

УЛОГА ГЕНЕТИЧКИХ МАРКЕРА У СПОРТУ И РЕКРЕАТИВНОЈ ФИЗИЧКОЈ АКТИВНОСТИ

Сања Глишић¹, Драгиња Радошевић¹, Владимир Перовић¹, Невен Шумоња¹,
Бранислава Гемовић¹, Невена Вељковић¹, Миливој Допсај²

¹ Универзитет у Београду, Институт за Нуклеарне Науке Винча,
Центар за Мултидисциплинарна Истраживања,

² Универзитет у Београду, Факултет спорта и физичког васпитања,

Сажетак

Спортски учинак одређују генетички фактори, фактори средине, као и њихова интеракција. До сада је идентификован велики број генетичких маркера повезаних са спортским учинком и ризиком за настанак спортских повреда. Спортска геномика је релативно млада научна дисциплина и неопходна су додатна комплексна истраживања на великом броју испитаника пре него што научни резултати у овој области буду применљиви у пракси. У садашњем тренутку, примена тестова на бази генетичких информација за детекцију талента за спорт или препорука за персонализован тренинг у циљу постизања оптималног спортског учинка, није научно оправдана. Потребно је такође пажљиво размотрити и сва етичка питања у вези са оваквим тестирањем код деце.

Кључне речи: ГЕНЕТИКА / СПОРТСКИ УЧИНАК / ГЕНЕТИЧКИ ТЕСТОВИ

УВОД

Познавање фактора који су одговорни за спортски учинак је одувек био изазов у науци о спорту. Спортски учинак одређују генетички фактори, фактори средине, као и њихова интеракција (Wang, et al., 2013). Генетички фактори утичу на моторику, физиолошки и психолошки профил спортисте, а тренинг и исхрана представљају факторе средине (Eynon, et al., 2011).

Хумани геном представља целокупну генетску информацију и састоји се од 20.000-25.000 гена који кодирају протеине (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004). Спортска геномика је почела убрзано да се развија после открића првог генског маркера повезаног са спортским учинком – полиморфизма у гену за ангиотензин конвертујући ензим (ACE) (Montgomery, et al., 1998). Најчешћи дизајн студија у спортској геномици су студије асоцијације парова (енгл.

case-control) студије у којима се истражује да ли је једна алелна варијанта у ДНК секвенци која представља генетички маркер чешћа код елитних спортиста него у општој популацији. Потребно је поновити овакав тип студије у бар још једној различитој популацији са групом спортиста и општом популацијом да би се избегли лажно позитивни резултати (Ahmetov, & Fedotovskaya, 2015).

ГЕНЕТИЧКИ МАРКЕРИ ПОВЕЗАНИ СА СПОРТСКИМ УЧИНОМ

До сада је идентификовано преко 200 генетичких маркера повезаних са физичком активношћу (Bray, et al., 2009). Истраживања показују да се генетски профил за успех врхунског нивоа у спортовима издржљивости разликује од профила за успех у спортовима снаге (Eynon, et al., 2011).

Према литературним подацима најмање 120 генетичких маркера се може повезати са елитним спортским статусом, и то 77 са успехом у спортовима издржљивости, а 43 са успехом у спортовима снаге. Позитивна асоцијација са спортским учинком је показана за само 9% од наведених генетичких маркера у 3 или више студије и на тај начин су издвојени следећи генетички маркери за успех у спортовима издржљивости: ACE I, ACTN3 577X, PPARA rs4253778 G, PPARGC1A Gly482 и генетички маркери за успех у спортовима снаге: ACE D, ACTN3 Arg577, AMPD1 Gln12, HIF1A 582Ser, MTHFR rs1801131 C, NOS3 rs2070744 T, PPARG 12Ala) (Ahmetov, & Fedotovskaya, 2015).

Најчешће изучавани полиморфизми у истраживањима везаним за спорт су полиморфизми у гену за ACE и алфа-актинин 3 (ACTN3).

ACE

Ренин-ангиотензин систем (RAS) се сматра главни регулатором васкуларне хомеостазе. Функционални генетски полиморфизми су идентификовани код већине протеина овог система, али највише проучаван је полиморфизам у гену за ACE (Puthuchearu, et al., 2011). Инсерционо/делециони (И/Д) полиморфизам у гену за ACE је први генски маркер за који је установљена веза са спортским учинком (Montgomery, 1998). Инсерциони алел, представљен инсерцијом од 287bp *Alu* поновка, у интрону 16 у гену за ACE је повезан са нижим нивоима овог ензима у серуму и смањеном активношћу овог ензима (Rigat, et al., 1990) као и повећаним учинком у спортовима издржљивости. Инсерциони алел је више заступљен код елитних спортиста који се такмиче у спортовима издржљивости, посебно триатлонаца. Делециона форма овог алела је повезана са вишим нивом и активношћу овог ензима и повећаним учинком у спортовима снаге и спринту, мада постоје и опречни резултати (Puthuchearu, et al., 2011). Већа заступљеност Д алела је утврђена код елитних пливача и олимпијаца и то посебно на кратким стазама <200м (Puthuchearu, et al., 2011). У појединим студијама, код различитих етничких група и спортова нису пронађене претходно наведене асоцијације са полиморфизмима у ACE (Zilberman-Schapirai, Chen, & Gerstein, 2012). Пошто су и И и Д алел заступљени у свим светским популацијама сматра се су оба алела повезана са

одређеним еволутивним предностима. И алел се повезује са повећаним коришћењем кисеоника и током вежбања и болести, а Д доприноси повећаном мишићном волумену као одговору на тренинг снаге (Puthuchearu, et al., 2011). Пошто носиоци ACE инсерционог алела имају нижи ниво овог ензима у плазми, не може се искључити могућност, мада нема довољно доказа који то потврђују, да би ACE инхибитори могли да допринесу побољшању спортског учинка (Wang, Fedoruk, & Rupert, 2008).

ACTN3

Асоцијација ACTN3 гена са спортским учинком је такође анализирана у бројним студијама. ACTN3 кодира протеин алфа актинин 3 који се у највећој мери експримира у саркомерама брзих влакана гликолитичког типа II која су одговорна за брзе снажне контракције при спринту или савладавању великог спољног отпора тј. подизању терета, односно мишићну снагу и брзину при спринту. Аминокиселина аргинин (Р) на 577 позицији ACTN3 протеина се налази у нормалном функционалном продукту овог гена, а генетичка варијанта R577X у гену за ACTN3 се састоји у замени аминокиселине аргинин стоп кодоном и изостанком продукције алфа актинина 3 протеина и његовим потпуним недостатком у мишићима хомозигота (MacArthur, & North, 2007). Недостатак ACTN3 није узрок патолошког стања, иако се одражава на функцију мишића (Scott, et al., 2010). Већу заступљеност 577R алела у ACTN3 гену код елитних спринтера како жена, тако и мушкараца је показао први пут Јанг још 2003 (Yang, et al., 2003). Док је ACTN3 Р варијанта у бројним студијама била углавном у корелацији са елитним спортским статусом у спортовима снаге, за ACTN3 XX је показано да може допринети елитној такмичарској издржљивости и то само код жена (Shang, Huang, Chang, Zhang, & Huang, 2010). ACTN3 RR генотип и R алел су чешће код елитних тркача на кратке стазе него код елитних дугопругаша, док код елитних пливача на кратке и дуге стазе нема разлике у заступљености ових варијанти (Ben-Zaken, et al., 2015).

Анализа ACE и ACTN3 маркера истовремено код пливача који се такмиче на дугим стазама је утврдила тренд присуства ACE I алела и ACTN3 X заједно (Grenda, et al., 2014).

Највећи број студија асоцијације, везан за полиморфизме у гену за ACE и ACTN3, је често рађен на недовољно великом узорку, па резултати из појединих студија нису увек у сагласности па је следећи корак у испитивањима представљен мета-анализом која проучава асоцијације на већем броју узорака обједињеним из већег броја студија. Ма и сарадници су објавили мета-анализу свих до тада објављених студија које су испитивале везу ова два гена са спортским учинком. Врло сложена и обимна анализа је обухватила резултате из 366 студија које су проучавале полиморфизме у гену за ACE и из 88 радова везаних за полиморфизме у ACTN3 гену. Утврђен је убедљив доказ о постојању асоцијације између ACE II генотипа и успеха у спортовима издржљивости и ACTN3 R алела и успеха у спортовима снаге. Наведена мета-анализа је убедљив доказ о утицају генетичког профила на спортски учинак (Ma, et al., 2013).

Генетички маркери ризика за настанак спортских повреда

Аматерско или професионално бављење спортом је често повезано са бројним спортским повредама. Предиспозиција за настанак спортских повреда као и способност опоравка од повреда су фактори који ограничавају оптимални учинак спортисте. Ова сазнања су посебно важна за напредак младих спортиста јер настанак повреда драстично може смањити време проведено у тренингу. Посвећивање пажње генетичким факторима који су повезани са спортским повредама би могло утицати на мере превентиве тј. смањење ризика од тешких телесних повреда и њихово адекватно третирање. Два главна типа повреда која су проучавана у вези са генетичким ризиком су потреси мозга и повреде лигамената (Guth, & Roth, 2013). APOE је најчешће проучаван ген у вези са контузијом и благом трауматском повредом мозга. Ген за APOE има три изоформе (алели $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, и $\epsilon 4$) а његов алел $\epsilon 4$ је у задњих пар година довољен у везу са Алцхајмеровом болешћу (Donix, Small, & Bookheimer, 2012). На основу ове претпоставке, неколико група истраживача је почело да проучава повезаност алела $\epsilon 4$ са повећаним ризиком од трауматске повреде мозга. Промоторска варијанта APOE гена (G-219T) је повезана са трауматским повредама код спортиста и то са три пута већим ризиком за настанак повреда код спортиста са TT генотипом у односу на GG генотип (Terrell, et al., 2008).

Када су у питању повреде лигамената, колаген је примарна структурна компонента тетива и лигамената, док MMP3 и TNC утичу на интеракцију између тетива и екстрацелуларног матрикса (Mokone, et al., 2005). Код спортиста генетска предиспозиција за повећан ризик од повреда лигамената и тетива је под контролом два различита гена *COL1A1* и *COL5A1* и њихових варијанти (Kambouris, Ntalouka, Ziogas, & Maffulli, 2012). Честа спортска повреда, упала Ахилове тетиве је чешћа код носилаца варијанте rs679620 у гену за MMP3 у комбинацији са варијантом rs12722COL5A1 у гену за COL5A1 (Raleigh, et al., 2009).

Генетички маркери и психолошка стабилност спортиста

Познавање генетичких варијација које су повезана са хуманом адаптивном способношћу у контроли емоција је врло значајно за спортисте који су стално изложени великом емоционалном притиску. Постоје докази да је полиморфизам на 5' крају регулаторног региона серотонин транспортер гена (5HTT) повезан са способношћу контроле емоција. Психолошке анализе код спортисткиња са SS генотипом су утврдиле нижи ниво осетљивости и песимизма него код спортисткиња са LS и LL генотиповима (Maliuchenko, et al., 2007). Неуротрофни мождани фактор (*BDNF*) је секреторни протеин који је код људи кодиран *BDNF* геном. Припада неуротрофинској фамилији фактора раста, која је сродна нервним факторима раста (*NGF*) Неуротрофински фактори су присутни у мозгу и у периферном нервном систему. Недавне студије су показале да *BDNF* није само присутан у неуронима бећ и у скелетним мишићима (Pokrywka, Kaliszewski, Majorczyk, & Zembron-Lacny, 2013). Показано је да тренинг повећава ниво *BDNF* у мозгу који се одржава до две недеље по престанку вежбања, док претренираност смањује ниво *BDNF*, што доводи до обесхрабрења, анксиозности и иритације (Berchtold, Castello, & Cotman, 2010). Полиморфизам у гену за *BDNF* (Val66Met) утиче на психолошки одговор на стрес и мотивацију за вежбање (Chen, et al., 2006). Посебно је изражен његов утицај на позитивно/негативно размишљање спортисте током такмичења. Тако би спортиста са Val66Val генотипом имао предиспозицију да боље савлада стрес и анксиозност (Kambouris, et al., 2012).

НУТРИГЕНЕТИКА И СПОРТСКИ УЧИНАК

Нутригенетика представља основу за персонализовану исхрану која се базира на генетичким карактеристикама индивидуе (Ordovas, & Mooser, 2004). Познавање генетичких карактеристика спортиста би омогућила препознавање њихових специфичних нутритивних потреба у циљу побољшања спортског учинка (Kambouris, et al., 2012). Варијанте у генима за антиоксидативне ензиме глутатион S-трансферазу тета 1 (GSTT1), глутатион пероксидазу 1 (GPX1), каталазу (CAT) утичу на способност одбране од слободних радикала и оксидативног стреса. Персонализоване нутритивне препоруке би сходно изложеном могле значајно да побољшају антиоксидативну заштиту омогућавајући одржање доброг здравља које ће омогућити оптимални спортски учинак (Kambouris, et al., 2012). Програми исхране за спортисте су традиционално осмишљени да задовољавају нутритивне потребе одређеног спорта на основу разних биохемијских маркера који указују на специфичне нутритивне потребе датог спорта. ДНК профилисање треба да омогући оптимизацију плана исхране помажући спортисти да побољша своју физичку припремљеност и избегне потенцијално озбиљне здравствене ризике (Chadwick, 2005). Такође, истраживањима су утврђени полиморфизми у генима укљученим у хомеостазу глукозе и у процес липолизе, па би ДНК профилисање било корисно у изради нутритивног плана за спортисте који учествују у дисциплинама аеробне издржљивости (Kambouris, et al., 2012).

ЗНАЧАЈ БИОИНФОРМАТИКЕ У ИНТЕРПРЕТАЦИЈИ ПОДАТАКА OMICS ТЕХНОЛОГИЈЕ ВЕЗАНИХ ЗА СПОРТ И ФИЗИЧКУ АКТИВНОСТ

Молекуларне технике за детекцију великог броја маркера из много узорака (популарно назване «omics» технологија) у последњих двадесетак година се примењују у истраживањима везаним за спортске активности и вежбање. Два главна приступа која се сада рутински примењују за изучавање генетских варијација повезаних са спортским учинком су GWAS студије и Next

Generation Sequencing (NGS) (Kerksick, Tsatsakis, Hayes, Kafantaris, & Kouretas, 2015). GWAS студијама се истражује огроман број варијација на великом броју узорака. На овај начин је прикупљен огроман број података које је потребно организовати у базе, затим статистички обрадити и интерпретирати на прави начин. У бази GWAS студија (<http://www.genome.gov/gwastudies>) се налази и више од сто студија које се односе на истраживања повезана са спортом. Генетско секвенцирање постаје све доступније и цена секвенцирања целог генома је мања од 1000 долара. Одређивање појединих варијанти је још много повољније (Wetterstrand K. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP)) али интерпретација остаје велики проблем, у чему биоинформатичка анализа има кључну улогу (Kerksick, et al., 2015). Испуњење великих очекивања у спортској науци и медицини од Athlome пројекта, великог колаборативног научног пројекта који је започео 2015 и у који је укључен велики број испитаника и који је заснован на GWAS студијама, зависиће у највећој мери од биоинформатичке интерпретације комплексних података који ће се скупити бројним анализама током овог пројекта. Ови резултати би могли допринети бројним новим сазнањима у генетици и геномици спорта и вежбања (Pitsiladis, et al., 2016).

ГЕНЕТИЧКИ ТЕСТОВИ ЗА ПРЕДИКЦИЈУ СПОРТСКОГ ТАЛЕНТА И УЧИНАКА

Консензус међу генетичарима који истражују спорт и вежбање је да досадашњи научни резултати генетичких тестова нису поуздана основа тестова за идентификацију талента, предиспозиције за одређени спорт, предвиђање адаптационих процеса спортисте и одговора на одређени тренинг, индивидуалну прескрипцију вежбања или предиспозицију за повреде при вежбању (Webborn, et al., 2015). Закључено је такође да генетички тестови, који су доступни на тржишту за предикцију спортског талента код деце, нису научно засновани, поред тога што су и морално проблематични. Додатно је наглашено, да чак и у случајевима када дете поседује изузетан спортски талент, треба обратити пажњу и на друге таленте које дете поседује и тако спречити да генетич-

ки тестови ограниче избор активности код деце (Bredenoord, de Vries, & van Delden, 2014). Fajnbarg је 1980. увео термин права на отворену будућност деце, који подразумева низ моралних права у које спада и право детета да буде заштићено од права родитеља и старатеља да у његово име доносе важне животне одлуке и на тај начин ограниче дететову будућност пре но што је само способно за самосталне одлуке (Millum, 2014).

Упркос оваквим ставовима стручњака, евидентиран је сталан пораст тестова који се нуде директно потрошачима, пре свега родитељима, спортским тренерима и клубовима, за које се тврди да је могуће установити спортски таленат код деце. Најновијим истраживањима је утврђено да 39 компанија има у понуди генетске тестове за које се тврди да могу да утврде спортски таленат и предиспозиције за спорт као и склоност ка повредама у спорту (Webborn, et al., 2015). За преко 50 тестова није могуће утврдити које генетске маркере тестирају. Највећи број тестова је заснован на анализи полиморфизма R557X у гену за АСТN3. Друга најчешће тестирана варијанта И/Д полиморфизам у гену за АСЕ. Број полиморфизама које одређују ови тестови је од 1 до 27, у просеку шест (Webborn, et al., 2015). Научна јавност сматра да се досадашња сазнања у овој области углавном погрешно тумаче због комерцијалних разлога. Такође препоруке и законске регулативе за тестове који се нуде директно потрошачима, и то не само везано за спорт, нису усаглашене. Због свега изложеног не може се тачно предвидети када ће научна сазнања у генетици спорта преузети примат традиционалним приступима који обухватају физиолошке и антропометријске тестове који се сада рутински примењују (Webborn, et al., 2015).

ГЕНЕТИЧКО ТЕСТИРАЊЕ КАО ОСНОВА ПРЕПОРУКЕ ЗА ФИЗИЧКУ АКТИВНОСТ У ЦИЉУ ПРЕВЕНЦИЈЕ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ

Липопротеинска липаза (LPL) (ЕС 3.1.1.34) има централну улогу у метаболизму липопротеина. LPL је одговорна за хидролизу триглицерида (TG) у липопротеинима плазме и настанак слободних масних киселина које се могу користити као извор енергије у мишићима или се депонова-

ти у виду масти у адипоцитима (Goldberg, 1996). Смањење активности ЛПЛ доводи до повишених вредности триглицерида (ТГ) и смањених вредности ХДЛ холестерола који представљају факторе ризика за настанак кардиоваскуларних болести (КВБ) (Goldberg, & Merkel, 2001). Стога, носиоци мутација које смањују ЛПЛ активност имају повећан ризик за настанак КВБ. Ген за LPL се сврстава и у гене који су значајни за фитнес фенотип. (Rankinen, et al., 2005). Бројне студије наводе да тренинзи издржљивости стимулишу LPL активност (Kersten, 2014). Повишена активност LPL у мишићима после тренинга представља адаптивну предност која олакшава снабдевање мишића енергијом и повећава оксидативни капацитет који је повезан са високим лактатним прагом који је карактеристичан за елитне спортисте у спортовима издржљивости (Joyner, & Coyle, 2008). Анализирајући суплементе намењене издржљивости атлетичара Antonio и Stout наводе да је механизам деловања колострума као суплемента посредством фактора раста налик инсулину, који стимулише активност LPL и инхибира инсулинску активност у ћелијама масти, повећава метаболизам масти и повећава ниво слободних масних киселина у крви који су потребни за тренинг издржљивости (Antonio, & Stout, 2002).

Из литературе је познато да је делеција у гену за LPL, LPL S447X, његова трункирана варијанта у којој недостају две последње аминокиселине повезане са повишеном ензимском активношћу LPL, па се може претпоставити да би носиоци ове варијанте у гену за LPL могли бити успешнији у спортовима издржљивости. Истраживања су показала да је LPL PvuII полиморфизам повезан са издржљивости тркача на дуге стазе (Echegaray, et al., 2004).

Тест заснован на синергетском ефекту мутација у гену за LPL би био важан прогностички параметар, за особе са наследном дисфункцијом LPL, а исто тако и за болеснике код којих је смањена активност овог ензима последица дејства лекова, за процену ризика за настанак кардиоваскуларних болести (Glisic, et al., 2008). Он би представљао основу препоруке за физичку активност, која повећава активност ЛПЛ, смањујући ризик за настанак КВБ. Познавање LPL мутационог статуса било је од значаја код болесника пре почетка терапије лековима који инхибирају активност LPL као што је тамоксифен, нестероидним ан-

тагонистом естрогена, који је у врло широкој употреби још од 1970. као *adjuvans* у хормонској терапији примарног канцера дојке. Неповољан липидни профил код ХИВ позитивних, а “highly active anti-retroviral therapy” (НААРТ) се још више погоршава после НААРТ третмана (Asztalos, et al., 2005). Полазећи од података бројних студија може се закључити да би било врло важно и одредити варијанте у гену за LPL код болесника са кахексијом (Tisdale, 1999) који имају смањену активност ЛПЛ, као и приликом коришћења оралних контрацептива, кортикостероида, диуретика, бетаблокатора (Otarod, & Goldberg, 2004).

Претходна истраживања су показала да аеробни тренинг стимулише продукцију природних аутоантитела која имају протективну улогу код канцера дојке и простате, успоравају прогресију болести код ХИВ позитивних особа, што наглашава значај физичке активности као супортивне терапије овим болесницима (Veljkovic, et al., 2010; Veljkovic, et al., 2011).

ЛИТЕРАТУРА

- Antonio, J., & Stout, J.R. (2002). *Supplements for endurance athletes*. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers.
- Asztalos, B.F., Schaefer, E.J., Horvath, K.V., Cox, C.E., Skinner, S., Gerrior, J., Gorbach, S.L., & Wanke, C. (2006). Protease inhibitor-based НААРТ, HDL, and CHD-risk in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*, 184(1), 72–77.
- Ahmetov, I.I., & Fedotovskaya, O.N. (2015). Current progress in sports genomics. *Advances in Clinical Chemistry*, 70, 247–314.
- Ben-Zaken, S., Eliakim, A., Nemet, D., Rabinovich, M., Kassem, E., & Meckel, Y. (2015). ACTN3 Polymorphism: Comparison between elite swimmers and runners. *Sports Medicine Open*, 1(1), 13.
- Berchtold, N.C., Castello, N., & Cotman, C.W. (2010). Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience*, 167(3), 588–597.
- Bray, M.S., Hagberg, J.M., Pérusse, L., Rankinen, T., Roth, S.M., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2009). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006–2007 update. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(1), 35–73.
- Bredenoord, A.L., de Vries, M.C., & van Delden, H. (2014). The right to an open future concerning genetic information. *American Journal of Bioethics*, 3, 21–23.
- Wang, G., Padmanabhan, S., Wolfarth, B., Fuku, N., Lucia, A., Ahmetov, I.I., Cieszczyk, P., Collins, M., Eynon, N., Klissouras, V., Williams, A., & Pitsiladis, Y. (2013). Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. *Advances in Genetics*, 84, 123–149.
- Wang, P., Fedoruk, M.N., & Rupert, J.L. (2008). Keeping pace with ACE: are ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists potential doping agents? *Sports Medicine*, 38(12), 1065–1079.
- Webborn, N., Williams, A., McNamee, M., Bouchard, C., Pitsiladis, Y., Ahmetov, I., Ashley, E., Byrne, N., Camporesi, S., Collins, M., Dijkstra, P., Eynon, N., Fuku, N., Garton, F.C., Hoppe, N., Holm, S., Kaye, J., Klissouras, V., Lucia, A., Maase,

ЗАКЉУЧАК

Познавање генетичког профила који утиче на спортски учинак је важан корак у развијању метода за његову идентификацију. До сада је идентификовано преко 200 генетичких маркера у вези са физичком активношћу. У циљу напретка у спортској геномици потребно је комплексне податке, који се захваљујући напретку техника у молекуларној биологији, прикупљају у огромном броју и кратком времену обрадити на прави начин. То ће бити омогућено једино правилном бионформатичком интерпретацијом. У садашњем тренутку, примена тестова на бази генетичких информација за детекцију талента за спорт или препорука за персонализовани тренинг у циљу постизања најбољег спортског учинка није научно оправдано. Такође треба наћи решење и за све етичке проблеме у вези са оваквим тестирањем код деце.

- K., Moran, C., North, K.N., Pigozzi, F., & Wang, G. (2015). Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. *British Journal of Sports Medicine*, 49(23), 1486–1491.
11. Veljkovic, M., Dopsaj, V., Dopsaj, M., Branch, D.R., Veljkovic, N., Sakarellos-Daitsiotis, M.M., Veljkovic, V., Glisic, S., & Colombatti, A. (2011). Physical activity and natural anti-VIP antibodies: potential role in breast and prostate cancer therapy. *PLoS One*, 6(11), e28304.
 12. Veljkovic, M., Dopsaj, V., Stringer, W.W., Sakarellos-Daitsiotis, M., Zevgiti, S., Veljkovic, V., Glisic, S., & Dopsaj, M. (2010). Aerobic exercise training as a potential source of natural antibodies protective against human immunodeficiency virus-1. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 20(3), 469–474.
 13. Glisic, S., Arrigo, P., Alavantic, D., Perovic, V., Prljic, J., & Veljkovic, N. (2008). Lipoprotein lipase: A bioinformatics criterion for assessment of mutations as a risk factor for cardiovascular disease. *Proteins*, 70(3), 855–862.
 14. Goldberg, I.J. (1996). Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *Journal of Lipid Research*, 37(4), 693–707.
 15. Goldberg, I.J., & Merkel, M. (2001). Lipoprotein lipase: physiology, biochemistry, and molecular biology. *Frontiers in Bioscience*, 6, D388–405.
 16. Grenda, A., Leońska-Duniec, A., Kaczmarczyk, M., Ficek, K., Król, P., Ciêszczyk, P., & Zmijewski, P. (2014). Interaction between ACE I/D and ACTN3 R557X polymorphisms in Polish competitive swimmers. *Journal of Human Kinetics*, 42, 127–136.
 17. Guth, L.M., & Roth, S.M. (2013). Genetic influence on athletic performance. *Current Opinion in Pediatrics*, 6, 653–658.
 18. Donix, M., Small, G.W., & Bookheimer, S.Y. (2012). Family history and APOE-4 genetic risk in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Review*, 22(3), 298–309.
 19. Echegaray, M., Kavouras, S., Skenderi, K., Matalas, A.L., Figueroa, J., Quinones, M.C., & Rivera, M.A. (2004). Lipoprotein lipase Pvu II Polymorphism among Ultra-endurance runners. *FASEB Journal*, 18(4-5), Abst. 707.6
 20. Eynon, N., Ruiz, J.R., Oliveira, J., Duarte, J.A., Birk, R. & Lucia, A. (2011). Genes and elite athletes: a roadmap for future research. *Journal of Physiology*, 589(Pt 13), 3063–3070.
 21. Zilberman-Schapira, G., Chen, J., & Gerstein, M. (2012). On sports and genes. *Recent Patents DNA and Gene Sequences*, 6(3), 180–188.
 22. International Human Genome Sequencing Consortium (2014). Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 431(7011), 931–945.
 23. Yang, N., MacArthur, D.G., Gulbin, J.P., Hahn, A.G., Beggs, A.H., Eastal, S, et al. (2003). ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *American Journal of Human Genetics*, 73, 627–631.
 24. Joyner, M.J., & Coyle, E.F. (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *Journal of Physiology*, 586(1), 35–44
 25. Kambouris, M., Ntalouka, F., Ziogas, G., & Maffulli, N. (2012). Predictive genomics DNA profiling for athletic performance. *Recent Patents on DNA and Gene Sequences*, 6, 229–239.
 26. Kerksick, C.M., Tsatsakis, A.M., Hayes, A.W., Kafantaris, I., & Kouretas, D. (2015). How can bioinformatics and toxicogenomics assist the next generation of research on physical exercise and athletic performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 29(1), 270–278.
 27. Kersten, S. (2014). Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochimica and Biophysica Acta*, 1841(7), 919–933.
 28. Ma, F., Yang, Y., Li, X., Zhou, F., Gao, C., Li, M., & Gao, L. (2013). The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 8(1), e54685.
 29. Maliuchenko, N.V., Sysoeva, O.V., VEDIKOV, A.M., Timofeeva, M.A., Portanova, G.V., Ivanitski, A.M., Tonevitski, A.G., & Kirpichnikov, M.P. (2007). Effect of 5HTT genetic polymorphism on aggression in athletes. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I.P. Pavlova*, 57(3), 276–281.
 30. MacArthur, D.G., & North, K.N. (2007). ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. *Exercise and Sport Science Review*, 35(1), 30–34.

31. Millum, J. (2014). The foundation of the child's right to an open future. *Journal of Social Philosophy*, 45(4), 522–538.
32. Mokone, G.G., Gajjar, M., September, A.V., Schweltnus, M.P., Greenberg, J., Noakes, T.D., & Collins M. (2005). The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with Achilles tendon injuries. *American Journal of Sports Medicine*, 33, 1016–1021.
33. Montgomery, H.E., Marshall, R., Hemingway, H., Myerson, S., Clarkson, P., Dollery, C., Hayward, M., Holliman, D.E., Jubb, M., World, M., Thomas, E.L., Brynes, A.E., Saeed, N., Barnard, M., Bell, J.D., Prasad, K., Rayson, M., Talmud, P.J., & Humphries, S.E. (1998). Human gene for physical performance. *Nature*, 393(6682), 221–222.
34. Ordovas, J.M., & Mooser, V. (2004). Nutrigenomics and nutrigenetics. *Current Opinion in Lipidology*, 15(2), 101–108.
35. Otarod, G., & Goldberg, I. (2004). Lipoprotein lipase and its role in regulation of plasma lipoproteins and cardiac risk. *Current Atherosclerosis Reports*, 6(5), 335–342.
36. Pitsiladis, Y.P., Tanaka, M., Eynon, N., Bouchard, C., North, K., Williams, A., Collins, M., Neil Moran, C., Britton, S., Fuku, N., Ashley, E., Klissouras, V., Lucia, A., Ahmetov, I., de Geus, E.J.C., & Alsayrafi, M. (2016). The Athlome project consortium: A concerted effort to discover genomic and other "OMIC" markers of athletic performance. *Physiological Genomics*, 48(3), 183–190.
37. Pokrywka, A., Kaliszewski, P., Majorczyk, E., & Zembron-Lacny, A. (2013). Genes in sport and doping. *Biology of Sport*, 30(3), 155–161.
38. Puthuchery, Z., Skipworth, J.R., Rawal, J., Loosemore, M., Van Someren, K., & Montgomery, H.E. (2011). The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Medicine*, 41(6), 433–448.
39. Raleigh, S.M., van der Merwe, L., Ribbans, W.J., Smith, R.K., Schweltnus, M.P., & Collins, M. (2009). Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: possible interaction with the COL5A1 gene. *British Journal of Sports Medicine*, 43(7), 514–520.
40. Rankinen, T., Bray, M.S., Hagberg, J.M., Pérusse, L., Roth, S.M., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2006). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2005 update. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 38(11), 1863–1888.
41. Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., & Soubrier, F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation*, 86(4), 1343–1346.
42. Shang, X., Huang, C., Chang, Q., Zhang, L., & Huang, T. (2010). Association between the ACTN3 R577X polymorphism and female endurance athletes in China. *International Journal of Sports Medicine*, 31(12), 913–916.
43. Scott, R.A., Irving, R., Irwin, L., Morrison, E., Charlton, V., Austin, K., Tladi, D., Deason, M., Headley, S.A., Kolkhorst, F.W., Yang, N., North, K., & Pitsiladis, Y.P. (2010). ACTN3 and ACE genotypes in elite Jamaican and US sprinters. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(1), 107–112.
44. Terrell, T.R., Bostick, R.M., Abramson, R., Xie, D., Barfield, W., Cantu, R., Stanek, M., & Ewing, T. (2008). APOE, APOE promoter, and Tau genotypes and risk for concussion in college athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 18(1), 10–17.
45. Tisdale, M.J. (1999). Wasting in cancer. *Journal of Nutrition*, 129(1S Suppl):243S–246S.
46. Chadwick, R. (2005). Nutrigenomics, individualism and sports. In: *Tamburrini, C., & Tännjö, T. (Eds.). Genetic technology and sport: Ethical questions.* (pp. 126-135), London, New York: Routledge.
47. Chen, Z.Y., Jing, D., Bath, K.G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C.J., Herrera, D.G., Toth, M., Yang, C., McEwen, B.S., Hempstead, B.L., & Lee F.S. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, 311(5796), 140–143.

DIE ROLLE GENETISCHER MARKER IM SPORT UND BEI REKREATIVEN KÖRPERLICHEN AKTIVITÄTEN

Zusammenfassung

Eine Sportleistung definieren genetische Faktoren, Umweltfaktoren sowie die Interaktion dieser beiden Faktorengruppen. Bisher wurde eine große Anzahl genetischer Faktoren identifiziert, die mit der Sportleistung als solcher und mit dem Risiko von Sportverletzungen verbunden sind. Die Sportgenomik ist eine relativ junge wissenschaftliche Disziplin; benötigt werden zusätzliche komplexe Untersuchungen an einer großen Anzahl von Prüflingen, bevor wissenschaftliche Ergebnisse in diesem Gebiet in der Praxis angewendet werden können. Im Moment ist die Anwendung von Tests auf der Basis genetischer Informationen für die Feststellung eines Sporttalents oder die Empfehlung für ein personalisiertes Training im Ziele einer optimalen Sportleistung im wissenschaftlichen Sinne nicht gerechtfertigt. Alle ethischen Fragen in Bezug auf diese Art von Tests an Kindern sollten ebenfalls sorgfältig erörtert werden.

Schlüsselwörter: GENETIK / SPORTLEISTUNG / GENETISCHE TESTS

Рад је финансиран средствима пројекта основних истраживања 173001 и III47015 Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

Примљен: 21.02.2016.
Прихваћен: 08.04.2016.

ROLE OF GENETIC MARKERS IN SPORT AND RECREATIONAL PHYSICAL ACTIVITY

¹Sanja Glišić, ¹Draginja Radošević, ¹Vladimir Perović, ¹Neven Šumonja,
¹Branislava Gemović, ¹Nevena Veljković, ²Milivoj Dopsaj

¹ University of Belgrade, Institute of Nuclear Sciences VINCA,
Center for Multidisciplinary Research, Serbia

² University of Belgrade, Faculty of Sport and Physical Education, Serbia

Abstract

The genetic and environmental factors and their interaction contribute to sports performance. So far, it has been identified a large number of genetic markers associated with sports performance and risk of sports injuries. Sports genomics is a relatively young scientific discipline and the necessary additional complex research on a large number of participants is required before scientific results in this field could be applicable in practice. At present, the application of tests based on genetic information for sport talent identification or recommendations for personalized training, in order to achieve optimal sport performance, is not scientifically justified. It is also necessary to carefully consider all the ethical issues related to such testing in children.

Key words: GENETIC / SPORT PERFORMANCE / GENETIC TESTS

INTRODUCTION

Understanding the factors that are responsible for sport performance that ranks among the most complex human traits has always been a challenge in the science of sport. Sport performance is determined by the effect of genetic factors, environmental factors and their interactions (Wang, et al., 2013). Genetic factors affect the motor, physiological and psychological profile of athletes and training and nutrition are environmental factors (Eynon, et al., 2011).

Human genome refers to the total genetic information and consists of 20000-25000 genes that encode proteins (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004). Sports genomics began to evolve rapidly after the discovery of the first genetic marker associated with sports performance - polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme (ACE) (Montgomery, et al., 1998).

The most common study design in sports genomics are association studies (case-control) investigating whether one allelic variant in the DNA sequence that represents genetic marker is more prevalent in elite athletes than in the general population. It is necessary to repeat this type of study in at least one different population with a group of athletes and the general population in order to avoid false-positive results (Akhmetov, & Fedotovskaya, 2015).

GENETIC MARKERS ASSOCIATED WITH THE SPORT PERFORMANCE

Over 200 genetic markers have been associated with physical activity (Bray, et al., 2009). The research to date show that the genetic profile for high level of success in endurance sports is different from the profile for success in power sports (Eynon, et al., 2011). According to literature data at

least 120 genetic markers are connected with elite sport status, 77 with success in endurance sports and 43 with success in power sports. Positive associations with sports performance are shown for only 9% of the above genetic markers in 3 or more studies and in this way are selected the following genetic markers for success in endurance sports: ACE I, ACTN3 577X, PPARA rs4253778 G, PPARGC1A Gly482 and genetic markers for success in power sports: ACE D, ACTN3 Arg577, AMPD1 Gln12, HIF1A 582Ser, MTHFR rs1801131 C, NOS3 rs2070744 T, PPARG 12Ala) (Akhmetov, & Fedotovskaya, 2015). The most frequently studied polymorphism in studies related to sports are the polymorphism in the ACE and alpha-actinin 3 (ACTN3) genes.

ACE

Renin-angiotensin system (RAS), is the main regulator of vascular homeostasis. Functional genetic polymorphisms have been identified in the majority of the proteins in this system, but the most extensively studied polymorphism is one in the ACE gene (Puthuchery, et al., 2011). Insertion / deletion (I / D) polymorphism of the ACE gene is the first reported genetic marker connected with sports performance (Montgomery, 1998). Insertion allele introduced by insertion of the 287bp Alu repeat sequence within intron 16 of the ACE gene is associated with lower levels and activity of this enzyme in serum (Rigat, et al., 1990) as well as enhance performance in endurance sports. Insertion allele was more prevalent in elite athletes competing in endurance sports, especially triathlon. The deletion allele of ACE is associated with higher level and activity of this enzyme and improved performance in sprint and power sports, although some reported results differ from the findings presented here (Puthuchery, et al., 2011). Greater representation of D allele was found in elite swimmers and Olympic athletes, especially at the short distance < 200m (Puthuchery, et al., 2011). In some studies, in different ethnic groups and sports previously mentioned associations with polymorphisms in the ACE have not been found (Zilberman-Schapirai, Chen, & Gerstein, 2012). As both alleles are present in all world populations it is considered that both alleles are associated with certain evolutionary ad-

vantages. I allele is associated with increased use of oxygen during exercise and disease a D contributes to increased muscle volume in response to strength training (Puthuchery, et al., 2011). Since carriers of ACE I allele have lower levels of this enzyme in plasma it cannot be excluded, although there is no sufficient evidence, that ACE inhibitors may contribute to enhancement of endurance performance (Wang, Fedoruk, A & Rupert, 2008).

ACTN3

Association of ACTN3 with sport performance was also analyzed in numerous science sport studies. ACTN3 encodes protein alpha-actinin 3, which is highly expressed in the sarcomere of fast glycolytic type 2 fibers responsible for the quick strong contractions in sprinting or overcoming large external resistance, ie. weightlifting. The amino acid arginine (R) at the position 577 of the ACTN3 protein is the normal functional product of the gene and in ACTN3 R577X variant amino acid arginine is replaced with stop codon and the complete absence of alpha actinin 3 production in muscles of homozygotes (MacArthur, & North, 2007). Lack of ACTN3 in muscles is not a pathological condition, even though it affects muscle function (Scott, et al., 2010). Greater representation of 577R allele in ACTN3 gene in elite sprinters, both women and men showed for the first time Yang in 2003 (Yang, et al., 2003). While the R variant of ACTN3 in numerous studies was correlated with elite status in the power sports, for ACTN3 XX it was shown that it can contribute to an elite endurance performance, only in women (Shang, Huang, Chang, Zhang, & Huang, 2010). ACTN3 RR genotype and R allele were more common in short-track elite runners than in long-track elite runners, while in elite swimmers both in short and long track, there was no difference in prevalence of these variants (Ben-Zaken, et al., 2015).

Analysis of ACE and ACTN3 markers simultaneously in swimmers who compete in long-track confirmed the presence of ACE I allele and ACTN3 X jointly (Grenda, et al., 2014).

The largest number of association studies, which examined polymorphisms in ACE and ACTN3 genes, hasn't been performed on a large enough sample, and the results from some stud-

ies were not always in agreement, so the next step in research is meta-analysis, which examines the associations on larger sample integrated from higher number of studies. Ma and colleagues published a meta-analysis of previously published studies that have examined the relationship of these two genes with sports performance. Very complex and extensive analysis included results from 366 studies that examined polymorphisms in the ACE gene and 88 studies related to polymorphisms in ACTN3. The meta-analysis found convincing evidence of the existence of association between the ACE II genotype and success in endurance sports and ACTN3 R allele and success in power sports. This meta-analysis is convincing proof of the impact of the genetic profile on the sport performance (Ma, et al., 2013).

Genetic markers of risk for sports injuries

Amateur or professional sporting is often connected with a number of sports injuries. Predispositions for sports injuries as well as the ability to recover from injuries are factors that limit the optimal performance of athletes. These findings are particularly important for the advancement of young athletes, as injury can drastically reduce the time spent in training. Understanding the genetic factors that are associated with sports injuries could affect preventive measures i.e. reducing the risk of severe injury and proposing appropriate treatment. Two main types of injuries that have been studied in relation to genetic risk are concussions and ligament injury (Guth, & Roth, 2013). APOE gene is the most commonly studied in connection with a mild concussion and traumatic brain injury. The gene for APOE has three isoforms (alleles ϵ 2, ϵ 3, and ϵ 4) and allele ϵ 4 has recently reported in association with Alzheimer's disease (Donix, Small, & Bookheimer, 2012). Based on this assumption, several groups of researchers began to study the connection between ϵ 4 allele with an increased risk of traumatic brain injury. Promoter variant of the APOE gene (G-219T) is associated with traumatic injuries in athletes and to three-fold increased risk of injury to athletes with TT genotype compared to GG genotype (Terrell, et al., 2008).

When it comes to injuries of ligaments, collagen, the primary structural component of tendons and ligaments while MMP3 and TNC influence

the interaction between the tendons and the extracellular matrix (Mokone, et al., 2005). In athletes genetic predisposition to increased risk of injury of ligaments and tendons is controlled by two different genes COL1A1 and COL5A1 and their variants (Kambouris, Ntalouka, Ziogas, & Maffulli, 2012). A frequent sports injury, inflammation of the Achilles tendon is more common in rs679620 variant carriers of MMP3 gene in combination with rs12722COL5A1 variant in the gene COL5A1 (Raleigh, et al., 2009).

Genetic markers and psychological stability of athletes

Knowing genetic variants connected with human adaptive ability to control emotions is very important for athletes who are constantly exposed to great emotional pressure. There is evidence that a polymorphism in the 5' - end of the regulatory region of the serotonin transporter gene (5HTT) is connected with the ability to control emotion. Psychological assessment in female athletes identified lower level of sensitivity and pessimism in carriers of 5-HTT SS genotype than in athletes with LS and LL genotypes (Maliuchenko, et al., 2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a secretory protein encoded in humans by BDNF gene. It belongs to neurotrophin family of growth factors, which is akin to nerve growth factors (NGF). Neurotrophin factors can be found in the brain and in peripheral nervous system. Recent studies have shown that BDNF can be found also in skeletal muscles (Pokrywka, Kaliszewski, Majorczyk, & Zembroń-Lacny, 2013). It has been shown that training increases levels of BDNF in the brain that is held up to two weeks after the cessation of exercise, while overtraining reduces the level of BDNF, which leads to discouragement, anxiety and irritation (Berchtold, Castello, & Cotman, 2010). Polymorphism in the gene for BDNF (Val66Met) is connected with psychological response to stress and motivation for exercise (Chen, et al., 2006). It has very pronounced effects on positive / negative thinking of athletes during the competition. Thus, athletes with Val66Val genotype had a predisposition to better overcome stress and anxiety (Kambouris, et al., 2012).

NUTRIGENETICS AND SPORT PERFORMANCE

Nutrigenetics is the fundament for personalized nutrition based on genetic characteristics of individuals (Ordovas, & Mooser, 2004). Knowing the genetic characteristics of athletes could permit the identification of their specific nutritional needs in order to improve their sport performance (Kambouris, et al., 2012). The variants in the genes for the antioxidant enzyme glutathione S-transferase theta 1 (GSTT1), glutathione peroxidase 1 (GPX1), catalase (CAT) affect the ability of defense against free radicals and oxidative stress. Personalized nutritional recommendations could accordingly significantly improve antioxidant protection, at the same time allowing maintenance of good health that will enable optimal sport performance (Kambouris, et al., 2012). Nutritional programs for athletes have traditionally been designed to meet the nutritional needs of the sport on the basis of various biochemical markers that indicate the specific nutritional requirements of a given sport. DNA profiling should enable optimization of diet plan helping athletes to improve their physical fitness and avoid potentially serious health risks (Chadwick, 2005). Also, the studies have found polymorphisms in genes involved in glucose homeostasis and in the process of lipolysis, so DNA profiling could be useful in making nutritional plan for athletes participating in aerobic endurance disciplines (Kambouris, et al., 2012).

THE IMPORTANCE OF BIOINFORMATICS IN THE INTERPRETATION OF DATA FROM OMICS TECHNOLOGIES CONNECTED WITH SPORT AND PHYSICAL ACTIVITY

Molecular techniques for the detection of a large number of markers from many samples (popularly called “omics” technology) developed in the last twenty years, are used in research related to sports and exercise. Two main approaches that are now routinely used for the study of genetic variations associated with sport performance are GWAS studies and Next Generation Sequencing (NGS) (Kerksick, Tsatsakis, Hayes, Kafantaris, & Kouretas, 2015). GWAS studies are investigating the huge number of

variations in a large number of samples. In this way it was collected a huge amount of data that should be organized in databases, then statistically processed and interpreted in the right way. In the database of GWAS studies (<http://www.genome.gov/gwastudies/>) is more than a hundred studies relating to the research associated with sports. Genetic sequencing is becoming more accessible and cost of whole genome sequencing is less than \$ 1,000. Determination of individual variants is more affordable (Wetterstrand K. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP)) but data interpretation remains a major problem, in which bioinformatics analysis plays a key role (Kerksick, et al., 2015). The fulfillment of great expectations in sports science and medicine from Athlome project, collaborative research project that began in 2015 involving a large number of subjects and based on GWAS studies, will depend largely on bioinformatics interpretation of complex data that will be collected from many analysis during this project. These results may contribute to a number of new findings in genetics and genomics of sport and exercise (Pitsiladis, et al., 2016).

GENETIC TESTS FOR THE PREDICTION OF SPORTS TALENT AND PERFORMANCE

Consensus among geneticist that explore sport and exercise is that current scientific results of genetics tests are not a reliable basis for identifying sport talent, predisposition to a particular sport, for predicting adaptive capabilities of athletes, responses to specific training, for the individually prescribing exercise or sport injury susceptibility (Webborn, et al., 2015). It was also concluded that genetic tests available on the market for prediction of the sport talent among children, are not scientifically based, and further morally problematic. In addition it was noted that even in cases where a child has an exceptional sports talent, the attention have to be paid to other talents that child possess and thus prevent that genetic tests limit the choice of activities for children (Bredenoord, de Vries & van Delden, 2014). Feinberg in 1980 introduced the term of the right to an open future children, which includes a set of moral rights, including the right of the child to be protected by the rights of parents and guardians that

on child's behalf bring important life decisions and thus limit the child's future before the child is capable of independent decision (Millum, 2014).

Despite these views of experts, a steady increase is recorded for the tests that are offered directly to consumers, especially parents, sports coaches and clubs, which are said to have a possibility to access a sports talent in children. The latest research has found that 39 companies have offered genetic tests that claim to be able to identify sports talents and predispositions for sport and susceptibility to sports injuries (Webborn, et al., 2015). For over 50 tests is not possible to determine which genetic markers are tested. The largest number of tests is based on an analysis of R557X polymorphism in the gene for ACTN3. The second most commonly tested variant is I/D polymorphism in the ACE gene. The number of polymorphisms that determine these tests are from 1 to 27, an average is six (Webborn, et al., 2015). Scientific community believes that the current state of knowledge in this area is largely misrepresented for commercial reasons. Also recommendations and regulations for the tests, which are offered directly to the consumers, and not only for the tests in relation to sport, are not adjusted. Taken together, these data suggest that it cannot be predicted exactly when the scientific knowledge in genetics of sport will overtake traditional approaches that include physiological and anthropometric tests that are now routinely applied (Webborn, et al., 2015).

GENETIC TESTING AS A BASIS FOR RECOMMENDATIONS FOR PHYSICAL ACTIVITY TO PREVENT CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD)

Lipoprotein lipase (LPL) (EC 3.1.1.34) has a central role in lipoprotein metabolism. LPL is responsible for the hydrolysis of triglycerides (TG) in circulating chylomicrons and very-low density lipoproteins (VLDL) and the formation of free fatty acids that can be used as a source of energy in the muscles or deposited in the form of fat in adipocytes (Goldberg, 1996). Reduction of LPL activity leads to elevated levels of triglycerides (TG) and reduced levels of HDL cholesterol, risk factors for CVD (Goldberg, & Merkel, 2001). Therefore, carriers of mutations that reduce LPL activity are at increased risk for CVD. LPL gene is classified among the genes

that are important for fitness phenotype (Rankinen et al., 2005). Numerous studies suggest that endurance training stimulate LPL activity (Kersten, 2014). Increased LPL activity in the muscles after training represents an adaptive advantage that facilitates the supply of energy and increases muscle oxidative capacity which is associated with high lactate threshold, which is characteristic of elite athletes in endurance sports (Joyner, & Coyle, 2008). Analyzing supplements for endurance athletes Antonio and Stout stated that the mechanism of action of colostrum as a supplement through insulin-like growth factor, which stimulates the activity of LPL and inhibits the activity of insulin in fat cells, increases the metabolism of fats and increases the level of free fatty acids in the blood that are necessary for endurance training (Antonio, & Stout, 2002).

From the literature it is known that deletions in the LPL gene, LPL S447X truncated variant, lacking the last two amino acids is associated with increased enzyme activity LPL, so it can be assumed that the carriers of these variants of the LPL gene could be successful in endurance sports. Studies have shown that LPL PvuII polymorphism is more prevalent in endurance runners in the long track (Echegaray, et al., 2004). The test based on the synergistic effect of mutations in the LPL gene would be an important prognostic factor for assessing the risk of CVD for people with hereditary dysfunction of LPL and also for patients in whom reduced activity of this enzyme is due to activity of medicines (Glisic, et al., 2008). It could represent the basis of the recommendations for physical activity, which increases the activity of LPL, reducing the risk of CVD at the same time. Knowing of the LPL mutational status is significant for patients before treatment with medications that inhibit the activity of LPL such as tamoxifen, a non-steroidal estrogen antagonist, which is very widely used since the 1970's as an adjuvant in hormone replacement therapy of primary breast cancer. The unfavorable lipid profile in HIV-positive, a "highly active anti-retroviral therapy" (HAART) is exacerbated after HAART treatment (Asztalos et al., 2005). Combining data of numerous studies it can be concluded that it would be very important to determine the variations in the gene in patients with cachexia (Tisdale, 1999), which have a reduced activity of LPL, as well as during use of oral contraceptives, corticosteroids, diuretics, beta-blockers (Otarod Goldberg, 2004).

Previous studies have shown that aerobic training stimulates the natural production of autoantibodies that have a protective role in breast cancer and prostate cancer, slow the progression of the disease in HIV-positive patients, which highlights the importance of physical activity as a supportive therapy for these patients (Veljkovic, et al., 2010; Veljkovic, et al., 2011).

CONCLUSION

Knowing the genetic profile that affect sport performance is an important step in the development

of methods for its identification. So far, it has been identified more than 200 genetic markers related to physical activity. In order to make progress in sport genomics, it is required that complex data, which are collected owing to advances in molecular biology techniques in vast numbers and short time should be processed the right way. This will be possible only with proper bioinformatics interpretation. At present, the application of tests based on genetic information to detect sport talent or recommend personalized training to achieve the best sport performance is not scientifically justified. More importantly, a solution should also be found for all the ethical problems associated with such testing in children.

REFERENCES

- Antonio, J., & Stout, J.R. (2002). *Supplements for endurance athletes*. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers.
- Asztalos, B.F., Schaefer, E.J., Horvath, K.V., Cox, C.E., Skinner, S., Gerrior, J., Gorbach, S.L., & Wanke, C. (2006). Protease inhibitor-based HAART, HDL, and CHD-risk in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*, 184(1), 72–77.
- Ahmetov, I.I., & Fedotovskaya, O.N. (2015). Current progress in sports genomics. *Advances in Clinical Chemistry*, 70, 247–314.
- Ben-Zaken, S., Eliakim, A., Nemet, D., Rabinovich, M., Kassem, E., & Meckel, Y. (2015). ACTN3 Polymorphism: Comparison between elite swimmers and runners. *Sports Medicine Open*, 1(1), 13.
- Berchtold, N.C., Castello, N., & Cotman, C.W. (2010). Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience*, 167(3), 588–597.
- Bray, M.S., Hagberg, J.M., Pérusse, L., Rankinen, T., Roth, S.M., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2009). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(1), 35–73.
- Bredenoord, A.L., de Vries, M.C., & van Delden, H. (2014). The right to an open future concerning genetic information. *American Journal of Bioethics*, 3, 21–23.
- Chadwick, R. (2005). Nutrigenomics, individualism and sports. In: *Tamburrini, C., & Tännsjö, T. (Eds.). Genetic technology and sport: Ethical questions*. (pp. 126-135), London, New York: Routledge.
- Chen, Z.Y., Jing, D., Bath, K.G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C.J., Herrera, D.G., Toth, M., Yang, C., McEwen, B.S., Hempstead, B.L., & Lee F.S. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, 314(5796), 140–143.
- Donix, M., Small, G.W., & Bookheimer, S.Y. (2012). Family history and APOE-4 genetic risk in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Review*, 22(3), 298–309.
- Echegaray, M., Kavouras, S., Skenderi, K., Matalas, A.L., Figueroa, J., Quinones, M.C., & Rivera, M.A. (2004). Lipoprotein lipase Pvu II Polymorphism among Ultra-endurance runners. *FASEB Journal*, 18(4-5), Abst. 707.6
- Eynon, N., Ruiz, J.R., Oliveira, J., Duarte, J.A., Birk, R. & Lucia, A. (2011). Genes and elite athletes: a roadmap for future research. *Journal of Physiology*, 589(Pt 13), 3063–3070.
- Glišić, S., Arrigo, P., Alavantic, D., Perovic, V., Prljic, J., & Veljkovic, N. (2008). Lipoprotein lipase: A bioinformatics criterion for assessment of mutations as a risk factor for cardiovascular disease. *Proteins*, 70(3), 855–862.

14. Goldberg, I.J. (1996). Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *Journal of Lipid Research*, 37(4), 693–707.
15. Goldberg, I.J., & Merkel, M. (2001). Lipoprotein lipase: physiology, biochemistry, and molecular biology. *Frontiers in Bioscience*, 6, D388–405.
16. Grenda, A., Leońska-Duniec, A., Kaczmarczyk, M., Ficek, K., Król, P., Cięszczyk, P., & Zmijewski, P. (2014). Interaction between ACE I/D and ACTN3 R557X polymorphisms in Polish competitive swimmers. *Journal of Human Kinetics*, 42, 127–136.
17. Guth, L.M., & Roth, S.M. (2013). Genetic influence on athletic performance. *Current Opinion in Pediatrics*, 6, 653–658.
18. International Human Genome Sequencing Consortium (2014). Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 431(7011), 931–945.
19. Joyner, M.J., & Coyle, E.F. (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *Journal of Physiology*, 586(1), 35–44
20. Kambouris, M., Ntalouka, F., Ziogas, G., & Maffulli, N. (2012). Predictive genomics DNA profiling for athletic performance. *Recent Patents on DNA and Gene Sequences*, 6, 229–239.
21. Kerksick, C.M., Tsatsakis, A.M., Hayes, A.W., Kafantaris, I., & Kouretas, D. (2015). How can bioinformatics and toxicogenomics assist the next generation of research on physical exercise and athletic performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 29(1), 270–278.
22. Kersten, S. (2014). Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochimica and Biophysica Acta*, 1841(7), 919–933.
23. Ma, F., Yang, Y., Li, X., Zhou, F., Gao, C., Li, M., & Gao, L. (2013). The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(1), e54685.
24. Maliuchenko, N.V., Sysoeva, O.V., Vediakov, A.M., Timofeeva, M.A., Portanova, G.V., Ivanitski, A.M., Tonevitski, A.G., & Kirpichnikov, M.P. (2007). Effect of 5HTT genetic polymorphism on aggression in athletes. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I.P. Pavlova*, 57(3), 276–281.
25. MacArthur, D.G., & North, K.N. (2007). ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. *Exercise and Sport Science Review*, 35(1), 30–34.
26. Millum, J. (2014). The foundation of the child's right to an open future. *Journal of Social Philosophy*, 45(4), 522–538.
27. Mokone, G.G., Gajjar, M., September, A.V., Schweltnus, M.P., Greenberg, J., Noakes, T.D., & Collins M. (2005). The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with Achilles tendon injuries. *American Journal of Sports Medicine*, 33, 1016–1021.
28. Montgomery, H.E., Marshall, R., Hemingway, H., Myerson, S., Clarkson, P., Dollery, C., Hayward, M., Holliman, D.E., Jubb, M., World, M., Thomas, E.L., Brynes, A.E., Saeed, N., Barnard, M., Bell, J.D., Prasad, K., Rayson, M., Talmud, P.J., & Humphries, S.E. (1998). Human gene for physical performance. *Nature*, 393(6682), 221–222.
29. Ordovas, J.M., & Mooser, V. (2004). Nutrigenomics and nutrigenetics. *Current Opinion in Lipidology*, 15(2), 101–108.
30. Otarod, G., & Goldberg, I. (2004). Lipoprotein lipase and its role in regulation of plasma lipoproteins and cardiac risk. *Current Atherosclerosis Reports*, 6(5), 335–342.
31. Pitsiladis, Y.P., Tanaka, M., Eynon, N., Bouchard, C., North, K., Williams, A., Collins, M., Neil Moran, C., Britton, S., Fuku, N., Ashley, E., Klissouras, V., Lucia, A., Ahmetov, I., de Geus, E.J.C., & Alsayrafi, M. (2016). The Athlome project consortium: A concerted effort to discover genomic and other “OMIC” markers of athletic performance. *Physiological Genomics*, 48(3), 183–190.
32. Pokrywka, A., Kaliszewski, P., Majorczyk, E., & Zembron-Lacny, A. (2013). Genes in sport and doping. *Biology of Sport*, 30(3), 155–161.
33. Puthuchery, Z., Skipworth, J.R., Rawal, J., Loosemore, M., Van Someren, K., & Montgomery, H.E. (2011). The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Medicine*, 41(6), 433–448.
34. Raleigh, S.M., van der Merwe, L., Ribbans, W.J., Smith, R.K., Schweltnus, M.P., & Collins, M.

- (2009). Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: possible interaction with the COL5A1 gene. *British Journal of Sports Medicine*, 43(7), 514–520.
35. Rankinen, T., Bray, M.S., Hagberg, J.M., Pérusse, L., Roth, S.M., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2006). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2005 update. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 38(11), 1863–1888.
 36. Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., & Soubrier, F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation*, 86(4), 1343–1346.
 37. Shang, X., Huang, C., Chang, Q., Zhang, L., & Huang, T. (2010). Association between the ACTN3 R577X polymorphism and female endurance athletes in China. *International Journal of Sports Medicine*, 31(12), 913–916.
 38. Scott, R.A., Irving, R., Irwin, L., Morrison, E., Charlton, V., Austin, K., Tladi, D., Deason, M., Headley, S.A., Kolkhorst, F.W., Yang, N., North, K., & Pitsiladis, Y.P. (2010). ACTN3 and ACE genotypes in elite Jamaican and US sprinters. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(1), 107–112.
 39. Terrell, T.R., Bostick, R.M., Abramson, R., Xie, D., Barfield, W., Cantu, R., Stanek, M., & Ewing, T. (2008). APOE, APOE promoter, and Tau genotypes and risk for concussion in college athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 18(1), 10–17.
 40. Tisdale, M.J. (1999). Wasting in cancer. *Journal of Nutrition*, 129(1S Suppl):243S–246S.
 41. Wang, P., Fedoruk, M.N., & Rupert, J.L. (2008). Keeping pace with ACE: are ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists potential doping agents? *Sports Medicine*, 38(12), 1065–1079.
 42. Wang, G., Padmanabhan, S., Wolfarth, B., Fuku, N., Lucia, A., Ahmetov, I.I., Cieszczyk, P., Collins, M., Eynon, N., Klissouras, V., Williams, A., & Pitsiladis, Y. (2013). Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. *Advances in Genetics*, 84, 123–149.
 43. Webbhorn, N., Williams, A., McNamee, M., Bouchard, C., Pitsiladis, Y., Ahmetov, I., Ashley, E., Byrne, N., Camporesi, S., Collins, M., Dijkstra, P., Eynon, N., Fuku, N., Garton, F.C., Hoppe, N., Holm, S., Kaye, J., Klissouras, V., Lucia, A., Maase, K., Moran, C., North, K.N., Pigozzi, F., & Wang, G. (2015). Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. *British Journal of Sports Medicine*, 49(23), 1486–1491.
 44. Veljkovic, M., Dopsaj, V., Dopsaj, M., Branch, D.R., Veljkovic, N., Sakarellos-Daitsiotis, M.M., Veljkovic, V., Glisic, S., & Colombatti, A. (2011). Physical activity and natural anti-VIP antibodies: potential role in breast and prostate cancer therapy. *PLoS One*, 6(11), e28304.
 45. Veljkovic, M., Dopsaj, V., Stringer, W.W., Sakarellos-Daitsiotis, M., Zevgiti, S., Veljkovic, V., Glisic, S., & Dopsaj, M. (2010). Aerobic exercise training as a potential source of natural antibodies protective against human immunodeficiency virus-1. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 20(3), 469–474.
 46. Yang, N., MacArthur, D.G., Gulbin, J.P., Hahn, A.G., Beggs, A.H., Eastaugh, S, et al. (2003). ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *American Journal of Human Genetics*, 73, 627–631.
 47. Zilberman-Schapira, G., Chen, J., & Gerstein, M. (2012). On sports and genes. *Recent Patents DNA and Gene Sequences*, 6(3), 180–188.

DIE ROLLE GENETISCHER MARKER IM SPORT UND BEI REKREATIVEN KÖRPERLICHEN AKTIVITÄTEN

Zusammenfassung

Eine Sportleistung definieren genetische Faktoren, Umweltfaktoren sowie die Interaktion dieser beiden Faktorengruppen. Bisher wurde eine große Anzahl genetischer Faktoren identifiziert, die mit der Sportleistung als solcher und mit dem Risiko von Sportverletzungen verbunden sind. Die Sportgenomik ist eine relativ junge wissenschaftliche Disziplin; benötigt werden zusätzliche komplexe Untersuchungen an einer großen Anzahl von Prüflingen, bevor wissenschaftliche Ergebnisse in diesem Gebiet in der Praxis angewendet werden können. Im Moment ist die Anwendung von Tests auf der Basis genetischer Informationen für die Feststellung eines Sporttalents oder die Empfehlung für ein personalisiertes Training im Ziele einer optimalen Sportleistung im wissenschaftlichen Sinne nicht gerechtfertigt. Alle ethischen Fragen in Bezug auf diese Art von Tests an Kindern sollten ebenfalls sorgfältig erörtert werden.

Schlüsselwörter: GENETIK / SPORTLEISTUNG / GENETISCHE TESTS

This article was supported by the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia (Grant no. 173001 and III47015).

Received: 21.02.2016.

Accepted: 08.04.2016.