarth, and C.

- Bouchard, "The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update.," *Med. Sci. Sport. Exerc.*, vol. 41, no. 1, pp. 1248–1264, 2003.
- [9] K. Baar, "Involvement of PPAR gamma co-activator-1, nuclear respiratory factors 1 and 2, and PPAR alpha in the adaptive response to endurance exercise.," *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 63, pp. 269–273, 2004.
- [10] H. M. E. Azzazy, M. M. H. Mansour, and R. H. Christenson, "Gene doping: of mice and men.," *Clin. Biochem.*, vol. 42, pp. 435–441, 2009.
- [11] V. Bocher, I. Pineda-Torra, J.-C. Fruchart, and B. Staels, "PPARs: Transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 967, pp. 7–18, 2002.
- [12] M. Unal and D. Ozer Unal, "Gene doping in sports.," *Sport. Med.*, vol. 34, pp. 357–362, 2004.
- [13] H. L. Sweeney, "Gene doping.," *Sci. Am.*, vol. 291, pp. 62–69, 2004.
- [14] S. Lee, E. R. Barton, H. L. Sweeney, and R. P. Farrar, "Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 96, pp. 1097–1104, 2004.
- [15] S. D. R. Harridge and C. P. Velloso, "IGF-I and GH: potential use in gene doping.," *Growth Horm. IGF Res. Off. J. Growth Horm. Res. Soc. Int. IGF Res. Soc.*, vol. 19, pp. 378–382, 2009.
- [16] G. Lippi, M. Franchini, and G. C. Guidi, "Blood doping by cobalt. Should we measure cobalt in athletes?," *J. Occup. Med. Toxicol. London Engl.*, vol. 1, p. 18, 2006.
- [17] S. Zhou, J. E. Murphy, J. A. Escobedo, and V. J. Dwarki, "Adeno-associated virus-mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in nonhuman primates.," *Gene Ther.*, vol. 5, pp. 665–670, 1998.
- [18] S.-J. Lee, "Regulation of muscle mass by myostatin.," *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, vol. 20, pp. 61–86, 2004.
- [19] J. Kota, C. R. Handy, A. M. Haidet, C. L. Montgomery, A. Eagle, L. R. Rodino-Klapac, D. Tucker, C. J. Shilling, W. R. Therlfall, C. M. Walker, S. E. Weisbrode, P. M. L. Janssen, K. R. Clark, Z. Sahenk, J. R. Mendell, and B. K. Kaspar, "Follistatin gene delivery enhances muscle growth and strength in nonhuman primates.," *Sci. Transl. Med.*, vol. 1, p. 6ra15, 2009.
- [20] J. G. Jespersen, A. Nedergaard, L. L. Andersen, P. Schjerling, and J. L. Andersen, "Myostatin expression during human muscle hypertrophy and subsequent atrophy: increased myostatin with detraining.," *Scand. J. Med. Sci. Sports*, vol. 21, pp. 215–223, 2011.
- [21] D. R. Wilson, "Viral-mediated gene transfer for cancer treatment.," *Curr. Pharm. Biotechnol.*, vol. 3, pp. 151–164, 2002.
- [22] D. J. Wells, "Gene doping: the hype and the reality," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 154, pp. 623–631, 2008.