



REVISIÓN

Cómo puede afectar el componente genético la lesionabilidad de los deportistas



Ricard Pruna^a y Rosa Artells^{b,*}

^a *Servicios Médicos Futbol Club Barcelona, Barcelona, España*

^b *SM Genomics, Parc Científic de Barcelona, Barcelona, España*

Recibido el 17 de junio de 2014; aceptado el 29 de julio de 2014

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Tejido conectivo;
Polimorfismo
genético;
Factores de riesgo;
Lesión

Resumen El mundo del deporte y de la alta competición comporta un considerable riesgo de sufrir lesiones por su nivel de exigencia. Los programas de prevención son el principal objetivo a desarrollar y profundizar para minimizar el efecto de los factores de riesgo y evitar una elevada incidencia de lesiones y/o intentar disminuir la severidad de las mismas.

El origen multifactorial de las lesiones complica la identificación de factores de riesgo, y es la suma de dichos factores y su interacción la que predispone al deportista a sufrir lesiones y a que se produzcan de una manera determinada. En los últimos años ha empezado a aflorar la importancia del componente genético de cada individuo como posible causa de predisposición lesional.

En este trabajo se hace una revisión de los estudios genéticos realizados hasta la actualidad en relación a las lesiones del tejido conectivo y se proponen líneas futuras de investigación que permitirían desarrollar programas de entrenamiento más personalizados y especificar terapias preventivas a fin de reducir el riesgo lesional.

© 2014 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Connective tissue;
Genetic
polymorphism;
Risk factors;
Injury

How the genetic component can affect the susceptibility to injury in athletes

Abstract The prevention, diagnosis and treatment of injuries are key factors in the daily practice of sports medicine, due to their great importance in high-level sports. The main aim of prevention programs is to minimize the effect of risk factors, avoid a high incidence of injury and to decrease injury severity.

The multifactorial origin of injuries complicates the identification of risk factors (extrinsic and intrinsic), and taken together, these factors and their interaction predisposes the athlete to injuries. In recent years, the importance of the genetic component of each individual has begun to emerge as a possible cause of susceptibility to injury.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosa@smgenomics.com (R. Artells).

In this article, a review is presented on genetic studies related to connective tissue repair or regeneration and to pave the way to future Sports Medicine research. This information could be very useful in order to individualize injury prevention strategies and to optimize the therapeutic and rehabilitation process after injuries.

© 2014 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Lesiones

El mundo del deporte y de la alta competición comporta un considerable riesgo de sufrir lesiones por su nivel de exigencia física y psíquica. Cuando los niveles de estrés que supone vivir entre la élite exceden la capacidad de asimilación individual, el riesgo de lesión aumenta¹. El proceso lesional no solo repercute en el deportista sino que afecta a entrenadores, patrocinadores, equipo y clubes, suponiendo además un gasto sanitario por considerar². Las lesiones se han convertido en el mayor enemigo del deportista; sin salud no se puede entrenar, y sin entrenar no aumenta el rendimiento para poder competir con éxito.

Actualmente el método más fiable para poder clasificar y describir el índice de lesionabilidad de una población de deportistas de élite son los estudios epidemiológicos³, pero no disponemos de estudios que puedan explicar de manera objetiva el origen y causa en el grado de severidad de las lesiones y las diferencias en el tiempo de recuperación de las mismas.

Etiquetar científicamente factores de riesgo reales y plasmar un protocolo con índices de fatigabilidad es el objetivo actual de la medicina deportiva. Actualmente, y complementando los datos de las analíticas sanguíneas, se utiliza también como método de diagnóstico de fragilidad y fatiga del deportista el sistema de posicionamiento global (GPS)⁴.

Los programas de prevención son el principal objetivo a desarrollar y profundizar para minimizar el efecto de los factores de riesgo y evitar una elevada incidencia de lesiones y/o intentar disminuir la severidad de las mismas. Sin embargo, los estudios epidemiológicos realizados por la UEFA durante los últimos 12 años demuestran que a pesar de incidir altamente en programas de prevención, el número de lesiones sufridas se mantiene o incluso ha aumentado, sobre todo en el caso de las lesiones musculares severas⁵.

Factores de riesgo lesional

El origen multifactorial de las lesiones complica la identificación de factores de riesgo y la búsqueda de estrategias para su prevención⁶. Se han descrito diversos factores de riesgo como causantes en la producción de lesiones, y la suma de dichos factores y su interacción es la que predispone al deportista a sufrir lesiones y a que se produzcan de una manera determinada (fig. 1)⁷.

Dentro de los factores extrínsecos, los más importantes serían la temperatura, la altitud, las características del

balón y del terreno de juego⁸, el equipamiento deportivo, así como también la realización de protocolos de prevención inadecuados^{9,10}, bajos niveles de fuerza muscular¹¹ y ejercicios de calentamiento deficitarios y entrenamientos mal planificados¹². La posición del jugador dentro del terreno de juego¹³ también es un factor importante que predispone a la lesión, así como también un calendario de competición muy intenso, ya que se produce un empeoramiento de la condición física debido a un aumento de la fatiga¹⁴.

Como factores intrínsecos destacamos la edad¹⁵, el sexo, la composición corporal y, sobre todo, la existencia de una lesión previa⁸, considerado de manera unánime el factor intrínseco más potente en la producción de recidivas lesionales.

En los últimos años ha empezado a aflorar la importancia, como factor intrínseco, del componente genético de cada individuo, en especial la presencia de polimorfismos genéticos (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphisms*), como posible causa de predisposición lesional. Los SNP son alteraciones de una sola base en la secuencia de ADN que se encuentran presentes en la población con una frecuencia de un 1%. Un SNP puede influir o no en el fenotipo de los individuos dando lugar a un marcador de utilidad clínica.

Tejido conectivo

La mayoría de las lesiones relacionadas con la participación en actividades físicas y deportivas ocurren en tejidos blandos. Este tipo de lesiones afectan tanto a músculos como también a tendones y ligamentos, y más del 90% de ellas se producen por el mecanismo de no contacto.

Uno de los avances más importantes en el estudio de este tipo de lesión es el hecho de considerarlas lesiones del tejido conectivo¹⁶. Tendones y ligamentos son claramente estructuras de tejido conectivo, mientras que en el músculo

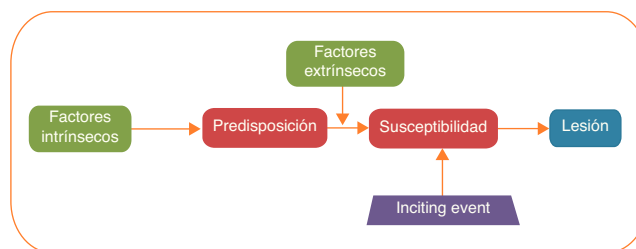


Figura 1 Diagrama de flujo de los factores que intervienen en el proceso lesional (adaptada de Meeuwisse⁷).

esquelético el colágeno es la proteína estructural mayoritaria en la matriz extracelular, constituyendo el soporte estructural donde se sujetan entre sí los miocitos y las bandas musculares. Hoy en día sabemos que existen diferencias interindividuales e incluso intraindividuales en la estructura y función del tejido conectivo¹⁷.

Estudios recientes en el campo de la biología molecular muestran que genes implicados en la reparación del tejido conectivo pueden presentar variaciones polimórficas o SNP que podrían explicar los diferentes comportamientos observados en los deportistas frente a una misma lesión^{18,19}.

Genética y patologías del tejido conectivo. Estudios previos

Lesiones musculares

Las lesiones musculares representan más del 40% de lesiones que se producen en el fútbol, afectando mayoritariamente a los isquiotibiales, con un *time loss* (días de baja deportiva) muy elevado y una alta frecuencia de recidivas²⁰.

Diversos factores se han asociado con la variabilidad del daño muscular, como pueden ser el sexo, la edad, la hidratación y la masa corporal, así como también el componente genético^{21,22}. Recientemente se han descrito SNP asociados a la variabilidad del daño muscular causado por estrés, que incluyen genes de la cadena ligera de las miosinas (MYLK), α -actina3 (ACTN3) y el factor de crecimiento insulínico (IGF-2)^{21,23}.

SNP en el gen de la IGF-2 (rs3213220 y rs680) se asocian a un aumento de la pérdida de fuerza, dolor y aumento de la actividad de la CK después de la realización de ejercicio excéntrico²⁴. Otros estudios indican que genes relacionados con la estructura muscular (ACTN3) o que contribuyen al crecimiento (IGF-2), a la inflamación (IL-6, TNF α) y a la producción de fuerza (MYLK) pueden presentar SNP que afectan a los niveles de CK y aumentar la respuesta al daño muscular producido por el ejercicio excéntrico.

Hubal et al.²⁵ encontraron que variaciones polimórficas en CCL2 o en su receptor (CCR2) se asociaban a marcadores de daño muscular tales como niveles de mioglobina o creatina cinasa. CCL2 es una pequeña quimocina que juega un papel muy importante en los procesos de inflamación e inmunorregulación. Esta respuesta inflamatoria mediada por CCL2/CCR2 es esencial para reparar lesiones agudas del músculo esquelético²⁶.

Uno de los SNP más estudiados se encuentra en el gen de la ACTN3. Las α -actinas tienen una función predominantemente estructural, donde interactúan con otras moléculas de señalización activando la expresión de genes específicos para las fibras musculares²⁷, pero también presentan un papel importante en el metabolismo muscular²⁸. La variación ACTN3 rs1815739 (R577X), que codifica un codón stop de manera prematura, crea una proteína no funcional que afecta a la función musculoesquelética²⁹. Este déficit de la proteína causa disminución de fuerza y reducción de la masa muscular³⁰.

Lesiones ligamentosas y tendinosas

Tendones y ligamentos son estructuras colágenas y con una composición similar aunque con pequeñas variaciones. La reparación de estas estructuras ocurre en 3 fases diferenciadas: fase inflamatoria, fase proliferativa y fase de remodelación³¹.

La lesión ligamentosa en el fútbol suele afectar a las lesiones de tobillo (72%) y rodilla (28%), siendo las más frecuentes la lesión del ligamento colateral externo y la del colateral medial, respectivamente³².

La lesión tendinosa es una patología muy común durante la práctica deportiva y representa entre un 30-50% de todas las lesiones³³, siendo la degeneración del tendón rotuliano la patología más frecuente en el fútbol (56,6%).

Se ha sugerido que los factores genéticos pueden actuar como factores intrínsecos en dislocaciones de hombro³⁴ y lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA)^{35,36}.

Está ampliamente estudiado el componente genético como causante de tendinopatías, especialmente las asociadas al tendón de Aquiles³⁷, sobre todo por parte de los SNP presentes en COL5A1 (rs12722) y tenascina (TNC) en poblaciones físicamente activas^{38,39}.

El COL5A1 es un componente minoritario de la composición de tendones y ligamentos, aunque también forma parte de la matriz extracelular del músculo esquelético³¹. Para modular la fibrillogénesis es necesaria la interacción entre las moléculas de COL1A1 y COL5A1. Estudios en tendinopatías indican que son necesarias las 2 copias del alelo C en COL5A1 (CC) para que este proceso se produzca de manera correcta, y este genotipo se correlaciona con pacientes asintomáticos⁴⁰.

Otros estudios muestran que alteraciones polimórficas en el gen que codifica para COL5A1 se asocian a una reducción de la expresión del colágeno tipo 5 y a una alteración en la estructura colágena del tendón⁴¹. De igual modo, este SNP se encuentra asociado a la presencia de roturas bilaterales del tendón del cuádriceps⁴².

En relación con las lesiones ligamentosas, se ha descrito que el haplotipo G-T presente en el colágeno tipo I (COL1A1: -1997G/T +1245G/T) se encuentra asociado a una disminución del riesgo de sufrir lesiones en el LCA⁴³. Otro estudio realizado con población sudafricana³⁵ muestra que el genotipo TT COL1A1 (rs1800012) se encuentra asociado a menor presencia de roturas del LCA. En este mismo sentido, SNP en el COL5A1 se relacionan con un incremento del riesgo de roturas del LCA en mujeres atletas, donde el genotipo CC disminuiría el riesgo de sufrir este tipo de lesión³⁶.

Genética y lesionabilidad

En base a estos estudios previos, la mayoría de los cuales se han realizado en población no deportista, nuestro grupo de investigación trató de establecer la relación entre SNP presentes en genes relacionados con reparación y regeneración del tejido conectivo y la gravedad de las lesiones, así como también la posible relación con los tiempos de recuperación.

Un primer trabajo⁴⁴ se realizó con ADN obtenido de una población de 73 jugadores de fútbol profesionales. Los datos de las lesiones producidas por el mecanismo de no contacto, tanto musculares como tendinosas y ligamentosas, fueron

Tabla 1 SNP estudiados y función asociada

Gen	Función	SNP
ELN	Reparación tisular	6124052T>C
TTN	Ensamblaje muscular	89464A>G
SOX15	Regeneración muscular	392C>T
IGF2	Daño muscular	13790C>G
CCL2	Respuesta al daño muscular	G7319001G>C
TNC	Tendinopatías	46973317T>A
COL1A1	Roturas ligamentosas	6252G>T
COL5A1	Tendinopatías/roturas ligamentosas	643223C>T

recogidos durante 3 temporadas consecutivas siguiendo los protocolos establecidos por la UEFA⁴⁵. Los factores extrínsecos de dicha población fueron controlados al máximo y centramos nuestro estudio en la influencia de los factores genéticos. Se analizaron un conjunto de genes relacionados con la reparación y regeneración del tejido conectivo (tabla 1).

Se observó una relación entre los polimorfismos estudiados en los genes de IGF-2 (rs3213221) y CCL2 (rs2857656) con la gravedad de la lesión muscular. Los jugadores/futbolistas con genotipo GC para el gen de IGF-2 presentaban protección frente a sufrir lesiones musculares severas ($p=0,034$). De igual forma, los jugadores/futbolistas con genotipo CC/GC para el gen CCL2 presentaban menor cantidad de lesiones severas que los jugadores/futbolistas con genotipo GG ($p=0,026$). IGF-2 tiene un papel importante en el crecimiento de los tejidos de partes blandas y participa en la activación de las células satélite aumentando su expresión como respuesta a los procesos de degeneración y regeneración posteriores a la lesión^{15,46,47}. Por su parte, CCL2 es una pequeña citoquina producida tanto por macrófagos como por células satélite que participa en los procesos de adaptación y reparación muscular¹⁸. Hubal et al.¹⁸ ya describieron que variaciones polimórficas en este gen se relacionaban con marcadores de lesión muscular tales como los niveles de creatina cinasa y mioglobinas, dolor y alteración de la función muscular. Además, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el polimorfismo estudiado en la ELN (rs2289360) y la severidad ($p=0,009$) y el tiempo de recuperación ($p=0,043$) de las lesiones ligamentosas. En este caso los jugadores con genotipo AA presentan mayor predisposición a sufrir lesiones severas y tardan mucho más tiempo a recuperarse de las mismas que los jugadores con genotipos AG/GG. Bajo circunstancias de lesión, reparación y regeneración se pierde la función contráctil y se produce una diferenciación celular hacia el fenotipo inmaduro de la elastina capaz de proliferar y depositarse en la matriz extracelular. La ausencia de elastina o una proteína mal constituida distorsionaría la presentación y la estabilidad de otros componentes de la matriz extracelular. Para evitar esta situación es necesaria la expresión del genotipo salvaje, que en nuestro caso implicaría lesiones de menor severidad, ya que las interacciones que realiza la ELN son muy importantes para la elastogénesis y la función de las fibras elásticas *in vivo*⁴⁸.

En un segundo trabajo se estudió si el patrón lesional podía verse afectado por la presencia de SNP (tabla 1) según

la raza⁴⁹. Se recogieron las lesiones sufridas por 73 jugadores de fútbol profesional de diferentes razas (caucásicos, africanos sub-saharianos e hispánicos) durante 3 temporadas consecutivas. Se observó que la frecuencia de aparición de SNP variaba en las 3 poblaciones estudiadas. Existen estudios que inciden en el hecho de que la frecuencia de aparición de determinados SNP varía entre las diferentes etnias, y que estas diferencias se ven reflejadas en una mayor o menor susceptibilidad a padecer determinadas patologías^{50,51}. Esta variabilidad deberá tenerse en consideración a la hora de analizar y estudiar la etiopatogenia de las lesiones de tejidos blandos producidas por el mecanismo de no contacto. Nuestros resultados indican que, en el caso del SNP estudiado en IGF-2, el patrón de distribución lesional cambia entre individuos caucásicos e hispánicos en función del genotipo: mientras que para los caucásicos la presencia del alelo G protege frente a la presencia de lesiones musculares severas, en los hispánicos la presencia del alelo G implica mayor severidad de la lesión muscular.

Perspectivas futuras

Los resultados de nuestros estudios podrían verse limitados por 1) el bajo número de estudios genéticos dentro del campo de la medicina deportiva, hecho que dificulta la correlación e interpretación de algunos resultados; 2) actualmente, los estudios realizados relacionan la presencia de SNP con ciertas patologías, y en cambio nuestra investigación está dirigida a encontrar una posible relación entre los SNP y el grado de severidad y los tiempos de recuperación de dichas lesiones; 3) son necesarios más estudios encaminados hacia esta dirección para establecer una posible relación entre los diferentes genotipos con el grado de lesión y el tiempo de recuperación, así como determinar qué alelo es el protector frente a las lesiones en los jugadores de los diferentes grupos étnicos.

Actualmente hemos dado un paso más y estamos estableciendo relaciones de los SNP con la tasa lesional, para poder identificar aquellos jugadores que presentan mayor predisposición a lesionarse. De esta manera podríamos obtener un perfil completo con las características principales de los jugadores: tasa lesional, tipo de lesión según su gravedad y tiempo de recuperación que va a necesitar.

Paralelamente estamos realizando un estudio sobre la efectividad del tratamiento con plasma rico en plaquetas⁵² con el fin de determinar por qué este tipo de tratamiento puede ser más efectivo en algunos individuos que en otros si la lesión que han sufrido es la misma y los protocolos de tratamiento y recuperación seguidos son los mismos.

Conclusión

Este factor de riesgo genético debería poder ser incluido dentro de los modelos multifactoriales desarrollados para entender los mecanismos moleculares causantes de las lesiones de tejidos blandos producidas por el mecanismo de no contacto. Sería importante que estos modelos pudieran ser utilizados en un futuro por los especialistas clínicos en medicina deportiva para desarrollar programas de entrenamiento más personalizados y especificar terapias preventivas a fin de reducir el riesgo lesional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Buceta JM. Psicología y lesiones deportivas: prevención y recuperación. Madrid: Dykinson; 1996.
- Cumps E, Verhagen E, Annemans L, Meeusen R. Injury rate and socioeconomic costs resulting from sports injuries in Flanders: Data derived from sports insurance statistics 2003. *Br J Sports Med.* 2008;42:767–72.
- Waldén M, Hägglund M, Ekstrand J. UEFA Champions League study: A prospective study of injuries in professional football during the 2001-2002 season. *Br J Sports Med.* 2005;39:542–6.
- Aughey RJ. Applications of GPS technologies to field sports. *Int J Sports Physiol Perform.* 2011;6:295–310.
- Ekstrand J, Hägglund M, Kristenson K, Magnusson H, Waldén M. Fewer ligament injuries but no preventive effect on muscle injuries and severe injuries: An 11-year follow-up of the UEFA Champions League injury study. *Br J Sports Med.* 2013;47:732–7.
- Cos F, Cos MÀ, Buenaventura L, Pruna R, Ekstrand J. Modelos de análisis para la prevención de lesiones en el deporte. Estudio epidemiológico de lesiones: el modelo Union of European Football Associations en el fútbol. *Apunts Med Esport.* 2010;45:95–102.
- Meeuwisse WH. Assessing causation in sport injury: A multifactorial model. *Clin J Sport Med.* 1994;4:166–70.
- Fuller CW, Junge A, Dvorak J. Risk management: FIFA's approach for protecting the health of football players. *Br J Sports Med.* 2012;46:11–7.
- Backous DD, Friedl KE, Smith NJ, Parr TJ, Carpine Jr WD. Soccer injuries and their relation to physical maturity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1988;142:839.
- Ekstrand J, Gillquist J, Liljedahl SO. Prevention of soccer injuries. Supervision by doctor and physiotherapist. *Am J Sports Med.* 1983;11:116–20.
- Bahr R, Holme I. Risk factors for sports injuries—a methodological approach. *Br J Sports Med.* 2003;37:384–92.
- Dvorak J, Junge A, Chomiak J, Graf-Baumann T, Peterson L, Rösch D, et al. Risk factor analysis for injuries in football players possibilities for a prevention program. *Am J Sports Med.* 2000;28: S-569.
- Hawkins RD, Fuller CW. A prospective epidemiological study of injuries in four English professional football clubs. *Br J Sports Med.* 1999;33:196–203.
- Ekstrand J. Epidemiology of football injuries. *Science & Sports.* 2008;23:73–7.
- Arnason A, Sigurdsson SB, Gudmundsson A, Holme I, Engebretsen L, Bahr R. Risk factors for injuries in football. *Am J Sports Med.* 2004;32:55–165.
- Schwellnus MP. Genetics and soft-tissue injuries in sport: Clinical commentary. *Curr Sports Med Rep.* 2011;10:126–7.
- Kongsgaard M, Qvortrup K, Larsen J, Aagaard P, Doessing S, Hansen P, et al. Fibril morphology and tendon mechanical properties in patellar tendinopathy effects of heavy slow resistance training. *Am J Sports Med.* 2010;38:749–56.
- Hubal MJ, Devaney JM, Hoffman EP, Zambraski EJ, Gordish-Dressman H, Kearns AK, et al. CCL2 and CCR2 polymorphisms are associated with markers of exercise-induced skeletal muscle damage. *J Appl Physiol.* 2010;108:1651–8.
- Scott A, Khan K. Genetic associations with Achilles tendinopathy. *Rheumatology.* 2010;49:2005–6.
- Ekstrand J, Healy JC, Waldén M, Lee JC, English B, Hägglund M. Hamstring muscle injuries in professional football: The correlation of MRI findings with return to play. *Br J Sports Med.* 2012;46:112–7.
- Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81:S52–69.
- Yamin C, Duarte JAR, Oliveira JMF, Amir O, Sagiv M, Eynon N, et al. IL6 (-174) and TNFA (-308) promoter polymorphisms are associated with systemic creatine kinase response to eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2008;104:579–86.
- Burd NA, West DW, Camera DM, Breen L. No role for early IGF-1 signalling in stimulating acute 'muscle building' responses. *J Physiol.* 2011;589:2667–8.
- Devaney JM, Hoffman EP, Gordish-Dressman H, Kearns A, Zambraski E, Clarkson PM. IGF-II gene region polymorphisms related to exertional muscle damage. *J Appl Physiol.* 2007;102:1815–23.
- Hubal MJ, Chen TC, Thompson PD, Clarkson PM. Inflammatory gene changes associated with the repeated-bout effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294:R1628–37.
- Martinez CO, McHale MJ, Wells JT, Ochoa O, Michalek JE, McManus LM, et al. Regulation of skeletal muscle regeneration by CCR2-activating chemokines is directly related to macrophage recruitment. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299:R832–42.
- Faulkner G, Pallavicini A, Comelli A, Salamon M, Bortoletto G, levoletta C, et al. FATZ, a filamin-, actinin-, and telethonin-binding protein of the Z-disc of skeletal muscle. *J Biol Chem.* 2000;275:41234–42.
- Berman Y, North KN. A gene for speed: The emerging role of α -actinin-3 in muscle metabolism. *Physiology.* 2010;25: 250–9.
- North KN, Beggs AH. Deficiency of a skeletal muscle isoform of α -actinin (α -actinin-3) in merosin-positive congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1996;6:229–35.
- Gómez-Gallego F, Santiago C, González-Freire M, Muniesa CA, del Valle MF, Perez M, et al. Endurance performance: genes or gene combinations? *Int J Sports Med.* 2009;30: 66–72.
- Hildebrand K, Frank C, Hart D. Gene intervention in ligament and tendon: current status, challenges, future directions. *Gene Ther.* 2004;11:368–78.
- Lundblad M, Waldén M, Magnusson H, Karlsson J, Ekstrand J. The UEFA injury study: 11-year data concerning 346 MCL injuries and time to return to play. *Br J Sports Med.* 2013;47: 759–62.
- De Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:144–9.
- Khoschnau S, Melhus H, Jacobson A, Rahme H, Bengtsson H, Ribom E, et al. Collagen α 1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *Am J Sports Med.* 2008;36:2432–6.
- Posthumus M, September AV, Keegan M, O'Cuinneagain D, Van der Merwe W, Schwellnus MP, et al. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *Br J Sports Med.* 2009;43:352–6.
- Posthumus M, September AV, O'Cuinneagain D, van der Merwe W, Schwellnus MP, Collins M. The COL5A1 gene is associated with increased risk of anterior cruciate ligament ruptures in female participants. *Am J Sports Med.* 2009;37:2234–40.
- Lippi G, Longo UG, Maffulli N. Genetics and sports. *Br Med Bull.* 2010;93:27–47.
- Mokone G, Schwellnus M, Noakes T, Collins M. The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16:19–26.
- Mokone GG, Gajjar M, September AV, Schwellnus MP, Greenberg J, Noakes TD, et al. The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated

- with Achilles tendon injuries. *Am J Sports Med.* 2005;33:1016–21.
40. Collins M, Posthumus M. Type V collagen genotype and exercise-related phenotype relationships: A novel hypothesis. *Exerc Sport Sci Rev.* 2011;39:191–8.
 41. Galasso O, Iaccino E, Gallelli L, Perrotta I, Conforti F, Donato G, et al. Collagen type V polymorphism in spontaneous quadriceps tendon ruptures. *Orthopedics.* 2012;35:334.
 42. Longo UG, Fazio V, Poeta ML, Rabitti C, Franceschi F, Maffulli N, et al. Bilateral consecutive rupture of the quadriceps tendon in a man with BstUI polymorphism of the COL5A1 gene. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18:514–8.
 43. Ficek K, Cieszczyk P, Kaczmarczyk M, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M, Cholewinski J, et al. Gene variants within the COL1A1 gene are associated with reduced anterior cruciate ligament injury in professional soccer players. *J Sci Med Sport.* 2013;16:396–400.
 44. Pruna R, Artells R, Ribas J, Montoro B, Cos F, Muñoz C, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with non-contact soft tissue injuries in elite professional soccer players Influence on degree of injury and recovery time. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:221.
 45. Hägglund M, Waldén M, Bahr R, Ekstrand J. Methods for epidemiological study of injuries to professional football players: Developing the UEFA model. *Br J Sports Med.* 2005;39:340–6.
 46. Bryan BA, Mitchell DC, Zhao L, Ma W, Stafford LJ, Teng B-B, et al. Modulation of muscle regeneration, myogenesis, and adipogenesis by the Rho family guanine nucleotide exchange factor GEFT. *Mol Cell Biol.* 2005;25:11089–101.
 47. Magra M, Maffulli N. Genetic aspects of tendinopathy. *J Sci Med Sport.* 2008;11:243–7.
 48. Sherratt MJ. Tissue elasticity and the ageing elastic fibre. *Age (Dordr).* 2009;31:305–25.
 49. Pruna R, Ribas J, Montoro JB, Artells R. The impact of single nucleotide polymorphisms on patterns of non-contact musculoskeletal soft tissue injuries in a football player population according to ethnicity. *Med Clin (Barc).* 2015;144:105–10.
 50. Chowbay B, Cumaraswamy S, Cheung YB, Zhou Q, Lee EJ. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1 haplotypes on cyclosporin disposition in heart transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics.* 2003;13:89–95.
 51. Zeng W, Liu L, Tong Y, Liu H, Dai L, Mao M. A66G and C524T polymorphisms of the methionine synthase reductase gene are associated with congenital heart defects in the Chinese Han population. *Genet Mol Res.* 2011;10:2597–605.
 52. Pruna R, Til L, Artells R. Could single nucleotide polymorphisms influence on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of sport injuries? *Muscle Ligaments Tendons J.* 2014;4:63–5, eCollection 2014 Jan.