



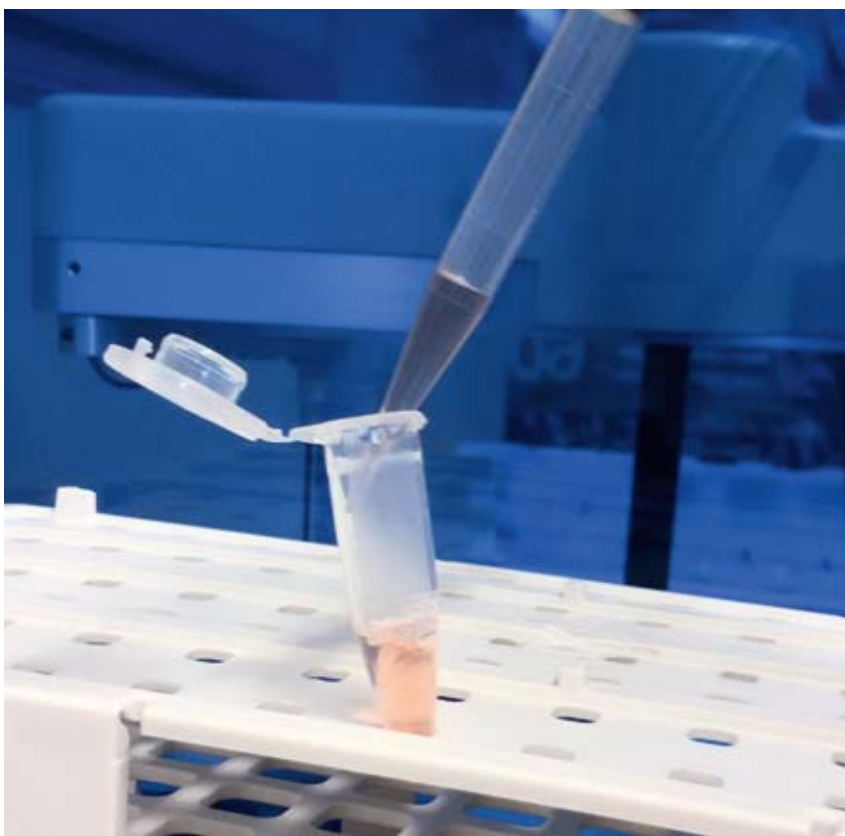
Saša Kenig

Genetsko testiranje v športu

Izvleček

Človeški genom je med posamezniki identičen v približno 99,9 odstotkih, v ostalem delu pa se vseeno pomembno razlikujemo. Vedno več podjetij na trgu ponuja analize teh genetskih razlik, tako imenovanih genetskih polimorfizmov, v različne namene. V povezavi s športom so genetska testiranja namenjena ugotavljanju dovzetnosti športnika za poškodbe vezi in kosti ali za pretres možganov ter identifikaciji posameznikov, ki imajo morda neodkrite dedne srčne bolezni. Pojavljajo se tudi testi, na podlagi katerih naj bi se športniku svetovalo, katere vrste trening je zanj najprimernejši. Prav slednji pa so po mnenju večine znanstvenikov prenašljivi in jih odsvetujejo. Čeprav obstajajo znanstveni podatki, ki kažejo na povezave genetskih polimorfizmov in športne zmogljivosti, so napovedne vrednosti take analize zanemarljive. V prispevku je predstavljen pregled najnovejših znanstvenih spoznanj na tem področju ter spremljajočih etičnih zadržkov.

Ključne besede: genetsko testiranje, šport, športna zmogljivost, poškodbe, pretres možganov.



Genetic testing and sport

Abstract

Human genome is among individuals 99.9 % identical, there are, however, important differences in the remaining part. Several companies offer analysis of these small differences – genetic polymorphisms, for different purposes. For athletes, genetic testing is available to identify individuals with undiagnosed cardiac disorders or stronger susceptibility to bone and ligament injuries or concussion. There are also tests where polymorphisms relevant for physical performance are analyzed, based on which personalized training could presumably be advised. These test, in particular, raise concern among scientists. Even though, there is in fact scientific evidence supporting associations of genetic polymorphisms with sports performance, predictive values of such analysis are minimal. In the present article recent advances in the field are summarized together with the relevant ethical concerns.

Key words: genetic testing, sports, performance, injuries, concussion.

Uvod

Človeški genom obsega okrog 3,2 milijardi baznih parov; zaporedje je bilo določeno v obsežnem mednarodnem projektu. Čeprav je genom med posamezniki identičen v približno 99,9 odstotkih, to še vedno pomeni, da se med seboj razlikujemo po približno treh milijonih baznih parov (1000 Genomes Project Consortium idr., 2012). Najpogostejše razlike med posamezniki, razsejane po celotnem genomu – v povprečju vsakih 300 nukleotidov – so tako imenovani polimorfizmi posameznih nukleotidov ali SNP-ji (*single nucleotide polymorphisms*). To so variacije posameznega določenega nukleotida, ki se pojavijo pri občutnem deležu (najmanj enem odstotku, lahko pa tudi pri 50 odstotkih) posameznikov v populaciji. En sam polimorfizem, če se nahaja v kodirajočem delu genoma, lahko povzroči spremembo strukture ali stabilnosti proteina in s tem bolezen – tako npr. za razvoj srpaste anemije zadostuje sprememba enega nukleotida v genu za globin (Kan in Dozy, 1978). Na podlagi SNP lahko tudi napovemo odziv posameznika na zdravila, npr. od polimorfizmov v genu za $\beta(2)$ -adrenergični receptor je odvisen odziv pacientov z astmo na albuterol (Finkelstein idr., 2009). Polimorfizmi v promotorskih regijah in ojačevalnih zaporedjih vplivajo na količino proteinov, medtem ko se mnogi polimorfizmi nahajajo tudi na delih DNA, ki ne vplivajo neposredno na zgradbo ali količino proteina, ne moremo pa izključiti, da nimajo določenih regulatornih vlog. Poleg polimorfizmov posameznih nukleotidov obstaja še kup drugih možnih razlik, to so delecije, insercije, inverzije, ki lahko obsegajo nekaj nukleotidov, lahko pa tudi obsežne dele kromosomov. Za iskanje genetskih biomarkerjev se največkrat uporablja asociacijska analiza na celotnem genomu ali GWAS (*genome-wide association studies*) s statistično analizo tisočih genomov. Taka analiza je sicer draga, zamudna in občasno da lažno-pozitivne povezave, vendar pa vse povezave lahko odkrijemo brez predhodne hipoteze in selekcije kandidatnih genov (Korte in Farlow, 2013). Nasprotno pa pri drugem načinu pregledamo samo izbrane kandidatne gene na osnovi njihove funkcije; ta način je seveda hitrejši in enostavnejši, vedno pa omejen le ne zveže, o katerih že imamo nekaj informacij.

Mnoge izmed teh razlik pomembno prispevajo tudi k življenju in delovanju športnika. Splošno sprejeto dejstvo tako v znanstvenih kot športnih krogih je, da genetski

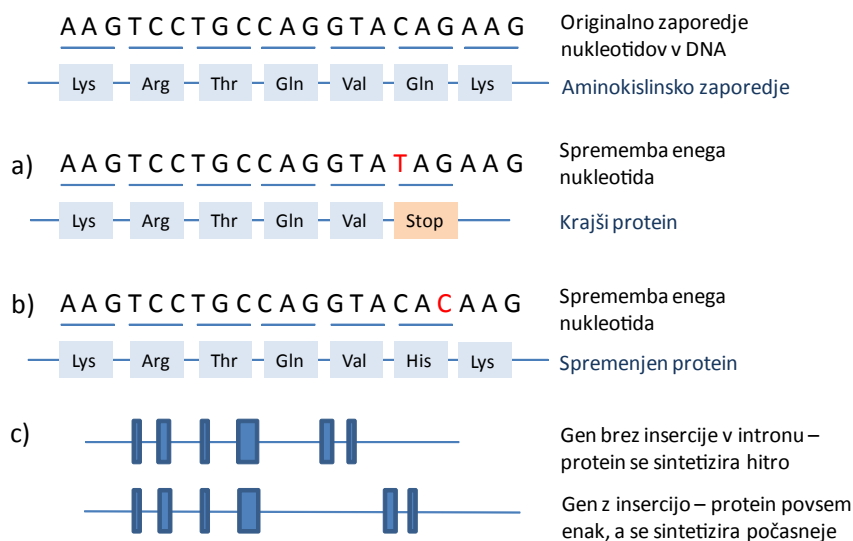
dejavniki nedvomno prispevajo k športnim dosežkom. Klasičen primer je na primer telesna višina pa tudi telesni tip, kjer so športniki z mezomorfnim telesnim tipom po navadi uspešnejši pri športih, kjer je pomembna moč, tisti z ektomorfnim telesnim tipom pa pri vzdržljivostnih športih (Carter, 1970). Poleg teh je bilo do sedaj odkritih vsaj 200 genetskih variant v povezavi s fizično zmogljivostjo, pri športu pa so izredno pomembne še druge razlike, ki so tudi odvisne od genetskega ozadja, npr. nagnjenost k srčno-žilnim boleznim, sposobnost regeneracije po poškodbi ligamenta ali kosti ter po pretresu možganov (Guth in Roth, 2013). Dandanes na trgu obstaja mnogo podjetij, ki ponujajo analizo posameznikovega genoma, na podlagi rezultatov pa ocenijo, kakšna vadba ali kakšne vrste šport bi bil za posameznika primernejši. Angleška profesionalna nogometna liga (*Premier League*) je svoje člane že testirala za polimorfizme povezane z zmogljivostjo, v Uzbekistanu so celo napovedali program za identifikacijo olimpijskih talentov na podlagi genetskih testov (Goodlin idr., 2015). Podobno zanimanje so izrazili v Angliji. V Avstralski nacionalni ligi za ragbi so svoje člane testirali za načrtovanje treninga po meri, nekateri boksarski klubi pa za gene povezane s pretresom možganov. Čeprav za mnoge korelacije obstaja znanstvena literatura, je v nekatere mogoče tudi podvomiti, saj so si podatki iz literature nasprotujoči ali pa so raziskave narejene na premajhnih vzorcih,

da bi bila možna ekstrapolacija na celotno populacijo.

Genetsko testiranje in športni dosežki

Genetske analize so namenjene določiti relativnega vpliva dednih značilnosti in okoljskih vplivov na športni dosežek, uporabili pa bi jih lahko za iskanje talentov ali načrtovanje individualiziranega treninga. Poznanih je kar nekaj genov, povezanih s športno zmogljivostjo; razlike v teh zaporedjih pa razložijo le približno 2-odstotni delež dejanskih razlik med posamezniki. To je izredno malo, glede na to, da raziskave družin ali dvojčkov kažejo, da kar okrog polovico razlik lahko razložimo z genetskimi variacijami (Guth in Roth, 2013; Moran in Pitsiladis, 2016). Povezava med genetskim ozadjem in zmogljivostjo torej še zdaleč ni razjasnjena, kar bo verjetno potrebno pripisati kumulativnim učinkom redkih genetskih variacij ali pa epigenetskim vplivom.

Dva ključna gena, za katera je vpliv na športno zmogljivost dokazan, sta gena ACE in ACTN3 (Tucker idr., 2013). Prvi kodira encim ACE, ki aktivira hormon angiotenzin I v aktiven angiotenzin II; ta je vazokonstriktor, povzroči povišanje krvnega tlaka ter zadrževanje soli in vode v telesu. ACE tudi cepi in s tem deaktivira delovanje vazodilatatorja bradikininina. Tako je ta protein pomem-



Slika 1. Primeri možnih genskih polimorfizmov. a) Spremeni se en sam nukleotid, kodon za pravilno aminokislino se spremeni v stop-kodon, sinteza proteina se zaključi prehitro (tako se zgodi pri genu ACTN3 X). b) Spremeni se nukleotid, kodirana je napačna aminokislina. c) Del DNA, ki kodira protein, ostane nespremenjen, spremenijo pa se vmesne regije (introni), zato se hitrost sinteze proteina spremeni (primer pri genu ACE).

ben pri kardiorespiratorni učinkovitosti. Za gen ACE obstajata dva alela – ACE I in ACE D (možni genotipi so torej II, ID ali DD). Za alel I (*insertion*) je značilna insercija 287 baznih parov v intronu gena, posledično pa zmanjšana količina proteina v serumu in tkivih v primerjavi z alelom D (*deletion*), ki take insercije nima. V študiji na angleških vrhunskih tekačih, so ugotovili, da se alel I pogosteje pojavlja pri tekačih na dolge proge, manj pri tekačih na srednje dolge proge in najmanj pri šprinterjih. Povezavo II genotipa so ugotovili tudi pri drugih vzdržljivostnih športih, npr. pri veslačih, triatloncih in plavalcih na dolge proge (Ma idr., 2013). Zanimivo se ta alel pogosteje pojavi tudi pri alpinistih, ki so se brez pomožnega kisika povzpeli nad 7000 metrov, kar kaže na to, da uspejo bolje izkoristiti kisik. Velja poudariti, da vse te korelacije veljajo le pri belcih, medtem ko na nekaterih drugih etičnih skupinah niso odkrili nikakršnih povezav, pri nekaterih pa celo nasprotno (Puthuchearly idr., 2011).

Drugi ključen gen je ACTN3, ta kodira strukturni protein α -aktinin-3, ki se nahaja v mišičnih vlaknih tipa II v Z-liniji sarkomere. Polimorfizem v tem genu spremeni kodon na mestu 577 iz kodona za arginin (R) v stop kodon (X). Prisotnost alela R je ugodna za športnike, ki so zelo odvisni od mišičnih vlaken tipa II, torej pri športih, kjer je bistvena moč. Genotip XX pa sicer povzroči manjšo mišično moč, je pa taka oblika (verjetno zaradi boljšega razvoja mišičnih vlaken tipa I) ugodna pri vzdržljivostnih športih, kot so tek na dolge proge, kolesarjenje, plavanje, tek na smučeh. Pogostnost genotipa XX je dosti večja pri vrhunskih vzdržljivostnih športnikih; pri njih ga najdemo kar 4-krat pogosteje kot pri vzdržljivostnih športnikih nižjega kova (Eynon idr., 2012), medtem ko pri vrhunskih šprinterjih tega genotipa praktično ne srečamo (Niemi in Majamaa, 2005). Četudi je povezava teh dveh genov s športno zmogljivostjo potrjena v mnogih študijah, niti ta dva nimata napovedne vrednosti. Obstajajo tudi študije, kjer korelacije ACTN genotipa z uvrstitvijo na teku na dolge proge (Tsianos idr., 2010), triatlonu (Saunders idr., 2007) ali pri profesionalnih kolesarjih (Lucia idr., 2006) niso zaznali.

Poleg teh dveh genov so identificirane še nekatere mnogo redkejšje genetske razlike, npr. polimorfizem v genu za receptor za eritropoetin, ki je hipersenzitiven na vezavo EPO, posledično pa je nastaja večje število rdečih krvničk (Siegel in Petrides, 2008), s čimer se izboljša dotok kisika v tkiva. Tako

mutacijo so odkrili pri Eeru Mäntyrantu, dobitniku 7 olimpijskih medalj in 5 medalj s svetovnih prvenstev v teku na smučeh. Obstaja še mnogo drugih, ki skupno prispevajo k ugodnejši genetski predispoziciji za določene športne aktivnosti. Z GWAS je Bouchard identificiral 39 polimorfizmov (iz nabora skoraj 325000), s katerimi je lahko razložil kar 49 % odziva v VO_{2max} na aerobni trening. Posameznike je na podlagi teh polimorfizmov lahko razdelil v dve skupini. Tisti, ki so imeli 19 od 21 »ugodnih polimorfizmov«, so po dvajset tedenskem načrtovanem treningu kar trikrat bolj napredovali v VO_{2max} kot tisti z manj kot 9 ugodnimi polimorfizmi (Bouchard, 2012). Raziskave na manjšem vzorcu kaže celo, da so bili športniki z genotipom, ugodnejšim za vzdržljivost, izračunanim na podlagi razlik v 14 genih, uspešnejši pri prehodu s treninga teka na srednje dolge proge na tek na dolge proge (Ben-Zaken idr., 2013). Mnogi geni pa do danes ostajajo neraziskani.

Težava genetskih testiranj je med drugim ta, da se kot kontrolno skupino nasproti vrhunskih športnikov določi skupino posameznikov, ki ni uspešna v športu, pri čemer ne moremo trditi, da v športu niso uspešni zaradi neugodne genetske predispozicije, ali pa se preprosto niso odločili za tako pot. Čeprav so nekateri znanstveniki še pred nekaj leti napovedovali odkritje ultimativnega »športnega gena« (Trent in Yu, 2009), danes velja enotno mnenje, da se to ne bo zgodilo (Mattsson idr., 2016). Ker je za športni dosežek vedno potrebna kompleksna kombinacija genetskega ozadja, treninga, osebnostnih lastnosti in motivacije, je napoved nemogoče in nedopustno degradirati na en sam genetski polimorfizem. Kljub temu nekatera podjetja na podlagi analiz genov ACE in ACTN3 interpretirajo posameznikov genom kot »ugoden za vzdržljivostne športe«, »ugoden za športe, kjer je potrebna moč« ali »enakovredno ugoden za oboje« (Webborn idr., 2015).

■ Genetske predispozicije za poškodbe vezi, kit in kosti

Športne poškodbe so pogoste tako med profesionalnimi kot rekreativnimi športniki in predstavljajo kar med 5 in 15 odstotkov poškodb vsega prebivalstva (Phillips, 2000). V ZDA se na primer na leto zgodi kar 32 milijonov poškodb mišično-skeletnega sistema, od katerih kar 45 odstotkov prizadene

kite ali vezi. Neredko pa je prav poškodba med glavnimi vzroki za opustitev športne poti, zato je raziskovanje genetskih značilnosti, ki bi lahko vplivale pojavnost poškodb ali na potek rehabilitacije, v porastu (Goodlin idr., 2015), saj bi športniki, trenerji in fizioterapevti lahko s pridom uporabili te podatke pri personaliziranem načrtovanju treninga ali rehabilitacije.

Za COL1A1 gen, ki kodira alfa verigo kolagena tipa I, ključno sestavino vezi in kit, je značilen polimorfizem pred začetkom gena in vpliva na njegovo izražanje. Večina populacije ima na tem polimorfemnem mestu nukleotid G, okrog 20 odstotkov pa T; pri slednjih je izražanje povišano, s tem pa tudi natezna trdnost njihovih vezi in kit (Khoschnau idr., 2008), zato so pri njih tovrstne poškodbe redkejšje. S poškodbami kit, še posebej s tendinopatijo Ahilove kite, je povezan tudi polimorfizem v genu za matrično metalo-proteinazo 3, proteolizni encim, ki razgrajuje zunajcelične proteine, npr. kolagen (Gibbon idr., 2017). V obsežni meta-analizi (Estrada idr., 2012) so identificirali 56 polimorfizmov, povezanih z mineralno kostno gostoto, in 14, povezanih s tveganjem za zlom kosti. Z genetsko oceno izračunano na podlagi teh polimorfizmov so lahko določili preiskovance z večjim tveganjem za razvoj osteoporoze. Enaka ocena bi lahko bila uporabna tudi za napoved tveganja za zlome pri športnikih.

■ Pretres možganov

Pri športih, kot sta na primer boks in nogomet, so pogosti udarci v glavo. Ti so lahko tako močni, da se ob mehanskem stresu dolžina nevronov podaljša za več kot 15 odstotkov dolžine v mirovanju, pri čemer pride do pretresa možganov (McDevitt in Krynetskiy, 2017). Sprožijo se različni biokemijski odzivi, v začetku depolarizacija membrane, za tem pa deregulirano sproščanje neurotransmiterjev, na primer glutamata (Barkhoudarian idr., 2016). Mnogi polimorfizmi v različnih genih, ki kodirajo proteine udeležene v plastičnosti in popravljanje nevronov, sproščanje in transport Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , vnetni odziv in odziv na hipoksijo, vplivajo na to, kako se bo organizem spopadel s takim travmatičnim dogodkom. Pri tem so med posamezniki pomembne razlike v resnosti simptomov, hitrosti rehabilitacije športnika po poškodbi (McDevitt idr., 2015; McDevitt in Krynetskiy, 2017) ter možnost za morebiten pojav trajnih posledic, kot je na primer prezgoden upad kognitivnih

sposobnosti pri staranju ali celo zgodnji nastop Alzheimerjeve bolezni (Mendez idr., 2015).

Apolipoprotein E je glikoprotein, ki skrbi za razporejanje holesterola v membrani pri rasti, razvejanju in regeneraciji nevrona (Maiti idr., 2015). Sprememba Cis112Arg v tem proteinu zmanjša stabilnost proteina, nosilci tega alela pa imajo povečano tveganje za slab izid po hujšem pretresu. Poleg tega pa je med njimi kar trikrat več primerov pretresa možganov, saj je za to dovolj šibkejši udarec kot pri ostali populaciji (Terrell idr., 2008). Več časa za okrevanje potrebujejo tudi nosilci daljše promotorske regije za gen GRIN2A, ki kodira podenoto ionotropnega N-metil-D-aspartatnega receptorja (McDevitt idr., 2015) ali spremenjene promotorske regije genov udeleženih v transport glutamata (VGLUT1, 2, 3 (Madura idr., 2016)). Hujše posledice (koma, zatekanje možganov) po milejšem pretresu so značilne za tiste z mutacijo v genu CACNA1A za napetostno odvisen Ca²⁺ kanalček. Genetska testiranja v povezavi z možganskimi travmami se predlagajo v dva namena. Prvič zato, da bi se tisti, ki so bolj dovzetni za pretres možganov izognili nevarnejšim športom. Po drugi strani pa tudi zato, da se pravilno načrtuje čas okrevanja in čas, ki naj preteče, preden se športnik vrne v igro. Zanimanje med športniki za take teste je precejšnje. V eni izmed raziskav, je kar 55 odstotkov vprašanih športnikov odgovorilo, da jih bi rezultati tovrstnih raziskav zanimali (Hercher idr., 2016), še večji je bil odstotek zainteresiranih med tistimi, ki so že preživeli pretres možganov.

■ Kardiovaskularne bolezni

Dedne srčne motnje so med športniki sicer redke, a imajo lahko izredno hude posledice, saj so v skrajnem primeru lahko celo vzrok za nenadno srčno smrt pri na videz zdravih mladih ljudeh (Tiziano idr., 2016). Povezava s športom je dvorezna, šport namreč okrepi srce, kar lahko začasno prikrije motnje, po drugi strani pa jih ekstremni naporji lahko še okrepijo ali izzovejo. Smrti med vadbo so redkejše v državah, kjer je predhoden EKG predpisan z zakonom (Corrado idr., 2006). Motnje, ki najpogosteje povzročijo nenadno srčno smrt so hipertrofna kardiomiopatija, aritmogena kardiomiopatija desnega prekata ter sindrom dole dobe QT, znaten delež pa ostane nepojasnen (Wijeyeratne in Behr,

2017). Genetska analiza je ena od možnih presimptomatskih diagnostičnih metod, vendar za zdaj zanesljivi testi še ne obstajajo. Znano je, da so pri hipertrofni kardiomiopatiji najpogostejši polimorfizmi v genih za miozin ter miozin-vezavni protein C, v manjši meri pa še v genu za troponin in tropomiozin (Tiziano idr., 2016). Pri sindromu dolge dobe QT ima velika večina pacientov spremembo v genu za enega od napetostno odvisni K⁺ kanalčkov, za aritmogeno kardiomiopatijo desnega prekata pa so značilne okvare proteinov, ki posredujejo mehanske celične stike (plakofilin, desmoplakin, desmoglein).

Postaviti diagnozo izključno na podlagi genetskih testov je težko, ker je možnih polimorfizmov veliko, oboleli pa so pogosto dvojni heterozigoti (imajo vsaj dve spremembi). Diagnostiko dodatno oteži dejstvo, da pri nekaterih enake genetske spremembe nimajo očitnih posledic, močan pa je tudi vpliv zunanjih dejavnikov na srčno funkcijo. Genetsko testiranje je torej primernejše kot podpora metoda in ne nadomestilo klasični diagnostiki. Predvsem je uporabna za tiste posameznike z mejnimi kliničnimi značilnostmi (Thomas in Battle, 2015).

■ Etični zadržki

Ker se genetsko testiranje pojavlja na trgu kot storitev, namenjena neposredno uporabniku, je pomembno razumeti še nekatere pomembne vidike take storitve. Preden se test ponudi na trgu, je potrebno zadostiti naslednjih zahtevam. Analitske metode morajo biti validirane, obstajati mora klinična validacija take analize, upoštevati pa je potrebno tudi etične in socialne posledice (Herlihy idr., 2010). Med znanstveniki velja prepričanje, da genetsko testiranje, ki je namenjeno iskanju talentov ali individualizaciji treninga, ni primerno. Zato obstaja več razlogov. Prvič, znanja na tem področje je za zdaj premalo. Obširne meta-analize so sicer pokazale, da res obstaja povezava ACE II genotipa z zmogljivostjo pri vzdržljivostnih športih ter povezava genotipa ACTN3 RR z zmogljivostjo pri športih, kjer sta potrebni moč in eksplozivnost. Kljub temu pa na podlagi razlik v omenjenih genih lahko razložimo le nekaj odstotkov dejanskih razlik med športniki. Tako velja, da je napovedna moč takih testov zanesljiva (Webborn idr., 2015). Nadalje, glede na splošno slabo razumevanje genetike in z njo povezanih analiz med laiki, bi vsa-

ko podjetje, ki nudi tako storitev, moralo seznaniti uporabnike z vsemi omejitvami testov ter nuditi genetsko svetovanje pred in po analizi. Uporabnik se mora zavedati tudi določenih možnih nevarnosti, kot je na primer vpliv rezultatov na samozavest, če rezultati ne bi ostali zaupni, pa tudi na športnikovo zaposljivost ali izključitev iz športnih klubov ter povečanje premij za zdravstveno zavarovanje (seveda odvisno tudi od pravnih ureditev v posamezni državi). Poleg tega je potrebno poudariti, da je genetska informacija dedna, zato se iz rezultatov posameznika, ki se je odločil za test, lahko sklepa tudi na lastnosti drugih družinskih članov. Posebna previdnost velja pri genetskem testiranju otrok in mladostnikov, saj mora biti v skladu z pravico do njihove odprte prihodnosti (Camporesi in McNamee, 2016).

Drugače velja za teste, ki so namenjeni varovanju zdravja ali preventivi. Primerni so tisti testi, na podlagi katerih lahko preiskovancu svetujemo konkretne ukrepe. V nekaterih primerih so genetski testi celo nujno potrebni, da lahko primerno načrtujemo potek zdravljenja. Vendar je v teh primerih korelacije genotipa z različnimi lastnostmi nujno najprej nedvoumno dokazati na velikih vzorcih ter v več ponovljivih študijah. Šele nato se tak test lahko uporabi. Še vedno pa naj ga odredi zdravnik ali strokovnjak, ki je preiskovanca sposoben seznaniti z vsemi prednostmi, omejitvami in možnimi posledicami.

■ Sklep

Genetska predispozicija posameznika pomembno vpliva na športni uspeh. Znane so mnoge razlike v genih, povezane tako s športno zmogljivostjo kot z dovzetnostjo za poškodbe. V prihodnosti bomo z uporabo novih tehnologij, kot je na primer sekveniranje nove generacije, pridobili še mnogo koristnih informacij. Zavedati pa se je potrebno, da so potrebni trdni znanstveni temelji, preden se storitev pojavi na trgu.

■ Literatura

1. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis, G. R., Auton, A., Brooks, L. D., DePristo, M. A., Durbin, R. M., ... McVean, G. A. (2012). An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*, 491(7422), 56–65. <https://doi.org/10.1038/nature11632>

2. Barkhoudarian, G., Hovda, D. A., in Giza, C. C. (2016). The Molecular Pathophysiology of Concussive Brain Injury - an Update. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 27(2), 373–393. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.01.003>
3. Ben-Zaken, S., Meckel, Y., Lidor, R., Nemet, D., in Eliakim, A. (2013). Genetic profiles and prediction of the success of young athletes' transition from middle- to long-distance runs: an exploratory study. *Pediatric Exercise Science*, 25(3), 435–447.
4. Bouchard, C. (2012). Genomic predictors of trainability. *Experimental Physiology*, 97(3), 347–352. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058735>
5. Camporesi, S., in McNamee, M. J. (2016). Ethics, genetic testing, and athletic talent: children's best interests, and the right to an open (athletic) future. *Physiological Genomics*, 48(3), 191–195. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00104.2015>
6. Carter, J. E. (1970). The somatotypes of athletes--a review. *Human Biology*, 42(4), 535–569.
7. Corrado, D., Basso, C., Pavei, A., Michieli, P., Schiavon, M., in Thiene, G. (2006). Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*, 296(13), 1593–1601. <https://doi.org/10.1001/jama.296.13.1593>
8. Estrada, K., Styrkarsdottir, U., Evangelou, E., Hsu, Y.-H., Duncan, E. L., Ntzani, E. E., ... Rivadeneira, F. (2012). Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nature Genetics*, 44(5), 491–501. <https://doi.org/10.1038/ng.2249>
9. Eynon, N., Ruiz, J. R., Femia, P., Pushkarev, V. P., Cieszczyk, P., Maciejewska-Karlowska, A., ... Lucia, A. (2012). The ACTN3 R577X polymorphism across three groups of elite male European athletes. *PLoS One*, 7(8), e43132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043132>
10. Finkelstein, Y., Bournissen, F. G., Hutson, J. R., in Shannon, M. (2009). Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta- agonists in children with asthma: a meta-analysis. *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, 46(9), 900–905. <https://doi.org/10.3109/02770900903199961>
11. Gibbon, A., Hobbs, H., van der Merwe, W., Raleigh, S. M., Cook, J., Handley, C. J., ... September, A. V. (2017). The MMP3 gene in musculoskeletal soft tissue injury risk profiling: A study in two independent sample groups. *Journal of Sports Sciences*, 35(7), 655–662. <https://doi.org/10.1080/02640414.2016.1183806>
12. Goodlin, G. T., Roos, T. R., Roos, A. K., in Kim, S. K. (2015). The dawning age of genetic testing for sports injuries. *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 25(1), 1–5. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000158>
13. Guth, L. M., in Roth, S. M. (2013). Genetic influence on athletic performance. *Current Opinion in Pediatrics*, 25(6), 653–658. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283659087>
14. Hercher, L. S., Caudle, M., Griffin, J., Herzog, M., Matviychuk, D., in Tidwell, J. (2016). Student-Athletes' Views on APOE Genotyping for Increased Risk of Poor Recovery after a Traumatic Brain Injury. *Journal of Genetic Counseling*, 25(6), 1267–1275. <https://doi.org/10.1007/s10897-016-9965-6>
15. Herlihy, A. S., Halliday, J., McLachlan, R. I., Cock, M., in Gillam, L. (2010). Assessing the risks and benefits of diagnosing genetic conditions with variable phenotypes through population screening: Klinefelter syndrome as an example. *Journal of Community Genetics*, 1(1), 41–46. <https://doi.org/10.1007/s12687-010-0006-0>
16. Kan, Y. W., in Dozy, A. M. (1978). Polymorphism of DNA sequence adjacent to human beta-globin structural gene: relationship to sickle mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75(11), 5631–5635.
17. Khoschnau, S., Melhus, H., Jacobson, A., Rahme, H., Bengtsson, H., Ribom, E., ... Michaëlsson, K. (2008). Type I collagen alpha 1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *The American Journal of Sports Medicine*, 36(12), 2432–2436. <https://doi.org/10.1177/0363546508320805>
18. Korte, A., in Farlow, A. (2013). The advantages and limitations of trait analysis with GWAS: a review. *Plant Methods*, 9, 29. <https://doi.org/10.1186/1746-4811-9-29>
19. Lucia, A., Gómez-Gallego, F., Santiago, C., Bandrés, F., Earnest, C., Rabadán, M., ... Foster, C. (2006). ACTN3 genotype in professional endurance cyclists. *International Journal of Sports Medicine*, 27(11), 880–884. <https://doi.org/10.1055/s-2006-923862>
20. Ma, F., Yang, Y., Li, X., Zhou, F., Gao, C., Li, M., in 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054685>
21. Madura, S. A., McDevitt, J. K., Tierney, R. T., Mansell, J. L., Hayes, D. J., Gaughan, J. P., in Krynetskiy, E. (2016). Genetic variation in SL-C17A7 promoter associated with response to sport-related concussions. *Brain Injury*, 30(7), 908–913. <https://doi.org/10.3109/02699052.2016.1146958>
22. Maiti, T. K., Konar, S., Bir, S., Kalakoti, P., Bolam, P., in Nanda, A. (2015). Role of apolipoprotein E polymorphism as a prognostic marker in traumatic brain injury and neurodegenerative disease: a critical review. *Neurosurgical Focus*, 39(5), E3. <https://doi.org/10.3171/2015.8.FOCUS15329>
23. Mattsson, C. M., Wheeler, M. T., Waggott, D., Caleshu, C., in Ashley, E. A. (2016). Sports genetics moving forward: lessons learned from medical research. *Physiological Genomics*, 48(3), 175–182. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00109.2015>
24. McDevitt, J., in Krynetskiy, E. (2017). Genetic findings in sport-related concussions: potential for individualized medicine? *Concussion*, CNC26. <https://doi.org/10.2217/cnc-2016-0020>
25. McDevitt, J., Tierney, R. T., Phillips, J., Gaughan, J. P., Torg, J. S., in Krynetskiy, E. (2015). Association between GRIN2A promoter polymorphism and recovery from concussion. *Brain Injury*, 29(13–14), 1674–1681. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1075252>
26. Mendez, M. F., Paholpak, P., Lin, A., Zhang, J. Y., in Teng, E. (2015). Prevalence of Traumatic Brain Injury in Early Versus Late-Onset Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 47(4), 985–993. <https://doi.org/10.3233/JAD-143207>
27. Moran, C. N., in Pitsiladis, Y. P. (2016). Tour de France Champions born or made: where do we take the genetics of performance? *Journal of Sports Sciences*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/02640414.2016.1215494>
28. Niemi, A.-K., in Majamaa, K. (2005). Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 13(8), 965–969. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201438>
29. Phillips, L. H. (2000). Sports injury incidence. *British Journal of Sports Medicine*, 34(2), 133–136. <https://doi.org/10.1136/bjism.34.2.133>
30. Puthuchery, Z., Skipworth, J. R. A., Rawal, J., Loosemore, M., Van Someren, K., in Montgomerly, H. E. (2011). Genetic influences in sport and physical performance. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 41(10), 845–859. <https://doi.org/10.2165/11593200-000000000-00000>
31. Saunders, C. J., September, A. V., Xenophonos, S. L., Cariolou, M. A., Anastassiades, L. C., Noakes, T. D., in Collins, M. (2007). No association of the ACTN3 gene R577X polymorphism with endurance performance in Ironman Triathlons. *Annals of Human Genetics*, 71(Pt 6), 777–781. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2006.00385.x>
32. Siegel, F. P., in Petrides, P. E. (2008). Congenital and Acquired Polycythemia. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105(4), 62–68. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0062>
33. Terrell, T. R., Bostick, R. M., Abramson, R., Xie, D., Barfield, W., Cantu, R., ... Ewing, T. (2008). APOE, APOE promoter, and Tau genotypes and risk for concussion in college athletes.

- Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 18(1), 10–17. <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e31815c1d4c>
34. Thomas, M. J., in Battle, R. W. (2015). Something Old, Something New: Using Family History and Genetic Testing to Diagnose and Manage Athletes with Inherited Cardiovascular Disease. *Clinics in Sports Medicine*, 34(3), 517–537. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2015.03.006>
35. Tiziano, F. D., Palmieri, V., Genuardi, M., in Zepilli, P. (2016). The Role of Genetic Testing in the Identification of Young Athletes with Inherited Primitive Cardiac Disorders at Risk of Exercise Sudden Death. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 3, 28. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00028>
36. Trent, R. J., in Yu, B. (2009). The future of genetic research in exercise science and sports medicine. *Medicine and Sport Science*, 54, 187–195. <https://doi.org/10.1159/000235705>
37. Tsianos, G. I., Evangelou, E., Boot, A., Zillikens, M. C., van Meurs, J. B. J., Uitterlinden, A. G., in Ioannidis, J. P. A. (2010). Associations of polymorphisms of eight muscle- or metabolism-related genes with performance in Mount Olympus marathon runners. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 108(3), 567–574. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00780.2009>
38. Tucker, R., Santos-Concejero, J., in Collins, M. (2013). The genetic basis for elite running performance. *British Journal of Sports Medicine*, 47(9), 545–549. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092408>
39. Webborn, N., Williams, A., McNamee, M., Bouchard, C., Pitsiladis, Y., Ahmetov, I., ... 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. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095343>
40. Wijeyeratne, Y. D., in Behr, E. R. (2017). Sudden death and cardiac arrest without phenotype: the utility of genetic testing. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 27(3), 207–213. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.08.010>

dr. Saša Kenig, univ. dipl. biokem.
 Fakulteta za vede o zdravju
 Univerza na Primorskem
 Polje 42
 6310 Izola
 Slovenija
 sasa.kenig@fvz.upr.si