

DOPAJE GENÉTICO. ¿DE QUIÉN ES EL ÉXITO?

Genetic Doping. To whom does success belong?

José Everardo Avelino Cruz^{1*} y Fabián Galindo Ramírez²
Instituto de Fisiología

¹Laboratorio de Cardiología molecular y de ²Cáncer y comunicación intercelular
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Correspondencia¹ 14 sur 6301, C.P. 72589. Colonia Jardines de San Manuel, Puebla,
Puebla. México. Teléfono: +52 (222) 229 55 00 ext. 7336 Correo electrónico:

everardo.avelino@correo.buap.mx

Resumen

La terapia génica es una técnica que permite el tratamiento de enfermedades mediante el remplazo o inactivación de genes que las provocan enfermedades o bien mediante la introducción de nuevos genes para combatirlos. Con su desarrollo se podrá no solo tratar enfermedades sino también potenciar el desempeño humano, abriendo la posibilidad de que los atletas, hagan uso de la terapia génica para mejorar su desempeño. El dopaje genético se define como el uso no terapéutico de genes, elementos genéticos o células que tienen la capacidad de aumentar el desempeño atlético. Con la tecnología actual no es posible detectar este tipo de dopaje y al provocar una alteración permanente, que podría definir el ganador en una competencia y afectar a largo plazo la salud de los atletas, es uno de los métodos prohibidos por la Agencia Mundial Anti-Dopaje. Además, con su uso surgen las siguientes preguntas: ¿A quién pertenece realmente el triunfo de un deportista que usó el dopaje genético? ¿Al atleta o al grupo interdisciplinario de trabajo que hizo posible la aplicación de terapia génica en él?

Palabras clave: AAV, edición genética, WADA, ADN

¹ ⁽¹⁾ Laboratorio de Cardiología Molecular, Instituto de Fisiología, BUAP. 14 sur 6301, C.P. 72589. Colonia Jardines de San Manuel, Puebla, Puebla. México. Teléfono: +52 (222) 229 55 00 ext. 7336. Correo electrónico: everardo.avelino@correo.buap.mx

² ⁽²⁾ Laboratorio de Cáncer y Comunicación Intercelular, Instituto de Fisiología, BUAP. 14 sur 6301, C.P. 72589. Colonia Jardines de San Manuel, Puebla, Puebla. México. Teléfono: +52 (222) 229 55 00 ext. 7324. Correo electrónico fabian.galindo@correo.buap.mx

Abstract

Gene therapy is a technique that allows the treatment of diseases by replacing or inactivating genes that cause diseases or introducing new genes to fight them. With its development you can not only treat diseases but also enhance human performance, opening the possibility for athletes to use gene therapy to improve their performance. Genetic doping is defined as the non-therapeutic use of genes, genetic elements or cells that have the ability to increase athletic performance. With current technology, it is not possible to detect this type of doping and since it causes a permanent alteration, which could define the winner in competition and affect the health of athletes in the long term, it is one of the methods prohibited by the World Anti-Doping Agency. In addition, the following questions arise with its use: To whom does the triumph of an athlete who used genetic doping really belong? To the athlete or the interdisciplinary workgroup that made the application of gene therapy possible in him?

Keywords: AAV, genome editing, WADA, DNA

Terapia génica

Después de la secuenciación del genoma humano, se abrió un abanico de posibilidades al tener al alcance la información que estaba codificada en nuestro material genético. Un avance muy importante en la medicina fue el desarrollo de la terapia génica, es decir, la transferencia de material genético a un organismo con el fin de sustituir a un gen defectuoso (Kumar y col., 2016). La idea fue revolucionaria pues permitiría la cura de enfermedades hereditarias y degenerativas como la distrofia muscular, arritmias cardíacas, anemia, entre otras.

El primer reto técnico fue el introducir esa información en las células. Dicho de otra manera, encontrar el modo en que un gen de interés llegue al interior celular para que proteínas especializadas lean la información, la decodifiquen e inicien la síntesis de las proteínas requeridas.

El reto no es menor, ya que el DNA o ácido desoxirribonucleico, que lleva la información de nuestro gen, tiende a ser destruido en el interior celular mediante unas enzimas llamadas DNAasas. Aunado a ello, la composición misma de esa molécula le impide

atravesar la membrana plasmática, la cual funciona como barrera semipermeable y selectiva, delimitando y compartimentalizado a la célula (Goñi F.M. 2014).

Para sortear estos obstáculos, se han diseñado diferentes estrategias. Por ejemplo, se puede introducir el DNA desnudo a las células, al generar, mediante la aplicación de un campo eléctrico, pequeños agujeros de varios nanómetros de tamaño en la membrana plasmática, por donde pasará el DNA. A esta técnica se le conoce como electroporación (Mir L.M. 2014). Otro método consiste en recubrir la molécula de ácido desoxirribonucleico con compuestos químicos para neutralizar su carga negativa y protegerlo de la degradación enzimática. Además, el gen de interés se empaqueta en pequeñas esferas lipofílicas, que sirven como medio de transporte para atravesar la membrana plasmática en su viaje hacia el núcleo celular (Crystal R, 1995). El uso de vectores virales para transportar la información genética se ha extendido sobre todo gracias a su capacidad para llevar grandes cantidades de DNA. Los más utilizados son los lentivirus y los adenovirus, los que presentan adicionalmente una característica favorable, el tropismo. Esto quiere decir que, dependiendo del virus utilizado, este puede infectar preferentemente algún órgano, como el corazón, hígado, músculo esquelético, entre otros, permitiendo así dirigir la expresión del gen hacia un tejido en específico. Estos virus son modificados para evitar que causen enfermedades y para que la respuesta inmune que generen sea mínima en el hospedero (Colela y col., 2017). Su función será la de acarrear el gen hasta la célula de interés, donde serán endocitados y posteriormente despojados de su cápside o envoltura, liberando así la información genética en el interior celular (Brzezińska y col., 2014; Kumar y col., 2016).

Cada uno de estos métodos tienen ventajas y desventajas, y el objetivo de usar cada uno de ellos es obtener la mayor cantidad de células que expresen el gen de interés, que la expresión de ese gen sea localizada y que perdure en el tiempo.

Dopaje genético

El deporte de alto rendimiento se caracteriza porque los deportistas y entrenadores buscan trascender los límites humanos. Con ese afán, se recurre constantemente a las mejoras tecnológicas y al conocimiento científico que permita aumentar el rendimiento físico, la fuerza y el aprovechamiento de energía, con el fin de obtener un mejor resultado,

un mejor atleta. La presión social, la retribución económica y el acondicionamiento psicológico pueden llevar a los equipos deportivos a hacer uso de algún tipo de dopaje, sin embargo, la constante vigilancia por organismos como la Agencia Mundial Anti-Dopaje (WADA, por sus siglas en inglés) o las diferentes asociaciones deportivas en los países, y las sanciones a las que pudieran hacerse acreedores, limitan su uso.

El dopaje genético, de acuerdo a la WADA, se define como el uso no terapéutico de genes, elementos genéticos o células que tienen la capacidad de aumentar el desempeño atlético (Brzeziańska y col., 2014). En 2017, esta definición se actualizó y se incluyó el uso de agentes que puedan modificar las secuencias genómicas, su transcripción o la regulación epigenética de los genes (www.wada-ama.org).

La relevancia de este tipo de dopaje es, por un lado, el hecho de que con la tecnología actual aún no puede detectarse y que las modificaciones que se generen en los individuos pueden ser de larga duración y de manera descontrolada.

¿Cuáles son los riesgos del dopaje genético?

Si bien, en los últimos años se ha realizado nuevos ensayos clínicos para probar la efectividad y seguridad de la terapia génica, antes de usarla como un tratamiento convencional, también han surgido grupos que promueven su uso y facilitan el acceso de esta tecnología a casi cualquier individuo. Esto último conlleva un gran riesgo, ya que uno de los grandes problemas de la transferencia genética es que los genes que se introducen en el organismo tienden a sobre expresarse o expresarse de manera no regulada, generando así, un problema de salud por exceso en la expresión de una proteína en particular. Por ejemplo, el Repoxygen, es un tratamiento médico para la anemia, utiliza un adenovirus como vector para la expresión del gen de la eritropoyetina (Binley y col., 2002). Esta hormona estimula la producción de glóbulos rojos en la sangre, mejorando así los niveles de hemoglobina, una proteína transportadora de oxígeno (Jelkmann, 2013). Su uso en pacientes anémicos mejora los niveles de oxigenación, sin embargo, su uso en un paciente sano también podría aumentar los niveles de oxígeno y por ende, el rendimiento físico, pero también incrementaría a niveles peligrosos los niveles de eritrocitos en sangre, aumentando su densidad y aumentando el trabajo que

tendría que realizar el corazón para bombearla a todo el cuerpo. La consecuencia inmediata sería un aumento en el riesgo de formación de coágulos y de infartos en diferentes tejidos. A largo plazo, ocurriría un engrosamiento de las paredes del corazón que podría causar una insuficiencia cardíaca y la muerte (Pillai y Babiker 2018).

Actualmente existe más de 200 genes que podrían utilizarse para el dopaje genético, los que más se han estudiado debido a su relación con enfermedades incapacitantes han sido el gen de la eritropoyetina o EPO, el del factor de crecimiento insulina o tipo 1 o IGF-1, el de la miostatina o MSTN, el del factor de inducible de hipoxia tipo 1 o HIF-1 y el factor de crecimiento vascular endotelial tipo 1 o VEGF-1 (Brzeziańska y col., 2014; Catelmo R.A. 2019; Unal y Unal, 2004).

El uso de estos genes para el dopaje implicaría un aumento en la vascularización y en la oxigenación (EPO, VEGF-1 y HIF-1), en la fuerza (IGF-1) o en el tamaño muscular (MSTN) (Brzeziańska y col., 2014; Unal y Unal, 2004).

Conclusiones

Si bien el uso de la terapia génica ha sido un gran avance en el área médica para el tratamiento de enfermedades hereditarias, su uso en ámbito deportivo es tentador pues abre las puertas para la generación de superdeportistas. Sin embargo, el uso poco responsable de esta técnica y bajo condiciones poco controladas podría traer como consecuencia, riesgos irreversibles para la salud. Además, en una competencia deportiva pone sobre la mesa el aspecto ético sobre la equidad de la contienda y en caso de que gane el deportista dopado nos permite hacer la siguiente pregunta ¿a quién pertenece verdaderamente el éxito? ¿Al deportista o al grupo de biomédicos, biólogos, médicos y biotecnólogos que se encargaron de poner a punto la técnica de la transferencia genética?

Bibliografía

Crystal RG1. Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success. *Science*. **270**(5235):404-10 (1995).

- Binley K., Askham Z., Iqball S., Spearman H., Martin L., de Alwis M., Thrasher A.J., Ali R.R., Maxwell P.H., Kingsman S., Naylor S. Long-term reversal of chronic anemia using a hypoxia-regulated erythropoietin gene therapy. *Blood*. **100**(7):2406-13 (2002).
- Brzeziańska E., Domańska D., and Jegier A. Gene doping in sport – Perspectives and risks. *Biol Sport*. **31**(4): 251–259 (2014).
- Cantelmo R.A., Da Silva A.P., Mendes-Junior C.T., Dorta D.J. Gene doping: Present and future. *Eur J Sport Sci*. **1**:1-9 (2019).
- Colella P., Ronzitti G., Mingozzi F. Emerging Issues in AAV-Mediated In Vivo Gene Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. **8**:87-104 (2017).
- Goñi, Félix The basic structure and dynamics of cell membranes: An update of the Singer–Nicolson model. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. **1838**(6):1467-1476 (2014).
- Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother*. **40**(5):302-9 (2013).
- Mir L.M. (2014) Electroporation-Based Gene Therapy: Recent Evolution in the Mechanism Description and Technology Developments. Biology (Methods and Protocols). *Methods in molecular biology*. **1121**:3-23 (2014).
- Pillai AA, Babiker HM. Polycythemia. [Updated 2019 May 5]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Consultado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526081/> el 04 de diciembre de 2019.
- Kumar S.R., Markusic D.M., Biswas M., High K.A., and Herzog R.W. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes. *Mol Ther Methods Clin Dev*. **3**:16034 (2016).
- Unal M., Ozer Unal D. Gene doping in sports. *Sports Med*. **34**(6):357-62 (2004)