

WFOFOR Rendimiento en el deporte

GENES RELACIONADOS CON EL RENDIMIENTO FÍSICO

*Jonathan Esteve Lanao
Universidad Europea de Madrid*

RESUMEN

El rendimiento humano es el producto de múltiples factores, siendo la herencia un aspecto muy importante. Una de las vías de estudio utiliza hermanos gemelos, atribuyendo las diferencias de fenotipos a factores ambientales. De forma similar aunque con muestras mayores se estudian semejanzas familiares en factores compartidos a nivel genético y ambiental. Con los avances en el estudio del genoma, lo que se intenta es descomponer la influencia que tiene un gen determinado en una función concreta, más que todos los genes involucrados en un rasgo. La mayoría de estudios sobre genes relacionados con el rendimiento deportivo han estudiado la presencia o ausencia de un fragmento de 287-bp en el gen de la enzima convertidora de la angiotensina I (ACE). Los estudios realizados con deportistas de un mismo deporte parecen indicar una relación entre el alelo I (presencia) de ese gen y el rendimiento en actividades de resistencia, al contrario que los otros trabajos con deportistas de múltiples disciplinas. Podría existir una relación entre los genotipos con el alelo D (ausencia) y las actividades de potencia.

Se debe seguir avanzando en el estudio de más genes relacionados con mayor relevancia con el rendimiento deportivo.

PALABRAS CLAVE: herencia, rendimiento, genotipo, alelos, polimorfismo.



INTRODUCCIÓN

El rendimiento humano es el producto de múltiples factores. Estos factores tienen mayor o menor relación con el legado genético que poseemos. La genética es la ciencia que estudia la transmisión y variación de las características de una generación a otra. Esto tiene que ver con el rango de posibles valores para un rasgo en la me-

dda que le influye la herencia. Esta herencia supone la transmisión de padres a hijos de estos rasgos por medio del material genético. Llamamos genotipo al gen (o conjunto de genes) que son responsables de un rasgo particular.

Pero a todo ser vivo le influye el ambiente en el que reside, algo que no hace referencia solamente al medio

ambiente, sino al contexto social, cultural, etc. que le va rodeando a lo largo de su vida. A todo lo que ha sido, por tanto, adquirido, se le engloba bajo el nombre de paratipo. El conjunto de genotipo y paratipo es lo que conocemos como fenotipo. Este fenotipo es pues aquello que en definitiva apreciamos de la persona.

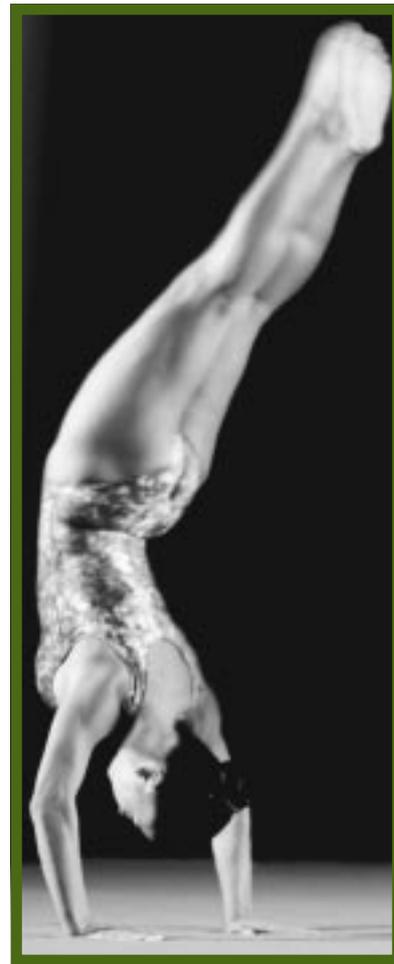
Cuando solamente uno o un par genes son responsables de un rasgo, el genotipo es muy probable que permanezca sin cambios a lo largo de la vida (por ejemplo, el rasgo de tipo sanguíneo o nuestro color del pelo). En este ejemplo, el fenotipo da una buena indicación de la composición genética del individuo. ¿Podemos pensar o buscar, por tanto, un único gen responsable del VO_2 max?. Evidentemente no. ¿Está libre, entonces, el VO_2 max de la modulación genética?. Por supuesto tampoco. Por tanto, en otros rasgos, el fenotipo, dada la influencias de su actividad y del ambiente, cambia constantemente. Esto nos puede hacer pensar que muchos genes estarán involucrados en la expresión de ese rasgo, algo que, en efecto, así se va constatando en los avances de la genética. Al conjunto de todos los genes de un organismo se le llama genoma.

La herencia representa pues el aspecto más importante y por ello, al mismo tiempo, el más limitante del rendimiento deportivo. Esto puede entenderse así al menos en las cualidades condicionales, aunque el rendimiento, como otros rasgos de nosotros, sea algo multifactorial. Siendo así, se entiende que el número de genes candidatos a tener que ver con la disparidad de fenotipos debe ser muy grande, cada cual con su pequeña pero valiosa contribución. Este planteamiento, en clave de supuesto, está a expensas de los avances en el estudio de la genética, algo que, pese a ello, se entiende que está todavía en su infancia.

BASES DE LA GENÉTICA HUMANA:

ADN, genes, alelos y cromosomas

Todo ser humano se origina en la fusión de dos células, óvulo y espermatozoide, que portan el material genético de su madre y padre. El material genético se constituye de ADN (ácido desoxiribonucleico), que toma el nombre de su azúcar (2-desoxiribosa), y consiste en una cadena de fosfatos y pentosas alternados. Estas pentosas son el azúcar, al que se le une una base nitrogenada de purinas y pirimidinas. En total 4 tipos de base: dos purinas (adenina y guanina), y dos pirimidinas (citosina y timina), que podemos simplificar con las respectivas iniciales (A, G, C y T). Este ADN, como ya se ha comentado, es el material genético de todos los organismos conocidos, así como de algunos virus. Otros virus, sin embargo, utilizan un ácido nucleico alternativo:



el ARN. En estos casos el ARN ejerce el mismo papel que el ADN, aunque su composición es algo distinta. La pentosa (azúcar) a la que debe su nombre el ARN es la ribosa. A nivel de la base nitrogenada, la diferencia está en una de las pirimidinas, ya que en el ARN, en vez de timina, encontramos uracilo, con lo que la base se conforma de A, G, C y U.

El ADN consiste en una hélice de dos cadenas polinucleótidas, con la composición antes comentada. Al estar unidas solamente por enlaces de hidrógeno, pueden separarse sin romper sus enlaces covalentes. Sólo una parte de la doble hélice de ADN pierde la estructura doble por un momento, al desenrollarse. Cada cadena actúa como una plantilla para la síntesis de una cadena hija. El ADN perpetúa así su secuencia. Este proceso se conoce como replicación del ADN. Esta región de la doble hélice de ADN donde se separan las dos cadenas se llama bifurcación de la replicación ("replication fork")

El mecanismo de replicación, sin embargo, es semiconservador, dado que la densidad de las cadenas hijas no es la misma que la de las cadenas iniciales. Por ello, tras dos generaciones, las dos cadenas de cada pareja híbrida se han separado, cada una ganando una cadena compañera, con lo que la mitad de la pareja de ADN

permanece híbrida mientras que la otra mitad es de baja densidad. Este hallazgo fue confirmado experimentalmente en 1958 por Meselson-Stahl estudiando tres generaciones de la bacteria *E. coli*.

Los genes son porciones diminutas de ADN, contenidos en estructuras alargadas en forma de fibras llamadas cromosomas. Cada gen tiene una función determinada y ocupa un lugar (lo que se llama un "locus") en cada cromosoma. Los genes del cromosoma se presentan por parejas, uno de herencia paterna y otro materna. El concepto de alelo es que cada gen se llama "alelo" respecto a su pareja. Si los alelos son iguales, ese individuo es homocigótico para ese carácter. Si los alelos llevan diferente información, ese individuo se considera heterocigótico para ese carácter. Aunque en un individuo aparezcan dos tipos diferentes de alelo como mucho, en toda la población pueden haber más variantes de éstos, así como combinaciones entre sí. La localización de los genes en el mapa genético depende del locus, al margen de los alelos de un gen. Cuando se comparan genomas de diversos individuos, se comparan las diversas variantes de alelos, que se ha visto que son múltiples. Cuando un alelo se ha visto en más de un 1% de la población, recibe el nombre de polimórfico. La coexistencia o posibilidad de encontrar múltiples alelos en un locus cromosómico del genoma es lo que se conoce como polimorfismo genético.

Este material genético (cromosomas en los que se sitúan ordenadamente las partículas de ADN con función específica que llamamos genes) está presente en el núcleo de todas las células humanas. A excepción de las células reproductoras (óvulo y espermatozoides) y alguna otra excepción como los glóbulos rojos, cada célula contiene dos copias del material genético de esa persona.

Pero aunque la información del núcleo de la célula cigoto inicial provenga por igual de padre y madre, es importante tener en cuenta que durante o justo después de la formación del cigoto, los fenotipos paternos pueden sesgarse. Puede que uno de los genotipos predomine sobre el otro. Llevado al extremo, puede darse una herencia uniparental. Esto, que puede ocurrir de diversas formas, viene motivado por algo que para el deporte de resistencia es especialmente importante: en mitocondrias y cloroplastos existen genomas de ADN que se heredan independientemente de los genes nucleares. Se les abrevia con las siglas mtDNA y ctDNA. Es una molécula de ADN de forma circular que ha sido aislada en estos orgánulos y que está sujeta a su propia regulación y expresión. Este genoma codifica sólo unas

pocas proteínas con el motivo de perpetuarse a sí mismo. Estas proteínas se codifican en el núcleo, se expresan por el aparato de proteínas sintéticas del citoplasma, y se importan al orgánulo.

Habitualmente esta predominancia o exclusividad se da por parte del genotipo de la madre, conociéndose como herencia materna. Si esto suele ocurrir así, podemos pensar que especialmente hay que buscar a los futuros talentos entre los hijos de madres que mostraron un alto rendimiento deportivo.

Cuando decimos que un gen "se expresa" en un organismo lo que sucede es que ese ADN acaba dando lugar a la formación de una proteína. La información genética produce así una proteína que tendrá una función determinada. Por ejemplo, esa proteína puede ser un tipo concreto de miosina, la cual determina las propiedades estructurales y metabólicas de una fibra muscular. Un tipo de miosina se dice que es una "isoforma" de miosina.

Para indicar la formación de esta isoforma, se copia la información del gen que tiene esa función a una molécula de ARN. Este fenómeno se conoce como transcripción. Lo que se genera es una única cadena de ARN idéntica a una de las cadenas de ADN nuclear. Existen tres tipos principales de ARN generados por transcripción: ARN mensajero (mRNA), ARN transferido (tRNA) y ARN ribosómico (rRNA).

El ARN mensajero lleva la información fuera del núcleo a los ribosomas, con ayuda del ARN transferido que actúa como un adaptador entre el ARN mensajero y el aminoácido objetivo. En el ribosoma se conformará la proteína especificada. A este fenómeno se le llama traducción. Así, con todo este proceso para la producción de una proteína, es como anteriormente hemos indicado que un gen se "expresa".

VÍAS DE ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA GENÉTICA EN LA RESISTENCIA

Las aproximaciones a la determinación genética del rendimiento vienen haciéndose de distintas formas. Antes de que se produjeran los avances científicos que permitieran componer el genoma humano, había que centrarse en el estudio de los fenotipos y su paratipo, para tener visos de aquello que estaba determinado genéticamente.

Los gemelos monocigóticos son aquellos que son fruto de un mismo cigoto. La división celular de ese único huevo dará lugar a dos copias idénticas, como sus divisiones sucesivas. Son dos seres genéticamente idénticos. En cambio, los gemelos que provienen de cigotos distintos

no tiene más parecido entre sí que dos hermanos nacidos en momentos distintos. Asumiendo esta igualdad entre gemelos monocigóticos, sus diferencias deben ser atribuidas a factores fundamentalmente ambientales. Esto se ha utilizado, sobre todo hace años, como vía experimental para discernir la heredabilidad en diversas cualidades, entendiéndose que cualquier diferencia entre gemelos mono y dicigóticos debe ser una expresión de fuerza del genotipo. Si existen más diferencias en un aspecto entre dicigóticos que entre monocigóticos es que hay un factor heredado de peso. Si una cualidad no se mejora mucho entre cada uno de los gemelos monocigóticos que entrenan respecto a sus hermanos idénticos que no entrenan es que no es muy entrenable.



Estas ideas promovieron y promueven investigaciones con distintos diseños sobre la herencia, basadas en los fenotipos. De este modo, son clásicos los experimentos de Klissouras (1971), Klissouras et al (1973) o Komi y Kalsson (1979), concediendo una tasa de herencia del 99% al tipo de fibras (en el caso de los últimos investigadores), y de más del 80% al VO_2 max. Estudios similares posteriores sobre semejanzas familiares, como en el de Sundet et al. (1994) presentan valores de hasta más del 60% en el VO_2 max. En este estudio se usaron 436 pares de gemelos monocigóticos y 622 dicigóticos. Otro estudio, comandado por Fagard et al. en 1991, con muestras menores, pero en el que se ajustó la valoración directa del VO_2 max al peso corporal y peso graso, se indicó una heredabilidad del 66% de este VO_2 max.

Numerosos estudios se vienen haciendo por Claude Bouchard y sus colaboradores con una gran muestra estable de miembros de cientos de familias (la Heritage family study). Estos autores han estimado la heredabilidad del VO_2 max cerca del 60% (Bouchard et al., 1998), del 50% en el VO_2 en el umbral ventilatorio por metodología de la V-slope y de casi un 40% de este umbral ventilatorio expresado como % de VO_2 max (Gaskill et al., 2001). También han valorado la influencia genética sobre la entrenabilidad del VO_2 max, situándola en el 47%, con una heredabilidad materna del 28% (Bouchard et al., 1999), que sería del 36% para el VO_2 max previo (Bouchard et al., 1998). Estos índices de herencia materna hacen reflexionar nuevamente sobre el papel del ADN mitocondrial.

El mismo grupo de investigadores ha estudiado también el gasto cardíaco y el volumen sistólico (Wilmore et al., 2001a), la frecuencia cardíaca y la presión arterial (Wilmore et al., 2001b), con resultados similares en el primer caso, y diversos en el segundo en función de la edad, sexo y raza tras 20 semanas de un programa de ejercicio en la misma muestra en los dos estudios.

Este modelo de estudios, aunque a veces elegantes, lo que presentan son semejanzas familiares, es decir, factores compartidos a nivel genético y ambiental por una muestra.

Con los avances en el estudio del genoma, lo que se intenta es descomponer esa variación en la influencia que tiene un gen determinado en una función concreta, más que en todos los genes involucrados en un rasgo. Para delimitar la localización de un gen en toda la cadena de ADN, se lleva a cabo toda una metodología de escisiones con los llamados enzimas de restricción. Aunque se delimiten correctamente los genes o alelos, hay que valorar cual es la función de cada uno de ellos.

En este tipo de metodologías, no se ha descrito de forma concluyente un factor genético específico que inflencie el rendimiento en actividades de resistencia. De los genes estudiados, destacan asociaciones entre la resistencia e isoenzimas de creatín-kinasa (la última de Echegaray y Rivera, 2001), variaciones de la secuencia de ADN mitocondrial (Dionee et al., 1991; Rivera et al., 1997), y el gen de la enzima $Na^+ - K^+ - ATPasa \alpha 2$ (Rankinen et al., 2000a). Pero al que más atención se ha prestado es al gen responsable de la enzima convertidora de la angiotensina I (ACE) (véase Rankinen et al., 2001, y lo que promete ser la elaboración del mapa genético de la condición física humana a partir de la revisión de todos los hallazgos al respecto año tras año).

Cuando desciende la presión arterial, el riñón produce renina en el torrente sanguíneo. La renina es una enzima, que actúa sobre una proteína plasmática para liberar angiotensina I. Esta angiotensina I es un vasoconstrictor débil, y en sí no puede incrementar mucho la presión arterial, pero mediante una enzima de conversión, presente en los endotelios pulmonares, da lugar a angiotensina II. Esta angiotensina II permite elevar la tensión arterial, por un lado por ser un potente

vasoconstrictor y, por otro, por la capacidad para reterner sal y agua en el riñón. Esa enzima convertidora de la angiotensina I (ACE), además, inhibe la bradikina, un vasodilatador.

Está identificado que el cromosoma 17 humano contiene el gen de la ACE, existiendo múltiples alelos del mismo (es decir, un gran polimorfismo). La mayoría de estudios realizados valoran la presencia o ausencia de un fragmento de 287-bp en este gen. De este modo clasifican a los genotipos como homocigóticos para los que tienen ese fragmento (II, respondiendo a las siglas de "insertion", que serían por tanto lo que algunos llaman alelos largos), o los que no lo tienen (DD, respondiendo a las siglas de "deletion"), y por otra parte el genotipo heterocigótico ID.

Este polimorfismo se ha relacionado con el metabolismo de la bradikina, de modo que el alelo D incrementaría la degradación de bradikina, con mayor actividad plasmática de ésta y su metabolito BK1-5 (Murphey *et al.*, 2000). Ésta se ha indicado como inhibidora del crecimiento de endotelios y corazón. (Linz y Scholkens 1992).

Se ha indicado que los alelos ACE, por su papel clave en el sistema renina-angiotensina, serían candidatos a relacionarse con el control de esta enzima en plasma y con la hipertensión (Tiret *et al.*, 1992). El incremento de la presencia de la enzima ACE en plasma se viene utilizando en el diagnóstico de la sarcoidosis (Lieberman 1975). Ésta es una enfermedad multisistémica crónica de causa desconocida, que se caracteriza por una acumulación de linfocitos T y fagocitos mononucleares en los órganos afectados, siendo el más frecuentemente dañado el pulmón. Aunque en condiciones normales los niveles de ACE en plasma permanezcan estables, existe gran variabilidad individual (Alhenc-Gelas *et al.*, 1990). Se ha indicado que la determinación del genotipo de esta enzima sería útil para la discriminación de una presencia excesiva de la misma en plasma, siendo los de genotipo DD los que mayor presencia en plasma tienen y, por tanto, los más susceptibles a esa enfermedad (Rigat *et al.*, 1990).

Respecto a la hipertensión, se sabe que la inhibición de la ACE retrocede la hipertrofia vascular en modelos de hipertensión animales y que, en humanos, mejora, por ejemplo, la facilidad al estiramiento de las arterias (Rosendorff, 1996). Sin embargo, y con posterioridad a los estudios sobre los niveles en plasma, se ha visto que pese a esta asociación, los polimorfismos del gen ACE no ejercen influencia sobre la presión arterial en sujetos normotensos (Lachurié *et al.*, 1995). Una revisión posteri-

rior tampoco ha visto relación entre el alelo D y la hipertensión o su predisposición familiar (Staessen *et al.*, 1997).

Danser y colaboradores (1995) valoraron que los sujetos de genotipo DD (con mayor presencia en plasma de ACE, confirmando estudios previos), también tenían una elevada actividad cardíaca de esa enzima.

Con anteriori-



dad ya se había señalado a ese alelo D como potente factor de riesgo para el infarto de miocardio (Cambien *et al.*, 1992), algo reforzado en un meta-análisis posterior con 14 estudios más (Samani *et al.*, 1996).

Sin embargo, puede que otros polimorfismos (identificados más tarde) tengan mayor relación con la enfermedad que los alelos I/D (Foy *et al.*, 1997), sugiriéndose incluso que alguno de ellos podría tener más bien un efecto protector (el genotipo TT del polimorfismo A-240T).

El grupo de investigación de Liu y colaboradores (1998) descubrió, en un estudio in vitro con ratas, que la angiotensina II puede producir hipertrofia de los miocitos ventriculares, algo que se produce antes y en mayor medida en los miocitos de corazones que sufrieron un infarto. El incremento de masa en el ventrículo izquierdo se asocia a mayor mortalidad cardiovascular (Levy *et al.*, 1990). El entrenamiento intenso de fuerza y resistencia ha valorado que el crecimiento del ventrículo izquierdo se asociaba claramente al genotipo I/D, de modo que la hipertrofia ventricular se producía significativamente solo en los de genotipo DD (Montgomery *et al.*, 1997). El grupo de Álvarez y colaboradores (1998) ha identificado una mayor contribución al riesgo coronario en los genotipos DD del gen ACE si además son del genotipo CC del gen del receptor de la angiotensina I.

A la vista de los estudios sobre la función cardiovascular, empezó a intuirse que el predominio de un alelo u otro en deportistas de resistencia debería tener relación con el rendimiento.

Así, Montgomery *et al.* (1998) vieron que el genotipo predominante de 33 montañistas de alto nivel, respecto a un grupo control de 1906 hombres, era el homocigótico para el alelo presente (insertado) en este gen (insertion allele) (II), mientras que en el grupo control ese genotipo era el menos frecuente.

Otro estudio mostró esa tendencia en 64 remeros de la selección pre-olímpica australiana (Gayagay *et al.* 1998). De estos sujetos, 41 formaron parte finalmente de la selección olímpica, selección que además conquistó el mayor número de medallas en ese deporte en los juegos de Atlanta '96. Tanto el alelo I como el genotipo II se mostraron significativamente más frecuentes que en un colectivo control de donantes de sangre, lo más semejante posible en edad y ratio de sexo.

Otro grupo de investigación comandado por Montgomery (Montgomery *et al.*, 1999), quiso observar la entrenabilidad de la resistencia en 123 reclutas según su genotipo para este gen. Se valoraba el tiempo resistido haciendo flexiones de codo con una barra de 15 kgs. Se caracterizó su genotipo para este gen, y se vio que los de genotipo DD no habían mejorado significativamente, y que los de genotipo II mejoraban once veces más que los de genotipo DD. Este test de valoración de la resistencia (flexiones de codo) ha sido criticado posteriormente respecto al diseño del estudio.

Esta frecuencia del alelo I se valoró nuevamente por Myerson *et al.* en 1999, en este caso en una gran muestra de 1086 deportistas seleccionados en Gran Bretaña como potenciales atletas olímpicos, respecto a 1906 sujetos control. Estos autores observaron una tendencia a ese alelo en los corredores conforme su distancia de competición se incrementaba. Aunque en ese estudio no se mostraran diferencias entre los sujetos control y los deportistas que no eran corredores de fondo, sí se ha valorado esa tendencia en jugadores de balonmano (Álvarez *et al.*, 2000). Este grupo de investigación caracterizó el genotipo de 60 deportistas de élite (25 ciclistas, 20 corredores de fondo y 15 jugadores de balonmano) y 400 sujetos control. Todos los ciclistas habían participado en varias vueltas de tres semanas (Tour, Giro o Vuelta), los fondistas eran algunos de los mejores corredores de cross y maratón españoles, y los jugadores de balonmano conformaron la selección española (3ª y 4ª en los respectivos mundiales de 1997 y 1999). Demostraron nuevamente una tendencia significativa al alelo ACE-I en

los deportistas de elite, y de los genotipos II o ID. También se ratificó la mayor presencia en plasma del ACE en sujetos control con genotipo DD que ID, e ID que II.

Por tanto, además de montañistas, corredores, remeros y ciclistas, también en deportistas de balonmano, un deporte de reiterados esfuerzos explosivos, se han observado estas tendencias.

En este sentido, Woods y colaboradores, en la discusión de su trabajo del 2001, indican por primera vez que podría existir una relación entre este gen y las actividades de potencia, pero en este caso, al contrario, en su genotipo DD. Su estudio se realizó con 56 nadadores participantes en campeonatos de Europa y la Commonwealth respecto a 47 nadadores no-elite, mostrando un exceso significativo del alelo D en los nadadores de alto nivel. Podría ser que existiera una relación entre los genotipos con alelo D y las actividades de potencia, mientras que los genotipos II o ID parecen mejor predisuestos para actividades de resistencia, si bien no estén claros los beneficios concretos que les comporta a cada uno.

Por otra parte, y en contra de esas relaciones, se ha visto que, por ejemplo, los atletas con un mayor VO_2 max no tenían un genotipo II, ni mayor presencia de alelo I. (Rankinen *et al.*, 2000b). La muestra de este estudio la conformaron 192 deportistas de diversos deportes de resistencia bajo el criterio de tener al menos 75 ml/kg/min de VO_2 max. Los mismos autores, con la muestra de sedentarios de la Heritage Family Study, tampoco encontraron relación con ese alelo a intensidades submáximas (80 y 60% de VO_2 max). Sendos estudios de Karjalainen *et al.* en 1999, y Taylor *et al.* en 1999, tampoco encontraron asociaciones pese a valorar atletas de alto nivel de las selecciones finlandesa y australiana respectivamente.

CONCLUSIONES

El gen más estudiado hasta el momento es el gen ACE, a la espera de identificar las funciones de otros genes más relacionados con el rendimiento físico. Diversos estudios tanto de catalogación de genotipos en grupos de deportistas como en niveles de rendimiento parecen indicar una relación entre el alelo I (presencia) del gen ACE y el rendimiento en actividades de resistencia, al contrario que otros estudios. Hay que tener en cuenta que el denominador común de todos los estudios que no encuentran esa relación es la heterogeneidad de fenotipos, puesto que en todos eran deportistas de múltiples disciplinas. Esta diferencia respecto a los estudios que sí han indicado la relación de ese gen con el rendimiento de resistencia (deportistas homogéneos de un

mismo deporte) puede que haya sido determinante para no obtener similares resultados. Por otra parte podría existir una relación entre los genotipos con el alelo D (ausencia) y las actividades de potencia.

Se debe seguir avanzando en el estudio de más genes relacionados con mayor relevancia con el rendimiento deportivo.



BIBLIOGRAFÍA

Alhenc-Gelas F, Richard J, Courbon D, Warnet JM, Corvol P. Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme levels in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters. *J Lab Clin Med* 117: 33-39, 1991.

Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Álvarez V, Coto E. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Card Research* 40: 375-379, 1998.

Alvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, Cortina A, Fernández-García B, Rodríguez C, Braga S, Alvarez V, Coto E. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol* 82:117-120, 2000.

Bouchard C, Lesage R, Lortie G *et al.* Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Med Sci Sports Ex* 18: 639-642, 1986.

Bouchard C, Dae EW, Rice T. Familiar resemblance for $VO_{2\max}$ in the sedentary state: the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 87:1003-1008, 1999.

Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, Pérusse L, Leon AS, Rao DC. Familial aggregation of $VO_{2\max}$ response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study *Med Sci Sports Exerc* 30: 252-258, 1998.

Cambien F *et al.* Deletion polymorphisms in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359: 641-644, 1992.

Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA *et al.* Angiotensin converting enzyme in the human heart: effect on the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 92: 1387-1388, 1995.

Dionee FT, Turcotte L, Thibault MC, Boulay MR, Skinner JS, Bouchard C. Mitochondrial DNA sequence polymorphism, $VO_{2\max}$, and response to endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 23: 177-185, 1991.

Dudley GA, Abraham WM, Terjung RL. Influence of exercise duration and intensity on biochemical adaptations in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 53: 844-850, 1982.

Echegaray M, Rivera MA. Role of creatine kinase isoenzymes on muscular and cardiorespiratory endurance genetic and molecular evidence. *Sports Med* 31:919-934, 2001.

Fagard R, Bielen E, Amery A. Heritability of aerobic power and anaerobic energy generation during exercise. *J Appl Physiol* 70: 352-362, 1991.

Foy CA, Rice GI, Ossei-Gerning N, Mansfield MW, Grant PJ. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in patients characterised by coronary angiography. *Hum Genet* 100: 420-425, 1997.

Gaskill SE, Rice T, Bouchard C, Gagnon J, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JK, Leon AS. Familiar resemblance in ventilatory threshold: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Ex* 33: 1832-1840, 2001.

Gayagay G *et al.* Elite endurance athletes and the ACE I allele- the role of genes in athletic performance. *Hum Genet* 103:48-50, 1998.

Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A, Mantyaasari M, Viitasalo M, Kainulainen K, Kontula K. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 34: 494-499, 1999.

Klissouras V, Casini B, Di Salvo V, Faina M, Marini C, Pigozzi F, Pittaluga M,

Spataro A, Taddei F, Parisi P. Genes and Olympic performance: a co-twin study. *Int J Sports Med* 22:250-255, 2001.

Klissouras V. Heritability of adaptive variation. *J Appl Physiol* 31: 338-344, 1971.

Klissouras V, Pirnay F, Petit JM. Adaptations to maximal effort: genetics and age. *J Appl Physiol* 35: 288-293, 1973.

Komi y Kälsson *Acta Physiol Scand* (suppl) 462: 1-28, 1979.

Lachurie ML, Azizi M, Guyene TT, Alhenc-Gelas F, Menard J. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating rennin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. *Circulation* 91: 2933-2942, 1995.

Lewin B. *Genes* (VII). Oxford University Press, 2000.

Autor para establecer correspondencia:
Jonathan Esteve Lanao
j.esteve@fme.afd.uem.es



- Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel W, Castelli W. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322: 1561-1566, 1990.
- Lieberman J. Elevation of serum angiotensin converting enzyme level in sarcoidosis. *Am J Med* 59: 365-372, 1975.
- Linz W, Scholkens BA. A specific B2-bradykinin receptor antagonist HOE 140 abolishes the antihypertrophic effect of ramipril. *Br J Pharmacol* 105: 771-772, 1992.
- Liu Y, Leri A, Li B, Wang X, Cheng W, Kajstura J, Anversa P. Angiotensin II in vitro induces hypertrophy of normal and postinfarcted myocytes. *Circ Res* 82: 1145-1159, 1998.
- Montgomery HE *et al.* Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 96: 741-747, 1997.
- Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C. Human gene for physical performance. *Nature*: May 21;393:221-222, 1998.
- Montgomery HE *et al.* Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet* 353, feb 13: 541-545, 1999.
- Morgan TE, Cobb LA, Short FA, Ross R, Gunn DR. Effects of long-term exercise on human muscle mitochondria. En: *Muscle metabolism during exercise*. Pernow B, Saltin B (eds) New York, Plenum Press 1971: 87-90.
- Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* 87:1313-1316, 1999.
- Murphey LJ, Gainer JV, Vaughan DE, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin. *Circulation* 102: 829-832, 2000.
- Pérusse L, Gagnon J, Province MA, Rao DC, Wilmore JH, Leon AS, Bouchard C, Skinner JS. Familiar aggregation of submaximal aerobic performance in the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Ex* 33: 107-116, 2001.
- Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz D, Rauramaa R, Rivera MA, Boulay MR, Chagnon YC, Pérusse L, Keul J, Bouchard C. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J Appl Physiol* 88:1571-1575, 2000.
- Rankinen T, Pérusse L, Borecki I, Chagnon YC, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. The Na(+)-K(+)-ATPase alpha2 gene and trainability of cardiorespiratory endurance: the HERITAGE family study. *J Appl Physiol* 88:346-351, 2000. (a)
- Rankinen T, Pérusse L, Gagnon J, Chagnon YC, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 88:1029-1035, 2000. (b)
- Rankinen T, Pérusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C. The human map for performance and health-related fitness phenotypes. *Med Sci Sports Ex* 33: 855-867, 2001.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertin/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86: 1343-1346, 1990.
- Rivera MA, Dionne B, Wolfarth *et al.* Muscle-specific creatine kinase gene polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc* 29: 1444-1447, 1997.
- Rosendorff C. The rennin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 28: 803-812, 1996.
- Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, Channer K, Woods KL. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 94: 708-712, 1996.
- Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, Vlietinck R, Fagard R. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J of Hypertension* 15: 1579-1592, 1997.
- Sundet JM, Magnus P, Tambs K. The heritability of maximal aerobic power: a study of Norwegian Twins. *Scand J Med Sports* 4: 181-185, 1994.
- Taylor RR, Mamotte CDS, Fallon K, Bockxmeer FM. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol* 87: 1035-1037, 1999.
- Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol p, Cambien F, Soubrier F. Evidence from combined segregation and linkage analysis that a variant of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 51: 107-205,1992.
- Wilmore JH, Stanforth PR, Gagnon J, Rice T, Mandel S, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C. Cardiac output and stroke volume changes with endurance training: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Ex* 33: 99-106, 2001. (a)
- Wilmore JH, Stanforth PR, Gagnon J, Rice T, Mandel S, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C. Heart rate and blood pressure changes with endurance training: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Ex* 33: 107-116, 2001.(b)
- Woods D, Hickman M, Jamshidi Y, Brull D, Vassiliou V, Jones A, Humphries S. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum Genet*, 2001.