

FÒRUM J. M. CAGIGAL

Els últims avenços en l'estudi del genoma humà estan afectant diverses àrees de les ciències relacionades amb l'esport. En els últims anys s'ha observat que el nombre d'articles apareguts en les revistes científiques relacionats amb la genètica i l'esport ha experimentat un increment exponencial, aquest fet fa palesa una inquietud creixent en el món científic pel coneixement i les possibilitats de la genètica aplicada a diferents àrees de l'esport. Paral·lelament als estudis tècnics van apareixent veus que alerten dels possibles problemes ètics que poden sorgir de l'aplicació de modificacions genètiques a l'esport. Organismes com el Comitè Olímpic Internacional, la World Anti-Doping Agency, el United States President's Council on Bioethics i l'Australian Law Reforms Comissió han estat revisant els últims desenvolupaments en investigació genètica i s'han plantejat diferents arguments sobre la seva aplicació legal a l'esport.

Normalment, les notícies que apareixen a la premsa no especialitzada presenten un panorama poc encoratjador, gairebé sempre s'associa la genètica a noves formes de dopatge. Per tal de conèixer la realitat actual traient-ne dramatisme i buscant la informació més objectiva hem reunit dos especialistes en medicina de l'esport que estan immersos en treballs d'investigació relacionats amb la genètica i l'esport i un investigador en genètica i biologia molecular no relacionat amb el món de l'esport.

Junts hem preparat les cinc preguntes que creiem que poden aportar més informació sobre la situació actual. Les respostes definitives han estat resumides a partir de les aportacions de cada un dels especialistes invitats atès que hem observat que hi ha hagut una coincidència total en les respostes.

Josep Ma Padullés i Riu

Genètica i Esport

1. Són heretables les característiques fisiològiques (força, la velocitat, capacitat aeròbica, etc.) directament relacionades amb el rendiment esportiu?

És ben conegut que el fenotip (conjunt de caràcters) d'un individu ve determinat no solament pel seu genotip (constitució genètica), sinó també per les condicions ambientals on s'ha desenvolupat. És per això que l'entrenament és fonamental per a un bon rendiment esportiu. La interacció entre genotip i exercici físic és, de fet, molt complexa i es desenvolupa a diversos nivells. D'una banda, l'exercici pot tenir efectes immediats en l'estat de salut d'individus genèticament predisposats a una malaltia determinada, sense necessitat d'alterar l'expressió dels gens o la seva funció. Un exemple d'aquest tipus d'interacció seria el d'una mort sobtada durant una activitat física en un subjecte amb defectes genètics que condueixin a una miocardiopatia hipertròfica o a una anomalia coronària. Aquí existeix una interacció entre gens i exercici en la qual aquest úl-

tim produeix efectes diferents en individus genèticament diferents. D'altra banda, l'exercici també pot afectar l'estat de salut indirectament, alterant l'expressió o acció d'un gen o més d'un, que influeixin en "fenotips intermedis", com per exemple el nivell de colesterol, que alhora produeixen malalties. Aquesta és l'anomenada "interacció biològica", en la qual múltiples factors genètics i mediambientals (entre els quals s'inclou l'activitat física) estan interconnectats per definir el risc de desenvolupar malalties complexes, com ara la malaltia cardiovascular.

El fet que el fenotip d'un individu estigui determinat pel genotip i l'ambient planteja la qüestió del grau d'influència de cadascun d'aquests factors en les qualitats físiques i, més en particular, en el rendiment esportiu. L'índex d'heretabilitat ens permet d'expressar la importància relativa de la influència genètica en un fenotip determinat. Així per exemple, sabem que la possibilitat que un individu sigui molt ràpid (característica "força muscular")

està molt més condicionada pels gens que ha rebut dels seus pares que el seu rendiment en la cursa de llarga durada (característica "resistència aeròbica").

Malaltia o Característica	Índex d'Heretabilitat
Luxació congènita del maluc	1,00
Diabetes <i>mellitus</i>	0,75
Obesitat	0,50
Resistència aeròbica	0,40
Força muscular	0,70
Flexibilitat	0,75

A la taula apareix l'índex d'heretabilitat de diferents malalties o característiques físiques de l'ésser humà. Un valor d'1,00 significa que tota la variació (100 %) és atribuïble al factor genètic (G. Rodas). L'índex d'heretabilitat es pot obtenir mitjançant l'estudi de bessons o d'indi-

vidus pertanyents a diverses generacions d'una mateixa família, en els quals s'avalua la característica d'interès. Per a una determinada característica, com menors siguin les diferències entre parelles de bessons monozigòtics i més grans entre parelles de bessons dizigòtics, més gran serà la variació atribuïble al factor genètic. Una altra estratègia per a l'estudi del que és innat o adquirit és la identificació de marcadors moleculars, ja siguin de DNA, enzims o proteïnes, que apareguin genèticament lligats a la característica fenotípica d'interès, per exemple el $VO_2\text{màx}$ o la potència anaeròbica.

2. Sembla evident que algunes ètnies o races humanes estan millor adaptades a determinades pràctiques esportives (tenen més velocitat, resistència aeròbica, etc.). Es coneix algun gen o marcador genètic relacionat amb aquest fet?

Sí, certament sembla clar que existeixen diferències genètiques entre races en relació directa amb les diferències en el seu rendiment esportiu. Tanmateix, ara com ara, aquestes diversitats no són conegudes i, de vegades, ni tan sols es coneixen les característiques fisiològiques (aspectes fenotípics) que determinen aquestes diferències de rendiment. Per posar un exemple, podríem parlar dels atletes de fons i mig fons. És un fet reiterat que els millors especialistes en pista acostumen a ser de races africanes. Encara que s'han realitzat alguns estudis en què han estat comparades diferents poblacions, d'europeus i africans, i se n'han observat algunes diferències antropomètriques, no se n'ha pogut identificar amb absoluta certesa cap característica fisiològica (constitució anatòmica, capacitat aeròbica, etc.) que sigui clarament responsable de les diferències observades; segurament caldria ampliar-ne els estudis incloent-hi elements biomecànics que determinen l'eficàcia en la cursa a peu. D'altra banda, a hores d'ara no s'han detectat diferències genètiques significatives entre races humanes. A totes les races s'han identificat els mateixos al·lels per als gens estudiats, encara que la freqüència de població dels al·lels pot ser distinta. Per això, amb les

dades actuals, la identificació de diferències genètiques entre races que puguin justificar el seu diferent rendiment esportiu sembla difícil.

3. Quin paper ha jugat l'evolució recent de l'espècie humana en el desenvolupament de les seves aptituds físiques i en el possible establiment de diferències entre races?

Diversos estudis científics coincideixen en el fet que en els últims 10.000 anys no s'han produït alteracions significatives en el genoma humà i que és ben cert que aquest no ha canviat en els últims 40-100 anys. No sembla, doncs, que les diferències de rendiment esportiu entre races siguin degudes a canvis recents en el seu genoma. D'altra banda, en un estudi molt interessant, Chakravarthy i Booth (Chakravarthy and Booth, 2004) relacionen la capacitat física de l'espècie humana actual amb la seva evolució recent. Aquests autors han demostrat que l'home del paleolític, bàsicament caçador i recol·lector, estava exposat a cicles repetits de dejunis i fartaneres i depenia de la seva gran capacitat física per a la recerca de menjar. Aquestes condicions van determinar la selecció d'aquells individus millor adaptats genèticament a l'alternança de períodes de gran activitat física, en els que era possible capturar aliment, i d'altres en els quals l'aliment era escàs o inexistent (Booth *et al.*, 2002). Per assegurar la supervivència durant els períodes de fam, uns certs gens regulaven la utilització eficient dels dipòsits energètics. Aquests gens han estat anomenats "Thrifty gens" ('gens estalviadors'). Van ser identificats inicialment per la seva relació amb la diabetis de tipus 2 (Neel, 1962). Com a conseqüència de tot això, es pot dir que el nostre genoma està mal adaptat a les condicions de vida actuals. El patró d'expressió dels gens que controlen el metabolisme és inadequat i això es manifesta, de vegades clínicament, en patologies per excés d'estalvi. Els mateixos gens que van servir perquè l'home sobrevisqués (gens estalviadors) causen ara mort prematura per malalties cardiovasculars i metabòliques, per excés d'estalvi i poca despesa energètica.

4. Quines finalitats es pretenen amb la identificació de gens implicats en el rendiment esportiu? Quines estratègies se segueixen en aquesta investigació i quins països o entitats l'estan impulsant?

La identificació de gens relacionats amb el rendiment esportiu té dos objectius concrets. En primer lloc, aquesta informació pot ajudar a la prevenció de patologies associades a la pràctica esportiva i al tractament de malalties cròniques. En segon lloc, es pretén de millorar l'eficàcia de l'activitat física. En aquesta mena d'investigació les estratègies de genètica clàssica, en les quals, per exemple, s'estudien arbres genealògics i s'hi determinen índexs d'heretabilitat, són complementades amb altres aproximacions, amb les quals es pretén d'esbrinar la naturalesa molecular dels factors que hi intervenen (seqüència de gens, control de l'expressió gènica, RNAs i proteïnes). Cal tenir en compte que el rendiment esportiu és un caràcter quantitatiu, és a dir, depèn de multitud de gens, i això en dificulta enormement la investigació. Probablement, no existeix un gen mestre que per ell sol determini una aptitud física determinada (més resistència aeròbica, major destresa en una tècnica, etc.). En qualsevol cas, la investigació ha de centrar-se en la identificació de gens que influeixen en el rendiment esportiu i en l'esclariment dels mecanismes moleculars implicats.

Actualment, dos estudis multicèntrics, que mouen grans pressupostos, són líders en la investigació científica en l'àmbit de la genètica i el rendiment físic:

- **Heritage Family Study (HFS)** que agrupa científics d'universitats del Canadà i els Estats Units (<http://www.biosstat.wustl.edu/heritage/steerp.html>). Aquest estudi té com a objecte determinar el paper del genotip en la resposta cardiovascular, metabòlica i hormonal, en relació amb l'exercici físic de característiques aeròbiques. S'estan estudiant individus sedentaris i sans, d'entre 17 i 65 anys d'edat, pertanyents a més de tres generacions de 90 famílies caucàsiques i 40 d'afroamericanes. Aquests individus van realitzar un entrenament de 60 sessions en cicloer-

gòmetre, durant 20 setmanes al 50-75 % del VO_2 màx (Bouchard *et al.*, 1995). En aquest estudi s'han identificat els cromosomes humans que tenen més relació amb el rendiment físic, valorat mitjançant consum màxim d'oxigen abans i després de l'entrenament (Bouchard *et al.*, 2000). Aquests cromosomes són: 1p, 2p, 4q, 6p, 8q, 11p, 14q, on q significa el braç llarg i p el braç curt del cromosoma indicat.

- **Gen Athlete Study**, que agrupa diversos grups d'investigació de tot el món. En aquest estudi s'analitzen els enzims i les proteïnes codificats pels gens, que influeixen directament en el rendiment físic o hi estan genèticament lligats.

5. Quins gens o loci genètics relacionats amb el rendiment esportiu han estat identificats?

Cada any es publica un informe especial a la revista *Medicine and Science in Sport and Exercise* amb un mapa genètic humà on se situen els gens o loci genètics relacionats amb el rendiment físic o amb la salut i la condició física. L'última revisió (Perusse *et al.*, 2003) pot ser consultada lliurement per deferència del National Center of Biology Information del National Institute of Health (Bethesda, USA, URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). En aquesta revisió es resumeixen tots els treballs científics que han trobat gens associats a l'exercici i que van ser publicats abans del final de l'any 2002. Aquests treballs són classificats en dos grups: fenotips relacionats amb el rendiment físic i fenotips relacionats amb la salut i l'exercici. Els fenotips relacionats amb el rendiment són: re-

sistència cardiorespiratòria; condició d'atleta d'elit de resistència; força muscular i d'altres aspectes relacionats amb el múscul; i intolerància a l'exercici. Es va decidir d'incloure la intolerància a l'exercici com un fenotip de rendiment, perquè hi ha evidències que mutacions en determinats gens comporten una inhabilitació en grau més o menys elevat per a l'exercici. Es tracta, per regla general, de gens que codifiquen enzims de vies metabòliques relacionats amb el dipòsit o la mobilització de substrats, i que poden tenir un important efecte negatiu en el rendiment. Els fenotips relacionats amb la salut i l'exercici són: factors hemodinàmics (FC, TA i morfologia cardíaca); antropometria i composició corporal; metabolisme de la glucosa i la insulina; i lípids sanguinis, lipoproteïnes i factors hemostàtics. Per col·locar un *locus* genètic al mapa, ha d'haver aparegut almenys en un estudi amb resultats positius. Aquesta última revisió inclou 71 *loci* genètics en els autosomes i 2 al cromosoma X.

Han estat identificades dues regions cromosòmiques particularment riques en loci genètics relacionats amb el rendiment esportiu. Al braç llarg del cromosoma 22 s'hi localitzen el gen que controla el transportador de glucosa i els que codifiquen per a la miosina i la mioglobina. En la posició telomèrica 6p21.3 del cromosoma 6 semblen existir diversos gens implicats en el control del metabolisme muscular. Aquests gens estan a la vora dels del sistema HLA, que està ben caracteritzat i és utilitzat com a marcador dels primers. Encara que molts grups estudien la relació entre marcadors genètics i loci de rendiment físic, sembla que

podria tenir més interès la recerca de gens que confereixin una bona resposta a l'entrenament. Per exemple, s'han descrit diferències molt significatives en la resposta a un entrenament de 20 setmanes de durada (Bouchard *et al.*, 2000). Durant aquest període, el rendiment d'alguns esportistes millora un 3 %, mentre que d'altres augmenta un 30 %. Els gens implicats en aquesta capacitat de resposta han estat mapats als cromosomes 1p, 2p, 4q, 6p i 11p.

Un dels polimorfismes estudiats en relació més clara amb el rendiment esportiu és el de l'enzim convertidor d'angiotensina (ECA). Aquest enzim es troba en sang i allibera angiotensina II a partir d'angiotensina I. Alhora, l'angiotensina II determina la secreció d'aldosterona, per part de cèl·lules especialitzades del ronyó. Aquesta hormona esteroïdal desencadena l'augment dels nivells de sodi en sang i l'augment de la pressió i el volum sanguinis, canvis fisiològics que són necessaris en situacions d'estrès i activitat física. Al gen de l'ECA s'hi han identificat dos al·lels. L'al·lel I es troba relacionat amb una major resistència física, mentre que l'al·lel D sembla augmentar el rendiment en esports de força. D'altra banda, les persones que són homozigots per a l'al·lel D tenen més risc de desenvolupar alguna malaltia coronària i hipertròfia ventricular. De tota manera, existeixen esportistes d'elit en especialitats de resistència que presenten el genotip DD i grans especialistes en esports anaeròbics amb el genotip II. Els esportistes d'elit "es fan" i no solament "neixen", encara que probablement en unes disciplines "es facin" més fàcilment que en altres.

Nicolás Terrados M.D., Ph.D.

Director Unitat Regional de Medicina Esportiva del Principat d'Astúries-Fundació Esportiva Municipal d'Avilés
Dpt. Biologia Funcional, Universitat d'Oviedo

Dr. Gil Rodas

Director mèdic d'Excelent Center.
Serveis mèdics del FC Barcelona

Dr. Narciso Campos

Dpt. de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat de Barcelona
Institut Max Plank, Koln
EMBL Inst., Heidelberg