

CAPA

DNA de campeão?

Estudos tentam mostrar que mutações em certos genes podem fazer a diferença na prática esportiva

Marcos Pivetta





A expressão mutação genética é comumente interpretada como um sinal de alerta sobre o risco de desenvolver doenças ou a causa direta de certos problemas de saúde. Mas a maioria das alterações nos genes é neutra ou não patológica. São vistas como polimorfismos: como as possíveis formas alternativas, variantes, que um gene pode apresentar. Em mais de 3 mil trabalhos científicos publicados nos últimos 10 anos, polimorfismos em 240 genes humanos, cerca de 1% do total de nossa espécie, foram associados ao menos uma vez a uma questão que será extensamente debatida nas Olimpíadas no Rio de Janeiro, em agosto: o desempenho esportivo dos atletas. A despeito desse elevado número de publicações, a possível influência da maioria dessas alterações genéticas sobre a prática de esportes ainda é vista como tênue ou de difícil comprovação. Algumas dessas mutações, no entanto, seriam promissoras candidatas a se tornarem marcadores genéticos, uma assinatura molecular, do DNA de potenciais campeões.

Cruzando as informações sobre os polimorfismos presentes em quatro genes (ACTN3, ECA, AGT e BDKRB2), a equipe do biólogo molecular João Bosco Pesquero, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e coordenador do projeto Atletas do Futuro, criou a primeira versão nacional de um índice genético que sinalizaria qual é o ponto forte de um atleta.

Grosso modo, o escore molecular indicaria se a maior vantagem física do esportista é a resistência, um requisito para provas de longa duração, ou a força/explosão muscular, que geralmente se traduz em grande velocidade em termos competitivos. Ou, ainda, se ele seria um caso intermediário entre os dois extremos. O objetivo do projeto da Unifesp é montar um banco de dados com informações genômicas específicas de esportistas brasileiros que possam ser úteis para nortear a escolha da atividade esportiva mais indicada para cada indivíduo, além de ajudar na descoberta de talentos esportivos em idade precoce e servir de guia para melhorar o treinamento e o desempenho dos atletas em atividade. “Sempre

pesquisei alterações genéticas que causam perdas de funções, doenças em especial na parte muscular”, explica Pesquero, que expôs alguns dos resultados de seus estudos no workshop Research on Sports and Healthy Living, organizado pela FAPESP em parceria com a Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO) em março deste ano. “Decidi estudar o outro lado da moeda: mutações que causam ganho de funções e criam habilidades benéficas para a prática esportiva.”

Desde 2009, a iniciativa já colheu amostras do DNA de aproximadamente mil atletas e ex-atletas brasileiros de diversas modalidades, como Oscar e Hortência, do basquete, Gustavo Kuerten, do tênis, Aurélio Miguel, do judô, e Joaquim Cruz, do atletismo. Também foi coletado material genético de atletas de modalidades coletivas como futebol e beisebol, além de 13 times que disputaram a liga brasileira de basquete em 2013. A maior parte desse material ainda está sendo analisada. Mas alguns resultados ilustram o potencial da abordagem, de acordo com os pesquisadores. Um dos casos mais expressivos de emprego do índice molecular ocorreu durante a temporada 2012/2013 do Novo Basquete Brasil (NBB), a liga brasileira da modalidade, quando a forma de treinar de uma equipe foi alterada com base em informações genômicas.

No primeiro turno do campeonato, o time do Palmeiras perdera 15 das 17 partidas e estava em último lugar. Diante dessa situação desesperadora, a comissão técnica, sob orientação do preparador físico Chiaretto Costa, que faz parte do projeto Atletas do Futuro, decidiu mudar o esquema de trabalho para o segundo turno. Implantou um treinamento individualizado para cada um dos atletas a partir do perfil genético obtido nos testes da Unifesp. A equipe da universidade já havia colhido e analisado o DNA dos jogadores e tinha em mãos os resultados. A estratégia deu certo. O Palmeiras venceu 10 de 17 jogos no segundo turno e seus atletas, que viviam lesionados, não se machucaram mais. O resultado do trabalho na equipe paulista foi relatado em um artigo publicado em maio do ano passado na revista *Medicine & Science in Sports & Exercise*.

A lógica do novo esquema de treinamento guiado pela genética era simples: não brigar com a biologia molecular e investir no parâmetro em que o jogador se destacava no teste de DNA. Se

o exame apontou que o atleta tinha genes com mutações que lhe conferiam mais força muscular, esse deveria ser o aspecto enfatizado na sua preparação. Se o ponto forte era a resistência aeróbica, o foco principal dos treinos seria manter em alta a capacidade de demorar para se cansar. “O esquema era exatamente o oposto do que costuma ser colocado em prática nas equipes”, afirma o fisiologista do exercício Paulo Correia, da Unifesp, um dos pesquisadores do Atletas do Futuro e ex-velocista que disputou as Olimpíadas de Moscou (1980) e de Los Angeles (1984). “Normalmente, os times tentam aumentar a resistência dos atletas de força e conferir força aos jogadores de resistência.” Ou seja, agem para melhorar os pontos fracos em vez de aprimorar os fortes.

Houve situações desafiadoras para os pesquisadores, como a do pivô Marcão, então com 28 anos, que sofria lesões com frequência e tinha dificuldades em quadra. Os dados dos quatro genes apontaram que ele tinha mais resistência do que força, um problema para quem joga em uma posição perto do garrafão, próximo à cesta, e tem de disputar a bola com atletas altos e fortes. A saída nesse caso foi reduzir os trabalhos musculares de força nos treinamentos. Se o atleta levantava, por exemplo, 10 vezes 100 quilos no supino, aparelho que exercita os músculos peitorais, pas-

sou a usar metade da carga e a repetir o exercício mais vezes. Dessa forma, a comissão técnica privilegiou a resistência e evitou expor o atleta a lesões por excesso de carga no treinamento. Em quadra, o jogador também foi instruído a se movimentar mais e a jogar mais fora do garrafão. Assim, seus oponentes tendiam a ficar cansados antes dele e o pivô podia se destacar no fim das partidas. Na temporada seguinte, a equipe do Atletas do Futuro repetiu o experimento com outro time do NBB, o de São José dos Campos, sob a orientação do preparador físico Adilson Doretto, e os resultados foram semelhantes aos verificados no Palmeiras.

GENE DA VELOCIDADE

Apesar de muitos marcadores genéticos terem sido associados ao bom desempenho em certos esportes, alguns pesquisadores da área são cautelosos a respeito do significado prático dessas correlações. “Replicar esses trabalhos é sempre

Equipe da Unifesp criou índice genético que mostraria o ponto forte do atleta, se velocidade ou resistência



Saltadora brasileira Fabiana Murer em ação: cópias do alelo R do gene ACTN3 seriam benéficas para a prática de esportes que dependem de velocidade e força

difícil”, afirma o médico Masashi Tanaka, do Hospital Geriátrico Metropolitano de Tóquio, estudioso da ligação dos genes com a prática de esportes. O pesquisador japonês está iniciando um trabalho em que vai sequenciar o genoma completo de um pequeno número de fundistas do Quênia e da Etiópia, dois países africanos famosos pelos corredores de provas de longa distância. “Para ter uma amostra maior nos estudos, é preciso também incluir esportistas amadores ao lado dos atletas de elite”, diz o médico. Alun Williams, especialista em esporte e genômica do exercício da Universidade Metropolitana de Manchester (Reino Unido), pensa de modo semelhante. “Muitos resultados que associam variantes de genes ao desempenho esportivo são provavelmente ‘falsos positivos’ e de difícil interpretação”, afirma Williams. “Esses estudos não foram reproduzidos por outros grupos de pesquisa e foram feitos com pequenas amostras de esportistas, frequentemente juntando dados de atletas de diferentes esportes.”

Por ora, o gene considerado como o mais confiável para discriminar se um atleta tem mais força ou resistência é o ACTN3, provavelmente o mais pesquisado para esse fim. A equipe de Pesquero publicou em maio do ano passado no periódico *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* um novo método, mais simples, segundo eles, de sequenciar especificamente esse gene. Localizado no cromossomo 11, o ACTN3 é responsável pela

produção da proteína alfa actinina 3, ativada exclusivamente em fibras musculares de contração rápida, que se retraem entre 40 e 90 milissegundos. O funcionamento dessas fibras prescinde da presença de oxigênio e gera a energia necessária para impulsionar, por no máximo dois ou três minutos, ações físicas que requerem grande força ou intensidade. É esse mecanismo fugaz que sustenta movimentos extremos, mas de curta duração, como se lançar em uma corrida de 100 ou 200 metros em alta velocidade ou levantar pesos desconhecidos acima da cabeça por alguns segundos.

Uma alteração em uma única base nitrogenada faz com que esse gene possa apresentar duas formas na população humana: a versão “normal”, funcional, denominada R, que produz alfa actinina 3; e a variante alterada, chamada X, em que tal proteína não é sintetizada. As pessoas carregam duas cópias do ACTN3. Podem ser, portanto, homocigotas (RR ou XX) ou heterocigotas (RX). Muitos estudos internacionais com esportistas de alto nível indicam que corredores de provas de curtas distâncias, os chamados velocistas, tendem a possuir ao menos uma cópia, às vezes duas, da variante R, a forma funcional, do gene. A maior quantidade da proteína melhoraria o desempenho dos atletas em tarefas que dependem da ação das fibras rápidas. Os fundistas, que precisam ser resistentes ao cansaço, tendem a ser XX. A ausência total da proteína levaria o organismo a se adaptar

melhor a exercícios de longa duração, que retiram energia do consumo de oxigênio. A constatação levou o ACTN3 a ser apelidado, certamente com exagero, de gene da velocidade.

A professora Sandra Lia do Amaral Cardoso, do Laboratório Experimental de Fisiologia do Exercício da Universidade Estadual Paulista (Unesp), de Bauru, e seu ex-aluno de doutorado Thiago José Dionísio, da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), analisaram a frequência das variantes do gene ACTN3 presentes em 100 jogadores de 14 a 20 anos das categorias de base do São Paulo Futebol Clube. A maior parte dos atletas (57%) tinha o genótipo RX, em que uma cópia do gene era normal e a outra apresentava a mutação. Outros 29% eram RR, em tese, com mais força ou explosão, e 14% eram XX, com um perfil molecular mais próximo aos corredores de provas longas. Eles observaram que os jogadores com ao menos uma cópia do alelo R tinham melhores resultados nos testes de corridas curtas e de salto, enquanto aqueles com um alelo X se destacaram no quesito resistência. “Nos jogadores mais velhos, essa relação era mais evidente do que nos mais novos”, afirma Sandra, cuja pesquisa foi financiada pela FAPESP. No estudo, cujos resultados foram divulgados apenas em congressos científicos, também foi constatada a associação de uma variante do gene ECA com melhor desempenho no parâmetro de força e explosão. Uma versão ampliada do trabalho, com 220 jogadores do São Paulo, está em fase final para ser submetida a um periódico científico.

O processo de usar o perfil genético como guia para encontrar o esporte ideal para uma pessoa parece mecânico e certo. Os pesquisadores, no entanto, sabem que essa linha de raciocínio, simplista e determinista, não se sustenta sozinha. “A genética é muito importante, mas não se pode esquecer os fatores ambientais e a parte psicológica do atleta”, afirma o médico Victor Matsudo, coordenador científico do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (Celafiscs). “Seria ingenuidade achar que se encontra um campeão olhando apenas para um gene ou uma enzima.” Além da biologia inata, outros fatores influenciam a prática e o desempenho esportivo: a nutrição, o tipo e a quantidade de treinos, aspectos psicológicos e motivacionais, políticas públicas, a cultura local. Enfim, como em boa parte das doenças, o peso dos aspectos externos não pode ser desprezado e deve ser analisado ao lado das informações moleculares. “Mas é importante mapear os genes-chave para a prática esportiva”, diz Pesquero. “Às vezes, as informações de um único gene podem ser suficientes para produzirmos efeitos perceptíveis.”

Pesquero cita o caso da hipertensão, tema de muitas de suas pesquisas. Embora seja sabidamente um problema de saúde ligado ao estilo de vida e à ação e interação de vários genes, boa parte dos remédios que mantêm sob controle a pressão arterial de pessoas hipertensas atua em apenas um gene, o ECA, que codifica a enzima conversora de angiotensina. Ao lado do ACTN3, o ECA faz parte do índice genético composto de quatro marcadores moleculares para prática es-



Etíope Dawit Fikadu Admasu, vencedor da corrida de São Silvestre em 2014: alterações em certos genes de africanos favoreceriam performance em provas de resistência



Elenco de basquete do Palmeiras em 2013: treinamento baseado no perfil genético dos jogadores melhorou o desempenho da equipe

portiva adotado no Atletas do Futuro. Os outros dois genes são o AGT (que codifica a proteína angiotensinogênio, também importante na regulação da pressão) e o BDKRB2 (que produz um receptor da bradicinina, um composto vasodilatador).

Nem sempre é possível fazer testes genéticos e alterar a rotina de treinos de atletas de alto desempenho. Nesses casos, é mais factível estudar pessoas que fazem esporte por prazer ou como hobby. A professora de educação física Ana Sierra estuda desde 2006 as reações cardíacas que ocorrem em maratonistas amadores. Ela está terminando seu doutorado sobre o tema na Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (EEFE-USP). Ana recentemente introduziu as análises genéticas em seus trabalhos, graças a uma colaboração com a equipe de Pesquero. Em um estudo ainda não publicado, feito a partir do DNA de 49 maratonistas do sexo masculino com idade entre 20 e 55 anos, ela constatou que certos indivíduos com mutações no gene ECA e em outro denominado BNP parecem se recuperar mais lentamente após terem percorrido os 42 quilômetros da prova. “A fadiga cardíaca decorrente de uma maratona pode se prolongar por até 15 dias”, afirma Ana.

Outro trabalho recente de pesquisadores da EEFE envolveu 150 homens saudáveis que foram submetidos a testes de corrida em duas velocidades constantes, a 10 e 12 quilômetros por hora (km/h). O resultado surpreendeu os autores do estudo, publicado on-line em julho do ano passado no *Annals of Human Biology*. Os indivíduos que tinham o perfil RX para o gene ACTN3, em tese menos aptos do que os XX para encarar esforços físicos dependentes da resistência à fadiga, se destacam por terem consumido significativamente menos energia para se locomover durante as corridas. “Em média, o gasto energético dos

heterozigotos com genótipo RX foi 7% menor a 10 km/h e 9% menor a 12 km/h, quando comparado ao dos homozigotos RR e XX”, diz Leonardo Pasqua, principal autor do trabalho, que fez parte do seu mestrado sob a orientação do professor Rômulo Cássio de Moraes Bertuzzi.

Obter dados genômicos de atletas brasileiros e da população nacional é importante: a incidência de mutações “benéficas” à prática de certos esportes pode variar muito em função das etnias presentes em um país. A forma do gene ACTN3 que parece conferir maior resistência em provas longas é, por exemplo, mais comum em africanos do que nos caucasianos. Por isso há mais de uma dezena de iniciativas internacionais, sobretudo na Europa, Estados Unidos e Ásia, fazendo a genotipagem de seus atletas. Pesquero está se dedicando a esse trabalho no Brasil ao mesmo tempo que desenvolve um novo índice genético associado à prática esportiva, agora com 16 em vez dos atuais quatro genes. Para essa versão aumentada do escore molecular, sua equipe sequenciou o material genético de 69 competidores da elite do atletismo brasileiro. “Estamos incluindo genes ligados a outros fatores além de força e resistência, como a questão da motivação entre os atletas e a capacidade de recuperação diante de certos tipos de lesão”, afirma o biólogo molecular da Unifesp. O gene responsável por fabricar o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), proteína que ajuda a estimular a manutenção e o crescimento dos neurônios, parece, por exemplo, ter repercussões sobre a motivação dos esportistas. Já o CKM, outro gene em análise, seria importante para o processo de recuperação de lesões musculares e inflamações. Com seus estudos, o projeto Atletas do Futuro espera introduzir o arsenal genético a serviço da atividade física em iniciativas que buscam garimpar talentos esportivos entre as crianças do país e melhorar o nível de saúde da população brasileira por meio da prática de atividade física. ■

Projetos

1. Correlação entre desempenho motor e polimorfismos genéticos em jogadores de futebol (nº 2011/21586-8); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Pesquisadora responsável Sandra Lia do Amaral Cardoso (Unesp); Investimento R\$ 139.420,00.
2. Análise de polimorfismos em genes ligados a força muscular em atletas de elite brasileiros (2012/14056-5) Modalidade Bolsas no país – Mestrado; Pesquisador responsável João Bosco Pesquero (Unifesp); Beneficiário Elton Dias da Silva; Investimento R\$ 45.194,00.

Artigos científicos

- LIMA, G. H. O. *et al.* Association between gene ACTN3 and basketball position in elite athletes of Brazilian League. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. v. 47. n. 5s, p. 424. mai. 2015.
- SCHADOCK I. *et al.* Simple method to genotype the ACTN3 r577x polymorphism. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. v. 19, n. 5, p. 253-7. mai. 2015.
- PASQUA, L. A. *et al.* The genetics of human running: ACTN3 polymorphism as an evolutionary tool improving the energy economy during locomotion. *Annals of Human Biology*. 6 jul. 2015.