

AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN IGNACIO H. DE LARRAMENDI

CONVOCATORIA AÑO 2020
(Salud)

MEMORIA FINAL

Investigador Principal: David Varillas Delgado

Entidad: Universidad Francisco de Vitoria (UFV)

País: España

Fundación
MAPFRE

**Análisis y perfil genético de variantes implicadas
en metabolismo, función cardiorrespiratoria y
muscular y asociación con el riesgo de obesidad
y lesión en deportistas profesionales en época
COVID**

**David Varillas Delgado¹, Juan del Coso Garrigós²,
Esther Morencos Martínez¹, Millán Aguilar
Navarro¹, Jorge Gutiérrez Hellín¹**

¹Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Facultad de
Ciencias de la Salud, Madrid, España.

²Universidad Rey Juan Carlos (URJC), Educación
Física y Deportiva, Madrid, España.



Fdo. David Varillas Delgado
Investigador Principal

AGRADECIMIENTOS

Los investigadores del proyecto quieren agradecer a todos los deportistas que han aceptado participar en este proyecto de investigación, a pesar de la época tan complicada en la que hemos estado inmersos para poder llevar a cabo nuestro trabajo con total normalidad.

En especial a los directores médicos de los clubs de Fútbol profesional implicados, el Dr. Antonio Maestro; Real Sporting de Gijón S.A.D., el Dr. Roberto Redondo; Agrupación Deportiva Alcorcón S.A.D. y al Dr. Alfredo Zúñiga y Patxi Vila; MovistarTeam. Sin ellos la recogida de datos para resolver los objetivos del proyecto no hubiera sido posible.

AUTORES

David Varillas Delgado, doctor por la Universidad de Valladolid en bioquímica con la tesis de título “Variantes genéticas y adaptación al esfuerzo. Distribución genotípica en deportistas de fondo”, premio Nacional de Investigación en Medicina del Deporte Liberbank año 2020 por su trabajo “Puntaje genético total en el perfil metabolizador y función cardiorrespiratoria y su relación con el rendimiento de los deportistas de élite masculinos españoles de resistencia”. Presenta diferentes publicaciones de impacto en genética y recientemente con genética y rendimiento deportivo, con 50 publicaciones JCR, Sexenio de investigación. Entre las publicaciones en genética y rendimiento deportivo, destaca la recientemente publicada en la revista Sports-Med Open, siendo la primera en demostrar la implicación de nuevas variantes de genes metabolizadores hepáticos en la ayuda de la limpieza sistémica de deportistas de élite en deportes de resistencia para mejorar el rendimiento deportivo. Experto en rendimiento deportivo y genética asociada, participante de divulgación en la plataforma “Exercise & Physiology training” con la ponencia “Genética y Deporte”, junio 2021 y en el XIII Simposio Nacional de Deportes de Resistencia en la Universidad Europea con la ponencia “Genética en deportes de resistencia”, noviembre 2021.

e-mail: david.varillas@ufv.es

Juan del Coso, doctor por la Universidad de Castilla la Mancha, especialista en fisiología del deporte, Premio Nacional de Investigación de Medicina del Deporte Liberbank, año 2017 por su trabajo de “Daño muscular y troponinas”, muestra más de 150 publicaciones JCR en el campo, especialmente aquellas enfocadas en fisiología del deporte y rendimiento de deportistas de élite, ayudas ergogénicas en el rendimiento deportivo y genética junto al IP del proyecto. Actualmente, uno de los mayores especialistas en rendimiento y lesiones deportivas en fútbol y asesor de la Liga Santander, con diversos proyectos en marcha relacionados con la fisiología y ayudas ergogénicas en ciclismo, fútbol, atletismo y triatlón. Experto en investigación a nivel mundial de ayudas ergogénicas y rendimiento deportivo mediante cafeína. En la actualidad, profesor titular del Departamento de Educación Física y Deporte de la Universidad Rey Juan Carlos (URJC)

e-mail: juan.delcoso@urjc.es

Esther Morencos Martínez, doctora por la Universidad Politécnica de Madrid en el Programa Oficial de Posgrado en Deporte, Especialista universitario en liderazgo, coaching y gestión del talento desde el deporte en Ciencias de la Actividad Física y Salud (CAFYD) en el año 2012 y Vicedecana de Investigación e Innovación de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Francisco de Vitoria. Directora de Grupos Estable de Investigación de CAFYD. Hasta la fecha, presenta 16 publicaciones relacionadas con el deporte y la actividad física, sobre todo en la modalidad del Hockey profesional, siendo la preparada física del equipo femenino y con amplia experiencia en el campo de la fisiología del deporte de élite. Las publicaciones en revistas de impacto están relacionadas con los objetivos del proyecto presentado. Ha dirigido dos proyectos como IP en la línea de rendimiento, uno de ellos un proyecto i+D y el otro en deporte femenino. Sexenio de Investigación.

e-mail: esther.morencos@ufv.es

Millán Aguilar Navarro, doctor en Ciencias de la Salud por la Universidad Camilo José Cela. Asesor científico en la Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte. Actualmente profesor en la Universidad Francisco de Vitoria y director de los laboratorios de la facultad de Ciencias de la Salud. Cuenta con 20 publicaciones científicas, destacando las más recientes sobre los efectos que tienen los marcadores genéticos (ACTN3, CYP1A2 y ADORA2A) en el rendimiento deportivo, así como diferentes estudios centrados en el dopaje y en la salud de los deportistas de élite. Especialista en fisiología del deporte y dopaje para mejoras de rendimiento deportivo. Sexenio de Investigación.

e-mail: millan.aguilar@ufv.es

Jorge Gutiérrez Hellín, doctor en Ciencias de la Salud en la Universidad Camilo José Cela con tesis "Ingesta aguda de p-sinefrina: efectos sobre el rendimiento físico, oxidación de los sustratos energéticos y respuesta cardiovascular en reposo y ejercicio", relacionada en el rendimiento deportivo y el objetivo del proyecto, cuenta con 17 artículos de impacto JCR, todas en relación con el rendimiento deportivo, destacando 2 relacionados con uno de los marcadores genéticos presentados en el proyecto (ACTN3) publicados recientemente, así como diferentes estudios centrados en dopaje y uso de cafeína para mejora del rendimiento deportivo, siendo partícipe de 8 proyectos de investigación competitivos relacionados con este proyecto de investigación.

e-mail: jorge.gutierrez@ufv.es

Todos los investigadores implicados en el proyecto presentan un amplio bagaje y reconocimientos mediante premios de ámbito nacional en el campo de la investigación presentado, publicando en conjunto múltiples artículos en revistas de impacto y formando un grupo estable de investigación en la Universidad Francisco de Vitoria, creada en el año 2019 y

en la que este año se ha podido publicar entre todos los investigadores más de 40 artículos JCR relacionados con el propósito de este proyecto presentado, mostrando una idoneidad para conseguir los objetivos fijados en el trabajo presentado.

INDICE GENERAL

1. Título e identificación de los autores.....	1
2. Agradecimientos.....	2
3. Autores.....	2
4. Índice general paginado.....	5
5. Resumen (Objeto y alcance).....	6
6. Abstract en inglés.....	7
7. Introducción y Antecedentes.....	8
8. Objetivos.....	11
9. Materiales y Metodología.....	12
10. Resultados.....	15
11. Discusión.....	21
12. Conclusiones.....	24
13. Bibliografía.....	25
14. Anexos.....	27
15. Memoria económica (archivo por separado de la memoria final)	

OBJETO Y ALCANCE

El impacto que ha tenido la pandemia del COVID-19 en la sociedad no difiere en relación a lo ocurrido en el deporte profesional. Desde que comenzó la pandemia se han conocido numerosos episodios de problemas de salud en deportistas profesionales, como disminución del rendimiento deportivo, aumento de la incidencia de lesiones deportivas, afecciones cardíacas, que merecen ser estudiadas en profundidad utilizando marcadores genéticos exclusivos del rendimiento deportivo; metabolismo, aptitud cardiorrespiratoria y muscular.

Se recogieron 181 deportistas profesionales; 124 futbolistas de la Liga española y 57 ciclistas profesionales de equipo ciclista UCI WorldTour, seleccionando la muestra por parte del equipo de investigación. Se genotiparon los polimorfismos del metabolismo de la adenosina monofosfato desaminasa 1 (AMPD1) (rs17602729), el receptor activador proliferador de peroxisoma coactivador gamma alfa (PGC1a) (rs8192678), el gen responsable de la hemocromatosis (HFE) (subfamilia CY45) y la familia rs17499945 (Crsl800499645) (rs3892097), isoforma 1 de glutatión S-transferasa M (GSTM1), glutatión S-transferasa P (GSTP) (rs1695), glutatión S-transferasa T (GSTT). Genes de función cardio-respiratoria: Enzima convertidora de angiotensina (ACE) (rs4340), Óxido nítrico sintasa endotelial (NOS3) (rs2070744 y rs1799983), Adrenorreceptor alfa-2 (ADRA2a) (rs1800544), Adrenorreceptor beta-2 (ADRA10B43713) (rs1043713), receptor B2 de la bradikina (BDKRB2) con ausencia (-9) y presencia (+9) de una secuencia repetida de 9 pb (rs5810761), por último, el gen de la estructura muscular: Alfa-actinina 3 (ACTN3) (rs1815739), junto con genes implicados en rendimiento muscular; creatina quinasa específica del músculo (CKM) c.*800A>G (rs8111989) y los polimorfismos c.37885C>A (rs28497577) y c.49C>T (rs2700352) de la quinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK).

Los resultados presentados muestran una relación de la genética en la incidencia de lesiones deportivas, mostrando que una puntuación óptima de los marcadores de rendimiento muscular predispone a un menor riesgo de lesiones deportivas en momentos de la pandemia de COVID-19, así como a una mejor recuperación de los esfuerzos de los deportistas. con mayores valores de metabolismo genético, ayudando a la recuperación.

La genética muestra una relevancia predictiva de riesgo de lesión, protección cardiorrespiratoria y recuperación en deportistas con una condición genética óptima. Esto implica, con la ayuda de este proyecto, que se deben tener en cuenta las pruebas genéticas para la detección de talentos que ayuden a proteger la salud de los deportistas.

ABSTRACT

The impact that the COVID-19 pandemic has had on society does not differ in relation to what happened in professional sports. Since the pandemic began, numerous episodes of health problems in professional athletes have been known, such as decreased sports performance, increased incidence of sports injuries, heart conditions, which deserve to be studied in depth using exclusive genetic markers of sports performance, metabolism, cardiorespiratory and muscular fitness.

181 professional athletes were collected: 124 football players from the Spanish League and 57 professional cyclists from the UCI WorldTour cycling team, selecting the sample by the research team. Were genotyped the metabolism polymorphisms of Adenosine Monophosphate Deaminase 1 (AMPD1) (rs17602729), Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Coactivator alpha (PGC1a) (rs8192678), Gene responsible for Hemochromatosis (HFE) (Crs1800450 family, rs1799945 and rs1799945) Subfamily D6 (CYP2D6) (rs3892097), Glutathione S-Transferase M isoform 1 (GSTM1), Glutathione S-Transferase P (GSTP) (rs1695), Glutathione S-Transferase T (GSTT). Cardio-respiratory function genes: Angiotensin Converting Enzyme (ACE) (rs4340), Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3) (rs2070744 and rs1799983), Alpha-2 adrenoceptor (ADRA2a) (rs1800544), Beta-2 adrenoceptor (ADRAB2) (rs1043713 and rs1043713), bradykinin receptor B2 (BDKRB2) with absence (-9) and presence (+9) of a 9-bp repeat sequence (rs5810761) and lastly, the muscle structure gene: Alpha-actinin 3 (ACTN3) (rs1815739), along with genes involved in muscle performance of the muscle-specific creatine kinase (CKM) c.*800A>G (rs8111989) and the polymorphisms c.37885C>A (rs28497577) and c.49C>T (rs2700352) of the kinase of myosin light chain (MLCK).

The results presented show a relationship of genetics in the incidence of sports injuries, showing that an optimal score of muscle performance markers predispose to a lower risk of sports injuries intimes of the COVID-19 pandemic, as well as a better recovery from efforts those athletes with higher genetic metabolism values, helping recovery.

Genetics shows a predictive relevance of risk of injury, cardiorespiratory protection and recovery in athletes with a more optimal condition. This implies, with support of this Project, that genetic tests for talent detection must be taken into account to help protect the health of athletes.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Nos acercamos muy rápido a un mundo nuevo y fascinante en el que la genética puede brindarnos información sobre la mayoría de las respuestas que los humanos pueden mostrar, incluidos los involucrados en el mundo del deporte, que marcan la diferencia entre un ganador y un campeón o detectar cualquier problema de salud que pueda perjudicar la carrera deportiva (lesiones, muerte súbita, etc.). Debemos tener en cuenta que las últimas técnicas de estudio genético pueden proporcionarnos la mayor información genética que se puede asociar con fenotipos específicos en el rendimiento deportivo, necesitando futuras investigaciones que incluyan grandes cohortes de deportistas para extenderlas a la práctica deportiva (Ahmetov and Fedotovskaya 2015; Al-Khelaifi et al. 2019; Dehghan 2018). Este nuevo mundo podría considerarse como un desafío para el rendimiento deportivo, un amplio conjunto de habilidades de resolución de problemas para el rendimiento que hoy en día necesitamos conocer.

Aunque existe un efecto bien establecido de la genética sobre la consecución del estado de deportista de élite, la información genética puede representar un complemento potencialmente útil para los procedimientos de identificación de talentos existentes, mejorando el proceso de selección. Dicha información no debe utilizarse de forma independiente, sino como complemento de los procesos de identificación de talentos actuales, lo que permite que el proceso de entrenamiento sea más personalizado y permita a los atletas acercarse cada vez más a su máximo potencial, evitando los problemas de salud que el deporte profesional debe tener en cuenta, más en este periodo que estamos inmersos, siendo la pandemia COVID-19 un desencadenante de problemas físicos y cardíacos en deportistas hasta ahora desconocidos (Ammar et al. 2020; Wilson et al. 2020).

Los hallazgos anteriores resaltan la importancia de la evaluación y el seguimiento continuos en los atletas que regresan al ejercicio después de la infección por SARS-CoV-2 (Petek et al. 2021). La presencia de síntomas cardiopulmonares de esfuerzo al volver al ejercicio, en particular dolor torácico de esfuerzo, justifica una evaluación clínica, incluso en atletas con pruebas cardíacas iniciales negativas después de la resolución de los síntomas agudos. Dado que la afectación cardíaca del SARS-CoV-2 es relativamente infrecuente en los atletas competitivos jóvenes (0.5-3%) (Daniels et al. 2021; Martinez et al. 2021; Moulson et al. 2021) siendo los eventos cardíacos adversos raros (Martinez, Tucker, Bloom, Green, DiFiori, Solomon, Phelan, Kim, Meeuwisse, Sills, Rowe, Bogoch, Smith, Baggish, Putukian and Engel 2021; Moulson, Petek, Drezner, Harmon, Kliethermes, Patel and Baggish 2021), proporcionando el estudio de Petek más apoyo para un diagnóstico cardíaco eco guiado, incluidos los síntomas que se presentan cuando los atletas regresan al ejercicio (Petek, Moulson, Baggish, Kliethermes, Patel, Churchill, Harmon and Drezner 2021). Se recomienda una evaluación completa, que incluya la consideración de la resonancia magnética nuclear (RMC) por resonancia magnética cardíaca, en atletas con dolor en el pecho al regresar al ejercicio. Un enfoque guiado por síntomas para las pruebas cardíacas después de la infección

por SARS-CoV-2 en atletas se refleja en las recomendaciones de consenso de expertos actuales (Kim et al. 2021). Si bien sugiere que el dolor torácico por esfuerzo al volver al ejercicio presenta un mayor riesgo de afectación cardíaca por SARSCoV-2 (Petek, Moulson, Baggish, Kliethermes, Patel, Churchill, Harmon and Drezner 2021), es importante no descartar otros signos y síntomas clínicos conocidos de miocarditis potencial (Ferreira et al. 2018; Sharma et al. 2017). Estos aspectos deben completarse con el conocimiento de la genética relacionada con el riesgo de muerte súbita y la experiencia que este equipo de investigación presentará en este proyecto financiado por la Fundación MAPFRE, Ignacio H. de Larramendi.

El metabolismo es la clave en el rendimiento deportivo porque es, en última instancia, es responsable de la capacidad para realizar esta habilidad. Un buen metabolismo es un requisito para el buen uso de las habilidades en la realización de cualquier ejercicio físico (Smith 2003). La genética juega un papel relevante en el metabolismo deportivo. Varios artículos de este equipo de investigación muestran la relevancia de un metabolismo óptimo en deportistas profesionales asociado a marcadores genéticos; Adenosina monofosfato deaminasa 1 (AMPD1 (rs17602729)), regulador homeostático de hierro (HFE (rs1799945 y rs1800562) y coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PGC1 α) (rs1800562) (Chicharro et al. 2004; Lucia et al. 2005; Semenova et al. 2020; Varillas Delgado et al. 2020) o recuperación de esfuerzos continuos en atletas de resistencia de élite, con el descubrimiento de nuevas variantes genéticas (Citocromo P450 2D6 (CYP2D6 (rs3892097)) y la familia de la glutatión S-transferasa ("polimorfismo nulo" en GSTM, GSTP (rs1695) y "polimorfismo nulo" GSTP) involucrado en el metabolismo hepático se presenta asociado con la capacidad de recuperación por limpieza de radicales libres, o neutralización del pH, descubierto por el IP de este proyecto David Varillas Delgado (Varillas Delgado et al. 2019).

Hasta la fecha, estudios asociados exclusivamente a variantes implicadas en el metabolismo en deportistas de élite han mostrado un reducido número de polimorfismos en marcadores genéticos, algunos de ellos descubiertos por David Varillas Delgado, considerando una necesidad planteada en este proyecto en cuanto al conocimiento de nuevos marcadores implicados en el metabolismo y asociados a la capacidad de recuperación y optimización, aspectos claves en la época COVID-19 en la que nos encontramos para preservar la salud y rendimiento deportivo en los deportistas profesionales debido a los cambios de competiciones surgidos.

La genética juega un papel integral en el rendimiento deportivo y cada vez se reconoce más como un factor relevante en el riesgo de lesiones.

Hasta la fecha, la genética en ACE y ACTN3 determinan la respuesta de un individuo al entorno circundante. En este punto, uno de los genes mejor estudiados es ACTN3, que ha demostrado de manera confiable el impacto de las variables del ejercicio, como la adaptación al entrenamiento, la recuperación posterior al ejercicio y las lesiones asociadas al ejercicio (Pickering and Kiely 2017), aunque se han identificado recientemente algunas de las variaciones genéticas individuales que contribuyen al rendimiento deportivo y la aparición de

lesiones musculoesqueléticas, particularmente en los tejidos de tendones y ligamentos. Sin embargo, la identificación de los antecedentes genéticos relacionados con la susceptibilidad a las lesiones y el rendimiento físico de los atletas es aún un desafío y se deben realizar más estudios para establecer el papel específico de cada gen y el efecto potencial de la interacción de éstos (Maffulli et al. 2013), sobre todo en la época COVID-19 que estamos sufriendo desde el año 2020 y que el equipo investigador resuelve con los resultados en el proyecto presentado.

La aptitud cardiorrespiratoria se refiere a la capacidad de los sistemas circulatorio y respiratorio para suministrar oxígeno a las mitocondrias del músculo esquelético para la producción de energía necesaria durante la actividad física (Raghuveer et al. 2020; Ross et al. 2016). La aptitud cardiorrespiratoria se asocia positivamente con el rendimiento en ejercicios de potencia y resistencia (Joyner and Coyle 2008) y es un factor pronóstico importante de morbilidad y mortalidad por todas las causas y, en particular, por enfermedades cardiovasculares (ECV) (Gaowa et al. 2020).

La medida de la capacidad máxima de un individuo para realizar ejercicio aeróbico dinámico depende de la acción sinérgica del tejido pulmonar, cardiovascular y muscular a través de un conjunto de acciones fisiológicas que transportan y entregan oxígeno de la atmósfera a las mitocondrias en los músculos activos (Ozemek et al. 2018; Valenzuela et al. 2020).

En un estudio en el que se analizaron 125 polimorfismos con respecto a la aptitud cardiorrespiratoria, solo se encontró una asociación con el $VO_2\text{max}$ en ACE (rs4340), AGTR1 (rs275652) y GDF8 (rs7570532) (Gaowa, Del Coso, Gu, Gerile, Yang, Díaz-Peña, Valenzuela, Lucia and He 2020). Se han identificado hasta la fecha noventa y siete genes como posibles predictores de la capacidad de entrenamiento del $VO_2\text{max}$. Para verificar la solidez de estos hallazgos e identificar si existen más variantes genéticas y/o mediadores, se requieren más estudios controlados estrictamente que midan una variedad de biomarcadores entre etnias (Williams et al. 2017). Sin embargo, otro estudio con genes candidatos muestra que el perfil genético en los genes ACE, NOS3, ADRA2A, ADRB2 y BDKRB2 fue similar en atletas de resistencia de élite y en controles, lo que sugiere que la combinación de estos genes no determina el rendimiento de resistencia en una investigación liderada por el IP de este proyecto, David Varillas Delgado (Varillas-Delgado et al. 2021). En la misma línea, Joyner (Joyner 2019) en una revisión reciente, utiliza este determinante fisiológico para explorar lo que se conoce sobre la genética del rendimiento de resistencia. La conclusión es que actualmente existen muy pocas relaciones obvias entre la absorción máxima de oxígeno y la variación de la secuencia de ADN y menos aún en el ámbito de la situación COVID-19 en la que nos encontramos en la actualidad.

La genética juega un papel integral en el rendimiento deportivo y cada vez se reconoce más como un importante factor de riesgo de lesiones. Hasta la fecha, la genética presentada en los genes ACE y ACTN3 determinan la respuesta de un individuo al entorno circundante. En este punto, uno de los genes mejor estudiados es ACTN3, que ha demostrado de manera confiable el impacto de las variables del ejercicio, como la adaptación al entrenamiento, la recuperación

posterior al ejercicio y las lesiones asociadas al ejercicio (Pickering and Kiely 2017). Recientemente, se han identificado algunas de las variaciones genéticas individuales que contribuyen al rendimiento deportivo y la aparición de lesiones musculoesqueléticas, particularmente en los tejidos de tendones y ligamentos. Sin embargo, la identificación de los antecedentes genéticos relacionados con la susceptibilidad a las lesiones y el rendimiento físico de los atletas es aún un desafío y se deben realizar más estudios para establecer el papel específico de cada gen y el efecto potencial de la interacción de estos (Maffulli, Margiotti, Longo, Loppini, Fazio and Denaro 2013).

La predisposición genética a las lesiones se ha convertido en un área de investigación popular. Se han identificado algunos genes que pueden desempeñar un papel en las lesiones en jugadores de fútbol, como el factor de diferenciación del crecimiento 5 (GDF5 rs143383)), que se sabe que influye tanto en el crecimiento como en el mantenimiento de huesos, músculos y tendones (Miyamoto et al. 2007; Southam et al. 2007). A su vez, se ha considerado que existen al menos 29 marcadores genéticos para lesiones de tejidos blandos (Ahmetov et al. 2021).

Este tema de las lesiones es uno de los aspectos más importantes que limitan el rendimiento del deportista profesional, como se ha demostrado en diversas investigaciones en las que la genética juega un papel relevante. Resolver un fenómeno tan complejo y multifactorial probablemente generará más conocimientos en esta área, aspectos tratados en época COVID-19 en el que aún existe poca información en lo referente a las lesiones deportivas, sobre todo las ocurridas en fútbol profesional, las cuales afirman que existe un aumento de la incidencia de lesiones en el periodo COVID-19 (Orhant et al. 2021; Seshadri et al. 2021), pero no estudian la incidencia en la temporada COVID-19 entre jugadores que tuvieron infección y los que no la tuvieron y sin tocar nada referente a genética, aspecto que con este proyecto se da información al respecto para generar conocimiento.

OBJETIVOS

Objetivo general

Presentar y definir un perfil genético en metabolismo, función y estructura muscular en deportistas de élite en las diferentes modalidades deportivas de resistencia y potencia, asociado a variables fisiológicas para entender los cambios de hábitos sufridos, entrenamientos y competiciones que la pandemia de COVID-19 ha provocado en el deporte profesional y como la genética podría ayudar a optimizar el entrenamiento y la salud de los deportistas en este periodo y el conocimiento de la obesidad y el riesgo de lesiones que conlleva.

Objetivos específicos

1. Presentar una batería de pruebas fisiológicas de flexibilidad, fuerza, potencia y antropometrías corporales asociadas a este perfil genético.

2. Presentar las lesiones deportivas ocurridas en deportistas profesionales y entender el rendimiento muscular para asociar junto a la genética el metabolismo y obesidad en la salud del deportista en época COVID-19.

3. Asociar el perfil génico de los marcadores de función cardiorrespiratoria en el riesgo de afecciones cardiacas que pudieran sufrir los deportistas en el periodo COVID-19 por un mayor estrés y ansiedad.

4. Presentar una estrategia de información genética para identificar esta respuesta de los deportistas profesionales ante la época COVID-19 que se presenta con el fin de preservar su salud y conocer de forma pionera resultados de asociación en genética/antropométricos y de fisiología del deporte.

MATERIALES Y METODOLOGÍA

Diseño

Estudio descriptivo observacional longitudinal.

Participantes

Se estimó en un principio un tamaño muestral en los diferentes grupos de deportistas de 200 participantes masculinos y femeninos, debido al factor limitante de estatus de deportista de élite otorgado por el Consejo Superior de Deportes (B.O.E.). Se reclutaron deportistas profesionales masculinos y femeninos de resistencia y potencia en diferentes modalidades deportivas. Todos los deportistas tuvieron una edad mayor a 18 años. Se incluyen deportistas de resistencia; atletismo, ciclismo y de potencia o deportes de equipo; fútbol.

Todos los participantes que acepten participar en el proyecto firmaron un consentimiento informado. Los derechos y la confidencialidad de los participantes serán protegidos durante todo el experimento, y la información genética será usada únicamente para los fines incluidos en esta investigación. El protocolo del proyecto se aprobó por el Comité de Ética de Investigación (CEI) de la Universidad Francisco de Vitoria (33/2019), cumpliendo con la declaración de Helsinki para la investigación humana de 1964 (última actualización de 2013) y cumpliendo la Ley de Protección de datos 03/2018.

Variables del estudio

Las variables independientes correspondieron a la modalidad deportiva; resistencia (atletismo y ciclismo) y potencia (atletismo, ciclismo, fútbol, rugby y hockey), siendo las variables dependientes los diferentes marcadores genéticos, divididos en;

a) Genes metabolizadores: Adenosina Monofosfato Deaminasa 1 (AMPD1): polimorfismo c.34C>T en el exón 2 (rs17602729), Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Coactivator alpha (PGC1a): polimorfismo c.1446G/A en el exón 8 (rs8192678), Gen

responsable de la Hemocromatosis (HFE): se estudiaron dos polimorfismos: c.187C>G (rs1799945) (His63Asp) y el polimorfismo c.845G>A (rs1800562) (Cys282Tyr), Citocromo P450, familia 6, subfamilia D6 (CYP2D6): polimorfismo c.1846G>A (rs3892097), Glutation S-Transferasa M isoforma 1 (GSTM1): polimorfismo "null" del gen GSTM1, Glutation S-Transferasa P (GSTP): polimorfismo Ile105Val (rs1695), Glutation S-Transferasa T (GSTT): se presenta un alelo funcional (GSTT*1) y un alelo no funcional "no null" (GSTT*0).

b) *Genes de aptitud cardio-respiratoria*: Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE): se estudió la presencia (inserción I) o ausencia (delección D) en el intrón 16, Óxido Nítrico Sintasa Endotelial (NOS3): en el que se estudiaron los polimorfismos c.-787T>C (rs2070744) y el situado en la región codificante 894G>T (Glu298Asp) (rs1799983), Adrenorreceptor Alpha-2 (ADRA2a): polimorfismo c.-1291C>G (rs1800544), Adrenorreceptor Beta-2 (ADRB2): Analizando dos polimorfismos; el localizado en c.46>G (rs1043713) (Arg16Gly) y otro localizado en la posición c.79C>G (rs1043713) (Gln27Glu) y el receptor B2 de la bradikina (BDKRB2) con ausencia (-9) y presencia (+9) de una secuencia repetida de 9 pb (rs5810761).

c) *Genes de rendimiento muscular*: Adenosina Monofosfato Deaminasa 1 (AMPD1): polimorfismo c.34C>T en el exón 2 (rs17602729), Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE): se estudió la presencia (inserción I) o ausencia (delección D) en el intrón 16Alfa-actinina 3 (ACTN3), en el cual se estudió el polimorfismo 1747C>T (Arg577X) (rs1815739), creatina quinasa específica del músculo (CKM) c.*800A>G (rs8111989) y los polimorfismos c.37885C>A (rs28497577) y c.49C>T (rs2700352) de la quinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK).

d) *Fisiología, antropometría e indicadores de salud*: se analizaron durante la temporada diferentes variables fisiológicas, indicando el estado de los deportistas en varios periodos de la temporada; a principios, mitad y a finales, para comprobar cómo ha afectado el rendimiento en función del periodo COVID-19 en que nos encontremos; pruebas de flexibilidad; tobillo y cadera, pruebas de potencia; medidas mediante salto con contramovimiento (CMJ), squad jump (SJ) y handgrip para fuerza de mano, prueba de antropometría; mediante báscula, tallímetro, plicómetro, paquímetro, y cinta antropométrica, tomadas en diferentes periodos de la temporada. Lesiones deportivas; se tomarán mediante el ultimo consensus statement COI (Bahr et al. 2020) validado para todos los deportes y los deportistas implicados en el estudio a lo largo del año de seguimiento, con el fin de asociar la salud al nivel de lesiones sufridas en la temporada.

Genotipado

Se comenzó el proyecto con 16 polimorfismos, pero debido a la inclusión de genes implicados en el rendimiento muscular previamente definidos (Lippi et al. 2010), se incluyeron en el perfil genético los SNPs de la creatina quinasa específica del músculo (CKM) c.*800A>G (rs8111989) y los polimorfismos c.37885C>A (rs28497577) y c.49C>T (rs2700352) de la quinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK), así como el receptor B2 de la bradikina (BDKRB2) con ausencia (-9) y presencia (+9) de una secuencia repetida de 9 pb (rs5810761)

para completar el perfil de aptitud cardiorrespiratoria. Con estos nuevos polimorfismos incluidos en el proyecto se completó un perfil genético de 20 SNPs, disminuyendo la muestra de 200 sujetos estimados a 181 deportistas profesionales, 124 futbolistas y 57 ciclistas, ampliando información genética para dar más información a las variables de fisiología marcadas en el proyecto.

Las muestras genéticas se tomaron mediante escobillones de rayón (SARSTEDT) por frotis bucal. Se recogieron dos escobillones por participante del estudio, conservándose a temperatura ambiente en lugar seco y oscuro hasta ser enviado al laboratorio participante en el proyecto (GENYCA Innova S.L.)

La extracción de ADN genómico de las muestras de mucosa oral se realizará mediante extracción automática en un equipo QIAcube (QIAGEN, Venlo, Holanda), teniendo un rendimiento de concentración de ADN de 25-40ng/ml, manteniéndose en solución en volumen de 100 microlitros a -20°C hasta genotipado.

Todos los genes seleccionados fueron genotipados mediante análisis multiplex mediante Polymerase Chain Reaction-Single Nucleotide Primer Extension (PCR-SNPE), un multiplex-PCR para la amplificación de secuencias diana, seguido de un ensayo de extensión de base única de sonda-primers utilizando el kit comercial SNaPshot (Applied Biosystems, Foster City, CA) en el instrumento de PCR en tiempo real QuantStudio5 (QS5) (ThermoFisher, CA).

Análisis estadístico

Se usará el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), v.21.0 para Windows (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

La descriptiva de la muestra será presentada mediante medias y desviación estándar para variantes cuantitativas y mediante frecuencias y tantos por ciento para variables cualitativas. Los genotipos para cada polimorfismo estudiado se probarán para el cumplimiento de la ley del equilibrio Hardy-Weinberg (HWE) utilizando la prueba exacta de Fisher. Las frecuencias genotípicas de los polimorfismos en los genes van a ser comparadas entre deportistas de resistencia y potencia utilizando la prueba de Chi-square con valor fijo de $p < 0.05$.

Se establecerá puntaje genético (TGS) de cada uno de los perfiles utilizando las curvas ROC (Receiver Operating Characteristics). Con este propósito, el área bajo la curva PRC (AUC) se estimará con intervalos de confianza del 95%. Finalmente, se usará un modelo de regresión logística binaria para asociar la relación entre el puntaje genético, composición corporal y las lesiones en todos los supuestos del proyecto en el conocimiento de la genética en la fisiología antropométrica y lesiones en época COVID-19.

RESULTADOS

Con este proyecto, esperamos conseguir resultados hasta ahora desconocidos por la sociedad y cómo en el deporte profesional, la genética juega un papel relevante no solo en el rendimiento deportivo, si no en la salud del deportista ante la pandemia COVID-19, mostrando que el gen CKM puede tener un papel importante en la prevención de lesiones en jugadores que han sufrido COVID-19.

Diversos artículos de investigación están siendo objeto de revisión por parte de revistas de impacto para dar respuesta a los objetivos planteados en el proyecto.

Estos artículos se dividen en primer lugar en descriptiva de lesiones de fútbol en los equipos profesionales implicados durante la temporada 2020/2021 en la que se recogió toda la epidemiología y los datos fisiológicos de los deportistas.

El primero de ellos; *“Injury incidence increases after COVID-19: a case study with a professional football team”* presentado por el equipo investigador está siendo evaluado en la prestigiosa revista **Biology of Sport**, debido a la ola epidémica que está ocurriendo en estos momentos en el mundo del deporte y en especial en el mundo del fútbol, es un momento idóneo para presentar estos resultados, los cuales muestran en los jugadores que han sufrido COVID-19 una elevada incidencia de lesiones posterior a la enfermedad con respecto a sufrirla previamente, siendo el primer artículo que presenta estos datos en la literatura científica, no teniendo sintomatología severa por la enfermedad (Tabla 1) como está ocurriendo en estos momentos con la sexta ola, pero sí aumento general de lesiones posteriormente a sufrir la enfermedad (Tabla 2).

Tabla 1. Sintomatología asociada a COVID-19 en jugadores de fútbol profesional con infección diagnóstica de SARS-CoV-2.

COVID-19 symptomatology	n (%)
None	5 (35.7)
Fatigue	6 (42.9)
Asthenia	5 (35.7)
Fever	4 (28.6)
Headache	4 (28.6)
Joint and muscle pain	3 (21.4)
Anosmia	2 (14.3)
Gastralgia, diarrhoea	1 (7.1)

A su vez, la incidencia, siendo el hallazgo más importante presentado por esta investigación, muestra los resultados presentados en la tabla 2.

Tabla 2. Incidencia de lesiones durante el entrenamiento y la competición en jugadores diagnosticados con COVID-19 y jugadores que no tuvieron COVID-19 durante la temporada 2020/2021.

	Whole season				Pre- vs Post-COVID-19				
	Whole team	COVID-19	Controls	<i>p</i> value	Pre	Post	<i>p</i> value	Pre vs. Controls	Post vs. Controls
Total injury incidence (injury/1000 h of exposure)	6.4 (3.7-9.0)	7.0 (4.5-9.8)	5.8 (2.4-8.2)	0.527	3.8 (1.6-6.3)	12.4 (4.6-19.6)	<0.001	0.251	<0.001
Training injury incidence (injury/1000 h of exposure)	6.2 (1.6-6.5)	6.8 (3.5-8.1)	5.1 (2.3-9.1)	0.276	4.3 (2.7-10.7)	10.6 (4.3-16.2)	0.001	0.521	<0.001
Match injury incidence (injury/1000 h of exposure)	26.2 (10.5-61.5)	33.4 (15.7-57.2)	17.6 (9.4-32.6)	<0.001	0.0 (0.0-0.0)	56.3 (27.7-89.2)	-	-	<0.001

Data are incidence (95% confidence interval) for the whole football team and for players that were diagnosed with COVID-19 in the 2020-2021 season (COVID-19) and players who were not diagnosed with COVID-19 during the entire season (Control). In the players diagnosed with COVID-19, the variables are presented for the time period before the diagnoses and after returning to play.

De los 14 jugadores diagnosticados con COVID-19, solo 3 (21.4%) habían sufrido una lesión específica del fútbol antes de ser diagnosticados, mientras que 11 jugadores (78.6%) tenían lesiones después de ser diagnosticados con COVID-19 ($p < 0.001$). La incidencia de lesiones durante toda la temporada fue similar en jugadores con COVID-19 y en controles ($p = 0.527$). Durante toda la temporada, la incidencia de lesiones en el entrenamiento también fue similar en los jugadores con COVID-19 y en los controles ($p = 0.276$), pero la incidencia de lesiones en los partidos fue ~2 veces mayor en los jugadores con COVID-19 que en los controles ($p < 0.001$). El análisis de la submuestra de jugadores con COVID-19 indica que, al comparar las tasas de lesiones antes y después de la infección, la incidencia general de lesiones y la incidencia de lesiones en el entrenamiento y el partido aumentaron después del COVID-19 en comparación con el período anterior a la infección (todos $p < 0.001$). Por último, la incidencia de lesiones después del COVID-19 fue mayor que la reportada por el grupo de control durante toda la temporada (todos $p < 0.001$; Tabla 2).

Otro de los artículos presentados para publicación intenta ver el efecto del daño muscular con las lesiones ocurridas en la temporada 2020/2021, siendo el marcador genético CKMM implicado en daño muscular el seleccionado en el manuscrito “*Is there genetic association of muscle-specific creatine kinase (CKMM) polymorphism on football injuries and muscle damage during pandemic COVID-19 season?*” estando en valoración en la revista *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. En este trabajo se analiza por primera vez la distribución alélica y genotípica del polimorfismo c.*800A>G (rs8111989) de la creatina quinasa específica de músculo (CKM) y analizar su relación con la etiología de las lesiones y las concentraciones séricas de creatina quinasa (CK) y lactato deshidrogenasa (LDH) en jugadores de fútbol durante la temporada pandémica de COVID-19.

Los resultados presentados muestran que los jugadores con genotipo “óptimo” GG del gen presentan una disminución en las concentraciones de CK durante la temporada epidémica (Figura 1).

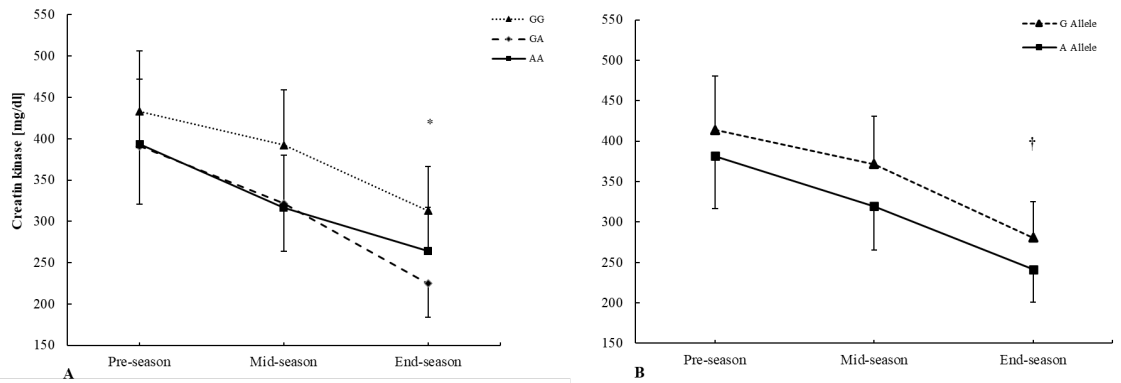


Figura 1. Evolution of CK during the season in the study players by A) genotype and B) alleles

* $p < 0.05$ differences in CK concentration between pre to end-season between genotypes

† $p < 0.05$ differences in CK concentration between pre to end-season between alleles

Entre los jugadores lesionados o no lesionados en la temporada, se observó una disminución significativa en los niveles de CK en los que presentaron genotipo GG y alelo G (Figura 2).

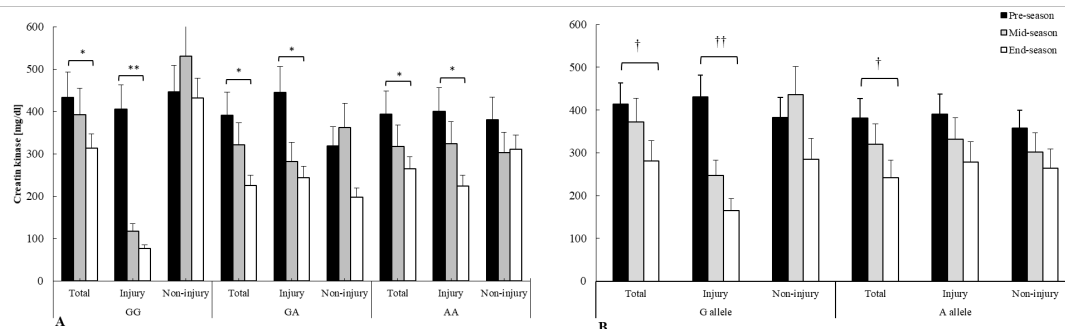


Figure 2. CK concentration during the season in injured and non-injured players by A) genotypes and B) alleles

* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$ differences in CK concentration between start-end of season in genotypes

† $p < 0.05$; †† $p < 0.001$ differences in CK concentration between start-end of season in genotypes

No obstante, no se mostraron diferencias en las concentraciones de LDH durante la temporada en todos los jugadores (Figura 3), así como entre jugadores lesionados y no lesionados con respecto al genotipo (Figura 4).

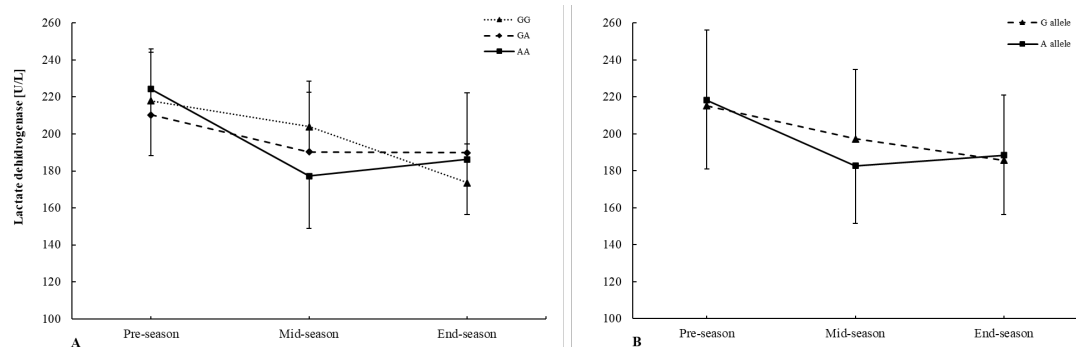


Figure 3. Evolution of LDH during the season in the study players by A) genotype and B) alleles

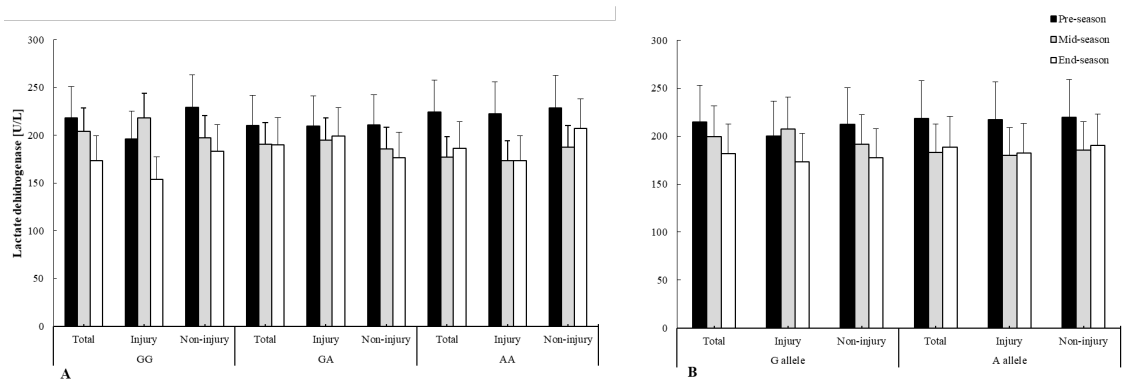


Figure 4. LDH concentration during the season in injured and non-injured players by A) genotypes and B) alleles

Las lesiones deportivas encontradas en los jugadores mostraron en el genotipo GA una mayor frecuencia de lesiones moderadas y severas con respecto a los genotipos GG y AA ($p = 0.036$), así como en el tipo de lesión ocurrida ($p=0.001$), predominando el alelo A en la lesión gradual con respecto al alelo G (13.5% vs 5.1%; $p<0,001$), así como en la relación con lesiones previas (17% vs 5%; $p=0.003$).

Al aislar las 49 lesiones musculares que ocurrieron durante la temporada 2020/2021, ninguna característica de las lesiones se asoció con el genotipo CKMM, sin embargo, hubo frecuencias significativas entre la gravedad de las lesiones entre los jugadores con alelo A versus alelo G ($p = 0.014$; Tabla 5).

Table 5. Características de las roturas de fibras musculares ocurridas en futbolistas en la temporada 2020/2021

		CKMM Genotype				CKMM Alleles		
		GG	GA	AA	p-value	G allele	A allele	p-value
Onset	Acute	3 (100.0)	22 (100.0)	23 (95.8)	0.588	28 (100.0)	68 (97.1)	0.892
	Gradual	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)		0 (0.0)	2 (2.9)	
Injury cases	1 injury	0 (0.0)	7 (53.8)	3 (21.4)	0.178	7 (41.2)	13 (31.7)	0.631
	2 injuries	1 (50.0)	5 (38.5)	5 (35.7)		7	15	

						(41.2)	(36.6)	
)	
						3	13	
	>2 injuries	1 (50.0)	1 (7.7)	6 (42.9)		(17.6)	(31.7))
Place	Training	2 (66.7)	9 (40.9)	13 (54.2)	0.547	13 (46.4)	35 (50.0)	0.82
	Watch	1 (33.3)	13 (59.1)	11 (45.8)		15 (53.6)	35 (50.0)	1
Severity	Slight (1-3 days)	1 (33.3)	1 (4.5)	3 (8.3)	0.182	3 (10.7)	7 (10.0)	0.01
	Mild (4-7 days)	1 (33.3)	2 (9.1)	1 (4.2)		4 (14.3)	4 (5.7)	
	Moderate (8-28 days)	0 (0.0)	14 (63.6)	18 (75.0)		14 (50.0)	52 (74.3)	
	Severe (>28 days)	1 (33.3)	5 (22.7)	3 (12.5)		7 (25.0)	11 (15.7)	
Relationship with previous injury	No	3 (100.0)	19 (79.2)	20 (83.3)	0.589	25 (89.3)	59 (84.3)	0.79
	Yes	0 (0.0)	3 (20.8)	4 (16.7)		3 (10.7)	11 (16.7)	

Este estudio es el primero en investigar la asociación entre el polimorfismo A/G del gen CKMM y la asociación con lesiones del futbolista y marcadores de daño muscular, mostrando que todas las variables de incidencia de lesiones no presentaron asociación con el genotipo CKMM, excepto la gravedad de las lesiones, siendo más graves en los jugadores con genotipo GA respecto a los homocigotos GG/AA. El hallazgo más importante de este estudio fue la asociación significativa entre el polimorfismo en la región no traducida 3' del gen CKMM y la respuesta del marcador de daño muscular CK en individuos GG, mostrando la eliminación de este metabolito a lo largo de la temporada, especialmente en jugadores que presentaron lesión en comparación con los no lesionados en la temporada pandémica COVID-19

Se preparan nuevos resultados acerca de la incidencia lesional de los jugadores de fútbol en relación con el perfil génico de rendimiento muscular y eficiencia metabólica con el artículo "*Genetic Profile of Muscle Performance in the Etiology of Football Injuries*", estando en estos momentos siendo escrito por el equipo investigador para dar más respuestas a lo ocurrido en la temporada pandémica 2020/2021 en relación con la genética entre jugadores masculinos y femeninos para ser enviado a la **revista Sports Medicine**.

DISCUSIÓN

La época COVID-19 ha supuesto un reto a la sociedad, con muchos problemas ocasionados con los cambios de hábitos en la sociedad. El deporte no ha sido menos y desde marzo de 2020 cuando comenzó la pandemia se han cambiado muchos de los protocolos de actuación, de prevención de enfermedad, de protección a la salud.

No obstante, los deportistas han sufrido en este año y medio muchos cambios en sus rutinas de entrenamientos y de competiciones, comenzando con un confinamiento de dos meses en los que sus hábitos y cambio en las competiciones les han inducido problemas de rendimiento. Recordemos que la Liga de fútbol profesional retomó su actividad en junio y finalizó en agosto de 2020, sin tiempo de descanso, arrancó otra temporada en el mes de septiembre de 2020 y finalizó en junio de 2021.

En el escenario de la temporada 2020-2021, los jugadores infectados con SARS-CoV-2 fueron rápidamente puestos en cuarentena en sus hogares mientras los equipos de fútbol continuaban con sus rutinas normales de entrenamiento y competición, pero con PCR constante y pruebas de antígenos para detectar más casos potenciales dentro de la zona. equipo para prevenir temprano un posible brote. Mientras el jugador estaba en casa, el personal médico del equipo se contactaba diariamente con el jugador para certificar la evolución de la enfermedad mientras el jugador mantenía un programa de entrenamiento en casa adaptado a las condiciones de sus residencias y a la evolución de la enfermedad. Una vez que se certificó que el jugador no presentaba síntomas asociados a COVID-19 se certificó por resultado doble negativo en una prueba de PCR, el personal médico dio de alta como libre de COVID-19 y se fijó la vuelta a los entrenamientos. El personal de fuerza y acondicionamiento preparó un programa especial de entrenamiento de "regreso al juego" para ayudar al jugador a recuperar su condición física. Nuevamente, el programa de entrenamiento configurado para volver al juego se adaptó a las características del tiempo muerto de cada jugador, ya que los síntomas y la duración del COVID-19 no fueron iguales para todos los jugadores. De hecho, el programa de entrenamiento establecido para ayudar en la vuelta al juego fue similar a los empleados después de lesiones de gravedad moderada. A pesar de estas cuidadosas medidas, la investigación actual indica que los jugadores son más propensos a lesionarse después del COVID-19 que antes, aunque las razones no se evidencian en esta investigación. Curiosamente, el 35.7% de los jugadores con COVID-19 estaban asintomáticos, mientras que

los jugadores restantes tenían síntomas menores como fatiga, astenia y fiebre. Por lo tanto, la probabilidad de lesión en el regreso al juego después de COVID-19 puede ser mayor incluso en jugadores con COVID-19 con síntomas leves.

En resumen, la incidencia de lesiones en futbolistas profesionales que habían sido infectados por el virus SARS-CoV-2, y por lo tanto tenían COVID-19, aumentó significativamente con respecto a las tasas de lesiones que estos mismos jugadores tenían antes de la enfermedad. Además, la incidencia de lesiones fue mayor en comparación con los jugadores que no fueron infectados por el virus SARS-CoV-2 durante la temporada, especialmente durante los partidos. Más allá de la incidencia de la lesión, la infección por el virus SARS-CoV-2 no afectó otras características de la lesión, como el tipo, la ubicación o la gravedad. Los resultados de la investigación actual indican que el regreso al entrenamiento/competición de los jugadores que habían sido diagnosticados con COVID-19 debería ser más cauteloso que los protocolos de rutina utilizados para períodos de inactividad para evitar un regreso prematuro al entrenamiento/competición que conduce a una lesión. Es necesario investigar planes específicos para mejorar el regreso al entrenamiento/competición de los jugadores que han sido infectados con SARS-CoV-2. Para ello, se deben realizar estudios futuros para establecer las mejores prácticas basadas en evidencia en el proceso de regreso al juego después del COVID-19.

En lo relativo a la genética, nada se puede demostrar aún, pero se empieza a vislumbrar datos novedosos en algunos genes que influyen en el daño muscular y la incidencia de lesiones en la temporada COVID-19. Los resultados encontrados en la cohorte de futbolistas en este proyecto de investigación con respecto a las concentraciones de LDH a lo largo de la temporada de fútbol no muestran asociación con los genotipos del gen CKM, datos diferentes a los presentados con respecto al otro marcador de daño muscular (CK), sin mostrar hasta la fecha ningún estudio genético que asocie las concentraciones de LDH con el ejercicio físico, siendo el primero en presentar la no asociación genética de la CKM con las concentraciones de LDH, en contraste con los resultados presentados con las concentraciones de CK, abriendo en el futuro los estudios para confirmar estos hallazgos se encuentran en estos marcadores con otros polimorfismos inflamatorios y/o de rendimiento muscular. Las limitaciones del estudio son principalmente la heterogeneidad de la muestra, presentando futbolistas profesionales y semiprofesionales de la liga española. La recolección de muestras y lesiones ocurrió en la temporada pandémica COVID-19, lo que podría introducir sesgos en el análisis e interpretación de lesiones o bioquímicos en relación a una temporada normal de fútbol, pero se justifica por el hecho de que la recolección de datos en este período ofrece una oportunidad única para investigar en condiciones excepcionales en esta casuística. Serán necesarios futuros estudios en una muestra mayor ampliando el número de marcadores genéticos para conocer la incidencia de lesiones y la implicación con el daño muscular en el fútbol, datos que el equipo investigador está analizando para completar esta información, no solo en el mundo del fútbol, donde las lesiones son el factor limitante del rendimiento, sino también en el mundo del

ciclismo, donde la genética es clave para entender las diferencias en el comportamiento en las diferentes competiciones en la que el ciclista profesional debe dar el máximo de su potencial.

En conclusión, el alelo A del gen CKM influye en la etología gradual y relación previa de lesiones en una cohorte de futbolistas profesionales, presentando asociación en jugadores con genotipo GG y alelo G que presentaron lesión en la temporada pandémica COVID-19 con concentraciones de CK referente a los jugadores que no resultaron lesionados, pudiendo asociarse con el aspecto de reducción de la actividad del músculo esquelético en el fútbol profesional. El alelo G del polimorfismo rs8111989 en el gen CKM, influye significativamente en la reducción de lesiones y concentraciones séricas de CK en jugadores de fútbol, abriendo una nueva vía de conocimiento en el metabolismo muscular en deportes intermitentes.

Uno de los objetivos planteados en el proyecto de investigación es la estructura muscular, condicionada de forma relevante por el rendimiento muscular, en el que diversos genes y polimorfismos se han relacionado con el mismo:

La isoforma 1 de adenosina monofosfato deaminasa (AMPD1) c.34C>T (rs17602729) conduce a algunas enfermedades musculares metabólicas relacionadas en sujetos con el genotipo TT que causa miopatía metabólica, con síntomas musculares inducidos por el ejercicio como fatiga temprana, calambres y/o mialgia, que se relacionan con el riesgo de lesión.

La enzima convertidora de angiotensina (ACE) I/D (rs4646994) se relaciona con el efecto de la adiposidad y el riesgo de hipertensión en la edad adulta con genotipos DD o ID, en comparación con el genotipo II. A su vez, el alelo I se asocia con la resistencia fenotipo y el alelo D con fenotipos de velocidad y potencia. El polimorfismo I/D se ha asociado recientemente con la susceptibilidad a la inflamación y el daño muscular después del ejercicio, lo que influye en el genotipo II en la susceptibilidad a desarrollar lesiones musculares entre los jugadores de fútbol.

El polimorfismo α -actinina-3 (ACTN3) c.1729C>T (rs1815739) aumentó la susceptibilidad al daño muscular excéntrico.¹² El genotipo CC (variante RR) podría mejorar el rendimiento de potencia en el ejercicio físico relacionado con la fuerza, mientras que la influencia beneficiosa del genotipo TT (variante XX) está más relacionado con el rendimiento del ejercicio de resistencia.¹³ Varios estudios han demostrado la participación del alelo T en las lesiones, sin embargo, el efecto de la heterocigosidad para el alelo T ACTN3 no está bien documentado o entendido en el rendimiento muscular humano.

La creatina quinasa específica del músculo (CKM) c.*800A>G (rs8111989) juega un papel vital en la homeostasis energética de las células musculares, siendo responsable de la rápida regeneración del trifosfato de adenosina (ATP) durante la contracción muscular intensiva^{6, 15}, lo que sugiere que el alelo G del polimorfismo CKM reducía la actividad del músculo esquelético en deportistas de resistencia.

Los polimorfismos c.37885C>A (rs28497577) y c.49C>T (rs2700352) de la quinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK) podrían alterar la fosforilación de la cadena ligera reguladora (RLC) de miosina, disminuyendo así la capacidad de producir fuerza y resistir la tensión durante las contracciones musculares voluntarias. mostrando que el alelo C del polimorfismo c.37885C>A (rs28497577) y el alelo T del polimorfismo c.49C>T (rs2700352) podrían predisponer a mayores valores de daño muscular durante el ejercicio, especialmente durante las competencias de resistencia.

Este proyecto presenta algunas limitaciones: 1) el tamaño de la muestra del grupo de deportistas profesionales presentado fue limitado debido a que en España no hay suficientes deportistas de élite de resistencia de estas características. Aun así, en el presente proyecto, se presenta una muestra representativa. 2) es probable que en un futuro previsible aparezcan numerosas variantes genéticas que no se han incluido en el modelo, que también pueden explicar las variaciones individuales en el potencial para alcanzar el rendimiento de deportistas profesionales y las lesiones implicadas, y 3) más estudios longitudinales de grandes cohortes de deportistas profesionales son necesarios antes de que se pueda establecer la evidencia que vincula la genética, la epidemiología de las lesiones y los efectos que la pandemia COVID-19 haya influido en el rendimiento deportivo.

Estos resultados encontrados en el proyecto sugieren la necesidad de replicar los hallazgos en los estudios genéticos sobre el rendimiento muscular y del ejercicio involucrado en lesiones y rendimiento deportivo. El presente proyecto de investigación plantea la necesidad de incluir aspectos epigenéticos y ambientales en el análisis de los factores asociados al rendimiento de deportistas de élite según el metabolismo muscular. Esto mejoraría la comprensión de los vínculos entre la genética y el rendimiento del ejercicio, sentando la base a futuras convocatorias de investigación una vez asentadas las ideas y conclusiones reportadas con los resultados conseguidos.

CONCLUSIONES

En el inicio del proyecto en febrero de 2021 aún España se encontraba inmersa en la 3ª ola epidémica, teniendo por este motivo que retrasar la presentación del proyecto a los diferentes equipos profesionales interesados en participar. Posteriormente, a lo largo del año 2021 nos vimos inmersos en dos olas epidémicas más, con el consiguiente retraso en la consecución de muestras de deportistas profesionales.

No obstante, aún con las complicaciones encontradas, el reto al que nos enfrentamos nos hizo más constantes en la repetición de avisos para participación en el proyecto, obteniendo siempre respuestas positivas por parte de los equipos implicados.

El rendimiento muscular es una aptitud deportiva que no se conoce en la actualidad y con este proyecto, el equipo investigador pretende dar a conocer la implicación de estos genes en la

relación con la obesidad, el riesgo de lesiones y el rendimiento deportivo para optimizar su actividad física y con ello conseguir el mayor rendimiento posible. A su vez, conocer el efecto de los diferentes genes en el riesgo de lesiones y obesidad de los deportistas profesionales en época COVID-19 con el fin de adaptar sus condiciones genéticas al periodo en el que nos encontramos en la actualidad y poder conseguir la mayor salud para el deportista profesional en esta época pandémica, evitando riesgo de lesiones, riesgo de obesidad y por sobreesfuerzo, riesgos para su salud cardiorrespiratoria.

La consecución de tomas genéticas y datos de rendimiento/lesiones tanto en los deportistas de ciclismo y fútbol finalizaron en enero de 2022, cumpliendo con los plazos económicos fijados, finalizando todo ello en el plazo la ejecución.

No obstante, debido a la demora en la consecución la muestra completa, se han retrasado las publicaciones que se pensaban realizar por cronograma, pero finalizando el año, hay dos artículos en revistas esperando su publicación con la ayuda de la Fundación MAPFRE, Ignacio H. de Larramendi, por ello, durante el año académico 2022 se sacarán los artículos relevantes en este campo en relación con el rendimiento y genética en fútbol y ciclismo.

Aspectos que aún quedan por resolver en esta investigación serían los relacionados con el aumento de fuerza explosiva durante la temporada pandémica mediante mediciones de CMJ, SJ y su relación con genética, como la conocida con el ACE y ACTN3.

BIBLIOGRAFÍA

- AHMETOV, II AND O. N. FEDOTOVSKAYA Current Progress in Sports Genomics. *Adv Clin Chem*, 2015, 70, 247-314.
- AHMETOV, I. I., E. C. R. HALL, E. A. SEMENOVA, E. PRANCKEVIČIENĖ, et al. Advances in sports genomics. In *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier, 2021.
- AL-KHELAFI, F., I. DIBOUN, F. DONATI, F. BOTRÉ, et al. Metabolic GWAS of elite athletes reveals novel genetically-influenced metabolites associated with athletic performance. *Sci Rep*, Dec 27 2019, 9(1), 19889.
- AMMAR, A., M. BRACH, K. TRABELSI, H. CHTOUROU, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients*, May 28 2020, 12(6).
- BAHR, R., B. CLARSEN, W. DERMAN, J. DVORAK, et al. International Olympic Committee consensus statement: methods for recording and reporting of epidemiological data on injury and illness in sport 2020 (including STROBE Extension for Sport Injury and Illness Surveillance (STROBE-SIIS)). *Br J Sports Med*, Apr 2020, 54(7), 372-389.
- CHICHARRO, J. L., J. HOYOS, F. GOMEZ-GALLEGO, J. G. VILLA, et al. Mutations in the hereditary haemochromatosis gene HFE in professional endurance athletes. *Br J Sports Med*, Aug 2004, 38(4), 418-421.
- DANIELS, C. J., S. RAJPAL, J. T. GREENSHIELDS, G. L. ROSENTHAL, et al. Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection: Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol*, Sep 1 2021, 6(9), 1078-1087.
- DEGHAN, A. Genome-Wide Association Studies. *Methods Mol Biol*, 2018, 1793, 37-49.
- FERREIRA, V. M., J. SCHULZ-MENGER, G. HOLMVANG, C. M. KRAMER, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*, Dec 18 2018, 72(24), 3158-3176.

GAOWA, J. DEL COSO, Z. GU, W. GERILE, et al. Interindividual Variation in Cardiorespiratory Fitness: A Candidate Gene Study in Han Chinese People. *Genes (Basel)*, May 15 2020, 11(5).

JOYNER, M. J. Genetic Approaches for Sports Performance: How Far Away Are We? *Sports Med*, Nov 6 2019.

JOYNER, M. J. AND E. F. COYLE Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol*, Jan 1 2008, 586(1), 35-44.

KIM, J. H., B. D. LEVINE, D. PHELAN, M. S. EMERY, et al. Coronavirus Disease 2019 and the Athletic Heart: Emerging Perspectives on Pathology, Risks, and Return to Play. *JAMA Cardiol*, Feb 1 2021, 6(2), 219-227.

LIPPI, G., U. G. LONGO AND N. MAFFULLI Genetics and sports. *Br Med Bull*, 2010, 93, 27-47.

LUCIA, A., F. GÓMEZ-GALLEGO, I. BARROSO, M. RABADÁN, et al. PPARGC1A genotype (Gly482Ser) predicts exceptional endurance capacity in European men. *J Appl Physiol (1985)*, Jul 2005, 99(1), 344-348.

MAFFULLI, N., K. MARGIOTTI, U. G. LONGO, M. LOPPINI, et al. The genetics of sports injuries and athletic performance. *Muscles Ligaments Tendons J*, Aug 11 2013, 3(3), 173-189.

MARTINEZ, M. W., A. M. TUCKER, O. J. BLOOM, G. GREEN, et al. Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. *JAMA Cardiol*, Jul 1 2021, 6(7), 745-752.

MIYAMOTO, Y., A. MABUCHI, D. SHI, T. KUBO, et al. A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet*, Apr 2007, 39(4), 529-533.

MOULSON, N., B. J. PETEK, J. A. DREZNER, K. G. HARMON, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*, Jul 27 2021, 144(4), 256-266.

ORHANT, E., J. F. CHAPELLIER AND C. CARLING Injury rates and patterns in French male professional soccer clubs: a comparison between a regular season and a season in the Covid-19 pandemic. *Res Sports Med*, Oct 27 2021, 1-11.

OZEMEK, C., D. R. LADDU, C. J. LAVIE, H. CLAEYS, et al. An Update on the Role of Cardiorespiratory Fitness, Structured Exercise and Lifestyle Physical Activity in Preventing Cardiovascular Disease and Health Risk. *Prog Cardiovasc Dis*, Nov-Dec 2018, 61(5-6), 484-490.

PETEK, B. J., N. MOULSON, A. L. BAGGISH, S. A. KLIETHERMES, et al. Prevalence and clinical implications of persistent or exertional cardiopulmonary symptoms following SARS-CoV-2 infection in 3597 collegiate athletes: a study from the Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes (ORCCA). *Br J Sports Med*, Nov 1 2021.

PICKERING, C. AND J. KIELY ACTN3: More than Just a Gene for Speed. *Front Physiol*, 2017, 8, 1080.

RAGHUVEER, G., J. HARTZ, D. R. LUBANS, T. TAKKEN, et al. Cardiorespiratory Fitness in Youth: An Important Marker of Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2020/08/18 2020, 142(7), e101-e118.

ROSS, R., S. N. BLAIR, R. ARENA, T. S. CHURCH, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2016/12/13 2016, 134(24), e653-e699.

SEMENOVA, E. A., E. MIYAMOTO-MIKAMI, E. B. AKIMOV, F. AL-KHELAIFI, et al. The association of HFE gene H63D polymorphism with endurance athlete status and aerobic capacity: novel findings and a meta-analysis. *Eur J Appl Physiol*, Jan 22 2020.

SESHADRI, D. R., M. L. THOM, E. R. HARLOW, C. K. DRUMMOND, et al. Case Report: Return to Sport Following the COVID-19 Lockdown and Its Impact on Injury Rates in the German Soccer League. *Front Sports Act Living*, 2021, 3, 604226.

SHARMA, S., J. A. DREZNER, A. BAGGISH, M. PAPADAKIS, et al. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. *J Am Coll Cardiol*, Feb 28 2017, 69(8), 1057-1075.

SMITH, D. J. A framework for understanding the training process leading to elite performance. *Sports Med*, 2003, 33(15), 1103-1126.

SOUTHAM, L., J. RODRIGUEZ-LOPEZ, J. M. WILKINS, M. POMBO-SUAREZ, et al. An SNP in the 5'-UTR of GDF5 is associated with osteoarthritis susceptibility in Europeans and with in vivo differences in allelic expression in articular cartilage. *Hum Mol Genet*, Sep 15 2007, 16(18), 2226-2232.

VALENZUELA, P. L., N. A. MAFFIULETTI, M. J. JOYNER, A. LUCIA, et al. Lifelong Endurance Exercise as a Countermeasure Against Age-Related [Formula: see text] Decline: Physiological Overview and Insights from Masters Athletes. *Sports Med*, Apr 2020, 50(4), 703-716.

VARILLAS DELGADO, D., J. J. TELLERÍA ORRIOLS AND C. MARTIN SABORIDO Liver-Metabolizing Genes and Their Relationship to the Performance of Elite Spanish Male Endurance Athletes; a Prospective Transversal Study. *Sports Med Open*, Dec 9 2019, 5(1), 50.

VARILLAS DELGADO, D., J. J. TELLERÍA ORRIOLS, D. MONGE MARTÍN AND J. DEL COSO Genotype scores in energy and iron-metabolising genes are higher in elite endurance athletes than in nonathlete controls. *Appl Physiol Nutr Metab*, Nov 2020, 45(11), 1225-1231.

VARILLAS-DELGADO, D., J. J. TELLERÍA ORRIOLS AND J. DEL COSO Genetic Profile in Genes Associated with Cardiorespiratory Fitness in Elite Spanish Male Endurance Athletes. *Genes*, 2021, 12(8).

WILLIAMS, C. J., M. G. WILLIAMS, N. EYNON, K. J. ASHTON, et al. Genes to predict VO₂(max) trainability: a systematic review. *BMC Genomics*, Nov 14 2017, 18(Suppl 8), 831.

WILSON, M. G., J. H. HULL, J. ROGERS, N. POLLOCK, et al. Cardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: a practical guide for sport and exercise medicine physicians. *Br J Sports Med*, Oct 2020, 54(19), 1157-1161.

ANEXOS