

Możliwości i zagrożenia wynikające z zastosowania terapii genowej jako metody dopingowej

Potential and risks of gene therapy as a doping method

Natalia Denisewicz¹, Dominika Garguła¹, Piotr Skalski², Sara Kalisoras¹, Piotr Kawalec¹, Zofia Radek¹, Julia Zdyb¹

¹ Studenci Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Zakład Historii i Filozofii Nauk Medycznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Terapia genowa, obok zastosowania w leczeniu wielu chorób genetycznych, stworzyła również możliwość sztucznego zwiększenia zdolności fizycznych organizmu, chociażby w przypadku zawodowych sportowców. Geny, których modyfikacja pozwala na wzrost siły mięśni i wydolności to m.in. kodujące erytropoetynę, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, miostatynę, ludzki hormon wzrostu, insulinopodobny hormon wzrostu i endorfiny. Niemniej, terapie genowe, a co za tym idzie doping genetyczny, oprócz wielu korzyści diagnostycznych, profilaktycznych i terapeutycznych, mogą nieść ze sobą działania niepożądane: począwszy od zmiany parametrów krwi i zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym, poprzez działanie diabetogenne i możliwe przeciążenia organizmu, kończąc na potencjalnym związku z nowotworzeniem. Celem artykułu jest ocena możliwości oraz zagrożeń zdrowotnych wynikających z zastosowania terapii genetycznej jako formy dopingu. (*Farm Współ* 2023; 16: 156-163) doi: 10.53139/FW.20231619

Słowa kluczowe: terapia genowa, doping genetyczny, modyfikacja genów, sport, doping

Abstract

In addition to its potential use in the treatment of a number of genetic diseases, gene therapy has also opened up the possibility of using genetic advances to artificially enhance the body's physical abilities, primarily in the case of professional athletes. Genes that can be modified to increase muscle strength and performance include those encoding erythropoietin, endothelial growth factor, myostatin, human growth hormone, insulin-like growth hormone and endorphins. However, gene therapies, and thus genetic doping, in addition to their many diagnostic, prophylactic and therapeutic benefits, may carry negative physiological consequences: from altered blood parameters and cardiovascular disorders, to diabetogenic effects and possible overloading of the body, and a potential link to tumorigenesis. The aim of this article is to assess the possibilities and health risks of using gene therapy as a form of doping. (*Farm Współ* 2023; 16: 156-163) doi: 10.53139/FW.20231619

Keywords: gene therapy, gene doping, gene modification, sport, doping

Wprowadzenie

Począwszy od opracowania modelu podwójnej helisy DNA przez Jamesa Watsona i Francisca Cricka w 1953 r., genetyka przeszła wiele zmian, a jej rozwój wymiennie wpłynął na obraz medycyny. Współcześnie osiągnięcia z zakresu genetyki umożliwiają m.in. dia-

gnostykę chorób genetycznych, określenie predyspozycji na choroby dziedziczne, badania prenatalne czy choćby personalizację leczenia. Jednak odkrycie enzymów restrykcyjnych na przełomie lat 60. i 70. otworzyło drogę do manipulowania materiałem genetycznym i tym samym powstania nowych technologii. Terapia

genowa, obok zastosowania ściśle leczniczego, stworzyła możliwość wykorzystania genów w celu sztucznego wzmocnienia organizmu, zwłaszcza wśród zawodowych sportowców. Kwestia dopingu budzi kontrowersje społeczne, co jest szczególnie widoczne przy okazji Igrzysk Olimpijskich oraz ujawniania kolejnych przypadków sportowców, którzy złamali zasadę rywalizacji *fair-play*. Wśród opinii publicznej, a nawet wśród niektórych bioetyków, coraz częściej pojawiają się głosy popierające legalizację wszelkich form doping, mogących zwiększyć możliwości fizyczne ludzkiego organizmu [1].

Wykorzystywanie substancji wspomagających ciało i umysł było już znane w starożytności. Jednak dopiero wraz z postępem wiedzy na polu farmakologii i fizjologii w XIX w., zaczęło stawać się znaczącym problemem badawczym i etycznym w coraz chętniej uprawianym i obserwowanym sporcie [2]. Współcześnie doping jest ściśle uwarunkowany osiągnięciami nauk medycznych. Może mieć postać farmakologiczną, na przykład przez przyjmowanie hormonów steroidowych lub erytropoetyny, a także fizjologiczną, polegającą na transfuzjach krwi [3]. Terapia genowa wciąż jest stosunkowo nową metodą, wymaga dalszych badań i rozwoju, aby zapewnić jej skuteczność, bezpieczeństwo i dostępność dla większej liczby pacjentów. Mimo to, Światowa Agencja Antydopingowa (WADA) i naukowcy z różnych ośrodków badawczych stale monitorują możliwość zastosowania doping genetycznego przez sportowców i rozwijają metody wykrywania tego rodzaju oszustw. Jednym z wyzwań jest fakt, iż modyfikacje genetyczne mogą być trudne do detekcji, ponieważ niektóre z nich są naturalne dla danego organizmu lub mogą być ukryte w określonych tkankach i narządach. Choć dotychczas nie ujawniono żadnego przypadku stosowania doping genetycznego, to należy postawić pytanie, dotyczące potencjalnych możliwości i zagrożeń wynikających z zastosowania terapii genowej jako metody dopingowej. W niniejszej pracy przeszukano literaturę odnoszącą się do mechanizmów działania terapii genowej. Na tej podstawie wytypowano białka, mające największy potencjał dopingowy, do których zaliczono erytropoetynę (EPO), czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF), miostatynę (GDF-8), ludzki hormon wzrostu (hGH), insulinopodobny hormon wzrostu (IGF-1) oraz endorfiny.

Terapii genowa a doping genowy

Terapia genowa polega na modyfikacji, manipulacji ekspresją genu lub zmianie właściwości biologicznych

żywych komórek w celach terapeutycznych – leczenia bądź wyleczenia danej choroby [4]. Pod koniec lat 60. dostarczono pierwszych wiarygodnych dowodów, potwierdzających możliwość przyswajania, a następnie ekspresji egzogenego DNA w komórkach ssaków. W 1972 r. Friedmann i Robin zasugerowali, że onkowirusy mogą zostać zmodyfikowane do przenoszenia informacji genetycznej celem uzupełniania defektów genowych i poprawy objawów chorobowych. W tym samym czasie zespół Berga opracował rekombinowany wektor wirusa SV40, który zdolny był do transferu obcych sekwencji nukleotydów do komórek ssaków. Pomimo sporego optymizmu panującego wśród wielu badaczy, z powodu nieskuteczności dostępnych wówczas rozwiązań stabilna oraz powtarzalna ekspresja obcej informacji genetycznej nie była możliwa [5].

Pierwszego, choć nielegalnego i wzbudzającego poważne wątpliwości etyczne, zastosowania terapii genowej celem leczenia ludzi podjął się Cline w 1980 r. Terapia z wykorzystaniem funkcjonalnego genu beta-globiny nie zaszkodziła co prawda dwójce pacjentów cierpiących na beta-talasemię, nie przyniosła jednak satysfakcjonujących efektów [6]. Przełom nastąpił dopiero 10 lat później, kiedy to Anderson i Blaese rozpoczęli pierwszą terapię genową, której rezultaty przyniosły realną poprawę stanu zdrowia 4-letniej wówczas pacjentki cierpiącej na niedobór deaminazy adenozynowej (SCID/ADA). Leczenie polegało na wprowadzeniu funkcjonalnej kopii genu ADA do limfocytów T. W ciągu dwóch lat rozpoczęto 11 innych badań nad terapią genową, m.in. w kierunku leczenia hemofilii B, czerniaka oraz innych chorób nowotworowych [7]. W latach 2015-2023 zgodę Europejskiej Agencji Leków (EMA) na dopuszczenie do obrotu uzyskało 14 terapii genowych, ukierunkowanych przede wszystkim na leczenie chorób rzadkich oraz nowotworów wywodzących się z linii B [8]. W Stanach Zjednoczonych do tej pory zostało zatwierdzonych przez Agencję Żywności i Leków (FDA) 29 produktów leczniczych z zakresu terapii genowej lub komórkowej [9]. Choć od eksperymentu Cline'a dokonał się olbrzymi postęp i terapia genowa stała się dostępna, to w dalszym ciągu nie jest powszechna ze względu na wysoki koszt oraz potrzebę prowadzenia dalszych badań. Niemniej, współcześnie inżynieria genetyczna dysponuje możliwościami wykraczającymi poza standardowe zastosowanie terapeutyczne, takimi jak choćby wzmocnienie możliwości fizycznych człowieka bądź przyspieszenie regeneracji pourazowej. Od początku XX w. prowadzono liczne

badania na modelach zwierzęcych, sprawdzające potencjalne zastosowanie terapii genetycznej jako metody dopingowej [10]. Międzynarodowy Komitet Olimpijski już w 2003 r. do listy metod zakazanych włączył doping genowy, rozumiany jako transfer sekwencji kwasów nukleinowych w celu poprawy wyników sportowych [11,12]. Choć brakuje jednoznacznych doniesień potwierdzających zastosowanie doping genowego w zawodowym sporcie, to biorąc pod uwagę współczesny rozwój inżynierii genetycznej prawdopodobieństwo zajścia tego zjawiska rośnie.

W modelowej terapii genowej funkcjonalna kopia genu jest dostarczana do komórki ludzkiej w celu zastąpienia genu powodującego chorobę bądź dezaktywacji nieprawidłowo funkcjonującego genu [4]. Komórka ma ograniczone możliwości bezpośredniego poboru egzogenego DNA. Z tego powodu konieczne jest zastosowanie różnego rodzaju wektorów, które dostarczą do wnętrza komórki materiał genetyczny, w taki sposób, aby uległ on ekspresji. Możemy wyróżnić wektory wirusowe oraz niewirusowe [13].

Wektory niewirusowe obejmują takie techniki dostarczania genów jak mikroiniekcja, elektroporacja, czy też zamknięcie materiału genetycznego w liposomie. Są one łatwiejsze w produkcji od wektorów wirusowych, odznaczają się mniejszą toksycznością i immunogennością, jednak wykazują mniejszą wydajność w dostarczaniu genów do komórek. Przed użyciem wektora wirusowego, wszystkie geny wirusa warunkujące jego zjadliwość muszą zostać usunięte z jego genomu i zastąpione genem terapeutycznym. Wektor taki powinien charakteryzować się wysokim stopniem integracji z DNA genomowym z następującą ekspresją wprowadzonego genu. Najczęściej używanymi wektorami wirusowymi są adenowirusy, retrowirusy, wirusy AAV i HSV [13]. Przenoszony przez wektor gen terapeutyczny ulega ekspresji. Powstałe mRNA jest transportowane do cytoplazmy komórki, gdzie służy jako matryca do syntezy białka na rybosomie. W konsekwencji komórka, która pobrała materiał genetyczny staje się miejscem produkcji i sekrecji pożądaných w terapii genowej białek [14].

Istnieją dwie główne strategie wprowadzania wektora niosącego gen do organizmu. Pierwsza strategia polega na wyizolowaniu komórek docelowych w terapii, ich podtrzymywaniu, wprowadzeniu do nich wektora *in vitro* i następnie reimplantacji do tkanki pacjenta, z której zostały pobrane. Takie podejście jest określane mianem terapii genowej *ex vivo*. Wymaga

ona nakładu pracy i znacznych nakładów finansowych, jednak jest relatywnie bezpieczna z racji tego, że komórki są kontrolowane i żadne obce cząsteczki nie są wprowadzane bezpośrednio do organizmu pacjenta. Ponadto wyizolowane komórki mogą być poddane testom kontrolnym przed ich ponownym wprowadzaniem do organizmu [15]. Druga strategia opiera się na wprowadzeniu wektora bezpośrednio do ustroju pacjenta i jest ona określana jako terapia genowa *in vivo*. Systemowe dostarczenie wektora, polega na wstrzyknięciu go do układu krążenia, który następnie rozprowadzi wektor do wszystkich tkanek ciała. Technika ta jest preferowana, gdy niemożliwe jest bezpośrednie osiągnięcie tkanki docelowej, co jest konieczne w przypadku dostarczenia lokalnego. Taka metoda umożliwia lepszą dystrybucję wektora w obrębie organizmu, niż bezpośrednio jego wstrzyknięcie w tkankę. Wiązą się z nią jednak pewne problemy. Ekspresja wprowadzanego genu jest mało specyficzna i może zachodzić w całym organizmie, a przez to, aby uzyskać efekt terapeutyczny należy osiągnąć wysokie stężenie wektora. Wybór danej strategii działania zależy od anatomii i fizjologii celowanych narządów, patofizjologii choroby, wyboru wektorów, czy też obaw o bezpieczeństwo [12].

Jednym z wyzwań terapii genowej *in vivo* jest dostarczenie zdrowego genu do odpowiednich komórek docelowych, minimalizując jednocześnie ekspresję genów terapeutycznych w innych, niecelowych komórkach. Sytuacja, w której gen terapeutyczny ulegałby ekspresji w każdej komórce, może prowadzić do nieefektywności, działań niepożądanych, a nawet zagrożenia dla zdrowia i życia pacjenta. W tym kontekście, wektory AAV (wirusy zależne od adenowirusa) stały się atrakcyjnymi kandydatami jako wektory w terapii genowej *in vivo*. AAV cechują się obecnością serotypów wykazujących silną specyficzność względem infekowanych komórek i tkanek. Wybór konkretnego serotypu AAV umożliwi wycelowanie terapii *in vivo* w konkretny typ komórek. [16].

Mechanizmy działania

Potencjalna modyfikacja wielu genów występujących w ludzkim DNA pozwala teoretycznie na osiągnięcie przez sportowców lepszych wyników w uprawianych przez nich konkurencjach. Są to głównie geny kodujące substancje zwiększające siłę i wytrzymałość mięśni czyli erytropoetynę (EPO), czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF),

miostatynę (GDF-8), ludzki hormon wzrostu (hGH), insulinopodobny hormon wzrostu (IGF-1) ale także substancje maskujące ból, takie jak endorfiny.

EPO i VEGF to geny o najwyższym potencjale dopingowym w przypadku ich modyfikacji. Erytropoetyna jest glikoproteinowym hormonem stymulującym produkcję erytrocytów przez szpik kostny przez co zwiększa efektywność transportu tlenu do komórek i wytrzymałość mięśni. Dzięki większej ilości tlenu miocyty mogą wykorzystywać proces efektywniejszego oddychania tlenowego, by uwolnić więcej energii niż podczas oddychania bez-tlenowego. Erytropoetyna jest produkowana przez aparat przykłębuszkowy nerek w odpowiedzi na hipoksję, jest nielegalnie wykorzystywana w szczególności w sportach wytrzymałościowych, gdzie pomimo prawidłowego poziomu tlenu w organizmie, zwiększa ilość hemoglobiny i erytrocytów, co umożliwia dłuższą pracę mięśni [11,17]. VEGF odpowiada za angiogenezę i waskulogenezę na wszystkich etapach rozwoju naczyń krwionośnych, działa głównie na śródbłonek, zwiększa przepuszczalność naczyń. U osób dorosłych rzadko występują angiogeneza, ale dzięki zwiększonej ekspresji VEGF jest to możliwe [18]. Skuteczna terapia genowa doprowadziłaby do pobudzenia mikrokrążenia mięśniowego, a tym samym zwiększenia dopływu tlenu do mięśni. [19].

Miostatyna, funkcjonująca również pod nazwą transformującego czynnika wzrostu, wpływa hamująco na proces powstawania, różnicowania się i naprawy komórek mięśni szkieletowych, przez co zapobiega przerostowi mięśni. Brak aktywnej formy tego białka powoduje hipertrofię i hiperplazję komórek, nasiloną naprawę uszkodzonych miocytów i zredukowane włóknienie [20]. Obniżenie aktywności GDF-8 jest wykorzystywane przy hodowli krów rasy Belgian Blue oraz w leczeniu chorób przebiegających z przerostem mięśni [21]. Sportowcy, którzy za pomocą terapii genowej potencjalnie ograniczaliby działanie miostatyny, mogą osiągać bardziej satysfakcjonujące wyniki w sportach siłowych i wytrzymałościowych przez zwiększoną ilość i rozmiar miocytów, co powoduje przyrost siły oraz przyspiesza regenerację uszkodzonych włókien mięśniowych. Zahamowanie działania miostatyny może być osiągnięte przez stymulację ekspresji jej inhibitora – folistatyny [11].

Następnym istotnym polipeptydem, którego sekrecję można intensyfikować dopingiem genetycznym jest hGH, czyli somatotropina, który pobudza proli-

ferację i wzrost komórek, podłużny wzrost kości oraz zwiększenie ich gęstości, przez co zapobiega złamanom. Przyspiesza gojenie się ran, rozkład tłuszczów, pobudza powstawanie glukozy z prekursorów. Mogłoby się wydawać, że hormon wzrostu ma wiele pozytywnych działań i jest często wykorzystywany przez sportowców, ale badania wykazały, że przyjmowanie hGH nie zwiększa siły mięśni, więc jego działanie nie będzie satysfakcjonować osób uprawiających sporty bazujące na używaniu siły. Obniża natomiast masę tkanki tłuszczowej, co może być wykorzystywane przez kulturystów, którzy swoje sukcesy osiągają przez wygląd, a nie siłę mięśni [11].

Podobny wpływ na komórki mięśni wywiera insulinopodobny czynnik wzrostu, który jest wydzielany przez mięśnie szkieletowe pod wpływem działania ludzkiego hormonu wzrostu, odpowiada za regenerację tkanki mięśniowej, proliferację i różnicowanie miocytów przez zwiększenie syntezy białek i zmniejszenie ich degradacji. Wykazuje również działanie antyapoptyczne – zwiększona ekspresja powoduje przyrost masy mięśniowej oraz wzrost ich siły. Stanowi to przyczynę, dla której IGF-1 wykorzystywany jest przez osoby uprawiające sporty, w których siła odgrywa decydującą rolę. Podczas badania przeprowadzanego w latach 2005-2009 w Stanach Zjednoczonych, spośród 231 zakwalifikowanych sztangistów 27 ankietowanych przyznało się do stosowania hGH lub jego bioaktywnej pochodnej jaką jest IGF-1 [22]. Ponadto liczne przypadki naruszenia kodeksu antydopingowego odnotowywano podczas kolarskiego Tour de France czy choćby w amerykańskiej lidze baseballu (MLB) [23]. IGF-1 zapobiega też utracie mięśni w wyniku procesów starzenia, co umożliwiłoby starszym sportowcom dłuższe trenowanie i opóźniłoby przejście na emeryturę. Zwiększona ekspresja zapobiega poważnym utratom najszybszych i najsilniejszych włókien mięśniowych – IIB, które również są związane z procesem starzenia [24].

Endorfiny znacznie różnią się zastosowaniem od innych wymienionych hormonów. Są one odpowiedzialne za odczuwanie euforii, jednocześnie tłumiąc ból. Pomimo braku bezpośredniego działania na siłę i wytrzymałość mięśni, mogą pomóc sportowcom zmniejszając odczuwanie bólu związanego z kontuzjami, zmęczeniem czy wymagającym treningiem. Pozwala to na osiąganie lepszych wyników, gdyż zmniejsza okres rekonwalescencji po urazie i umożliwia wydłużenie treningów [11].

Zagrożenia dla pacjenta i sportowca

Celem stosowania terapii genowych jako doping genetycznego ma być poprawa dotychczasowych wyników osiągniętych przez sportowców. Istotnym jest jednak fakt, że terapie genowe, podobnie jak terapie konwencjonalne, są obarczone pewnym ryzykiem i wiążą się z nimi konkretne działania niepożądane. W doping genetycznym wyróżnić można dwa obszary zagrożeń. Pierwszy obejmuje metody wykorzystywane do modyfikacji i samą jej procedurę. Częsteczki wprowadzane do organizmu pacjenta powinny uprzednio zostać odpowiednio do tego procesu przygotowane. Wektory, zwłaszcza wirusowe, muszą być poddane procesowi oczyszczenia i testom przed umieszczeniem w ciele biorcy. Jednak nawet pomimo zastosowania odpowiednich procedur, na zabiegu ciąży ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, mowa tu na przykład o adenowirusach, których użycie jako wektora w terapii zostało powiązane m.in. z ostrą odpowiedzią immunologiczną i ostatecznie ze śmiercią pacjenta cierpiącego na niedobór transkarbamylazy ornitynowej [25]. Należy jednak wspomnieć, że incydent ten spowodowany był w dużej mierze zaniedbaniami etycznymi i metodologicznymi, jakich dopuścili się badacze. Otóż zignorowano dane o hepatotoksyczności u myszy i makaków na etapie badań przedklinicznych oraz toksyczność zaobserwowaną w początkowej fazie badań klinicznych (m.in. gorączka, małopłytkowość, hipofosfatemia, podwyższony poziom transaminazy). Zlekceważono również głosy sprzeciwu wobec badań klinicznych na probantach zdrowych bądź z łagodnym przebiegiem choroby, których udział wiązał się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [26].

Sam zabieg medyczny polega na wprowadzeniu do organizmu pacjenta zmodyfikowanych komórek lub wektora z konkretnymi genami. Procedura jest inwazyjna, w związku z tym obarczona pewnym niebezpieczeństwem niepowodzenia [27]. Oprócz procedury terapii genowej, zagrożenie dla pacjenta stanowi może niekontrolowana ekspresja zmodyfikowanych genów, a nadmiar lub niedobór substancji, które są celem terapii, mogą wywrzeć negatywny wpływ na organizm [27].

Jedną z takich substancji jest erytropoetyna. Zmienione przez nią parametry mogą prowadzić do zaburzenia przepływu krwi, a nawet jego zablokowania w drobnych naczyniach. Do innych działań niepożądanych, wynikających z podwyższonego poziomu

erytropoetyny zalicza się zwiększoną aktywność płytkową [28] oraz zakrzepicę [29]. Nieoczywistym skutkiem zwiększenia poziomu erytropoetyny może być niedokrwistość, co zaobserwowano u 7 z 11 makaków, które poddano temu zabiegowi. W grupie małp z anemią nie dostrzeżono leukopenii, ani trombocytopenii, a czynnikiem sprawczym okazała się odpowiedź immunologiczna gospodarza [30]. Do wyżej wymienionych zagrożeń należy dodać ryzyko wystąpienia podwyższonego skurczowego ciśnienia tętniczego podczas wysiłku, które według literatury sięgać może 191 mmHg. W związku z wymienionymi nieprawidłowościami pacjenci są narażeni na niewydolność serca, co z kolei może doprowadzić do innych zaburzeń ogólnoustrojowych [28].

Kolejnym celem badań w zakresie bezpieczeństwa doping genetycznego jest czynnik wzrostu śródbłonna naczyń. Nadekspresja VEGF jest jednak czynnikiem mającym udział w patogenezie wielu chorób, takich jak naczyńniakomięsaki, retinopatia czy przerost kłębuszków nerkowych. Podobnie jak inne substancje stymulujące angiogenezę pobudza proliferację komórek śródbłonna. Podwyższony poziom VEGF oraz czynników takich jak FGF (czynnik wzrostu fibroblastów) czy TGF- β (transformujący czynnik wzrostu β) związane są ze zwiększonym ryzykiem nowotworzenia oraz nadmiernej odpowiedzi immunologicznej [28].

Zagrożenia doping genetycznego pojawiają się także w przypadku miostatyny. Wstrzymanie aktywności GDF-8 w procesie transformacji genetycznej prowadzi do przerostów mięśni, co może skutkować przeciążeniem kości oraz niewydolnością mięśnia sercowego. Szybkie zwiększenie masy mięśniowej wiąże się z nadmiernym obciążeniem organizmu, który nie jest przygotowany na tak gwałtowne zmiany. Brak adaptacji serca, potencjalnie prowadzić może do patologii w obrębie tego narządu [28]. Receptory bólu odpowiadające na endorfiny i enkefaliny są kolejnymi czynnikami modyfikowanymi w ramach doping genetycznego. Przez ich blokowanie zaburzony zostaje mechanizm obrony przed urazami, co stwarza zagrożenie przeciążenia choćby układów mięśniowo-szkieletowego czy sercowo-naczyniowego [28].

Ryzyko niosą ze sobą również modyfikacje związane z somatotropiną, która pobudza podziały i wzrost komórek. W związku z tym działaniem niepożądanym związanym z jej podwyższonym poziomem będą cechy akromegalii i zmiany o charakterze rozrostowym, a dokładnie powiększenie nosa i żuchwy. Pacjenci

są również narażeni na przerost mięśnia sercowego. Dodatkowo ludzki hormon wzrostu powoduje także utrudnienie wychwytu glukozy [31], w związku z tym jego podwyższony poziom może prowadzić do insulinooporności i w konsekwencji do cukrzycy typu II, a więc wykazuje działanie diabetogenne [32]. Badania wskazują także na związek wzrostu poziomu somatotropiny z procesem onkogenezy. Nadekspresję hormonu wzrostu zaobserwowano między innymi w przebiegu raka jelita grubego, a jego podwyższony poziom wiąże się z gruczolakorakiem endometrium [33]. Należy również mieć na uwadze insulinopodobny czynnik wzrostu, którego wydzielanie następuje w odpowiedzi na hGH. IGF-1 również ma związek z onkogenezą, o czym świadczy obecność nadekspresji tego czynnika w wielu chorobach nowotworowych. Za prawdopodobny uważa się wzrost ryzyka wystąpienia raka prostaty i raka sutka w odpowiedzi na podwyższony poziom hGH i IGF-1. Inne działania niepożądane obejmują obrzęki, zespół cieśni nadgarstka, nadciśnienie tętnicze oraz śródczaszkowe [31].

Terapie genowe, a co za tym idzie doping genetyczny, okazują się więc być mieczem obosiecznym. Pomimo rozległych możliwości terapeutycznych modyfikacje genomu obarczone są ryzykiem i wiążą się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych, do których zaliczyć można nawet indukcję nowotworzenia [33]. Przypadki białaczki prolimfocytowej T-komórkowej w 31-68 miesięcy po terapii genowej *ex vivo* wektorami retrowirusowymi zespołu SCID-X1, stwierdzono u 4 spośród 9 pacjentów, których leczenie zakończyło się powodzeniem. Ponadto u 2 pacjentów, biorących udział w badaniu, zaobserwowano zintegrowane wektory w pobliżu protoonkogenów [34]. Współcześnie rośnie jednak liczba badań klinicznych z wykorzystaniem samoinaktywujących się wektorów lentiwirusowych (będących podtypem retrowirusów), wykazujących wyższy profil bezpieczeństwa dzięki minimalizacji ryzyka onkogenezy insercyjnej. Sukcesy w badaniach klinicznych, skupiających się na terapii nowotworów złośliwych komórek B, doprowadziły do zatwierdzenia przez FDA pierwszej terapii z wykorzystaniem wektorów lentiwirusowych [35].

Dylematy etyczne

Możliwości współczesnej genetyki są przyczyną niepokoju zarówno wśród badaczy zajmujących się wykrywaniem przypadków dopingowania oraz medycyną sportową, jak i wśród samych sportowców. Doping

genowy został zabroniony już w 2003 r., kiedy to MKOL zaliczył terapię genową do listy zabronionych metod wspomagających wydolność organizmu w Światowym Kodeksie Antydopingowym, co stanowi jednocześnie bezpośrednie potwierdzenie występowania wątpliwości etycznych związanych z tym zagadnieniem [36]. Aby bliżej przyjrzeć się problemowi związanemu ze stosowaniem dopingowania genetycznego, należy przytoczyć definicję sportu. Według Słownika Języka Polskiego sport to „ćwiczenia i gry mające na celu rozwijanie sprawności fizycznej i dążenie we współzawodnictwie do uzyskania jak najlepszych wyników” [37]. Warto zwrócić uwagę, że nieodłącznym elementem sportu jest rywalizacja i nieustanne dążenie do poprawy indywidualnych osiągnięć. Takie założenie rodzi wiele pytań. Czy w takim razie stosowanie terapii genowej jest uzasadnione? Czy jej użycie nie sprawi, że stadion stanie się miejscem prezentowania najnowszych osiągnięć biotechnologicznych, a nie dowodem na niezwykłą wydolność i siłę ludzkiego organizmu [38]? Wydaje się, że zastosowanie terapii genowej, jako trudno wykrywalnej metody dopingowej, zmieni znacząco charakter rywalizacji sportowej oraz podważy jej sens, gdyż zaplecze naukowo-badawcze stanie się tak samo istotne co ciężki trening i talent.

Podsumowanie

Badania i rozwój terapii genowych otwierają nowe perspektywy w medycynie, ale wiążą się również z potencjalnym zagrożeniem, chociażby w kontekście dopingowania genowego. Wprowadzenie do organizmu człowieka modyfikacji genetycznych ma potencjał polepszenia wydolności organizmu, a tym samym osiągnięcia lepszych wyników sportowych. Warto jednak pamiętać, że każda forma wspomaganie w sposób chemiczny lub genetyczny łączy się z niebezpieczeństwem dla organizmu oraz możliwością wystąpienia niepożądanych efektów. Zagrożenia związane z dopingowaniem genetycznym dotyczą zarówno samej procedury modyfikacji, jak i wystąpienia działań niepożądanych w wyniku jej zastosowania. Dodatkowo, niekontrolowana ekspresja zmodyfikowanych genów oraz nadmiar lub niedobór określonych substancji mogą wywołać niekorzystne reakcje w organizmie. W przypadku konkretnych substancji terapeutycznych, takich jak erytropoetyna, czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego, miostatyna czy somatotropina, istnieje wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Może obejmować ono zaburzenia przepływu krwi, zakrzepicę, przerost

mięśnia sercowego, niedokrwiłość, zaburzenia bólowe i inne. Należy również pamiętać o ryzyku indukcji nowotworzenia. Przykłady przypadków białaczki po terapii genowej podkreślają konieczność zachowania ostrożności i prowadzenia dalszych badań dotyczących terapii genowej, tak aby zapewnić bezpieczeństwo i etyczną aplikację tych nowatorskich technologii.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Piotr Skalski

Katedra i Zakład Historii i Filozofii Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 37A, 60-356 Poznań

☎ (+48 61) 854 72 42

✉ redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo/References

- Kaczmarek E, Czy zalegalizować doping? *Kultura Liberalna*. 2016;30(394): < <https://kulturaliberalna.pl/2016/07/27/emilia-kaczmarek-doping-legalizacja/>>. (data dostępu: 20.04.2023 r.).
- Skalski P. Doping przełomu wieków – spotkanie nauki i sportu (1871-1914). W: Ślusarczyk W, Frischke G (red.). *Narkotyki. Przeszłość-teraźniejszość. Wybrane problemy*. Lublin: Wydawnictwo Episteme; 2022, ss. 27-38.
- Cantelmo RA, da Silva AP, Mendes-Junior CT, et al. Gene doping: Present and future. *Eur J Sport Sci*. 2020;20(8):1093-101.
- <<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy>>. (data dostępu: 10.05.2023 r.).
- Friedmann T. A brief history of gene therapy. *Nat Genet*. 1992;2(2):93-8.
- Beutler E. The Cline affair. *Mol Ther*. 2001;4(5):396-7.
- Anderson WF. Human gene therapy. *Nature*. 1998;256(5058):808-13.
- <<https://www.pei.de/EN/medicinal-products/atmp/gene-therapy-medicinal-products/gene-therapy-node.html>> (data dostępu: 27.04.2023 r.).
- <<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>> (data dostępu: 27.04.2023 r.).
- Brzezińska E, Domańska D, Jegier A. Gene doping in sport – perspectives and risks. *Biol Sport*. 2014;31(4):251-9.
- Artioli GG, Hirata RDC, 2 Lancha Junior AH. Gene therapy, genetic doping and sport: fundamentals and implications for the future. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(5):317e-21e.
- van der Gronde T, de Hon O, Haisma HJ, et al. Gene doping: an overview and current implications for athletes. *Br J Sports Med*. 2013;47(11):670-8.
- Mazzeo F, Altavilla G, D'Elia F, et al. Development of Doping in sports: overview and analysis. *J Phys Educ*. 2018;18(3):1669-77.
- Wold W SM, Toth K. Adenovirus Vectors for Gene Therapy, Vaccination and Cancer Gene Therapy. *Curr Gene Ther*. 2013;13(6):421-33.
- Ibraheem D, Elaissari A, Fessi H. Gene therapy and DNA delivery systems. *Int J Pharm*. 2014;459(1-2):70-83.
- Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL 3rd, Strohl WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs*. 2017;31(4):317-34.
- Haile DW, Durussel J, Mekonen W, et al. Effects of EPO on Blood Parameters and Running Performance in Kenyan Athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(2):299-307.
- Zygoń J. Wpływ naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu i jego receptora Flt-1 na angiogenezę oraz rokowanie w operacyjnym raku jelita grubego. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Promotor: Kruszewski WJ. Gdańsk; 2014, ss. 1-85.
- Wróbel G. Doping genetyczny, Akademia Wychowania Fizycznego Katowice. Katowice. <<https://docplayer.pl/6347873-Doping-genetyczny-mgr-grzegorz-wrobel.html>>. (data dostępu: 20.04.2023 r.).
- Ciecierska A, Sadkowski T, Motyl T. Role of trophic factors in development and regeneration of skeletal muscles. *Med Weter*. 2019;75(11):1-6.
- Leźnicki M, Lewandowska A. Biomedycyna i genetyka – udoskonalanie człowieka w kontekście analiz bioetycznych. *Acta Universitatis Lodziensis Folia Sociologica*. 2013;45:113-29.
- Brennan BP, Kanayama G, Hudson JI, et al. Human growth hormone abuse in male weightlifters. *Am J Addict*. 2011;20(1):9-13.
- Bailes J, Soloviev M. Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) and Its Monitoring in Medical Diagnostic and in Sports. *Biomolecules*. 2021;11(2):1-15.
- Barton-Davis ER, Shoturma DI, Musaro A, et al. Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(26):15603-7.
- Raper SE, Chirmule N, Lee FS, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab*. 2003;80(1-2):148-58.

26. Wilson JM. Lessons learned from the gene therapy trial for ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):151-7.
27. Wells DJ. Gene doping: the hype and the reality. *Br J Pharmacol.* 2008;154(3):623-31.
28. Fallahi A, Ravasi A, Farhud D. Genetic Doping and Health Damages. *Iran J Public Health* 2011;40:1-14.
29. Döring F, Onur S, Fischer A, et al. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) gene in elite endurance athletes. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(6):1497-500.
30. Gao G, Lebherz C, Weiner DJ, et al. Erythropoietin gene therapy leads to autoimmune anemia in macaques. *Blood.* 2004;103(9):3300-2.
31. Józków P, Medraś M. Growth hormone and IGF-1 as doping agents in competitive sport. *Endokrynol Pol.* 2009;60(5):389-94.
32. Harridge SDR, Velloso CP. IGF-I and GH: Potential use in gene doping. *Growth Horm IGF Res.* 2009;19(4):378-82.
33. Perry JK, Emerald BS, Mertani HC, et al. The oncogenic potential of growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16(5-6):277-89.
34. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest.* 2008;8(9):3132-42.
35. Milone MC, O'Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia.* 2018;32(7):1529-41.
36. Cieszczyk P, Maciejewska A, Sawczuk M. New threats of genetic research in sport. *JHSE.* 2010;5(3):322-7.
37. [Hasło:] sport. Słownik Języka Polskiego PWN, <<https://sjp.pwn.pl/sjp/sport;2523172.html>>. (data dostępu: 20.04.2023 r.).
38. Lewandowska A, Leźnicki M. Doping w sporcie jako problem etyczno-społeczny = Doping in sport as a problem ethical and social. *J Educ Health Sport.* 2016;6(7):548-55.