



A ABORDAGEM GENÉTICA NA PERFORMANCE ESPORTIVA: REFLEXÕES DE UM FISILOGISTA

Michael J. Joyner | Doutor em Medicina | Departamento de Anestesiologia & Medicina Perioperatória, Clínica Mayo, Rochester, MN , joyner.michael@mayo.edu

- As complexas características humanas, em geral, não têm explicações genéticas simples.
- Este fato acontece em condições médicas comuns como na hipertensão, diabetes e na maioria dos tipos de câncer e também acontece nos casos sobre a capacidade de exercício.
- Para os cientistas do esporte isso significa que vai ser difícil utilizar o ácido desoxirribonucleico (DNA) para prever qual atleta será bom em qual esporte e também personalizar programas de treinamentos individualmente para cada atleta baseando-se nas variações em seus DNAs.
- Testes para o potencial atlético em campo permanecerão, provavelmente, sendo a ferramenta mais poderosa para avaliar o talento de um indivíduo num futuro próximo.

LEITURA RECOMENDADA

Maio de 2018, SSE #180: Água Gelada e Gelo na Redução da Temperatura Corporal durante Exercícios no Calor

Agosto de 2018 SSE #182: Estratégia de Ingestão de Líquidos para Hidratação Ideal e Performance: Planejamento de Ingestão de Líquidos vs. Ingestão na Sede

Agosto de 2018 SSE #183: Gerenciamento de Peso Agudo em Esportes de Combate: Perda de Peso Prévia a Pesagem, Recuperação Pós-Pesagem e Estratégias Nutricionais para Competições

INTRODUÇÃO

O objetivo deste artigo do Sports Science Exchange (SSE) é fornecer um panorama e uma perspectiva fisiológica sobre o que a genética e a genômica podem e não podem fazer, como foi previamente discutido (Joyner, 2019a, b). Minha perspectiva é apresentada principalmente pelas lentes dos exercícios de resistência, incluindo a performance de elite, porque este tem sido o tópico da maioria dos estudos em comparação com outras formas de exercício e nutrição. As principais ideias destacadas neste SSE são as seguintes:

- Revisão do tópico da genética e fenótipos humanos complexos, com ênfase no progresso intelectual e científico facilitado pelo Projeto Genoma Humano (PGH) e consequentes abordagens científicas.
- A base conceitual de uma “Revolução Genética na Medicina” estimulada pelo PGH.
- A discussão da intersecção dos conceitos decorrentes do PGH e da Revolução Genética na Medicina e performance humana com foco na performance em exercícios de resistência. Como observado acima, este foco na performance (resistência) em humanos reflete a pesquisa construtiva e as características fisiológicas deterministas bem descritas dos atletas de resistência de elite.

GÊNESIS DO PROJETO GENOMA HUMANO

No início (final dos anos 80), muitos cientistas e biomédicos tidos como líderes sentiram a possibilidade de “decodificar” o genoma humano e obtiveram insights altamente informativos e mecanísticos das causas dos fenótipos complexos. Naquela época, a sequência do DNA embutido nos cromossomos era tida como o desenho humano que precisava ser decifrado, ou o código que precisava ser “quebrado”, porque presumia-se que existia uma interligação muito próxima entre as variações no DNA e as características humanas, como a altura, peso, inteligência e suscetibilidade à doenças.

Como observação, inicialmente o PGH foi proposto pelo Departamento de Energia dos Estados Unidos (DOE). Investigadores e administradores do DOE estavam interessados nos efeitos da exposição à radiação e a cinza nuclear nas mutações genéticas no genoma humano. O DOE também tinha grande experiência com projetos da “Grande Ciência”

e como resultado sentiram que eles eram especialmente aptos para conduzir e gerenciar a “grande ciência” associada com a vasta tarefa proposta no PGH. Existia, claro, um interessante e burocrático conflito interno com o Instituto Nacional de Saúde (NIH) referente à quais organizações deveriam estar envolvidas. Isso foi resolvido no início dos anos 90 e o PGH foi iniciado. Para uma revisão fascinante sobre este tópico, os leitores serão direcionados a um breve pedaço da história do PGH (Gannett, 2016).

Com um budget de projeto de 3 bilhões de dólares, o primeiro rascunho do PGH foi completo por um consórcio internacional de cientistas, grande parte devido aos esforços de um professor de engenharia (Dr. David Haussler) e um aluno de graduação (Jim Kent) da Universidade da Califórnia, Santa Cruz, em 22 de junho de 2000, três dias antes de uma empresa privada (Celera) também ter montado o genoma humano (Haussler, 2019). Houve então uma conferência conjunta com a Imprensa da Casa Branca e em Londres na Inglaterra, onde o então presidente americano Bill Clinton e o primeiro ministro britânico Tony Blair anunciaram os resultados. Algumas previsões notáveis apresentadas pelo presidente Clinton e pelo Dr. Craig Venter, um dos cientistas que liderava o PGH, estão apresentadas abaixo e mostram o otimismo que era típico de apenas duas décadas atrás (Comunicado de Imprensa da Casa Branca, 2000).

Clinton: *“Nos próximos anos, médicos cada vez mais irão conseguir curar doenças como o Alzheimer, Parkinson, diabetes e câncer atacando suas raízes genéticas. Apenas como exemplo, pacientes com alguns tipos de leucemia e câncer de mama já estão sendo tratados em ensaios clínicos com novos e sofisticados medicamentos que miram precisamente os genes falhos e células cancerígenas, com pouco ou nenhum risco às células saudáveis. Na verdade, agora é concebível que as crianças de nossas crianças irão conhecer o termo câncer apenas como uma constelação estelar”.*

Venter: *“A sequência do genoma representa um novo ponto de partida para a ciência e medicina, com potencial impacto em todas as doenças. Utilizando o exemplo do câncer, aproximadamente 2.000 pessoas morrem de câncer nos Estados Unidos. Como consequência*

dos esforços do genoma que vocês ouviram descritos pelo Dr. Collins e por mim esta manhã, e a pesquisa que será catalisada por estas informações, existe pelo menos o potencial de reduzir o número de mortes por câncer à zero durante o tempo de nossas vidas. O desenvolvimento de novos tratamentos irá exigir contínuo investimento público na base científica, e a tradução das descobertas para a nova medicina pela indústria farmacêutica e da biotecnologia”.

REVOLUÇÃO GENÉTICA NA MEDICINA

Aproximadamente no mesmo momento em que o PGH estava sendo concluído, os promotores da genética e genômica humana previram a urgência de uma “revolução genética na medicina” (Collins, 1999). Os passos essenciais nesta revolução seriam:

- 1) Mapear os genes ou genes associados com um fenótipo de doença ou patológico.
- 2) Desenvolver testes diagnósticos ou preditivos baseados no mapeamento genético.
- 3) Engajar indivíduos com alto “risco genético” em intervenções preventivas da medicina.
- 4) Prescrever medicamentos para tratar doenças baseando-se nos perfis genéticos individuais dos pacientes (farmacogenômica).
- 5) Utilizar a terapia gênica para tratar falhas genéticas que causam doenças.
- 7) Utilizar informações sobre risco genético para desenvolver medicamentos específicos para tratar doenças.
- 8) Mais recentemente, tem sido discutido que as aplicações dos seis conceitos descritos acima também levariam a economia de gastos na medicina.

No início dos anos 2000 o consenso científico entre os “estabelecimentos” biomédicos havia surgido principalmente com foco ao redor da genotipagem de um grande número de seres humanos e em correlacionar informações sobre a variante genética individual com os complexos fenótipos humanos, características e condições médicas. Inicialmente, grande parte destes estudos tinham foco biomédico e em doenças, mas há implicações óbvias para estudos sobre os fenótipos “de elite” como aqueles associados aos atletas altamente competitivos ou indivíduos centenários saudáveis.

Mapeando os genes

Um bom exemplo do otimismo dos anos 2000 vem de uma citação no Wall Street Journal em 2006, feita pelo Dr. Francis Collins, que é atualmente o diretor da NIH e que naquela época era o diretor do Instituto Nacional de Pesquisas do Genoma Humano (Regalado, 2006). Dr. Collins disse: *“Eu espero que haja aproximadamente 12 genes envolvidos na diabetes, e que todos eles sejam descobertos nos próximos dois anos.”* Havia um otimismo similar para muitos tipos de doenças cardíacas, hipertensão, câncer e a doença de Alzheimer para nomear algumas. Quando o meu colega, Dr. Nigel Paneth, e eu revisamos este tipo de associações previstas entre as variações no DNA e doenças, notamos que doenças comuns e as condições mencionadas acima envolviam centenas de variações no DNA em muitas regiões do gene, e que estas variações no DNA estão envolvidas com o “risco conferido”. Quase todas as variações “patológicas” no DNA têm efeito muito pequeno e a maioria

está distante de qualquer mecanismo biológico ou fisiopatológico plausível atualmente. Isto levou o Dr. Paneth a encontrar uma métrica irônica chamada de “índice de inutilidade genética” (GFI). Para isto ele pegou o número de autores nesta área e dividiu pelo tamanho do efeito da maior variação genética associada com a pressão sanguínea. Neste caso o trabalho tinha aproximadamente 500 autores e dados consideráveis sobre genética e pressão sanguínea de referência em centenas de milhares de voluntários (Consórcio Internacional para a Ampla Associação com a Pressão Sanguínea, 2011). Neste contexto, o maior tamanho do efeito observado foi uma variação genética que poderia influenciar a pressão sanguínea sistólica em ~1mm. E ainda, o GFI para a pressão sanguínea é impressionantemente grande: 500/1 ou 500.

Diagnósticos e Previsões

Como observado anteriormente, a expectativa era de que as informações genéticas iriam melhorar os diagnósticos e previsões de doenças. O simples fato é que para a maioria das doenças comuns não-transmissíveis que ocorrem mais tardiamente na vida (por exemplo, a diabetes tipo 2 e a hipertensão) modelos tradicionais de risco baseados em avaliações clínicas de rotina como idade, índice de massa corporal e exames de sangue simples, ultrapassam os escores genéticos, baseados no número de variações “patológicas” no DNA, na avaliação e estratificação do risco. Somando os escores genéticos aos escores tradicionais de risco frequentemente não melhora muito a avaliação de risco, como um todo. Sobretudo, para condições como a diabetes e a hipertensão, os escores genéticos não afetam as recomendações aos pacientes. Em outras palavras, as recomendações para aqueles em risco pelo escore genético e aqueles em risco pelas avaliações clínicas de rotina permanecem a mesma: se exercitar mais e se alimentar de maneira saudável.

Baseando-se na baixa performance do escore genético e métricas similares, os entusiastas da genética e da genômica sugeriram a utilização dos escores poligênicos de risco. Estes escores abrangem todas as variantes genéticas e utilizam um número de abordagens estatísticas em um esforço para desenvolver uma avaliação genética estimada de risco aparentemente sofisticada, tendo como princípio inerente o de que as pessoas no maior quartil de risco poderiam ser as ideais para uma intervenção antecipada. Enquanto este é um conceito interessante, a habilidade de até mesmo estimar os escores genéticos para servirem como testes úteis de rastreamento parece modesto, na melhor das hipóteses. Consideravelmente, na maioria das doenças, a magnitude dos riscos devido a fatores comportamentais e ambientais é muito maior do que riscos genéticos, por assim dizer, há um relato claro de fatores de risco comportamentais como exercício/dieta mas nenhum histórico genético claro surgiu na grande maioria dos casos (Joyner et al., 2018).

De maneira geral, isto significa que a maioria das pessoas com escore genético elevado não irá alcançar a condição de interesse e a maioria dos casos de doenças ou diagnósticos vão ocorrer nas pessoas com escore genético baixo ou intermediário. Este conceito geral também é provavelmente aplicado a áreas como a performance humana, mas que até o momento, não foram rigorosamente testadas. Uma anedota clássica sobre as limitações do escore genético é o caso de Shawn Bradley, um ex-jogador da NBA que tem 2,29m de altura. O “Sr.” Bradley é 50cm mais alto que a média das pessoas e tem um escore genético muito alto para altura (Sexton et al., 2018). No entanto, o seu escore genético apenas previu que ele fosse aproximadamente 10cm mais alto que a média da população. Como os autores deste trabalho observam:

“O escore de altura do Sr. Bradley - como sua altura real - estava extremamente distante (4,2 desvios-padrão acima da média). Isto parece ser motivado por uma proporção maior de genótipos homocigotos para SNPs (polimorfismo de nucleotídeo único)

associados com maior altura quando em comparação com a média da ADNI (Iniciativa da Neuroimagem na doença de Alzheimer) e valores de genótipo da região de Cache County (Utah, EUA). Apesar disso, seu escore de altura apenas previu que ele seria 10,32cm mais alto que a média. Isso sugere que enquanto o escore extremamente poligênico do Sr. Bradley poderia precisamente classificar a sua altura entre 1.020 indivíduos, não previu precisamente a medida da sua altura real, demonstrando que há fatores inexplicáveis significativos”.

Medicina Preventiva

Outra ideia importante emanando do PGH e da narrativa da Revolução Genética na Medicina é que informar os indivíduos sobre seus riscos genéticos iria de alguma forma estimular mudanças preventivas proativas de comportamento que iriam limitar ou reduzir o risco da doença (Hollands et al., 2016). De maneira simples, há muito pouca evidência para essa afirmação, como uma meta-análise recente observa (Hollands et al., 2016):

“As expectativas de que comunicar as estimativas de risco baseadas no DNA muda o comportamento não é um fato defendido pela evidência existente. Estes resultados não apoiam a utilização de testes genéticos ou a busca por riscos conferidos gerados pelas variantes genéticas para as doenças complexas comuns com base em que elas possam motivar comportamentos para redução de risco”.

Adicionalmente, todos nós precisamos nos lembrar de que indivíduos recebem frequentemente todos os tipos de informações diretas relacionadas à sua saúde, por exemplo, o que eu tenho chamado de “escore de balança de banheiro”. Apesar deste fator de risco altamente informativo, é difícil para a maioria dos seres humanos perder peso e sustentar a perda de peso. Neste contexto, é realista pensar que um escore genético seria mais efetivo do que um escore de balança de banheiro na promoção das mudanças nos tipos de comportamento a longo prazo, necessárias para modificar com sucesso os fatores de risco relacionados ao estilo de vida?

Uma digressão digna de nota relacionada ao nexos do peso corporal e escores genéticos: Em termos de perda de peso, evidências atuais não defendem a ideia de que mesmo permitindo que as pessoas escolham uma dieta de sua preferência, ou uma dieta personalizada baseada em algumas informações genéticas hipotéticas, vai aumentar a perda de peso. No entanto, sabe-se que mesmo com um amplo leque de tipos de dietas e intervenções, o principal determinante de sucesso em longo prazo de uma dieta na perda de peso é a adesão à dieta propriamente dita (Dansinger et al., 2005).

Farmacogenômica

Transportando as respostas heterogêneas mais comumente observadas para as intervenções farmacêuticas, a ideia da farmacogenética é personalizar prescrições farmacêuticas a genótipos específicos. Digamos assim, informações adicionais sobre a composição genética de um paciente pode ser utilizada para deduzir hipóteses sobre como o paciente irá metabolizar e responder a um tratamento com prescrição de medicamentos. Além do mais, a farmacogenética poderia permitir decisões clínicas mais eficazes envolvendo a medicina prescritiva. Enquanto há evidências claras de que a farmacogenômica pode e deveria ser utilizada para a triagem de indivíduos em relação às reações raras a medicamentos, a evidência até agora tem sido decepcionante em termos de triagem de indivíduos para otimizar as prescrições dos medicamentos comumente utilizados (Do et al., 2016).

Relacionada a isto está a ideia de que tratamentos específicos transformariam os cuidados no câncer. A ideia (de novo dos anos 2000) era de que tumores seriam genotipados para que a terapia direcionada contra mutações e vias específicas permitisse uma terapia específica altamente efetiva para ser utilizada contra os tumores. Esta previsão era de que tal estratégia iria facilitar a cura do câncer. Na verdade, o Dr. Andrew von Eschenbach, então diretor do Instituto Nacional do Câncer, previu em 2005 que deveria ser possível eliminar o sofrimento e morte devido ao câncer até 2015 (von Eschenbach, 2005).

Infelizmente, ensaios clínicos que têm comparado terapias específicas aos padrões tradicionais de cuidados não demonstraram qualquer diferença entre as intervenções ou mostraram apenas efeitos modesto da terapia específica (Le Tourneau et al., 2015). Adicionalmente, até 2018, apenas 5% de todos os tumores foram mostrados como responsivos à terapia específica (Marquart et al., 2018). Finalmente, evidências recentes de uma variedade de fontes mostram que o câncer é uma doença multifatorial, e que a ideia de que exista um simples e único tratamento que possa ser identificado e utilizado para curar pacientes é irrealista. Novamente, enquanto há claramente alguns sucessos utilizando este paradigma não está claro se a esperança por uma “cura do câncer” generalizada irá surgir desta abordagem.

Terapia Gênica

Associada com a narrativa da “transformação de tudo” relacionada à genética e genômica que surgiu por volta dos anos 2000 estava a ideia de que a terapia gênica seria utilizada para curar doenças. Esta ideia estava parada por muitos anos, e também está claro que provavelmente não seria uma abordagem viável para muitas doenças comuns não-transmissíveis. No entanto, recentemente surgiram muitos casos de sucesso no segmento das doenças de único gene (monogênicas), conhecidas também como “doenças mendelianas”. Estes resultados animadores para condições como a cegueira, alguns tipos de distrofia muscular e algumas outras condições são exemplos impressionantes de como a biotecnologia pode ser canalizada para curar doenças. No entanto, os custos destes tratamentos são enormes (frequentemente milhões de dólares), e não é claro como a sociedade de maneira geral iria conseguir pagar por estes produtos (Cassidy, 2019).

Descoberta de Drogas

Um elemento chave na narrativa da Revolução Genética na Medicina é a ideia de que um grande número de drogas inovadoras seriam geradas como resultado do PGH e tecnologias relacionadas. O entusiasmo por essa possibilidade pode ser visto tão cedo quanto em 2001 com a parceria com a Bayer-Millennium (Novelli, 2000). Um trecho da publicação de uma notícia sobre esta parceria está inclusa aqui:

“A aliança é centrada na pesquisa genômica que identifica a composição e função de milhares de genes que carregam instruções para produzir proteínas que o corpo precisa para funcionar. Integrando genética, genômica, automação, informática e tecnologias na descoberta de drogas em grande escala, a Millennium pode rapidamente procurar por alvos relevantes a doenças que são promissores no desenvolvimento de drogas. Esta plataforma resultante para a descoberta de drogas, que efetivamente atende às necessidades da pesquisa em parceria com a Bayer, atende a todos os programas de pesquisa da Millennium, tanto internamente quanto em relação às parcerias, e contribui com alvos validados para o próprio canal de descoberta de drogas da empresa”

Em nota, a parceria da Bayer-Millennium acabou no meio dos anos 2000 e em geral, não houve uma grande aceleração na identificação

de drogas-alvo, validação e aprovação de novas drogas na era genômica. É também interessante que durante as últimas muitas décadas diversas drogas de grande sucesso tenham sido o resultado do redirecionamento de uma doença para outra. Por exemplo, drogas antitumorais para fator de necrose tumoral, que são altamente efetivas no tratamento de doenças autoimunes, foram inicialmente desenvolvidas para tratar septicemia (Albert and Mary Lasker Foundation, 2003).

Economia de Custos

A área final onde a antecipação da Revolução Genética na Medicina iria transformar o ecossistema médico era a via de “economia de custos”, com a ideia de que a combinação de triagens, intervenções preventivas e terapias específicas fariam o sistema médico mais eficiente. Há muitos problemas com este conceito. Primeiramente, a maioria dos seres humanos saudáveis tem muitas variantes genéticas que foram descritas como patogênicas de alguma forma ou de outra. Isto significa que o alcance de muitas variantes genéticas patogênicas é muito menos provável do que originalmente previsto. Em outras palavras, a presença de um “gene ruim” nem sempre leva a doença. Então a preocupação é que se houver o acompanhamento de cada variante genética ruim identificadas isto irá gerar excesso de exames e testes e um diagnóstico exacerbado e na verdade irá aumentar os custos e acabar gerando na média muito mais danos do que benefícios para um paciente. Isto significa que o sistema de atenção médica está em risco de sucumbir ao que foi nomeado de “incidentalomas” (Mandl & Manrai, 2019). Neste cenário, a medicina alarmista (excesso de triagens, diagnósticos exacerbados e tratamentos exagerados) provavelmente seria a maior consequência não-intencional imaginada da Revolução Genética na Medicina. Também torna improvável que tal abordagem irá reduzir custos.

Após revisar a narrativa da Revolução Genética na Medicina, eu gostaria de agora aplicar algumas das lições observadas acima ao caso específico dos exercícios de resistência e a cadeia de transporte de oxigênio.

O NEXO DA GENÔMICA E EXERCÍCIOS DE RESISTÊNCIA

Apesar das implicações da Revolução Genética na Medicina serem comumente centradas no estudo dos genes “de risco”, igualmente interessante são as implicações para o estudo dos fenótipos e atletas de elite de resistência. A lógica para focar nos exercícios de resistência e performance é que há uma grande quantidade de dados fisiológicos sobre estes tópicos que podem ser utilizados para estruturar questões importantes, e as condições ambientais entre os atletas de elite são altamente controladas e similares entre os atletas. De uma perspectiva básica, a performance nos exercícios de resistência testam os limites da cadeia de transporte de oxigênio. Em outras palavras, os processos fisiológicos envolvidos no transporte de oxigênio desde o ar ambiente até o tecido onde ele é utilizado pelos músculos esqueléticos contráteis para então de maneira aeróbica gerar as sustentadas fontes de energia necessitadas para o exercício. De uma perspectiva aplicada, a captação máxima de oxigênio (VO_{2max}), o limiar de lactato e a eficiência ou economia do movimento são todos parte da cadeia de transporte de oxigênio e conhecidos por interagir de maneiras previsíveis como determinantes da performance (Joyner & Coyle, 2008).

Então, a questão central é: O que conhecemos sobre a genética destes fatores? No entanto, antes de continuarmos, precisamos estabelecer um critério para a causalidade genética (Joyner, 2019a, b). Aqui estão alguns elementos sobre como este tópico pode ser considerado:

- Identificar potenciais variantes genéticas causais;
- Relacionar estas variantes aos mecanismos fisiológicos deterministas;
- Explicar mais do que uma pequena fração da variabilidade nas respostas fisiológicas;
- Demonstrar os genes ou caminhos necessários para a resposta de interesse;
- Mostrar que as conclusões são mantidas quando um estímulo adaptativo máximo é aplicado.

Captação máxima de oxigênio (VO_{2max})

Os valores de VO_{2max} em gêmeos monozigóticos são altamente correlacionados, com menos correlação entre gêmeos dizigóticos, e ainda menor correlação entre irmãos. Estes dados indicam que o VO_{2max} tem um componente hereditário e também sugere que há um forte componente genético.

Há diversos mecanismos fisiológicos deterministas bem definidos que contribuem para o VO_{2max} . A captação máxima de oxigênio é determinada grandemente pelo débito cardíaco máximo junto com a massa de células vermelhas sanguíneas (ou o total de hemoglobina fortemente relacionado). Isto simplesmente significa que para ter um VO_{2max} alto os indivíduos devem ser capazes de bombear grande quantidade de sangue do coração e este sangue deve ser rico em oxigênio. Significativamente, um grande volume sistólico cardíaco é componente-chave para os altos valores do débito cardíaco vistos nos atletas de elite (Lundby et al., 2017). Neste momento, não há assinaturas genéticas claras ou variantes genéticas associadas com o volume sistólico, volume sanguíneo ou o total de hemoglobina corporal. Os escores genéticos para a taxa cardíaca máxima explicam na melhor das hipóteses algumas batidas por minuto e ainda são improváveis de ter muita influência no VO_{2max} (Ramirez et al., 2018).

Acima na cadeia de transporte de oxigênio estão os pulmões, e de novo neste momento, estudos envolvendo grandes grupos de seres humanos falharam em demonstrar qualquer assinatura genética clara associada com maior tamanho do pulmão ou função. Atualmente, quando os escores genéticos são utilizados eles apenas explicam uma pequena fração (pouco percentual) da variabilidade na função pulmonar (van der Plaats et al., 2017). Adicionalmente, já que a função pulmonar não é considerada fator limitante para o VO_{2max} na maior parte das circunstâncias, isso sugere que não há um componente genético facilmente identificável para este elemento da cadeia de transporte de oxigênio.

Abaixo na cadeia além dos pulmões e do coração, estão os vasos sanguíneos. É bem conhecido que indivíduos com altos valores de VO_{2max} têm uma extensa rede de capilares em seus músculos esqueléticos. Novamente, não há explicações genéticas nítidas que respondam sobre a variabilidade nesta característica da cadeia. Em nota, drogas podem ser utilizadas para “bloquear” os passos importantes na via biológica tida como essencial em regular o crescimento dos capilares. Estas drogas têm apenas um modesto impacto nas respostas dos vasos sanguíneos para o treinamento em modelos animais, sugerindo que as vias não são obrigatórias para uma resposta induzida pelo exercício (Lloyd et al., 2005). Neste contexto, é difícil imaginar como pequenas diferenças em termos de função, causadas pelas variações genéticas teriam um grande impacto nestas respostas.

A parada final da cadeia de transporte de oxigênio é a mitocôndria. Evidências provenientes de uma variedade de fontes desassociaram a função mitocondrial com o VO_{2max} . Adicionalmente, indivíduos altamente treinados entre corredores recreacionais à atletas de

resistência de elite podem ter adaptações mitocondriais similares aos treinamentos (Holloszy & Coyle, 1984). Novamente, é difícil imaginar o quanto pequenas diferenças na função mitocondrial causadas pelas variações genéticas teriam grande impacto no VO_{2max} .

Limiar de Lactato e Economia/Eficiência

Para resumir, pelo menos até agora não existem explicações genéticas claras para os passos essenciais na cadeia de transporte de oxigênio. Além do VO_{2max} , a densidade capilar e as adaptações mitocondriais são reconhecidas como determinantes-chave para o limiar de lactato, então as limitações discutidas acima também existem quando são consideradas no contexto do limiar de lactato. Da mesma forma, a economia em corridas ou eficiência mecânica em atividades como corridas ou ciclismo são complexas. Além das propriedades bioenergéticas dos músculos esqueléticos, a economia/eficiência podem ser influenciadas por fatores como a anatomia, tamanho do corpo, técnica e equipamento. Neste momento não existem insights genéticos dos fatores que expliquem a variabilidade na economia/eficiência.

Treinabilidade

Existe grande interesse na genética da treinabilidade dos indivíduos. As observações de base são de que como resposta a um programa padronizado de treinamentos há uma ampla gama de respostas do VO_{2max} em indivíduos. A magnitude destas respostas tendem a agrupar-se em famílias e alguns indivíduos têm sido nomeados como não-responsivos. Ao mesmo tempo, análises genéticas sugerem que um conjunto de variantes genéticas estão associadas com ~50% das respostas aos treinos totais em relação ao VO_{2max} . No entanto, as variantes genéticas associadas com a treinabilidade são distantes das vias fisiológicas essenciais na cadeia de transporte de oxigênio (Sarzynski et al., 2017). Também deveria ser observado que a maior parte dos estudos sobre treinamentos que relatam que há indivíduos não-responsivos aos treinamentos, são de curta duração e intensidade moderada. Ao contrário, quando estudos sobre treinamentos intervalados de alta intensidade são considerados parece que quase todos os indivíduos são “treináveis” em alguma extensão, e muitos seres humanos podem ter aumentos no VO_{2max} muito além daqueles normalmente vistos em treinos tradicionais do tipo fitness (Bacon et al., 2013; Joyner & Lundby, 2018).

RESUMO E IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

Uma questão essencial é: Por que não há assinaturas genéticas claras para as respostas fisiológicas e determinantes nos exercícios de resistência? Primeiramente, os fenótipos humanos, quando existe uma assinatura genética clara relacionada a fisiologia causal, tal assinatura é geralmente associada com algum fator que pode conferir uma vantagem acentuada na seleção evolucionária. Um exemplo clássico é a continuação da lactase ou a habilidade em continuar a metabolizar a lactose na vida adulta (Segurel & Bon, 2017). A continuação da lactase surgiu em várias populações, tendo início em animais de pastoreio que poderiam ser ordenhados. As vantagens nutricionais da continuação da lactase são óbvias, e se elas se convertem em vantagens de sobrevivência, isto poderia explicar como em um número relativamente limitado de gerações a continuação da lactase era comum.

Infelizmente, é difícil contar uma história sobre pressão seletiva relacionada ao VO_{2max} . Os seres humanos se superam em muitas

formas de exercícios e também são excelentes em termorregulação, mas quando as necessidades fisiológicas de atividades ancestrais como o empenho na caça são avaliadas - correr atrás de animais - os seres humanos são provavelmente apenas modestos. Dependendo do terreno, a maior parte dos jovens magros e em boa forma física do sexo masculino com valores do VO_{2max} entre ou maiores que 50 (ml/kg massa corporal/min) trabalhando como parte de um time de caçadores, provavelmente seriam capazes de correr por bastante tempo sem dificuldades (Joyner, 2014; Lieberman, 2015).

Além da questão das pressões seletivas, também é necessário lembrar que a fisiologia é redundante. Isto significa que para as respostas fisiológicas essenciais ocorrerem, se uma resposta essencial é atenuada, frequentemente outras respostas podem ser compensadas para preservar a performance do organismo em geral. Uma aplicação prática importante dos conceitos descritos neste artigo está relacionada com a identificação de talentos. Porque a performance é multifatorial e porque os fundamentos genéticos dos elementos essenciais da performance permanecem obscuros, parece que a melhor maneira de se identificar indivíduos talentosos é simplesmente testá-los em campo utilizando testes como corridas cronometradas e medidas de força e coordenação (Webborn et al., 2015). Informações destes testes são essencialmente um ciclo de conclusões para fatores relacionados ao sistema cardiovascular, com a musculatura esquelética estriada, fatores de coordenação e biomecânicos. Já que cada um destes fatores por si só pode ter centenas de determinantes genéticos com efeitos muito pequenos e uma relação incerta com as características de interesse, os testes para a habilidade atlética em campo provavelmente permanecem sendo primordiais em um futuro próximo.

REFERÊNCIAS

- Albert and Mary Lasker Foundation. (2003). Anti-TNF for treating rheumatoid arthritis. <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/anti-tnf-for-treating-rheumatoid-arthritis/>
- Bacon, A.P., R.E. Carter, E.A. Ogle, and M. Joyner. (2013). VO_{2max} trainability and high intensity interval training in humans: a meta-analysis. *PLoS One* 8:e73182.
- Cassidy, B. (2019). How will we pay for the coming generation of potentially curative gene therapies? STAT, p. First Opinion. <https://www.statnews.com/2019/06/12/paying-for-coming-generation-gene-therapies/>
- Collins, F.S. (1999). Shattuck lecture--medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N. Engl. J. Med.* 341:28-37.
- Dansinger, M.L., J. A. Gleason, J.L. Griffith, H.P. Selker, and E.J. Schaefer (2005). Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* 293:43-53.
- Do, A.N., A.I. Lynch, S.A. Claas, E. Boerwinkle, B.R. Davis, C.E. Ford, J.H. Eckfeldt, H.K. Tiwari, D.K. Arnett, and M.R. Irvin (2016). The effects of genes implicated in cardiovascular disease on blood pressure response to treatment among treatment-naïve hypertensive African Americans in the GenHAT study. *J. Hum. Hypertens.* 30:549-554.
- Gannett, L. (2016). The Human Genome Project, Summer 2016 ed. The Stanford Encyclopedia of Philosophy. <<https://plato.stanford.edu/archives/sum2016/entries/human-genome/>> Hausser, D. (2019). David Hausser. Wikipedia.
- Hollands, G.J., D.P. French, S.J. Griffin, A.T. Prevost, S. Sutton, S. King, and T.M. Marteau (2016). The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *Br. Med. J.* 352:i1102.
- Holloszy, J.O., and E.F. Coyle (1984). Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J. Appl. Physiol.* 56:831-838.
- International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association (2011). Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 478:103-109.
- Joyner, M.J. (2014). Tracking Down the Deer Runner, Fitness. Well. <https://well.blogs.nytimes.com/2014/05/16/tracking-down-the-deer-runner/>
- Joyner, M.J. (2019a). Genetic Approaches for Sports Performance: How Far Away Are We? *Sports Med.* 49(Suppl 2):199-204.

- Joyner, M.J. (2019b). Limits to the evidence that DNA sequence differences contribute to variability in fitness and trainability. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51:1786-1789.
- Joyner, M.J., and E.F. Coyle, (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J. Physiol.* 586:35-44.
- Joyner, M.J., and C. Lundby (2018). Concepts about VO₂max and trainability are context dependent. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 46:138-143.
- Joyner, M.J., P. Nigel, C. Janssens, and R. Cooper, R. (2018). Associations of combined genetic and lifestyle risks with incident cardiovascular disease and diabetes in the UK Biobank Study.
- American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/12/11/12/10/associations-of-combined-genetic-and-lifestyle-risks-with-incident-cv-disease>
- Le Tourneau, C., J.P. Delord, A. Goncalves, C. Gavoille, C. Dubot, N. Isambert, M. Campone, O. Tredan, M.A. Massiani, C. Mauborgne, S. Armanet, N. Servant, I. Bieche, V. Bernard, D. Gentien, P. Jezequel, V. Attignon, S. Boyault, A. Vincent-Salomon, V. Servois, M.P. Sablin, M. Kamal, X. Paoletti, and SHIVA investigators (2015). Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 16:1324-1334.
- Lieberman, D.E. (2015). Human locomotion and heat loss: an evolutionary perspective. *Compr. Physiol.* 5:99-117.
- Lloyd, P.G., B.M. Prior, H. Li, H.T. Yang, and R.L. Terjung (2005). VEGF receptor antagonism blocks arteriogenesis, but only partially inhibits angiogenesis, in skeletal muscle of exercise-trained rats. *Am. J. Physiol.* 288:H759-H768.
- Lundby, C., D. Montero, and M. Joyner (2017). Biology of VO₂max: looking under the physiology lamp. *Acta Physiol.* 220:218-228.
- Mandl, K.D., and A.K. Manrai (2019). Potential excessive testing at scale: biomarkers, genomics, and machine learning. *J. Am. Med. Assoc.* 321:739-740.
- Marquart, J., E.Y. Chen, and V. Prasad (2018). Estimation of the percentage of us patients with cancer who benefit from genome-driven oncology. *J. Am. Med. Assoc. Oncol.* 4:1093-1098.
- Novelli, P. (2000). Millennium and Bayer industrializing drug discovery process through ongoing successful research alliance. *EureAlert - AAAS*, p. News Release. https://www.eurekalert.org/pub_releases/2000-10/PN-MaBi-2310100.php
- Ramirez, J., S.V. Duijvenboden, I. Ntalla, B. Mifsud, H.R. Warren, E. Tzani, M. Orini, A. Tinker P.D. Lambiase, and P.B. Munroe (2018). Thirty loci identified for heart rate response to exercise and recovery implicate autonomic nervous system. *Nat. Commun.* 9:1947.
- Regalado, A. (2006). New genetic tools may reveal roots of everyday ills, *The Wall Street Journal*. Release, O.o.P.S.-P., 2000. <https://www.wsj.com/articles/SB114497175117125656>
- Sarzynski, M.A., S. Ghosh, and C. Bouchard (2017). Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. *J. Physiol.* 595:2931-2939.
- Segurel, L., and C. Bon (2017). On the evolution of lactase persistence in humans. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 18:297-319.
- Sexton, C.E., M.T.W. Ebbert, R.H. Miller, M. Ferrel, J.A.T. Tschanz, and C.D. Corcoran, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, P.G. Ridge, and J.S.K. Kauwe (2018). Common DNA variants accurately rank an individual of extreme height. *Int. J. Genomics* 5121540.
- van der Plaats, D.A., K. de Jong, L. Lahousse, A. Faiz, J.M. Vonk, C.C. van Diemen, I. Nedeljkovic, N. Amin, G.G. Brusselle, A. Hofman, C.A. Brandsma, Y. Bosse, D.D. Sin, D.C. Nickle, C.M. van Duijn, D.S. Postma, and H.M. Boezen (2017). Genome-wide association study on the FEV1/FVC ratio in never-smokers identifies HHIP and FAM13A. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139:533-540.
- von Eschenbach, A., 2005. Eliminating the suffering and death due to cancer by 2015. *Manhattan Institute Center for Medical Progress*. <https://www.manhattan-institute.org/html/eliminating-suffering-and-death-due-cancer-2015-5951.html>
- Webb, N., A. Williams, M. McNamee, C. Bouchard, Y. Pitsiladis, I. Ahmetov, E. Ashley, N. Byrne, S. Camporesi, M. Collins, P. Dijkstra, N. Eynon, N. Fukui, F.C. Garton, N. Hoppe, S. Holm, J. Kaye, V. Klissouras, A. Lucia, K. Maase, C. Moran, K.N. North, F. Pigozzi, and G. Wang (2015). Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. *Br. J. Sports Med.* 49:1486-1491.
- White House: Office of the Press Secretary - Press Release (2000). Human Genome Project Information Archive 1990-2003. https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/clinton2.shtml