

apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



REVISIÓ

De quina manera pot afectar el component genètic la lesionabilitat dels esportistes

Ricard Pruna^a i Rosa Artells^{b*}

^aServeis Mèdics, Futbol Club Barcelona, Barcelona, Espanya

^bSM Genomics, Parc Científic de Barcelona, Barcelona, Espanya

Rebut el 17 de juny de 2014; acceptat el 29 de juliol de 2014

PARAULES CLAU

Teixit connectiu;
Polimorfisme genètic;
Factors de risc;
Lesió

KEYWORDS

Connective tissue;
Genetic polymorphism;
Risk factors;
Injury

Resum El món de l'esport i de l'alta competició comporta un risc considerable de sofrir lesions degut al seu nivell d'exigència. Els programes de prevenció són l'objectiu principal que cal desenvolupar i aprofundir per minimitzar l'efecte dels factors de risc i evitar una elevada incidència de lesions i/o intentar disminuir-ne la severitat.

L'origen multifactorial de les lesions complica la identificació de factors de risc, i és la suma d'aquests factors i la seva interacció la que predispone l'esportista a sofrir lesions i que esdevinguin d'una manera determinada. Els últims anys ha aflatat la importància del component genètic de cada individu com a causa possible de predisposició lesional.

En aquest treball es fa una revisió dels estudis genètics realitzats fins a l'actualitat en relació amb les lesions del teixit connectiu i es proposen unes línies futures d'investigació que permetin desenvolupar programes d'entrenament més personalitzats i especificar teràpies preventives per tal de reduir el risc lesional.

© 2014 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicat per Elsevier España, S.L.U. Tots els drets reservats.

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 per a correspondència

Correu electrònic: 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.

Lesions

El món de l'esport i de l'alta competició comporta un risc considerable de sofrir lesions, donat el nivell d'exigència física i psíquica. Quan el nivell d'estrès que suposa viure entre l'elit excedeix la capacitat d'assimilació individual, el risc de lesió augmenta¹. El procés lesional no repercuteix només en l'esportista, sinó que afecta entrenadors, patrocinadors, equip i clubs, cosa que suposa, a més, una despesa sanitària considerable². Les lesions han esdevingut el pitjor enemic de l'esportista; sense salut no es pot entrenar, i sense entrenar no augmenta el rendiment per poder competir amb èxit.

Actualment el mètode més fiable per poder classificar i descriure l'índex de lesionabilitat d'una població d'esportistes d'elit són els estudis epidemiològics³, però no disposem d'estudis que puguin explicar de manera objectiva l'origen i la causa del grau de severitat de les lesions i les diferències en el temps de recuperació.

Etiquetar científicament factors de risc reals i plasmar un protocol amb índexs de fatigabilitat és l'objectiu actual de la medicina de l'esport. Actualment, i com a complement de les dades de les anàlitzes sanguínies, s'utilitza també com a mètode de diagnòstic de fragilitat i fatiga de l'esportista el sistema de posicionament global (GPS)⁴.

Els programes de prevenció són el principal objectiu que cal desenvolupar i aprofundir per minimitzar l'efecte dels factors de risc i evitar una elevada incidència de lesions i/o intentar disminuir-ne la severitat. Tanmateix, els estudis epidemiològics realitzats per la UEFA durant els últims 12 anys mostren que malgrat que han incidit en gran mesura en programes de prevenció, el nombre de lesions sofertes es manté o fins i tot ha augmentat, sobretot en el cas de les lesions musculars severes⁵.

Factors de risc lesional

L'origen multifactorial de les lesions complica la identificació de factors de risc i la recerca d'estratègies de prevenció⁶. S'han descrit diversos factors de risc com a causants de la producció de lesions, i la suma dels factors essentals i la seva interacció és el que predisposa l'esportista a sofrir lesions i que es produeixin d'una determinada manera (fig. 1)⁷.

Entre els factors extrínsecs, els més importants són la temperatura, l'altitud, les característiques de la pilota i el terreny de joc⁸, l'equipament esportiu, així com la realització de protocols de prevenció inadequats⁹⁻¹⁰, nivells de força muscular baixos¹¹ i exercicis d'escalfament deficitaris i entrenaments

mal planificats¹². La posició del jugador dins el terreny de joc¹³ també és un factor important que predisposa a la lesió, així com també un calendari de competició molt intens, perquè es produeix un empitjorament de la condició física degut a un augment de la fatiga¹⁴.

Com a factors intrínsecs destaquem l'edat¹⁵, el sexe, la composició corporal i, sobretot, l'existència d'una lesió prèvia⁸, que es considera unànimement el factor intrínsec més potent en la producció de recidives lesionals.

Durant els darrers anys ha començat a aflorar la importància, com a factor intrínsec, del component genètic de cada individu, en especial la presència de polimorfismes genètics (SNP, de l'anglès *single nucleotide polymorphisms*), com a possible causa de predisposició lesional. Els SNP són alteracions d'una sola base en la seqüència d'ADN presents a la població amb una freqüència d'un 1%. Un SNP pot influir o no en el fenotip dels individus que dona pas a un marcador d'utilitat clínica.

Teixit connectiu

La majoria de les lesions relacionades amb la participació en activitats físiques i esportives tenen lloc en els teixits tous. Aquests tipus de lesions afecten tant a músculs com també a tendons i lligaments, i més del 90% es produeixen per mecanisme de no contacte.

Un dels avenços més importants en l'estudi d'aquest tipus de lesió és el fet de considerar-les lesions de teixit connectiu¹⁶. Tendons i lligaments són clarament estructures de teixit connectiu, mentre que en el múscul esquelètic el col·lagen és la proteïna estructural majoritària a la matriu extracel·lular, i constitueix el suport estructural on es subjecten entre ells els miòcits i les bandes musculars. Actualment sabem que hi ha diferències interindividuais i fins i tot intraindividuals en l'estructura i la funció del teixit connectiu¹⁷.

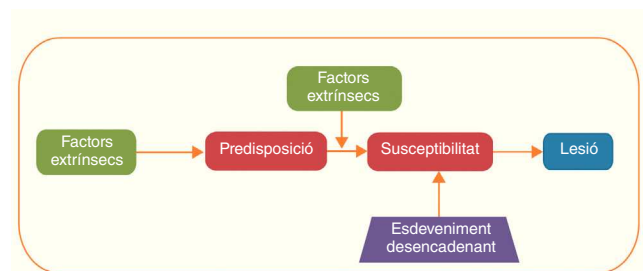


Figura 1 Diagrama de flux dels factors que intervien en el procés lesional (adaptada de Meeuwisse⁷).

Estudis recents en el camp de la biologia molecular mostren que gens implicats en la reparació del teixit connectiu poden presentar variacions polimòrfiques o SNP que podrien explicar els diferents comportaments observats en els esportistes enfront d'una mateixa lesió¹⁸⁻¹⁹.

Genètica i patologies del teixit connectiu. Estudis previs

Lesions musculars

Les lesions musculars representen més del 40% de les lesions que es produeixen en el futbol, i afecten majoritàriament els isquiotibials, amb un *time loss* (dies de baixa esportiva) molt elevat i una freqüència de recidiva alta²⁰.

Diversos factors s'han associat a la variabilitat del dany muscular, com ara el sexe, l'edat, la hidratació i la massa corporal, així com el component genètic²¹⁻²². Recentment s'han descrit SNP associats a la variabilitat del dany muscular causat per estrès, que inclouen gens de la cadena lleugera de les miosines (MYLK), α -actina3 (ACTN3) i el factor de creixement insulínic (IGF-2)^{21,23}.

SNP en el gen de la IGF-2 (rs3213220 i rs680) s'associen a un augment de la pèrdua de força, dolor i augment de l'activitat de la CK després de la realització d'exercici excèntric²⁴. Altres estudis indiquen que gens relacionats amb l'estructura muscular (ACTN3) o que contribueixen al creixement (IGF-2), a la inflamació (IL-6, TNF α) i a la producció de força (MYLK) poden presentar SNP que afecten els nivells de CK i augmentar la resposta al dany muscular produït per l'exercici excèntric.

Hubal et al.²⁵ trobaren que variacions polimòrfiques en CCL2 o en el seu receptor (CCR2) s'associaven a marcadors del dany muscular tals com els nivells de mioglobina o creatina cinasa. CCL2 és una petita quemocina que juga un paper molt important en els processos d'inflamació i immunoregulació. Aquesta resposta inflamatòria mediada per CCL2/CCR2 és essencial per reparar lesions agudes del múscul esquelètic²⁶.

Un dels SNP més estudiats es troba en el gen de l'ACTN3. Les α -actines tenen una funció predominantment estructural, on interactuen amb altres molècules de senyalització activant l'expressió de gens específics per a les fibres musculars²⁷, però també presenten un paper important en el metabolisme muscular²⁸. La variació ACTN3 rs1815739 (R577X), que codifica un codó stop de manera prematura, crea una proteïna no funcional que afecta la funció musculoesquelètica²⁹. Aquest dèficit de la proteïna causa disminució de força i reducció de massa muscular³⁰.

Lesions lligamentoses i tendinoses

Tendons i lligaments són estructures col·làgenes i d'una composició similar tot i que amb petites variacions. La reparació d'aquestes estructures té lloc en 3 fases diferenciades: fase inflamatòria, fase proliferativa i fase de remodelació³¹.

La lesió lligamentosa en el futbol sol afectar les lesions del turmell (72%) i genoll (28%), essent les més freqüents la

lesió del lligament colateral extern i la del colateral medial, respectivament³².

La lesió tendinosa és una patologia molt comuna durant la pràctica esportiva i representa entre un 30-50% de totes les lesions³³, essent la degeneració del tendó patellar la patologia més freqüent en el futbol (56,6%).

S'ha suggerit que els factors genètics poden actuar com a factors intrínsecs en dislocacions d'espalla³⁴ i lesions del lligament encreuat anterior (LEA)³⁵⁻³⁶.

Està bastament estudiat el component genètic com a causant de tendinopaties, especialment les associades al tendó d'Aquil·les³⁷, sobretot per part dels SNP presents a COL5A1 (rs12722) i tenascina (TNC) en poblacions físicament actives³⁸⁻³⁹.

El COL5A1 és un component minoritari de la composició de tendons i lligaments, tot i que també forma part de la matriu extracel·lular del múscul esquelètic³¹. Per modular la fibrinogènesi cal la interacció entre les molècules de COL1A1 i COL5A1. Estudis de tendinopaties indiquen que són necessàries les 2 còpies de l'al·lel C en COL5A1 (CC) per tal que aquest procés es produeixi de manera correcta, i aquest genotip es correlacioni amb pacients asintomàtics⁴⁰.

Altres estudis mostren que alteracions polimòrfiques en el gen que codifica el COL5A1 s'associen a una reducció de l'expressió del col·lagen tipus 5 i a una alteració de l'estructura col·làgena del tendó⁴¹. De manera semblant, aquest SNP es troba associat a la presència de trencaments bilaterals del tendó del quàdriceps⁴².

En relació amb les lesions lligamentoses, s'ha descrit que l'haplotip G-T present en el col·lagen tipus I (COL1A1: -1997G/T +1245G/T) es troba associat a una disminució del risc de patir lesions de l'LEA⁴³. Un altre estudi realitzat amb una població sudafricana³⁵ mostra que el genotip TT COL1A1 (rs1800012) es troba associat a una menor presència de ruptura de l'LEA. En aquest mateix sentit, SNP en el COL5A1 es relacionen amb un increment del risc de ruptura de l'LEA en dones esportistes, en les quals el genotip CC disminuiria el risc de patir aquest tipus de lesió³⁶.

Genètica i lesionabilitat

En base a aquests estudis previs, la majoria dels quals s'han realitzat en població no esportista, el nostre grup d'investigació tractà d'establir la relació entre SNP presents en gens relacionats amb reparació i regeneració del teixit connectiu i la gravetat de les lesions, així com també la possible relació amb els temps de recuperació.

Un primer treball⁴⁴ es realitzà amb ADN obtingut d'una població de 73 jugadors professionals de futbol. Les dades de les lesions produïdes per mecanisme de no contacte, tant musculars com tendinoses i lligamentoses, foren recollides durant 3 temporades consecutives seguint els protocols establerts per la UEFA⁴⁵. Els factors extrínsecs de l'esmentada població foren controlats al màxim i vam centrar el nostre estudi en la influència dels factors genètics. S'analitzaren un conjunt de gens relacionats amb la reparació i regeneració del teixit connectiu (taula 1).

Taula 1 SNP estudiats i funció associada

Gen	Funció	SNP
ELN	Reparació tissular	6124052T>C
TTN	Assemblatge muscular	89464A>G
SOX15	Regeneració muscular	392C>T
IGF2	Dany muscular	13790C>G
CCL2	Resposta al dany muscular	G7319001G>C
TNC	Tendinopaties	46973317T>A
COL1A1	Ruptures lligamentoses	6252G>T
COL5A1	Tendinopaties/Ruptures lligamentoses	643223C>T

S'observà una relació entre els polimorfismes estudiats en els gens d'IGF-2 (rs3213221) i CCL2 (rs2857656) amb la gravetat de la lesió muscular. Els jugadors/futbolistes amb genotip GC del gen d'IGF-2 presentaven protecció per afrontar lesions musculars severes ($p = 0,034$). Semblantment, els jugadors/futbolistes amb genotip CC/GC del gen CCL2 presentaven menor quantitat de lesions severes que els jugadors/futbolistes amb genotip GG ($p = 0,026$). IGF-2 té un paper important en el creixement dels teixits de parts toves i participa en l'activació de les cèl·lules satèl·lit augmentant la seva expressió com a resposta als processos de degeneració i regeneració posteriors a la lesió^{15,46-47}. Per la seva banda, CCL2 és una petita citocina produïda tant per macròfags com per cèl·lules satèl·lit que participa en els processos d'adaptació i reparació muscular¹⁸. Hubal et al.¹⁸ havien descrit que variacions polimòrfiques d'aquest gen es relacionaven amb marcadors de lesió muscular tals com els nivells de creatina cinasa i mioglobines, dolor i alteració de la funció muscular. A més, es trobà una relació estadísticament significativa entre el polimorfisme estudiat a l'ELN (rs2289360) i la severitat ($p = 0,009$) i el temps de recuperació ($p = 0,043$) de les lesions lligamentoses. En aquest cas els jugadors amb genotip AA presenten major predisposició a sofrir lesions severes i triguen molt més temps per recuperar-se'n que els jugadors amb genotip AG/GG. En cas de lesió, reparació i regeneració es perd la funció contràctil i es produeix una diferenciació cel·lular vers el fenotip immadur de l'elastina capaç de proliferar i dipositar-se a la matriu extracel·lular. L'absència d'elastina o una proteïna mal constituïda distorsionaria la presentació i l'estabilitat d'altres components de la matriu extracel·lular. Per evitar aquesta situació és necessària l'expressió del genotip salvatge, que en el nostre cas implicaria lesions de menor severitat, donat que les interaccions que realitza l'ELN són molt importants per a l'elastogènesi i la funció de les fibres elàstiques *in vivo*⁴⁸.

En un segon treball s'estudià si el patró lesional podia veure's afectat per la presència d'SNP (taula 1) segons la raça⁴⁹. Es recolliren les lesions sofertes per 73 jugadors de futbol professional de diferents races (caucàsics, africans subsaharians i hispànics) durant 3 temporades consecutives. S'observà que la freqüència d'aparició d'SNP variava en les 3 poblacions estudiades. Hi ha estudis que incideixen en el fet que la freqüència d'aparició de determinats

SNP varia entre les diferents ètnies, i que aquestes diferències es veuen reflectides en una major o menor susceptibilitat de patir determinades patologies⁵⁰⁻⁵¹. Cal tenir en compte aquesta variabilitat a l'hora d'analitzar i estudiar l'etiopatogènia de les lesions dels teixits tous produïdes pel mecanisme de no contacte. Els nostres resultats indiquen que, en el cas de l'SNP estudiat en IGF-2, el patró de distribució lesional canvia entre individus caucàsics i hispànics en funció del genotip: mentre que en els caucàsics la presència de l'al·lel G protegeix davant la presència de lesions musculars severes, en els hispànics la presència de l'al·lel G implica major severitat de la lesió muscular.

Perspectives futures

Els resultats dels nostres estudis podrien veure's limitats per: a) el baix nombre d'estudis genètics en el camp de la medicina de l'esport, fet que dificulta la correlació i interpretació d'alguns resultats; b) actualment, els estudis realitzats relacionen la presència d'SNP amb determinades patologies, i en canvi la nostra recerca està dirigida a trobar una possible relació entre els SNP i el grau de severitat i els temps de recuperació de les lesions esmentades; c) calen més estudis encaminats en aquesta direcció per establir una possible relació entre els diferents genotips amb el grau de lesió i el temps de recuperació, així com determinar quin al·lel és el protector enfront de les lesions dels jugadors dels diferents grups ètnics.

Actualment hem fet un pas més i estem establint relacions dels SNP amb la taxa lesional, per poder identificar els jugadors que presenten una predisposició major a lesionar-se. Així podrem obtenir un perfil complet amb les característiques principals dels jugadors: taxa lesional, tipus de lesió segons la seva severitat i el temps de recuperació necessari.

Paral·lelament estem realitzant un estudi sobre l'efectivitat del tractament amb plasma ric en plaquetes⁵² amb la finalitat de determinar perquè aquest tipus de tractament pot ser més efectiu en uns individus que en altres, si la lesió que han sofert és la mateixa i els protocols de tractament i recuperació seguits també són els mateixos.

Conclusió

Aquest factor de risc genètic hauria de poder ser inclòs dins els models multifactorials desenvolupats per entendre els mecanismes moleculars causants de les lesions de teixits tous produïdes pel mecanisme de no contacte. Seria important que aquests models poguessin ser utilitzats en un futur pels especialistes clínics en medicina de l'esport per desenvolupar programes d'entrenament més personalitzats i especificar teràpies preventives per tal de reduir el risc lesional.

Conflicte d'interessos

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interessos.

Bibliografia

1. Buceta JM. *Psicología y lesiones deportivas: prevención y recuperación*. Madrid: Dykinson; 1996.
2. 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.
3. Waldén M, Häggglund 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.
4. Aughey RJ. Applications of GPS technologies to field sports. *Int J Sports Physiol Perform*. 2011;6:295-310.
5. Ekstrand J, Häggglund 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.
6. Cos F, Cos MA, 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.
7. Meeuwisse WH. Assessing causation in sport injury: A multifactorial model. *Clin J Sport Med*. 1994;4:166-70.
8. 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.
9. 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.
10. Ekstrand J, Gillquist J, Liljedahl SO. Prevention of soccer injuries. Supervision by doctor and physiotherapist. *Am J Sports Med*. 1983;11:116-20.
11. Bahr R, Holme I. Risk factors for sports injuries – a methodological approach. *Br J Sports Med*. 2003;37:384-92.
12. 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:S69-S74.
13. Hawkins RD, Fuller CW. A prospective epidemiological study of injuries in four English professional football clubs. *Br J Sports Med*. 1999;33:196-203.
14. Ekstrand J. Epidemiology of football injuries. *Science & Sports*. 2008;23:73-7.
15. 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.
16. Schwellnus MP. Genetics and soft-tissue injuries in sport: Clinical commentary. *Curr Sports Med Rep*. 2011;10:126-7.
17. 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.
18. 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.
19. Scott A, Khan K. Genetic associations with Achilles tendinopathy. *Rheumatology*. 2010;49:2005-6.
20. Ekstrand J, Healy JC, Waldén M, Lee JC, English B, Häggglund M. Hamstring muscle injuries in professional football: The correlation of MRI findings with return to play. *Br J Sports Med*. 2012;46:112-7.
21. Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81:S52-69.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Faulkner G, Pallavicini A, Comelli A, Salamon M, Bortoletto G, levoella 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.
28. Berman Y, North KN. A gene for speed: The emerging role of cactinin-3 in muscle metabolism. *Physiology*. 2010;25:250-9.
29. 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.
30. 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.
31. Hildebrand K, Frank C, Hart D. Gene intervention in ligament and tendon: current status, challenges, future directions. *Gene Ther*. 2004;11:368-78.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Lippi G, Longo UG, Maffulli N. Genetics and sports. *Br Med Bull*. 2010;93:27-47.
38. Mokone G, Schwellnus M, Noakes T, Collins M. The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. *Scand J Med Sci Sports*. 2006;16:19-26.
39. 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)*. 2013.
50. Chowbay B, Kumaraswamy 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.