



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Perspectivas de futuro en el deporte de alta competición: dopaje genético

Autor/a/es/as: Belén Concha Martínez

Titor/a: Ana María Bermejo Barrera

Departamento: Ciencias Forenses,
Anatomía Patológica, Ginecología y
Obstetricia y Pediatría

Junio 2021

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

Resumen

Deporte y dopaje han ido de la mano desde tiempos inmemoriales. Las sustancias y los métodos empleados por los deportistas para mejorar su rendimiento han ido variando y evolucionando a lo largo de años y años de competición y, a pesar de que también lo han hecho las técnicas de control anti-doping, aún siguen sin detectarse una gran parte de casos. Asimismo, el desarrollo de la ingeniería genética y de la terapia génica ha abierto la puerta a un amplio abanico de posibilidades que permiten la perpetuación de esta práctica en los próximos años: a través de la inyección de material genético en el músculo se ha conseguido la síntesis de determinadas proteínas involucradas en una mejora de las habilidades atléticas. La amenaza de la manipulación del genoma de los atletas, unida a la ausencia de tecnología capaz de identificarla, han degenerado en una profunda preocupación entre los representantes de las principales federaciones deportivas, pues los procedimientos de alteración de genes aún se encuentran en fase experimental y únicamente se contemplan en un contexto de enfermedad potencialmente mortal, resistente a todas las opciones terapéuticas disponibles. Con todo ello, el impacto que el dopaje genético puede tener sobre la salud física y psíquica de los competidores no puede justificarse con la victoria.

Palabras clave: dopaje genético, genes en el deporte, EPO recombinante, AICAR, transcriptómica, perfiles de expresión de proteínas, Pasaporte biológico del atleta, eugenesia.

Abstract

Sport and doping had been related from time immemorial. Drugs and methods used by athletes to improve their performance have varied and evolved over the years and years of competition and, despite the fact that anti-doping control techniques have also done so, a great part of cases remain undetectable. In the same way, the development of genetic engineering and gene therapy has opened the door to a wide range of possibilities that allow the perpetuation of this practice in the coming years: through the injection of genetic material into the muscle, the synthesis of certain proteins involved in improving athletic abilities has been achieved. The threat of the manipulation of the athlete's genome, together with the absence of technology available to identify it, has degenerated into a deep concern among the representatives of the main sports federations, since the gene alteration procedures are still in the experimental phase and they are only considered in the context of life-threatening disease, resistant to all available therapeutic options. With all this, the impact that gene doping can have on the physical and mental health of the competitors cannot be justified by victory.

Keywords: gene doping, sports genes, recombinant EPO, AICAR, transcriptomics, protein expression profiles, athlete's biological passport, eugenics.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. DEPORTE Y DOPING: DOS CARAS DE LA MISMA MONEDA.....	4
1.2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA INCLUSIÓN DEL DOPAJE GENÉTICO EN LA LISTA PROHIBIDA DE LA AMA.....	6
2. OBJETIVOS.....	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
4. RESULTADOS.....	9
4.1. BASES DE LA TERAPIA GÉNICA.....	9
4.1.1. TERAPIA GÉNICA CLÁSICA.....	9
4.1.2. OLIGONUCLEÓTIDOS TERAPÉUTICOS.....	11
4.1.3. EDICIÓN DE GENES.....	12
4.2. GENES SUSCEPTIBLES DE SER EMPLEADOS EN DOPING.....	12
4.3. MÉTODOS DE DETECCIÓN.....	18
4.3.1. MÉTODOS DIRECTOS.....	19
A. DETECCIÓN DE LA PROTEÍNA TRANSGÉNICA.....	19
B. DETECCIÓN DEL ÁCIDO NUCLEICO.....	20
C. DETECCIÓN DEL VECTOR.....	21
4.3.2. MÉTODOS INDIRECTOS.....	21
A. RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNE.....	21
B. PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA Y DE PROTEÍNAS...	22
C. PASAPORTE BIOLÓGICO DEL ATLETA.....	23
4.3.3. OBTENCIÓN DE IMÁGENES EN VIVO.....	25
4.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	25
4.4.1. ¿JUEGO SUCIO?.....	25
4.4.2. COMPROMISO DE LA SALUD DE LOS ATLETAS .	26
4.4.3. PRIVACIDAD	27
4.4.4. EFECTOS SOBRE LA SOCIEDAD.....	27
4.4.5. EUGENESIA.....	28
5. DISCUSIÓN.....	30
6. CONCLUSIONES.....	33
7. BIBLIOGRAFÍA.....	34

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Deporte y doping: dos caras de la misma moneda

Lance Armstrong, Diego Armando Maradona, Maria Sharapova, Alberto Contador, Marion Jones o Ben Johnson son algunos de los nombres de grandes figuras del deporte que, como tantas otras, anteriores y posteriores a ellas, vieron en el doping la posibilidad de consagrarse como campeones. El uso de drogas o fármacos por parte de los deportistas con el fin de mejorar su rendimiento en la competición ha sido descrito desde hace más de dos mil años¹: ya en la antigua Grecia los atletas que participaban en los Juegos Olímpicos acostumbraban a llevar dietas especiales y a consumir diversas hierbas y hongos, muchos de ellos alucinógenos, con el fin de que les catapultaran a lo más alto. El doping formaba parte del día a día de los competidores y, mientras cualquier tipo de trampa o soborno en los Juegos Olímpicos era duramente sancionado, la mejora artificial de las habilidades atléticas no era considerada una violación del reglamento. Así, todo atleta fraudulento que fuera descubierto estaba obligado a pagar cuantiosas multas y a sufrir la vergüenza de ser reconocido por siempre como tramposo a través de la construcción de zanes (unas estatuillas de Zeus en bronce colocadas en la entrada de los estadios, en las que figuraba el nombre y la “ofensa” cometida por el impostor), pero le estaba permitido el empleo de sustancias dopantes, que constituyeron una práctica habitual en el mundo del deporte hasta después de la Primera Guerra Mundial.

No fue hasta 1920 cuando surgió el término “*PEDS*” (performance-enhancing drugs) y, con él, una serie de restricciones acerca de las sustancias prohibidas en el deporte, la mayoría de éstas, en vano, pues aún no se habían desarrollado las técnicas de detección necesarias. Con todo ello, el empleo sistemático de nuevas drogas en las sucesivas décadas y, sobre todo, la conmoción que generó la muerte del ciclista danés Knud Enemark Jensen debido al consumo de anfetaminas en los Juegos Olímpicos de Roma en 1960, condujeron a las máximas autoridades del deporte a introducir cada vez más tests de control antidoping, pero por aquel entonces estos métodos bioanalíticos carecían de precisión y sus resultados no eran fiables².

En la década de los 90 no existía un consenso entre las distintas federaciones deportivas internacionales acerca de la definición exacta de “doping” ni de las sanciones que se debían imponer. Este hecho motivó al COI a organizar la primera Conferencia Mundial del Doping en el Deporte, celebrada en Lausanne en 1998, el mismo año en que tuvo lugar el “Caso Festina”, una operación que se inició en vísperas del Tour de Francia y que permitió desarticular toda una red de dopaje internacional. Con la Conferencia de Lausanne nació la Agencia Mundial Anti-Doping, AMA o *WADA*, por sus siglas en inglés (World Anti-Doping Agency), cuyos objetivos primordiales son³:

- Proteger el derecho de los atletas a participar en actividades deportivas exentas de dopaje y así promover la salud y garantizar la equidad y la igualdad para todos los atletas del mundo.
- Garantizar programas antidopaje coordinados y eficaces a nivel internacional y nacional en materia de detección, disuasión y prevención del dopaje.

A pesar de los esfuerzos de la AMA por lograr un deporte libre de drogas, un porcentaje considerable de atletas continúa haciendo uso de estas estrategias con la

finalidad de mejorar su rendimiento deportivo. Determinar la prevalencia de dopaje en el deporte es importante para que las autoridades antidoping puedan medir la efectividad de sus políticas, pero resulta complicado dar una cifra exacta del número de atletas que, de forma intencionada, emplea drogas en competición. En este sentido, se han llevado a cabo varios estudios, pero los resultados de éstos son muy variables y sólo se ha conseguido concluir que el doping se da aproximadamente entre un 14-57% de la comunidad deportiva⁴. Algunas de estas investigaciones han utilizado encuestas basadas en la técnica de respuesta aleatorizada que presentan, por un lado, la ventaja de permitir al deportista mantener el anonimato, y, por otro, numerosas limitaciones basadas en la necesidad de veracidad por parte del sujeto que la realiza, de objetividad y claridad de las preguntas y de unas nociones mínimas sobre qué se considera una conducta inapropiada por doping⁵. Por su parte, el empleo de los resultados de los análisis de la evaluación de la prevalencia e incidencia del dopaje empleando los resultados de las pruebas de dopaje se plantea como un método objetivo y sólido y, de hecho, la AMA lleva realizando, desde el 2005⁶, informes estadísticos anuales basados en los resultados de todas las muestras analizadas por los laboratorios acreditados por la misma. El estudio más reciente, del año 2018, pone de manifiesto que el porcentaje de positivos en doping durante dicho año es del 1,42% del total de las muestras estudiadas (344.177)⁷, esto es, algo menos de 5000 atletas. No obstante, es preciso en este punto considerar que los deportistas cuentan con numerosas tácticas para eludir los controles anti-doping, como pueden ser la utilización de microdosis no detectables por las técnicas convencionales o de agentes enmascarantes, por lo que se puede afirmar que el número real de positivos es presumiblemente mayor. Asimismo, la identificación de casos positivos presenta otros desafíos, como pueden ser la existencia de sustancias que poseen una pequeña ventana de detección y la incapacidad para discernir el uso legal de sustancias prohibidas con fines terapéuticos del uso intencional de sustancias prohibidas para obtener una ventaja competitiva⁵.

En cualquier caso, la presencia de drogas en el deporte fue, y es, una realidad. Con respecto a las técnicas dopantes en el futuro, todo parece indicar que la alteración de genes va a constituir una de las estrategias más populares. Tan sólo han transcurrido tres décadas desde que el concepto de terapia génica surgió hasta que se demostró que tiene potencial para tratar enfermedades graves. De esta forma, en el año 2000 nació el primer procedimiento de terapia génica claramente exitosa para tratar a niños con inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X. En 2002 tuvo lugar otro gran éxito al poder ser utilizada para tratar a niños con otra forma de inmunodeficiencia combinada grave causada por una deficiencia de adenosina desaminasa. El resultado final de la terapia génica *ex vivo* de estas enfermedades ha sido la corrección genética y fenotípica de la enfermedad con normalización o mejora significativa de los parámetros inmunitarios en la mayoría de los lactantes tratados hasta la fecha⁸. Aunque en la actualidad este enfoque permanece en el ámbito de la medicina experimental y requiere de muchos estudios preclínicos y clínicos adicionales para demostrar su eficacia y seguridad en el tratamiento de enfermedades, se está planteando su aplicación en el deporte. Así, el desarrollo de la tecnología y de la genómica ha ampliado el abanico de posibilidades dopantes al introducir el concepto de dopaje genético y ha dificultado, al mismo tiempo, la lucha por un ambiente de competición limpio. En este contexto, a pesar de que las técnicas de detección son cada vez más eficaces en la identificación de sustancias y métodos de doping, están surgiendo otras estrategias para las que no se dispone, en la actualidad, de maquinaria capaz de detectarlas.

Ante la creciente posibilidad del uso indebido de tecnologías genéticas para mejorar el rendimiento, resulta pertinente, entonces, conocer los mecanismos por los que esta práctica posibilitaría la mejora atlética para poder llevar a cabo estudios encaminados a determinar su presencia en el organismo, así como informar sobre los posibles riesgos que acarrearía para la salud de los deportistas. Además de los efectos adversos asociados con la transferencia de genes específicos relacionados con el rendimiento, la técnica en sí misma también puede desencadenar graves riesgos para la integridad del atleta. Éstos a menudo dependen del tipo de vector utilizado e incluyen la inducción de respuestas inmunitarias a la entrega y/o expresión de genes, los efectos potencialmente oncogénicos debido a mutaciones de genes humanos normales o a la integración del transgén en el genoma del huésped, la generación de virus con capacidad de replicación y los efectos secundarios asociados con la calidad de la preparación del vector y el procedimiento de administración del mismo, sin vigilancia médica estrecha y en un entorno no controlado. De la misma manera, la amenaza de la manipulación de genes en el ámbito deportivo exige una reflexión con el fin de intentar responder las cuestiones ético-legales que originaría.

Parece algo utópico que la inyección de un gen en un músculo pueda dar lugar a una determinada proteína de interés que suponga un incremento de la resistencia o de la fuerza muscular del individuo receptor, pero es ya, al menos en modelos animales, una realidad.

1.2. Evolución histórica de la inclusión del dopaje genético en la lista prohibida de la AMA

El dopaje genético fue definido por primera vez por la Agencia Mundial Antidopaje (AMA) como “el uso de ácidos nucleicos o análogos de ácidos nucleicos que puedan alterar las secuencias genómicas y/o la expresión de genes, así como de células normales o genéticamente modificadas, con el potencial de mejorar el rendimiento deportivo”⁹. Anticipándose al mal uso de la tecnología terapéutica genética, la Agencia Mundial Antidopaje organizó una reunión con representantes de la comunidad científica y deportiva para discutir la inminente posibilidad de esta forma de dopaje en el deporte. La reunión se celebró en el Centro Banbury del Laboratorio Cold Spring Harbor (Long Island, NY, EE. UU.) en marzo de 2002¹⁰. En 2003, el Comité Olímpico Internacional (COI) y en 2004 la AMA incluyeron el dopaje genético en la lista de sustancias y métodos prohibidos pero, a pesar de que este hecho tuvo lugar hace más de una década, ni un solo atleta ha sido condenado hasta el momento actual.

La primera manifestación registrada de interés por el uso indebido de la terapia génica surgió de una correspondencia por correo electrónico de un entrenador atlético alemán con su traficante de drogas¹¹, a quien pidió un fármaco, *Repoxygen*, que constaba de un sistema de vector de virus adenoasociado (AAV) encargado de transportar el gen EPO. Después de la inyección intramuscular, se esperaba que las células musculares del receptor produjeran EPO de forma endógena. La seguridad de dicho fármaco no fue aprobada y su producción se detuvo antes de que llegara a los ensayos clínicos en humanos¹². En ese momento, el procedimiento de dopaje genético era indetectable y se consideraba una amenaza para los deportes de élite. Para hacer frente a ello, la AMA incluyó en su lista de sustancias y métodos no permitidos una sección, “M3”, que ha sufrido variaciones desde su origen en 2003 hasta la actualidad³:

- 2003-2004: está prohibido el uso no terapéutico de genes, elementos genéticos y / o células que tengan la capacidad de mejorar el rendimiento deportivo.
- 2005-2008: prohibido el empleo no terapéutico de células, genes, elementos genéticos o de la modulación de la expresión génica, que tengan la capacidad de mejorar el rendimiento deportivo.
- 2009: la transferencia de células o elementos genéticos o el uso de células, elementos genéticos o agentes farmacológicos para modular la expresión de genes endógenos, que tengan la capacidad de mejorar el rendimiento deportivo están prohibidos, así como los agonistas de PPAR δ (p. Ej., GW1516) y los agonistas del eje AMPK (p. Ej., AICAR).
- 2010: no se permite el uso de todo lo siguiente, con afán de mejorar el rendimiento deportivo:
 - La transferencia de células o elementos genéticos (ADN, ARN)
 - El uso de agentes farmacológicos o biológicos que alteren la expresión génica, además de los agonistas de PPAR δ (p. Ej., GW1516) y los agonistas del eje AMPK (p. Ej., AICAR)
- 2011-2021: se penaliza el empleo de todo lo siguiente, con el potencial de mejorar las habilidades atléticas:
 - La transferencia de ácidos nucleicos o secuencias de ácidos nucleicos que puedan alterar las secuencias genómicas y/o la expresión de genes por cualquier mecanismo. Esto incluye, pero no se limita, a las tecnologías de edición de genes, silenciamiento de genes y transferencia de genes.
 - El uso de células normales o modificadas genéticamente

Comparando la primera versión en 2003-2004 con la actual, existen 2 ligeras diferencias. Una se relaciona con el propósito del uso, que en la primera versión se describió como de naturaleza meramente no terapéutica, mientras que en la de la actualidad se ha traducido con más precisión a la capacidad del procedimiento para mejorar el rendimiento. El otro aspecto que ha cambiado en los últimos años es que no sólo está prohibida la entrega de genes o elementos genéticos, sino también la entrega de ácidos nucleicos. Esta última modificación está en relación con los procedimientos de dopaje que pueden usar tramos cortos de ácidos nucleicos, por ejemplo, pequeños ácidos ribonucleicos interferentes (ARNip) que no alterarán el genoma de forma permanente, pero que tienen la capacidad de producir determinadas variaciones en nuestra actividad genética por un tiempo limitado¹². Sin embargo, considerando el mecanismo de acción, los ARNip también podrían incluirse en la sección S4⁹, que se refiere a los productos farmacéuticos que no alteran el genoma pero que actúan sobre la actividad de nuestros genes para mejorar el rendimiento.

En definitiva, la definición actual está más estrechamente relacionada con las definiciones de diferentes sociedades de terapia génica y celular, pero la expresión “uso de células normales” carece de precisión y no aclara en qué situaciones tiene cabida. Así, por ejemplo, es poco probable que el uso de ciertas células “normales” como las células madre, tenga un efecto de mejora del rendimiento¹², a diferencia de lo que ocurriría con la manipulación de células “normales” con determinados genes, como el de la EPO, pues en este último caso ya se ha documentado la relación entre la inyección de EPO con el incremento de la resistencia física de los atletas.

2. OBJETIVOS

Los principales propósitos de esta revisión son, por un lado, dar una visión general de la práctica de dopaje basada en la modificación de genes y, por otro, intentar determinar si, en los próximos años, el dopaje genético formará parte de la esfera deportiva, una vez que los conocimientos sobre la eficacia y la seguridad del mismo sean los suficientes.

En cuanto a objetivos más específicos, se pretende:

- Exponer los riesgos que supone la transferencia de genes en individuos con y, especialmente, sin enfermedad (considerando que los atletas, en su mayoría, gozan de buena salud).
- Detallar los métodos de identificación disponibles encaminados a detectar un posible caso de doping génico, así como las limitaciones que presentan cada uno de ellos y que imposibilitan, de momento, su aplicación en un contexto deportivo.
- Reflexionar, desde una perspectiva bioética y biosocial, sobre la problemática de aceptar o rechazar este método de mejora artificial del rendimiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de artículos se ha llevado a cabo a través de las bases de datos *PubMed*, *Scopus* y *Dialnet*, seleccionándose aquellos que han sido publicados desde el año 2004 hasta la actualidad, en inglés, español y portugués.

Las palabras clave empleadas en *PubMed*, de acuerdo con la terminología "Mesh" y mediante operadores booleanos, fueron: "gene doping", "genetic enhancement", "doping in sports", "genes in sports", "gene therapy". Por su parte, en *Scopus* se utilizaron, además, los términos "genetic doping", "genetic transfer". En *Dialnet* únicamente se seleccionaron artículos de revista y se hizo uso del término "dopaje genético".

También se recurrió a la plataforma de formación online *Clinical Key Student-Elsevier*, disponible en la web de la Biblioteca Universitaria de la USC (BUSC) y a la que es posible acceder utilizando las credenciales de la USC, con el fin de localizar capítulos de libros electrónicos relevantes para el tema a tratar. Para ello, el término escogido fue "doping" y fueron consultados un total de tres libros electrónicos.

Por último, fue consultada la página web de la Agencia Mundial Antidopaje (<https://www.wada-ama.org>) para acceder a varios documentos: el Código 2021 (en el que se basa el Programa Mundial Antidopaje), el informe del 2018 sobre los resultados de las muestras analizadas por los laboratorios acreditados por la AMA, el Estándar Internacional para la Protección de la Privacidad y la Información Personal y la revista "Play True-Gene Doping".

4. RESULTADOS

4.1. Bases de la terapia génica

El desarrollo de las técnicas de dopaje génico y su popularidad cada vez mayor entre los deportistas son consecuencias de los enormes avances en ingeniería genética que tuvieron lugar a partir de los últimos años de la década de los 60, cuando comenzaron a detallarse mecanismos de expresión génica hasta entonces desconocidos, a llevarse a cabo estudios con modelos animales y a desarrollarse técnicas de transferencia de genes. Así, la terapia génica, cuyo objetivo es identificar las proteínas responsables de una enfermedad concreta o capaces de frenar la progresión de la misma, es la base en la que se sustenta el dopaje genético, de manera que el fin de este último consistiría en hallar una proteína que posibilitara el incremento de las habilidades del atleta y administrarla a nivel muscular para lograr su producción ectópica. Sería algo así como dotar a las fibras musculares de la capacidad de generar determinados péptidos que de manera fisiológica se sintetizan en otros tejidos con el fin último de obtener un aumento de la fuerza o de la resistencia del grupo muscular implicado.

4.1.1. Terapia génica clásica

Empleando la transferencia de genes en lugar de la administración de la proteína de interés puede conseguirse la generación in situ de dicha proteína de manera controlada y prolongada. De manera alternativa, es posible administrar ADN con la misión de bloquear la expresión de una determinada proteína desencadenante de la enfermedad a través de la técnica denominada antisentido, para silenciar la expresión de un gen mediante el método de interferencia por ARN o incluso para reparar alteraciones en el genoma¹³. Este procedimiento puede realizarse de dos formas: *ex vivo*, si los genes se transfieren a las células en un cultivo para ser posteriormente administradas al individuo; *in vivo*, en caso de que se introduzcan los genes directamente en los tejidos. Asimismo, en función de si las células involucradas son células somáticas o germinales, los efectos producidos podrán apreciarse, bien en el individuo intervenido, bien en su descendencia.

Para conseguir incorporar secuencias nucleotídicas en una célula diana se requieren vehículos, los vectores génicos, que pueden clasificarse en métodos físico-químicos de transfección, entre los que destacan los liposomas, los conjugados moleculares y la transferencia directa del ADN purificado; y métodos de transducción vírica, siendo los más empleados los vectores retrovirales y los vectores derivados de virus adenoasociados (AAV)¹³. Dependiendo del tipo de terapia génica, se utilizan diferentes sistemas de vectores. Para la terapia génica *in vivo*, por ejemplo, se usa la inyección directa de vectores virales en el cuerpo, típicamente vectores no integrantes. El transgén de los vectores no integrables permanece episomal, lo que reduce el riesgo de alterar el genoma del huésped. En cambio, para la transferencia de genes *ex vivo*, cuando las células se toman de un donante, se manipulan y se expanden fuera del cuerpo, se requieren vectores integradores. Sin un sistema de vector integrador, el transgén se iría perdiendo de manera gradual con cada división celular¹².

Los métodos víricos son los más ampliamente utilizados y el mecanismo de producción de estos vehículos de la información varía según se trabaje con retrovirus o con vectores derivados de virus adenoasociados:

-Vectores retrovirales: los retrovirus son agentes virales que poseen ARN como material genético. Para infectar una célula deben penetrar en el citoplasma tras interactuar con las proteínas de membrana y liberar su genoma ARN. Mediante la transcriptasa inversa, este ARN es retrotranscrito y se genera el ADN complementario, el cADN, que se traslada al núcleo y se integra en el genoma de la célula. Este ADN vírico recibe entonces el nombre de provirus y comienza a expresarse como un gen propio de la célula huésped.

El provirus está compuesto de dos regiones reguladoras de la expresión génica, los LTR (long terminal repeat), entre los que se encuentran los genes *pol*, *env* y *gag*, codificantes para proteínas estructurales y funcionales. Los vectores virales utilizados en terapia génica se obtienen tras sustituir los genes *pol*, *env* y *gag* por el gen terapéutico¹³ (figura 1).

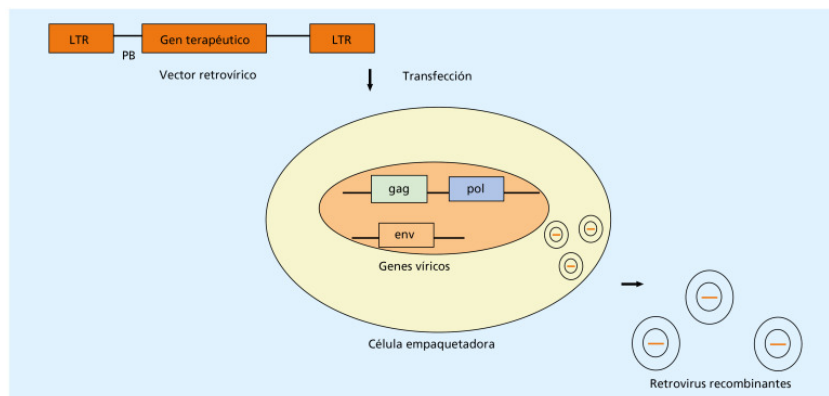


Figura 1. Esquema de la obtención de retrovirus recombinantes¹³. El vector viral portador del gen terapéutico es introducido en una célula empaquetadora, esto es, con capacidad para expresar los genes víricos y formar nuevos virus. La transfección posibilita la producción de retrovirus recombinantes que contienen el gen de interés y que, además, carecen de poder replicativo.

-Vectores víricos adenoasociados (AAV): requeridos sobre todo para tratamiento de neoplasias. Son virus de ADN que necesitan de la infección con un virus *helper* (adenovirus o herpesvirus) para completar su ciclo vital. La infección comienza con el reconocimiento de la proteína fibra de la cápside por el receptor celular CAR, hecho que hace posible la entrada en la célula. En este caso no ocurre la integración del genoma vírico en el material genético celular, sino que tras su liberación, comienza a codificar proteínas con el fin de lograr la lisis de la célula¹³.

Este tipo de vectores se generan mediante la delección de la región E1, fundamental para la replicación vírica en el organismo, de forma que la administración del AAV, a priori, debería ser segura en tanto que el virus ha sido privado de la capacidad de reproducir su material genético y de destruir a la célula huésped (figura 2).

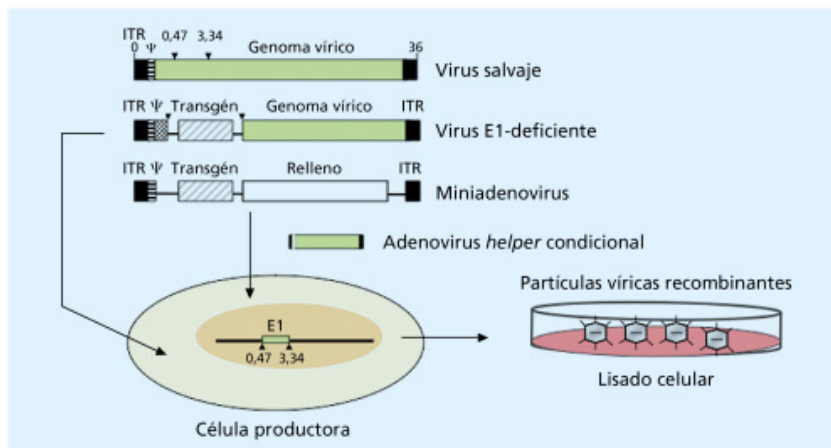


Figura 2. Producción de AAV¹³: la región E1 es eliminada del genoma vírico y es ocupada por el transgén de interés. En caso de que se degraden otras regiones aparte de E1, además del transgén, se introduce ADN de relleno y se coadministra un adenovirus helper adicional. Los genomas recombinantes se introducen en células productoras que incorporan la región E1 vírica. Finalmente, se eliminan por lisado los adenovirus recombinantes que se utilizarán para transducir células diana.

Para que la terapia génica tenga éxito, además de un sistema de vector eficaz, es importante considerar la vía y el modo de administración, que dependerán en buena parte de la célula diana. Para algunos genes, la transferencia génica debe dirigirse al sitio natural de expresión y requiere un efecto autónomo de la célula, mientras que otros pueden expresarse de manera ectópica. La selección del tipo de célula diana tiene el potencial de afectar el procesamiento postraduccional del producto génico, el nivel y la duración de la expresión, el carácter y la amplitud de la respuesta inmune y la posibilidad de conseguir el efecto deseado. En este aspecto, el músculo se ha considerado un tejido diana atractivo para aplicaciones de terapia génica (y para doping basado en genes) debido a su abundancia, accesibilidad para la administración de vectores y buena vascularización. Además, muchos genes candidatos para el dopaje génico codifican proteínas relacionadas con el músculo o secretadas por él y, por lo tanto, su expresión puede lograrse utilizando músculo como objetivo de administración⁸.

Aunque la idea de transferencia de genes es esperanzadora por la posibilidad de tratar entidades que hasta la fecha no disponían de una terapéutica establecida, los efectos severos que puede acarrear son muchos e impredecibles. En 1999, un paciente de 18 años que sufría una deficiencia parcial de la enzima ornitina transcarbamilasa desarrolló un SRIS que acabó con su vida en respuesta al tratamiento con vectores adenovíricos. En contraposición, un segundo paciente recibió una dosis similar de partículas víricas y únicamente refirió febrícula. También en 1999, muchos enfermos que padecían inmunodeficiencia combinada severa ligada al X comenzaron a ser tratados con terapia génica, desencadenándose en algunos de ellos procesos linfoproliferativos por inserción del material genético retroviral en puntos críticos del ADN humano¹⁴.

4.1.2. Oligonucleótidos terapéuticos

Comprenden un amplio número de moléculas capaces de unirse al ARN (como ARNpi o miARN), al ADN y a proteínas, y pueden emplearse para tratar determinadas enfermedades y también para lograr una mejora de las habilidades atléticas. De todas

ellas, y especialmente por su potencial uso en dopaje, ARNpi y miARN son las opciones más relevantes. Ambas describen el proceso biológico natural de modulación de la expresión de genes mediante la degradación del ARNm o la inhibición de la traducción proteica¹². El problema que presentan es que no sólo se dirigen específicamente a un ARNm y por ello pueden producirse efectos adversos, como citotoxicidad. También se debe señalar que la administración de ARNpi y miARN es ineficiente en determinados órganos¹⁵.

Recientemente se ha postulado que la mejora del rendimiento deportivo puede alcanzarse con un supuesto ARNpi cuyas proteínas diana de silenciamiento serían las prolil hidroxilasas de E_gIN: la administración sistémica del mencionado ARNpi a células hepáticas murinas condujo a un incremento significativo en la producción de glóbulos rojos¹⁶. El efecto de estos ARNpi después de la administración sistémica en humanos aún no se conoce y podría mediar los efectos fuera de la diana y así reducir la citotoxicidad¹².

4.1.3. Edición de genes

En 2012, la ingeniería genética descubrió una herramienta enzimática capaz de editar o corregir el genoma, la tecnología CRISPR/Cas9. Ésta es una enzima presente en muchas bacterias, y es utilizada por éstas para cortar el material genético de virus. De este modo, cuando una bacteria es infectada, retiene el ADN del virus y lo almacena en su propio genoma, en el llamado locus CRISPR. Después de la transcripción en ARN, Cas9 usa este ARN como guía y, en el caso de que existiese una coincidencia entre el ARN codificado y el ADN de un futuro virus, la enzima Cas9 cortaría el ADN vírico¹⁷.

Este desarrollo ha dado lugar a una serie de investigaciones y al uso de CRISPR para la eliminación selectiva de ADN y el posterior reemplazo del mismo. En el mundo del deporte, la tecnología CRISPR podría conducir a una modificación exitosa del ADN en los embriones o en la línea germinal, pero esta idea plantea importantes dilemas éticos¹⁸. Así, CRISPR podría utilizarse para diseñar embriones con la intención de producir un atleta de alto rendimiento. Sin embargo, la posibilidad de que la edición de genes se convierta en una realidad en el mundo del deporte en las próximas décadas es incierta. Debido a la complejidad del genoma y a la estricta regulación de los procesos de desarrollo del embrión, incluso los pequeños cambios pueden tener numerosos efectos desconocidos¹⁹. Además, aun presentando el genotipo favorable para un determinado gen, no se garantiza un rendimiento de alto nivel¹².

4.2. Genes susceptibles de ser empleados en doping

A través de estudios animales, se ha conseguido identificar diversos genes diana que permitirían mejorar el rendimiento de los atletas, entre los que se incluyen: EPO, IGF-1, GH y GHRH, PPARS, genes angiogénicos, miostatina, folistatina, HIF-1, AICAR, PEPCK y ACTN3.

- EPO: hormona glucoproteica producida principalmente por el riñón en respuesta a la hipoxia, es el principal agente estimulador de la eritropoyesis. A pesar de que es una de las sustancias más empleadas por los deportistas (se estima que hasta por un 7% de los atletas), puede desencadenar procesos que amenacen seriamente sus vidas: el aumento del número de glóbulos rojos implica un incremento de la viscosidad de la sangre, que puede desembocar en accidentes cerebrovasculares,

infartos y trombosis en diferentes territorios vasculares. Otro problema de esta técnica que se ha documentado en modelos animales es la aparición de anemia autoinmune contra la EPO transgénica administrada²². La terapia génica con EPO saltó a la fama en el año 2002 con el nombre de Repoxygen para tratar la anemia severa en el contexto de neoplasias e insuficiencia renal, haciéndose popular en el mundo del deporte a partir del 2006, cuando en Alemania comenzaron a administrarlo a corredoras con el fin de mantener una expresión de EPO. Se estima que el dopaje con rEPO es utilizado por un 3-7% de los mejores atletas de deportes de resistencia. En la actualidad, se encuentran disponibles comercialmente varios tipos de rEPO, que incluyen: epoetina alfa (Eprex, Janssen-Cilag), epoetina beta (Neorecormon, Roche) y darbepoetina alfa (Nespo, Dompe)²⁰.

- IGF-1: su efecto se traduce en hipertrofia e incremento de la fuerza muscular y regeneración del músculo esquelético dañado tras una lesión. Esta hormona polipeptídica puede resultar especialmente atractiva para los atletas por su relativa seguridad, pues sus efectos se limitan a los grupos musculares diana, pero está limitada por las altas concentraciones requeridas para generar un efecto sustancial, dada su rápida eliminación y su corta vida media. Además, es importante recalcar que la administración de IGF-1 puede provocar una grave hipoglucemia y estar involucrada en procesos neoplásicos al tener la capacidad de inhibir la apoptosis mediante distintas vías de señalización, tales como *IGF-1/PI3K/Akt/AP-1* ó *IGF-1/Shc/Ras/MAPK*²⁰.
- GH/GHRH: esta hormona se sintetiza y libera de manera pulsátil por las células de la hipófisis anterior. Posee principalmente funciones ergogénicas (mediadas también por IGF-1), estimulando el crecimiento corporal, y en teoría, presentaría efectos similares a la IGF-1 cuando fuera utilizada en el mundo deportivo: podría utilizarse en deportes de fuerza, como la halterofilia, y también jugaría un papel importante en los deportes de resistencia cuando la energía fuera escasa, ya que es capaz de desencadenar procesos que movilizan ácidos grasos para su uso como fuente de combustible. Un método alternativo para aumentar la producción de GH es la administración de GHRH, hormona hipotalámica que estimula la síntesis de GH. Con ello se conseguiría evitar los efectos adversos derivados de la terapia con GH recombinante por pérdida de la regulación por retroalimentación. La sobredosificación de estas hormonas puede conducir a desequilibrios del eje hipotálamo-hipofisario, a alteraciones metabólicas (resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa) y al desarrollo de hipertensión intracraneal, dolor de cabeza, edema periférico, síndrome del túnel carpiano, dolor articular y muscular, cardiomegalia²⁰, tumores y, como se ha demostrado recientemente en modelos animales, glomeruloesclerosis²¹.
- PPARs: la familia de PPARs (receptores activados por proliferadores de peroxisomas) comprende los genes PPARD (delta), PPARA (alfa) y PPARG (gamma). Se ha documentado que la expresión de PPARA y PPARG juega un papel importante en la homeostasis lipídica y de la glucosa a través de sus efectos

hipolipemiantes, con la activación de procesos de beta-oxidación y de movilización de lípidos e hipoglucemiantes, aumentando la sensibilidad a la insulina⁸. A nivel muscular, promueven la conversión de fibras musculares tipo II o de contracción rápida a fibras musculares tipo I o de contracción lenta, caracterizadas estas últimas por poseer un gran número de mitocondrias, metabolismo aerobio y alta resistencia a la fatiga. Por todo ello, los deportistas que requieren un bajo porcentaje de grasa y de peso corporal y gran resistencia física, como pueden ser los ciclistas o los maratonianos, serían los que más beneficio podrían obtener del dopaje genético con PPARs. En este contexto surgió GW1516, un fármaco agonista de PPAR α cuyo uso en clínica se propuso para tratar la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y la obesidad, y que en modelos animales mostró un aumento en la tolerancia al ejercicio²⁰. A pesar de descubrirse que producía tumores en las ratas y de descartarse su aplicación terapéutica, la Agencia Antidopaje de Estados Unidos (USADA) alertó a la comunidad deportiva de su utilización por deportistas de élite en el año 2013, siendo el primer positivo para dicha sustancia el ciclista ruso Valery Kaikov²³.

- Genes angiogénicos (VEGF, FGF, HGF): su expresión resulta en un aumento de perfusión tisular y, así, en una mejora de la resistencia de los atletas. Los ensayos clínicos han demostrado que la administración in vivo de factores de crecimiento angiogénicos puede ser utilizada para tratar la enfermedad arterial periférica y la isquemia coronaria, pero también se han documentado numerosos efectos perjudiciales. En este sentido, las principales preocupaciones de este tipo de agentes giran en torno a la posibilidad de generar neoplasias, enfermedades cardiovasculares e incluso retinopatía, pero los registros de seguridad de los ensayos clínicos hasta la fecha no muestran problemas severos, siendo el edema local el más frecuente de todos éstos⁸.
- MSTN (miostatina): miembro de la familia del factor de crecimiento transformante beta que funciona como un regulador negativo del crecimiento y de la regeneración del músculo esquelético. Se secreta casi exclusivamente en el músculo como una proteína precursora que sufre una degradación para dar lugar un propéptido y un dímero C-terminal enlazado por disulfuro, que es el ligando biológicamente activo⁸. Desempeña su acción manteniendo a las células satélite, encargadas del crecimiento y regeneración muscular, en un estado quiescente, y parece estar involucrada en el control de la adiposidad²⁴. Cuando tiene lugar un daño en las fibras musculares, los niveles de miostatina disminuyen para posibilitar la activación, diferenciación y proliferación de los mioblastos en fibras maduras. Además, la ausencia de ésta estimula la producción de fibras musculares tipo II a costa de un descenso de la síntesis de fibras musculares lentas o de tipo I, de forma que tras una lesión existe una respuesta inflamatoria acelerada, con la migración de mioblastos al foco lesional, reducción de la fibrosis y mejora del proceso regenerativo⁸. Los estudios en modelos animales muestran que la ausencia de MSTN tiene como resultado un fenotipo de “doble músculo”: en

ovejas Texel se observó hipertrofia muscular a través de una regulación negativa de la transcripción del gen de la miostatina²⁵, mientras en ratones la inducción de anticuerpos maternos mejoró el rendimiento motor⁸. El interés clínico de dicho gen reside en la posibilidad de tratar la regeneración muscular en pacientes que sufren distrofia muscular. Por su parte, los deportistas que busquen lograr un rápido crecimiento muscular pueden verse atraídos por este péptido, pero en este contexto hay que mencionar que el bloqueo de miostatina no siempre tiene un efecto beneficioso sobre la función muscular, pues en estudios recientes se ha observado que la falta de dicho gen, a pesar de que promueve el crecimiento del músculo, provoca un deterioro de la fuerza muscular⁸.

- FST (folistatina): la folistatina es una glucoproteína ubicua que actúa estimulando el crecimiento del músculo esquelético, efecto parcialmente atribuido a su capacidad para inhibir la acción de la miostatina. Fue aislada por primera vez del líquido folicular del ovario porcino en estudios in vitro, que hallaron su función como bloqueante de la secreción de FSH²⁶. La folistatina se une a la miostatina con alta afinidad e impide así que esta última interactúe con su receptor. Este antagonismo se pone de manifiesto cuando el músculo esquelético resulta dañado, pues en ese momento se estimulará la expresión de FST y la de MSTN se verá reducida⁸. Aunque son necesarios más estudios al respecto, recientemente se han asociado niveles elevados de folistatina con la aparición de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH), cirrosis hepática²⁷ y hepatocarcinoma²⁸.
- HIF-1: el gen HIF-1 codifica proteínas involucradas en la activación de los procesos de hipoxia, regulando la homeostasis de oxígeno y permitiendo la adaptación de las células a un ambiente bajo en oxígeno, por lo que mejoraría la resistencia física de los atletas. También interviene en la eritropoyesis, en la angiogénesis y en el metabolismo de la glucosa, así como en las modificaciones del pH, apoptosis, proliferación celular e interacciones intracelulares. En la actualidad está siendo utilizada para tratar enfermedades cardiovasculares. Un exceso de su expresión conlleva el riesgo de producir HTA, incremento de la viscosidad de la sangre y cáncer²⁰. Se están llevando a cabo investigaciones encaminadas a emplear HIF-1 en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares por su potencial capacidad de inducir eficazmente la neovascularización en los tejidos isquémicos.
- Análogo de AMP (AICAR) (5-aminoimidazol-4-carboxamida-1-β-D-ribofuranosida): actúa como potente estimulador de la enzima AMPK, pone en marcha procesos catabólicos, como la glucólisis y la beta-oxidación, y reduce los anabólicos, como la síntesis de proteínas y de ácidos grasos. Ha sido demostrado en diversos estudios en ratones sometidos a entrenamiento que, tras la administración de AICAR durante 4 semanas, su fuerza y velocidad se incrementaban en un 20-40%²¹. Una activación excesiva de AMPK puede causar efectos adversos graves, entre los que se incluye la neurodegeneración y los

desórdenes metabólicos²⁹. Sin embargo, hasta ahora no se han publicado datos sobre los efectos ergogénicos de AICAR en personas sanas y entrenadas²⁰.

- PEPCK (fosfoenolpiruvato carboxiquinasa): participa en la gluconeogénesis catalizando el paso de oxalacetato a fosfoenolpiruvato y dióxido de carbono. Su expresión en estudios con ratones ha demostrado una mayor capacidad de ejercicio con respecto al grupo control, un menor porcentaje de grasa corporal y mayor longevidad. Los ensayos publicados hasta la fecha no han logrado identificar efectos patológicos derivados del dopaje genético con PEPCK³⁰.
- ACTN3: codifica la proteína estructural alfa-actinina-3, una de las 2 isoformas de proteínas de unión a actina en el músculo esquelético, donde entrecruzan y estabilizan los filamentos delgados de actina con las líneas Z del sarcómero durante la contracción muscular³¹. Aunque inicialmente se planteó que cumplía una función meramente estructural, ahora se conoce que también desempeña un importante papel en el metabolismo muscular, pues la expresión del gen ACTN3 conlleva un aumento de la fuerza mediante la conversión de fibras tipo I (lentas) a fibras musculares tipo II (rápidas). La deficiencia de dicho gen o de su proteína tiene el efecto contrario, de forma que se estimulará la producción de fibras tipo I y ello supondrá un aumento de la resistencia física a costa de una menor fuerza. A pesar de que no existe evidencia acerca de una supuesta sobreexpresión de ACTN3, sí se ha descubierto que el polimorfismo XX de dicho gen se asocia a un mayor daño muscular, en comparación con las otras formas de expresión (RR y RX)³².
- GAD (ácido glutámico descarboxilasa), POMC (proopiomelanocortina), preproencefalina: la expresión de todos estos genes lleva implícito un aumento de la tolerancia al dolor. En muchos modelos animales se ha demostrado la transferencia satisfactoria de estos genes utilizando vectores virales y no virales. El hallazgo más prometedor ha sido el uso de vectores basados en el virus del herpes simple (rHSV) que tienen una alta afinidad natural por las neuronas sensoriales periféricas. La administración subcutánea *in vivo* de rHSV que contiene ADN complementario para ácido glutámico descarboxilasa y preproencefalina logró una expresión transgénica dirigida y localizada y una reducción de las respuestas relacionadas con el dolor en varios modelos de roedores de dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático o dolor por tumores óseos. La estimulación en exceso de estas vías de inhibición de estímulos nociceptivos conlleva: un aumento en los niveles de GABA, un neurotransmisor involucrado en la etiología de un gran número de trastornos psiquiátricos, como esquizofrenia, trastorno del espectro autista (TEA) y trastorno depresivo mayor⁸; y niveles altos de encefalinas, que han sido asociados con la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, en aquellos individuos vulnerables la sobreexpresión de estos genes puede afectar gravemente su salud mental.

Genes potenciales	Función fisiológica	Efectos sobre el rendimiento deportivo	Efectos perjudiciales
EPO	Aumento del nº de glóbulos rojos y de la oxigenación	Aumento de la resistencia	Incremento de la viscosidad sanguínea y del riesgo de enfermedades trombóticas
IGF-1/GH	Crecimiento de huesos, hipertrofia, hiperplasia y regeneración muscular (IGF-1), glucogenólisis, lipólisis, síntesis proteica	Aumento de la resistencia, de la masa y fuerza muscular	Acromegalia, HTIC, edemas, cardiomiopatía, diabetes e incremento de resistencia a insulina, neoplasias
PPARS	Aumento del metabolismo de las fibras musculares, incremento de la lipólisis y de la sensibilidad a la insulina	Incremento de la velocidad y de la resistencia	Sobreexpresión de hormonas sexuales, cáncer colorrectal
Genes angiogénicos	Formación de nuevos vasos sanguíneos	Aumento de la resistencia	Neoplasias, ECV, retinopatía
MSTN	Reducción de la masa muscular	Hipertrofia e hiperplasia muscular (bloqueo de MSTN), disminución de la adiposidad	Lesiones de ligamentos, huesos y tendones
FST	Reducción de la secreción de FSH, neutralización de activina, miostatina y proteínas morfogénicas del hueso	Incremento de la masa muscular, reducción de la grasa corporal	EICH, cirrosis hepática, progresión de tumores

HIF-1	Control de la homeostasis del oxígeno	Aumento de la resistencia	Incremento de la viscosidad de la sangre, HTA, tumores
AICAR	Lipólisis, glucólisis, regeneración muscular, mejora de la vascularización del músculo	Incremento de la velocidad y de la fuerza	Muerte neuronal, desórdenes metabólicos
PEPCK	Gluconeogénesis	Aumento de la resistencia del músculo	No existen datos al respecto
ACTN3	Aporta estabilidad a los elementos contráctiles de la fibra muscular.	Incremento de la fuerza muscular	No hay datos sobre los efectos negativos del dopaje genético con ACTN3
GAD, POMC, preproencefalina	Síntesis de GABA (GAD), precursores de proteínas (ACTH, MSH, lipotropinas) (POMC), generación de endorfinas (POMC y preproencefalina)	Alivio del dolor y aumento de la tolerancia a éste	Desarrollo de enfermedades mentales en sujetos vulnerables

Tabla 1. Genes potenciales que pueden usarse en doping, función de cada uno de ellos, efectos buscados con doping genético y efectos dañinos sobre la salud de los deportistas, derivados de su sobreexpresión

4.3. Métodos de detección

La gran amenaza del dopaje genético recae en la extraordinaria dificultad que existe para identificar los metabolitos de las sustancias dopantes. Hasta ahora, los intentos de estandarizar la prueba ideal que podría emplearse para tal fin han fracasado. Esta falta de pruebas disponibles se explica, en primer lugar, porque la proteína producida o la célula genéticamente modificada será estructural y funcionalmente muy similar a la endógena; por otro lado, la posibilidad de modular la expresión génica también hace muy compleja la detección. Además, la mayor parte de las proteínas transgénicas, especialmente las implicadas en una mejora de la fuerza muscular, se sintetizan localmente en el músculo en el que se inyectan, por lo que es probable que no puedan ser detectadas en sangre u

orina. Por estos motivos, parece que la única prueba apropiada es la biopsia muscular, pero su uso en el mundo del deporte no es factible²⁰.

La muestra ideal para la detección debe ser fácilmente accesible para su recogida mediante un enfoque no invasivo y debe contener el vector, el gen o la proteína de interés durante un período prolongado de tiempo. Los fluidos corporales (sangre, orina o saliva) cumplen con el primer requisito y, por lo tanto, la metodología desarrollada tiene que ser aplicable al menos a uno de estos tipos de muestras. Los métodos de detección deben ser específicos, sensibles, relativamente rápidos y potencialmente rentables³³.

4.3.1. Métodos directos

Todos ellos buscan identificar el vector, el gen o la proteína de interés.

a. Detección de la proteína transgénica

La identificación del péptido involucrado en el proceso va a depender de cambios en los niveles de su expresión o de cambios sutiles en las modificaciones postraduccionales cuando se expresa el transgén ectópicamente³³. Los primeros estudios diseñados para hallar proteínas transferidas mediante terapia génica se desarrollaron en 2004 en primates y tuvieron como proteína diana la EPO. En ellos, los investigadores consiguieron demostrar que los patrones de enfoque isoeléctrico de EPO recombinante diferían de los de la EPO fisiológica y que dichas diferencias pueden distinguirse mediante una prueba de EPO convencional basada en transferencia doble y enfoque isoeléctrico³⁴.

Para llevar a cabo dichos estudios, se compararon los perfiles isoeléctricos de EPO fisiológica con los de la hormona resultante de la transferencia de genes in vivo, analizando muestras de macacos para determinar el perfil de EPO antes y después de la administración del ADNc homólogo al músculo esquelético mediante la inyección de un virus adenoasociado que funcionó como vector. Las isoformas fisiológicas de la hormona en suero de los animales eran muy similares a las de la EPO en orina humana³⁴. La inducción de la expresión transgénica en estos macacos dio como resultado la sobreexpresión de una hormona que presenta un patrón significativamente diferente del de las isoformas endógenas, como se aprecia en la **figura 3**:

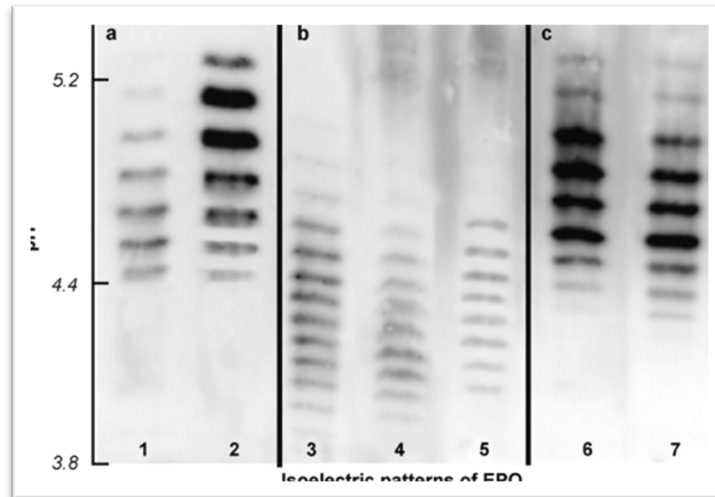


Figura 3. Patrones isoeléctricos de EPO³⁴: a) rEPO obtenida a partir de células de ovario de hámster (células CHO, en la banda 1) y de riñón de hámster (células BHK, en la banda 2) b) EPO fisiológica de orina humana (banda 3) y de suero de macaco (bandas 4 y 5) c) EPO en suero de macaco tras administración i.m. (bandas 6 y 7). Obsérvense las diferencias de patrón de las bandas 4-5 y 6-7, que corresponden ambas al mismo animal antes y después de la transferencia génica

Aunque aún no se han dilucidado los motivos que expliquen tal fenómeno, se plantea que la expresión ectópica de EPO transgénica a nivel muscular puede dar como resultado modificaciones postraduccionales diferentes a las de la EPO endógena.

Por otra parte, se hallaron también variaciones en las modificaciones postraduccionales para una forma transgénica del factor IX de coagulación expresado en músculo esquelético y el factor IX fisiológico expresado en hígado, posiblemente debido a diferencias en la fosforilación³³. Queda por ver si este planteamiento puede aplicarse a muchas proteínas transgénicas expresadas de manera ectópica, aunque puede no ser adecuado para aquellas proteínas que se expresan en el mismo tejido que las endógenas, como IGF-1, o para péptidos con pocas (o ninguna) modificaciones postraduccionales³⁵. Además, es preciso tener en cuenta que la detección del dopaje génico a nivel de proteínas se ve obstaculizada por la posibilidad de que estas modificaciones postranscripcionales puedan diferir según el protocolo de transferencia génica, la vía de administración del vector, el propio vector empleado, el tejido diana y finalmente, por supuesto, la proteína de interés³⁴.

b. Detección del ácido nucleico transferido

El ADN que codifica la proteína transgénica se puede distinguir del ADN del huésped porque no contiene intrones. En este sentido, pueden diseñarse pruebas moleculares basadas en la PCR capaces de detectar el ADN transferido, pero su éxito dependería de la presencia mantenida durante un tiempo determinado del vector en los fluidos humanos y de la capacidad de hallar una cantidad relativamente pequeña del ADN administrado³³.

Todavía no se dispone de un método estándar para la detección de transgenes, pero se están llevando a cabo diversos estudios con el fin de desarrollar técnicas de identificación aplicables a un futuro deportista. En este aspecto, en 2019 se realizó un

estudio en un modelo de ratón que imitaba el dopaje génico mediante la transferencia intravenosa o intramuscular del gen *mCherry* vehiculizado por un vector adenoviral. Después de cinco días, se recolectaron muestras de heces y sangre completa y se extrajo el ADN total y, como experimentos adicionales, también se recogió sangre completa de la punta de la cola del ratón hasta 15 días después de la inyección del vector adenoviral. Los fragmentos de transgenes de diferentes muestras de ADN se analizaron mediante 3 métodos distintos de PCR: PCR semicuantitativa (sqPCR), PCR cuantitativa (qPCR) y PCR digital de gotas (ddPCR) y se observó que:

- Tanto el gen *mCherry* como la proteína codificada se expresaron suficientemente tanto in vitro como in vivo.
- Los tres métodos de PCR fueron capaces de detectar fragmentos transgénicos en experimentos agudos.
- La PCR digital de gotas (ddPCR) mostró la posibilidad de detectar transgenes repetidamente hasta 15 días después de la inyección.

Aunque este modelo no es totalmente representativo de un hipotético caso de dopaje genético, puede servir como base para desarrollar nuevos métodos de detección de fragmentos transgénicos³⁶.

c. Detección del vector

En el lugar de la inyección intramuscular es posible hallar el vector durante semanas e incluso meses. La presencia de vectores víricos adenoasociados en fluidos corporales se ha estudiado en varios modelos animales: en primates, el genoma del vector se detectó en suero, orina, saliva, heces y líquido nasal hasta el sexto día post-inyección, mientras en otros animales consiguió aislarse hasta 10 meses después. En un ensayo clínico con pacientes afectados de hemofilia B, el vector AAV se identificó desde el día 7 tras la administración y hasta 12 semanas después en suero, y en sangre y en orina, en los días 1 y 2 posteriores a la inyección³³.

En lo que refiere a los vectores retrovirales, los datos disponibles sobre su distribución o eliminación después de la aplicación in vivo son muy limitados, pero en un estudio en ratas se consiguió detectar expresión transgénica en el músculo en el que se llevó a cabo la transferencia³⁷. Sin embargo, la recogida de muestras en deportistas para su posterior análisis requeriría información acerca del lugar exacto de la inyección y, al final, de una biopsia del músculo, algo impensable en este contexto. Una dificultad añadida es la necesidad de obtener las muestras en un espacio corto de tiempo desde la administración de la sustancia²⁰.

4.3.2. Métodos indirectos

Se basan en la medición de los efectos del dopaje genético en el organismo. Para tal fin se emplean los biomarcadores de dopaje medidos o inferidos a partir de muestras de sangre y orina, de la misma forma que los biomarcadores de enfermedad se utilizan en medicina como indicadores de la presencia o gravedad de ésta. Estas técnicas incluyen la respuesta inmunitaria del receptor, el estudio de perfiles de expresión génica y de proteínas y el pasaporte biológico del atleta.

a. Respuesta del sistema inmune

La respuesta inmunitaria innata y adaptativa celular que desencadenan los diversos vectores virales a menudo es transitoria y de bajo grado, por lo que parece tener un uso bastante limitado en el control del dopaje genético. Para detectar la presencia de transferencia genética con certeza resulta fundamental que las respuestas inmunes específicas puedan distinguirse de las que se obtienen tras una exposición natural al virus, bacteria u otros antígenos.

En este sentido, cualquier aumento significativo en los títulos de anticuerpos por encima de los valores de normalidad puede ser indicativo de la administración del vector viral. No obstante, un atleta podría encontrar componentes virales inmunogénicos a través de una ruta sin dopaje, como una infección viral natural, una reinfección o una reactivación³³. Además, debido a que los grandes esfuerzos en el diseño de vectores óptimos para la terapia génica tienen como finalidad minimizar su inmunogenicidad (haciendo uso de fármacos inmudepresores, de dosis bajas de vectores virales y de modificaciones de la cápside viral) los avances en esta área pueden reducir inevitablemente el valor de la medición y análisis de inmunoglobulinas en las pruebas de dopaje genético³⁸.

b. Perfiles de expresión génica y de proteínas

Una alternativa indirecta para la detección de transferencia génica implica el seguimiento de cambios secundarios específicos o biomarcadores que surgen como resultado de la transferencia y expresión de transgenes. La hipótesis subyacente es que la expresión del transgén activa vías de transducción de señales que conducen finalmente a cambios cuantificables en la expresión de otros genes, sus productos proteicos y las vías bioquímicas posteriores y sus metabolitos. El estudio de estos efectos de la transferencia de genes puede proporcionar la identificación de un "patrón de firma" después de la manipulación de la expresión génica y, en última instancia, puede constituir la base para diseñar metodologías de detección. La primera fase en el desarrollo de esta técnica requiere la identificación de biomarcadores producidos por variaciones en la expresión génica e independientes de posibles distractores como polimorfismos y otros factores fisiológicos y ambientales, como la edad, el sexo, la etnia y el ejercicio físico³³. Este enfoque incluye la realización de perfiles de expresión génica (transcriptómica) y de proteínas¹⁴.

El perfil de expresión génica evalúa las modificaciones en la expresión de genes endógenos tras la introducción de un determinado gen. Para este propósito, se utilizan microarrays de ADN, que comparan simultáneamente patrones de expresión de ARNm de miles de genes. En este método, el ARNm se aísla de células del atleta y de individuos normales de un grupo de control. Luego, el ARNm se transcribe en ADNc, que se marca de forma radiactiva o fluorescente. El principio del método se basa en la unión complementaria del ADNc con oligonucleótidos (sondas) inmovilizados en placas de vidrio o silicio (chips). A continuación, se utiliza un láser para escanear el chip y visualizar la señal fluorescente proporcionada por el ADNc unido a las sondas. Los cambios en la intensidad de la señal fluorescente reflejan un aumento o una disminución de la expresión de los genes estudiados³⁹.

En base a este método, se podrían desarrollar chips genéticos particulares para los objetivos sospechosos de dopaje genético que compararían las condiciones de dopaje con

las no dopantes en lugar de estados sanos y enfermos. El chip contendría sondas para el gen de dopaje diana, así como los genes asociados con su expresión. De esta manera, el chip evaluaría la expresión del gen diana en sí mismo, así como su firma de expresión. Por ejemplo, se puede desarrollar un chip de dopaje de genes de EPO basándose en el conocimiento de que la exposición de células progenitoras eritroides a EPO da como resultado la regulación positiva de 54 genes y la regulación negativa de otros 36 genes. Cuando sea establecido el patrón de firma, los patrones de expresión alterados de estos genes junto con los del gen EPO pueden usarse como un método de detección indirecta para el dopaje con transferencia de EPO. No obstante, los experimentos que utilizan microarrays de ADN adolecen de una falta de métodos de referencia y controles de calidad estandarizados. En un esfuerzo por resolver este problema y mejorar la reproducibilidad y confiabilidad de los datos obtenidos mediante microarrays de ADN, el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología ha iniciado el proceso de definición de estándares universales de ARN³⁹. El desarrollo de una base de datos de referencia para diferentes perfiles genéticos y de expresión que cambian después del dopaje, así como el establecimiento de los valores normales correspondientes, sería la principal dificultad a la que se enfrenta la estrategia de perfiles de expresión y microarrays. No obstante, la AMA ha iniciado un proyecto conocido como *Pasaporte del Atleta* que tiene como uno de sus objetivos recopilar datos hematológicos, endocrinos y de perfil esteroideo de los atletas, que actuarían como referencia individual de cada uno de ellos y podría ayudar a deducir posibles situaciones de dopaje¹².

Otra estrategia de identificación indirecta es el perfil proteómico. Esta técnica se basa en la detección de diferencias estructurales menores entre las proteínas recombinantes, y sus contrapartes endógenas. La investigación de las alteraciones globales en los biomarcadores de proteínas tras el dopaje se puede realizar utilizando el método SELDI-TOF (*Surface-enhanced laser desorption/ionization*), que combina cromatografía y espectrometría de masas para el perfil de proteínas²⁰.

Tanto el perfil genético como el proteómico requieren una investigación exhaustiva, con el fin de establecer los rangos de referencia para la población general y los atletas en particular, y deben establecerse rangos de referencia específicos con respecto al género, la población y el deporte²⁰.

c. Pasaporte biológico del atleta

Se trata de un registro electrónico de los parámetros fisiológicos de un deportista, a los que se le aplica un modelo matemático que permite determinar los límites entre los que deberían encuadrarse los marcadores biológicos de dopaje. En los últimos años se han desarrollado varios aspectos del ABP: protocolos estrictos para la recolección, transporte y análisis de muestras; una cadena de custodia; un método bayesiano adaptativo para evaluar perfiles biológicos longitudinales; y aplicación de normas forenses para la evaluación de pruebas de dopaje, con el anonimato del atleta garantizado en todos los pasos del proceso⁴⁰. El pasaporte de sangre tiene como objetivo detectar cualquier modificación de la eritropoyesis, ya sea por transfusión de sangre o el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina recombinante (rEPO).

El proceso de pasaporte de sangre es complejo y difícil de implementar por el gran número de personas involucradas. En primer lugar, las organizaciones anti-doping

(OAD) toman la decisión de quién va a ser testado, cuándo y qué marcadores van a analizarse. Los datos paramétricos de los atletas se encuentran almacenados en el Sistema de Gestión Administrativa Antidopaje de la AMA, y las OAD a menudo contratan a empresas específicas para recolectar muestras de sangre. Los oficiales de control de dopaje son responsables de asegurar que se sigan las pautas preanalíticas y de muestra de la cadena de custodia, y los oficiales de control de sangre son responsables de la flebotomía. A continuación, Los mensajeros internacionales transportan las muestras de sangre fresca a la red de laboratorios acreditados por la Asociación Internacional de Normas y la AMA para realizar los análisis. Una Unidad de Gestión de Pasaportes de Deportistas independiente es responsable de gestionar los pasaportes a partir de los datos biológicos almacenados y de asesorar a las OAD sobre qué deportistas tienen perfiles sospechosos. Luego, un panel de expertos internacionales debe revisar los pasaportes para determinar si los perfiles de pasaporte anormales o sospechosos son el resultado de una condición médica o de dopaje. Cuando se cumplen todos los criterios de un Resultado Adverso de Pasaporte, la Autoridad de Gestión de Resultados de la ADO procede a una audiencia disciplinaria, que luego inicia la participación de los miembros del sistema legal⁴⁰.

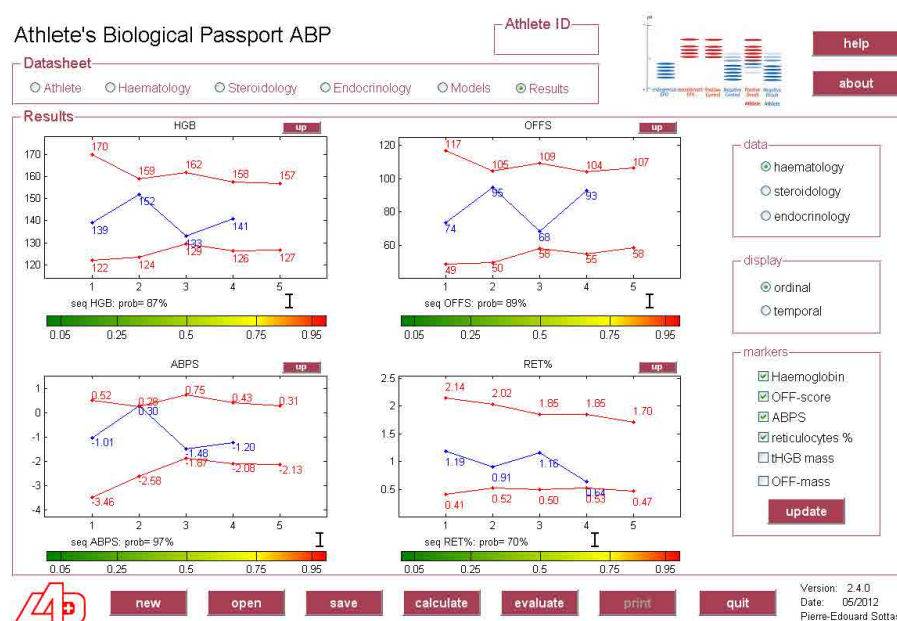


Figura 4. Registro de los parámetros hematológicos que configuran el Pasaporte, constituido por 4 marcadores: valores de hemoglobina (HGB), índice de estimulación (OFF-score, relación entre cantidad de hemoglobina y porcentaje de reticulocitos), puntuación de perfil hematológico anormal (ABPS) y porcentaje de reticulocitos. Las líneas rojas representan los límites normales para el deportista en cuestión, mientras que las azules hacen referencia a los resultados obtenidos en un test de control.

Fuente: blog.aepsad.es

Las principales limitaciones del ABP están en relación con la sensibilidad de los biomarcadores del dopaje. Estos marcadores, como la concentración de hemoglobina y el índice de estimulación (puntuaje OFF), pueden detectar dopaje con dosis bajas (20 UI / kg) de rEPO (pero no microdosis), así como transfusión autóloga de 1 o 2 bolsas de sangre (pero no menos). Por este motivo, será necesaria una mayor inversión para identificar nuevos biomarcadores y mejorar los actualmente implementados en el pasaporte⁴¹.

4.3.3. Obtención de imágenes en vivo

El desarrollo de técnicas de imagen moleculares no invasivas tendrá una enorme utilidad en los controles anti-doping, pues supondrán una alternativa a la realización de biopsias en los lugares de administración. En este aspecto, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) constituyen las dos herramientas de mayor sensibilidad⁴². De hecho, se ha demostrado la aplicación con éxito de la tecnología de imágenes in vivo a la terapia génica humana mediante PET en la terapia génica de los gliomas³³.

Algunos de los procedimientos han sido la formación de imágenes de genes notificados, introducidos deliberadamente mediante un proceso de transferencia de genes, o la detección de la proteína expresada cuando es una enzima o un receptor. No obstante, en casos de dopaje génico esto último no ocurre, puesto que las proteínas codificadas no actúan como una enzima o receptor: los polipéptidos no tienen necesariamente propiedades funcionales adecuadas que los hagan susceptibles a interactuar con una sonda marcada con un radionúclido y, en definitiva, a ser detectados en la prueba de imagen⁴².

Una estrategia más factible sería detectar el ARNm que se produciría como resultado de la transcripción del transgén de manera ectópica. El método se fundamentaría en varios supuestos⁴²:

- La mayoría de los procesos de transferencia de genes producen la expresión de un ARNm para la hormona-proteína diana en tejidos ectópicos.
- Estas moléculas de ARNm se hibridarán con oligonucleótidos modificados antisentido adecuados, como pueden ser los ácidos nucleicos peptídicos (PNA).
- Si se asocia un radiomarcador de energía apropiada a los oligonucleótidos modificados, la detección de la hibridación inusual puede llevarse a cabo de forma no invasiva desde el exterior del cuerpo mediante tecnologías de formación de imágenes adecuadas.

Las imágenes no invasivas también se pueden usar para evaluar las consecuencias indirectas de la expresión del transgén, incluidos los cambios en el metabolismo, la anatomía, la morfología, la fisiología y la activación de procesos inflamatorios³³, pero en estos casos los hallazgos serían muy inespecíficos.

Esta estrategia de identificación se consagra como una de las más prometedoras en el contexto deportivo, y se espera que continúen desarrollándose manera significativa en los próximos años a medida que la terapia génica continúa evolucionando.

4.4. Consideraciones éticas

La disyuntiva entre aceptar o no la práctica del dopaje génico gira en torno a la cuestión del juego limpio, los riesgos para la salud asociados con el uso del dopaje, la conveniencia de los controles antidopaje, al impacto social⁴³ y, muy especialmente, al tema de la eugenesia.

4.4.1. ¿Juego sucio?

El primer dilema ético asociado es el llamado “argumento de la injusticia”, y se basa en la suposición de la AMA de que la prohibición de la mejora genética es necesaria para mantener un “campo de juego nivelado” en el deporte porque permite que los atletas se

concentren en la búsqueda de la excelencia atlética a través de su talento natural. La idea aquí es que, para mantener la justicia y asegurar una igualdad de oportunidades de éxito para todos los competidores, cada deportista debe competir desde el mismo punto de partida (no mejorado) sin la ayuda de drogas⁴⁴.

Atendiendo a la temática de la trampa, puede plantearse que el doping es injusto e inaceptable al crear una condición de desigualdad entre los competidores. Pero eso no puede explicar la incorrección del acto, porque el propósito del deporte es medir ciertos tipos de desigualdad: por ejemplo, desigualdades de dotación genética, entrenamiento, habilidad o determinación. Por lo tanto, la desigualdad en sí no es inaceptable e injusta. La composición genética es una diferencia fundamental entre las personas y, unida a factores externos, determina las diferencias que no se consideran injustas, aunque contribuyan a la desigualdad. Si las diferencias genéticas contribuyen a las desigualdades, el fomento de estas desigualdades mediante la manipulación genética simplemente amplía una injusticia aceptable. El entrenamiento puede tener el mismo efecto y no se considera una trampa ni es injusto. El dopaje puede tener el mismo efecto; por tanto, se puede argumentar que el dopaje no debe considerarse una trampa⁴⁵.

4.4.2. Compromiso de la salud de los atletas

El segundo conjunto de argumentos más citado en contra de la manipulación de genes en la alta competición se basa en los riesgos perjudiciales que pueden llevar implícita estas técnicas, tanto para los receptores, como para otros atletas, la sociedad y el mundo del deporte en general. En este sentido, es preciso considerar que hay muchas prácticas de entrenamiento y muchos deportes, por ejemplo, boxeo o escalada, que también llevan implícita la posibilidad de daño, aunque los riesgos nombrados son esenciales para las respectivas disciplinas deportivas: no se puede escalar una montaña sin pender de una cuerda en el aire, ni se puede practicar boxeo sin recibir golpes en la cabeza⁴⁶. Así, podría defenderse que, si la razón para prohibir el dopaje genético en el deporte fuera realmente una preocupación por la salud y el bienestar de los atletas, para ser coherentes, habría muchos deportes y muchas más prácticas que deberían prohibirse⁴⁵.

Además, se podría objetar que el prohibir el doping para proteger la salud de los atletas implicaría adoptar una postura paternalista⁴⁷, de manera que cabría preguntarse a continuación si estaría justificado, teniendo en cuenta que, en otras situaciones, tales como la obligación de abrocharse el cinturón de seguridad cuando se viaja o de no consumir alcohol mientras se conduce, también se prohíben ciertas prácticas a los adultos⁴⁵. Muchos filósofos del deporte afirman que las intervenciones paternalistas en la vida de los atletas adultos racionales no están justificadas, ya que tratan de controlar las elecciones de los deportistas. Se ha argumentado que la intervención paternalista en la vida de los deportistas es en sí misma un mal mayor que la posible lesión de actividades de riesgo, elegidas voluntariamente, y que, al adoptar esta postura, les negamos a los atletas la autosuficiencia, el logro personal y la autonomía⁴⁸.

Por otro lado, otra cuestión sobre la que reflexionar es la idea de si realmente la prohibición del doping logra disuadir a los deportistas de correr riesgos, pues se podría pensar que, en caso de que esté penalizado, éstos continuarían con la práctica de manera clandestina, insalubre e incontrolada. No obstante, debido a que la tecnología de transferencia de genes no es una opción fácilmente disponible, la regulación y el control

del acceso a esa tecnología podrían funcionar para prevenir el daño inevitable que causaría su uso en esta etapa experimental de desarrollo⁴⁵. Lo que no contempla discusión es la certeza de que existe un riesgo real asociado al dopaje génico, y que los efectos adversos tanto de la propia transferencia como de las moléculas administradas están estudiados y descritos.

4.4.3. Privacidad

Los atletas pueden ser genotipados con el objetivo principal de estudiar los genes involucrados en la mejora de las habilidades deportivas y luego, de forma rutinaria, se puede analizar la aparición de modificaciones en los mismos, lo que sería indicativo de manipulación genética⁴⁵.

Los controles anti-dopaje pueden verse como una invasión de la privacidad⁴⁹, pues son capaces de revelar información genética que puede ser utilizada por las aseguradoras para discriminar al sujeto, así como desvelar información relevante para los miembros de la familia o también para la futura descendencia⁴³. La capacidad de facilitar la recopilación, el intercambio y la manipulación de información personal a través de la informatización y la tecnología genética, junto con la creciente demanda de la misma por parte de la investigación, constituyen un desafío importante para la privacidad⁴⁵. En este punto, más allá de lo expuesto anteriormente, es conveniente determinar en qué circunstancias se pone de manifiesto esa invasión de la intimidad del deportista:

- Con la recolección de muestras, la integridad corporal de los atletas se ve violada por el carácter invasivo que conlleva la técnica en sí⁵⁰.
- La política antidopaje de la AMA viola el derecho de los deportistas a una esfera íntima, libre de la intrusión no consentida de otras personas. El trasfondo de esta crítica es, evidentemente, la realización de pruebas sin previo aviso en cualquier momento del día⁵⁰.
- A pesar de que la AMA ha desarrollado un Estándar Internacional para la Protección de la Privacidad y la Información Personal⁵¹, existe un riesgo considerable de que se rompa la confidencialidad en el proceso de recopilación, almacenamiento y análisis de las muestras de los atletas.

4.4.4. Efectos sobre la sociedad

La gran mayoría de los prohibicionistas alega que la práctica del dopaje afecta, además de al propio usuario, a otros atletas y a buena parte de la juventud. De este modo, en primer lugar hacen uso del argumento de la coacción, esto es, para mantener el mismo nivel competitivo que sus rivales, los deportistas dopados impulsan al resto a imitarlos, indirecta e inintencionadamente. Pero ¿no sería justo entonces que quienes más arriesgan se hagan con la victoria⁴⁶?

Por otro lado, es una realidad que los juegos y las actividades deportivas enseñan a los más pequeños aspectos de comportamiento, justicia social, reglas, valores y aceptabilidad, además de mejorar la salud física. La evidencia de la investigación confirma esta línea de pensamiento y apoya la propuesta de que la participación deportiva en los jóvenes puede afectar positivamente aspectos del desarrollo personal como la autoestima, el establecimiento de metas y el desarrollo del liderazgo⁵². El doping es capaz

de destruir esas construcciones sociales y de crear una perspectiva alternativa sobre lo que es correcto, incorrecto y aceptable⁵³. Además, los atletas son modelos a seguir para muchos jóvenes. Por ello, se podría plantear que cuando se les permite que infrinjan las reglas relativas al dopaje, esto incitaría a la juventud a emular a sus héroes deportivos y a consumir drogas recreativas⁴³.

4.4.5. Eugenesia

El doping genético puede ser una puerta de entrada a la creación de un ser humano mejorado no sólo dotado de características atléticas, sino también de capacidades físicas, estéticas, biológicas e intelectuales, que pueden dividir a la raza humana entre genéticamente mejoradas o transgénicas y no transgénicas. En consecuencia, podría promoverse la no procreación de aquellos que no cumplieran con los estándares de perfección⁵³. En este contexto, podrían diferenciarse dos modalidades de eugenesia: la llamada "eugenesia negativa", orientada a tratar y prevenir ciertas enfermedades genéticas; y la "eugenesia positiva", encaminada a mejorar las capacidades humanas a través de la manipulación genética. De esta forma, el dopaje génico puede encuadrarse dentro de la eugenesia positiva, pues con la transferencia y posterior modificación del material genético se busca una mejora del rendimiento en competición.

La ingeniería de mejoramiento genético puede conducir a la "fabricación" intencional de dos especies de seres humanos, en función de si han sido o no alterados genéticamente, lo que puede tener consecuencias devastadoras⁵³:

- ✘ Las modificaciones genéticas que darían lugar a distinciones raciales, étnicas o de clase y, sobre todo, cualquier idea de crear una nueva raza, atentarían contra el principio de igualdad de la persona.
- ✘ Desencadenaría el empobrecimiento cultural de la sociedad, con la agrupación de personas según su constitución biogenética, dejando de lado el entendimiento que hoy es dominante en las sociedades occidentales de personas con habilidades diferentes.
- ✘ Tendría lugar una nueva disgregación social: no sólo habría ricos y pobres, la discriminación económica también se volvería biogenética, teniendo acceso a la mejora genética únicamente aquellos con capacidad económica suficiente como para asumir los gastos de las técnicas.
- ✘ Podría causar la programación del ser futuro, atentando contra su autonomía futura y autocomprensión moral, al ser objeto de las elecciones egoístas de los padres o incluso del Estado. Este planteamiento parte de la idea de que el dopaje genético en línea germinal, al afectar a la futura descendencia del deportista, condicionaría a sus hijos a ser también deportistas, instrumentalizándolos e interfiriendo en sus proyectos de vida individuales.
- ✘ Se cuestiona también si el dopaje genético, además de configurar la eugenesia positiva, degradaría la dignidad humana, siendo una forma más de instrumentación del cuerpo, ya que los deportistas, por intereses de mercado, recurrirían a esta alternativa con el fin de garantizar victorias en nombre de la fama y el dinero. En este aspecto, cuantos más genes se añadan y expresen en el fenotipo del deportista mejorado, logrando mejores resultados y transmitidos a la

descendencia, mayor valor genético tendría este deportista. De esta forma, las personas dejarían de tener dignidad y tendrían valor genético, que podría traducirse en valor económico.

Por otro lado, no pocos autores se han mostrado a favor del eugenismo. Algunos de sus argumentos más populares son los siguientes⁵⁴:

- ✓ La eugenesia sería en sí misma una tendencia de la evolución humana, ya que la tecnología debe utilizarse para mejorar la calidad de vida del hombre y, en este caso, el cuerpo no debería verse como “dado”, sino en constante construcción.
- ✓ Como manifiesta la llamada “tesis de la igualdad de envidia”, todo aquello que resultara beneficioso para algunos, como un incremento de las aptitudes atléticas, debería hacernos felices.
- ✓ El aumento de las desigualdades debido a la tecnología no debería ser motivo suficiente para desalentar el desarrollo y uso de la misma, también sería conveniente considerar sus beneficios, que incluyen no sólo las externalidades positivas, sino también los valores intrínsecos que residen en bienes como el disfrute de la salud, una mente en crecimiento y el bienestar emocional.
- ✓ En base a la idea de la eugenesia liberal, el hombre tendría que poder convertirse en aquello que desea, pudiendo hacer uso de la técnica de manipulación de genes que más le convenga.

Todas estas ideas a favor y en contra del eugenismo positivo dividen a los autores en dos grupos, los transhumanistas y los bioconservadores, respectivamente. Los argumentos de cada conjunto, detallados anteriormente, se resumen en la **tabla 2**:

Tesis en contra de la eugenesia positiva	Tesis en pro de la eugenesia positiva
<ul style="list-style-type: none"> • Constituye una fuente de desigualdades • Da lugar a una estratificación de la sociedad en función de la constitución biogénica--> empobrecimiento cultural • Genera disgregación biogenética--> refuerzo de la disgregación económica • Atenta contra la autonomía del ser futuro cuando sea empleada en células germinales • Supone una instrumentación del cuerpo 	<ul style="list-style-type: none"> • Es un factor inherente a la evolución tecnológica • Posibilita la consecución de numerosos beneficios que supongan una mejora de la calidad y de la esperanza de vida de la población • Es un derecho del hombre el poder ser libre para emplear la modificación genética con fines de mejora de cualidades

Tabla 2. Síntesis de los principales argumentos bioconservadores (izquierda) y transhumanistas (derecha)

Desde una perspectiva biolegal y bioética, no es posible permitir el doping génico ni, por extensión, la llamada “eugenesia positiva”. Los riesgos que entrañaría para el futuro de la humanidad serían muchos y muy peligrosos, puesto que esa mejora de los individuos

supondría la coexistencia de sujetos genéticamente superiores con aquellos no modificados e inferiores. Esta situación, muy probablemente, resultaría insostenible y culminaría con la imposición de los más aptos sobre el resto, con la higiene racial hitleriana aplicada a la genética, todo ello como medio para lograr el progreso de la sociedad.

5. DISCUSIÓN

“Sabemos que es muy auténtica la amenaza del dopaje génico”⁵⁵. Con estas palabras, el presidente de la AMA, Richard W. Pound, alertaba a la comunidad médica y deportiva de las nuevas posibilidades que barajarían los atletas con el objetivo de mejora de su rendimiento. De hecho, ya en el año 2008, en los Juegos Olímpicos de Pekín, se llevaron a cabo controles para detectar estas novedosas formas de doping, así como diversos estudios y campañas para su prevención, y se esperaba que las Olimpiadas de Londres 2012 fueran las primeras en las que participaran atletas genéticamente modificados⁵⁵.

En la AMA y en el COI existe una preocupación real en lo que respecta al empleo de la alteración de genes en el mundo de la competición, pues hasta el momento no hay manera efectiva de detectar esta forma de dopaje por los métodos convencionales de control: las proteínas codificadas por estos genes a priori no son diferentes de las producidas endógenamente por el organismo, y aunque los niveles elevados circulantes de alguna proteína pudieran ser indicativos de dopaje génico, sólo la biopsia del órgano en el que se inyectó el gen (como el músculo) podría considerarse una prueba contundente para su detección²². A pesar de la dificultad técnica que entrañaría el control de esta forma de doping, se están llevando a cabo numerosos proyectos de investigación especialmente dirigidos a la identificación de firmas moleculares del dopaje mediante la transferencia de genes o la administración de proteínas recombinantes a nivel del genoma y del proteoma, y se están obteniendo resultados alentadores que apoyan el enfoque de biomarcadores. Como se resume en la Declaración del reciente Simposio de Estocolmo sobre el dopaje genético, el "progreso científico" logrado hasta ahora "sugiere que es probable que surjan nuevos métodos de detección que ayudarán a mantener el deporte libre de métodos de dopaje genético"³³.

Un análisis exhaustivo de la historia reciente del dopaje en los deportes de élite revela que los atletas parecen tener una preferencia por los procedimientos de dopaje que son oportunos y no detectables. Tales procedimientos pueden implicar fármacos y métodos con efectos secundarios más o menos desconocidos, como el esteroide de diseño THG (tetrahidrogestrinona) o el uso de portadores de oxígeno artificiales. Además, la evidencia de casos de dopaje tales como los escándalos de Lance Armstrong, de Ben Johnson y el llamado "caso BALCO"⁵⁷ (en el que fueron sancionados varios atletas que consumieron esteroides diseñados por el laboratorio norteamericano BALCO), demuestra que los atletas están dispuestos a tomar todo tipo de combinaciones de drogas y métodos en la búsqueda para mejorar el rendimiento con un riesgo mínimo de detección⁵⁸. En este sentido, el conocido como "dilema de Goldman" supone que aproximadamente la mitad de los deportistas de élite aceptarían la muerte en cinco años a cambio de un procedimiento de doping que les garantizara la victoria. Más recientemente, un grupo de trabajo australiano encuestó a 212 atletas de pista y de campo sobre el dilema de Goldman e informaron que únicamente el 1% de los atletas estaría dispuesto a morir después de

cinco años, de acuerdo con la pregunta original del dilema, y que entre el 5,5 y el 6,8% aceptarían la muerte a los cinco años si el método no estuviese penalizado⁵⁹.

No obstante, sigue siendo imposible determinar en qué momento el dopaje genético podría convertirse en un método de elección para los atletas. Es probable que ello dependa de la percepción de riesgo-beneficio del deportista y su entorno y que los riesgos potenciales para la salud pudieran aceptarse dentro de ciertos límites. En la actualidad, parece que los procedimientos terapéuticos con genes o células madre clínicamente aprobados no son todavía una opción atractiva para fines de dopaje en atletas de élite. Este hecho se debe principalmente a que la evaluación de los beneficios y de los riesgos de las técnicas refleja que los efectos secundarios posibles superan el potencial de mejora del rendimiento. En este aspecto, los peligros de incluso las formas más seguras de terapia génica regulada pueden conllevar un riesgo significativo de daño para los atletas. Un ejemplo pertinente de los peligros de la mejora genética son los resultados de ensayos clínicos llevados a cabo a finales de los 90 y a principios del siglo XX, dirigidos a tratar la inmunodeficiencia combinada grave ligada a X (SCID X1) en niños que carecían de donantes HLA compatibles⁶⁰: de dos a 14 años después de la finalización del estudio, seis niños contrajeron leucemia linfoblástica aguda de células T y, en consecuencia, uno de ellos murió. En definitiva, al no ser considerada una práctica relativamente segura, los riesgos a asumir resultan inaceptables. Es importante considerar que la mayor parte de la tecnología de transferencia de genes se ha desarrollado para tratar a pacientes con enfermedades mortales que han agotado todas las opciones terapéuticas, de forma que estos enfoques son principalmente específicos de la enfermedad y no están diseñados para evocar un efecto de mejora del rendimiento en atletas sanos, e incluso podrían afectar de manera negativa al rendimiento deportivo¹². De la misma forma, no es posible evaluar todos los daños potenciales derivados de la práctica de manipulación de genes, pues los enfermos que se benefician de estas técnicas a menudo mueren como consecuencia de su enfermedad y no por el tratamiento en sí.

Por otro lado, se debe tener en consideración que los estudios sobre los genes candidatos para lograr un aumento de las habilidades atléticas han sido llevados a cabo, en su mayoría, en ratones, por lo que, teniendo en cuenta que la esperanza de vida de estos animales no suele superar los tres años, estos modelos no permiten la observación de efectos perjudiciales a largo plazo. Además, cabría la posibilidad de que los hallazgos detectados no pudieran ser extrapolables a humanos.

Aunque la idea de manipulación genética pueda parecer lejana, es importante que la AMA adopte un comportamiento proactivo en lugar de uno reactivo y que sea capaz de prevenir el empleo de nuevas formas de doping:

- Es conveniente asegurar que la Lista de Prohibiciones conduzca a la claridad científica. Esto implica volver a redactar la definición de dopaje genético para determinar con precisión qué prácticas deberían ser penalizadas y cuáles, a pesar de llevar implícita una modificación genética, quedarían exentas de castigo. También debería realizar una distinción entre dopaje genético sobre células somáticas y sobre células germinales, pues mientras que el primero está regulado en varios países, el segundo está prohibido de manera universal, y ambos dan lugar a cuestiones éticas y científicas diferentes⁴⁴.

- Una buena propuesta es centrar el foco en suministradores de tecnología genética. Centrarse en los traficantes de estas sustancias parece ser un curso de acción más eficaz, ya que son los proveedores los que tienen más probabilidades de verse disuadidos por fuertes sanciones penales. Debemos recordar que un número significativo de atletas están, literalmente, dispuestos a 'morir para ganar', por lo que el efecto disuasorio de la criminalización tal vez no sea tan fuerte para los deportistas⁶¹.
- Seguir desarrollando el Programa de Pasaporte Biológico es una medida esencial, puesto que las limitaciones que presenta actualmente dicha estrategia de detección permiten a los deportistas evadir buena parte de los controles anti-doping. Se necesitaría una financiación mucho mayor aquí para garantizar que los resultados de las pruebas fueran lo más precisos posible. Junto con esto, la AMA también debería financiar estudios encaminados a elaborar nuevas pruebas de identificación de manipulación genética aplicables en un contexto deportivo.
- En el hipotético caso de que se permitiera la práctica del dopaje génico (en su totalidad o en determinadas circunstancias), los médicos acreditados por la AMA deberían regular la modificación genética hasta un nivel seguro médicamente definido. Esta propuesta probablemente evitaría que los atletas busquen laboratorios subterráneos peligrosos. Esto no sólo transformaría drásticamente el papel de la AMA, sino que también significaría que el deporte probablemente necesitaría ser reestructurado para acomodar a estos atletas. Por lo tanto, se sugiere que los competidores podrían segregarse en diferentes clases biológicas, por lo que la victoria estaría dictada más por el esfuerzo y la dedicación que por el talento natural. Sin embargo, si bien esto podría conducir a un campo de juego más justo, la AMA debería reunir a filósofos del deporte, así como a médicos, biólogos e ingenieros expertos en el ámbito de la genética, para intentar resolver todos los dilemas éticos que podrían surgir⁴⁴.
- Sería fundamental proporcionar a los deportistas una educación anti-doping, ya desde los inicios de sus carreras, basada en las propiedades de cada una de las sustancias que se pueden emplear, en la utilidad que pueden tener en el ámbito deportivo y en los riesgos para la salud que acarrea hacer uso de estas drogas. En este sentido, la AMA desarrolló durante el 2015 un sistema educativo de aprendizaje en línea, "Programa de aprendizaje del atleta sobre salud y antidopaje" (ALPHA)⁶² disponible en Internet para el personal de apoyo de los atletas (ASP), incluidos los atletas y entrenadores. El contenido educativo principal de ALPHA se clasifica en lo siguiente: 1. El proceso de control de dopaje; 2. Paradero de los deportistas; 3. Exenciones de uso terapéutico (AUT); 4. Gestión de resultados; 5. Razones médicas para no drogarse; 6. Razones éticas para no drogarse; 7. Ayuda práctica para mantenerse limpio; 8. Cómo lidiar con la presión. No obstante, la

mayoría de las investigaciones revela que los atletas tienden a tener escasas nociones sobre educación anti-doping, por lo que es necesario una mejora de ALPHA, así como el desarrollo de otras herramientas que estén al alcance de todos los deportistas, tanto nacionales como internacionales.

- Hasta la fecha, la mayoría de las estrategias implementadas para luchar contra el dopaje no han tenido en cuenta las particularidades de cada disciplina deportiva: aunque las herramientas antidopaje actuales son universales y se aplican por igual a todos los atletas, aquellos que desean drogarse suelen adoptar estrategias que dependen del tipo de deporte. De esta manera, dentro de los deportes individuales, los atletas de resistencia elegirían diferentes sustancias y métodos para mejorar de manera ilícita su rendimiento que los atletas que dependen principalmente de la fuerza y la potencia. Es probable que la situación en los deportes de equipo sea diferente, ya que los resultados dependen principalmente del rendimiento colectivo⁶. Por ello, determinar la prevalencia de doping en varios deportes y analizar los objetivos de mejora del rendimiento que pueden presentar los competidores fraudulentos en cada modalidad deportiva, puede ayudar en la gestión e implementación de planes para las pruebas de control del dopaje⁵.

La introducción clínica de la terapia génica requirió de un plazo de aproximadamente 40 años, y ahora pueden pasar otros 20 años antes de que la tecnología de alteración de genes sea una opción real y segura para el dopaje en el deporte¹². Aun así, existen rumores de que el dopaje genético ya está ocurriendo: se informó que un laboratorio de genética chino ofreció manipulaciones basadas en genes antes de los Juegos Olímpicos de 2008 en Pekín⁴⁴. En este sentido, es una realidad que el deporte representa una de las áreas tempranas y más obvias en la que es probable que se realicen intentos serios de mejora genética⁶¹. La AMA se hizo eco de este punto en su Declaración de San Petersburgo, cuando se llegó a la conclusión de que “el deporte será una de las áreas en las que es probable que surja por primera vez la mejora basada en los genes”. La razón de esto es simple: los atletas están llegando a los límites de las capacidades humanas, pero existe un deseo real por parte de los espectadores y de los propios deportistas de presenciar y alcanzar, respectivamente, habilidades sobrehumanas y nuevos récords⁴⁴.

6. CONCLUSIONES

Primera: en base a los espectaculares avances que la Genética ha experimentado en los últimos años, hallando vías de señalización responsables de determinados procesos patológicos, dianas terapéuticas, métodos de diagnóstico temprano de enfermedades hereditarias, previendo la probabilidad de padecimiento de patologías por parte de la descendencia de un individuo afecto, la respuesta a fármacos en función del genoma... parece fácil pensar que tales progresos puedan ser aplicables, en un futuro no muy lejano, en otras áreas ajenas al diagnóstico y tratamiento de enfermedades, como son la economía, las ciencias sociales y jurídicas y el deporte. En este aspecto, entre los representantes de las principales federaciones y organizaciones deportivas existe una inquietud en lo que respecta al empleo de la manipulación del genoma en la esfera

deportiva, pues se sospecha que ya han tenido lugar casos de dopaje con estas técnicas, a pesar de que no se tiene la certeza de que sean métodos inocuos y de intuirse múltiples efectos adversos que pueden ser capaces de desencadenar.

Segunda: más allá de violar las reglas de la competición, la preocupación primordial reside en el hecho de que no se dispone de información acerca del daño que el doping genético pueda ocasionar a los atletas, y de la determinación por parte de muchos de ellos a ganar de cualquier manera, aunque ello supusiera comprometer la salud propia.

Tercera: ante esta amenaza que se cierne sobre el mundo del deporte, es fundamental educar a los deportistas, dotarlos de unos conocimientos mínimos sobre el peligro para su integridad física y psíquica que puede conllevar el dopaje.

Cuarta y última conclusión: con lo anteriormente expuesto, y confiando en que los métodos de detección de sustancias que se están desarrollando en la actualidad puedan ser implementados en los próximos años, quizá se logre controlar, e incluso erradicar, ya no sólo el doping genético, sino cualquier intento de mejora ilícita del rendimiento deportivo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Soucacos PN. Doping in ancient and modern Olympic Games. *Orthopedics*. 2004;27(12):1226, 1231

2. Hackney A. Doping, performance-enhancing drugs, and hormones in sport [Internet]. Waltham, Massachusetts: Elsevier; 2018. Chapter 1, Overview-Doping in sport; [consultado el 11 Oct. 2020]; [p. 1-12]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com.ezbusc.usc.gal/book/9780128134429/doping-performance-enhancing-drugs-and-hormones-in-sport>

3. Agencia Mundial Antidopaje [Internet]. Montreal: WADA; 2021. Código Mundial Antidopaje 2021; [consultado el 11 Oct. 2020]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/codigo_2021_espanol_final_002.pdf

4. De Hon O, Kuipers H, van Bottenburg M. Prevalence of doping use in elite sports: a review of numbers and methods. *Sports Med*. 2015 Jan;45(1):57-69.

5. Aguilar-Navarro M, Muñoz-Guerra J, Del Mar Plara M, Del Coso J. Analysis of doping control test results in individual and team sports from 2003 to 2015. *J Sport Health Sci*. 2020 Mar;9(2):160-169.

6. Dvorak J, Saugy M, Pitsiladis YP. Challenges and threats to implementing the fight against doping in sport. *Br J Sports Med*. 2014 May;48(10):807-9

7. Agencia Mundial Antidopaje [Internet]. 2018 anti-doping testing figures; [consultado el 12 Oct. 2020]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2018_testing_figures_report.pdf
8. Baoutina A, Alexander IE, Rasko JE, Emslie KR. Potential use of gene transfer in athletic performance enhancement. *Mol Ther*. 2007 Oct;15(10):1751-66
9. Agencia Mundial Antidopaje [Internet]. Lo que está prohibido; [consultado el 12 Oct. 2020]. Disponible en: <https://www.wada-ama.org/es/content/lo-que-esta-prohibido/prohibidos-siempre/dopaje-gentico-y-de-clulas>
10. Schneider AJ, Friedmann T. Gene doping in sports: the science and ethics of genetically modified athletes. *Adv Genet*. 2006; 51:1-110.
11. Reynolds G: Outlaw DNA. *The New York Times*. 2007 Jun; [consultado el 15 Oct. 2020]. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2007/06/03/sports/playmagazine/0603play-hot.html>
12. Azzazy HM, Mansour MM. Rogue athletes and recombinant DNA technology: challenges for doping control. *Analyst*. 2007 Oct; 132(10): 951-7.
13. Fillat Fonts, C.; Aran Perramon, J.M.^a. Farreras-Rozman. *Medicina Interna* [Internet]. 19^a ed. Elsevier España; 2020. Capítulo 158, Tratamiento de enfermedades genéticas y modelos de enfermedad; [consultado el 15 Oct. 2020]; [p. 1225-1233]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-com.ezbusc.usc.gal/student/content/book/3-s2.0-B9788491135456001587>
14. Neuberger EW, Jurkiewicz M, Moser DA, Simon P. Detection of EPO gene doping in blood. *Drug Test Anal*. 2012 Nov;4(11):859-69.
15. Kanasty R, Dorkin JR, Vegas A, Anderson D. Delivery materials for siRNA therapeutics. *Nat Mater* 2013; 12:967– 977.
16. Querbes W, Bogorad RL, Moslehi J, Wong J, Chan AY, Bulgakova E, Kuchimanchi S, Akinc A, Fitzgerald K, Koteliansky V, Williams GW: Treatment of erythropoietin deficiency in mice with systemically administered siRNA. *Blood* 2012; 120: 1916–1922
17. Urnov F: The domestication of Cas9. *Nature* 2016; 529: 468–469.
18. Bosley KS, Botchan M, Bredenoord AL, Carroll D, Charo RA, Charpentier E, Cohen R, Corn J, Doudna J, Feng GP, Greely HT, Isasi R, Ji WZ, Kim JS, Knoppers B, Lanphier E, Li JS, Lovell-Badge R, Martin GS, Moreno J, et al: CRISPR germline engineering – the community speaks. *Nat Biotechnol* 2015; 33: 478– 486.
19. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, Corn JE, Daley GQ, Doudna JA, Fenner M, Greely HT, Jinek M, Martin GS, Penhoet E, Puck J,

Sternberg SH, Weissman JS, Yamamoto KR: A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 2015; 348: 36–38.

20. Brzeziańska E, Domańska D, Jegier A. Gene doping in sport - perspectives and risks. *Biol Sport*. 2014 Dec;31(4):251-9.

21. Córdova A, Fernández-Lázaro D, Black L, Caballero A. Manipulación genética en el rendimiento deportivo. Genes con efecto sobre el comportamiento muscular. *Rev Andal Med Deporte*. 2020; 13(1): 35-39.

22. Sandoval Rodríguez AS, Béjar Mejía OG, Salazar Montes A, García Bañuelos JJ. *Biología Molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud* [Internet]. 2ª ed. McGraw-Hill; 2016. Capítulo 36, Dopaje génico; [consultado el 22 Oct. 2020]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezbusc.usc.gal/content.aspx?bookid=1803§ionid=124157634#1127412124>

23. USADA [Internet]. What Should Tested Athletes Know About GW1516? [consultado el 29 Dec. 2020]. Disponible en: <https://www.usada.org/spirit-of-sport/education/what-should-athletes-know-gw1516/>

24. Arce VM, Carneiro I, Fernández-Nocelo S, Devesa J. La miostatina: un regulador autocrino/paracrino del desarrollo muscular. *Endocrinología y Nutrición* 2005; 52(7): 350-357

25. Clop A, Marcq F, Takeda H, Pirottin D, Tordoir X, Bibé B, Bouix J, Caiment F, Elsen JM, Eychenne F, Larzul C, Laville E, Meish F, Milenkovic D, Tobin J, Charlier C, Georges M. A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nat Genet*. 2006 Jul; 38(7): 813-8.

26. Al-Zaidy SA, Sahenk Z, Rodino-Klapac LR, Kaspar B, Mendell JR. Follistatin Gene Therapy Improves Ambulation in Becker Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2015 Sep 2; 2(3): 185-192.

27. Xu XY, Du Y, Liu X, Ren Y, Dong Y, Xu HY, Shi JS, Jiang D, Xu X, Li L, Xu ZH, Geng Y. Targeting Follistatin like 1 ameliorates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride through TGF- β 1-miR29a in mice. *Cell Commun Signal*. 2020 Sep 15; 18(1): 151.

28. Choi K, Jang HY, Ahn JM, Hwang SH, Chung JW, Choi YS, Kim JW, Jang ES, Choi GH, Jeong SH. The association of the serum levels of myostatin, follistatin, and interleukin-6 with sarcopenia, and their impacts on survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Oct;26(4):492-505.

29. Tz-Chuen Ju, Hui-Mei Chen, Jiun-Tsai Lin, Ching-Pang Chang, Wei-Cheng Chang, Jheng-Jie Kang, Cheng-Pu Sun, Mi-Hua Tao, Pang-Hsien Tu, Chen Chang, Dennis W. Dickson, Yijuang Chern; Nuclear translocation of AMPK- α 1 potentiates striatal neurodegeneration in Huntington's disease. *J Cell Biol*. 25 Jul 2011; 194 (2): 209–227.

30. Hakimi P, Yang J, Casadesus G, Massillon D, Tolentino-Silva F, Nye CK, Cabrera ME, Hagen DR, Utter CB, Baghdy Y, Johnson DH, Wilson DL, Kirwan JP, Kalhan SC, Hanson RW. Overexpression of the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in skeletal muscle repatterns energy metabolism in the mouse. *J Biol Chem*. 2007 Nov 9; 282(45): 32844-55.
31. Andrade-Mayorga O, Lavados-Romo P, Valdebenito C, Herrera CL, Carrasco C, Salazar LA. ACTN3 R577X Gene Polymorphism in Chilean College Athletes. *Int. J. Morphol*. 2019 Dec; 37(4): 1493-1497.
32. Pimenta EM, Coelho DB, Cruz IR, Morandi RF, Veneroso CE, de Azambuja Pussieldi G, Carvalho MR, Silami-Garcia E, De Paz Fernández JA. The ACTN3 genotype in soccer players in response to acute eccentric training. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Apr; 112(4): 1495-503.
33. Baoutina A, Alexander IE, Rasko JE, Emslie KR. Developing strategies for detection of gene doping. *J Gene Med*. 2008 Jan; 10(1): 3-20
34. Lasne F, Martin L, de Ceaurriz J, Larcher T, Moullier P, Chenuaud P. "Genetic Doping" with erythropoietin cDNA in primate muscle is detectable. *Mol Ther*. 2004 Sep; 10(3): 409-10.
35. Goldspink G. Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation. *Physiology (Bethesda)*. 2005 Aug; 20: 232-8.
36. Sugasawa T, Aoki K, Watanabe K, Yanazawa K, Natsume T, Takemasa T, Yamaguchi K, Takeuchi Y, Aita Y, Yahagi N, Yoshida Y, Tokinoya K, Sekine N, Takeuchi K, Ueda H, Kawakami Y, Shimizu S, Takekoshi K. Detection of Transgenes in Gene Delivery Model Mice by Adenoviral Vector Using ddPCR. *Genes (Basel)*. 2019 Jun 8; 10(6): 436.
37. Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A. Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Annu Rev Med*. 2005; 56: 585-602.
38. Ni S, Bernt K, Gaggar A, Li ZY, Kiem HP, Lieber A. Evaluation of biodistribution and safety of adenovirus vectors containing group B fibers after intravenous injection into baboons. *Hum Gene Ther*. 2005 Jun;16(6):664-77.
39. Chaudhuri JD. Genes arrayed out for you: the amazing world of microarrays. *Med Sci Monit*. 2005; 11: RA52–RA62.
40. Robinson N, Saugy M, Vernec A, Pierre-Edouard S. The athlete biological passport: an effective tool in the fight against doping. *Clin Chem*. 2011 Jun; 57(6):830-2.
41. Giraud S, Sottas PE, Robinson N, Saugy M. Blood transfusion in sports. *Handb Exp Pharmacol*. 2010; (195): 295-304.

42. Segura J, Pascual J, Nikolovski Z, Andreu D, de la Torre BG, Fillat C, Martínez-Miralles E, Llop J, Gispert JD. IMAGENE: Non-invasive molecular imaging of gene expression useful for doping control: extension study in animals after erythropoietin gene transfer [Internet]; [consultado el 4 Dec. 2020]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/segura_imagene_2006_0.pdf
43. Dierickx K, Deckx S, Hens K. The Ethics of Gene Doping: A Survey of Elite Athletes and Academic Professionals. *J Clin Res Bioeth.* 2012; 3: 136.
44. Brown J. Genetic doping: WADA we do about the future of 'cheating' in sport? *Int Sports Law J.* 2019; 19: 258-280.
45. Schneider AJ, Rupert JL. Constructing Winners: The Science and Ethics of Genetically Manipulating Athletes. *Journal of the Philosophy of Sport.* 2009; 36(2): 182-206.
46. Tamburrini C. ¿Qué tiene de malo el dopaje? *Dilemata* [Internet]. 2011; [consultado el 26 Dec 2020]; (5): 45-71. Disponible en: <https://www.dilemata.net/revista/index.php/dilemata/article/view/74/76>
47. Attia J, Ioannidis JP, Thakkestian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, Thompson J, Infante-Rivard C, Guyatt G. How to use an article about genetic association: A: Background concepts. *JAMA.* 2009 Jan 7; 301(1): 74-81.
48. Atia J, Ioannidis JP, Thakkestian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, Thompson J, Infante-Rivard C, Guyatt G. How to Use an Article About Genetic AssociationB: Are the Results of the Study Valid? *JAMA.* 2009 Jan 14; 301(2): 191-197.
49. Miah A. Genetics & sport: bioethical concerns. *Recent Pat DNA Gene Seq.* 2012 Dec; 6(3): 197-202.
50. Tamburrini C. WADA's anti-doping policy and athletes' right to privacy. *Fair Play: Journal of Philosophy, Ethics and Sports Law.* 2013; 1(2): 84-96.
51. Agencia Mundial Antidopaje [Internet]. Montreal: AMA; 20 Feb. 2014. Protección de la privacidad y la información personal. Enero 2015; [consultado el 28 Dec. 2020]. Disponible en: <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-2015-ispppi-final-esp.pdf>
52. United States Government Accountability Office [Internet]. Washington DC: GAO; 29 Feb. 2012. K-12 education: school-based physical education and sports programs. GAO Report 12-350; [consultado el 28 Dec. 2020]. Disponible en: <https://www.gao.gov/assets/590/588944.pdf>
53. Vieira Bomtempo, T. El dopaje genético y eugenesia: Diálogos más allá del deporte. *Revista Latinoamericana de Bioética.* 2016; 16 (2): 82-101.

54. De Andrade T. Reseña de "O futuro da natureza humana: a caminho de uma eugenia liberal?" de Jürgen Habermas. *Ambiente & Sociedade*. 2005; 8 (1). Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=317/31780112>

55. Agencia Mundial Antidopaje [Internet]. Play True Magazine-Gene doping; 1 Jan. 2005; [consultado el 12 Dec. 2020]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/PlayTrue_2005_1_Gene_Doping_EN.pdf

56. Pérez Triviño JL. El deporte en una sociedad transhumanista y la necesidad de un fair play tecnológico. *Materiales para la historia del deporte* [Internet]. 2019; [consultado el 30 Dec. 2020]; n° 19: 117-129.

57. Baron DA, Martin DM, Abol Magd S. Doping in sports and its spread to at-risk populations: an international review. *World Psychiatry*. 2007 Jun; 6 (2): 118-23.

58. Hackney A. Doping, performance-enhancing drugs, and hormones in sport [Internet]. Waltham, Massachusetts: Elsevier; 2018. Chapter 11, The future of performance enhancement in sport; [consultado el 22 Nov. 2020]; [p. 129-140]. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.ezbusc.usc.gal/book/9780128134429/doping-performance-enhancing-drugs-and-hormones-in-sport>

59. Connor J, Woolf J, Mazanov J. Would they dope? Revisiting the Goldman dilemma. *Br J Sports Med*. 2013; 47: 697–700.

60. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. *J Exp Med*. 2020 Jan 6; 217 (2).

61. Schneider AJ, Friedmann T. Gene doping in sports: the science and ethics of genetically modified athletes. *Adv Genet*. 2006; 51: 1-110.

62. Anti-Doping Education and Learning platform [Internet]. [consultado el 24 Jan. 2021]. Disponible en: <https://adel.wada-ama.org/learn>