

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2019/2020

Francisco Monteiro Henriques

Genética em Alta Competição: o Gene da ECA

Genetics in High-Level Competition: the ACE Gene

Abril, 2020

FMUP

Francisco Monteiro Henriques

Genética em Alta Competição: o Gene da ECA

Genetics in High-Level Competition: the ACE Gene

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ciências médicas e da saúde > Ciências da saúde

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutor Francisco Fernando da Rocha Gonçalves

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Medicina Desportiva Informa

Abril 2020

Genética em Alta Competição: o Gene da ECA

Francisco Henriques¹, Professor Doutor Francisco Rocha Gonçalves²

¹Aluno de Medicina do 6º ano, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

²Professor Catedrático, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

A identificação de novos talentos no desporto pode ser uma vantagem para os clubes e seleções tanto a nível financeiro como a nível de resultados. Com a identificação dos possíveis genes que poderão dar vantagem aos atletas, a sua seleção poderá tornar-se mais fácil e precoce. Entre esses genes encontra-se o da ECA, que dependendo do polimorfismo, parece dar mais vantagem a ciclistas ou a nadadores, tendo uma associação com a corrida de resistência menos esclarecida. A seleção de atletas pelo seu genoma poderá ter consequências éticas que necessitam de ser bem esclarecidas.

Palavras Chave: Alta Competição, Gene da ECA, Seleção de Talentos.

Abstract

Talent identification in sports can be an advantage for clubs and national teams both financially and in terms of results. With the identification of candidate genes that could give athletes an advantage, their selection may become easier and premature. Among these, there is the ACE gene, which depending on the polymorphism, seems to be advantageous to cyclists or swimmers, but has a less clarified association with endurance races. The selection of athletes by their genome may have ethical consequences that need to be clarified.

Key words: High-level competition, ACE gene, talent identification.

Introdução

A performance desportiva em alta competição está ligada principalmente a dois fatores: o potencial genético e as condições ambientais, tais como o treino e a nutrição. O primeiro fator pode pesar cerca de 66%, dependendo da modalidade em questão, o que faz com que a genética desportiva possa ter bastante interesse no mundo da alta competição.¹

A genética desportiva surgiu no início dos anos 2000, depois de se mapear o genoma humano e de se descobrir os primeiros marcadores genéticos associados à performance desportiva.² Determinados polimorfismos em genes como o da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ³, o do recetor da bradicinina (B2R) ⁴ e o da α -actina-3 (ACTN3) ⁵ foram encontrados com mais frequência em atletas de alta competição. Pensa-se que alguns destes polimorfismos se relacionam com o aumento do desempenho físico através da melhoria cardiorrespiratória, enquanto outros aumentam a eficiência muscular.¹

Gene da ECA e os seus polimorfismos

A enzima de conversão da angiotensina (ECA, rs1799752) catalisa a conversão de angiotensina I em angiotensina II, um peptídeo fisiologicamente ativo. A maioria dos efeitos da angiotensina II é mediada por dois recetores (AT1 e AT2). A estimulação do recetor AT1 provoca uma resposta de vasoconstrição. Por outro lado, a ECA tem um papel no sistema renina-angiotensina (RAS), controlando o balanço eletrolítico e a pressão sanguínea sistémica.⁶

Um dos polimorfismos descritos do gene da ECA foi a presença (inserção, alelo I) ou ausência (deleção, alelo D) de uma sequência de 287 pares de bases no intrão 16, que resulta em 3 possíveis genótipos: II, DD e ID. Comparada ao alelo I, a presença do alelo D está ligada a uma circulação aumentada da ECA, bem como a um aumento da sua função. O alelo D está ainda associado a um maior risco de enfarte agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca.⁷

Os vários genótipos da ECA têm sido associados a variações do ganho de massa muscular e força em resposta ao treino. Apesar dos estudos não serem totalmente consensuais, o alelo D parece estar mais associado a atletas de elite

que competem em provas orientadas para a força (eventos anaeróbios) ⁸, enquanto o alelo I está mais associado a atletas de elite que competem em provas de resistência (eventos aeróbios).⁹

Fisiologicamente, esta diferença poderá ser explicada pelo facto de os portadores do alelo-I (com genótipos I/I ou I/D) terem menor transcrição da ECA, o que leva a que haja menor produção de angiotensina 2 que é um potente vasoconstritor. Menos vasoconstrição significa maior perfusão durante o exercício físico. Estes genótipos poderão estar também correlacionados a um maior VO_{2max} ¹⁰ e deste modo estes indivíduos poderão ter melhores resultados em provas de resistência. Por outro lado, indivíduos com genótipo D/D têm níveis de ECA séricos mais altos que se correlacionam com hipertrofia ventricular e melhores resultados em testes de força e velocidade.^{11, 12}

Ciclismo

Os ciclistas de alta competição são dos desportistas sujeitos a maior carga física durante um tempo mais alargado. As corridas mais importantes da temporada têm uma duração de três semanas e durante estas provas os atletas completam entre 20 a 22 etapas tendo cerca de 18h a separar cada uma delas. Para além disso, estes atletas têm apenas 1 a 2 dias de descanso durante as 3 semanas de prova, que podem incluir etapas planas, de montanha ou contrarrelógios individuais.¹³ Este esforço tem uma carga (intensidade x volume) superior à de muitos outros desportos, como maratona.¹⁴ Devido a estas particularidades, estas provas de ciclismo são bons modelos para estudar a possível associação entre fatores genéticos e a performance desportiva.¹³

A associação entre os polimorfismos da ECA e a performance de ciclistas em corridas de 3 semanas foi estudada por A. *Lucía et al* em 2004. Para isso, foi comparada a frequência dos genótipos da ECA em 50 ciclistas de topo, capazes de competir nestas provas, com 27 corredores de topo e 119 controlos sedentários. Neste estudo concluiu-se que a proporção do genótipo DD é maior em ciclistas (50,0%) que nos outros dois grupos ($p < 0,05$), a proporção do genótipo ID é maior no grupo controlo (46,2%) do que nos outros dois grupos ($p < 0,05$) e que a proporção do genótipo II foi maior em corredores (40,7%) que

nos outros dois grupos ($p < 0,05$). Foi ainda constatado que a proporção do alelo D é maior tanto nos ciclistas (65,0%) como nos controlos (57,6%) do que nos corredores (46,3%), enquanto a proporção do alelo I foi maior nos corredores. Concluiu-se que em ciclistas capazes de completar provas de 3 semanas, a frequência do alelo D e do genótipo DD parecem ser mais altas do que noutros atletas como corredores de elite.¹³

Sendo o ciclismo um desporto aparentemente heterogéneo, com etapas de montanha e contrarrelógio nas quais é necessária maior força muscular e etapas planas nas quais é necessária maior resistência, seria difícil associar apenas um genótipo a uma melhor performance. No entanto, hoje em dia, mesmo nas etapas planas, os atletas utilizam combinações de velocidades que os obrigam a realizar elevada força muscular para manter a velocidade desejada.¹⁵

Esta homogeneidade também se manifesta no fenótipo dos atletas que se aproxima mais do mesomórfico. Deste modo, a hipertrofia muscular poderá estar associada ao alelo D, o que poderá beneficiar a performance do atleta.¹³

Corridas de Resistência

Nas corridas de resistência, como a maratona ou a meia maratona, os atletas de elite possuem características muito particulares: baixo peso e pouca massa muscular.

Foram feitos vários estudos para perceber qual o genótipo da ECA que seria o mais vantajoso para os atletas de resistência. Entre estes podemos destacar um que diz não haver qualquer associação entre os polimorfismos da ECA e a performance em corridas de resistência ¹⁶ e uma meta-análise que diz haver diferenças de performance consoante o genótipo.¹⁷

O alelo I da ECA é aquele associado com mais frequência à performance em desportos de resistência.⁸ Em 2013, Fang Ma et al publicaram uma meta-análise na qual se concluiu que não há diferenças significativas (OR: 1,13; IC(95%): 0,89–1,44) na associação entre o alelo I da ECA (genótipos II+ID) e desportos de resistência. Mas quando se comparam os genótipos ID+DD com o genótipo

II a diferença já é significativa (OR: 1,35; IC(95%): 1,17–1,55), sendo este último associado a um melhor desempenho.¹⁷

No entanto, em 2018 foi publicado um artigo que contou com a participação de 698 atletas caucasianos de provas de 1500m, 3000m, 5000m, 10000m e maratona. Os atletas foram divididos de acordo com a disciplina e de acordo com o genótipo da ECA. Depois os tempos médios de prova de cada grupo foram comparados entre si, tendo-se concluído que não havia diferenças significativas (todos os valores de $p > 0,05$). A grande vantagem deste estudo foi fazer a distinção entre atletas das diferentes disciplinas, o que permite perceber se com o aumento da necessidade de exercício aeróbico (maior resistência), algum dos genótipos será vantajoso. Por outro lado, analisou-se um pequeno grupo cujos tempos se aproximavam a 20% do record mundial, sendo que neste grupo também não houve diferenças significativas. Apesar disto, ao analisar os resultados da maratona verifica-se que os grupos com genótipo II têm sempre tempos de conclusão de prova inferiores aos outros dois genótipos (ID e DD), ressaltando sempre que não são diferenças significativas.¹⁶

Natação

A natação é um desporto com várias disciplinas que vão desde os 50m até aos 25Km. Esta variedade de distâncias faz com que, como no caso da corrida, faça sentido analisar cada distância em particular. A este respeito foram feitos alguns estudos que chegaram a conclusões promissoras.

GUAN WANG et al em 2012 publicou um estudo com nadadores de topo mundial, dividindo-os em duas populações diferentes com base na etnia (caucasianos e este-asiáticos). Esta divisão foi feita com o objetivo de perceber se este polimorfismo do gene da ECA influencia de igual forma populações de diferentes etnias. O estudo contou com 200 atletas caucasianos e 346 atletas este-asiáticos e com 1248 e 1252 controlos da população geral de cada uma das regiões respetivamente. Verificou-se que o alelo D está sobre representado nos nadadores de curtas e médias distâncias (<400m) na população caucasiana, mas não se verificou nenhuma diferença significativa para nenhum dos alelos em distâncias superiores. Na população asiática foi o alelo I que se mostrou mais

frequente em nadadores de curtas distâncias (<200m). Nesta população também não se verificaram diferenças significativas para distâncias superiores.¹⁸

Um outro estudo, com nadadores portugueses, foi publicado em 2009 por Costa et al. Neste, 39 nadadores candidatos às olimpíadas foram comparados com 32 nadadores de nível inferior e ainda com um grupo controlo de 100 indivíduos da população portuguesa. Os nadadores foram divididos em distância curta (<200m) e média (400m a 1500m). Os resultados deste estudo mostraram que há uma diferença significativa ($p<0,05$) quando se comparam os nadadores de elite de distâncias curtas com o grupo controlo, tendo os primeiros uma maior frequência do alelo D (e do genótipo DD). Esta diferença não se verificou para os nadadores de nível inferior quando comparados com o grupo controlo. Constatou-se também uma diferença interessante quando se compararam os nadadores de elite de curtas e médias distâncias, sendo o genótipo DD mais frequente nos nadadores de curtas distâncias ($p<0,05$).⁶

Considerações éticas

Neste momento é importante refletir sobre o impacto que a seleção genética de atletas poderia ter na sociedade e no desporto em si. O desporto é considerado uma peça fundamental no desenvolvimento do ser humano e, como tal, todos os aspetos que o possam influenciar devem ser estudados. De facto, a genotipagem de atletas pode ser vista como discriminatória ou como critério de exclusão para determinados grupos populacionais. Por outro lado, de uma perspetiva de identificação de talentos, poderia ser interessante saber desde cedo o potencial de cada atleta.¹⁹

No código de ética desportiva, podemos ler que esta serve como “meio de prevenção dos fenómenos sociais que, por qualquer forma ou grau, atentem contra a essência do desporto, tais como: a violência; a dopagem; o racismo; a xenofobia; discriminação social”. Se se considerar que a genotipagem poderá de alguma forma interferir com a inclusão social, esta não deve ser considerada para a seleção de atletas. Neste sentido, se o futuro passar pela genotipagem de atletas, deverão ser considerados mecanismos que evitem a discriminação de determinados grupos.

Conclusão

A identificação precoce de atletas que poderão ter bons resultados ao mais alto nível seria uma vantagem para os clubes e seleções, não só a nível financeiro como a nível de resultados. No caso dos polimorfismos do gene da ECA, e com a informação que se tem atualmente, poderá ser possível identificar alguns desses talentos. Por outro lado, os programas de treino poderiam ser mais personalizados, de acordo com as capacidades de cada atleta e o seu grau de desenvolvimento.

De entre a grande variedade de genes que podem ter influência na performance desportiva, o gene da ECA mostrou um forte potencial para prever a capacidade atlética nos desportos de resistência e de força, apesar de ainda haver trabalhos contraditórios.

Para além da apetência genética que determinado individuo possa ter para praticar uma modalidade, há que ter em conta outras variáveis, como a motivação e a carga de treino. Deste modo, com o conhecimento que temos atualmente, nenhum atleta deve ser excluído de um programa de treino, baseado simplesmente no seu genótipo e muito menos baseado apenas no polimorfismo de um único gene.

Por fim, os estudos realizados até agora são retrospectivos e nesse sentido seria interessante no futuro fazer coortes de indivíduos com diferentes genótipos e segui-las ao longo do tempo.

Os autores negam qualquer conflito de interesses, assim como a originalidade do texto e a sua não publicação prévia.

Correspondência

framh1@gmail.com

Bibliografia

1. De Moor MH, Spector TD, Cherkas LF, Falchi M, Hottenga JJ, Boomsma DI, et al. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 british female dz twin pairs. *Twin Res Hum Genet.* 2007;10(6):812-20.
2. Ahmetov, II, Fedotovskaya ON. Current progress in sports genomics. *Adv Clin Chem.* 2015;70:247-314.
3. Woods DR, Humphries SE, Montgomery HE. The ace i/d polymorphism and human physical performance. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(10):416-20.
4. Williams AG, Dhamrait SS, Wootton PT, Day SH, Hawe E, Payne JR, et al. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J Appl Physiol (1985).* 2004;96(3):938-42.
5. MacArthur DG, North KN. Actn3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. *Exerc Sport Sci Rev.* 2007;35(1):30-4.
6. Costa AM, Silva AJ, Garrido ND, Louro H, de Oliveira RJ, Breitenfeld L. Association between ace d allele and elite short distance swimming. *Eur J Appl Physiol.* 2009;106(6):785-90.
7. Ledru F, Blanchard D, Battaglia S, Jeunemaitre X, Courbon D, Guize L, et al. Relation between severity of coronary artery disease, left ventricular function and myocardial infarction, and influence of the ace i/d gene polymorphism. *Am J Cardiol.* 1998;82(2):160-5.
8. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin i-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol (1985).* 1999;87(4):1313-6.
9. Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, et al. Elite endurance athletes and the ace i allele--the role of genes in athletic performance. *Hum Genet.* 1998;103(1):48-50.
10. Bueno S, Pasqua LA, de Araujo G, Eduardo Lima-Silva A, Bertuzzi R. The association of ace genotypes on cardiorespiratory variables related to physical fitness in healthy men. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165310.
11. Dionisio TJ, Thiengo CR, Brozoski DT, Dionisio EJ, Talamoni GA, Silva RB, et al. The influence of genetic polymorphisms on performance and cardiac

and hemodynamic parameters among brazilian soccer players. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(6):596-604.

12. Fluck M, Kramer M, Fitze DP, Kasper S, Franchi MV, Valdivieso P. Cellular aspects of muscle specialization demonstrate genotype - phenotype interaction effects in athletes. *Front Physiol.* 2019;10:526.

13. Lucia A, Gomez-Gallego F, Chicharro JL, Hoyos J, Celaya K, Cordova A, et al. Is there an association between ace and ckmm polymorphisms and cycling performance status during 3-week races? *Int J Sports Med.* 2005;26(6):442-7.

14. Lucia A, Hoyos J, Santalla A, Earnest C, Chicharro JL. Tour de france versus vuelta a espana: Which is harder? *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(5):872-8.

15. Lucia A, Earnest C, Arribas C. The tour de france: A physiological review. *Scand J Med Sci Sports.* 2003;13(5):275-83.

16. Papadimitriou ID, Lockey SJ, Voisin S, Herbert AJ, Garton F, Houweling PJ, et al. No association between actn3 r577x and ace i/d polymorphisms and endurance running times in 698 caucasian athletes. *BMC Genomics.* 2018;19(1):13.

17. Ma F, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, et al. The association of sport performance with ace and actn3 genetic polymorphisms: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(1):e54685.

18. Wang G, Mikami E, Chiu LL, A DEP, Deason M, Fuku N, et al. Association analysis of ace and actn3 in elite caucasian and east asian swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(5):892-900.

19. Jacob Y, Spiteri T, Hart NH, Anderton RS. The potential role of genetic markers in talent identification and athlete assessment in elite sport. *Sports (Basel).* 2018;6(3).

Revisto em fevereiro de 2019

Temas de revisão / Investigação / Casos clínicos

Nesta rubrica pretende-se fazer a revisão de assuntos de interesse prático, mas também de alguns conteúdos de formação básica e de relevância para a Medicina Desportiva. Não se pretendem grandes dissertações científicas, mas apenas o fornecimento de informação simples, para que o leitor fique a conhecer o tema, saiba geri-lo e o referenciar quando for o caso.

São disponibilizadas três páginas. O número máximo de caracteres para os temas de Revisão é de cerca de 12 mil (contam as letras, os sinais ortográficos e os espaços entre as palavras), enquanto para os de Investigação e os Casos clínicos é até 13 mil. O *Word* tem a ferramenta para contar os caracteres. Esta contagem já tem em consideração a eventual inclusão de duas fotos (ou gráficos, ou exames subsidiários), os quais são bem-vindos, desde que publicáveis. Todos os conteúdos são da responsabilidade dos seus autores.

Pretende-se uma estrutura homogénea (Revista Indexada <http://www.indexrmp.com>):

- Título (Todas as palavras em maiúscula, exceto os artigos e pronomes se não iniciarem a frase: “A Atividade Científica da Sociedade em 2014”)
- Identificação / especialidade médica / afiliação profissional e/ou académica
- Resumo – escrito em português e em inglês com o tamanho de cerca de 500-600 caracteres para cada idioma. O Resumo deve ser formativo e deve ser uma perspetiva global do manuscrito e destacar os pontos principais
- Indicar 2-3-4 palavras-chave, em português e inglês.
- Estrutura geral: Título – Autores – Referenciação académica e/ou profissional - Resumos em português e em inglês - Texto - Conclusão - Agradecimentos - Contacto - Bibliografia.
- No final do texto e antes de Contacto, escrever: “Os autores negam qualquer conflito de interesses” se for o caso. De outro modo, indicar os eventuais conflitos de interesses.

Estrutura da bibliografia: Azevedo, M. N., Sousa, T. P.. A prática desportiva dos jovens. Rev Medic Desport in forma. 2010; 1(5):2-8.

Os textos serão publicados após aprovação pelo editor, que poderá pedir parecer prévio à Comissão Científica da Revista.

Os manuscritos devem ser acompanhados de uma **declaração** a indicar a originalidade do manuscrito, assim como a inexistência de conflito de interesses, de quaisquer interesses ou benefícios financeiros (ver Anexo próprio).

Para a elaboração do manuscrito recomenda-se a leitura do livro “**A Comunicação Médica de A a Z: Tips & Tricks**”, da **Dra. Helena Donato**, uma edição exclusiva da Bial. Desta obra indicam-se / transcrevem-se algumas regras:

- ✓ Todas as palavras do Título são escritas com maiúsculas, exceto os artigos, preposições e conjugações. Deve ser conciso, específico e informativo. É muito importante, pois deve permitir perceber qual o conteúdo e características do texto / trabalho
- ✓ A abreviatura deve ser indicada na primeira vez que aparece no texto (palavra seguida da abreviatura entre parêntesis). As abreviaturas não devem ser usadas no Título ou no Resumo. As unidades de peso ou de medida devem ser usadas de modo abreviado se usadas com um número (ex: 30gr), mas se usadas isoladamente devem ser escritas por extenso.
- ✓ A primeira letra de uma citação direta ou a seguir a dois pontos numa declaração formal é escrita e maiúscula
- ✓ As palavras que derivam de um acrónimo (abreviatura que pode ser lida como uma palavra) são escritas em minúscula (ex: PSA – antígeno específico da próstata)
- ✓ Nas referências bibliográficas só a primeira letra do título do artigo é em maiúscula
- ✓ A citação numérica é feita com números arábicos em expoente (acima da linha):
 - são colocados antes do ponto e vírgula (... nhhta²;) e dos dois pontos (... fatfrs²);
 - mas à frente do ponto final.²
 - Não devem ser colocadas logo após um número (p.ex: 30²) ou de uma unidade métrica abreviada (exemplo: cm²)
- ✓ Em relação ao estilo da escrita, transcreve-se / refere-se o aconselhado pela Dra. Helena Donato:

- Não repetir o que os outros já disseram, ser original
 - Usar a 1ª pessoa se for o único autor
 - Não usar um estilo impessoal
 - Usar frases na voz ativa
 - Usar escrita precisa, lógica e clara
- ✓ Em relação às frases, estas devem ser curtas, com clareza, declarativas e com palavras simples, as quais serão mais fáceis de entender
- ✓ As comunicações pessoais não são incluídas na Bibliografia, mas devem ser indicadas no correr do texto, entre parêntesis (Ex: comunicação pessoal, abril de 2014)
- ✓ Dado que não há formalmente limite para o número de autores, recomenda-se o bom senso, incluindo-se os que efetivamente são autores (consultar a obra da Dra. Helena Donato). Nesta publicação não serão aceites de mais de **cinco autores** por manuscrito
- ✓ No início da frase, o símbolo de percentagem (%) e o número que o antecede devem ser escritos por extenso
- ✓ Os tempos verbais são também causa de confusão:
- Na citação de um trabalho anteriormente publicado (conhecimento estabelecido) usa-se o presente. Contudo, na área da atribuição, o tempo do verbo é no passado (ex. “Teixeira, A. descobriu que a vitamina D ...”)
- Na secção de Material, Métodos e Resultados o tempo do verbo é no passado, mas já boa parte da Introdução e da Discussão é feita com o verbo no presente, assim como é a indicação dos cálculos e análise estatística.

O envio do texto deve vir acompanhado de indicação da concordância destas indicações divulgadas no site www.revdesportiva.pt.

Enviar para: basil@sapo.pt



(Basil Ribeiro, médico / diretor e editor)