



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Intervención del componente
genético en la susceptibilidad lesional
de los deportistas

Intervention of genetic component on
athletes' injury susceptibility

Autora:

Paula Sancho Marquina

Directora:

Dra. Marisol Soria Aznar

Facultad de Medicina

Departamento de Fisiología

2017-2018

ÍNDICE

Resumen/abstract	3
Abreviaturas	5
Introducción	6
1. Lesiones deportivas	6
2. Factores de riesgo lesional	6
3. Variaciones del ADN: SNPs	8
4. SNPs y lesiones deportivas	9
Objetivos	10
Material y métodos	11
Resultados y discusión	12
1. Lesiones musculares	12
A. Relacionados con la composición de las fibras musculares	12
a. ACTN3	12
b. MYLK	13
B. Relacionados con el daño muscular y sus marcadores	15
a. IGF-2	15
b. CCL2/CCR2	16
C. Relacionados con la regeneración muscular	17
a. HGF	17
b. Sox15	19
D. Relacionados con el ensamblaje muscular y la fuerza de transmisión	19
a. TTN	19

2. Lesiones de ligamentos y tendones	21
A. COL5A1	21
B. COL1A1	23
C. COL12A1	24
D. TNC	25
E. MMP3	25
F. GDF-5	27
G. ELN	28
3. Respuesta inflamatoria	29
A. IL1	29
B. IL6	30
C. TNF	30
D. GEFT	31
E. LIF	32
Perspectivas futuras	33
Conclusiones	34
Bibliografía	36

RESUMEN

Introducción: los deportistas de élite están expuestos a un riesgo aumentado de sufrir lesiones. Por ello, las actividades preventivas encaminadas a minimizarlas han cobrado gran importancia. Sin embargo, el origen multifactorial de las lesiones dificulta la identificación de los factores de riesgo que participan en este proceso. Actualmente, se está investigando la importancia del componente genético como factor de riesgo intrínseco en el mecanismo lesional. Con ello se pretende determinar la influencia del genotipo y fenotipo en la respuesta individual frente a las lesiones de los deportistas. Este trabajo pretende revisar las publicaciones sobre el tema y recoger los resultados obtenidos hasta el momento en relación con la intervención de la genética sobre las lesiones deportivas.

Material y métodos: se realiza una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, incluyendo PubMed, ScienceDirect y Medline entre otras, recopilando artículos originales, revisiones y metaanálisis recientes, pertenecientes a los últimos trece años.

Resultados: se ha descubierto que variaciones en la secuencia del ADN de algunos genes que afectan a una sola base (SNPs) modifican la respuesta individual de los deportistas a la lesión. SNPs en los genes ACTN3, MYLK, IGF2, CCL2, HGF, Sox15 y TTN se relacionan específicamente con las lesiones musculares. Mientras que COL5A1, COL1A1, COL12A1, TNC, MMP3, GDF-5, ELN, IL1, IL6, TNF, GEFT y LIF se relacionan con las lesiones tendinosas, ligamentosas y la respuesta inflamatoria.

Conclusiones: hasta este momento se ha establecido la relación entre SNPs en varios genes y la susceptibilidad a sufrir lesiones en los deportistas. Sin embargo, en muchos casos todavía se desconoce el mecanismo subyacente a esta interacción. Por ello es necesario continuar investigando en este campo.

Palabras clave: “single nucleotide polymorphisms”, “muscle injury”, “tendon injury”, “ligament injury”, “conective tissue”, “musculoskeletal soft tissue”, “susceptibility”, “sports injuries”

ABSTRACT

Introduction: elite athletes are exposed to an increased risk of injury. Therefore, prevention activities aimed at minimizing them have become of great importance. Nevertheless, the multifactorial origin of injuries makes it difficult to indentify risk factors. Currently, the importance of genetic component as intrinsic risk factor in the mechanism of injury is being investigated in order to determine the influence of genotype and phenotype on the athlete's individual response to sport injuries. This work aims to review the publications on the subject and gather the results obtained so far in relation to the intervention of genetics on sport injuries.

Methods: a bibliographic search is carried out in the main databases, including PubMed, ScienceDirect and Medline among others, collecting original articles, reviews and recent meta-analyzes, belonging to the last thirteen years.

Results: it has been discovered that variations in the DNA sequence of some genes affecting a single base (SNPs) modify the individual response of athletes to the injury. On the one hand, SNPs in the ACTN3, MYLK, IGF2, CCL2, HGF, Sox15 and TTN genes are specifically related to muscle injuries. On the other hand, COL5A1, COL1A1, COL12A1, TNC, MMP3, GDF-5, ELN, IL1, IL6, TNF, GEFT and LIF are related to tendinous, ligamentous and inflammatory response.

Conclusions: until now, it has been established a relationship between SNPs of several genes and the susceptibility to injury in athletes. However, in many cases the mechanism underlying this interaction is still unknown. Therefore it is necessary to continue researching on this field.

Keywords: "single nucleotide polymorphisms", "muscle injury", "tendon injury", "ligament injury", "conective tissue", "musculoesketal soft tissue", "susceptibility", "sports injuries"

ABREVIATURAS

A: adenina

ADN: ácido desoxirribonucleico

C: citosina

CCL2: ligando de quimiocinas 2

CCR2: receptor del ligando de quimiocinas 2

CK: creatina quinasa

FIFA: Fédération Internationale de Football Association

G: guanina

IGF1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

IGF2: factor de crecimiento insulínico tipo 2

LCA: ligamento cruzado anterior

Mb: mioglobina

MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1

mRNA: RNA mensajero

MYLK: quinasa de cadena ligera de miosina

PRP: plasma rico en plaquetas

RFLP: polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción

RLC: cadena ligera reguladora de la miosina

Rs: referencia de la secuencia

SNP: single nucleotide polymorphisms, polimorfismo de una sola base

T: timina

UEFA: unión de asociaciones europeas de fútbol

WT: wild type, genotipo original

INTRODUCCIÓN

La descripción del genoma humano en los últimos años ha permitido el desarrollo de grandes progresos científicos y técnicos en el campo de la biomedicina. Estas mejoras se han ido aplicando de forma gradual en las diversas especialidades médicas mejorando tanto la prevención como el diagnóstico y el tratamiento de numerosas enfermedades. Estos avances han permitido no solo el estudio de lo patológico sino también el de los procesos fisiológicos a nivel molecular. Esto ha favorecido la investigación de la relación existente entre la genética y otras ciencias como la nutrición y el deporte.

1. Lesiones deportivas

Desde 1998, numerosas entidades deportivas, entre ellas la FIFA y el Comité Olímpico Internacional, recogen y analizan las lesiones que se producen durante sus competiciones con la intención de colaborar con las federaciones en la mejora de la preparación y protección de la salud de los competidores.

Un ejemplo de estos informes es el análisis de las lesiones en los Juegos Olímpicos de Rio de Janeiro de 2016 (*Sports injury and illness incidence in the Rio de Janeiro 2016 Olympic Summer Games: A prospective study of 11274 athletes from 207 countries*⁽¹⁾). Los resultados del estudio muestran que de los 11274 atletas participantes, un 8% sufrieron al menos una lesión. Además, en el 40% de los lesionados esto supuso su imposibilidad para seguir en dicha competición, conllevando en algunos casos hasta 1 mes para su recuperación completa. Según los resultados, en este evento las lesiones se debieron principalmente a fracturas, lesiones musculares, rupturas tendinosas y de ligamentos (siendo los más destacados el tendón de Aquiles, el manguito de los rotadores, y los ligamentos de la rodilla)^{(1),(2)}.

2. Factores de riesgo lesional

El origen multifactorial de las lesiones deportivas, complica la identificación de los factores de riesgo, la predisposición individual para sufrirlas y la búsqueda de estrategias para su prevención. En el mecanismo lesional interaccionan factores extrínsecos (temperatura, altitud, terreno de juego, características del balón, equipo

deportivo, protocolos de prevención inadecuados, bajo nivel de fuerza muscular, calentamiento deficitario, entrenamientos mal planificados) con una serie de factores intrínsecos (edad, sexo, composición corporal, lesiones previas, componente genético⁽³⁾) (figura 1).

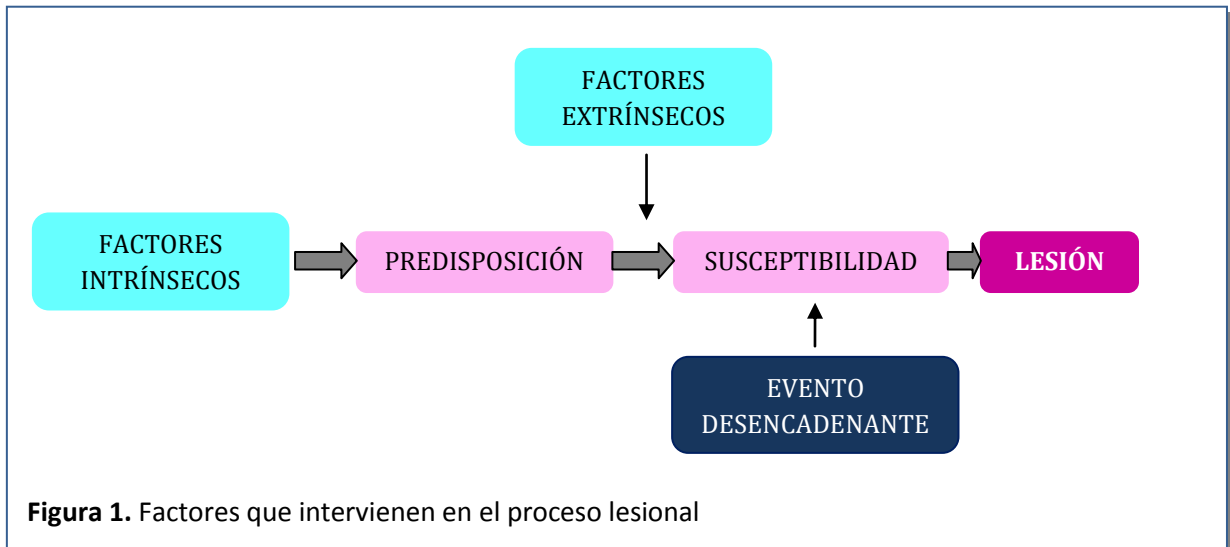


Figura 1. Factores que intervienen en el proceso lesional

Hasta este momento, la investigación de las lesiones deportivas se había centrado en estudios epidemiológicos, indicadores bioquímicos y metabólicos (hemoglobina, ferritina, urea, creatinina, transaminasas, CK, iones....) de riesgo lesional para los deportistas, así como el uso de parámetros antropométricos y nutricionales para tratar de disminuir la incidencia de dichas lesiones. Sin embargo, a pesar del riguroso control de todos los factores conocidos, tanto extrínsecos como intrínsecos, esto ha resultado ser insuficiente para conseguir una reducción notable del número de lesiones sin contacto, especialmente de tejidos blandos. Esto podría ser debido a la gran variabilidad interindividual en el número y severidad de las lesiones, la respuesta del organismo frente a las mismas y el tiempo de recuperación, lo que sugiere la existencia de otros factores que influyan en el proceso, como es el componente genético⁽⁴⁾.

Por todo ello y dado el impacto que suponen las lesiones para los deportistas, entrenadores, patrocinadores, equipos y clubes tanto a nivel deportivo como económico, ha aumentado mucho el interés por el estudio genético como posible factor de riesgo en el mecanismo lesional.

Los principales objetivos de las investigaciones que buscan establecer una relación entre la genética y las lesiones deportivas son⁽²⁾:

- Determinar la susceptibilidad de los deportistas a sufrir lesiones musculares o de cualquier otro tipo en relación con la actividad deportiva
- Disminuir el tiempo de recuperación tras la lesión
- Diseñar estrategias preventivas y entrenamientos personalizados en función de la capacidad de cada deportista enfocados a evitar lesiones
- Desarrollar estrategias cuyo objetivo sea aumentar la eficacia de la actividad física potenciando las habilidades de cada uno y obteniendo mejores resultados

En el año 2005 la UEFA estableció por primera vez un protocolo para la clasificación de las lesiones deportivas atendiendo a⁽⁵⁾:

- Severidad:
 - Leve: daño tisular menor del 25%
 - Moderada: daño tisular entre 25-50%
 - Severa: daño tisular mayor del 50%
- Tiempo de recuperación:
 - Leve: entre 1-15 días
 - Moderado: entre 16-30 días
 - Severo: más de 30 días
- Recurrencia

3. Variaciones del ADN: SNPs

Algunos genes presentan variaciones en su secuencia, conocidas como polimorfismos. Estos, dependiendo de su localización dentro del gen, pueden afectar directamente a su expresión, modificando la proteína que codifican y por tanto pudiendo afectar a su función. Los SNPs (single nucleotide polymorphisms) son las variaciones de la secuencia más frecuentes. En los últimos años, la presencia de polimorfismos genéticos de una sola base (SNP) ha empezado a cobrar importancia como factor de riesgo intrínseco en el proceso lesional.

Un SNP (“snip”) es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina, timina, citosina o guanina) de una secuencia del genoma (figura 2). Una de estas variaciones debe darse en, al menos, el 1% de la población para ser considerada como un SNP. Son la forma más común de variación del genoma humano y actualmente hay descritos hasta 10 millones de SNPs⁽⁶⁾.

Los SNPs pueden aparecer fuera de los genes (no afectan a la producción o función de alguna proteína) o en un gen específico,

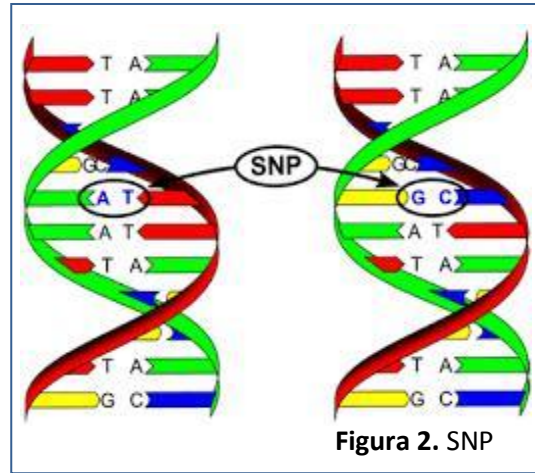


Figura 2. SNP

donde pueden ubicarse en regiones codificantes (relacionados con cambios en la cantidad de proteína producidas) o no codificantes (afectando solamente a la secuencia de aminoácidos).

La mayoría de los SNPs no tienen efecto en la salud o el desarrollo del individuo. Sin embargo, algunos SNPs pueden ayudar a predecir la respuesta individual a determinados tratamientos, determinar la susceptibilidad a factores ambientales o el riesgo de desarrollar determinadas enfermedades. Para llevar a cabo este estudio genético es necesaria una muestra de sangre o saliva de la que se extrae el DNA y mediante diversos métodos de biología molecular se detecta la presencia de SNPs, clasificando a la población en tres grupos: genotipo original (WT), heterocigoto y homocigoto para el SNP.

4. SNPs y lesiones deportivas

La mayoría de las lesiones relacionadas con la participación en actividades físicas y deportivas ocurren en tejidos blandos. Estas afectan tanto a músculos como a tendones y ligamentos y más del 90% de ellas se producen por el mecanismo de no contacto. Estudios recientes en el campo de la biología molecular muestran que genes implicados en la reparación del tejido conectivo pueden presentar variaciones polimórficas o SNP que podrían explicar los diferentes comportamientos observados en los deportistas frente a una misma lesión⁽⁷⁾.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía publicada hasta el momento sobre la relación existente entre las variaciones en el componente genético y su intervención sobre las lesiones deportivas.

Este objetivo principal se subdivide en varios objetivos específicos:

1. Identificar los genes que se han relacionado con las lesiones deportivas
2. Identificar los SNPs en dichos genes que han demostrado modular la respuesta individual frente a las lesiones del tejido conectivo (músculos, ligamentos y tendones)
3. Determinar la repercusión de los SNPs identificados sobre la severidad de la lesión, el tiempo de recuperación y la tasa de recurrencia en deportistas

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo es una revisión bibliográfica, realizada durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2018, hasta marzo de 2018. La búsqueda se ha llevado a cabo en las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Pubmed, Medline, Embase, ScienceDirect, The Cochrane Library, dbSNP, utilizando términos específicos para este tema. En la revisión se han incluido solo artículos en inglés, excepto uno escrito en español. Además, se ha llevado a cabo una búsqueda secundaria para analizar las referencias de los artículos incluidos en la revisión.

En esta revisión se han incluido artículos relacionados con el tema a estudio publicados en los últimos trece años, excepto un artículo de 1994 que se ha incluido por su importancia en el mecanismo lesional. El criterio por el que se han escogido los artículos ha sido, principalmente, el grado de coincidencia del contenido, su relevancia y actualidad con el tema a estudio. Se ha centrado la búsqueda principalmente en aquellos estudios que incidían sobre el componente genético y las lesiones en deportistas, dejando solo para consulta en segundo plano aquellos estudios realizados en población no deportista. Solo se ha incluido en referencias uno de ellos, realizado en población activa, pero no dedicada al deporte profesional que se ha decidido incluir por su relevancia en algunos de los temas tratados.

Las palabras clave utilizadas han sido: “single nucleotide polymorphisms”, “muscle injury”, “tendon injury”, “ligament injury”, “connective tissue”, “musculoskeletal soft tissue”, “susceptibility”, “sports injuries”.

Los operadores booleanos utilizados han sido: “AND”, “OR”, “NOT”. Se han combinado las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos válidos para el objetivo del trabajo. Finalmente se han revisado setenta artículos, de los cuales se ha decidido incluir cuarenta y cinco, incluyendo un metaanálisis y ocho páginas webs.

Los resultados de la búsqueda han sido reportados al gestor de referencias Mendeley, y los duplicados han sido eliminados. Este mismo gestor se ha empleado para la realización de la memoria escrita.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. LESIONES MUSCULARES

El músculo es un tejido muy dinámico con una estructura vulnerable a la lesión, especialmente en el ámbito del deporte, donde supone el tipo de lesión más frecuente. Las lesiones musculares representan en torno al 31% del total de las lesiones y el 30% de las recurrencias. Afectan principalmente a la extremidad inferior, especialmente a los isquiotibiales y al cuádriceps⁽⁸⁾.

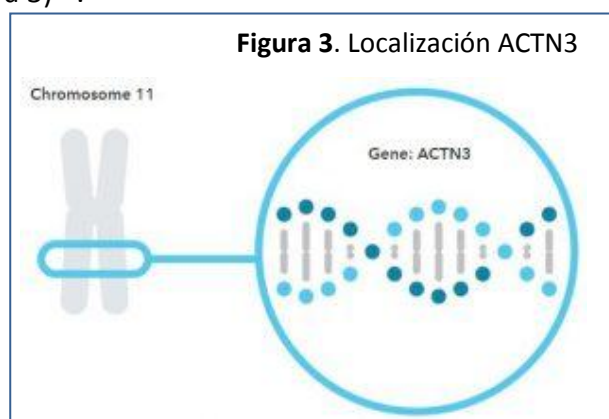
Existen muchos factores asociados con la variabilidad de la respuesta individual frente al daño muscular (sexo, edad, hidratación, masa corporal...). Estudios recientes atribuyen una parte de esta variabilidad a los polimorfismos genéticos (SNPs), que en ocasiones pueden afectar a la reparación y regeneración del tejido muscular⁽⁴⁾. En relación con las lesiones musculares deportivas, se han estudiado principalmente los siguientes genes:

A. Relacionados con la composición de las fibras musculares

a. ACTN3: alpha-actinin skeletal muscle isoform

Localización citogenética: 11q13.2 (figura 3)⁽⁹⁾.

Este gen codifica la proteína α -actinina 3. Se trata de una proteína estructural presente en la línea Z de las fibras musculares tipo 2 que tiene un papel importante en la transmisión de fuerza a los sarcómeros adyacentes⁽¹⁰⁾.



Además, las α -actininas intervienen en el metabolismo muscular, aumentando la enzima glucógeno fosforilasa y favoreciendo la glucogenolisis en situaciones de altos requerimientos energéticos durante el ejercicio físico. Sin embargo, el mecanismo subyacente a estos procesos todavía se desconoce⁽¹¹⁾.

En el gen ACTN3 se ha estudiado la variación SNP C>T, rs1815739. Este polimorfismo consiste en la sustitución de una citosina por una timina (C>T) en dicha localización, lo que codifica un codón stop (alelo X) de manera prematura en vez del correspondiente aminoácido arginina. Esto da lugar a una proteína no funcional que afecta a la función musculoesquelética. Sujetos con genotipo XX presentan ausencia total de α -actinina-3 en su tejido muscular, mientras que los genotipos RX y RR expresan la proteína con normalidad^{(7),(9)}.

La ausencia de esta proteína no se relaciona con ninguna patología muscular debido al mecanismo compensador llevado a cabo por la α -actinina-2, que aumenta su producción en estos casos. Sin embargo, este SNP conlleva variaciones del fenotipo muscular:

- Sujetos homocigotos para el alelo X → se asocian con mejor capacidad aeróbica, pero menor volumen muscular, menor fuerza muscular y niveles de marcadores de daño muscular (como la CK) más elevados tras el ejercicio excéntrico
- Sujetos con genotipo RR o RX que mantienen la proteína funcionando → presentan mayor fuerza muscular y por tanto se asocian con menor riesgo de lesiones^{(9),(10),(12)}

Tras la revisión de los resultados obtenidos en varios estudios sobre las implicaciones de este SNP, se obtienen conclusiones contradictorias. Algunos estudios defienden que no hay variación en los marcadores de daño muscular entre los distintos genotipos^{(13),(14)}. Otros, que no existe variación del riesgo lesional⁽¹⁵⁾ en función del genotipo. Sin embargo, esto parece ser debido al efecto variable del SNP en función del ejercicio realizado⁽⁹⁾. Por tanto en los estudios futuros deberían tenerse en cuenta estas variaciones y diferenciar el tipo de movimientos realizados por cada deportista para llevar a cabo un estudio más exacto de las posibles asociaciones.

b. MYLK: myosin light chain kinase

Localización citogenética: 3q21.1.

También conocido como MLCK. Forma parte de una familia de genes que codifican la quinasa de cadena ligera de la miosina. Participa en la regulación de la fosforilación de las cadenas de miosina (principalmente en las fibras de tipo 2) para que pueda producirse la interacción de estas con los filamentos de actina y se produzca la contracción muscular⁽¹⁶⁾. Consecuentemente se le relaciona con la modulación de la fuerza muscular.

En los estudios realizados hasta el momento sobre el gen MYLK, se ha encontrado relación entre las lesiones y dos polimorfismos de este gen:

- SNP 49 (C>T, rs2700352):
 - Portadores del alelo T (CT, TT) en este SNP → muestran mayor fuerza muscular de base en comparación con los homocigotos para el alelo C (CC)⁽⁹⁾
 - Homocigotos para el alelo MLCK 49T (genotipo TT) → muestran un aumento de la actividad de CK y de la concentración de Mb en sangre al compararlos con los genotipos CC (WT) y CT⁽¹³⁾

- SNP 37885 (C>A, rs28497577):
 - Portadores del alelo A → presentan mayor pérdida de fuerza muscular y elevados niveles de CK en plasma tras el ejercicio⁽¹³⁾

En algunos estudios se sugiere que estos SNPs alteran la función de RLC en las fibras de tipo 2, conduciendo a mayor esfuerzo muscular y consecuentemente mayor daño muscular tras el ejercicio⁽⁹⁾. Además, la asociación de los genotipos anteriormente descritos con el aumento de CK y Mb puede tener importancia clínica, ya que elevados niveles de estos marcadores podrían conllevar mayor riesgo de rhabdomiolisis y fallo renal, especialmente en situaciones de calor, deshidratación y estrés, condiciones habituales en la práctica de algunos deportes⁽¹³⁾.

Por tanto, estudios sobre este gen indican que puede presentar SNPs que afectan a los niveles de CK y aumentan la respuesta al daño muscular producido por el ejercicio excéntrico⁽⁷⁾. Sin embargo, todavía no existe un conocimiento sólido sobre los SNPs que se pueden encontrar en este gen y su relación con las lesiones musculares, ya que

las variaciones se han encontrado en poblaciones muy pequeñas y además existen diferencias étnicas⁽⁷⁾. Debido a esto hay que ser cuidadoso a la hora de interpretar estos datos y no es posible generalizar, ya que se necesitan más estudios en este campo⁽¹³⁾.

B. Relacionados con el daño muscular y sus marcadores

a. IGF2: insulin like growth factor 2

Localización citogenética: 11p15.5.

Este gen codifica una proteína perteneciente a la familia de los factores de crecimiento. Interviene en el crecimiento de tejidos blandos y participa en la diferenciación, activación, y proliferación de células satélites aumentando su expresión como respuesta a procesos de degeneración y reparación postlesionales⁽¹⁷⁾.

Las variaciones interindividuales respecto a la pérdida de fuerza muscular, el dolor, el aumento de los niveles circulantes de CK y de la concentración de mioglobina en respuesta a la lesión muscular producida por el ejercicio excéntrico, podría atribuirse a los distintos genotipos de IGF2 en la región de un determinado SNP⁽¹⁸⁾.

Se han estudiado numerosos SNPs en este gen, sin embargo, el que más se relaciona con el daño muscular y la severidad de la lesión en los deportistas es el SNP 13790 (C>G, rs3213221)⁽¹⁹⁾. Los estudios realizados muestran que en función del genotipo que presente el deportista, los marcadores de daño muscular están más o menos elevados, lo que guarda relación con la severidad de la lesión.

- Deportistas heterocigotos con genotipo GC → sufren lesiones menos severas
- Homocigotos tanto para el alelo C (CC) como para el G (GG, este sería el genotipo original) → presentan lesiones más severas^{(6),(18)}

Se puede concluir que ser heterocigoto para dicha variación determina menor elevación de los marcadores de daño muscular y por tanto menor riesgo de sufrir lesiones musculares severas⁽¹⁸⁾.

Algunos autores relacionan también la presencia de SNPs en IGF2 con una pérdida de fuerza muscular tras una lesión por esfuerzo⁽⁹⁾. Esta teoría surge a raíz de su posible similitud con lo que ocurre con IGF1. Este factor participa en la regulación de la síntesis del colágeno y la proteína miofibrilar. Debido a esto, se plantea la hipótesis de que pudiera existir correlación entre la expresión del mRNA de este gen con la expresión de COL1A1/3A1 y por tanto intervenir en la síntesis de colágeno en la matriz extracelular. La existencia de SNPs en IGF1 podría disminuir los niveles circulantes de este factor y comprometer la estabilidad de la matriz extracelular, conllevando una mala transmisión de fuerzas, suponiendo esto una disminución de la fuerza muscular tras el ejercicio⁽⁹⁾.

La demostración de que IGF2 influyera en la integridad de la matriz extracelular, podría explicar la relación entre la pérdida de fuerza que acompaña a la lesión muscular y el SNP 13790 (C>G, rs3213221) en el gen IGF2 que se muestra en algunos estudios^{(6),(9)}. Sin embargo, por el momento no se tiene constancia de que exista una relación directa de IGF2 con la síntesis de proteínas propias de la matriz extracelular.

b. CCL2/CCR2: chemokine (C-Cmotif) ligand 2 y chemokin (C-C) receptor 2

Localización citogenética: 17q12.

Este gen codifica la proteína CCL2 (también conocida como MCP-1) que pertenece a la familia de la quimiocinas. Es sintetizada y secretada por distintos tipos celulares, entre ellos, los más importantes son los monocitos y los macrófagos. Su función principal consiste en el reclutamiento de leucocitos (monocitos principalmente) en el foco de lesión, por lo que está involucrada en procesos de inmunorregulación e inflamación⁽²⁰⁾. Esta quimiocina se expresa principalmente en el espacio intersticial comprendido entre las miofibrillas. De esta forma, tras una lesión muscular aumenta su expresión y por tanto el reclutamiento de monocitos en el foco de lesión.

La proteína CCL2 interactúa con el receptor CCR2 (codificado por el gen CCR2)⁽²¹⁾. Este receptor regula la quimiotaxis de los monocitos junto con CCL2.

La respuesta mediada por CCL2/CCR2 se considera esencial en la respuesta inflamatoria postlesional y la consecuente reparación de las lesiones agudas en el

músculo esquelético, atribuyéndoseles una importante relación con los marcadores de lesión muscular, la reparación muscular y la adaptación al ejercicio continuado^{(6),(22)}.

Los polimorfismos en los genes CCL2 y CCR2 tienen relación con la variabilidad de la respuesta del organismo frente a la lesión muscular inducida por el ejercicio en deportistas. Se asocian a un aumento exagerado de los marcadores del daño muscular, principalmente de los niveles circulantes de CK así como la concentración de mioglobina entre el cuarto y décimo día tras la lesión^{(7),(23)}.

En el gen CCL2, el SNP que más se relaciona con el daño muscular y la severidad de la lesión es el SNP G>C, rs2857656⁽⁹⁾. La presencia de un alelo C en dicha localización parece asociarse a lesiones menos severas⁽⁶⁾.

- Los genotipos CC y CG → están asociados con lesiones menos severas que aquellos que son homocigotos para G (GG)
- Genotipos GG → presentan lesiones más severas, cursan con aumento de los marcadores de daño muscular y por consiguiente mayor riesgo de sufrir complicaciones como la rabdomiolisis^{(6),(9),(23)}

C. Relacionados con la regeneración muscular

a. HGF: hepatocyte growth factor

Localización citogenética: 7q21.11.

Este gen codifica una proteína que participa en el desarrollo y regeneración del músculo esquelético mediante la activación de células satélites. La proteína HGF interacciona con el receptor c-MET. Este es un receptor tirosina quinasa que se expresa principalmente en células de origen epitelial⁽²⁴⁾.

HGF tiene una función doble, además de su función paracrina, actúa como “scatter factor”. Se considera “scatter factor” a una proteína secretada por fibroblastos que es capaz de promover la movilidad y la invasión de la matriz extracelular por células epiteliales.

Pruna et al⁽²⁵⁾ publicaron en 2017 un estudio realizado en futbolistas del F.C. Barcelona. En la muestra se incluyeron 74 futbolistas de la plantilla del club (42 blancos, 12 africanos y 20 hispánicos) que fueron seguidos durante cinco temporadas consecutivas, desde el año 2008 hasta el 2013. Durante el periodo que duró el estudio, se recogieron un total de 220 lesiones musculares. En el proyecto se incluyó el estudio de hasta doce SNPs en diversos genes (LIF, CCL2, GEFT, MMP3, HGF, MYF5, DES, GDF5) intentando establecer relación entre ellos y las lesiones presentadas por los jugadores. Sin embargo, los hallazgos más relevantes y significativos se centran en el gen HGF.

En el gen HGF se estudiaron tres SNPs:

- HGF-1 (C>T, rs5745678)
- HGF-2 (C>A, rs5745697)
- HGF-3 (A>T, rs1011694)

Estos SNPs se relacionan con la severidad de las lesiones y el tiempo necesario para su recuperación.

En los tres SNPs estudiados, se ha observado que los genotipos originales (WT: wild-type) están asociados con menor tasa de lesiones. Esto lleva a pensar que si durante el proceso de organogénesis la proteína HGF normal interactúa de forma correcta con su receptor c-MET, se forma músculo de forma fisiológica y por tanto será menos propenso a sufrir lesiones.

A pesar de esto, se ha observado que una vez sufrida la lesión, el tiempo de recuperación es mayor en estos WT que en aquellos sujetos que presentan un SNP en esta secuencia⁽²⁵⁾. Para explicar este fenómeno, los autores Pruna et al⁽²⁵⁾ se basan en el concepto de HGF como un “scatter factor activity”. De esta manera, la presencia de variantes alélicas, podría quizá conllevar, tanto en homocigotos como heterocigotos para los SNPs, un aumento de la movilidad de las células implicadas en la reparación muscular, y consecuentemente una disminución del tiempo de recuperación⁽²⁵⁾.

Esta idea podría ser la base de algunos tratamientos regenerativos empleados en las lesiones musculares, como por ejemplo el plasma rico en plaquetas (PRP). Las plaquetas son capaces de producir numerosos factores de crecimiento. EL PRP se

inyecta en la zona sana de músculo cerca de la lesión, donde se encuentran intactas las fibras musculares que contienen células satélites. El PRP contiene la proteína HGF, que activa estas células y de esta forma aumenta la regeneración muscular⁽²⁵⁾.

b. Sox15

Localización citogenética: 17p13.1.

El gen *sox15* codifica la proteína de su mismo nombre. Esta interviene en el desarrollo y correcta diferenciación de las células que forman el músculo esquelético. Su inactivación o disfunción conlleva una disminución de la proliferación de células e impide la correcta regeneración muscular.

Se ha estudiado el SNP (T>G, rs4227). El polimorfismo en este gen se asocia con la tasa de lesiones. Los deportistas con el alelo T (TT/TG) muestran menor número de lesiones. Mientras que aquellos que presentan el genotipo GG, muestran una regeneración patológica del músculo esquelético con aumento de la tasa de lesiones, ya que la presencia del alelo T es necesaria para que la proteína *sox15* sea funcional⁽²⁵⁾.

D. Relacionados con el ensamblaje muscular y la fuerza de transmisión

a. TTN

Localización citogenética: 2q31.2.

El gen *TTN* codifica la proteína titina. Esta tiene un papel importante en el músculo esquelético y el músculo cardíaco. Dentro de las células musculares, la titina es un componente esencial del sarcómero. Las principales funciones de esta proteína son proporcionar estructura, flexibilidad y estabilidad a las células. La titina interacciona con otras proteínas musculares, incluyendo la actina y la miosina, para mantener los componentes del sarcómero en su posición durante la contracción y relajación muscular. Además, se ha descubierto que la titina interviene en la señalización química y el ensamblaje de nuevos sarcómeros⁽²⁶⁾.

Estudios realizados en el polimorfismo SNP 89464 (A>G, rs2742327) sugieren que este puede tener relación con el ensamblaje muscular y la fuerza de transmisión^{(6),(7)}. Sin embargo, hasta el momento no se conocen los mecanismos que expliquen esta relación.

2. LESIONES DE LIGAMENTOS Y TENDONES

Los ligamentos y los tendones son estructuras colágenas que tienen una estructura similar aunque con pequeñas variaciones, por ello se realiza un estudio conjunto de estos elementos.

Las lesiones ligamentosas dependen de la actividad deportiva realizada. Las más frecuentes son las lesiones de tobillo y rodilla, principalmente las del ligamento lateral externo del tobillo, el colateral medial y cruzado anterior de la rodilla.

La lesión tendinosa es una patología muy común en los deportistas, representa en torno al 30-50% de todas las lesiones relacionadas con el deporte⁽⁷⁾.

Se ha sugerido que el componente genético puede actuar como factor intrínseco del mecanismo lesional en dislocaciones de hombro y lesiones de ligamento cruzado anterior^{(27),(28)}. Además está ampliamente estudiada la relación del componente genético con las tendinopatías, especialmente las asociadas al tendón de Aquiles⁽²⁹⁾.

Los SNPs más estudiados en relación con estas lesiones se encuentran en los siguientes genes:

A. COL5A1: collagen type V alpha 1 chain gene

Localización citogenética: 9q34.3.

El gen COL5A1 codifica la producción de la cadena pro- α 1 del colágeno tipo V que forma parte de la matriz extracelular del tejido conectivo. Se pueden encontrar dos isoformas de este colágeno tipo V, la formada por 2 cadenas pro- α 1 y 1 pro- α 2 (es la mayoritaria y la más funcional), y la constituida por tres cadenas pro- α 1. El colágeno V interactúa con el colágeno tipo I y III para regular la formación y el diámetro de las fibras de colágeno⁽³⁰⁾.

El estudio de este gen ha permitido descubrir la existencia de dos polimorfismos en la longitud de fragmentos de restricción (RFLPs) en la región no traducida 3' de este gen (3'-UTR). Estos dos SNPs son:

- BstUI (C>T, rs12722)

- DpnII (C>T, rs13946)

Mokone et al⁽³¹⁾ realizaron el primer estudio que establece una relación entre estos SNPs y la patología tendinosa en 2006. En él se incluyó una muestra de 111 deportistas sudafricanos no profesionales de raza caucásica diagnosticados de patología del tendón de Aquiles (n=72 diagnosticados de tendinopatía crónica y n=39 diagnosticados de rotura del tendón). Además incluyeron un grupo control de 129 sujetos de similares características a los anteriores pertenecientes a clubes deportivos, pero sin ninguna patología. Estos autores establecieron una asociación entre el SNP BstUI y la tendinopatía crónica de Aquiles en deportistas sudafricanos. Se estudiaron tres alelos: A1 (genotipo TC), A2 (genotipo CC), A3 (genotipo TT):

- La prevalencia de los alelos A1 y A3 era mayor en aquellos deportistas que presentaban tendinopatía crónica de Aquiles
- La prevalencia del alelo A2 resultó mayor en los sujetos que presentaban rotura del tendón o no presentaban patología, confiriendo a este genotipo CC un papel protector sobre el riesgo de sufrir tendinopatía crónica

En base a los resultados obtenidos en este estudio, los autores concluyeron que era necesaria la presencia de dos copias del alelo C (es decir, era necesario poseer el genotipo CC) en dicha posición para que la molécula codificada tuviera una funcionalidad adecuada. Sin embargo, este estudio no aporta una explicación justificada de este hecho, y por tanto se desconoce la influencia real de este polimorfismo en la expresión del gen COL5A1 y su repercusión en el colágeno tipo V^{(7),(25)}.

En este mismo estudio, se investigó la asociación de patología de tendones y ligamentos en relación con el SNP DpnII, pero no se obtuvieron resultados significativos.

En el año 2009, September et al⁽³²⁾ confirmaron los hallazgos anteriores y realizaron el mismo estudio con deportistas no profesionales australianos, observando los mismos resultados. Aquellos sujetos homocigotos para el alelo C en el SNP BstUI

presentaban menor riesgo de tendinopatía crónica del Aquiles. Tampoco se encontró ninguna relación con el SNP DpnII y las lesiones de ligamentos y tendones.

Finalmente, Posthumus et al⁽²⁸⁾, investigaron si existía relación entre el SNP BstUI con las lesiones del ligamento cruzado anterior. Para ello, realizaron un estudio similar y dividieron a los deportistas por sexo, observando mayor presencia del alelo T en deportistas con lesiones del ligamento cruzado anterior, y mayor prevalencia del genotipo CC (protector) en las mujeres, que por tanto presentaban menor tasa de estas lesiones.

Estudios posteriores han tratado de dar una explicación científica a estos descubrimientos^{(33),(34)}. Laguette et al⁽³⁴⁾, en su estudio realizado en 2011, defienden que el alelo T en este SNP aportaría mayor estabilidad al mRNA en esta secuencia, lo que podría aumentar la expresión del gen COL5A1 y por tanto la producción de cadenas pro- α 1. Esto conllevaría un aumento de la isoforma del colágeno tipo V formada por 3 cadenas pro- α 1 que supondría un cambio en las características estructurales y mecánicas de dicha estructura, aportando mayor laxitud⁽³³⁾ y por tanto mayor riesgo de sufrir una lesión⁽³⁴⁾.

En resumen, el SNP BstUI en el gen COL5A1, se ha asociado con el riesgo de sufrir tendinopatía crónica del tendón de Aquiles en ambos sexos y con la distinta prevalencia de lesiones del ligamento cruzado anterior en función del sexo.

B. COL1A1: collagen type I alpha 1 gene

Localización citogenética: 17q21.33.

El gen COL1A1 codifica la cadena α 1 del colágeno tipo I. Este tipo de colágeno está formado por dos cadenas α 1 y una α 2. Forma parte de los tendones y su función principal es la resistencia al estiramiento⁽³⁵⁾.

Entre los polimorfismos encontrados en el gen COL1A1, el que más se ha estudiado es el SNP 1245 (G>T, rs1800012) Sp1. En este polimorfismo se sustituye una G por una T en el primer intrón del COL1A1, lo que afecta al sitio de unión del factor de transcripción Sp1⁽³⁶⁾.

Se ha descubierto que los sujetos que presentan genotipo COL1A1 Sp1 TT tienen un riesgo menor de sufrir lesiones de tendones y ligamentos⁽³⁶⁾. Concretamente se ha relacionado con menor riesgo de rupturas de LCA que aquellos con genotipo GG⁽³⁵⁾. Por tanto parece que el alelo T confiere un efecto protector en esta patología⁽³⁷⁾.

Este polimorfismo en el gen COL1A1 puede afectar a la transcripción del gen, conllevando un cambio en la proporción de cadenas $\alpha 1/\alpha 2$ y generando una proteína colágena con una estructura alterada. El aumento de la unión entre el factor de transcripción Sp1 y el alelo variante T de este SNP se ha descrito que aumenta la producción de cadenas $\alpha 1$. Se cree que esto resulta en un aumento de la producción de colágeno tipo I homotrímico, con 3 cadenas $\alpha 1$ en el tejido conectivo⁽³⁷⁾. Sin embargo todavía no se conoce bien el mecanismo que explique por qué la presencia del alelo T resulta en un menor riesgo de la ruptura de LCA.

En algunas revisiones también se relaciona esta variante con dislocaciones de hombro y rupturas del tendón de Aquiles, aunque las muestras analizadas en los estudios que plantean esta asociación resultan pequeñas y por tanto los resultados no son concluyentes⁽³⁷⁾.

C. COL12A1: collagen type XII alpha 1 gene

Localización citogenética: 6q13-q14.1⁽³⁸⁾.

El gen COL12A1 codifica la cadena α del colágeno tipo XII. Este forma parte de una familia de colágenos asociados con la superficie de las fibras colágenas. El colágeno tipo XII interactúa con los tipos I y III para dotar a los tendones y ligamentos de fuerza, elasticidad y capacidad de sujeción.

Posthumus et al⁽³⁹⁾ estudiaron en 2010 la asociación del polimorfismo AluI RFLP con las lesiones de LCA en el gen COL12A1. Para ello, compararon un grupo control con 216 deportistas no profesionales (83 mujeres y 133 hombres) con 129 deportistas no profesionales (38 mujeres y 91 hombres) diagnosticados de patología del ligamento cruzado anterior. Así observaron que en el polimorfismo AluI RFLP del gen COL12A1 las

mujeres deportistas con genotipo AA para esta variante tienen menor riesgo de sufrir lesiones de LCA⁽³⁹⁾.

También se ha estudiado la relación de este polimorfismo con la patología del tendón de Aquiles, pero no se han obtenido resultados estadísticamente significativos⁽³⁵⁾.

D. TNC: tenascin C gene

Localización citogenética: 9q33.1.

El gen TNC codifica la glicoproteína tenascina. Esta glicoproteína participa en la adhesión, señalización, proliferación y migración celular. En los tendones, participa en la transmisión de la fuerza mecánica, por lo que está presente en las uniones miotendinosas y osteotendinosas⁽³⁷⁾.

Mokone et al⁽⁴⁰⁾, en el año 2005, establecieron la asociación de un polimorfismo en el gen de la TNC con la tendinopatía del Aquiles. Este polimorfismo consiste en la repetición del dinucleótido guanina-timina (GT) en secuencias de longitud variable en el intrón 17 del gen TNC. Estos autores demostraron que:

- Sujetos que presentaban 13 y 17 repeticiones del dinucleótido → sufren menos lesiones en el tendón de Aquiles
- Sujetos que presentaban 12 y 14 repeticiones → tienen tendencia a sufrir más lesiones en este tendón, por ello, tener este número de repeticiones se considera factor de riesgo para las lesiones del tendón de Aquiles⁽⁴⁰⁾

El mecanismo subyacente a este hecho se desconoce, por lo que son necesarios más estudios sobre este gen.

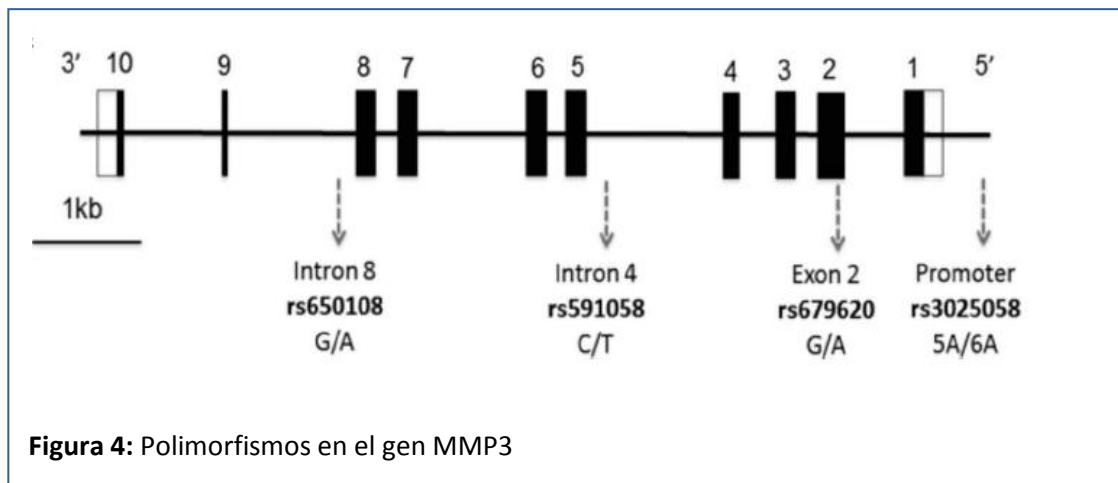
E. MMP3: matrix metalopeptidase 3 gene

Localización citogenética: 11q22.3.

Las MMPs son más de veinte endopeptidasas distintas que catalizan un amplio espectro de procesos relacionados con la matriz extracelular (ECM). Se encargan

principalmente de regular la homeostasis de la ECM. La peptidasa MMP3 está codificada por el gen de su mismo nombre. Esta enzima degrada numerosos sustratos, incluyendo los colágenos tipo II, IV, V, IX y X; además de otras sustancias como la fibronectina y los proteoglicanos⁽³⁵⁾.

En este gen se han estudiado cuatro polimorfismos, que se muestran en la siguiente figura (figura 4⁽⁴¹⁾):



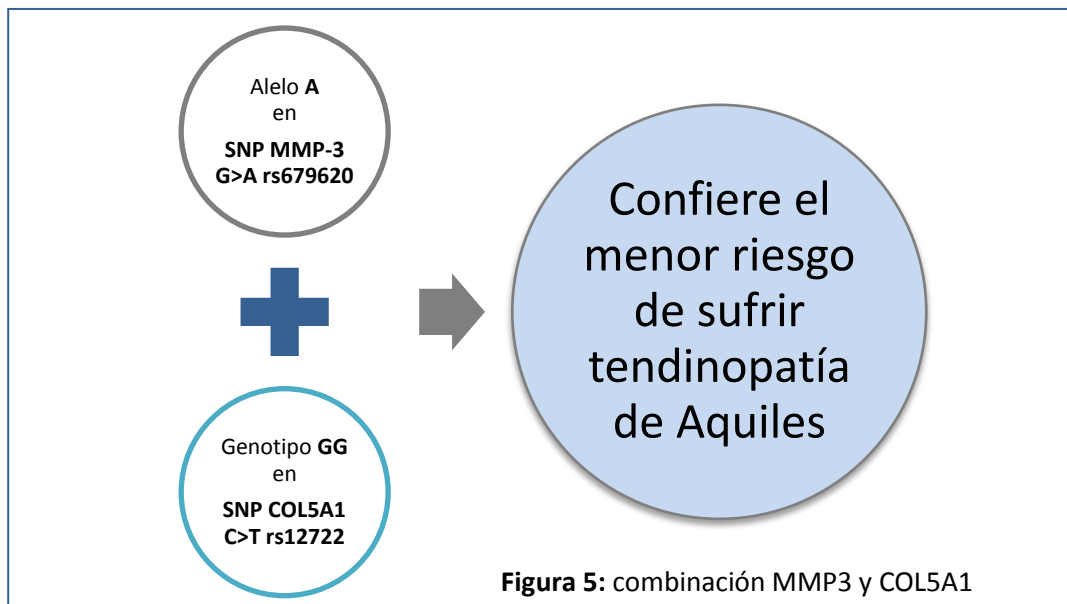
- SNP G>A, rs679620 →
 - El genotipo GG de este polimorfismo aparece con mayor frecuencia en deportistas que presentan patología crónica del tendón de Aquiles
 - Este SNP puede aparecer conjuntamente con un polimorfismo (rs3025058) en la región promotora del gen MMP-3 caracterizado por un genotipo 5A/6A (un alelo tiene 5 adenosinas y el otro 6). El genotipo 6A/6A condiciona menor expresión del gen MMP-3 y por tanto de su enzima codificada⁽⁴¹⁾
 - La expresión conjunta del genotipo GG y 6A/6A también se relaciona con mayor riesgo de lesiones en el tendón de Aquiles⁽⁴¹⁾

- SNP C>T, rs591058 → el genotipo CC es más frecuente en sujetos con patología crónica de Aquiles

- SNP G>A, rs650108 → el genotipo AA en este polimorfismo también es más frecuente en deportistas con patología del tendón de Aquiles^{(35),(41)}

No se ha encontrado relación entre polimorfismos en este gen MMP-3 con las lesiones deportivas en el LCA⁽⁴¹⁾.

Raleigh et al⁽⁴²⁾ en 2009 descubrieron que la combinación de presentar (figura 5):



F. GDF-5: growth/differentiation factor-5 gene

Localización citogenética: 20q11.22.

Este gen codifica la proteína GDF-5 que está involucrada en el desarrollo, homeostasis y reparación del hueso, cartílago y tejido musculoesquelético⁽³⁵⁾.

Posthumus et al⁽⁴³⁾ investigaron la relación entre el SNP GDF-5 rs143383 con la ruptura y la tendinopatía de Aquiles en deportistas australianos y sudafricanos. Demostraron que:

- En australianos el genotipo TT para este polimorfismo → aumenta la susceptibilidad a las lesiones crónicas del tendón de Aquiles
- En sudafricanos, sin embargo, no se encontró ninguna asociación^{(35),(43)}

G. ELN: elastin gene

Localización citogenética: 7q11.23.

El gen ELN codifica una proteína llamada tropoelastina. Múltiples copias de esta proteína se unen y forman una proteína madura, que es la elastina. Esta proteína es el principal componente de las fibras elásticas, y confiere elasticidad, fuerza y flexibilidad al tejido conectivo⁽⁴⁴⁾.

En este gen se ha estudiado el SNP rs2289360. Los deportistas que presentan genotipo AA presentan lesiones ligamentosas más severas y con mayor tiempo de recuperación en comparación con los genotipos AG o GG. Además los portadores del alelo G requieren menor tiempo de recuperación. Esto parece estar relacionado con las funciones de la elastina, dado que alteraciones en esta proteína podrían afectar la elastogénesis y por tanto las funciones de las fibras elásticas⁽⁴⁴⁾.

Como resumen, atendiendo a las patologías descritas:

- Las lesiones de LCA tienen relación con polimorfismos en los genes: COL5A1, COL1A1, COL12A1, ELN
- Las lesiones del tendón de Aquiles se relacionan con polimorfismos en los genes: COL5A1, TNC, MMP3, GDF5

Estos son los genes cuyos polimorfismos han demostrado estar relacionados con las lesiones más frecuentes de ligamentos y tendones en los deportistas hasta el día de hoy. Algunos estudios recientes defienden que ciertos SNPs en genes que codifican proteoglicanos se relacionan con lesiones del LCA, principalmente rupturas. Sin embargo, no han sido incluidos en esta revisión porque solo se han estudiado en población general, no en deportistas.

Es cierto que en muchos casos se conoce que existen asociaciones entre los genes y las lesiones, pero se desconoce todavía el mecanismo por el que se producen. Además algunos resultados no son generalizables ya que se han demostrado en muestras muy pequeñas. Por todo ello, queda patente la necesidad de profundizar en el estudio de este tema.

3. RESPUESTA INFLAMATORIA

Las lesiones se acompañan de una respuesta inflamatoria, que puede tener lugar tanto a nivel local como sistémico. De la misma manera que se encuentran polimorfismos en genes directamente relacionados con músculos, tendones y ligamentos, algunos autores han estudiado la presencia de estas variaciones en genes relacionados de manera indirecta con el proceso lesional. A continuación se recogen los genes más estudiados en relación con el proceso inflamatorio:

A. IL1 : interleukin 1 gene

Localización citogenética: 2q14.1.

Este gen codifica la IL-1. Esta interleucina es liberada por los macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Se conocen tres formas:

- IL-1 α : principalmente intracelular
- IL-1 β : es secretada a la circulación e interacciona con dos tipos de receptores:
 - Tipo I: se encuentran sobre la mayoría de las células del cuerpo y parece ser el mediador de las respuestas clásicas de la IL-1
 - Tipo II: se encuentran sobre linfocitos B, neutrófilos, monocitos y células de la médula ósea
- IL-1RA: es inhibidora sobre las otras dos formas actuando como antagonista impidiendo la unión de IL-1 α y β a sus respectivos receptores

En general, IL-1 β actúa sinérgicamente con TNF e inducen la expresión de numerosos genes que codifican moléculas pro-inflamatorias. Tras el ejercicio excéntrico, aumentan los niveles locales de IL-1 β en el músculo ejercitado, pudiendo mantenerse elevados hasta 5 días tras el entrenamiento. IL-1RA actúa como inhibidor de IL-1 β , impidiendo que sus niveles se eleven demasiado y generen una respuesta inflamatoria excesiva tras la realización del ejercicio⁽⁹⁾.

En este gen se han estudiado dos polimorfismos:

- SNP C>T, rs1143634 → portadores del genotipo CC se relacionan con aumento de la respuesta inflamatoria
- SNP C>T en la localización -3737 → en este caso el genotipo TT se relaciona con un aumento de la respuesta inflamatoria

Estos estudios se han llevado a cabo en personas activas y sanas con hábitos de vida saludables, sin embargo todavía no se han estudiado en deportistas⁽⁹⁾.

B. IL6: interleukin 6 gene

Localización citogenética: 7p21-24.

Este gen codifica la IL-6. Esta interleucina modula la liberación de diferentes citocinas como TNF α e IL-1RA. La IL-6 tiene una función importante como molécula de señalización asociada con la proliferación de células satélites tras el ejercicio⁽⁹⁾.

Se ha estudiado un SNP en la región promotora del gen IL6. SNP G>C, rs1800795⁽⁹⁾, en él:

- El alelo G → se relaciona con un aumento de la respuesta plasmática de IL-6, por lo que se acepta que este alelo aumenta la transcripción del gen IL6
- El alelo C → se relaciona con mayores niveles de CK tras el ejercicio excéntrico en comparación con los homocigotos para G
- Homocigotos GG → se benefician de recuperaciones más rápidas debido a la mayor proliferación celular promovida por el aumento de IL-6

Los polimorfismos en este gen todavía no se han estudiado en profundidad por lo que estas conclusiones hay que tomarlas con precaución a la espera de un conocimiento más sólido en el tema⁽⁹⁾.

C. TNF: factor de necrosis tumoral

Localización citogenética: 6p21.33.

El gen TNF codifica TNF α , esta es una citocina pro-inflamatoria con vida media corta y bajos niveles circulantes.

TNF está relacionado con la regulación de vías catabólicas y la supresión de la síntesis de proteínas del músculo esquelético. La expresión local de TNF aumenta notablemente tras el ejercicio y niveles muy elevados se relacionan con menor capacidad deportiva⁽⁹⁾.

En el gen TNF se ha estudiado el SNP TNF 308 (G>A, rs1800629). Parece que el alelo minoritario A de este polimorfismo se relaciona con un aumento de la concentración plasmática de TNF. Se asume por tanto que el alelo A es un fuerte activador de la transcripción de este gen⁽⁹⁾.

Se ha demostrado que el aumento de TNF atenúa la fusión de mioblastos y la diferenciación de células que intervienen en la regeneración muscular. Por tanto, portadores del alelo A presentan mayor susceptibilidad a la atrofia y sarcopenia debido a su menor capacidad remodeladora⁽⁹⁾.

Los estudios llevados a cabo sobre este gen, se han desarrollado en sujetos jóvenes activos, pero no en deportistas profesionales. Por tanto, aunque los resultados obtenidos son significativos serían necesarios más estudios en deportistas de élite para poder comprobar estos resultados.

D. GEFT: rho guanine nucleotide exchange factor

Localización citogenética: 12q13.3.

El gen GEFT es un miembro de la familia Rho. Este gen codifica una proteína intercambiadora de guanina (GEF). Esta es una enzima reguladora de la unión del nucleótido guanina con la enzima GTPasa en la superficie de la membrana celular asociada con el transporte de proteínas por vesículas. Puede intervenir en la contracción de la musculatura lisa vascular, modula la respuesta de angiotensina 2 y permite la diferenciación celular. Además interviene en la adhesión celular, agregación plaquetaria, progresión del ciclo celular e interviene en la reepitelización tras la lesión muscular⁽²⁵⁾.

Pruna et al⁽²⁵⁾ en su estudio publicado en 2017, estudiaron en el gen GEFT el SNP G>A, rs11613457. Para ello seleccionaron una muestra de 74 futbolistas del F.C. Barcelona a los que siguieron durante 5 temporadas (desde 2008 hasta 2013)

recogiendo las lesiones que sufrieron los jugadores en este periodo. En este estudio, se analizó la relación entre las lesiones de estos deportistas y diversos genes ya expuestos a lo largo de esta revisión (IGF2, CCL2, COL5A1, HGF...) entre ellos el gen GEFT. Estos investigadores obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la relación del SNP G>A, rs11613457 del gen GEFT con el tiempo de recuperación tras la lesión. Así, deportistas portadores del WT GG muestran menor tiempo de recuperación que aquellos con genotipo GA.

E. LIF: leukemia inhibitory factor

Localización citogenética: 22q12.2.

Este gen codifica la citocina LIF. Su función está relacionada con un aumento de las citocinas proinflamatorias y con la diferenciación miogénica y la formación de nuevos microtúbulos en el músculo. LIF se produce durante el ejercicio físico y parece contribuir a la adaptación muscular tras el mismo, estimulando la proliferación de células satélites musculares. Si la cascada de la inflamación se activa de forma correcta, el proceso de regeneración muscular se llevará a cabo con éxito, gracias a la activación de células satélites musculares que permiten un menor tiempo de recuperación⁽²⁵⁾.

Pruna et al⁽²⁵⁾ en el estudio descrito en el apartado anterior analizaron también la relación entre polimorfismos en el gen LIF y el tiempo de recuperación tras las lesiones deportivas. En este gen, se estudió el polimorfismo situado en ETR3', SNP rs929271, concluyendo que los deportistas con genotipo TT (WT) requieren menor tiempo de recuperación tras la lesión^{(25),(26)}.

Las variaciones genéticas en los genes relacionados con el proceso inflamatorio todavía no se han estudiado con tanta profundidad. Los estudios se han llevado a cabo en muestras pequeñas y generalmente en población no dedicada al deporte de manera profesional. Por ello los resultados no son generalizables, aunque apuntan hacia nuevas líneas de investigación, ya que claramente se ve que parecen tener relación con las lesiones.

PERSPECTIVAS FUTURAS

En mayo del 2015 se celebró un simposio en Atenas y Santorini para revisar los avances realizados hasta el momento en las investigaciones sobre genética y deporte. Algunos de los asistentes defendían la idea de que sería beneficioso establecer un proyecto de colaboración común que permitiera recoger todos los avances y poner en contacto investigadores de todo el mundo para poder ampliar los estudios y llegar a resultados sólidos. De esta forma ha surgido recientemente un consenso entre quince grupos activos de investigadores en el campo de la genética deportiva. Estos investigadores pretenden unir sus esfuerzos y colaborar de manera conjunta en un proyecto que han denominado “Athlome Project Consortium”⁽⁴⁵⁾.

El objetivo de este proyecto es estudiar de manera colectiva los datos disponibles actualmente sobre el genotipo y fenotipo en deportistas, tanto en lo referente a la influencia sobre la adaptación a la actividad deportiva como en lo relacionado con las lesiones. Para esto es necesario identificar las variaciones genéticas, las funciones de cada gen y determinar la influencia de estas en los procesos metabólicos. Finalmente, una vez que se tenga un conocimiento sólido en esta materia se procederá a su aplicación en los deportistas, personalizando los entrenamientos e interviniendo en la prevención de las lesiones⁽⁴⁵⁾.

Las principales perspectivas futuras de estas investigaciones son personalizar la medicina e incluir los marcadores genéticos en el proceso diagnóstico, y terapéutico. Ante estos avances no se debe olvidar nunca la ética médica a la hora de actuar. Por ello, antes de aplicar cualquier test o terapia se debe tener plena seguridad de que dichas técnicas están indicadas en ese deportista, que existe un conocimiento sólido para poder interpretar los resultados y que se dispone de terapias con evidencia suficiente que podrían ser aplicadas. En caso contrario se debería abstener de realizarlos y esperar a que los estudios en la materia aportaran la evidencia necesaria.

CONCLUSIONES

En el estudio de revisión realizado sobre la bibliografía existente hasta el momento en relación con el tema expuesto, se obtiene como conclusión general que existe evidencia de que el genotipo y el fenotipo influyen en la susceptibilidad que presentan los deportistas a sufrir lesiones. Sin embargo, los resultados obtenidos en estos estudios se ven limitados, dada la baja prevalencia de las variaciones genéticas en las muestras seleccionadas, lo que dificulta su generalización. Debido a esto surge la necesidad de aumentar el tamaño muestral de los estudios futuros con el objetivo de identificar el efecto de los polimorfismos genéticos en las lesiones deportivas y obtener resultados con mayor validez externa. Para lograr este fin, se considera imprescindible la coordinación a nivel global de los grupos de investigación dedicados a este campo.

De esta revisión se extraen las siguientes conclusiones secundarias:

- 1) El componente genético puede considerarse un factor intrínseco del mecanismo lesional en deportistas de élite
- 2) Ciertas variaciones en la secuencia de ADN (polimorfismos = SNPs) de algunos genes relacionados con la actividad deportiva conllevan modificaciones en sus proteínas codificadas que afectan al fenotipo de los deportistas de élite
- 3) El SNP C>T rs1815739 en el gen ACTN3 (alfa actina 3) se relaciona con variaciones del fenotipo muscular en deportistas, lo que condiciona el volumen y la fuerza muscular modificando el riesgo de sufrir lesiones
- 4) Los polimorfismos SNP C>T rs2700352 y SNP C>A rs28497577 en el gen MYLK (quinasa de cadena ligera de miosina) condicionan variaciones en los niveles de CK en respuesta al daño muscular tras el ejercicio en deportistas

- 5) El SNP C>G rs3213221 en el gen IGF2 (factor de crecimiento insulínico tipo 2) y el SNP G>C rs2857656 en el gen CCL2 (ligando de quimiocinas 2) se relacionan con los marcadores de daño muscular y la severidad de la lesión en deportistas
- 6) Los SNPs HGF-1 C>T rs5745678, HGF-2 C>A rs5745697 y HGF-3 A>T rs1011694 en el gen HGF (factor de crecimiento de hepatocitos) guardan relación con la severidad de las lesiones y el tiempo necesario para su recuperación en deportistas, siendo el genotipo original el que menor tasa de lesiones presenta
- 7) En el gen Sox15 (proteína Sox15), el SNP T>G rs4227 se relaciona con la tasa de lesiones en deportistas
- 8) En el gen TTN (titina) se ha sugerido relación entre el SNP A>G rs2742327, el ensamblaje muscular y la fuerza muscular en deportistas
- 9) En cuanto a la patología de ligamentos y tendones, las lesiones del LCA tienen relación con polimorfismos en los genes COL5A1 (colágeno tipo V) , COL1A1 (colágeno tipo I), COL12A1 (colágeno tipo XII) y ELN (elastina) en deportistas, y las lesiones del tendón de Aquiles se relacionan con polimorfismos en los genes COL5A1, TNC, MMP3 (metalopeptidasa 3) y GDF5 (factor de crecimiento 5) en deportistas
- 10) Los genes IL1 (interleucina 1), IL6 (interleucina 6), TNF (factor de necrosis tumoral), GEFT (factor intercambiador de guanina) y LIF (factor inhibidor de leucemia) presentan polimorfismos que podrían relacionarse con el proceso inflamatorio que acompaña a la lesión, con el tiempo de recuperación de la misma y con procesos de regeneración y atrofia, sin embargo, los estudios sobre estos genes se han llevado a cabo en población activa, pero no dedicada al deporte de manera profesional, lo que condiciona la extrapolación de los resultados al deporte de élite

BIBLIOGRAFÍA

1. Soligard T, Steffen K, Palmer D, Alonso JM, Bahr R, Lopes AD, et al. Sports injury and illness incidence in the Rio de Janeiro 2016 Olympic Summer Games: A prospective study of 11274 athletes from 207 countries. *Br J Sports Med.* 2017;51(17):1265–71.
2. Vlahovich N, Hughes DC, Griffiths LR, Wang G, Pitsiladis YP, Pigozzi F, et al. Genetic testing for exercise prescription and injury prevention: AIS-Athlome consortium-FIMS joint statement. *BMC Genomics.* 2017;18(Suppl 8):5–13.
3. Meeuwisse WH. Assessing Causation in Sport Injury, a Multifactorial Model 1994. *Clin J Sport Med.* 1994;4:166–70.
4. Pruna R, Clos E, Bahdur K, Artells R. Influence of Genetics on Sports Injuries. *J Nov Physiother.* 2017;7(4).
5. Hagglund M, Waldén M, Bahr R, Ekstrand J. Methods for epidemiological study of injuries to professional football players: developing the UEFA model. *Br J Sports Med.* 2005;39(6):340–6.
6. Pruna R, Artells R, Ribas J, Montoro B, Cos F, Munoz C, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with non-contact soft tissue injuries in elite professional soccer players: influence on degree of injury and recovery time. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:221.
7. Pruna R, Artells R. Cómo puede afectar el componente genético la lesionabilidad de los deportistas. *Apunt Med l'Esport.* 2015;50(186):73–8.
8. Pedret C, Balius R. Lesiones musculares en el deporte. Actualización de un artículo del Dr. Cabot, publicado en *Apuntes de Medicina Deportiva* en 1965. *Apunt Med l'Esport.* 2015;50(187):111–20.
9. Baumert P, Lake MJ, Stewart CE, Drust B, Erskine RM. Genetic variation and exercise-induced muscle damage: implications for athletic performance, injury and ageing. *Eur J Appl Physiol.* 2016;116(9):1595–625.
10. A Pasqua L. Genetics and Sport Injuries: ACTN3 Gene as a Possible Marker in Muscle Skeletal Injury Susceptibility. *J Nov Physiother.* 2014;4(1):196.
11. Berman Y, North KN. A Gene for Speed: The Emerging Role of -Actinin-3 in Muscle Metabolism. *Physiology.* 2010;25(4):250–9.
12. Pimenta EM, Coelho DB, Cruz IR, Morandi RF, Veneroso CE, de Azambuja Pussieldi G, et al. The ACTN3 genotype in soccer players in response to acute eccentric training. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(4):1495–503.
13. Clarkson PM, Hoffman EP, Zambraski E, Gordish-Dressman H, Kearns A, Hubal M, et al. ACTN3 and MLCK genotype associations with exertional muscle damage. *J Appl Physiol.* 2005;99(2):564–9.
14. Deuster PA, Contreras-Sesvold CL, O'Connor FG, Campbell WW, Kenney K, Capacchione JF, et al. Genetic polymorphisms associated with exertional rhabdomyolysis. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(8):1997–2004.
15. Koizumi KI, Ota T, Hayashida M, Yonetani Y, Nakata K, Kinoshita K, et al. The ACTN3

- Gene is a Potential Biomarker for the Risk of Non-Contact Sports Injury in Female Athletes. *J Mol Biomark Diagn.* 2013;S6:2.
16. MYLK gene - Genetics Home Reference [Internet]. USA. [cited 2018 Mar 18]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MYLK>
 17. IGF2 gene - Genetics Home Reference [Internet]. USA. 2015 [cited 2018 Mar 10]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/IGF2>
 18. Devaney JM, Hoffman EP, Gordish-Dressman H, Kearns A, Zambraski E, Clarkson PM. IGF-II gene region polymorphisms related to exertional muscle damage. *J Appl Physiol.* 2007;102(5):1815–23.
 19. Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP) [Internet]. National Center for Biotechnology Information website. [cited 2018 Feb 18]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1800012
 20. CCL2 gene - Genetics Home Reference [Internet]. USA. 2018 [cited 2018 Mar 10]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CCL2>
 21. Martinez CO, McHale MJ, Wells JT, Ochoa O, Michalek JE, McManus LM, et al. Regulation of skeletal muscle regeneration by CCR2-activating chemokines is directly related to macrophage recruitment. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(26):832–42.
 22. Harmon BT, Orkunoglu-Suer EF, Adham K, Larkin JS, Gordish-Dressman H, Clarkson PM, et al. CCL2 and CCR2 variants are associated with skeletal muscle strength and change in strength with resistance training. *J Appl Physiol.* 2010;109(6):1779–85.
 23. Hubal MJ, Devaney JM, Hoffman EP, Zambraski EJ, Gordish-Dressman H, Kearns AK, et al. CCL2 and CCR2 polymorphisms are associated with markers of exercise-induced skeletal muscle damage. *J Appl Physiol.* 2010;108(6):1651–8.
 24. HGF gene - Genetics Home Reference [Internet]. USA. 2018 [cited 2018 Mar 14]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HGF>
 25. Pruna R, Artells R, Lundblad M, Maffulli N. Genetic biomarkers in non-contact muscle injuries in elite soccer players. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2017;25(10):3311–8.
 26. National Library of Medicine (US). TTN gene - Genetics Home Reference. Genet Home Ref [Internet]. 2017; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TTN>
 27. Posthumus M, September A V., Keegan M, O’Cuinneagain D, Van Der Merwe W, Schwellnus MP, et al. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *Br J Sports Med.* 2009;43(5):352–6.
 28. Posthumus M, September A V., O’cuinneagain D, Van Der Merwe W, Schwellnus MP, Collins M. The COL5A1 gene is associated with increased risk of Anterior cruciate ligament ruptures in female participants. *Am J Sports Med.* 2009;37(11):2234–40.
 29. Lippi G, Longo UG, Maffulli N. Genetics and sports. *Br Med Bull.* 2010;93(1):27–47.
 30. COL5A1 - Genetics Home Reference [Internet]. 2015. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/COL12A1>

31. Mokone GG, Schwellnus MP, Noakes TD, Collins M. The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. *Scand J Med Sci Sport*. 2006;16(1):19–26.
32. September A V., Cook J, Handley CJ, Van Der Merwe L, Schwellnus MP, Collins M. Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations. *Br J Sports Med*. 2009;43(5):357–65.
33. Bell RD, Shultz SJ, Wideman L, Henrich VC. Collagen Gene Variants Previously Associated With Anterior Cruciate Ligament Injury Risk Are Also Associated With Joint Laxity. *Sport Heal A Multidiscip Approach*. 2012;4(4):312–8.
34. Laguette M-JJ, Abrahams Y, Prince S, Collins M. Sequence variants within the 3'-UTR of the COL5A1 gene alters mRNA stability: Implications for musculoskeletal soft tissue injuries. *Matrix Biol*. 2011;30(5–6):338–45.
35. Longo U, Loppini M, Margiotti K, Salvatore G, Berton A, Khan W, et al. Unravelling the Genetic Susceptibility to Develop Ligament and Tendon Injuries. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2014;10(1):56–63.
36. Wang C, Li H, Chen K, Wu B, Liu H. Association of polymorphisms rs1800012 in COL1A1 with sports-related tendon and ligament injuries: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(16):27627–34.
37. Collins M, September A V., Posthumus M. Biological variation in musculoskeletal injuries: Current knowledge, future research and practical implications. *Br J Sports Med*. 2015;49(23):1497–503.
38. COL12A1 gene - Genetics Home Reference [Internet]. USA. 2018 [cited 2018 Mar 19]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/COL12A1>
39. Posthumus M, September A V., O'Cuinneagain D, van der Merwe W, Schwellnus MP, Collins M. The association between the COL12A1 gene and anterior cruciate ligament ruptures. *Br J Sports Med*. 2010;44(16):1160–5.
40. Mokone GG, Gajjar M, September A V., Schwellnus MP, Greenberg J, Noakes TD, et al. The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with Achilles tendon injuries. *Am J Sports Med*. 2005;33(7):1016–21.
41. Gibbon A, Hobbs H, van der Merwe W, Raleigh SM, Cook J, Handley CJ, et al. The MMP3 gene in musculoskeletal soft tissue injury risk profiling: A study in two independent sample groups. *J Sports Sci*. 2017;35(7):655–62.
42. Raleigh SM, van der Merwe L, Ribbans WJ, Smith RKW, Schwellnus MP, Collins M. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: possible interaction with the COL5A1 gene. *Br J Sports Med*. 2009;43(7):514–20.
43. Posthumus M, Collins M, Cook J, Handley CJ, Ribbans WJ, Smith RKW, et al. Components of the transforming growth factor- β family and the pathogenesis of human Achilles tendon pathology—a genetic association study. *Rheumatology*. 2010;49(11):2090–7.
44. Artells R, Pruna R, Dellal A, Maffulli N. Elastin: A possible genetic biomarker for more severe ligament injuries in elite soccer. A pilot study. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016;6(2):188–92.

45. Pitsiladis YP, Tanaka M, Eynon N, Bouchard C, North KN, Williams AG, et al. Athlome Project Consortium: a concerted effort to discover genomic and other “omic” markers of athletic performance. *Physiol Genomics*. 2016;48(3):183–90.

