



RESUMO

O desempenho físico humano é amplamente complexo com inúmeros mediadores e fatores influenciando tal fenômeno. Com o advento e avanços na genética e biologia molecular foi possível dar um passo à frente em inúmeros campos da Ciência. No entanto, quando se refere à Ciência do Esporte, o avanço está engatinhando a passos mais lentos. Apesar das promessas, ainda não há uma maneira de detectar talentos com base apenas em testes genéticos nem prever o sucesso de um atleta mirim para se tornar um fenômeno. Além disso, marcadores moleculares baseados em expressão gênica e proteica ainda não permitem a associação completa de tais respostas com o desempenho atlético, ou seja, são necessários mais estudos neste sentido. Esforços mundiais para estabelecer um consórcio nacional integrado, como por exemplo, o MoTrPAC, são algumas das ideias que poderão romper essa barreira e trazer novos insights em Genética e Biologia Molecular do Exercício Físico.

Palavras-chave: Multi-ômica, ciências do esporte, testes genéticos, fisiologia do exercício, medicina.

ABSTRACT

Human physical performance is highly complex with numerous mediators and factors influencing such phenomenon. With the advent and advances of genetics and molecular biology it was possible take a step forward in numerous Fields of Science. However, when it refers to Sports Sciences, the advances is crawling at a slower pace. Despite the promises, there is still no way to detect talent based solely on genetic testing or predict the success of a young athlete in becoming a phenomenon. Furthermore, molecular markers based on gene and protein expression do not yet allow the complete association of such responses with athletic performance, meaning that further studies are needed in this regard. World efforts to establish an integrated national consortium, for example, like MotrPAC are some of the ideas that could break this barrier and bring new insights into Genetics and Molecular Biology of Exercise.

Keywords: Multi-omics, sports sciences, genetic tests, exercise physiology, medicine.

-
1. Universidade de Taubaté (UNITAU)
 2. Universidade Paulista (UNIP)

Autor de correspondência

André Katayama Yamada, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, UNITAU
yamadaak@gmail.com

INTRODUÇÃO

Tecnologias esportivas veem evoluindo dramaticamente e ferramentas genéticas prometem algum dia prescrever, prever e personalizar o treinamento físico. Apesar de termos presenciado tremendos avanços na genética e biologia molecular do exercício, muitos desafios permanecem. Estudos em genética requerem grande tamanho de amostras para alcançar significância estatística e muitos estudos reportam resultados falso-negativos¹. O consórcio para sequenciar o genoma humano completo foi um marco revolucionário, no entanto, até agora esta descoberta tem limitado uma translação até a prática clínica^{2,3}. A maioria dos estudos moleculares em fisiologia do exercício utilizam ensaios *in vitro* e modelos animais para destrinchar os mecanismos moleculares^{4,5}. Em alguns casos, estudos humanos bem delineados são realizados retirando sangue ou biópsias musculares após exercício ou treinamento, no entanto, esta abordagem é reducionista por natureza, porque é sabido que a fisiologia humana é integrativa, aonde a maioria dos tecidos comunicam entre si⁶. Assim, uma pergunta vem à tona: praticantes de esporte são beneficiados na prática pela larga quantidade de informação gerada pelos recentes avanços nos estudos genômicos e moleculares?

Genética e genômica: identificação de talentos e preditores de resposta ao treinamento

A era pós-genoma permitiu o maior barateamento e a rapidez do sequenciamento de DNA, abrindo futuras investigações. Apesar disso, estudos com genes candidatos (seleção de

apenas algumas variantes genéticas) ainda não são suficientes para personalizar a prescrição ao exercício e prever talento esportivo por meio de testes genéticos⁷. Aproximadamente 155 marcadores genéticos têm sido associados com desempenho esportivo de elite, apesar de a maioria das variantes genéticas relacionadas ao esporte possuir uma base científica frágil⁸.

Reprodutibilidade é outro fator que necessita ser esclarecido, por exemplo, ACTN3 rs1815739, ACEI/D (rs1799752) e PPARGC1A (rs8192678) têm sido replicados em alguns estudos, enquanto outros como fator de transcrição A, mitocondrial (TFAM) rs1937, precisam ser replicados robustamente no futuro⁹. De todas as 155 variantes genéticas identificadas no momento, apenas 31 tem sido associado ao fenótipo de atleta de elite, em pelo menos dois estudos, com 12 replicados em pelo menos três⁸.

Outro problema é a população estudada (atleta, recreacional ou sedentário). Variantes genéticas devem ainda ter uma baixa prevalência na população. Por exemplo, um SNP (rs7181866) no gene do fator ² nuclear respiratório (NRF2) tem sido associado com status de atleta de elite, com uma proporção aumentada dramática do genótipo AG comparado ao genótipo AA, identificado em atletas de endurance de elite quando comparados ao controle¹⁰. Surpreendentemente, apenas 12-14% destes atletas possuem o genótipo AG “ideal”, sugerindo que a maioria dos atletas não possui este polimorfismo amplificador do desempenho, limitando assim seu uso como teste genético.

Como alternativa destas limitações, cientistas têm focado em pesquisas utilizando Score de Genótipo Total (TGS), um método que combina um número de variantes genéticas em um score poligênico único¹¹. Para calcular o TGS, o polimorfismo que tem sido previamente associado a um determinado fenótipo deve ser selecionado. Cada alelo recebe um score, que varia de 0 a 2, de acordo com o genótipo. Genótipos homozigotos associados com o fenótipo recebe score 2, enquanto heterozigotos recebem score 1. Homozigotos para o alelo não associado com desempenho retorna ao score 0. Após determinar os scores para cada polimorfismo, estes são somados e o resultado é expresso em uma escala que varia de 0 a 100, para que o TGS seja obtido. Utilizando este score, é possível acessar o balanço entre diversos polimorfismos selecionados que são críticos para o desempenho¹². Se o teste genético é para utilizar para propósitos de identificação de talentos, muitos polimorfismos associados com status de atleta de elite necessitam ser elucidado e depois combinado em uma abordagem complexa para TGS.

O consenso pela comunidade científica é que o valor preditivo de tais testes (ex: ACTN e ACE) no contexto das respostas ao treinamento ou identificação de talento nos esportes é virtualmente zero⁷. Tem sido identificado questões relacionadas a controle de qualidade, incluindo resultados diferentes sendo reportados de amostras dos mesmos indivíduos.

Um cenário mais completo seria realizar screening global de variantes de DNA, uma vez que é possível capturar milhões de polimorfismos

de nucleotídeo único (SNP)^{13,14}. No entanto, em termos de aplicação prática, mesmo com o gigantesco número de dados gerados pela genômica em larga escala, ainda carece de validade nas ciências do esporte e é considerada hipótese-livre^{1,13}. Nos estudos de associação ampla do genoma (GWAS), um grande número de SNP são analisados para associação com um determinado traço específico^{1,13}. Uma vez que não existe hipótese para ser testada, fornece um método sólido para detectar novas associações^{1,13}. No entanto, GWAS requer grande número de indivíduos (n) para alcançar significância genômica em larga escala ($p < 5 \times 10^{-8}$) e para identificar alguma variação com efeito pequeno⁹. Uma forte limitação é que devam existir diferentes associações entre SNPs e desempenho de elite ao longo das etnias, de tal modo que os SNPs devam ser amplificadores do desempenho em Caucasianos, mas não em Leste Asiáticos, por exemplo, exigindo, assim, o desenvolvimento de painéis SNP específicos de etnia para fins de identificação de talentos⁹.

Embora resultados baseados em genômica de larga escala não terem sido amplamente replicados ainda, estes sugerem que é possível definir painéis de transcritos expressos e variantes de DNA para tentar possivelmente prever adaptações relacionados ao treinamento físico¹⁵. No entanto, os achados são incipientes e mais estudos com genômica e preditores do exercício são necessários futuramente.

Associação ou dissociação de alvos moleculares com desempenho?

O desempenho esportivo é multifatorial, influenciado por uma gama de fatores nutricionais,

genéticos, biomecânicos, fisiológicos e psicológicos. Atualmente não existe um único e exclusivo marcador molecular universal disponível que possa prever completamente o sucesso esportivo ou adaptações ao treinamento. Limitações incluem questões metodológicas como diferentes tempos de coleta de análises de expressão gênica ou proteica e dissociação dos resultados funcionais com as variáveis celulares (ex: a molécula pode ser somente um marcador putativo e não necessariamente relacionado com variável de desempenho)¹⁶. Adicionalmente, adaptações ao exercício são determinadas pelo modo, volume, intensidade e frequência, o que torna ainda mais difícil padronizar e validar os experimentos com biologia molecular. A magnitude das respostas ao treinamento é também variável e muito difícil de prever¹⁶. Recentemente, proteômica, transcriptômica, epigenômica e metabolômica entraram na vanguarda da fisiologia do exercício, fornecendo novos insights sobre como uma série de genes, proteínas e metabólitos que interagem em resposta a uma determinada perturbação fisiológica^{17,18,19,20}.

Recentemente, um elegante estudo demonstrou que uma única sessão de exercício pode alterar 9815 moléculas no sangue²¹. O estudo utilizou 36 indivíduos entre 40 e 75 anos com diferentes condições físicas e de saúde. Após obter amostras de sangue, os indivíduos realizaram um teste aeróbico padrão na esteira, correndo em uma intensidade aumentada até a exaustão durante aproximadamente 10 minutos. Após exercício, mais amostras de sangue foram obtidas em diferentes

tempos de coleta:^{2,15}, 30 e 60 minutos, e no repouso como medida de controle. Posteriormente, os pesquisadores rastreamos moléculas por meio de uma miríade de ferramentas ômicas, onde foram mensuradas¹⁷ 662 moléculas. Dessas, 9815 alteraram com o exercício, com diferentes flutuações²¹. As moléculas identificadas estavam envolvidas em metabolismo energético, resposta imune, reparo de tecido, estresse oxidativo, função cardiovascular e apetite. Foi observado que participantes mais condicionados fisicamente, apresentaram assinatura molecular similar nas amostras de sangue no estado basal, capturado antes do exercício. Na maioria dos participantes, marcadores moleculares de inflamação, cicatrização tecidual e estresse oxidativo aumentaram acentuadamente depois de terminada a esteira²¹. Marcadores moleculares do metabolismo variaram, em 2 minutos, e amostras de sangue revelaram evidências que o corpo estava metabolizando determinado amino ácido para energia, mas trocou para metabolização de glicose, em torno de 15 minutos. Quando se comparou indivíduos resistentes à insulina com indivíduos normais, foi observada uma resposta imune atenuada pós-exercício²¹. Em conclusão, exercício engatilha uma sinfonia molecular orquestrada por complexos mediadores. No entanto, no futuro será necessário caracterizar este processo global em um efeito crônico de exercício.

Permanece uma lacuna na identificação dos sinais moleculares detalhados induzidos pelo exercício que beneficia a saúde e previne doenças. O Consórcio de Transdutores Moleculares da

Atividade Física (MoTrPAC) foi estabelecido para elucidar como exercício melhora a saúde, ao construir um mapa das respostas moleculares ao exercício agudo e crônico²². Em adição, existe um potencial para identificar alvos moleculares que um dia talvez possa ser manipulado para mimetizar os efeitos do exercício²³. O MoTrPAC estabeleceu uma colaboração multinacional nos Estados Unidos da América e financiado pelo National Institutes of Health (NIH), onde abrange diversas disciplinas científicas: estudos pré-clínicos em modelos animais e ensaios clínicos humanos para realizar testes de esforço, intervenções de exercícios e coleta de bioespécimes: um centro de consórcio coordenado para gerenciar coleta de amostras, distribuição de amostras, e logística de consórcio; sítio de análises químicas para realizar análises ômicas²². De fato, uma coleção de estudos do MotrPac foi publicada simultaneamente em diversas revistas renomadas, como Nature Communications, Cell Metabolism^{24,25}. Em um dos estudos publicados na Nature, os autores examinaram alterações moleculares de vários órgãos em ratos machos e fêmeas em resposta ao treinamento de endurance em esteira²⁶. Um modelo de exercício físico (endurance) em esteira progressiva com ratos foi desenvolvido, com o objetivo de mimetizar um modelo humano e permitir a coleta de amostras de 18 tecidos, plasma e sangue em diferentes tempos de coleta durante um período de 8 semanas de treinamento²⁶. Um screening de plataforma ômica foi utilizada para mensurar alterações no transcriptoma, proteoma,

metaboloma, lipidoma e imunoma. O citado estudo observou milhares de alterações moleculares ao longo dos tempos²⁶. Tais alterações envolvem alterações mitocondriais, respostas de proteínas de choque térmico, regulação imune entre outros. Os achados apontam um efeito protetor contra doenças como esteatose hepática não alcoólica (EHNA) e doença inflamatória intestinal²⁶.

Aplicações práticas

Uma abordagem prática que poderia ser aplicada seria recomendações de treinamento baseadas em variantes genéticas²⁷. Por exemplo, se um atleta tem a variante do transportador monoxarboxilato (MCT-1), que possui a função de diminuir a liberação de lactato, seria de se esperar intervalos mais longos durante o treinamento intensivo dependendo do genótipo, medir a taxa de remoção de lactato regularmente e realizar uma recuperação ativa²⁷. Monitorando tal estratégia será necessário para estabelecer uma possível relação causal com a variante genética²⁷. Novamente, rastrear apenas um grupo de variantes genéticas ainda não é suficiente para utilizar como ferramenta prática no dia a dia dos treinadores. A melhor abordagem seria realizar experimentos utilizando genômica e interações com outras tecnologias ÔMICAS, no entanto, os custos podem ser mais elevados para praticantes esportivos e não é acessível a muitos laboratórios de fisiologia do esporte.

Em um cenário prático, alguém iria esperar de obter amostras de sangue para testes genéticos, uma vez que a mídia vem alegando que pode prever um fenótipo atlético ou detectar

precocemente um talento esportivo. No campo médico, tem havido algum progresso, por outro lado, nas Ciências do Esporte essa abordagem é considerada questionável²⁸. Testes genéticos diretos ao consumidor (DTC) têm aumentado de popularidade, sendo que estes alegam serem capazes de identificar talento atlético de crianças.

Alegação para a utilização de testes genéticos inclui: 1) fornecer aos pais e técnicos informação precoce da predisposição genética de uma criança para o sucesso em esportes individuais e coletivos de endurance/velocidade/potência; 2) revelar como genes contribuem para características atléticas; 3) utilizar os resultados do DNA para auxiliar as pessoas a perderem gordura, construir músculos e deixá-los mais condicionados fisicamente. Consumidores alvo incluem técnicos e pais. Em 2015, 39 companhias ofereceram testes DCT para propósito de Ciências do Esporte, e 21 das 39 companhias, era impossível de identificar a sequência de variantes de DNA analisadas⁷. Para os outros 18 que apresentaram informações sobre o teste genético na internet, as variantes genéticas mais comuns foram ACTN3 R577X e polimorfismos ACE I/D⁷. Interpretação de resultados de testes genéticos de atletas mesmo com associações robustas necessitam de cautela, considerando que variantes genéticas de um indivíduo explica apenas uma parcela do desempenho observado. Assim, enquanto há dados sólidos demonstrando que o genótipo ACTN3 está associado com potencial em eventos de potência, este prediz apenas uma pequena parcela do desempenho atlético global, ambos em sprinting e de forma geral²⁸.

Apesar de as companhias terem investido pesadamente em testes genéticos, não existem reais evidências que eles funcionam pelas seguintes razões:

1) A complexidade da biologia humana (interação da genética com ambiente, por exemplo).

2) Existem muitas variantes genéticas não identificadas e caracterizadas e estas interagem com uma constelação de características.

3) Baixa reprodutibilidade de dados por causa das diferenças nos protocolos de exercício físico e desenhos experimentais.

4) Diferenças na etnia e sexo.

5) Em adição, os dados brutos fornecidos pelos testes DCT são limitados devido a muitas evidências falso-positivos e interpretação errônea de dados por não-especialistas. Recentemente Tandy-Connor reportou alta taxa de falso-positivo (40%) e incidência de classificação discrepante das variantes vindas de companhias DTC²⁹. Assim, não existem evidências que os testes genéticos disponíveis resultam em informação sólida do ponto de vista prático quanto a predisposição de um esporte em particular, assim como predição de resposta ao treinamento provável de ocorrer em um programa específico ou predisposição à injúria relacionada ao exercício.

6) O estudo de Contrepois et al. (2020)²¹ abriu caminho para a possibilidade de utilizar testes de sangue no futuro. Os pesquisadores observaram algumas consistências nas mensurações basais dos indivíduos que alcançaram um índice melhor no teste de VO2 máx. Nestes

participantes, foi observado uma forte correlação entre um grupo de moléculas e o nível fitness de um indivíduo²¹. Foi descoberta uma constelação de milhares de moléculas – incluindo marcadores de imunidade, metabolismo e atividade muscular, que correlaciona com um condicionamento físico aeróbico de um indivíduo. Uma vez que as análises eram tão complexas neste estudo, não seria prático para os médicos usarem em suas clínicas, seria caro e forneceria mais informações que o necessário. No futuro, seria interessante desenvolver um algoritmo para selecionar um subconjunto dessas moléculas que seja altamente correlacionado aos resultados de pico de VO₂. Os pesquisadores esperam que um dia essa abordagem seja utilizada rotineiramente como um biomarcador de condicionamento físico, coletando apenas amostras de sangue.

CONCLUSÃO

Assim, apesar de a Genética e Biologia Molecular terem revolucionado diversas áreas de pesquisa, em Ciências do Esporte está em sua infância, apesar de emergente, porque muitos fatores (ambiental e condições intrínsecas para a formação de um atleta de elite ou predição de uma determinada adaptação orgânica ao exercício) estão envolvidos. Está cada vez mais fácil para mover, comparar, aplicar e reproduzir conhecimento, dados e amostras em grande volume. Pesquisadores, clínicos e pacientes adotam o compartilhamento aberto de dados para facilitar

o avanço científico, mas teremos que esperar que essa evolução aconteça de fato. Testes genéticos já estão disponíveis no mercado, mas ainda não existe um teste válido para prever o sucesso de um jovem atleta. Adicionalmente, marcadores preditores globais de treinamento da adaptação ao treinamento são desconhecidos. A promessa deve ser na integração de tecnologias ÔMICAS (genômica, single cell RNA-seq, transcriptoma, proteômica, metabolômica etc) com estudos bem delineados e controlados e o acesso ao desempenho em um nível integrativo. Isto será um enorme desafio para todos os cientistas envolvidos em ciências do esporte, fisiologia do exercício, genética, bioinformática e biologia molecular, onde irá requerer esforços de todos trabalhando em conjunto nesta esperançosa jornada.

REFERÊNCIAS

1. Bouchard C. Overcoming barriers to progress in exercise genomics. *Exerc Sport Sci Rev*. 2011, 39(4): 212-217.
2. Venter JC, Adams MD, Myers MW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001, 291(5507): 1304-1351.
3. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001, 409(6822): 860-921.
4. Egan B, Sharples AP. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiol Rev*. 2023, 103(3): 2057-2170.
5. Furrer R, Handschin C. Molecular aspects of the exercise response and training adaptation in skeletal muscle. *Free Rad Biol Med*. 2024, 223: 53-68.
6. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014, 159(4): 738-749.
7. Webbott N, Williams A, McNamee M, Bouchard C, Pitsiladis Y, Ahmetov I et al. Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. *Br J Sports Med*. 2015, 49(23): 1486-1491.
8. Ahmetov II, Egorova ES, Gabdrakhmanova J, Fedotovskaya ON. Genes and athletic performance: an update. *Med Sport Sci*. 2016, 61: 41-54.
9. Pickering C, Kiely J, Grgic J, Lucia A, Del Coso J. Can genetic testing identify talent for sport? *Genes*. 2019, 10(12): 972.
10. Eynon N, Sagiv M, Meckel Y, Duarte JA, Alves AJ, Yamin C et al. NRF2 intron 3 A/G polymorphism is associated with

- endurance athletes status. *J Appl Physiol.* 2009, 107(1): 76-79.
11. Williams AG, Folland JP. Similarity and polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. *J Physiol.* 2008, 586(1): 113-121.
12. Hughes DC, Day SH, Ahmetov I, Williams AG. Genetics of muscle strength and power: polygenic profile similarity limits skeletal muscle performance. *J Sports Sci.* 2011, 29(13): 1425-1434.
13. Bouchard C, Rankinen T, Timmons JA. Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. *Compr Physiol.* 2011, 1(3): 1603-1648.
14. Wang Z, Emmerich A, Pilon NJ, Moore T, Hemerich D, Cornelis MC et al. Genome-wide association analyses of physical activity and sedentary behavior provide insights into underlying mechanisms and roles in disease prevention. *Nat Genet.* 2022, 54(9): 1332-1344.
15. Bouchard C. Genomic predictors of trainability. *Exp Physiol.* 2012, 97(3): 347-352.
16. Camera DM, Smiles WJ, Hawley JA. Exercise-induced skeletal muscle signaling pathways and human athletic performance. *Free Radical Biol Med.* 2016, 98: 131-143.
17. Camera DM, Burniston JG, Pogson MA, Smiles WJ, Hawley JA. Dynamic proteome profiling of individuals proteins in human skeletal muscle after a high-fat diet and resistance exercise. *FASEB J.* 2017, 31(12): 5478-5494, 2017.
18. Pilon NJ, Gabriel BM, Dollet L, Smith JAB, Puig LS, Botella J et al. Transcriptomic profiling of skeletal muscle adaptations to exercise and inactivity. *Nat Commun.* 11(1): 470.
19. Nair VD, Pincas H, Smith GR, Zaslavsky E, Ge Y, Amper MAS et al. Molecular adaptations in response to exercise training are associated with tissue-specific transcriptomic and epigenomic signatures. *Cell Genom.* 2024, 4(6): 10042.
20. Pataki MW, Kumar AP, Gaul DA, Moore SG, Dasari S, Robinson MM et al. Divergent skeletal muscle metabolomic signatures of different exercise training modes independently predict cardiometabolic risk factors. *Diabetes.* 2024, 73(1): 23-37.
21. Contrepois K, Wu S, Moneghetti KJ, Hornburg D, Ahadi S, Tsai M-S et al. Molecular choreography of acute exercise. *Cell.* 2020, 181(5): 1112-1130.
22. Sanford JA, Nogiec CD, Lindholm ME, Adkins JN, Amar D, Dasari S et al. Molecular transducers of physical activity consortium (MoTrPAC): mapping the dynamic responses to exercise. *Cell.* 2020, 181(7): 1464-1474.
23. Fan W, Evans RM. Exercise mimetics: impact on health and performance. *Cell Metab.* 2017, 25(2): 242-247.
24. Vetr NG, Gay NR, MoTrPAC Study Group, Montgomery SB. The impact of exercise on gene regulation in association with complex trait genetics. *Nat Commun.* 2024, 15(1): 3346.
25. Amar D, Gay NR, Jimenez-Morales D, Beltran PMJ, Ramaker ME, Raja AN et al. The mitochondrial multi-omic response to exercise training across rat tissues. *Cell Metab.* 2024, 36(6): 1411-1429.
26. Temporal dynamics of the multi-omic response to endurance exercise training. *Nature.* 2024, 629(8010): 174-183, 2024.
27. Kambouris M, Ntalouka F, Ziogas G, Maffulli N. Predictive genomics DNA profiling for athletic performance. *Recent Pat DNA Gene Seq.* 2012, 6(3): 229-239.
28. Mattsson CM, Wheeler MT, Waggott D, Caleshu C, Ashley EA. Sports genetics Moving forward: lessons learned from medical research. *Physiol Genomics.* 2016, 48(3): 175-182.
29. Tandy-Connor S, Guiltinan J, Krempely K, LaDuca H, Reineke P, Gutierrez S et al. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. *Genet Med.* 2018, 20(12): 1515-1521.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.