

FORO J. M. CAGIGAL

Los últimos avances en el estudio del genoma humano están afectando a diversas áreas de las ciencias relacionadas con el deporte. En los últimos años se ha observado que el número de artículos aparecidos en las revistas científicas relacionados con la genética y el deporte ha sufrido un incremento exponencial. Este hecho pone de manifiesto una inquietud creciente en el mundo científico por el conocimiento y las posibilidades que la genética aplicada a distintas áreas del deporte. Paralelamente a los estudios técnicos están apareciendo voces que alertan de los posibles problemas éticos que pueden surgir de la aplicación de modificaciones genéticas en el deporte. Organismos como el Comité Olímpico Internacional, la World Anti-Doping Agency, el United States President's Council on Bioethics y el Australian Law Reforms Comisión han estado revisando los últimos desarrollos en investigación genética y se han planteado diferentes argumentos sobre su aplicación legal en el deporte.

Normalmente, las noticias que aparecen en la prensa no especializada presentan un panorama poco alentador: casi siempre se asocia la genética a nuevas formas de doping. Con el fin de conocer la realidad actual, quitando dramatismo y buscando la información más objetiva, hemos reunido a dos especialistas en medicina del deporte (Nicolás Terrados y Gil Rodas) que están inmersos en trabajos de investigación relacionados con la genética y el deporte y a un investigador en genética y biología molecular no relacionado con el mundo del deporte (Narciso Campos).

Juntos hemos preparado las cinco preguntas que creemos que pueden aportar más información sobre la situación actual. Las respuestas definitivas han sido resumidas a partir de las aportaciones de cada uno de los especialistas invitados, ya que hemos observado que ha habido total coincidencia en las respuestas.

Josep Ma Padullés Riu

Genética y Deporte

1. ¿Son heredables las características fisiológicas (fuerza, la velocidad, capacidad aeróbica, etc.) directamente relacionadas con el rendimiento deportivo?

Es bien conocido que el fenotipo (conjunto de caracteres) de un individuo viene determinado no sólo por su genotipo (constitución genética), sino también por las condiciones ambientales en las que se ha desarrollado. Es por ello que el entrenamiento es fundamental para un buen rendimiento deportivo. La interacción entre genotipo y ejercicio físico es, de hecho, muy compleja y se desarrolla a varios niveles. Por una parte, el ejercicio puede tener efectos inmediatos en el estado de salud de individuos genéticamente predispuestos a una determinada enfermedad, sin necesidad de alterar la expresión de los genes o su función. Un ejemplo de este tipo de interacción sería el de una muerte súbita durante una actividad física en un sujeto con defectos genéticos que conducen a una miocardiopatía hipertrófica o a una anomalía coronaria. Aquí existe una interacción entre genes y ejercicio en la

que éste último produce efectos diferentes en individuos genéticamente diferentes. Por otro lado, el ejercicio también puede afectar al estado de salud indirectamente, alterando la expresión o acción de uno o más genes que influyan en “fenotipos intermedios”, como por ejemplo el nivel de colesterol, que a su vez produzcan enfermedades. Ésta es la llamada “interacción biológica”, en la que múltiples factores genéticos y medioambientales (entre los que se incluye la actividad física) están interconectados para definir el riesgo de desarrollar enfermedades complejas como la enfermedad cardiovascular.

El hecho de que el fenotipo de un individuo esté determinado por el genotipo y el ambiente plantea la cuestión del grado de influencia de cada uno de estos factores en las cualidades físicas y, más en particular, en el rendimiento deportivo. El índice de heredabilidad nos permite expresar la importancia relativa de la influencia genética en un fenotipo determinado. Así, por ejemplo, sabemos que la posibilidad de que un individuo sea muy rápido (ca-

racterística “fuerza muscular”) está mucho más condicionada por los genes que ha recibido de sus padres que su rendimiento en carrera de larga duración (característica “resistencia aeróbica”).

Enfermedad o característica	Índice de heredabilidad
Luxación congénita de cadera	1,00
Diabetes mellitus	0,75
Obesidad	0,50
Resistencia aeróbica	0,40
Fuerza muscular	0,70
Flexibilidad	0,75

En la tabla aparece el índice de heredabilidad de distintas enfermedades o características físicas del ser humano. Un valor de 1,00 significa que toda la variación (100 %) es atribuible al factor genético. (G. Rodas)

El índice de heredabilidad se puede obtener mediante el estudio de gemelos o de individuos pertenecientes a varias generaciones de una misma familia en los que se evalúa la característica de interés. Para una determinada característica, cuanto menores sean las diferencias entre parejas de gemelos monoigóticos y mayores entre parejas de gemelos dizigóticos, mayor será la variación atribuible al factor genético. Otra estrategia para el estudio de lo que es innato o adquirido es la identificación de marcadores moleculares, ya sean de DNA, enzimas o proteínas, que aparezcan genéticamente ligados a la característica fenotípica de interés, por ejemplo el $VO_2\max$ o la potencia anaeróbica.

2. Parece evidente que algunas etnias o razas humanas están mejor adaptadas a determinadas prácticas deportivas (tienen mayor velocidad, resistencia aeróbica, etc.). ¿Se conoce algún gen o marcador genético relacionado con este hecho?

Sí, ciertamente parece claro que deben existir diferencias genéticas entre razas en relación directa con su distinto rendimiento deportivo. Sin embargo, éstas no son conocidas por el momento y, a veces, ni siquiera se conocen las características fisiológicas (aspectos fenotípicos) que determinan estas diferencias de rendimiento. Por poner un ejemplo, podríamos hablar de los atletas de fondo y medio fondo. Es un hecho contrastado que los mejores especialistas en pista suelen ser de razas africanas. Aunque se han realizado algunos estudios en los que se ha comparado distintas poblaciones, europeos y africanos, y se han observado algunas diferencias antropométricas, no se ha podido identificar con absoluta certeza ninguna característica fisiológica (constitución anatómica, capacidad aeróbica, etc.) que sea claramente responsable de las diferencias observadas; seguramente deberían ampliarse los estudios incluyendo elementos biomecánicos que determinan la eficacia en la carrera a pie. Por otra parte, por el momento no se han detectado diferencias genéticas significativas entre razas humanas. En todas las razas se han identificado los mismos alelos para los ge-

nes estudiados, si bien la frecuencia poblacional de los alelos puede ser distinta. Por ello, con los datos actuales, la identificación de diferencias genéticas entre razas que puedan justificar su distinto rendimiento deportivo parece difícil.

3. ¿Qué papel ha jugado la evolución reciente de la especie humana en el desarrollo de sus aptitudes físicas y en el posible establecimiento de diferencias entre razas?

Varios estudios científicos coinciden en que en los últimos 10.000 años no se han producido alteraciones significativas en el genoma humano y que éste ciertamente no ha cambiado en los últimos 40-100 años. No parece, por tanto, que las diferencias de rendimiento deportivo entre razas sean debidas a cambios recientes en su genoma. Por otra parte, en un estudio muy interesante, Chakravarthy y Booth relacionan la capacidad física de la especie humana actual con su evolución reciente. Estos autores han demostrado que el hombre del paleolítico, básicamente cazador y recolector, estaba expuesto a ciclos repetidos de ayunos y "tripadas" y dependía de su gran capacidad física para la búsqueda de comida. Estas condiciones determinaron la selección de aquellos individuos mejor adaptados genéticamente a la alternancia de períodos de gran actividad física, en los que era posible capturar alimento, y otros en los que el alimento era escaso o inexistente. Para asegurar la supervivencia durante los períodos de hambruna, ciertos genes regulaban la utilización eficiente de los depósitos energéticos. Estos genes han sido denominados "Thrifty genes" (genes ahorradores). Fueron identificados inicialmente por su relación con la diabetes de tipo 2. Como consecuencia de todo esto, se puede decir que nuestro genoma está mal adaptado a las condiciones de vida actuales. El patrón de expresión de los genes que controlan el metabolismo es inadecuado y esto se manifiesta a veces clínicamente en patologías por exceso de ahorro. Los mismos genes que sirvieron para que el hombre sobreviviera (genes ahorradores) causan ahora muerte prematura por enfermeda-

des cardiovasculares y metabólicas, por exceso de ahorro y poco gasto energético.

4. ¿Qué fines se persiguen con la identificación de genes implicados en el rendimiento deportivo? ¿Qué estrategias se siguen en esta investigación y qué países o entidades la están impulsando?

La identificación de genes relacionados con el rendimiento deportivo tiene dos objetivos concretos. En primer lugar, esta información puede ayudar a la prevención de patologías asociadas a la práctica deportiva y al tratamiento de enfermedades crónicas. En segundo lugar, se pretende mejorar la eficacia de la actividad física. En este tipo de investigación las estrategias de genética clásica, en las que por ejemplo se estudian árboles genealógicos y se determinan índices de heredabilidad, son complementadas con otras aproximaciones, con las que se pretende dilucidar la naturaleza molecular de los factores que intervienen (secuencia de genes, control de la expresión génica, RNAs y proteínas). Hay que tener en cuenta que el rendimiento deportivo es un carácter cuantitativo, es decir, depende de multitud de genes, lo cual dificulta enormemente la investigación. Probablemente, no existe un gen maestro que por sí sólo determine una determinada aptitud física (mayor resistencia aeróbica, destreza en una técnica, etc.). En cualquier caso, la investigación debe centrarse en la identificación de genes que influyen en el rendimiento deportivo y en el esclarecimiento de los mecanismos moleculares implicados.

En la actualidad, dos estudios multicéntricos, que mueven grandes presupuestos, son líderes en la investigación científica en el ámbito de la genética y el rendimiento físico:

- **Heritage Family Study (HFS)** que agrupa científicos de universidades de Canadá y Estados Unidos (<http://www.biostat.wustl.edu/heritage/steerp.html>). Este estudio tiene por objeto determinar el papel del genotipo en la respuesta cardiovascular, metabólica y hormonal, en relación con el ejercicio físico de características aeróbicas. Se están estudiando individuos sedentarios y sanos,

de entre 17 y 65 años de edad, pertenecientes a más de tres generaciones de 90 familias caucásicas y 40 afroamericanas. Estos individuos realizaron un entrenamiento de 60 sesiones en cicloergómetro, durante 20 semanas al 50-75 % del $\text{VO}_2\text{máx}$. En este estudio se han identificado los cromosomas humanos que tienen mayor relación con el rendimiento físico, valorado mediante consumo máximo de oxígeno antes y después del entrenamiento. Estos cromosomas son: 1p, 2p, 4q, 6p, 8q, 11p, 14q, donde *q* significa el brazo largo y *p* el brazo corto del cromosoma indicado.

- **Gen Athlete Study**, que agrupa varios grupos de investigación de todo el mundo. En este estudio se analizan las enzimas y proteínas codificadas por los genes que influyen directamente en el rendimiento físico o están genéticamente ligados a los mismos.

5. ¿Qué genes o loci genéticos relacionados con el rendimiento deportivo han sido identificados?

Cada año se publica un informe especial en la revista *Medicine and Science in Sport and Exercise* con un mapa genético humano en el que se sitúan los genes o loci genéticos relacionados con el rendimiento físico o con la salud y la condición física. La última revisión puede ser consultada libremente por deferencia del National Center of Biology Information del National Institute of Health (Bethesda, USA, URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). En esta revisión se resumen todos los trabajos científicos que han encontrado genes asociados al ejercicio y que fueron publicados antes del final del año 2002. Estos trabajos son clasificados en dos grupos: fenotipos relacionados con el rendimiento físico y fenotipos relacionados con la salud y el ejercicio. Los fenotipos relacionados con el rendimiento son: resistencia cardiorrespiratoria, condición de atleta de élite de resistencia, fuerza muscular y otros aspectos relacionados con el músculo e intolerancia al ejercicio. Se decidió incluir la intolerancia al ejercicio como un fenotipo de rendimiento debido a que hay evidencias de que mutaciones en determinados genes conllevan una inhabilitación en mayor o menor grado para el ejercicio. Se trata, por lo general, de genes que codifican enzimas de vías metabólicas relacionadas con el depósito o la movilización de sustratos, y que pueden tener un importante efecto negativo en el rendimiento. Los fenotipos relacionados con la salud y el ejercicio son: factores hemodinámicos (FC, TA y morfología cardíaca), antropometría y composición corporal, metabolismo de la glucosa y la insulina y lípidos sanguíneos, lipoproteínas y factores homeostáticos. Para colocar un locus genético en el mapa, tiene que haber aparecido al menos en un estudio con resultados positivos. Esta última revisión incluye 71 loci genéticos en los autosomas y 2 en el cromosoma X.

Se han identificado dos regiones cromosómicas particularmente ricas en loci genéticos relacionados con el rendimiento deportivo. En el brazo largo del cromosoma 22 se localizan el gen que controla el transportador de glucosa y los que codifican para la miosina y la mioglobina. En la posición telomérica 6p21.3 del cromosoma 6 parecen existir varios genes implicados en el control del metabolismo muscular. Estos genes están próximos a los del sistema HLA que está bien caracterizado y es utilizado como marcador de los primeros. Si bien muchos grupos estudian la relación

entre marcadores genéticos y loci de rendimiento físico, parece que podría tener más interés la búsqueda de genes que confieran una buena respuesta al entrenamiento. Por ejemplo, se han descrito diferencias muy significativas en la respuesta a un entrenamiento de 20 semanas de duración. Durante este período, el rendimiento de algunos deportistas mejora un 3 %, en tanto que de otros aumenta un 30 %. Los genes implicados en esta capacidad de respuesta han sido mapeados en los cromosomas 1p, 2p, 4q, 6p y 11p.

Uno de los polimorfismos estudiados con relación más clara con el rendimiento deportivo es el de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Esta enzima se encuentra en sangre y libera angiotensina II a partir de angiotensina I. A su vez, la angiotensina II determina la secreción de aldosterona por parte de células especializadas del riñón. Esta hormona esteroidea desencadena el aumento de los niveles de sodio en sangre y el aumento de la presión y el volumen sanguíneos, cambios fisiológicos que son necesarios en situaciones de estrés y actividad física. En el gen de la ECA se han identificado dos alelos. El alelo I está relacionado con una mayor resistencia física, en tanto que el alelo D parece aumentar el rendimiento en deportes de fuerza. Por otra parte, las personas que son homocigotas para el alelo D tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria e hipertrofia ventricular. De todos modos, existen deportistas de élite en especialidades de resistencia que presentan el genotipo DD y grandes especialistas en deportes anaeróbicos con el genotipo II. Los deportistas de élite “se hacen” y no sólo “nacen”, aunque probablemente en unas disciplinas “se hagan” más fácilmente que en otras.

entre marcadores genéticos y loci de rendimiento físico, parece que podría tener más interés la búsqueda de genes que confieran una buena respuesta al entrenamiento. Por ejemplo, se han descrito diferencias muy significativas en la respuesta a un entrenamiento de 20 semanas de duración. Durante este período, el rendimiento de algunos deportistas mejora un 3 %, en tanto que de otros aumenta un 30 %. Los genes implicados en esta capacidad de respuesta han sido mapeados en los cromosomas 1p, 2p, 4q, 6p y 11p.

Nicolás Terrados M.D., Ph.D.

Director Unidad Regional de Medicina Deportiva del Principado de Asturias-
Fundación Deportiva Municipal de Avilés
Dpto. Biología Funcional, Universidad de Oviedo

Dr. Gil Rodas

Director médico de Excelent Center.
Servicios Médicos del FC Barcelona

Dr. Narciso Campos

Dpto. Bioquímica y Biología Molecular,
Universidad de Barcelona
Instituto Max Plank, Koln
EMBL Inst., Heidelberg