

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

### Dopaje: Esteroides, proteínas y genes

Ana Saborido

Dpto. Bioquímica y Biología Molecular I de la Universidad Complutense de Madrid



#### Biografía

*Nacida en Burgos en 1959. Licenciada en Ciencias Químicas (especialidad Bioquímica) por la Universidad Complutense de Madrid (UCM) en 1981, doctorándose cuatro años después por la misma Universidad. Continuó su formación en el Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular I de la UCM, realizando estancias en el Dpto. de Ciencias Neurológicas de la Universidad de Newcastle upon Tyne (Inglaterra) y en los Dptos. de Fisiología Clínica en el Huddinge Hospital y en el Karolinska Hospital, Instituto Karolinska de Estocolmo (Suecia). Actualmente es Profesora Titular de Bioquímica y Biología Molecular de la UCM. Su trabajo de investigación se centra en dos líneas correlacionadas: el estudio de los efectos y mecanismos de acción de los esteroides anabólico-androgénicos y la implicación en el ejercicio físico de las especies reactivas del oxígeno (ROS) producidas por las mitocondrias del músculo estriado.*

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)



#### Resumen

**La Agencia Mundial Antidopaje (AMA) coordina la lucha contra los métodos artificiales para aumentar el rendimiento deportivo. Los esteroides anabólico-androgénicos son la clase de agentes dopantes detectados con mayor frecuencia. En la actualidad, los atletas emplean proteínas recombinantes humanas, mientras que el dopaje génico supone la última amenaza al espíritu del juego limpio en el deporte**

#### Summary

**The fight against artificial strategies to enhance athletic performance is coordinated by the World Anti-doping Agency (WADA). Anabolic-androgenic steroids are the most frequently detected class of doping agents. Currently, recombinant human proteins are abuse by athletes, whereas gene doping is the newest threat to the spirit of fair play in sports**

El hombre recurre a múltiples recursos para mejorar su rendimiento, tanto físico como psicológico. En el deporte la historia del dopaje se remonta a los Juegos Olímpicos de la Grecia clásica, donde algunos atletas utilizaban extractos de plantas, hongos o animales antes de la competición. En los tiempos modernos, paralelamente al auge imparable del deporte profesional donde la única meta es ganar, surgen sustancias y métodos cada vez más sofisticados para mejorar artificialmente el rendimiento deportivo [1]. El dopaje pone en peligro la salud del atleta y atenta

contra los valores y la ética del deporte.

La Agencia Mundial Antidopaje (AMA en español, WADA o *World Anti-Doping Agency*, en inglés [2]), es la organización internacional independiente dedicada a promover y coordinar la lucha contra el dopaje en el deporte. Su Código Mundial Antidopaje armoniza las políticas antidopaje en todos los deportes y países. Cada año publica la Lista de Sustancias Prohibidas donde se establecen las sustancias y métodos considerados dopaje. Los conocimientos científicos son fundamentales en la búsqueda de nuevas estrategias que permitan al atleta ir un poco más allá, así como para desarrollar procedimientos fiables que posibiliten la detección de dichas estrategias. Vamos a centrarnos en tres ejemplos de plena actualidad.

- Esteroides

Hace décadas que se conoce la capacidad de incrementar la masa y la fuerza muscular de la testosterona y otros esteroides anabólico-androgénicos (AAS) [3]. Los atletas no lo ignoran, y recurren a la administración externa de esteroides tanto naturales o endógenos, como sintéticos o exógenos. Otra posibilidad es el dopaje denominado indirecto en el que se busca aumentar la producción endógena de testosterona, por ejemplo, empleando bloqueantes de estrógenos, precursores de andrógenos o gonadotropinas.

Los AAS son las sustancias detectadas con mayor frecuencia en los controles antidopaje, con la testosterona claramente en cabeza y los esteroides sintéticos en segunda posición (respectivamente, 46% y 13% del total de positivos en el año 2009; ver Estadísticas de Laboratorio en [1]). Además, el abuso de estos compuestos parece haberse extendido entre jóvenes y deportistas aficionados. Los efectos secundarios pueden ser graves: cardiovasculares, endocrinos, hepáticos, psicológicos,....

La detección de AAS exógenos se lleva a cabo en orina identificando el compuesto original y/o sus metabolitos mediante espectrometría de masas. La situación es bastante más compleja en el caso de los esteroides endógenos: se recurre a la cuantificación de ciertos esteroides y su comparación frente a valores de referencia previamente establecidos o bien frente a valores previos del propio atleta (seguimiento longitudinal con el Pasaporte Biológico del Atleta).

- Proteínas

La formación, mantenimiento y regeneración del músculo esquelético son procesos controlados por señales químicas de naturaleza peptídica [4]. Por ello y buscando sus efectos anabolizantes y lipolíticos, los atletas utilizan proteínas tales como el IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) o la hormona del crecimiento (GH), producidas mediante la tecnología del DNA recombinante para su empleo con fines terapéuticos. En deportes de resistencia, donde la cantidad de oxígeno que llega al músculo es determinante, la proteína estrella es la eritropoyetina (EPO), una glicoproteína que acelera la producción de eritrocitos por la médula ósea, de la cual existen en el mercado varias formas recombinantes desarrolladas para

tratar la anemia. Dentro del dopaje sanguíneo se incluyen también las transfusiones de sangre o de productos derivados de los eritrocitos, el empleo de agentes estimuladores de la producción de células sanguíneas, de moduladores de la hemoglobina y de activadores del gen de la EPO [5].

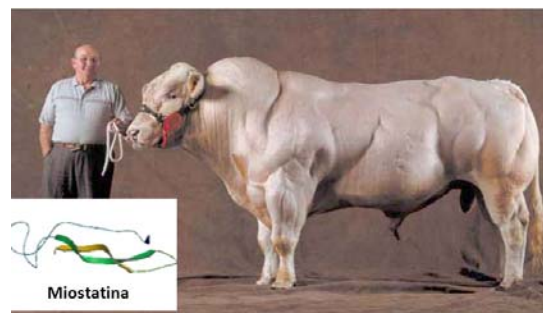
Por otro lado, la manipulación de las muestras de orina empleadas en los controles antidopaje se ha convertido en un serio problema. El uso de proteasas como agentes enmascarantes impide la detección de la eritropoyetina y otras hormonas peptídicas. Según se publica, las proteasas pueden llegar a la muestra de orina desde las manos o incluso desde la uretra del atleta, donde se incorporarían inmediatamente antes de la toma de muestra para el control.

- Genes

Los resultados espectaculares conseguidos con la manipulación de genes en ratones, junto con los continuos avances en el campo de la terapia génica humana llevan a prever la aparición de manipulación génica en el deporte [6]. Este dopaje supone la introducción en las células de los atletas de genes asociados con un mayor rendimiento deportivo. El dopaje génico apareció por primera vez en la Lista de Sustancias Prohibidas de AMA/WADA en 2004; su detección es todo un reto, y todavía no se ha confirmado ningún caso.

¿Qué genes son posibles candidatos para el dopaje génico? Actualmente el foco se centra en la inducción de hipertrofia muscular por sobreexpresión de IGF-1 o por bloqueo de la acción de la miostatina (proteína cuya función fisiológica es limitar el crecimiento del músculo, Figura 1), en el aumento de la transferencia de oxígeno mediante la inducción de la síntesis endógena de EPO, o en la modificación del fenotipo muscular

por sobreexpresión de PPAR  $\delta$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\delta$* , factor de transcripción implicado en el metabolismo energético) y moléculas asociadas [7]. No hay que olvidar que las investigaciones clínicas están todavía en fase de desarrollo y que se desconocen las consecuencias a largo plazo en seres humanos.



**Figura- Toro azul belga, ejemplo de crecimiento muscular descontrolado causado por una mutación natural que bloquea la miostatina [6]. Se muestra también la estructura de esta proteína.**

## Referencias

1. Deporte y dopaje Fundación Miguel Indurain, <http://deportelimpio.fundacionmiguelindurain.com/>
2. Agencia Mundial Antidopaje (AMA/WADA), <http://www.wada-ama.org/>.
3. National Institute on Drug Abuse (NIDA): *Anabolic Steroid Abuse*, <http://www.steroidabuse.org/>.
4. Velloso C.P. (2008) "Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-1". Br. J. Pharmacol. 154: 557-568.
5. Cooper C.E. (2008) "The biochemistry of drugs and doping methods used to enhance aerobic sport performance". Essays Biochem. 44: 63-83.
6. Sweeney H.L. (2004) "Dopaje génico". Investigación y Ciencia 336:18-25.
7. Wells D.J. (2008) "Gene doping: the hype and the reality". Br. J. Pharmacol. 154: 623-631.