

**Dr. Marcelo Milano para la Asociación de Médicos Deportólogos de Argentina (AMDARG)**

## **Dopaje Genético – Reflexiones sobre la muerte del deporte**

La Terapia Génica es una nueva forma de Medicina Molecular, hija de la Biología Molecular, que está llamada a cambiar radicalmente la terapéutica y el diagnóstico y sus alcances y posibilidades en numerosas enfermedades.

La **Terapia Génica** puede entenderse como ‘la introducción de un gen en determinadas células o tejidos con el fin de que su expresión pueda corregir la deficiencia causada por la pérdida o alteración de un producto génico esencial’ (1), y se incluye dentro del concepto más amplio de la transferencia génica. En suma, es el **uso del gen como fármaco**.

Las modificaciones génicas mencionadas pueden efectuarse sobre las células somáticas del individuo (ya sea *in vivo* o *ex vivo*), lo que hará que los cambios inducidos sólo se expresen en dicho individuo (uso actual), o en sus células germinales lo que implica la transmisión de las características modificadas a la descendencia (estas últimas modificaciones no se practican).

Si bien la Terapia Génica se encuentra en muchos aspectos en sus comienzos, está llamada a cambiar de un modo profundo las posibilidades de abordar diversos procesos anatomo-fisiológicos, fisiopatológicos y bioquímicos de los seres humanos. Es justamente este enorme abanico de posibilidades lo que resulta atractivo en el mundo del deporte de alta competencia.

Es sabido que el entrenamiento para el alto rendimiento es increíblemente demandante y sacrificado y una vez alcanzado un determinado nivel la curva de mejoras versus resultados tiende a aplanarse. En otras palabras se llega a un punto donde se necesitan enormes esfuerzos para lograr mínimas mejoras en el resultado. Y el límite pasará entonces a ser la **dotación genética del atleta**. El viejo problema *natura – nultura* llevado a su máxima expresión.

Así entendido, el proceso de mejora de la alta competencia conlleva la idea de que si pudiera entonces elevarse a voluntad el techo genético, ‘sólo el cielo sería el límite’.

Es este razonamiento el que empuja al mundo del alto rendimiento deportivo a abrazar, una vez más, la búsqueda sin reparos del ‘súper atleta’, una idea con reminiscencias casi del Nacionalismo, el superhombre de Nietzsche y, en esta línea, de la llegada de la ‘nueva moral’.

Y seguramente como Ícaro, al acercarse demasiado al sol, habrá de pagarse un precio pavoroso por la persecución de estos objetivos a través del uso de las técnicas de la Terapia Génica.

El deporte no puede escapar a las características que marcan nuestra sociedad actual, esta sociedad 'fluida e instantánea', incapaz de retrasar la gratificación. Y como los tiempos 'útiles' de los atletas son cada vez más cortos, si la Terapia Génica ofrece el atajo al éxito ya mismo ¿para qué esperar? Dicho de otra manera, mejor el triunfo ahora ya que, en palabras de Keynes, 'en el largo plazo todos estaremos muertos'.

Así, la expresión máxima del dopaje que la Terapia Génica representa, no se debe a las infinitas posibilidades que abre desde el punto de vista biológico sino a que su uso constituye el máximo alejamiento posible de los verdaderos ideales y espíritu del Deporte.

## Valoración de los Riesgos del Dopaje Génico o cómo esperar lo inesperado

Los elementos involucrados en las técnicas génicas de dopaje comprenden el aislamiento y clonación del gen o genes de interés, los vectores necesarios para su transferencia, los procesos de implantación de dichos genes en el organismo y una serie de técnicas, procedimientos y manipulaciones tanto de genes como de células, proteínas o moduladores.

Todos estos elementos y procesos son pasibles de sufrir alteraciones que lleven a daño del organismo receptor de los mismos.

A través de la manipulación génica puede lograrse actualmente la producción de diversas proteínas y/o moduladores que terminarán mejorando condiciones de **fuerza**, transporte de **oxígeno**, **resistencia** u otras.

Así, genes relacionados con algunos de estos factores como por ej. el **gen de la eritropoyetina (EPO; estimulante de la eritropoyesis)**, el del **receptor D activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-D; codifica enzimas de la oxidación de ácidos grasos)**, el **gen de la miostatina (MSTN; regulador negativo del crecimiento muscular)** o el **del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1; involucrado en hipoxia, angiogénesis, etc.)**, entre otros, son de gran interés para el dopaje génico y el aumento artificial del rendimiento.

La posibilidad del uso de estos y otros genes en el deporte no sólo viola el principio de la ventaja deportiva injusta e incremento artificial del rendimiento sino que también pone en juego una serie de riesgos para la salud del propio deportista y/o de sus eventuales contrincantes.

Así, la **Agencia Mundial Antidopaje (AMA o WADA por sus siglas en inglés)**, ha prohibido el dopaje génico incluyéndolo entre los '**Métodos Prohibidos (M3 Dopaje genético)**'.

El uso de sustancias para conseguir mejoras artificiales del desempeño deportivo es tan antiguo como el deporte mismo pero nunca el mundo del deporte se había enfrentado a peligros de tal magnitud.

En primer lugar, se conocen los efectos adversos de la mayoría de las sustancias implicadas hasta ahora en el dopaje. Este no es el caso con el **dopaje génico** que representa un **territorio desconocido**

en la mayoría de su extensión.

La posible **extensión del daño** incurrido por el uso del dopaje génico tampoco es conocida. Los genes y/o sus productos interactúan o regulan en muchos casos a otros genes y su expresión. Con lo cual este efecto 'multiplicador' o de cascada de una modificación puntual sobre el resto del organismo podría tener consecuencias catastróficas.

Y como tercer gran interrogante surge el hecho del desconocimiento total sobre el **tiempo en que dichos efectos adversos pueden aparecer y su posible perpetuación**.

Y todos los factores mencionados son desconocidos *a pesar* de que se conocen algunos efectos adversos puntuales (2) para algunos de los genes hasta ahora utilizados. Por ej. se sabe que el uso de EPO exógena puede incrementar la viscosidad sanguínea y ocasionar hipertensión pero lo que no se sabe es que se agregaría a esta posibilidad si fuera directamente una sobreexpresión de un gen 'extra' en el propio individuo el que se manifieste.

En pocas palabras, desde el punto de vista del riesgo se ignora casi por completo **cuales, cuanto y cuando** los efectos adversos pueden impactar. Y por supuesto, se ignora el **cómo**.

Así, el listado de variables e interacciones que pueden influir en la aparición de efectos adversos es interminable y en términos de valoración del riesgo solo podría analogarse al mismo (como suele ocurrir siempre con el riesgo) al grado de incertidumbre existente, que es a todas luces, enorme.

Algunas de estas **variables y factores** son (3) **(fuentes de riesgo)**:

### **1. Aspectos técnicos y procedimentales**

Aquí cabe destacar un largo listado de cosas que pueden ir mal, tales como la calidad del material genético involucrado, la posibilidad de contaminaciones, una mala conservación del material y el procesamiento inadecuado de los vectores entre otros.

### **2. Variabilidad individual e interacciones**

Al igual que con los medicamentos tradicionales, la variabilidad individual constituye un determinante mayor de las posibles repercusiones de las manipulaciones genéticas. Por otra parte, la extrapolación

de los resultados animales a humanos, con diferentes tamaños corporales y reacciones especie-específica también deben ser tenidas en cuenta.

Además, las interacciones con otras drogas (y/o con otros genes) a nivel de un organismo determinado, representan una forma de riesgo casi imposible de prever sobre los efectos finales de la inserción de un gen y su expresión en distintos individuos.

### **3. Errores humanos**

Se debe tener en cuenta que el dopaje génico es un acto ilegal y como tal la persona o personas encargados de llevarlo a cabo pueden ser, además de inescrupulosos, inexpertos técnica y profesionalmente. Esto fácilmente puede llevar a la aparición de causales de error y daño que típicamente pueden afectar el proceder médico tales como impericia, imprudencia y negligencia. A esto hay que agregar la posible realización de los procedimientos en locales y dependencias no habilitadas a tal fin, con el consiguiente aumento del riesgo para el atleta.

### **4. Factores biológicos**

Una de las fuentes más probables de riesgo es la falta de conocimiento, en el estado actual de la técnica y su uso, de todos los posibles factores biológicos que pueden jugar un rol preponderante.

Algunos de ellos, aunque no limitados a los mismos, incluyen mutaciones, actividad incontrolada de los genes, alteraciones en la virulencia de los vectores, errores de inserción incluida la posibilidad de hacerlo en una célula germinal (con posible transmisión a la descendencia), problemas al controlar la modulación de los genes en el individuo, sobreexpresión génica, activaciones y represiones cruzadas de otros genes, reacciones inmunológicas y autoinmunes y riesgo ambiental por eliminación de fluidos corporales con virus modificados genéticamente y/o sus subproductos, entre otras varias posibilidades.

### **5. Impactos futuros**

Aún en el mejor de los casos, no se tienen estudios a largo plazo sobre la seguridad y riesgos implicados en el uso de doping génico. Esto incluye también la posibilidad de que se produzca un cierto efecto adverso, por ej. un tumor, el individuo transgénico responda en forma distinta – o no responda en absoluto – a las drogas y tratamientos regularmente utilizados.

Por último, el hecho de que existan también grandes **obstáculos** para poder **detectar el doping génico** agrega un factor de riesgo extra de enorme importancia ya que anima a los entrenadores y deportistas inescrupulosos a su uso e impide la adopción de medidas adecuadas para combatirlo.

Así, el **riesgo que acompaña al dopaje génico es formidable** y no parece haber, al menos por ahora, respuestas y medidas apropiadas para combatirlo.

Por tanto: **cuidado, el monstruo ya está entre nosotros.**

## **Bibliografía**

1. Flórez, J. et al. Farmacología Humana. 6ª Edición. Elsevier – Masson. 2014. Barcelona, España
2. Brzezińska E, Domańska D, Jegier A. GENE DOPING IN SPORT – PERSPECTIVES AND RISKS. Biol Sport. 12 de septiembre de 2014; 31(4):251-9.
3. Oliva VMC, Jorge YG, Pino JP. DOPAJE GENÉTICO, SUSTANCIAS MODULADORAS DE LA EXPRESIÓN. Medicine (Baltimore). 2003; 5:93–108.

