



ENFOQUES GENÉTICOS PARA EL RENDIMIENTO DEPORTIVO: REFLEXIONES DE UN FISIÓLOGO

Michael J. Joyner, M.D. | Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Mayo Clinic, Rochester, MN USA 55902,
joyner.michael@mayo.edu

PUNTOS CLAVE

- En general, los rasgos humanos complejos no tienen explicaciones genéticas simples.
- Esto es cierto para afecciones médicas comunes como la hipertensión, la diabetes y la mayoría de las formas de cáncer. También es cierto para cosas como la capacidad de ejercicio.
- Para los científicos del deporte, esto significa que será difícil usar ácido desoxirribonucleico (ADN) para predecir quién será bueno en qué y adaptar los programas de entrenamiento a atletas individuales según las variaciones en su ADN.
- Es probable que en el futuro cercano las pruebas de campo sigan siendo la herramienta más poderosa para evaluar el potencial deportivo de los talentos.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este artículo de Sports Science Exchange (SSE) es proporcionar una visión general y la perspectiva de un fisiólogo sobre lo que la genética y la genómica pueden y no pueden hacer, como se ha discutido anteriormente (Joyner, 2019a, b). Mi perspectiva se presenta principalmente a través de la lente del ejercicio de resistencia, incluido el rendimiento elite, porque este ha sido el tema de muchos más estudios que otras formas de ejercicio y nutrición. Las ideas principales destacadas en este SSE son las siguientes:

- 1) Revisar el tema de genética y fenotipos humanos complejos, con énfasis en el progreso intelectual y científico facilitado por el Proyecto Genoma Humano (PGH) y los enfoques científicos posteriores.
- 2) La base conceptual de una "Revolución genética en medicina" promovida por el PGH.
- 3) Discutir la intersección de los conceptos derivados del PGH, la Revolución Genética en Medicina y el rendimiento humano con un enfoque sobre el rendimiento en el ejercicio de resistencia. Como se señaló anteriormente, este enfoque en el rendimiento humano (resistencia) refleja la prolífica investigación y las características fisiológicas deterministas bien descritas de los atletas de resistencia de elite.

GENÉISIS DEL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO

Al principio (es decir, a fines de la década de 1980), muchos científicos y líderes de pensamiento biomédico consideraron que era posible "decodificar" el genoma humano y obtener una visión mecanicista altamente informativa de las causas de los fenotipos complejos. En ese momento, se pensaba que la secuencia de ADN incrustada en los cromosomas era un modelo humano que debía descifrarse, o un código que debía "romperse", porque se suponía que existía un vínculo muy estrecho entre la variación del ADN y las características humanas como altura, peso, inteligencia y susceptibilidad a enfermedades.

Es de destacar que inicialmente el PGH fue propuesto por el Departamento de Energía de los Estados Unidos (DOE por sus siglas en inglés). Los investigadores y administradores del DOE estaban interesados en los efectos de la exposición a la radiación y las consecuencias nucleares sobre las mutaciones genéticas dentro del genoma humano. El DOE también tenía una experiencia tremenda con proyectos "importantes de ciencia" y, como resultado, sentían que estaban en una posición ideal para conducir y administrar la gran envergadura científica relacionada con el PGH. Hubo, por supuesto, interesantes luchas burocráticas internas con los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés) relacionadas con las organizaciones que deberían participar. Esto se resolvió a principios de la década de 1990 y se inició el PGH. Para una revisión fascinante de este tema, se recomienda a los lectores este breve artículo sobre la historia del PGH (Gannett, 2016).

Con un presupuesto de 3 mil millones de dólares americanos para el proyecto, el primer borrador del PGH fue completado por un consorcio internacional de científicos, en gran parte debido a los esfuerzos de un profesor de ingeniería (Dr. David Haussler) y un estudiante graduado (Jim Kent) de la Universidad de California, Santa Cruz, el 22 de junio de 2000, tres días antes de que una empresa privada (Celera) también ensamblara el genoma humano (Haussler, 2019). Luego hubo una conferencia de prensa combinada entre la Casa Blanca de EUA y Londres, Inglaterra, cuando el entonces presidente Bill Clinton y el primer ministro británico Tony Blair anunciaron los resultados. A continuación se presentan un par de predicciones notables presentadas por el presidente Clinton y el Dr. Craig Venter, uno de los líderes científicos del PGH, que muestran el optimismo típico de hace solo dos décadas (Comunicado de prensa de la Casa Blanca, 2000).

Clinton: *"En los próximos años, los médicos podrán curar cada vez más enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson, la diabetes y el cáncer atacando sus raíces genéticas. Solo para ofrecer un ejemplo, los pacientes con algunas formas de leucemia y cáncer de seno ya están siendo tratados en ensayos clínicos con nuevos medicamentos"*

sofisticados que apuntan con precisión a los genes defectuosos y las células cancerosas, con poco o ningún riesgo para las células sanas. De hecho, ahora es concebible que los hijos de nuestros hijos conozcan el término cáncer solo como una constelación de estrellas".

Venter: *"La secuencia del genoma representa un nuevo punto de partida para la ciencia y la medicina, con un impacto potencial en cada enfermedad. Tomando como ejemplo al cáncer, cada día aproximadamente 2,000 personas mueren en Estados Unidos por esta condición. Como consecuencia de los esfuerzos genómicos que han escuchado describir al Dr. Collins y a mí esta mañana, así como la investigación que será catalizada por esta información, existe al menos el potencial de reducir el número de muertes por cáncer a cero durante nuestras vidas. El desarrollo de nuevas terapias requerirá una inversión pública continua en ciencia básica y la traducción de los descubrimientos a la nueva medicina por parte de la industria biotecnológica y farmacéutica".*

REVOLUCIÓN GENÉTICA EN MEDICINA

Casi al mismo tiempo que el PGH estaba concluyendo, los promotores de la genética y la genómica humana previeron la aparición de una "revolución genética en la medicina" (Collins, 1999). Los pasos clave en esta revolución serían:

- 1) Mapeo del gen o genes asociados con una enfermedad o fenotipo patológico
- 2) Desarrollo de pruebas diagnósticas o predictivas basadas en el mapeo genético
- 3) Involucrar a individuos con alto "riesgo genético" en intervenciones de medicina preventiva
- 4) Prescripción de medicamentos para tratar enfermedades según los perfiles genéticos de pacientes individuales (farmacogenómica)
- 5) Uso de terapia génica para tratar defectos genéticos que causan enfermedades
- 6) Emplear información sobre el riesgo genético para desarrollar medicamentos específicos para tratar enfermedades
- 7) Más recientemente, se ha argumentado que la aplicación de los seis conceptos descritos anteriormente también conduciría a un ahorro de costos en medicina

A principios de la década del 2000, surgió un consenso científico entre las "instituciones" biomédicas centrado en gran medida en el análisis genotípico de un gran número de humanos y en la correlación de información sobre la variación genética individual con fenotipos humanos complejos, rasgos y condiciones médicas. Inicialmente, la mayor parte de esto era biomédico y centrado en la enfermedad, pero existen implicaciones obvias para el estudio de fenotipos de "élite" como los asociados con atletas altamente competitivos o centenarios sanos.

Creación de mapas genéticos

Un buen ejemplo del optimismo de la década del 2000 proviene de una cita en The Wall Street Journal en 2006 del Dr. Francis Collins, quien actualmente es el director del NIH, y en ese momento era director del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (Regalado, 2006). El Dr. Collins dijo: *"Espero que haya unos 12 genes involucrados en la diabetes y que todos se descubran en los próximos dos años".*

Hubo un optimismo similar para muchas formas de enfermedad cardíaca, hipertensión, cáncer y enfermedad de Alzheimer, por nombrar algunas. Cuando mi colega, el Dr. Nigel Paneth, y yo revisamos este tipo de asociaciones predichas entre las variantes de ADN y la enfermedad, notamos que las enfermedades y afecciones comunes mencionadas involucran cientos de variaciones de ADN en muchas regiones genéticas, y estas variaciones de ADN están implicadas como "aportadoras de riesgo". Casi todas las variantes de ADN "patológicas" tienen tamaños de efecto pequeños y la mayoría están alejadas de cualquier mecanismo biológico o fisiológico realmente plausible. Esto llevó al Dr. Paneth a crear una métrica irónica llamada índice de futilidad genómica (IFG). Para hacer esto, tomó el número de autores en esta área dividido entre el tamaño del efecto para la variante genética más grande asociada con la presión arterial. En este caso, el documento tenía alrededor de 500 autores y consideró los datos genéticos y de referencia de la presión arterial en cientos de miles de voluntarios (International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association, 2011). En este contexto, el tamaño del efecto más grande observado fue el de una variante genética que podría influir en la presión arterial sistólica en ~1 mm. Por lo tanto, el IFG para la presión arterial es impresionantemente grande: 500/1 o 500.

Diagnósticos y predicción

Como se señaló anteriormente, la esperanza era que la información genética mejoraría el diagnóstico y la predicción de enfermedades. El hecho simple es que, para las enfermedades más comunes y no transmisibles que ocurren más adelante en la vida (es decir, diabetes tipo 2 e hipertensión), los modelos de riesgo tradicionales basados en evaluaciones clínicas de rutina como la edad, el índice de masa corporal y los análisis de sangre simples, superan las puntuaciones de los genes, según la cantidad de variantes de ADN "patológicas", en la evaluación y estratificación del riesgo. Agregar puntajes genéticos a los puntajes de riesgo tradicionales con frecuencia no mejora mucho la evaluación del riesgo, si es que lo hace. Es importante destacar que, para afecciones como diabetes e hipertensión, los puntajes genéticos no afectan los consejos para los pacientes. En otras palabras, la recomendación para aquellos en riesgo por las puntuaciones genéticas y aquellos en riesgo por las evaluaciones clínicas de rutina sigue siendo la misma: hacer más ejercicio y comer más saludablemente.

Basado en el bajo rendimiento de los puntajes genéticos y métricas similares, los entusiastas de la genética y la genómica han sugerido el uso de puntajes de riesgo poligénicos. Estos puntajes abarcan todas las variantes genéticas y utilizan una serie de enfoques estadísticos en un esfuerzo por desarrollar una evaluación de riesgo genético agregado aparentemente sofisticada, con el principio subyacente de que las personas en el cuartil de riesgo más alto podrían ser ideales para una intervención temprana. Si bien este es un concepto interesante, la capacidad de incluso agregar puntajes genéticos para servir como pruebas de detección útiles parece modesta, en el mejor de los casos. Es importante destacar que, para la mayoría de las enfermedades, la magnitud de los riesgos debido a factores conductuales y ambientales es mucho mayor que los riesgos genéticos; es decir, hay una historia clara de factores de riesgo de comportamiento como el ejercicio o la alimentación, pero no ha surgido una historia genética clara para la gran mayoría de los casos (Joyner et al., 2018).

En conjunto, esto significa que la mayoría de las personas con puntajes genéticos elevados no obtendrán la condición de interés y la mayoría de los casos de enfermedades o diagnósticos ocurrirán en personas con puntajes genéticos intermedios o más bajos. Este concepto general probablemente también se aplica a cosas como el rendimiento humano, pero hasta la fecha, no se ha probado rigurosamente. Una anécdota clásica sobre las limitaciones de los puntajes genéticos es el caso de Shawn Bradley, un ex jugador de la NBA que mide 2,29 m (7 pies 6 pulgadas) de altura. Bradley es 50 cm más alto que el promedio y tiene un puntaje genético muy alto para la altura (Sexton et al., 2018). Sin embargo, su puntaje genético solo predice que será unos 10 cm más alto que el promedio. Como señalan los autores de este artículo:

"El puntaje de altura del Sr. Bradley, al igual que su altura real, fue un valor extremo (4,2 desviaciones estándar por encima de la media). Esto parece ser impulsado por una mayor proporción de genotipos homocigotos para PSN [polimorfismos de un solo nucleótido] asociados con una mayor altura en comparación con los valores promedio de genotipo ADNI y Cache County. A pesar de esto, su puntaje de altura solo predijo que sería 10,32 mm más alto que el promedio. Esto sugiere que, si bien el puntaje poligénico extremo del Sr. Bradley podría clasificar con precisión su altura entre 1.020 individuos, no predice con precisión su medición de altura real, lo que demuestra que hay factores importantes que no se consideran".

Medicina preventiva

Otra idea clave que surge del PGH y la narrativa de la Revolución Genética en Medicina es que informar a las personas sobre su riesgo genético de alguna manera estimularía cambios preventivos y proactivos en el comportamiento que limitarían o reducirían su riesgo de enfermedad (Hollands et al., 2016). En pocas palabras, hay evidencia muy limitada para esta afirmación, como señaló un meta-análisis reciente (Hollands et al., 2016):

"Las expectativas de que informar sobre las estimaciones de riesgo basadas en el ADN modifiquen el comportamiento no están respaldadas por la evidencia existente. Estos resultados no respaldan el uso de pruebas genéticas o la búsqueda de variantes genéticas que confieran riesgo para enfermedades complejas comunes sobre la base de que motivan un comportamiento de reducción de riesgos".

Además, debemos recordar que las personas con frecuencia reciben todo tipo de información directa relacionada con su salud, por ejemplo, lo que he llamado el "número de la báscula del baño". A pesar de este factor de riesgo altamente informativo, es difícil para la mayoría de los humanos perder peso y mantener su pérdida de peso. En este contexto, ¿es realista pensar que un puntaje genético será más efectivo que el valor de la báscula del baño para promover el tipo de cambio de comportamiento a largo plazo requerido para modificar con éxito los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida?

Un inciso digno de mencionar con respecto al nexo entre el peso corporal y los puntajes genéticos: en términos de pérdida de peso, la evidencia actual no respalda la idea de que permitir que las personas elijan una dieta que prefieran o adaptar una dieta basada en alguna información genética hipotética mejorará su pérdida de peso. Sin embargo, se sabe que en el amplio espectro de tipos de dieta e intervenciones, el principal determinante de su éxito sobre la pérdida de peso a largo plazo es la adherencia a la dieta en sí (Dansinger et al., 2005).

Farmacogenómica

Aprovechando las respuestas heterogéneas comúnmente observadas en las intervenciones farmacéuticas, la idea de la farmacogenética es adaptar los medicamentos recetados a genotipos específicos. Es decir, se puede usar información adicional sobre la composición genética de un paciente para inferir suposiciones sobre cómo este metabolizará y responderá a un tratamiento con medicamentos prescritos. Por lo tanto, la farmacogenética podría permitir decisiones clínicas más eficaces en torno a la prescripción de medicamentos. Si bien existe evidencia clara de que la farmacogenómica puede y debe usarse para evaluar a los individuos en busca de reacciones a medicamentos raros, la evidencia hasta ahora ha sido decepcionante en términos de detección de individuos para optimizar la prescripción de medicamentos de uso común (Do et al., 2016).

Esto alimentó el concepto de que la terapia dirigida transformaría la atención del cáncer. La idea (de nuevo a partir de la década del 2000) era que los tumores se genotiparían de modo que la terapia dirigida contra mutaciones y vías específicas permitiría el uso de una "terapia dirigida" altamente efectiva contra los tumores. La predicción era que tal estrategia facilitaría la cura del cáncer. De hecho, el Dr. Andrew von Eschenbach, entonces director del Instituto Nacional del Cáncer, predijo en 2005 que debería ser posible eliminar "el sufrimiento y la muerte" debido al cáncer en 2015 (von Eschenbach, 2005).

Desafortunadamente, los ensayos clínicos que han comparado la "terapia dirigida" con los estándares de atención "tradicionales" no han demostrado diferencias entre las intervenciones o muestran solo un efecto de tamaño modesto de la "terapia dirigida" (Le Tourneau et al., 2015). Además, hasta el año 2018, solo se ha demostrado que aproximadamente el 5% de todos los tumores responden a la terapia dirigida (Marquart et al., 2018). Finalmente, la evidencia reciente de una variedad de fuentes muestra que el cáncer es una enfermedad multifactorial, y la idea de que existe un único objetivo simple que puede identificarse y usarse para curar a los pacientes no es realista. Una vez más, aunque claramente hay algunos éxitos al usar este paradigma, no está claro si la esperanza de una "cura amplia para el cáncer" surgirá de este enfoque.

Terapia genética

Asociada con la narrativa de que la genética y la genómica "transformarían todo", que surgió alrededor del año 2000, estaba la idea de que la terapia génica se utilizaría para curar enfermedades. Esta idea se estancó durante muchos años, y también está claro que es poco probable que sea un enfoque viable para muchas enfermedades comunes no transmisibles. Sin embargo, recientemente se han logrado varios éxitos en nichos de enfermedades de un solo gen o enfermedades Mendelianas. Estos resultados emocionantes para cosas como la ceguera, algunas formas de distrofia muscular y otras afecciones son ejemplos impresionantes de cómo se puede aprovechar la biotecnología para curar enfermedades. Sin embargo, el costo de estos tratamientos es inmenso (con frecuencia millones de dólares), y no está claro cómo la sociedad en general pagará estos productos (Cassidy, 2019).

Descubrimiento de drogas

Un elemento clave de la narrativa de la Revolución Genética en Medicina es la idea de que se generarían grandes cantidades de nuevos fármacos como resultado del PGH y las tecnologías relacionadas. El entusiasmo por esta posibilidad se puede ver ya en 2001 con la asociación Bayer-Millennium (Novelli, 2000). Un extracto del comunicado de prensa relacionado con esa asociación se incluye aquí:

"La alianza se centra en la investigación genómica que identifica la composición y función de miles de genes que llevan instrucciones para producir proteínas que el cuerpo necesita para funcionar. Al integrar la genética a gran escala, la genómica, la automatización, la informática y las tecnologías de descubrimiento de fármacos, Millennium puede buscar rápidamente objetivos relevantes para la enfermedad que sean prometedores para el desarrollo de fármacos. Esta plataforma resultante de descubrimiento de fármacos, que satisface efectivamente las necesidades de la alianza de investigación con Bayer, sirve a todos los programas de investigación de Millennium, tanto internos como asociados, y contribuye con objetivos validados a la cartera de descubrimiento de fármacos de la propia empresa".

Es de destacar que la asociación Bayer-Millennium se rompió a mediados de la década del 2000 y, en general, no ha habido una gran aceleración en la identificación, validación y nuevos medicamentos aprobados en la era genómica. También es interesante que en las últimas décadas muchas drogas exitosas sean el resultado de su reutilización de una enfermedad a otra. Por ejemplo, los fármacos contra el factor de necrosis tumoral, que son altamente efectivos en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, se desarrollaron inicialmente para tratar la sepsis (Albert and Mary Lasker Foundation, 2003).

Ahorro de costos

El área final donde la anticipada revolución genética en medicina iba a transformar el ecosistema médico fue a través del "ahorro de costos", la idea era que la combinación de detección, intervenciones preventivas y terapia dirigida haría que el sistema médico fuera más eficiente. Hay varios problemas con este concepto. Primero, la mayoría de los humanos sanos tienen algunas variantes genéticas que se han descrito como patógenas de una forma u otra. Esto significa que la penetrancia de muchas variantes de genes patógenos es probablemente mucho menor de lo previsto originalmente. En otras palabras, la presencia de un "gen malo" no siempre conduce a una enfermedad. Por lo tanto, la preocupación es que si se realiza un seguimiento de cada variante identificada de gen malo, esto conducirá a una sobre evaluación y un diagnóstico excesivo a escala y, de hecho, aumentará los costos y hará mucho más daño que beneficios para el paciente promedio. Esto significa que el sistema de atención médica corre el riesgo de sucumbir a lo que se ha denominado el "incidentaloma" (Mandl y Manrai, 2019). En este escenario, la medicina alarmista (detección, diagnóstico y tratamiento exagerados) probablemente sería una consecuencia importante e involuntaria de la prevista Revolución Genética en Medicina. Esto también hace improbable que este enfoque reduzca los costos.

Después de revisar la narrativa de la Revolución Genética en Medicina, a continuación quiero aplicar algunas de las lecciones observadas anteriormente al caso específico del ejercicio de resistencia y la cascada de transporte de oxígeno.

EL NEXO DE LA GENÓMICA Y EL EJERCICIO DE RESISTENCIA

Aunque las implicaciones de la Revolución Genética en Medicina se centran comúnmente en el estudio de genes "riesgosos", también son interesantes las implicaciones para el estudio de los fenotipos "de élite" y los atletas de resistencia destacados. La razón para enfocarse en el ejercicio de resistencia y el rendimiento es que hay una gran cantidad de datos fisiológicos sobre estos temas que pueden usarse para enmarcar preguntas importantes, y las condiciones ambientales entre los atletas de élite están altamente controladas y son similares entre ellos. Desde una perspectiva básica, el rendimiento en el ejercicio de resistencia prueba los límites de la cascada de transporte

de oxígeno. En otras palabras, los procesos fisiológicos involucrados en el transporte de oxígeno desde el aire del ambiente a los tejidos, donde es utilizado por los músculos esqueléticos que se contraen para generar aeróbicamente las fuentes de energía sostenida necesarias para el ejercicio. Desde una perspectiva aplicada, el consumo máximo de oxígeno ($\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$), el umbral de lactato y la eficiencia o economía del movimiento son parte de la cascada de transporte de oxígeno y se sabe que interactúan de manera predecible como determinantes del rendimiento (Joyner y Coyle, 2008).

Entonces, la pregunta central es: ¿Qué sabemos sobre la genética de estos factores? Sin embargo, antes de continuar, necesitamos establecer criterios para la causalidad genética (Joyner, 2019a, b). Aquí hay algunos elementos de cómo se podría considerar este tema:

- Identificar variantes genéticas potencialmente causales
- Vincular estas variantes a mecanismos fisiológicos deterministas
- Explicar más de una pequeña fracción de la variabilidad en las respuestas fisiológicas
- Demostrar el gen o la vía requerida para la respuesta de interés
- Mostrar que las conclusiones se mantienen cuando se ha aplicado un estímulo adaptativo "máximo"

Consumo máximo de oxígeno ($\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$)

Los valores de $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ en gemelos monocigóticos están altamente correlacionados, con menos correlación entre gemelos dicigóticos e incluso menos correlación entre hermanos. Estos datos indican que $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ tiene un componente heredable y sugiere que también hay un fuerte componente genético.

Existen varios mecanismos fisiológicos deterministas bien definidos que contribuyen al $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$. El consumo máximo de oxígeno está determinado en gran medida por el gasto cardíaco máximo junto con la masa de glóbulos rojos (o la altamente relacionada hemoglobina corporal total). Esto simplemente significa que para tener un $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ alto, las personas deben poder bombear mucha sangre desde su corazón y que la sangre debe ser rica en oxígeno. Es importante destacar que un gran volumen sistólico es un componente clave de los altos valores de gasto cardíaco observados en atletas de élite (Lundby et al., 2017). En este momento no hay marcas genéticas claras o variantes genéticas asociadas con el volumen sistólico, el volumen sanguíneo o la hemoglobina corporal total. Los puntajes genéticos para la frecuencia cardíaca máxima explican en el mejor de los casos algunos latidos por minuto y, por lo tanto, es poco probable que tengan mucha influencia en el $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ (Ramírez et al., 2018).

En la primera parte de la cascada de transporte de oxígeno están los pulmones, y nuevamente en este momento, los estudios que involucraron a grandes grupos de humanos no han podido demostrar ninguna característica genética clara asociada con un tamaño o función pulmonar superior. Actualmente, cuando se utilizan las puntuaciones de los genes, solo se explica una pequeña fracción (un pequeño porcentaje) de la variabilidad en la función pulmonar (van der Plaats et al., 2017). Además, dado que la función pulmonar no se considera un factor limitante del $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ en la mayoría de las circunstancias, esto sugiere que no hay un componente genético fácilmente identificable para este elemento de la cascada de transporte de oxígeno.

En la siguiente parte de la cascada, más allá de los pulmones y el corazón, se encuentran los vasos sanguíneos. Es bien sabido que las personas con valores altos de $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ tienen redes extensas de capilares en sus músculos esqueléticos. Una vez más, no hay explicaciones genéticas claras que expliquen la variabilidad en esta característica de la cascada. Es de destacar que los medicamentos pueden usarse para "bloquear" pasos clave en las vías biológicas que se consideran esenciales para regular el crecimiento capilar. Estos medicamentos solo tienen un impacto modesto en las respuestas de los vasos sanguíneos al entrenamiento en modelos animales, lo que sugiere que estas vías no son obligatorias para una respuesta inducida por el ejercicio (Lloyd et al., 2005). En este contexto, es difícil imaginar cómo pequeñas diferencias en la función causadas por las variantes genéticas tendrían un gran impacto en estas respuestas.

La parada final en la cascada de transporte de oxígeno es la mitocondria. La evidencia de una variedad de fuentes ha desvinculado la función mitocondrial del $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$. Además, las personas altamente entrenadas que van desde corredores recreativos hasta atletas de resistencia de élite pueden tener adaptaciones mitocondriales similares al entrenamiento (Holloszy y Coyle, 1984). Nuevamente, es difícil imaginar cómo pequeñas diferencias en la función mitocondrial causadas por variantes genéticas tendrían un gran impacto en el $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$.

Umbral de lactato y economía/eficiencia

Para resumir, al menos hasta ahora no hay explicaciones genéticas claras para los pasos clave en la cascada de transporte de oxígeno. Más allá del $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$, la densidad capilar y las adaptaciones mitocondriales se consideran determinantes clave del umbral de lactato, por lo que las limitaciones discutidas anteriormente también existen cuando se consideran en el contexto del umbral de lactato. Del mismo modo, la economía de carrera o la eficiencia mecánica en actividades como correr o andar en bicicleta es compleja. Además de las propiedades bioenergéticas del músculo esquelético, la economía/eficiencia pueden verse influenciadas por factores como la anatomía, el tamaño corporal, la técnica y el equipo. En este momento no hay conocimientos genéticos sobre los factores que explican la variabilidad en la economía/eficiencia.

Entrenabilidad

Existe un gran interés en la genética de la capacidad de entrenamiento de los individuos. La observación básica es que, en respuesta a un programa estandarizado de entrenamiento, hay una amplia gama de respuestas de $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ entre individuos. Las magnitudes de estas respuestas tienden a agruparse en familias y algunos individuos han sido denominados "no respondedores". En este momento, los análisis genéticos sugieren que un conjunto de variantes genéticas está asociado con ~50% de la respuesta global al entrenamiento en $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$. Sin embargo, las variantes genéticas relacionadas con la capacidad de entrenamiento están alejadas de las vías fisiológicas clave en la cascada de transporte de oxígeno (Sarzynski et al., 2017).

También se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios que reportan que no responden al entrenamiento son de duración modesta e intensidad moderada. Por el contrario, cuando se consideran los estudios de entrenamiento de intervalos de alta intensidad, parece que casi todos los humanos son entrenables hasta cierto punto, y muchos humanos pueden generar aumentos en el $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ mucho más allá de los que normalmente se ven con el entrenamiento fitness tradicional (Bacon et al., 2013; Joyner y Lundby, 2018).

RESUMEN Y APLICACIONES PRÁCTICAS

Una pregunta clave es: ¿Por qué no hay características genéticas claras para las respuestas fisiológicas y los determinantes del ejercicio de resistencia? Primero, en los fenotipos humanos, donde hay una característica genética clara vinculada a la fisiología causal, esta característica se asocia típicamente con algo que podría conferir una marcada ventaja de selección evolutiva. Un ejemplo clásico es la persistencia de la lactasa o la capacidad de continuar metabolizando la lactosa en la edad adulta (Segurel y Bon, 2017). La persistencia de la lactasa surgió en varias poblaciones con la aparición de animales de pastoreo que podían ser ordeñados. Las ventajas nutricionales de la persistencia de lactasa son obvias, y si se convierten en una ventaja de supervivencia, esto podría explicar cómo dentro de un número relativamente limitado de generaciones la persistencia de lactasa era común.

Desafortunadamente, es difícil contar una historia de presión de selección relacionada al $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$. Los seres humanos sobresalen en muchas formas de ejercicio de resistencia, y también son excelentes en la termorregulación, pero cuando se evalúan los requisitos fisiológicos de las actividades antiguas como la caza de persistencia (persiguiendo a los animales), es probable que sean modestos. Dependiendo del terreno, la mayoría de los varones jóvenes delgados con valores de $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ promedio o mayores a 50 (mL/kg de masa corporal/min) que trabajan como parte de un grupo de cazadores probablemente podrían ejecutar grandes distancias sin dificultad (Joyner, 2014; Lieberman, 2015).

Más allá del tema de la presión de selección, también debe recordarse que la fisiología es redundante. Esto significa que para que se produzcan

respuestas fisiológicas esenciales, si una respuesta clave se atenúa, con frecuencia otras respuestas pueden compensar y preservar el rendimiento del organismo en general. Una aplicación práctica clave de los conceptos descritos en este documento se relaciona con la identificación del talento. Debido a que el rendimiento es multifactorial y a que los fundamentos genéticos de los elementos clave del rendimiento siguen siendo oscuros, parece que la mejor manera de identificar a los individuos talentosos es simplemente probarlos en el campo usando cosas como carreras cronometradas y medidas de fuerza y coordinación (Webborn et al., 2015). La información de estas pruebas es esencialmente un circuito que adiciona factores relacionados con el sistema cardiovascular, el tipo de fibra del músculo esquelético, la coordinación y los aspectos biomecánicos. Debido a que cada uno de estos factores por sí solo puede tener cientos de determinantes genéticos con tamaños del efecto muy pequeños y una relación incierta con el rasgo de interés, en el futuro cercano es probable que las pruebas de campo para la capacidad atlética sigan siendo primordiales.

REFERENCIAS

- Albert and Mary Lasker Foundation. (2003). Anti-TNF for treating rheumatoid arthritis. <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/anti-tnf-for-treating-rheumatoid-arthritis/>
- Bacon, A.P., R.E. Carter, E.A. Ogle, and M. Joyner. (2013). $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ trainability and high intensity interval training in humans: a meta-analysis. *PLoS One* 8:e73182.
- Cassidy, B. (2019). How will we pay for the coming generation of potentially curative gene therapies? *STAT*, p. First Opinion. <https://www.statnews.com/2019/06/12/paying-for-coming-generation-gene-therapies/>
- Collins, F.S. (1999). Shattuck lecture—medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N. Engl. J. Med.* 341:28-37.
- Dansinger, M.L., J. A. Gleason, J.L. Griffith, H.P. Selker, and E.J. Schaefer (2005). Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* 293:43-53.
- Do, A.N., A.I. Lynch, S.A. Claas, E. Boerwinkle, B.R. Davis, C.E. Ford, J.H. Eckfeldt, H.K. Tiwari, D.K. Arnett, and M.R. Irvin (2016). The effects of genes implicated in cardiovascular disease on blood pressure response to treatment among treatment-naive hypertensive African Americans in the GenHAT study. *J. Hum. Hypertens.* 30:549-554.
- Gannett, L. (2016). The Human Genome Project, Summer 2016 ed. The Stanford Encyclopedia of Philosophy. <<https://plato.stanford.edu/archives/sum2016/entries/human-genome/>>
- Hausler, D. (2019). David Haussler. Wikipedia.
- Hollands, G.J., D.P. French, S.J. Griffin, A.T. Prevost, S. Sutton, S. King, and T.M. Marteau (2016). The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *Br. Med. J.* 352:i1102.
- Holloszy, J.O., and E.F. Coyle (1984). Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J. Appl. Physiol.* 56:831-838.
- International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association (2011). Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 478:103-109.
- Joyner, M.J. (2014). Tracking Down the Deer Runner, *Fitness. Well.* <https://well.blogs.nytimes.com/2014/05/16/tracking-down-the-deer-runner/>
- Joyner, M.J. (2019a). Genetic Approaches for Sports Performance: How Far Away Are We? *Sports Med.* 49(Suppl 2):199-204.
- Joyner, M.J. (2019b). Limits to the evidence that DNA sequence differences contribute to variability in fitness and trainability. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51:1786-1789.
- Joyner, M.J., and E.F. Coyle, (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J. Physiol.* 586:35-44.
- Joyner, M.J., and C. Lundby (2018). Concepts about $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ and trainability are context

dependent. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 46:138-143.

- Joyner, M.J., P. Nigel, C. Janssens, and R. Cooper, R. (2018). Associations of combined genetic and lifestyle risks with incident cardiovascular disease and diabetes in the UK Biobank Study. *American College of Cardiology*. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/12/11/12/10/associations-of-combined-genetic-and-lifestyle-risks-with-incident-cv-disease>
- Le Tourneau, C., J.P. Delord, A. Goncalves, C. Gavoille, C. Dubot, N. Isambert, M. Campone, O. Tredan, M.A. Massiani, C. Mauborgne, S. Armanet, N. Servant, I. Bieche, V. Bernard, D. Gentien, P. Jezequel, V. Attignon, S. Boyault, A. Vincent-Salomon, V. Servois, M.P. Sablin, M. Kamal, X. Paoletti, and SHIVA investigators (2015). Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 16:1324-1334.
- Lieberman, D.E. (2015). Human locomotion and heat loss: an evolutionary perspective. *Compr. Physiol.* 5:99-117.
- Lloyd, P.G., B.M. Prior, H. Li, H.T. Yang, and R.L. Terjung (2005). VEGF receptor antagonism blocks arteriogenesis, but only partially inhibits angiogenesis, in skeletal muscle of exercise-trained rats. *Am. J. Physiol.* 288:H759-H768.
- Lundby, C., D. Montero, and M. Joyner (2017). Biology of VO_2 max: looking under the physiology lamp. *Acta Physiol.* 220:218-228.
- Mandl, K.D., and A.K. Manrai (2019). Potential excessive testing at scale: biomarkers, genomics, and machine learning. *J. Am. Med. Assoc.* 321:739-740.
- Marquart, J., E.Y. Chen, and V. Prasad (2018). Estimation of the percentage of us patients with cancer who benefit from genome-driven oncology. *J. Am. Med. Assoc. Oncol.* 4:1093-1098.
- Novelli, P. (2000). Millennium and Bayer industrializing drug discovery process through ongoing successful research alliance. *EureAlert - AAAS*, p. News Release. https://www.eurekalert.org/pub_releases/2000-10/PN-MaBi-2310100.php
- Ramirez, J., S.V. Duijvenboden, I. Ntalla, B. Mifsud, H.R. Warren, E. Tzani, M. Orini, A. Tinker, P.D. Lambiase, and P.B. Munroe (2018). Thirty loci identified for heart rate response to exercise and recovery implicate autonomic nervous system. *Nat. Commun.* 9:1947.
- Regalado, A. (2006). New genetic tools may reveal roots of everyday ills, *The Wall Street Journal*. Release, O.o.P.S.-P., 2000. <https://www.wsj.com/articles/SB114497175117125656>
- Sarzynski, M.A., S. Ghosh, and C. Bouchard (2017). Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. *J. Physiol.* 595:2931-2939.
- Segurel, L., and C. Bon (2017). On the evolution of lactase persistence in humans. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 18:297-319.
- Sexton, C.E., M.T.W. Ebbert, R.H. Miller, M. Ferrel, J.A.T. Tschanz, and C.D. Corcoran, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, P.G. Ridge, and J.S.K. Kauwe (2018). Common DNA variants accurately rank an individual of extreme height. *Int. J. Genomics* 5121540.
- van der Plaats, D.A., K. de Jong, L. Lahousse, A. Faiz, J.M. Vonk, C.C. van Diemen, I. Nedeljkovic, N. Amin, G.G. Brusselle, A. Hofman, C.A. Brandsma, Y. Bosse, D.D. Sin, D.C. Nickle, C.M. van Duijn, D.S. Postma, and H.M. Boezen (2017). Genome-wide association study on the FEV1/FVC ratio in never-smokers identifies HHIP and FAM13A. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139:533-540.
- von Eschenbach, A., 2005. Eliminating the suffering and death due to cancer by 2015. *Manhattan Institute Center for Medical Progress*. <https://www.manhattan-institute.org/html/eliminating-suffering-and-death-due-to-cancer-2015-5951.html>
- Webb, N., A. Williams, M. McNamee, C. Bouchard, Y. Pitsiladis, I. Ahmetov, E. Ashley, N. Byrne, S. Camporesi, M. Collins, P. Dijkstra, N. Eynon, N. Fuku, F.C. Garton, N. Hoppe, S. Holm, J. Kaye, V. Klissouras, A. Lucia, K. Maase, C. Moran, K.N. North, F. Pigozzi, and G. Wang (2015). Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. *Br. J. Sports Med.* 49:1486-1491.
- White House: Office of the Press Secretary - Press Release (2000). Human Genome Project Information Archive 1990-2003. https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/clinton2.shtml

TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Joyner, M. (2020). Genetic approaches for sports performance: reflections of a physiologist. *Sports Science Exchange*, Vol. 29, No. 202, 1-7, por el M.Sc. Pedro Reinaldo García.