

Paulo Roberto Martins Queiroz

Faculdade Anhanguera de Brasília
pqsilva@uol.com.br

Luise Silva Alves

Faculdade Anhanguera de Brasília
luis147@gmail.com

Anhanguera Educacional Ltda.

Correspondência/Contato
Alameda Maria Tereza, 4266
Valinhos, São Paulo
CEP 13.278-181
rc.ipade@aesapar.com

Coordenação
Instituto de Pesquisas Aplicadas e
Desenvolvimento Educacional - IPADE

Revisão de Literatura
Recebido em: 12/09/2011
Avaliado em: 15/11/2011

Publicação: 8 de outubro de 2012

DOPING GENÉTICO

Principais genes alvo, riscos associados e possíveis métodos de detecção

RESUMO

Pela busca de um melhor rendimento, muitos esportistas utilizam métodos ilícitos e com um novo emprego da terapia gênica podem inserir ao seu genoma, genes que se expressam gerando um produto endógeno capaz de melhorar o desempenho atlético. Em pessoas saudáveis, é provável que tais problemas sejam ainda mais importantes, já que haveria excesso do produto do gene transferido, há também outros riscos específicos para cada tipo de genes ainda não conhecidos. O sistema vascular e músculo-esquelético são exemplos de sistemas alvos para a utilização do doping genético. Considerando que ainda não existem meios de controle e detecção total do doping genético, o uso efetivo do doping genético não é excluído e é altamente provável.

Palavras-Chave: doping genético; genes alvo; performance física; terapia gênica.

ABSTRACT

Looking for a better performance, many athletes use illegal methods and with a recent use of gene therapy may insert into the genome a gene expression able to generate an endogenous product able to improve the athletic performance. The problems in healthy people may be more severe, considering the excessive product levels of the transferred gene, there are also other specific risks for each types of not known genes. Vascular System and skeletal muscle are examples of targeting systems for the use of genetic doping. Considering that there are no absolute means to control and detect genetic doping, its effective use is not excluded and highly probable.

Keywords: gene doping; target genes; physical performance; gene therapy; EPO.

1. INTRODUÇÃO

A divulgação de repetidos casos de atletas que abusam de drogas para melhorar o desempenho tem se tornado comum na comunidade esportiva (DE ROSE et al., 2004). O doping no esporte cada vez mais evolui com o objetivo de tentar burlar as leis e controles que existem no esporte na atualidade.

Uma possibilidade de evolução dessa prática se dá por meio do estudo sobre os genes juntamente aos avanços da terapia gênica nas quais preparações laboratoriais de células humanas permitem reações endógenas que ajudam na amplificação da performance física que vai além dos limites fisiológicos (FILLIP, 2007). Isso fez com que surgisse o termo comumente referido como doping genético.

A possibilidade de haver doping genético nos atletas começou a preocupar a Comissão Médica do Comitê Olímpico Internacional (COI) em 2001 em virtude das perspectivas em genética humana e médica, mais especificamente em terapias gênicas. O COI submeteu a questão à apreciação da Agência Mundial Anti Doping, do inglês (World Anti-Doping Agency - WADA) que, por sua vez, adotou o termo e o caracterizou como método proibido (RAMIREZ, 2009).

A geneterapia ou terapia gênica visa substituir um gene defeituoso por um gene normal, para este procedimento é necessária a escolha de introdução do gene na célula e vetores que possam garantir uma favorável expressão gênica (NARDI et al., 2002).

Usualmente, o DNA é utilizado como material genético por codificar a formação de uma proteína que pode ter uma função terapêutica. Sendo assim, a codificação dessa proteína se torna ativa ao ser entregue ao núcleo, encapsulada por um vírus, retrovírus, ou ainda, por um lipídio (HAISMA; HON, 2006). Mesmo recente, a terapia gênica que já é usada em nível terapêutico pode não se limitar somente a substituir ou corrigir genes defeituosos, ou seja, as técnicas aplicadas a alguém saudável poderá ser classificada como prática de doping genético.

O doping genético não é simples de ser detectado o que o torna preocupante, pois não há testes eficazes que comprovem todas as modificações genéticas realizadas e considerando que a terapia gênica é usada somente em nível terapêutico, portanto, apenas comenta-se sobre os genes que são candidatos importantes ao uso indevido no meio esportivo, como a eritropoetina, bloqueadores da miostatina, fator de crescimento endotelial vascular (VEFG), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), hormônio do crescimento (GH), receptor ativado por proliferador de peroxissomo

delta (PPAR - δ), fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK-C) e fator induzido por hipóxia 1 α (HIF-1 α) (RAMIREZ, 2005; ARTIOLI et al., 2007; DIAS, 2011).

A participação do profissional biomédico neste meio estabelece uma ação de promoção humana aliada à qualidade de vida com reflexos na saúde do indivíduo muito além de saber os valores de referência dos exames avaliando o perfil bioquímico e hematológico, sendo possível relacionarem os resultados obtidos com a melhora do desempenho. Deve-se enfatizar que a Biomedicina aliada ao esporte vem para esclarecer a questão do uso indiscriminado de anabolizantes e corticosteróides por atletas ou esportistas (GONÇALVES, 2011; LAZZAROTTO, 2011).

Segundo Miah (2004) a manipulação genética para ajudar os atletas a superar seus limites é necessária, pois o esporte depende de atletas que transcendam os limites humanos e isso é o que importa na cultura de esporte de elite, e que o ideal seria rever as regras do esporte, pois não há como impedir que a tecnologia chegue até a eles. Para Gatzidou et al. (2009), competir sem levar em conta regras e leis para o atletismo, o doping genético viola o espírito do esporte e ameaça a integridade, comprometendo os princípios de jogo justo, honesto, diversão e alegria. Trata-se de uma perversão do esporte, pois ele converte a beleza da proeza atlética natural, a glória de ganhar.

A presente pesquisa teórica empregará o método bibliográfico baseando-se em publicações de jornais, artigos e revistas eletrônicas em saúde na área de tecnologia genética disponíveis no Google Acadêmico, Elsevier, PUBMED, BVS, CAPES periódicos, SciELO e Science, dentre outros usando uma combinação de palavras-chave (por exemplo, doping genético, genes, o desempenho dos atletas).

O objetivo desse trabalho foi conhecer os principais genes candidato ao uso em doping genético e possíveis métodos de manipulação e detecção, evidenciando os impactos que podem surgir com a má utilização da terapia genética.

2. DOPING GENÉTICO, TERAPIA GÊNICA E SUAS RELAÇÕES

O Doping Genético é caracterizado pela utilização não terapêutica de genes, elementos genéticos ou células que potencializem o desempenho atlético (WELLS, 2008) utilizando-se de substâncias ou métodos capazes de aumentar artificialmente o desempenho esportivo e que estejam listados pela Agência Mundial Anti Doping (NUNES; RUBIO, 2010).

O doping genético é uma consequência da terapia gênica, pois, ao invés de injetar DNA em uma pessoa com o propósito de restaurar alguma função relacionada

com um gene danificado ou em falta, como terapia gênica, o doping envolve uma inserção de DNA com o objetivo de melhorar o desempenho atlético (PRAY, 2008).

Segundo esta definição, um atleta que pratica o doping genético incorpora um gene extra em sua quantidade de informação genética (DNA ou RNA), por meio de procedimentos gene-terapêuticos. Caso a informação genética inserida seja o DNA, ele é chamado DNA transgênico (DNAt) e serve como um modelo para produzir uma proteína dentro do corpo do atleta (DIAMANTI et al., 2005).

Ao manipular seres vivos para produzir bens e serviços, a biotecnologia envolve diversos níveis como técnicas de manipulação genética. As técnicas e os processos viabilizam a manipulação do código genético, da molécula de DNA (ARBIX, 2007). Sendo assim, a Terapia Genética emerge com o propósito de substituir um gene imperfeito por um gene normal, através da introdução do gene de interesse que deve ser conhecido. Este gene chamado também de transgene é transportado por um vetor e está contido em uma molécula de DNA ou RNA que carrega ainda outros elementos genéticos importantes para sua manutenção e expressão (NARDI et al., 2002).

Na terapia gênica, escolhe-se uma proteína a ser transferida e define onde injetá-la, também há a necessidade da escolha da célula-alvo e o vetor para transporte (COHEN et al., 2006). Isso significa que o doping genético, caso exista ou vier a existir, ocorreriam por técnicas idênticas, porém, com propósitos diferentes (RAMIREZ, 2005b).

A inserção do gene terapêutico pressupõe sua introdução por meio de vetores de transferência em células-alvo. O sistemas de inserção de material genético in vivo consiste na injeção do material genético diretamente no tecido-alvo, sendo uma maneira de realizar a terapia gênica sem o uso de vírus. Há também o sistema de terapia gênica ex vivo, no qual células do próprio paciente são retiradas por meio de biópsia, são modificadas geneticamente e transplantadas novamente para o paciente (ARTIOLI et al., 2007).

O uso de vetores virais para a transferência genética é o método mais utilizado devido à alta eficiência de transfecção (Tabela 1). Princípios físicos ou químicos são outras formas de inserção. Os vírus são modificados para que fiquem deficientes em replicação e capazes de transferir seu material genético para as células-alvo. Os vírus mais conhecidos e utilizados em protocolos de transferência genética são os retrovírus, adenovírus e vírus adeno-associado (COCO et al., 2009).

De todos os vetores não virais, o mais utilizado envolve o uso de lipossomas catiônicos como transportadores eficientes para a entrega intracelular de material

genético. Os lipossomas catiônicos interagem de uma forma eletrostática com os grupos fosfato do esqueleto do DNA carregados negativamente levando à formação do lipocomplexo. Desta interação resulta a condensação do DNA e evita-se a hidrólise (FELGNER et al., 1987).

Tabela 1. Principais métodos biológicos de transferência gênica e as suas vantagens e desvantagens.

Vetores Virais	Vantagens	Desvantagens
Retrovírus	Alta probabilidade de transdução, agilidade de integrar ao genoma.	Risco de mutação insercional.
Adenovírus	Largo espectro de hospedeiros (células mitóticas ou não).	Não se integra ao genoma.
Adeno-associados	Poder de infecção em diversas linhagens celulares.	O tamanho do genoma limita e dificulta a produção do vetor viral em grandes quantidades.

Fonte: DANI, Sérgio U. Terapia gênica. Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento, 2000.

Segundo Santarém (2007), para realizar os métodos de transferência direta de genes, é necessário utilizar processos físicos ou químicos que causam modificações nas paredes e membranas celulares, facilitando a introdução de DNA exógeno. Os métodos que resultaram em maior número de espécies transformadas foram a eletroporação, transformação por polietilenoglicol e biobalística.

No método físico, por eletroporação, o vetor plasmidial é injetado em tecido e uma corrente elétrica é aplicada via eletrodos, sendo que os poros membranares serão abertos e o plasmídeo migrado para o interior celular; na biobalística ou gene *gun* o vetor plasmidial é aderido a microesferas feitas de metais como ouro e expelido por um sistema de ar comprimido para tecidos. Esse método é bastante eficiente, podendo ser aplicado a uma grande variedade de células e tecidos. Por meio do método químico, a transformação por polietilenoglicol (PEG), usado em combinação com Ca^{+2} , Mg^{+2} e pH alcalino, promove a ligação do DNA exógeno à superfície dos protoplastos. O DNA é absorvido pela célula por endocitose (BATISTA, 2007; MORALES, 2007; SANTAREM, 2007).

Os vetores virais são considerados os melhores vetores devido à eficiência de transfecção, porém, pode provocar toxicidade, resposta imunológica ou inflamatória, descontrole gênico dos tecidos alvo ou ainda recuperar sua patogenicidade e desenvolver outras patologias como, por exemplo, o câncer (RAMIREZ; RIBEIRO, 2005).

A seleção de vetores está associada à segurança, ao tempo de expressão e à forma de administração. Na geneterapia, os vírus infectam as células e inserem seu DNA, porém, são modificados de forma a não poderem se replicar nas células

hospedeiras nem expressar proteínas necessárias para se encapsularem, sendo estas sequências do genoma viral substituídas pelo gene de interesse a ser expresso na célula-alvo (KALIL, 2004).

A terapia gênica permanece altamente experimental e potencialmente arriscada, algumas bem sucedidas, porém, em alguns casos causou sérios efeitos colaterais, incluindo leucemia e até mesmo a morte (FRIEDMANN, 2010).

3. GENES ALVO DO DOPING GENÉTICO E POSSÍVEIS RISCOS ASSOCIADOS

O mapa de genes relacionados ao *fitness* e à performance esportiva, elaborado e atualizado anualmente colabora para a identificação de genes candidatos ao doping genético. A atualização mais recente inclui 214 genes autossômicos, sete no cromossomo X e 18 genes mitocondriais. Dentre esses genes alguns ganham destaque quanto à possibilidade do seu uso em terapia gênica, sem a finalidade terapêutica, eles são conhecidos como genes candidatos ao doping genético (BRAY et al., 2009).

As terapias de genes desenvolvidas para o tratamento de doenças como a anemia (o gene da eritropoetina), distrofia muscular (o gene de crescimento semelhante à insulina fator-1) e doenças vasculares periféricas (o gene que codifica o fator de crescimento endotelial vascular) são potenciais métodos de doping genético. Com o progresso da tecnologia genética, muitos outros genes com esse potencial serão descobertos (UNAL; UNAL, 2004).

Os principais genes alvos ao doping são aqueles que proporcionam principalmente aumento na captação de oxigênio com conseqüente perda de peso, otimização do metabolismo energético e rápido ganho de massa muscular; dentre os principais genes alvo estão a eritropoietina EPO (cromossomo 7q22), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 IGF-1 (cromossomo 12q22-q23), fator de crescimento endotelial vascular VEGF (cromossomo 6p12), bloqueadores da miostatina GDF-8 (cromossomo 2q32.2), hormônio do crescimento GH (cromossomo 17q24.2), receptor ativado por proliferador de peroxissomo delta (PPAR- δ ; cromossomo 6p21.2-21.1), fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK-C; cromossomo 20q13.31), fator induzido por hipóxia 1 α (HIF-1 α ; cromossomo 14q21-q24) o LEP (leptina) e o gene codificador da endorfina também foram mencionados como fortes candidatos com potencial em reduzir dor e processos inflamatórios causados por lesão e repetidos traumas (CARNEVALI et al., 2010; DIAS, 2011).

Segundo Bueno Júnior; Pereira (2010), o aumento ou a redução na expressão de determinadas proteínas é capaz de gerar alterações no desempenho esportivo, portanto, descrever quais são essas proteínas e suas funções no organismo é fundamental.

Sistema vascular

A eritropoietina (EPO) é um hormônio da glicoproteína ácida com massa molecular de 34 kD. Como principal regulador da produção de glóbulos vermelhos, suas principais funções são promover a diferenciação eritróide e iniciar a síntese de hemoglobina (OMIM, 2011).

Devido à sua capacidade de estimular a produção de glóbulos vermelhos e conseqüentemente aumentar o aporte de oxigênio para os tecidos, a utilização da EPO no esporte foi proibida pelo Comitê Olímpico Internacional (COI) a partir de 1987. Visando preservar a saúde do indivíduo e a ética esportiva, o COI e outras federações esportivas atualmente consideram o uso de EPO e de seus análogos como casos de doping sanguíneo por administração exógena de hormônio peptídico (BENTO et al., 2003).

Avaliou-se a entrega do hormônio eritropoietina (EPO) em macacos *cynomolgus* por via intramuscular utilizando vetores de vírus adeno-associados (AAV). Os animais desenvolveram níveis suprafisiológicos de EPO e policitemia, no entanto, houve anemia grave verificada em alguns animais, devido a uma resposta auto-imune ao transgene EPO (GAO et al., 2004).

Pesquisas com ratos e macacos conseguiram com sucesso transferir uma cópia adicional do gene da eritropoietina. Como consequência, o hematócrito dos animais subiu para valores próximos de 80% e permaneceu nesse nível durante quatro meses. Isso obviamente pode representar um risco sério de comprometimento da função cardiovascular, incluindo dificuldade de manutenção do débito cardíaco e da perfusão tecidual, devido ao substancial aumento da viscosidade sanguínea (CIESZCZYK et al., 2009; PAPESCHI, 2010). Estudos *in vitro*, a partir do cultivo de células, demonstraram que seu uso estimula a esteroidogênese, provocando o aumento da produção de testosterona em células de Leydig, sugerindo que a administração de EPO *in vivo* afeta a espermatogênese (URTIAGA et al., 2010).

O Fator de crescimento vascular endotelial 8 (*Vascular Endothelial Growth Factor 8* -VEGF 8) pode ser usado para ajudar no crescimento de novos vasos sanguíneos. Esta terapia está sendo desenvolvida para tratar pacientes com doença isquêmica do

coração. Se os atletas usarem estes tratamentos para melhorar a produção dos vasos sanguíneos, o resultado poderia ser uma superfonte de oxigênio e outros nutrientes para os tecidos, destacando-se músculos, pulmões, coração e outros órgãos (HAISMA; HON, 2006). A gênese de uma nova vascularização influencia diretamente o VO₂ máx, por aumentar a circulação local, bem como a captação de oxigênio. Angiogênese é um fenômeno de adaptação ao exercício aeróbico que aumenta o número de capilares no músculo esquelético. Esse processo é de fundamental, pois, o aumento do VO₂ máx, com o treinamento está relacionado ao consumo de oxigênio pelo músculo ativo (PRIOR et al., 2006).

Existem muitas barreiras a serem transpostas pela medicina até a utilização segura de tal terapia em indivíduos portadores de distúrbios vasculares. Assim, o uso abusivo para fins atléticos é muito arriscado (CARNEVALI et al., 2010). As principais preocupações são um risco aumentado de doença neoplásica e malignização, agravamento da doença aterosclerótica, ou retinopatia e o efeito adverso mais comum de angiogênese terapêutica tem sido edema local (BAOUTINA et al., 2007).

Sistema muscular-esquelético

O hormônio de crescimento GH (*Growth Hormone*) também chamado de somatotropina é o peptídeo composto por uma cadeia simples de 191 aminoácidos, produzido em maior quantidade pela hipófise anterior, e exerce um papel de destaque no crescimento ósseo e dos tecidos moles, particularmente no período pós-natal. Os efeitos biológicos do GH são em grande parte mediados pela produção do fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF1, Insulin-Like Growth Factor-1) no fígado e em tecidos periféricos (BOGUSZEWSKI, 2001; MEDEIROS; SOUSA, 2008).

O IGF-1 é secretado e produzido pelo fígado em resposta a estimulação do GH, com o intuito de promover a síntese do DNA. Aplicar GH eleva a quantidade sérica de IGF-1 cerca de 50 vezes mais do que injetar o próprio IGF-1 (GENTIL 2005). Os IGF's são fatores de promoção do crescimento com estrutura molecular homóloga à da insulina, encontrados nas formas de IGF-1 e IGF-2 (GOMES et al., 2003).

As ações diretas do GH são antagonistas aos efeitos provocados pela insulina. São justamente esses efeitos que caracterizam o GH como um hormônio "diabetogênico", ou seja, que aumenta a concentração de glicose circulante e, conseqüentemente, estimula a liberação de mais insulina para manter a glicemia adequada. A ação diabetogênica do GH é apontada como uma das maiores limitações

ao uso crônico de altas doses de GH, pois pode provocar hiperglicemia (CRUZAT et al., 2008).

Hipersecreção de GH são as principais causas de gigantismo em crianças e acromegalia em adultos (McARDLE et al., 2003). Relatou-se que o GH em excesso no rato transgênico aumenta o nível de colesterol total circulante no sangue e várias anormalidades no metabolismo lipídico hepático (MACHADO et al., 2005).

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma desordem genética ligada ao sexo, tendo como consequência a perda da função muscular. Em uma raça de ratos com mutação no gene da distrofina e, ao se utilizar IGF-1, este interagia com células na parte externa das fibras musculares resultando em crescimento celular. Além disso, determinou-se que a inserção do gene que codifica o IGF-1 em células musculares produz o mesmo efeito. Observou que para ratos com cerca de 20 meses de idade, eles ainda eram fortes e rápidos (SWEENEY, 2004).

O fator de crescimento semelhante à insulina-(IGF) é importante para o desenvolvimento e progressão do câncer. Pode atuar como fator de crescimento de tecido em uma forma parácrina - quando o hormônio age nas células próximas, autócrina - onde o hormônio secretado age na própria célula, ou como um hormônio circulante. O IGF-I a um elevado nível no plasma é ligado a um risco aumentado de desenvolver carcinoma ductal *in situ* da mama, cancro invasor da mama, o câncer colorretal, câncer de próstata e câncer de pulmão. Os fibroblastos primários estimulados com IGF-I induzem a expressão de genes envolvidos na proliferação celular e divisão celular mitótica (RAJSKI et al., 2010).

O gene da miostatina GDF-8 atua como um regulador negativo e evita o crescimento descontrolado do músculo esquelético. Foi levantada a hipótese de ser um método eficaz de tratamento de distrofia muscular. Um estudo observou que camundongos tratados com um anticorpo para miostatina tiveram aumentos significativos na massa muscular esquelética. Mantendo o tamanho dos órgãos e a histologia normal; a inibição desse gene poderia oferecer uma vantagem para atletas de força (MAYNE, 2008).

Um possível efeito colateral da terapia gênica e o doping com bloqueadores da miostatina é o aumento da expressão desses genes nos músculos que pode ter como resultado uma sobrecarga dos tendões e ossos. O aumento de massa muscular dentro de um curto tempo sem adaptação do coração pode promover algumas condições patológicas como cardiomiopatia e ataque cardíaco (FALLAHI et al., 2011).

Outros genes candidatos

Em um estudo avaliando a atividade do Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma delta (PPAR- δ), observou-se que os ratos com superexpressão de PPAR δ apresentaram uma melhoria de 67% e 92% no tempo de corrida e distância, respectivamente, além de resistência à obesidade (WANG et al., 2003).

No fígado e córtex renal, a enzima Fosfoenolpiruvato Carboxiquinase - PEPCCK é um regulador chave da gliconeogênese, e em um estudo, observou-se que camundongos transgênicos tiveram significativamente maior atividade física e de resistência, maior longevidade e pouca gordura em comparação a camundongos controle. Isso apesar do fato de que camundongos transgênicos tinham uma ingestão de alimentos 60% maior (HAKIMI et al., 2007).

A introdução de um único gene no corpo de um atleta levaria a uma melhoria global substancial ergogênica. Além disso, observou-se que houve acúmulo de lactato mínimo no músculo dos camundongos transgênicos com maior concentração de triglicérides, sugerindo que a fonte primária de energia foi de triglicérides (AZZAZY et al., 2009).

As proteínas da família HIF modulam a atividade de genes nas situações de hipóxia - baixa disponibilidade de oxigênio, e sua ação ativa a eritropoietina e tem como resultado final o aumento no número de hemácias e conseqüentemente uma melhora no suprimento de oxigênio e no desempenho aeróbio (GAFFNEY; PARISOTTO, 2007).

O fator de indução de hipóxia-1 α (HIF-1 α) é um fator de transcrição que regula a resposta ao estresse celular (CHENG et al., 2010). Da mesma forma, a superexpressão do fator de indução de hipóxia-1 α e os fatores angiogênicos podem potencialmente levar a uma melhor vascularização do desenvolvimento de tumores sólidos e, assim, poderiam promover um maior crescimento do tumor (WELLS, 2009). O HIF e hipóxia são os principais determinantes na angiogênese e que regulam os processos de invasão e metastização determinantes da agressividade do tumor (FRAGA et al., 2009).

4. POSSÍVEIS MÉTODOS DE DETECÇÃO DO DOPING GENÉTICO

A ameaça do doping genético decorre do fato de que seria possível produzir praticamente qualquer proteína que pode agir como uma substância ergogênica. Essa proteína seria bastante semelhante à endógena, produzida normalmente. Este é o

desafio de detecção do doping genético, pois como será possível diferenciar duas proteínas com a mesma função e estrutura, produzidas no mesmo local pela mesma maquinaria celular? (AZZAZY et al., 2009).

O doping genético é extremamente difícil de ser identificado nos exames antidoping e um fator complicador é o fato dessa terapia ser direcionada a um tecido específico e apenas uma ou algumas proteínas, portanto, para que o doping genético seja identificado, há necessidade de se realizar o invasivo procedimento de biópsia intramuscular exatamente no tecido manipulado geneticamente e as proteínas investigadas serem exatamente as alteradas (BAOUTINA et al., 2008).

O desenvolvimento de testes moleculares inclui primeiramente a extração de DNA ou RNA em amostras de sangue ou tecido seguida da amplificação da reação em cadeia pela polimerase (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) ou transcrição reversa-PCR (*Reverse Transcriptase - PCR* ou RT-PCR) e estudo das seqüências de interesse usando sondas, marcadores, polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms*, SNP's), polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição (*Restriction Fragment Length Polymorphisms*, RFLP's), entre uma vasta gama de técnicas moleculares (ARGUELLES; ZAMORA, 2007).

Em um estudo, concluiu-se que por meio da detecção direta baseada em PCR pode-se dar uma simples resposta se houve uso de dopagem genética com base na presença ou ausência de DNA transgênico no sangue periférico em até 56 dias baseando-se em testes moleculares (BEITER et al., 2011).

Uma das principais desvantagens destes testes seria a seleção das regiões do genoma para estudar, porque há vários genes que codificam proteínas musculares associadas com as funções respiratórias ou de energia, ou seja, em alguns casos a mesma proteína é traduzida por RNA's diferentes que poderiam isolada ou coletivamente melhorar ou aumentar o desempenho de um atleta (UNAL; UNAL, 2003).

Diferentes versões de uma determinada seqüência de DNA em um determinado local cromossômico (*locus*) são chamadas de alelos. A coexistência de alelos múltiplos em um *locus* é chamada de polimorfismo genético (NUSSBAUM et al., 2002). Os polimorfismos do tipo SNP são os polimorfismos mais comuns dentro do genoma humano, eles possuem apenas variação em uma base no interior de uma seqüência de DNA que pode ser codificante ou não, e ocorrem aproximadamente uma vez a cada 1.350 pares de bases no genoma humano. Estas características os tornam excelentes marcadores para gerar mapas genéticos. Os SNP's são analisados pela

técnica de Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Restrição (RFLP) (ARAÚJO et al., 2008).

As enzimas de restrição têm sequências específicas de reconhecimento no DNA, sendo que estas conseguem clivar o DNA. Estas seqüências são chamadas de sítios de restrição. As variações no DNA nos sítios de restrição ou seja, existência ou não de determinado sítio em função da seqüência de DNA) são chamadas de polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição (RFLPs). Os RFLP's também podem surgir de deleções ou inserções de DNA ao invés de mudanças de nucleotídeos únicos. Se um segmento de DNA entre dois sítios de restrição for deletado ou inserido, o tamanho do fragmento de restrição resultante será diferente (NUSSBAUM et al., 2002).

Pode ser impossível detectar os agentes utilizados em doping genético, mas os efeitos podem ser medidos. Uma possível solução é o uso de marcadores protéicos, como indicadores para o rompimento de fisiologia normal. Isso exigirá a amostragem e análise de conjuntos de proteínas ao nível fisiológico dos atletas individuais ao longo do tempo. Com o progresso da técnica proteômica, o que permite a exibição simultânea de centenas de proteínas, esta técnica pode ser valiosa para o teste anti-doping genético (HAISMA; HON, 2004).

A manipulação genética ou qualquer outra área de interface científica bem recente permitirá que o ser humano tenha acesso a dimensões da vida até aqui proibitivas. A clonagem, a replicação de células em laboratório e outras técnicas afins, fazem parte do nosso vocabulário diário; portanto, se a ciência permite estes avanços tecnológicos, caberá a alguém uma vigilância ética sobre o processo e sobre o produto resultante da atividade humana (GARCIA, 2006).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente trabalho foi possível constatar que se torna necessário um projeto educativo de divulgação científica sobre doping no geral e doping genético, relatando seus riscos para a saúde, pois apesar de alguns resultados positivos na terapia gênica terem sido alcançados, as dificuldades encontradas pela introdução de vírus recombinantes em organismos e os problemas criados em relação a genes que possam ser alterados com a intenção de modificação genética para melhor desempenho físico tem levantado muitas preocupações, pois a terapia gênica ainda não está isenta de riscos como, por exemplo, de uma resposta imune.

O profissional biomédico deve ter um maior conhecimento e compreensão no tocante ao doping genético pensando em um futuro próximo no qual os atletas irão buscar essas novas formas de alteração para melhoramento do condicionamento físico.

Há erário e prestígio demais investidos no esporte para um método como o doping genético ser ignorado; portanto, espera-se que a terapia gênica seja utilizada com um único propósito, o de tratar doenças.

Não sendo isso possível, o profissional biomédico deverá usar as técnicas moleculares disponíveis para a detecção dessas alterações no indivíduo para as devidas medidas punitivas cabíveis. Uma futura alternativa será a análise proteômica, o profissional biomédico pode se aprofundar nesta técnica mesmo sendo recente, pois, avanços na proteômica com o aperfeiçoamento e o desenvolvimento de diferentes técnicas analíticas podem ser úteis na compreensão como, por exemplo, detectar o produto de um gene que muitas vezes é impossível de ser obtido a partir da seqüência do DNA; o desenvolvimento da proteômica e a sua integração com diferentes técnicas moleculares podem contribuir com a compreensão e elucidação do controle genético e os processos moleculares complexos sendo assim de suma importância na detecção do doping genético.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Karine L. de.; MADEIRA Klesia P.; DALTOÉ Renata D.; RANGEL Letícia B.; SILVA Ian V. O papel dos Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) Pvu II e Xba I e das Pequenas Repetições em Tandem (STRs) (TA)_n e (GT)_n do Receptor de Estrogênio Alfa (ESR1) na Suscetibilidade do Câncer da Mama (BRCA). **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 2, p. 185-192.

ARBIX, Glauco. **Biotecnologia Sem Fronteiras**. Novos estudos - CEBRAP, São Paulo, n. 78 de Julho de 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/nec/n78/01.pdf>>. Acesso em: 08 fev. 2011.

ARGÜELLES, Carlos F.; ZAMORA, Edgar H. **Dopaje genético: transferencia génica y su posible detección molecular**. Departamento de Farmacología del Deporte y Servicio de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación. Gaceta Médica de México, v. 143, n. 2, 2007.

ARTIOLI, Guilherme G.; HIRATA, Rosário D.C.; LANCHÁ JUNIOR, Antonio Herbert. Terapia gênica, doping genético e esporte: fundamentação e implicações para o futuro. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v.13, n.5, out. 2007.

AZZAZY, Hassan M.E.; MANSOUR, Mai M.H.; CHRISTENSON, Robert H. Gene doping: Of mice and men. **Clinical Biochemistry**, Montreal, v. 42, n. 6, p. 435-441, 2009. Disponível em: <http://www.mnf.unigreifswald.de/fileadmin/Zoologisches_Museum/Hildebrandt/Dokumente/azzazy09.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2011.

BAOUTINA, Anna; ALEXANDER, Ian E.; RASKO, John E. J.; EMSLIE, Kerry R. Developing strategies for detection of gene doping. **The Journal of Gene Medicine**, Paris, v. 10, p. 3-20, 2008.

_____. Potential Use of Gene Transfer in Athletic Performance Enhancement. **Molecular Therapy**, 2007, v. 15, n. 10, p. 1751-1766. Disponível em:

<<http://www.nature.com/mt/journal/v15/n10/full/6300278a.html>>. Acesso em: 21 abr. 2011.

BATISTA, Cinthia M.; CARVALHO, Cícero M.B. de.; MAGALHÃES, Nereide S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, abr/jun. 2007.

BEITER, Thomas; ZIMMERMANN, Martina; FRAGASSO, Annunziata; NIESS, Andreas M.; FEHRENBACH, Elvira. Direct and long-term detection of gene doping in conventional blood samples. **Gene Therapy**, v. 18, p. 225-231, 2011.

BENTO, Rafael M.A.; DAMANESCO, L.M.P.; AQUINO NETO, F.R. Eritropoetina humana recombinante no esporte: uma revisão. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 9, n. 3, maio/jun. 2003.

BOGUSZEWSKI, César Luiz. Genética molecular do eixo GH-IGF1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 45, n. 1, fev. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302001000100003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 17 abr. 2011.

BRAY, Molly S.; HAGBERG, James M.; PÉRUSSE, Louis; RANKINEN, Tuomo; ROTH, Stephen M.; WOLFARTH, Bernd; BOUCHARD, Claude. The human gen map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, ed.1, p. 35-73, jan. 2009.

BUENO JÚNIOR, Carlos Roberto; PEREIRA, Marcelo Gomes. Biologia molecular como ferramenta no esporte de alto rendimento: possibilidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, Campinas, SP, v. 31, n. 3, p. 231-249, maio 2010. Disponível em: <<http://www.rbceonline.org.br/revista/index.php/RBCE/article/view/301/538>>. Acesso em: 20 abr. 2011.

CARNEVALI JÚNIOR, Luiz C.C.; PAPERESCHI, Julio C.S. da; EDER, Robson; GONÇALVES, Daniela C.; LIMA, Waldecir P.; SEELAENDER, Marília C. Manipulação de genes e desempenho esportivo: Tendência ou realidade? **Educação Física em Revista**, n. 3, v. 1, 2009.

CHENG, Kim; KENNETH, Ho; REBECCA, Stokes; SCOTT, Christopher; LAU, Sue Mei; HAWTHORNE, Wayne J.; O'CONNELL, Philip J.; LOUDOVARIS, Thomas; KAY, Thomas W.; KULKARNI, Rohit N.; WANG, Terumasa Okada. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates β cell function in mouse and human islets. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 6, p. 2171-2183, 2010.

CIESZCZYK, Pawel; MACIEJEWSKA, Agnieszka; SAWCZUK, Marek. Gene doping in modern sport. **Biology of Exercise**, v. 5, n. 3, 2009.

COCO, Monique; HAN, Sang Won; SALLUM, Juliana Maria Ferraz. Terapia gênica em distrofias hereditárias de retina. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 72, n. 4, ago. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27492009000400026&script=sci_arttext>. Acesso em: 28 maio 2011.

COHEN, Moises; POCINI, Alberto C.; HAN, Sang; INGHAM, Sheila M.; EYNISMAN, Benno; ABDALLA, Rene J. **Revista Brasileira de Ortopedia, Terapia Gênica em Ortopedia**, jul. 2006. Disponível em: <<http://www.rbo.org.br/materia.asp?mt=1768&idIdioma=1>>. Acesso em: 23 abr. 2011.

CRUZAT, Vinicius Fernandes; JÚNIOR, José Donato; TIRAPEGUI, Júlio; SCHNEIDER, Cláudia Dornelles. Hormônio do crescimento e exercício físico: considerações atuais. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 4, dez. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151693322008000400003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 18 abr. 2011.

DANI, Sérgio U. Terapia gênica. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, v.12, p.28-33, 2000.

DE ROSE, Eduardo Henrique; AQUINO NETO, Radler Francisco de; MOREAU, Regina L.M. de; CASTRO, Renata R.T. de. Controle antidoping no Brasil: resultados do ano de 2003 e atividades de prevenção. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 10, n. 4, p. 289-

293, ago. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151786922004000400006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 21 abr. 2011.

DIAMANTI, Kandarakis E.; KONSTANTINOPOULOS, Panagiotis A.; PAPAILIOU, Joanna; KANDARAKIS, Stylianos A.; ANDREOPOULOS, Anastasios; SYKIOTIS, Gerasimos P. Erythropoietin Abuse and Erythropoietin Gene Doping: Detection Strategies in the Genomic Era. **Sports Medicine**, v. 35, n. 10, p. 831-840, 2005.

DIAS, Rodrigo Gonçalves. Genética Performance Física Humana e Doping Genético: o senso comum versus a realidade científica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo: Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte, v. 17, n. 1, p. 62-70, jan./fev. 2011.

FALLAHI, A.; RAVASI, A.; FARHUD, D. Genetic Doping and Health Damages. **Iranian Journal of Public Health**, v. 40, n. 1, p.1-14, 2011.

FELGNER, Philip L.; GADEK, Thomas R.; HOLM, Marilyn; ROMAN, Richard; CHAN, Hardy W.; WENZ, Michael; NORTHROP, Jeffrey P.; RINGOLD, Gordon M.; DANIELSEN, Mark. Lipofection: A Highly Efficient, Lipid-Mediated DNA-Transfection Procedure. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 84, n. 21, p. 7413-7417, 1987.

FILIPP, Fabian. Is science killing sport. Gene therapy and its possible abuse in doping. **EMBO Reports**, v. 8, n. 5, p. 433-435, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1866212/>>. Acesso em: 21 abr. 2011.

FRAGA, Avelino; RIBEIRO, Ricardo; MEDEIROS, Rui. Hipoxia tumoral: Papel del fator inducible por hipoxa. **Actas Urológicas Españolas**, Madrid, v. 33, n. 9, out. 2009. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021048062009000900003&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 26 maio 2011.

FRIEDMANN, Theodore. How close are we to gene doping? **Hastings Center Report**, v. 40, n.2, p. 20-2, 2010.

GAFFNEY, Gary R.; PARISOTTO, Robin. Gene doping: a review of performance-enhancing genetics. **Pediatric Clinics of North America**, v. 54, p. 807-822, 2007.

GAO, G.; LEBHERZ, C.; WEINER, D.; GRANT, R.; CALCEDO, R.; McCULLOUGH, B.; BAGG, A.; ZHANG, Y.; WILSON, J.M. Erythropoietin gene therapy leads to autoimmune anemia in macaques. **Blood**, v. 103, p. 3300-3302, 2004.

GARCIA, Rui P. Ética no desporto: um princípio sem fim. **Revista brasileira de Educação Física e Esporte**, São Paulo, v.20, n.3, p.311-14, out./dez. 2006.

GATZIDOU, Elisavet; GATZIDOU, Georgia; THEOCHARIS, Stamatios E. Genetically transformed world records: a reality or in the sphere of fantasy? **Medicine Science Monitor**, v.15, n. 2, p. 41-47, 2009.

GENTIL, Paulo. **Bases Científicas do treinamento de hipertrofia**. Rio de Janeiro: Sprint, 2005.

GOMES, Ricardo J.; CAETANO, Flávio H.; HERMINI, Helton A.; ROGATTO, Gustavo P.; LUCIANO, Eliete. Efeitos do treinamento físico sobre o hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) em ratos diabéticos. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, Brasília, v. 11, n. 3, p. 57-62, 2003.

GONÇALVES, Rodrigo B. Biomédico no Esporte. **Ciência, Tecnologia e Inovação**, Paraná, 2011.

HAISMA, J.; HON, O. Gene doping. **International Journal of Sports Medicine**, v. 27, p. 257-266, 2006.

HAKIMI, Parvin; CASADESUS, Gemma; YANG, Jianqi; MASSILLON, Duna; SILVA Tolentino F.; NYE, Colleen; CABRERA, Marco E.; HAGEN, David R.; UTTE, Christopher B.; BAGHDY, Yacoub; JOHNSON, David H.; WILSON, David L.; KIRWAN, John P.; KALHAN, Satish C.; HANSON, Richard W. Overexpression of the Cytosolic Form of Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (GTP) in Skeletal Muscle Repatterns Energy Metabolism in the Mouse. **The journal of biological chemistry**, v. 282, n. 45, p. 32844-32855, nov. 2007.

- KALIL, Renato A.K.; SANT'ANNA, Roberto T. Terapia gênica aplicada às doenças cardiovasculares. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, n. 3, 2004.
- LAZZAROTTO, Lealiz do R. A atuação do biomédico nas atividades esportivas. **Ciência, Tecnologia e Inovação**, Paraná, 2011.
- MACHADO, Marcos de Oliveira; HIRATA, Rosario Dominguez Crespo; SELLITTI, Donald F.; IOTTI, Roberto; IOTTI, Alejandro; CUSUMANO, Ana M.; RIORDAN, Gavin P.; COSCHIGANO, Karen T.; KOPCHICK, John J.; ZUHL, Irina; NGUYEN, Nga Y.; HIRATA, M.; DOI, Sonia de Quateli. Growth hormone promotes glomerular lipid accumulation in bGH mice. **Kidney International**, v. 68, p. 2019-2028, 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/ki/journal/v68/n5/pdf/4496347a.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2011.
- MAYNE, Ian P. Gene Doping in the Olympics: a Race to the Bottom. **University of Toronto Medical Journal**, v. 85, n. 2, abr. 2008.
- MCARDLE, Willian D.; KATCH, Frank I.; KATCH, Victor L. **Fisiologia do exercício energia, nutrição e desempenho Humano**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- MEDEIROS, Rômulo J.D.; SOUZA, Maria S.C. Compreendendo o Hormônio do Crescimento nos Âmbitos da Saúde, Desenvolvimento e Desempenho Físico. **Revista da Faculdade de Educação Física da Unicamp**, Campinas, v.6, n. 3, p. 1983-930, 2008.
- MIAH, Andy. **Genetic Modified Athletes: biomedical ethics, gene doping and sport**. Routledge. London and New York, p. 208, 2004.
- MORALES, Marcelo M. **Terapias Avançadas: células-tronco, terapia gênica e nanotecnologia aplicada à saúde**. São Paulo, SP, Atheneu, 2007.20, n.3, p. 311-14, out./dez. 2006.
- NARDI, Nance Beyer; TEIXEIRA, Leonardo Augusto Karam; SILVA, Eduardo Filipe Ávila da. Terapia gênica. **Ciência e Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 7, n. 1, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232002000100010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 abr. 2011.
- NUNES, Alexandre; RUBIO, Katia. Comportamento de risco entre atletas: os recursos ergogênicos e o doping no Século XXI. **Revista Brasileira de Psicologia do Esporte**, São Paulo, v. 3, n. 4, p. 147-160 jan./jun. 2010.
- NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson e Thompson Genética Médica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. p. 76-82, 2002.
- ONLINE Mendelian Inheritance in Men (OMIM) (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number 133170. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/133170>>. Acesso em: 17 abr. 2011.
- PAPESCHI, Júlio. **Eritropoietina**. GEASE - Grupo de Estudos Avançados em Saúde e Exercício Brasília -DF. Disponível em: <http://www.gease.pro.br/artigo_visualizar.php?id=209>. Acesso em: 16 fev. 2011.
- PRAY, Leslie A. Sports, Gene Doping, and WADA. **Nature Education**, v. 1, n. 1, 2008.
- PRIOR Steven J.; HAGBERG James M.; PATON Chad M.; DOUGLASS Larry W., BROWN Michael D.; McLENITHAN John C.; ROTH Stephen M. DNA sequence variation in the promoter region of the VEGF gene impacts VEGF gene expression and maximal oxygen consumption. **American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology**. v. 290, n. 5, 2006.
- RAJSKI, Michael; DALLENBACH, Rosana Z.; VOGEL, Brigitte; HERRMANN, Richard; ROCHLITZ, Christoph; BUSS, Martin. IGF-I induced genes in stromal fibroblasts predict the clinical outcome of breast and lung cancer patients. **BMC Medicine**, v. 8, n. 1, 2010.
- RAMIREZ, Andréa. Doping genético: Situação Atual e necessidades educativas. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, ano VII, n. 21, jul./set. 2009.
- _____. Aspectos históricos da pesquisa genética em atletas e a participação do Comitê Olímpico internacional. In: MORAGAS, M.; DACOSTA, L. (orgs.). **Universidade e Estudos**

Olímpicos: Seminários Espanha-Brasil 2006. Centre d'Estudis Olímpics, Barcelona, 2007. p.448-457. Disponível em: <<http://www.espacogenico.blogspot.com>>. Acesso em: 15 fev. 2011.

RAMIREZ, Andréa. Doping Genético e terapia gênica: Aspectos biomoleculares. **Atualidades em Fisiologia e Bioquímica do Exercício**, v. 1, n. 1, p. 32-37, 2005b. Disponível em: <<http://www.espacogenico.blogspot.com>>. Acesso em: 05 fev. 2011.

RAMIREZ Andréa; RIBEIRO, Álvaro Antônio C.P. Doping genético e esporte. **Revista Metropolitana de Ciências do Movimento Humano**, São Paulo, v. 5, n. 2, jun. 2005.

SANTARÉM, Eliane R. Métodos Eficientes para a Transformação Genética de Plantas. **Revista de Ciência e Tecnologia**, v. 15, n. 15, p. 81-90. Disponível em: <<http://www.fag.edu.br/professores/robson/Agronomia/metodos%20de%20transforma%E7%E3o.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2011.

SWEENEY, Lee H. Gene Doping. Can it be long before gene doping changes the nature of sport? **Scientific American**, p. 63-69, 2004.

UNAL, Mehmet; UNAL, Durisehvar O. The Doping History. **Med Bull Istanbul Med Fac**, n.66, p. 165, 2003.

_____. Gene doping in sports. **Sports Medicine**, v. 34, n. 6, p.357-362, 2004. Disponível em: <<http://www.learntheheart.com/GeneDoping.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2011.

URTIAGA, Gabriel; CAMPOS, Vinicius F.; COLLARES, Thaís F.; SELAU, Lisiane; SEIXAS, Fabiana K.; DESCHAMPS, João C.; COLLARES, Tiago. Associação entre Proteínas do Plasma Seminal e Motilidade Espermática em Coelho Submetidos à Doping Genético. XIX Congresso de Iniciação Científica - Ano 2010 - UFPEL - Universidade Federal de Pelotas. v. 27, p. 257-266, 2006. Disponível em: <http://www.ufpel.edu.br/cic/2010/cd/pdf/CA/CA_00557.pdf>. Acesso em: 31 jan. 2011.

WANG, Yong-Xu; ZHANG, Chun-Li; YU, Ruth T.; CHO, Helen K.; NELSON, Michael C.; CORINNE, R.; BAYUGA, Ocampo; HAM, Jungyeob; KANG, Heonjoong; EVANS, Ronald M. Regulation of Muscle Fiber Type and Running Endurance by PPAR δ . **PLoS Biol**, v.2, n.10, p.294, 2004.

WELLS, Dominic J. Gene doping: the hype and the reality. **British Journal of Pharmacology**, v.154, n.3, p.623-631, jun. 2008.

WENZ, Michael; NORTHROP, Jeffrey P.; RINGOLD, Gordon M.; DANIELSEN, Mark. Lipofection: A highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. Proceedings of the National Academy of Sciences. **Biochemistry**, v. 84, p. 7413-7417, nov. 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC299306/pdf/pnas00336-0063.pdf>>. Acesso em: 23 maio 2011.

Paulo Roberto Martins Queiroz

Graduação (Bacharelado e Licenciatura) em Ciências Biológicas pela Universidade de Brasília (1996); mestrado em Biologia Molecular (2000) e doutorado em Biologia Animal pela Universidade de Brasília (2006); e pós-doutorado em Genética Molecular.

Luise Silva Alves

Graduação em Biomedicina - Anhanguera (2011). Habilitada em Análises Clínicas.