



Revisión



## Manipulación genética en el rendimiento deportivo. Genes con efecto sobre el comportamiento muscular

A. Córdova<sup>a</sup>, D. Fernández-Lázaro<sup>a</sup>, L. Black<sup>a</sup>, A. Caballero<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Dpto. Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Campus Universitario de Soria. Universidad de Valladolid. Soria. España.

<sup>b</sup> Dpto. Biología Celular, Histología y Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud. Campus Universitario de Soria. Universidad de Valladolid. Soria. España.

<sup>c</sup> Dpto. de Anatomía Humana. Facultad de Ciencias de la Salud. Campus Universitario de Soria. Universidad de Valladolid. Soria. España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO: Recibido el 10 de diciembre de 2017, aceptado el 19 de septiembre de 2018, online el 11 de diciembre de 2018

### RESUMEN

La biomedicina en su rama de genética, ha experimentado grandes progresos científicos y técnicos en los últimos años, especialmente a partir del descubrimiento del genoma humano. Los avances originados han sobrepasado el ámbito de la patología para continuar los estudios en materia de salud, donde se incluyen las investigaciones de actividad física y deporte. Los atletas cuyo objetivo es conseguir el máximo rendimiento, pueden valerse de esta herramienta ilegal de células genéticamente modificadas. El abuso de conocimientos y técnicas adquiridos en el área de la terapia génica es una forma de dopaje, y está prohibido. Hasta el momento no hay pruebas de que ese dopaje genético se haya practicado aunque es probable su uso en un breve periodo de tiempo.

En el presente trabajo de revisión se abordan los aspectos relacionados con la manipulación genética en el rendimiento deportivo y especialmente los genes que tienen un efecto directo sobre el comportamiento muscular. Pretendemos dar a conocer la realidad actual, además de identificar y analizar las proteínas más relevantes basadas en el dopaje genético.

**Palabras Clave:** Genes, rendimiento, músculo, deporte.

### Genetic manipulation in sports performance. Genes with effect on muscle behavior

#### ABSTRACT

Biomedicine in its genetics branch has experienced great scientific and technical progress in recent years, especially since the discovery of the human genome. The advances added have surpassed the scope of the pathology to continue the studies in the field of health, which includes the investigations of physical activity and sport. Athletes, whose goal is to achieve maximum performance, can use this banned tool of genetically modified cells. Abuse of knowledge and techniques acquired in the field of gene therapy is a form of doping, and is prohibited. So far there is no evidence that this genetic doping has been practiced although it is likely to be used in a short period of time.

In the present revision are analyzed the aspects related to the genetic manipulation in the sport performance and especially the genes that have a direct effect on the muscular behavior. We like to done more information about the current reality, and identify and analyze the most relevant proteins based on genetic doping.

**Keywords:** Gene, performance, muscle, sport.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [diego.fernandez.lazaro@uva.es](mailto:diego.fernandez.lazaro@uva.es) (D. Fernández-Lázaro).

<https://doi.org/10.33155/j.ramd.2018.09.001>

Consejería de Educación y Deporte de la Junta de Andalucía. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Manipulação genética no desempenho esportivo. Genes com efeito no comportamento muscular.

### RESUMO

A biomedicina, em seu ramo da genética, experimentou grande progresso científico e técnico nos últimos anos, especialmente a partir da descoberta do genoma humano. Os avanços realizados foram além do escopo da patologia para continuar os estudos em saúde, o que inclui pesquisas sobre atividade física e esporte. Atletas cujo objetivo é atingir o máximo desempenho, podem usar esta ferramenta ilegal de células geneticamente modificadas. O abuso de conhecimentos e técnicas adquiridos na área da terapia gênica é uma forma de doping e é proibido. Até o momento não há evidências de que esse doping genético tenha sido praticado, embora seja provável que seu uso ocorra em um curto período de tempo. No presente trabalho de revisão são abordados os aspectos relacionados à manipulação genética no desempenho esportivo e, principalmente, os genes que têm efeito direto sobre o comportamento muscular. Pretendemos apresentar a realidade atual, além de identificar e analisar as proteínas mais relevantes baseadas no doping genético.

*Palavras-chave:* Genes, performance, músculo, esporte.

### Introducción

El entrenamiento como los aspectos nutricionales son factores que afectan al desarrollo y adaptación genética<sup>1</sup>. Existen más de 200 genes relacionados con el rendimiento físico que han sido identificados, por lo que no hay duda que la genética modifica la comprensión del potencial humano para alcanzar el máximo rendimiento en los deportes. El desarrollo de la tecnología molecular y la terapia génica crea un riesgo de uso no terapéutico de células, genes y elementos genéticos para mejorar el rendimiento atlético<sup>2</sup>.

El genoma de una célula puede ser modificado mediante la introducción de un gen normal en el organismo que sustituya al gen defectuoso en su función, es lo que se denomina terapia génica, es decir, "el conjunto de técnicas que permiten vehicular secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) al interior de células diana con el objetivo de modular la expresión de determinadas proteínas que se encuentran alteradas, revirtiendo así la anomalía que se produce, es decir, es la capacidad de manipular el genoma humano para prevenir o curar enfermedades<sup>3,4</sup>".

La terapia génica está en fase experimental, y el control de sus riesgos sigue siendo uno de los más importantes problemas a la hora de su aplicación. Sin embargo, los estudios en modelos animales, así como algunos estudios en seres humanos, han presentado resultados prometedores<sup>3-5</sup>.

Los primeros estudios genéticos en relación al ejercicio físico se debieron a Bouchard et al, en 1977<sup>6</sup>, donde se comunicó la influencia que tiene el genotipo sobre las aptitudes y capacidades físicas de un deportista. Friedman<sup>7</sup> fue de los primeros en describir la posibilidad de usar la terapia génica como instrumento de mejora del rendimiento de los atletas<sup>3</sup>. Es a partir de este momento cuando la Comisión Médica del Comité Olímpico Internacional (COI) convocó por primera vez una reunión para tratar el tema de la terapia génica y su impacto en el deporte. En 2002, la World Anti-doping Agency (WADA) (<https://www.wada-ama.org/>) define doping genético como "el uso no terapéutico de genes, elementos genéticos y/o células que tienen la capacidad de mejorar el rendimiento atlético". Posteriormente Hopkins y Hewson<sup>8</sup> confirmaron los hallazgos y además establecieron por primera vez la importancia de la relación entre genética y entrenamiento para explicar las diferencias en el rendimiento entre atletas.

Recientemente varios autores han informado acerca de los determinantes genéticos en el rendimiento deportivo<sup>9,10</sup> argumentan que es mediante el "índice de heredabilidad", lo que nos permite conocer en qué grado es influenciado el genotipo en un fenotipo determinado. En otras palabras, que la posibilidad de que un individuo sea capaz de correr muy rápido, derivado de una característica de la fuerza muscular, está mucho más condicionada por su genética<sup>11,12</sup> aunque podría esperarse que existieran diferencias génicas claras entre razas, sin embargo, estas no son conocidas por el momento<sup>9</sup>.

El objetivo de esta revisión es analizar los aspectos más relevantes relacionados con la manipulación genética en el rendimiento deportivo y especialmente los genes que tienen un efecto directo sobre el comportamiento muscular.

### Método

En la presente revisión narrativa bibliográfica, se han realizado búsquedas en libros, bases de datos, páginas en internet y revistas científicas. En esta revisión no se ha establecido limitación temporal en la búsqueda y sólo se han tenido en cuenta las investigaciones en las cuales se hace una descripción sobre la temática de los genes en el deporte. La bibliografía consultada permite evaluar la información de manera exhaustiva, a partir de bibliografía especializada sobre la temática, limitándose a los artículos disponibles en las bases de datos consultadas.

Las bases de datos consultadas entre los meses de diciembre de 2016 y enero y febrero de 2017, han sido: "Pubmed", "Google académico", "Dialnet", "Cochrane" y "Scielo".

Los términos clave empleados han sido: Genes ("Genes"), deporte ("sport"), músculo ("muscle"), ejercicio ("exercise"), rendimiento ("performance"), dopaje ("doping"), dopaje genético ("gene doping"),  $\alpha$  Actina 3 ("ACTN3"), Receptor activado de la proliferación de Peroxisomas ("PPAR"), Fosfenolpiruvato Carboxiquinasa Citosólica ("PEPCK-C"), Factor de crecimiento insulínico tipo 1 ("IGF-1"), Miostatina relacionada con la hipertrofia muscular ("MSTN2"), Hormona el Crecimiento ("GH").

Se han utilizado de forma indistinta los operadores booleanos "AND" o "OR".

Se realizan otras búsquedas en los medios antes citados, con el fin de encontrar información científica para utilizar en la "Discusión", y sustentar las reflexiones sobre la manipulación genética en el deporte.

### Heredabilidad de los rasgos que determinan el rendimiento

Cada deporte tiene sus requisitos físicos, por lo que, cualquier estudio de la influencia genética en el rendimiento debe considerar los componentes de rendimiento más apropiados. Se estima que hay un factor hereditario del estado atlético general de una persona, independientemente del deporte, y este es aproximadamente del 66%<sup>4,6,12,13</sup>.

La primera diferencia notable entre los atletas, de diversas especialidades, es su morfología corporal. El tipo de cuerpo con somatotipos mesomórfico o ectomorfo es altamente heredable asociándose estos somatotipos con la fuerza y resistencia del atleta<sup>13-15</sup>.

La resistencia es otro de los factores principales en el rendimiento atlético, habitualmente observado que el 47% era la estimación máxima de la heredabilidad de la capacidad del consumo máximo de Oxígeno (VO<sub>2</sub>máx). Además se debe tener en cuenta la importancia del medio ambiente sobre los factores genéticos. Resulta de la interacción de una combinación óptima de

características físicas y mentales conducidas genéticamente con el ambiente ideal para obtener el éxito atlético<sup>8,9,12</sup>.

### Dopaje genético

El dopaje genético, surgió de los prometedores avances de la terapia génica en el tratamiento de ciertas enfermedades<sup>3,9</sup>. Teóricamente el dopaje genético permite elegir el efecto deseado, en función del tipo de deporte practicado y de la calidad del atleta<sup>9,12,17</sup>.

Hipotéticamente cualquier gen podría ser utilizado con el fin de mejorar el rendimiento físico, existiendo más de 100 relacionados con el rendimiento de deportistas de alto nivel y 20 genes están asociados a atletas de elite mundial<sup>1,2,8,18</sup>.

De todos los genes hasta ahora descritos por diferentes autores relacionados con el rendimiento deportivo, en esta revisión pretendemos analizar los que, por sus características funcionales permiten mejorar el desempeño de la actividad muscular en cualquiera de sus aspectos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resumen de las proteínas y su función así como su uso para el dopaje genético en una escala que va desde ++ (muy alto) hasta - (Muy bajo).

Proteína	Función Deportiva	Beneficio	Experiencia Terapia	Control de Riesgo
ACTN3	Fuerza	+	--	+
PPAR	Resistencia	++	-	+
PEPCK-C	Resistencia	++	--	±
IGF-1	Resistencia Fuerza	++	-	-
MSTN	Fuerza	+	-±	±
GH	Resistencia Fuerza	++	-	++

ACTN3: Actinin Alpha3; PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptors; PEPCK-C: Phosphoenolpyruvate Carboxykinase; IGF-1: Insulin Grow Factor; MSTN: Inhibidores de Miostatina; GH: Hormona del Crecimiento; ++: muy alto; +: medio; -: muy bajo.

#### 1. $\alpha$ Actina 3

La actina y la miosina son las proteínas responsables de la contracción muscular y  $\alpha$  Actina 3 (ACTN3) se une a los sarcómeros de las líneas Z. Además ACTN3 es importante para la estructura y el metabolismo muscular<sup>19</sup>. La deficiencia de ACTN3 no causa enfermedad muscular, pero puede afectar al rendimiento de la potencia muscular al cambiar las características de los músculos de tipo rápido a músculos más lentos. La sobre-expresión de ACTN3 aumenta la fuerza, mientras que la expresión de ACTN2 aumenta la resistencia<sup>19</sup>.

Sin embargo la terapia con genes para ACTN3 no han sido estudiadas ni tan siquiera en animales, lo que significa que actualmente ACTN3 es un candidato improbable para dopaje genético<sup>18</sup>.

#### 2. Receptor activado de la proliferación de Peroxisomas

La familia de proteínas Receptor activado de la proliferación de Peroxisomas (PPAR) actúa como factores de transcripción de genes implicados en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos. La familia PPARs está compuesta de los siguientes genes: PPARA  $\alpha$  (PPAR), PPARD  $\delta$  (PPAR) y PPARG  $\gamma$  (PPAR), de las cuales para el uso y abuso en el dopaje genético las más interesantes son PPARA ( $\alpha$ ), PPARD ( $\delta$ )<sup>1,18</sup>.

El gen PPARA está relacionado con la capacidad atlética, por su papel en el metabolismo de los lípidos, la homeostasis de la energía de la glucosa y la inflamación vascular<sup>1,20</sup>.

Además, Schmitt et al.<sup>21</sup>, han observado que este gen está implicado en la respuestas inmunes en entrenamiento de resistencia y además permite la activación de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Los tejidos que expresan elevados niveles del gen PPARA son los que catabolizan ácidos grasos (el hígado, el músculo esquelético, el corazón)<sup>22</sup>. Los atletas de resistencia tienen mayor proporción de fibras de contracción lenta, que de contracción rápida lo que permite un consumo de oxígeno más eficiente durante la actividad muscular continuada y permiten una contracción muscular sostenida durante un período de tiempo más largo<sup>23-25</sup>. En las fibras de contracción lenta existe una mayor proporción de PPARA, y los atletas que muestran

grandes cualidades en deportes de resistencia presentan una mayor frecuencia en su genotipo de PPARA<sup>23-25</sup>.

Por su parte el gen PPARD es una proteína reguladora clave en el proceso de oxidación de los lípidos, estimula la transcripción de varias enzimas que participan en la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos<sup>26</sup>. Como resultado de ello la PPARD disminuye la cantidad de tejido adiposo, reduce el peso corporal, aumenta la termogénesis, mejora la oxidación lipídica, además de la disminución de adiposidad y además preserva el glucógeno aumentando el tiempo de tolerancia al esfuerzo en eventos de resistencia<sup>27</sup>. Según Wang et al.<sup>28</sup> otra razón para el posible interés en usar el PPARD como dopaje genético en deportes de resistencia, es su probable papel en la conversión de las fibras musculares rápidas (tipo II) en lentas (tipo I). Por ello, los atletas cuyas modalidades no dependen de la fuerza, pero que requieren bajo peso y bajo porcentaje de grasa (como maratonianos, ciclistas, gimnastas, patinadores) serían potencialmente los más interesados en la transferencia del gen PPARD.

#### 3. Fosfenolpiruvato Carboxiquinasa Citosólica

El gen Fosfenolpiruvato Carboxiquinasa Citosólica (PEPCK-C) regula la gluconeogénesis en hígado y riñón, y también regula la gliceroneogénesis (biosíntesis de la glicerina 3-fosfato o triglicérido a partir de precursores distintos de la glucosa o la glicerina) en hígado y tejido adiposo. Existen dos isoformas una que está presente en la mitocondria y otra en el citosol<sup>29</sup>. El PEPCK-C en el citosol es el más relevante para los atletas, ya que los efectos en ensayos con ratones demostraban beneficios convincentes de la resistencia. El PEPCK-C tiene un mayor efecto en la resistencia en el ejercicio físico que PPARD, así lo demuestra un estudio en ratones<sup>30</sup>. Los ratones "wild-type" se fueron agotando después de correr 0.2 km y los ratones transgénicos que sobreexpresaban PPARD se agotaron después de 1.5 km. Sin embargo los ratones transgénicos que sobreexpresan PEPCK-C fueron capaces de aguantar corriendo más de 5 km<sup>30</sup>. Por las funciones fisiológicas que posee y los resultados conseguidos en ensayos con animales, PEPCK-C, a pesar de la falta de experiencia, es un probable objetivo de dopaje genético<sup>28</sup>. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha conseguido mediante terapia génica, producto alguno dirigido específicamente a PEPCK-C<sup>28</sup>.

#### 4. Factor de crecimiento insulínico tipo 1

El Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I) es un polipéptido de 7.5 kDa, estructuralmente relacionado con la insulina y producido como resultado de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-hígado. El hipotálamo produce hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), que estimula la hipófisis para liberar la hormona del crecimiento (GH) estimulando así el hígado para producir IGF-I<sup>31</sup>. Este gen regula la segregación de factores de crecimiento similares a la insulina, que son proteínas que tienen acción estimuladora sobre crecimiento, la proliferación celular, la diferenciación del tejido muscular esquelético y el crecimiento de las proteínas óseas<sup>32,33</sup>.

La transferencia de genes de IGF1, es un método relativamente seguro, porque el efecto de sus acciones sería limitado a los músculos diana. Se ha demostrado que la sobreexpresión de IGF1 y su producto proteico permiten incremento de la resistencia en el entrenamiento, inducida por una mayor hipertrofia muscular, además de que la regeneración muscular esquelética después de las lesiones se volvería más eficiente<sup>32,33</sup>.

Debido al gran éxito obtenido en estudios con animales, así como la aparente seguridad de la terapia génica con IGF-1, es posible que en pocos años sea usada no sólo por atletas que buscan la mejora del rendimiento, sino que también podría ser utilizado por personas con enfermedades musculares severas<sup>3,4</sup>.

#### 5. Miostatina relacionada con la hipertrofia muscular

Es el producto proteico del gen de Miostatina relacionada con la hipertrofia muscular (MSTN) que pertenece a la superfamilia del

factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), y se considera como un regulador negativo del crecimiento muscular y la biogénesis<sup>34</sup>. Su acción consiste en regular la proliferación de los mioblastos y la síntesis de proteínas en los músculos esqueléticos, cuyo efecto es una regulación negativa en la formación de tejido muscular<sup>34-36</sup>.

En estudios que han empleado modelos animales, se ha observado que la supresión del gen MSTN conduce a la reducción de la restricción del crecimiento muscular, y por tanto a un aumento de la masa muscular y la fuerza<sup>37</sup>. Por ello los bloqueadores de miostatina son unos de los candidatos con mayor potencial en el dopaje genético deportivo, en aquellas modalidades donde la masa muscular juegue en papel decisivo. Sin embargo la falta de experiencia, los escasos resultados de la terapia génica en humanos y los elevados riesgos que la sobre carga muscular de otros tejidos (como el cardíaco) pueden tener, hacen que el uso del bloqueo de miostatina genéticamente sea difícil.

### 6. Hormona del Crecimiento

La Hormona del Crecimiento GH es producida principalmente por la glándula pituitaria anterior<sup>31</sup>. La regulación pulsátil de las diferentes isoformas de GH difiere entre hombres y mujeres y está controlado por la GHRH, que fluctúa con el sueño, el ejercicio, la hipoglucemia, la edad, el sexo, la disponibilidad de aminoácidos y los bajos niveles de IGF-I<sup>31,38</sup>. Una de las principales funciones de GH (mediada también por IGF1) es la estimulación del crecimiento del cuerpo y peso corporal. La GH también afecta al metabolismo de los carbohidratos (estimulación de glucogenólisis y aumento de la liberación de glucosa del hígado), metabolismo de las grasas (aumento de la lipólisis y disminución de la lipogénesis) y proteínas (aumento de la síntesis de proteínas)<sup>31,38</sup>.

Teóricamente, el dopaje genético con GH conduciría a efectos muy similares a los producidos por el IGF-1, una vez que la acción de GH es mediada por el propio IGF-1<sup>32,39</sup>. Dado que GH aumenta la fuerza muscular podría utilizarse en deportes donde la fuerza es importante<sup>40</sup>. En los deportes de resistencia cuando la energía es escasa, la GH promueve el uso de lípidos como combustible para conservar las reservas de proteína<sup>38</sup>. Los riesgos relacionados con la inserción de los genes GH están relacionados con el desequilibrio del eje hipotálamo-hipofisis y especialmente con el aumento de aparición de displasias. También existe el riesgo de que la super expresión de GH pueda conducir a glomérulo-esclerosis, como se ha demostrado en modelos animales<sup>40</sup>.

### Discusión: reflexiones sobre la manipulación genética en el deporte

Es justo decir que todavía no hay pruebas claras de que el dopaje genético se practique en las principales competiciones deportivas aunque es evidente el enorme potencial de la herramienta genética. Históricamente el deportista ha ido probando cualquier cosa con el fin de mejorar su rendimiento, independientemente de los riesgos. Al ser la terapia génica una nueva tecnología, sólo se han realizado estudios a corto plazo, lo que significa que se desconocen los efectos a largo plazo. Además pueden existir problemas con los productos de terapia génica que no se han identificado aún, y que serían un riesgo evidente para la salud de los atletas.

Entre estos riesgos podemos encontrarnos con la sobreexpresión incontrolada y crónica del gen manipulado, una alteración mutagénica que provoque un anormal del crecimiento celular, la transformación de células normales en malignas, además de la probabilidad de que el gen sea erróneamente introducido en las células germinales, produciéndose la consecuentemente transmisión de la mutación a los futuros descendientes.

Aunque la doctrina olímpica dice que, "lo importante en el deporte no es ganar, sino participar. Lo esencial no es derrotar al rival, sino competir adecuadamente con él", algunos deportistas lo quebrantan con el propósito de alcanzar nuevas metas, la fama o los cuantiosos ingresos económicos,

convirtiéndose en la víctima perfecta para la experimentación con la genética. Por eso se requiere que las organizaciones deportivas internacionales deban realizar numerosas campañas educativas entre los atletas, señalando los riesgos y los problemas éticos asociados con su uso, con el fin de prevenir el desarrollo y uso del dopaje genético.

**Autoría.** Todos los autores han contribuido intelectualmente en el desarrollo del trabajo, asumen la responsabilidad de los contenidos y, asimismo, están de acuerdo con la versión definitiva del artículo. **Financiación.** Los autores declaran no haber recibido financiación. **Agradecimientos:** Al Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (ICSCYL), por prestarnos su ayuda en el uso de sus bases bibliográficas. **Conflicto de intereses.** Los autores declaran no tener conflicto de intereses. **Origen y revisión.** No se ha realizado por encargo, la revisión ha sido externa y por pares. **Responsabilidades éticas.** Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos están conforme a las normas éticas de la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Confidencialidad: Los autores declaran que han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros para acceder a los datos de las historias clínicas para poder realizar este tipo de publicación con el objeto de realizar una investigación/divulgación para la comunidad. Privacidad: Los autores declaran que no aparecen datos de los pacientes en este artículo.

### Bibliografía

1. Pokrywka A, Kaliszewski P, Majorczyk E, Zembroń-Łacny A. Genes in sport and doping. *Biol Sport.* 2013;30(3):155-61.
2. Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Current Progress in Sports Genomics. *Adv Clin Chem.* 2015;70:247-314.
3. Herzog RW, Zolotukhin S, editores. *A Guide to Human Gene Therapy.* 1ª ed. Singapore: World Scientific; 2010.
4. Pierce B. *Genética: un enfoque conceptual.* 5ª ed. Madrid: Panamericana; 2015.
5. Huard J, Li Y, Peng H, Fu FH. Gene therapy and tissue engineering for sports medicine. *J Gene Med.* 2003;5(2):93-108.
6. Bouchard TJ Jr, McGee MG. Sex differences in human spatial ability: not an X-linked recessive gene effect. *Soc Biol.* 1977;24(4):332-5.
7. Friedmann T, Koos JO. Gene transfer and athletics- an impending problem. *Mol Ther.* 2001;3(6):819-20.
8. Hopkins WG, Hewson DJ. Variability of competitive performance of distance runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(9):1588-92.
9. Canda A PF, Lucía A, Gómez-Gallego F, Santiago C, Muniesa C. *Genética y Deporte 1ª ed.* Madrid: Consejo Superior de Deportes. Presidencia de Gobierno; 2011.
10. Ghosh A, Mahajan PB. Can genotype determine the sports phenotype? A paradigm shift in sports medicine. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2016;27(4):333-9.
11. Seeman E, Hopper JL, Young NR, Formica C, Goss P, Tsalamandris C. Do genetic factors explain associations between muscle strength, lean mass, and bone density? A twin study. *Am J Physiol.* 1996;270(2Pt 1):E320-7.
12. Guth LM, Roth SM. Genetic influence on athletic performance. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(6):653-8.
13. Peeters MW, Thomis MA, Loos RJ, Derom CA, Fagard R, Claessens AL, et al. Heritability of somatotype components: a multivariate analysis. *Int J Obesity (Lond).* 2007;31(8):1295-301.
14. Carter JE. The somatotypes of athletes- a review. *Hum Biol.* 1970;42(4):535-69.
15. Silventoinen K, Magnusson PK, Tynelius P, Kaprio J, Rasmussen F. Heritability of body size and muscle strength in young adulthood: a study of one million Swedish men. *Genet Epidemiol.* 2008;32(4):341-9.
16. Peeters MW, Thomis MA, Beunen GP, Malina RM. Genetics and sports: an overview of the pre-molecular biology era. *Med Sport Sci.* 2009;54:28-42.
17. Filipp F. Is science killing sport? Gene therapy and its possible abuse in doping. *EMBO Rep.* 2007;8(5):433-5.
18. van der Gronde T, de Hon O, Haisma HJ, Pieters T. Gene doping: an overview and current implications for athletes. *Br J Sports Med.* 2013;47(11):670-8.
19. Berman Y, North KN. A gene for speed: the emerging role of alpha-actinin-3 in muscle metabolism. *Physiology (Bethesda).* 2010;25(4):250-9.
20. van Raalte DH, Li M, Pritchard PH, Wasan KM. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha: a pharmacological target with a promising future. *Pharm Res.* 2004;21(9):1531-8.

21. Schmitt B, Flück M, Décombaz J, Kreis R, Boesch C, Wittwer M, et al. Transcriptional adaptations of lipid metabolism in tibialis anterior muscle of endurance-trained athletes. *Physiol Genomics*. 2003;15(2):148-57.
22. Braissant O, Fougère F, Scotto C, Dauça M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*. 1996;137(1):354-66.
23. Ahmetov II, Mozhayskaya IA, Flavell DM, Astratenkova IV, Komkova AI, Lyubaeva EV, et al. PPARalpha gene variation and physical performance in Russian athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2006;97(1):103-8.
24. Ahmetov II, Williams AG, Popov DV, Lyubaeva EV, Hakimullina AM, Fedotovskaya ON, et al. The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status and related phenotypes. *Hum Genet*. 2009;126(6):751-61.
25. Ahmetov II, Egorova E, Mustafina LJ. The PPARA gene polymorphism in team sports athletes. *C Eur J Sports Sci Med*. 2013;1:19-24.
26. Wang YX, Lee CH, Tjep S, Yu RT, Ham J, Kang H, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell*. 2003;113(2):159-70.
27. Baar K. Involvement of PPAR gamma co-activator-1, nuclear respiratory factors 1 and 2, and PPAR alpha in the adaptive response to endurance exercise. *Proc Nutr Soc*. 2004;63(2):269-73.
28. Wang XD, Kawano F, Matsuoka Y, Fukunaga K, Terada M, Sudoh M, et al. Mechanical load-dependent regulation of satellite cell and fiber size in rat soleus muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290(4):C981-9.
29. Juan YC, Chang CC, Tsai WJ, Lin YL, Hsu YS, Liu HK. Pharmacological evaluation of insulin mimetic novel suppressors of PEPCK gene transcription from *Paeoniae Rubra Radix*. *J Ethnopharmacol*. 2011;137(1):592-600.
30. Azzazy HM, Mansour MM, Christenson RH. Gene doping: of mice and men. *Clin Biochem*. 2009;42(6):435-41.
31. Córdova A. *Fisiología deportiva*. 1ª Ed. Madrid: Síntesis; 2014.
32. Goldspink G, Wessner B, Bachl N. Growth factors, muscle function and doping. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(3):352-7.
33. Schertzer JD, Lynch GS. Comparative evaluation of IGF-I gene transfer and IGF-I protein administration for enhancing skeletal muscle regeneration after injury. *Gene Ther*. 2006;13(23):1657-64.
34. Carnac G, Ricaud S, Vernus B, Bonniou A. Myostatin: biology and clinical relevance. *Mini Rev Med Chem*. 2006;6(7):765-70.
35. Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Role of myostatin in metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(4):451-7.
36. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(16):9306-11.
37. Whittemore LA, Song K, Li X, Aghajanian J, Davies M, Girgenrath S et al. Inhibition of myostatin in adult mice increases skeletal muscle mass and strength. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(4):965-71.
38. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30(2):152-77.
39. Holt RI, Sonksen PH. Growth hormone, IGF-I and insulin and their abuse in sport. *Br J Pharmacol*. 2008;154(3):542-56.
40. Machado MO, Hirata RD, Sellitti DF, Iotti R, Iotti A, Cusumano AM, et al. Growth hormone promotes glomerular lipid accumulation in bGH mice. *Kidney Int*. 2005;68(5):2019-28.