

Atletik Performans, Genetik ve Gen Dopingi

Atletic Performance, Genetics and Gene Doping

Korkut ULUCAN*,**, Ece Sena TOPAL***, Batu Kaan AKSULU**, Buğra YAMAN**, İsmail Can ÇİFTÇİ****, Türker BIYIKLI*****

*Marmara Üniversitesi DHF, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü

**Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

***Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü

****İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

*****Gelişim Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Antrenörlük Bölümü

ÖZET

Genom bilimi ve gen regülasyonu teknolojilerindeki gelişmeler, bilim insanlarına genetik hastalıkların tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesini sağlamıştır. Günümüzde mutasyonlu genin bulunduğu dokuya, genin tam ve çalışan formunu aktarmak olası hâle gelmiştir. Bu disipline "gen tedavisi" denmektedir. Bu yaklaşımın yanında, etki dışı uygulamalar ile sporcularda atletik performans artırarak amacı ile performans artırıcı genlerin regülasyonları manipüle edilebilir. Bu alt- disipline ise "gen dopingi" adı verilmektedir. Bu uygulamanın en önemli özelliği, ilaç dopinginin aksine, tanısındaki zorluktur. Bu derlemede, kısaca, gen dopingine, gen dopingi metotlarına, aday genlere, olası tanı metotlarına, dezavantajlarına ve Dünya Anti-doping Merkezi'nin rolüne değinilecektir.

Anahtar kelimeler: gen dopingi, spor genetiği, gen terapisi, ACTN3

SUMMARY

Advances in genomic era and improvements in gene regulation technology lead scientists to treat genetic human diseases. It is now possible to introduce the intact gene into the tissues in which the mutated form of the gene is present. This discipline is called as "gene therapy". Despite this success, gene therapy may be unethically manipulated to provide enhancement in athletic performance for athletes, by regulating the performance-related genes. This sub-discipline is called as "gene doping". The most important characteristic of gene doping lies in the difficulty of making a diagnosis, unlike drug-based doping. This review briefly addresses the gene doping, methods, candidate genes, possible detection methods, disadvantages and the role of World Anti-doping Agency in gene doping.

Key words: gene doping, sports genetics, gene therapy, ACTN3

GİRİŞ

İnsan Genom Projesi (İGP) (1990-2003), insan genomu hakkında bilim dünyasına önemli bilgiler sağlamıştır. Bu projenin tamamlanması ile artık genlerin yaklaşık olarak sayısı, lokasyonları, yapıları ve fonksiyonları hakkında değerli bilgilere sahibiz. Bu bilgiler bizlere genlerin hastalıkların oluşumundaki rollerini, veya daha genel anlamda düşünersek metabolizmamızı yönlendiren genlerin fonksiyonlarının belirlememize olanak vermiştir. İGP çıktıları sayesinde hastalıklar ile genler arasındaki ilişkileri belirleyebiliyor, genlerin yapıları ve olası mutasyon analizlerini gerçekleştirebiliyoruz.

Sportif performansa etki eden genlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Atletik performansın birçok farklı bileşeni olduğu, bu bileşenlerin bir arada fizyolojik sisteme etki ederek sporcularda atletik performansı oluşturduğu bilinmektedir⁽¹⁾. Bu bileşenlerden biri olan genetik alt yapı ile sportif performans arasındaki ilişki son yıllarda, özellikle 2003 yılından sonra daha da önem kazanmıştır. Yang ve ark.⁽²⁾, alfa-aktinin geninde (ACTN3) gösterdikleri yapısal bir mutasyonun, genin kodladığı aktinin proteininin 577. amino asidinde arjinin yerine durdurucu kodonun gelmesine neden olarak proteinin normalinden daha kısa formunun oluştuğunu bildirmişlerdir. Meydana gelen bu değişimin ise atletik performansa olan etkileri bildirilmiş, spor genetiği alanına önemli bir

Alındığı tarih: 08.01.2015

Kabul tarihi: 21.04.2015

Yazışma adresi: Doç. Dr. Korkut Ulucan, Büyükçiftlik Sok. No: 6 Güzelbahçe, Nişantaşı 34365 İstanbul

e-posta: korkutulucan@hotmail.com

katkıda bulunmuşlardır. Daha önce Montgomery ve ark. ⁽³⁾, spor genetiği alanında önemli çalışmaları başlatmış, Yang ve ark.'nın ⁽²⁾ desteği ile bu alandaki çalışmalar daha da önem kazanmıştır. Günümüzde ise tüm dünyada birçok merkez bu alanda çalışmalar yapmaktadır. Ülkemizde de bu alanda çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir ve incelenen genetik parametreler ile sportif performanslara yakınlıklar arasında ilişkiler ortaya konmaya çalışılmıştır ⁽⁴⁻⁸⁾. Günümüzde insan performansı ile ilgili, hepsi valide olmasa da yaklaşık 250 genetik bölge ilişkili bulunmuştur. Bu genetik bölgelerin bir kısmı, farklı popülasyonlarda analiz edilmiştir.

Spor genetiği çalışmalarının birinci aşamasını aday genlerin, yani performansa etki eden genlerin belirlenmesi oluşturur. Canlıların fizyolojik ve anatomik gelişimleri, genlerin ve bu genlerin çevreleri ile etkileşimleri sayesinde belirlenir. Tek ve çift yumurta ikizlerinde gerçekleştirilebilen bağlantı analizleri ile atletik performansa etki eden gen veya gen fragmanları belirlenir. Bir sonraki aşamada, belirlenen ve aday olarak önerilen genetik bölgeler başarılı sporcularda ve sedanter bireylerde analiz edilir. Bu analiz sonuçlarından elde edilen veriler, farklı popülasyonlar da tekrarlanır ve ilgili genetik varyasyonun incelenen performansa olan etkisi belirlenmeye çalışılır.

Gen tedavisi, klinik olarak herhangi bir genetik bozukluğun gen aktarımı yolu ile tedavisi için kullanılan bir terimdir. Doksanlı yılların başından itibaren uygulanmaya başlanmış, hâlen beraberinde tartışmaları getiren bir tedavi yöntemidir. Bu alandaki gelişmeler, spor bilimcilerin aklına yeni bir fikrin gelmesine neden olmuştur. Acaba atletik performansı artırmak amaçlı gen veya genetik materyaller kullanılabilir mi? Konvansiyonel doping uygulamalarının da artık daha saptanabilir olması bireyleri ve bilim insanlarını yeni arayışlara itmiştir.

Spor bilimindeki gelişmeler, yeni ve etkili antrenman yöntemleri, gelişen takım veya bireysel teknikler, spor sektöründeki yüksek reklam ve kulüplerin yüksek beklentileri sporcuları daha sık ve daha yoğun antrenman programları uygularken hâle gelmelerine neden olmuştur. Bununla beraber, sporcularda başarıma ve başarılı olma psikolojisi, yeni rekorlar kırıldığında yüksek maddi getiri gibi koşullar da eklendiğinde sporcularda başarılı olma arzusu ön plana çıkmakta-

dır. Sonuç olarak, doping veya gen dopingi uygulamaları sporcular için başarıya giden yolda bir takviye olarak düşünülmektedir. Ancak beraberinde getirebileceği sağlık sorunları çoğunlukta göz ardı edilmektedir.

Gen Dopingi Nedir?

Gen dopingi; genlerin ve genetik elementlerin bireylerin atletik performansını artırmak amacı ile tedavi edici olmayan kullanımı olarak adlandırılmaktadır ⁽⁹⁾. Uluslararası Olimpiyat Komitesi (International Olympic Commity, IOC) ve Dünya Anti-doping Ajansı (World Anti-doping Agency, WADA) gen dopingi ile etkin çalışmalar yürüterek dünyada gen dopinginin önüne geçilmesi için çabalar göstermektedirler. 2003 yılından itibaren ise gen dopingi yasaklı uygulamalar için alınmıştır ⁽¹⁰⁾.

Gen Doping Yöntemleri

Gen dopinginde ilgili geni hücrelere aktarmada virüsler, kimyasal veziküller (lipozom) veya fiziksel metotlar (gen tabancası) kullanılmaktadır. Gen aktarımı, ya hücrelerinin kültüre edildiği ortamda (in-vitro) ya da direkt virüslerin bireylere verilmesi gibi in-vivo olarak gerçekleştirilebilir. In-vitro uygulamalarda kültüre edilen hücrelere gen aktarıldıktan sonra gen aktarımında başarı sağlayan hücreler, tekrar bireye aktarılmaktadır ^(11,12).

Gen Dopingi İçin Aday Genler

Performans artırıcı genleri, kodladıkları proteinlerin yapısal ve işlevsel fonksiyonlarına göre sınıflandırabiliriz. Erişimin kolay olması ve metabolik aktiviteilerinin daha iyi bilinmesi nedeniyle gen dopingi dendiğinde olası gen aktarımının yapılacağı doku kas dokusudur, örneğin hipertrofi gibi etkilerin gözlenebileceği ve eritropoetin hormonunun salgılanması gibi ⁽¹³⁾. Dünya Doping Mücadele Merkezi (WADA), 2005 yılında yayımladığı çalışmasında, insanlarda gen dopingine aday olan ve model olarak seçilen iki genden söz ederek olası gen dopingi çalışmalarına ışık tutmuştur. Bunlar eritropoetin (EPO) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) genleridir.

Eritropoetin geni: EPO kemik iliğinde alyuvar hücrelerinin yapım hızını artıran glikoprotein hormondur.

Fetal yaşamda az da olsa karaciğerde üretilen bu sitokinin asıl üretim yeri böbreklerdir. Alyuvar yapımının yanında beyin nöronal hasarlara verdiği yanıtta ve yara iyileşmesinde de görevleri bulunmaktadır^(14,15). EPO geni 7q22'de lokalizedir. EPO tedavisi maymun ve farelerde gerçekleştirilmiş, şiddetli anemik olguların tedavisi için umut vaat etmiştir.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1): İnsülin benzeri büyüme faktörü geni 12q23.2'de lokalizedir. Yapı olarak insüline benzemektedir ve çocuklukta büyüme ile ilgili etkin görevleri olan hormonun ergenlik döneminde de anabolik etkileri devam etmektedir⁽¹⁶⁾. Büyüme hormonu (somatotropin) etkisini IGF-1 üzerinden göstermektedir. IGF-1, tirozin kinaz özelliğindeki reseptörlerine bağlanarak hücrelerde hem bölünmeyi tetiklemekte hem de programlı hücre ölümü olan apoptozisin önüne geçmektedir⁽¹⁷⁾. Fare deneylerinde de ayrıca IGF-1'in kas gelişimini uyardığı ve kas kitlesini artırdığı da belirtilmiştir⁽¹⁸⁾.

Teknolojik gelişmelerin ışığında moleküler biyoloji ve genetik bilimindeki ilerlemeler ile birlikte, insanlarda performans etki eden gen ve gen grupları her geçen gün daha da detaylı olarak belirlenmektedir.

En çok üzerinde çalışma yapılan gen dopingine aday genler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Listedeki genler, belki direkt gen dopingi ile başka hücrelere aktarılamayacak kadar komplike olabilirler, ancak bilim insanları bu genlerinde içinde bulunduğu metabolik yollar üzerinden atletik performansı artıracak yeni uygulamalara devam etmeleri olasıdır. Ayrıca gen dopinginde kullanılacak Tablo 1'de sözü geçmeyen farklı genlerin de olması kesindir.

Gen Dopinginin Olumsuzlukları

Atletik performansı artırmaya yönelik yapılacak olan gen dopinginin spor ve sporcu etiği ve ahlakı dışında önemli olan en büyük olumsuzluğu, doping yapan sporcudaki sağlık sorunları olacaktır⁽¹⁹⁾.

Dengede devam eden bir metabolik sürece eklenen genin aktivitesi, dengede devam eden metabolizma da düzensizliklere neden olacaktır. Aday genlerin

Tablo 1. Gen dopingi amacı ile kullanılacak aday genler, lokasyonları, ID numaraları ve atletik yapıya olan etkileri.

Aday Genler	Lokasyon / Gen ID	Fonksiyon
Anjiyotensin- I dönüştürücü enzim (ACE)	17q23.3/ 1636	Dayanıklılık- Hız
Alfa- aktinin (ACTN3)	11q13.1/89	Dayanıklılık- Hız
Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz (eNOS)	7q36/ 4846	Dayanıklılık- Hız
Hipoksi uyarılabilir faktör (HIF1A)	14q23.2/ 3091	Dayanıklılık
Damar büyüme faktörü (VEGFA)	6p12/ 7422	Dayanıklılık
Eritropoetin (EPO)	7q22/ 2056	Dayanıklılık
Fosfoenolpirüvat karboksikinaz (PCK2)	14q11.2/ 5106	Dayanıklılık
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)	12q23.2/3479	Güç
Miyostatin (MSTN)	2q32.2/2660	Güç

hücresel görevleri birbirilerinden farklı olacaklarından ortak etkiden söz etmek zordur. Hatta uygulama yapmadan da gen dopinginin olumsuz etkilerini kestirmek zor görünmektedir.

Gen dopingindeki en büyük sorun genin arzu edilen dokuya naklidir ve şu anki en yaygın yöntem viral vektor kullanımıdır. Ancak, geni hücreye aktarmakta görev alan virüs her zaman istenilen dokuya ve genomik bölgeye gitmez ve taşıdığı genetik materyali farklı bir bölgeye aktarabilir ve insersiyonal mutagenез adı verilen olay gerçekleşir. Bu mutasyon ise bireyleri maligniteye götürebilen tehlikeli bir süreci tetikleyebilir⁽²⁰⁾. Olası ikinci risk ise gerek virüse, gerekse onun oluşturacağı rekombinan proteinlere karşı oluşabilecek şiddetli immünitedir. Örneğin, EPO naklinden sonra bireylerde hormon seviyesindeki artış, kanda eritrosit miktarının normalin üzerinde olmasına neden olacaktır. Eritrosit artışı ise hematokrit yükselmesine neden olarak bireyin sağlığı için tehlikeli boyutlara ulaşabilir. Başka bir örnek ise gen dopingi sonrası bireylerin artmış fiziksel aktivitelerinin neden olabileceği kardiyovasküler sorunlardır⁽²¹⁾. IGF1 veya miyostatin dopinglerinde kas metabolizmasındaki sorunlardan dolayı kas-kemik yapılarında ki sorunlarda olası gözükmektedir^(22,23).

Gen Dopingini Tespit Etme Metotları

WADA, gen dopinginin tespitine dayanan projeleri destekleyerek sporda gen dopinginin tespitini sağlayan metotların geliştirilmesine destek vermektedir. Geline noktada ümit veren çalışmalar olsa da gen dopingini tespit eden etkili ve hassas bir metot bulunmamaktadır. Ancak, WADA yaptığı açıklamalarda yolun sonuna doğru geldiğini ve çok yakında gen dopinginin saptanabileceğini web sitesinden duyurmuştur.

Gen dopinginin tespit edilmesinde, aktarılan genin konak canlıda oluşturduğu tahribat veya metabolizmasındaki değişikliklere dayanan tanı metotları üzerinde yoğunlaşmıştır, RNA veya protein profillerinin değişmesi, gen aktarmada kullanılan vektöre karşı oluşturulan immünite gibi ⁽¹⁰⁾. Gen dopinginin belirlenmesinde kullanılması planlanan yeni bir yöntem de DNA barkodlaması tekniğidir ⁽¹⁰⁾. Bu yöntem de yaygın kullanılmamakla beraber, günümüzde uygulanması çok olası gözükmemektedir. Sporculara göre dizayn edilebilecek olan biyolojik pasaport şu an için en kuvvetli aday olmasına rağmen, bu metotla ilgili de tartışmalar devam etmektedir.

Sportif amaçlı uygulanabilecek gen dopinginin saptanmasında ki en kesin metot kas biyopsisi olacaktır. Ancak bu uygulama pratikte çok kolay görünmemektedir. Yani sporculardan yarış sonu kas materyalinin temini, uygulanacak olan yöntem ile beraber düşünüldüğünde çok da pratik ve uygun bir tanı protokolü olarak görülmemelidir.

Son yıllarda miRNA'lar üzerindeki çalışmalarda gen dopingini ve gen ekspresyon profilinin tespitinde önemli roller üstlenebileceğini göstermiştir.

Bir Sonraki Nokta: Nano-doping

Nano-teknoloji son yıllarda hızla gelişen ve gerek bilimsel yaşamda, gerekse gündelik yaşamımıza etki eden bir bilim dalı olmuştur. Maddenin milimetrenin milyonda biri kadar ölçekte, maddelerin organizasyonlarında meydana getirilen değişiklikler ile yeni materyal ve biyomalzemeler üretilebilmektedir. Bu üretilen maddeler, kendilerini oluşturan atomların, farklı özelliklerini göstererek çok farklı amaçlarda kullanılabilirler. Örneğin, günümüzde uygulama alanı olan kir tutmayan dış cephe boyaları, ütü istemeyen gömlekler bunlara örnektir. Sağlık alanında ise cerrahi işlemlerde kullanılacak hücreler, tansiyon düzenleyebilecek giysiler, anemik hastalıkların tedavisinde kullanılacak yapay alyuvarlar olarak verilebilir.

Nano-dopingin ise, hücre veya dokularda performansın artmasına yönelik yapılacak olan uygulamaların nano-moleküller yardımı ile olması düşünülmektedir. Bu nano moleküller, istenilen dokulara daha hızlı ve herhangi bir immünite oluşturmadan girebilecek

olması da sporda gen doping için korkutan diğer bir yöndür. Bu amaçla gen yapılarının kendileri kullanılabileceği gibi RNA ve küçük RNA molekülleri de kullanılabilir.

WADA Bu Konuda Neler Yapıyor?

WADA bu konu ile ilgili gerek seminer, gerekse düzenlediği kongreler aracılığı ile gen dopinginin hem uygulama hem de tespitinde önemli roller üstlenmektedir. Gen doping 2001 yılında Uluslararası Olimpiyat Komitesi toplantısında tartışılmış ve 2002 yılında ise "Atletik Performansın Artışına Genetiğin Etkileri" seminerinde bu konu ile ilgili ciddi çalışmaların yürütülmesi kararını almıştır. 2003 yılında gen dopingini de yasaklı madde sınıfına koyan WADA, o tarihlerden günümüze kadar önemli çalışmaları desteklemiş ve bu konu ile ilgilenen komitesini oluşturmuştur.

Sonuç olarak, gen dopingi, sporun önündeki en büyük engellerden biridir. Sporcu ahlakı ve spor etiği ile bağdaşmamasının yanında sağlık sorunları da oldukça düşündürücüdür. Sporun en önemli özelliklerinden biri olan eşit şartlarda yarışma hakkını ortadan kaldıran, sporcu sağlığını hiçe sayan ve haksız avantaj sağlayan bu uygulamanın yerine genetik yapıya uygun sportif aktivitelerin tercih edilmesi ve performans artırılmasında doğal yollardan yararlanılması, daha gerçekçi ve sürekli başarıların kazanılmasında genel tutum olmalıdır. Bu amaçla dopingte mücadelede uygulanabilecek en etkin yol WADA veya Ulusal merkezler değil, sporcuların kendisinde olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Bouchard C, Dionne F, Simoneau F, Boulay M.** Genetics of aerobic and an-aerobic performances. *Exerc. Sport Sci Rev* 1992;20:27-58.
2. **Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Eastal S, North K.** ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet* 2003;73(3):627-31. <http://dx.doi.org/10.1086/377590>
3. **Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, et al.** Human gene for physical performance. *Nature* 1998;393(6682): 221-2. <http://dx.doi.org/10.1038/30374>
4. **Ulucan K, Göle S, Altındaş N, Güney A.** Preliminary findings of α -Actinin-3 gene distribution in elite Turkish wind surfers. *Balkan J Med Genet* 2013; 16(1):

- 69-72.
<http://dx.doi.org/10.2478/bjmg-2013-0020>
5. **Gunel T, Gumusoglu E, Hosseini MK, Yilmazyildirim E, Dolekcap I, Aydinli K.** Effect of angiotensin I-converting enzyme and α -actinin-3 gene polymorphisms on sport performance. *Mol Med Rep* 2014;9(4): 1422-6.
<http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2014.1974>
 6. **Ulucan K, Göle S.** ACE I/D Polymorphism determination in Turkish elite wind-surfers. *Sport Science Review* 2014;23(1-2):79-84.
<http://dx.doi.org/10.2478/ssr-2014-0005>
 7. **Ulucan K, Bayyurt GM, Konuk M, Güney AI.** Effect of alpha-actinin-3 gene on Turkish trained and untrained middle school children's sprinting performance: a pilot study. *Biological Rhythm Research* 2014;45(4): 509-14.
<http://dx.doi.org/10.1080/09291016.2013.867628>
 8. **Ulucan K, Yalçın S, Akbaş B, Uyumaz F, Muhsin Konuk.** Analysis of solute carrier family 6 member 4 gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. *The Journal of Neurobehavioral Sciences* 2014;1(2):37-40.
 9. **Wells DJ.** Gene doping: possibilities and practicalities. *Med Sport Sci* 2009;54:166-75.
<http://dx.doi.org/10.1159/000235703>
 10. **Tural Ş, Tural E, Kara N, Ağaoğlu SA.** Gene doping in sport. *Selcuk University Journal of Physical Education and Sport Science* 2011;13(3):253-60.
 11. **Azzazy HM, Mansour MM, Christenson RH.** Doping in the recombinant era: strategies and counterstrategies. *Clin Biochem* 2005;38:959-65.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.09.007>
 12. **John SMG, Noble MA, Lewis DL, Herweijer H, Wolff JA.** Progress toward a nonviral gene therapy protocol for the treatment of anemia. *Hum Gene Ther* 2007;18:269-85.
<http://dx.doi.org/10.1089/hum.2006.186>
 13. **Dias RG.** Genetics, human physical performance and gene doping: the common sense versus the scientific reality. *Rev Bras Med Esporte* 2011;17(1):62-70.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922011000100012>
 14. **Siren AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P, et al.** Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress". *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(7): 4044-9.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.051606598>
 15. **Haroon ZA, Amin K, Jiang X, Arcasoy MO.** A novel role for erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response". *Am J Pathol* 2003;163(3):993-1000.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63459-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63459-1)
 16. **Keating GM.** Mecasermin. *BioDrugs* 2008;22(3): 177-88.
<http://dx.doi.org/10.2165/00063030-200822030-00004>
 17. **Delafontaine P, Song YH, Li Y.** "Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;24(3):435-44.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000105902.89459.09>
 18. **Harridge SDR, Velloso CP.** IGF-1 and GH: potential use in gene doping. *Growth Horm IGF Res* 2009;19: 378-82.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2009.04.016>
 19. **Baoutina A, Alexander IE, Rasko JE, Emslie KR.** Potential use of gene transfer in athletic performance enhancement. *Mol Ther* 2007;15(10):1751-66.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.mt.6300278>
 20. **Martinek V, Fu FH, Huard J.** Gene therapy and tissue engineering in sports medicine. *Phys Sportsmed* 2000; 28(2):1-12.
<http://dx.doi.org/10.3810/psm.2000.02.691>
 21. **Haisma HJ, Hon O de.** Gene doping. *Int J Sports Med* 2006;27:257-66.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-923986>
 22. **Barton-Davis ER, Shoturma DI, Musaro A, Rosenthal N, Sweeney HL.** Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(26):15603-7.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.26.15603>
 23. **McKanna TA, Toriello HV.** Gene doping: The hype and the harm. *Pediatr Clin N Am* 2010;57:719-27.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2010.02.006>