

Genètica i esport

JOSEP SÀNCHEZ^a, ÓSCAR CAMPUZANO^b, ANNA IGLESIAS^b I RAMON BRUGADA^b

^aFacultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i l'Esport Blanquerna. Universitat Ramon Llull. Barcelona. España.

^bCentre de Genètica Cardiovascular. Facultat de Medicina. Universitat de Girona. Girona. España.

RESUM

La biomedicina ha experimentat grans avenços científics i tècnics en els darrers anys, especialment després de la descripció del genoma humà. Aquestes millores s'han aplicat gradualment a diversos àmbits, que han sobrepassat l'estudi de la patologia per fins i tot endinsar-se en l'estudi de la salut. Entre aquesta darrera s'inclouen investigacions en el camp de l'activitat física i l'esport. La genètica, doncs, ens aporta uns coneixements científics que poden ajudar-nos a optimitzar el rendiment d'un esportista d'alt nivell, rendibilitzar els efectes de la pràctica de l'exercici físic i/o portar a terme una pràctica esportiva segura, tot avaluant el risc d'una malaltia hereditària associada a la mort sobtada en esportistes.

PARAULES CLAU: Genètica. Esport. Condició física. Mort sobtada. Síndromes arítmiques.

ABSTRACT

There have been great scientific and technical advances in biomedicine in the last few years, particularly after the description of the human genome. These improvements have gradually been applied in diverse fields that have gone beyond the study of the disease to enter the study of health. The latter includes research in the field of physical and sports activity. Genetics therefore provides the scientific knowledge that helps us to optimise the performance of high level sportsmen/women, to reap the benefits of carrying out physical exercise and/or to perform a safe sports practice by evaluating the risk of a hereditary disease associated to sudden death in sportsmen/women.

KEY WORDS: Genetics. Sport. Physical condition. Sudden death. Arrhythmic syndromes.

INTRODUCCIÓ

La importància d'adherir-se a un estil de vida actiu i saludable està ben documentada. En els adults, la recerca ha demostrat la importància de l'activitat física en la prevenció de malalties cardiovasculars, la síndrome metabòlica, la diabetis tipus 2 i l'obesitat juntament amb la promoció de la longevitat¹⁻⁴. En els nens i adolescents, una revisió recent també indica que la pràctica d'alguna activitat física està associada amb una sèrie d'efectes positius en la salut⁵.

A mesura que s'han anat oficialitzant les activitats esportives, ja sigui amb la participació en activitats reglamentades o amb més competicions, un grup més gran d'esportistes han fet el salt cap a una més gran dedicació a la competició amateur, en la qual els mateixos esportistes busquen la millora constant en la seva capacitat de fer esport. No és estrany doncs entreveu-

re que els esportistes busquen millorar el seu rendiment mitjançant l'entrenament més rigorós i una nutrició més adequada. A mesura que s'avança en els coneixements moleculars de la capacitat física, incloent els factors genètics, hi ha un interès més gran en aquesta tecnologia, per a predir des del tipus d'exercici més convenient fins al risc de patir una lesió muscular.

Dins aquest context d'avenços genètics en l'esport, sobresurt però la informació referent a la mort sobtada en els esportistes, causada per malalties genètiques hereditàries. Malgrat que són poc freqüents, la mort sobtada de l'atleta té un impacte mediàtic instantani que crea una alarma social important.

Les ciències de l'activitat física i de l'esport són un àmbit de recerca que tampoc pot escapar dels canvis que està experimentant la biologia molecular i en concret el camp de la genòmica i la genètica humana. En aquest sentit, sigui amb l'objectiu

Rebut el 8 de maig de 2009 / Acceptat el 13 de maig de 2009.

Correspondència: Ramon Brugada (ramon@brugada.org).

d'estudiar l'impacte d'un programa d'entrenament adreçat al rendiment, analitzar els efectes de l'activitat física o avaluar el risc de patir una malaltia hereditària associada a mort sobtada en els esportistes, la informació del genoma humà passa a ser un element important en les diferents investigacions.

GENÈTICA

Són molts els esdeveniments històrics rellevants que s'han succeït per arribar a confeccionar el mapa genètic humà. Des de la publicació de l'*Origen de les espècies* (1859) de Charles Darwin, passant pels experiments amb pèsols (1865) de Gregor Mendel fins al llançament del Projecte Genoma Humà (1990), l'elaboració detallada del mapa genètic humà (1995) i la finalització de la seqüència del genoma humà (2003), els estudis de biologia molecular han viscut els últims 25 anys una important revolució i en l'actualitat la seva influència és molt rellevant en el camp de les ciències⁶.

Tot organisme viu té la seva pròpia informació genètica continguda en la molècula d'ADN (àcid desoxiribonucleic). En ella es troben les unitats d'herència, els gens. Els humans tenim 30.000 gens distribuïts en 23 parells de cromosomes localitzats en el nucli de les cèl·lules (22 autosòmics i 1 parell sexual) i un únic cromosoma mitocondrial. Cada parell de cromosomes (homòleg) té els mateixos gens –dels que tenim dues còpies, anomenades al·lels–. Cada gen conté la informació necessària per la síntesi d'una proteïna, la unitat funcional de l'organisme, ja que el bon funcionament d'aquest està basat en la síntesi perfecta de totes les proteïnes necessàries.

La molècula d'ADN està formada per 4 tipus diferents de nucleòtids, repetits milions de vegades. La majoria de l'ADN no codifica per proteïnes, i els fragments que ho fan són els anomenats gens. En la porció codificadora del gen cada grup de tres nucleòtids codifica per un determinat aminoàcid. Aquest és un procés en cadena; els primers tres nucleòtids codifiquen el primer aminoàcid i els tres següents el segon, i així successivament. Aquesta síntesi ve determinada per l'ordre que segueix la seqüència de nucleòtids en l'ADN. L'acumulació progressiva de tots els aminoàcids del gen dona lloc a la creació de la proteïna. En el genoma humà s'ha descrit que menys de l'1,5% d'aquest conté seqüències que codifiquen per proteïnes⁷. La resta és material que pot ajudar al funcionament correcte, però la seva funció no està clarament establerta encara.

En ocasions es pot produir la inserció, la deleció o el canvi en l'ordre dels nucleòtids. Són defectes genètics, anomenats mutacions, que poden produir la síntesi d'una proteïna diferent o defectuosa i ocasionar una malaltia. Que l'individu des-

envolupi o no una malaltia a causa de la mutació dependrà de la importància de la proteïna en la funció global del cos humà. Si la mutació afecta l'ADN d'una cèl·lula germinal o reproductiva es transmetrà a les següents generacions causant una malaltia hereditària.

Les malalties hereditàries es classifiquen en:

1. Alteracions cromosòmiques, amb la deleció o addició d'una part o un cromosoma sencer.

2. Malalties poligèniques (les més freqüents), en què la malaltia es deu a la interacció de diferents gens.

3. Malalties monogèniques. Només un gen és principalment responsable d'aquesta malaltia, i el seu patró d'herència segueix les lleis de Mendel, que són:

- Malalties autosòmiques dominants. Un dels al·lels heretats és defectuós i l'altre és normal. El caràcter dominant de la malaltia significa que amb un sol al·lel afectat per una mutació ja es pot provocar la malaltia. La descendència té un 50% de possibilitats de ser portadora d'aquesta malaltia si un dels pares està afectat. Cada generació té afectats, i tant els homes com les dones poden heretar i transmetre la malaltia.
- Malaltia autosòmica recessiva. Per patir la malaltia cal que els dos al·lels siguin defectuosos. És una forma, per tant, menys comuna que l'autosòmica dominant. Si ambdós pares són portadors, la descendència té un 25% de possibilitats de patir la malaltia i un 50% de possibilitats de ser portadora.
- Malalties lligades al sexe. Les dones són les portadores en un dels cromosomes X. Els homes, al tenir un sol cromosoma X, pateixen la malaltia si hereten el cromosoma mutat.
- Malalties mitocondrials. Estan sempre transmèses per la dona perquè el cromosoma mitocondrial prové sempre de la mare. Per tant, no es produeix transmissió d'home a home.

En general, tots els éssers humans presenten petites variacions en un lloc determinat de l'ADN, anomenades polimorfismes. A diferència de les mutacions, els polimorfismes en general no produeixen malalties però poden alterar la resposta de l'individu a elles produint variacions en la predisposició, l'evolució i la resposta al tractament^{8,9}.

CONCEPTES BÀSICS: GENÈTICA, GENÒMICA, GENOTIP I FENOTIP

L'evolució que ha experimentat la biologia molecular ens ha aportat, entre d'altres aspectes, l'ús més quotidià i a vegades in-

discriminat d'un vocabulari específic. És per això que hem considerat convenient conceptualitzar alguns d'aquests termes per a poder emmarcar la temàtica que tractem en aquest article.

En primer lloc, caldria diferenciar genètica de genòmica. S'entén la *genètica* com el camp de les ciències biològiques que intenta comprendre com l'herència biològica es transmet d'una generació a la següent i com es desenvolupen aquests processos. Així doncs, un dels objectius de la genètica és l'estudi dels patrons d'herència i de com aquests es transmeten de pares a fills. D'altra banda, la *genòmica* inclou un conjunt de ciències i tècniques dedicades a l'estudi integral del funcionament, l'evolució i l'origen dels genomes^{6,10}. Tot i entendre que genètica i genòmica són conceptualment diferents, tant la genètica com la genòmica comparteixen unitats bàsiques d'estudi, com són els gens i l'ADN.

Genotip i *fenotip* són altres dos conceptes bàsics que cal tenir present per entendre algunes qüestions que se'n deriven de la recerca en aquest àmbit. El genotip fa referència a tot el material genètic de l'individu. El tret observable d'un individu s'anomena fenotip^{6,10}. Per exemple, al parlar de malalties, si un individu pot tenir una predisposició genètica a patir una malaltia cardiovascular, com per exemple la síndrome de Brugada, estaríem referint-nos al genotip. Si aquesta malaltia es manifesta i es desenvolupa, estem parlant del fenotip.

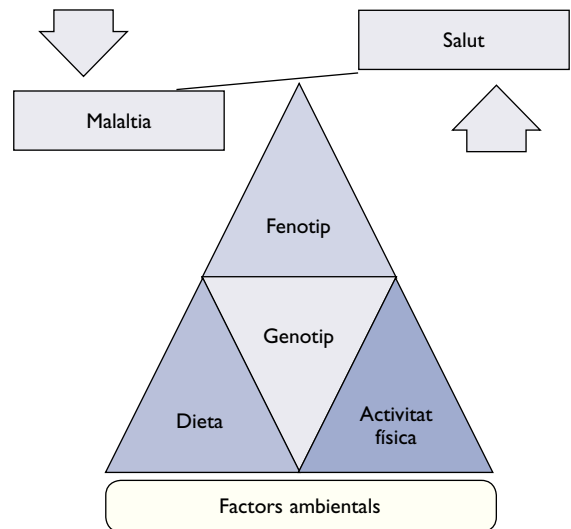
UNA QÜESTIÓ DE DISSENY

Charles Darwin, en la seva teoria de l'origen de les espècies, posa de manifest que tot organisme s'ha d'esforçar per a sobreviure, i que només el vigorós, sa i feliç és capaç de multiplicar-se. De fet, podem dir que l'activitat física està programada en els nostres genomes des de l'era paleolítica. Els factors ambientals amb els que es van haver d'enfrontar els nostres avantpassats, on la condició física era un factor molt important per a la supervivència, han fet que els nostres gens hagin evolucionat en relació a l'ambient en que van viure els nostres ancestres^{11,12}.

Els factors ambientals de les societats del benestar són molt diferents als de l'era del Paleolític, la qual cosa fa que ens trobem amb un disseny evolutiu del nostre organisme incompatible amb les condicions mediambientals actuals. Aquest fet provoca moltes de les malalties que pateix la nostra societat avui en dia¹¹.

Entre el genotip i el fenotip, els factors ambientals (alimentació, activitat física, hàbits higiènics, etc.) juguen un paper molt important. Sigui de forma individual o col·lectiva, aquests factors poden interaccionar amb el genotip i ser precursors de la manifestació de fenotips (fig. 1).

Figura 1 Relació genotip-fenotip.



GENOTIPS I FENOTIPS DE LA CONDICIÓ FÍSICA

Parlar de condició física i genètica ens porta en primer lloc a determinar què entenem per condició física i quins són els seus elements. El concepte de condició física pot tenir interpretacions diferents en funció de l'àmbit en que ens trobem. En relació a la temàtica d'aquest article, voldríem distingir el que és la condició física saludable i la condició física relacionada amb el rendiment esportiu.

En l'àmbit de la salut, la condició física es pot entendre com el grau d'energia i de vitalitat que aconsegueix una persona per a poder desenvolupar les tasques diàries i habituals: gaudir activament del temps de lleure, afrontar les emergències imprevistes sense fatiga excessiva, evitar algunes malalties derivades del sedentarisme i ajudar a desenvolupar al màxim la seva capacitat intel·lectual tot gaudint plenament de la vida. Des del punt de vista de l'esport, la condició física passa a ser un element de rendiment i es planteja com a objectiu la màxima optimització dels components de la condició física¹³⁻¹⁶.

Amb la finalitat d'establir un criteri que ens ajudi a entendre alguns aspectes d'aquest article i sense voler entrar en debats conceptuals o de matisos, considerem que la condició física està formada per les capacitats físiques. Podem classificar aquestes capacitats físiques en capacitats motores o bàsiques (força, resistència-aeròbica/anaeròbica i velocitat), les capacitats coordinatives o perceptivomotors (coordinació general/específica i equilibri), les capacitats resultants (agilitat) i les capacitats facilitadores (flexibilitat-elasticitat muscular/mobilitat articular)¹⁴. Més enllà d'aquesta classificació, estaríem d'acord

que les capacitats condicionals es basen principalment en processos energètics i les coordinatives preferentment en la regulació i la conducció del sistema nerviós central¹⁵.

Sigui des de l'òptica esportiva o de l'exercici físic, tots aquests elements de la condició física poden ser mesurats d'una forma o altra, des del $VO_{2m\grave{a}x}$ ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ o l/min), el temps (s), la velocitat (m/s) o la força (kg), etc. Així doncs, i a tall d'exemple, una persona pot tenir un substrat genètic (genotip) en relació a la resistència cardiovascular que es pot manifestar en forma d'uns valors de $VO_{2m\grave{a}x}$ (fenotip) que és mesurable ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ o l/min) i modificable per les diferents condicions ambientals, com poden ser les càrregues d'entrenament, l'alimentació, etc.

Cal dir, però, que no hem de tenir una visió mendeliana de l'individu pel que fa als fenotips de la condició física, ja que són molts els factors que interaccionen: aspectes socials, fisiològics, metabòlics, cel·lulars i moleculars. A més a més, els efectes del material genètic sobre els fenotips de la condició física també venen determinats pels gens susceptibles que poden predisposar a un fenotip, i per les interaccions entre diferents gens, qüestions que avui en dia encara s'estan estudiant. És per això que els fenotips de la condició física són fenotips anomenats complexos, com passa amb els fenotips de les malalties complexes (fig. 2).

El mapa genètic humà de la condició física

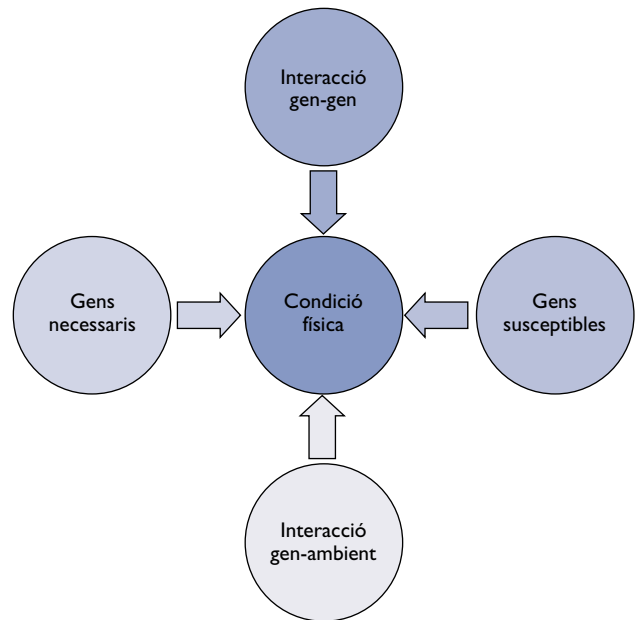
A partir de la finalització de la seqüència del genoma humà s'han portat i es porten a terme recerques per poder determinar gens implicats en els diferents fenotips de la condició física. Per elaborar aquest mapa genètic es conta amb les aportacions de les diferents investigacions que any rere any es desenvolupen. Hem de dir, però, que la interpretació dels resultats d'aquests estudis cal entendre-la en relació a l'estratègia utilitzada en la recerca.

Estratègies de recerca

En estudis humans els mètodes de recerca es basen en l'epidemiologia genètica i més recentment en els estudis moleculars. A grans trets podem dir que els estudis genètics es poden classificar en dos grans grups: *a)* els basats en l'epidemiologia genètica, centrats en fenotips d'individus i famílies, i *b)* els més relacionats amb la biologia molecular, que intenten mesurar les variacions del ADN en base a marcadors de gens candidats.

Per analitzar la base genètica de fenotips complexos, com poden ser els de la capacitat física, trobarem tres grans mètodes¹⁷⁻²⁰. En primer lloc, els estudis d'*heretabilitat*, que intenten avaluar la contribució genètica i ambiental sobre els fenotips de membres d'una mateixa família, bessons o individus adoptats

Figura 2 Interacció dels diferents elements en la condició física.



acollits en famílies. Per exemple, en alguns estudis realitzats s'estima que el grau d'heretabilitat del $VO_{2m\grave{a}x}$ és aproximadament del 50%; pel que fa al tipus de fibra muscular, d'entre el 40 i el 50%, i la potència muscular, al voltant del 70%.

Com a segon gran mètode trobem el *Genome-wide linkage scans*, que consisteix en l'examen genètic de marcadors que es troben per tot el genoma humà en un grup molt gran d'individus per a posteriorment poder realitzar associacions entre cada marcador i els fenotips específics. S'intenta localitzar regions del genoma humà que tinguin una alta probabilitat d'estar relacionades amb el consum d'oxigen, el percentatge de greix corporal o la regulació de la freqüència cardíaca.

La tercera gran estratègia i una de les més utilitzades són els estudis d'*associació amb gen candidat*. Es tracta de buscar un gen candidat que es creu que té una influència en la regulació d'algun dels fenotips de la condició física. A partir d'aquí s'intenta estudiar les variacions més comunes d'aquest gen (al·lel) en un gran nombre de subjectes. En aquest bloc es poden trobar dues menes de recerques. Una primera que estudia una única variació del gen (al·lel) d'uns subjectes en concret, i l'altra els de casos-control on s'intenta veure si un gen o una variació d'aquest gen és més comuna en atletes d'elit que en la població normal. Aquestes dues opcions de recerca són les que s'han utilitzat per identificar un número de gens associats a la condició física, sigui en la població en general o en atletes d'elit.

Gens i condició física

Anualment els gens que es van afegint al genoma de la condició física apareixen publicats en *The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes*. Tot i que els estudis relacionats amb els fenotips de la condició física són molt variats, posarem alguns exemples. En estudis de cas-control relacionats amb modalitats esportives de resistència trobem gens com *AMPD1*, *PPARGC1A* o *ACE*, i amb proves de velocitat tenim *ACTN3*. Pel que fa a estudis d'associació amb gens candidats trobem fenotips estudiats com el $VO_{2\max}$ associat a gens com *ADRB2*, *H1AA*, *CFTR* o *HIF1A*, el lactat post-exercici associat a gens com *ACE*, o la força associada a *DI01* o *IGF2²⁰* (taula I).

Possiblement les variants genètiques tenen una incidència tant en el rendiment esportiu com en les persones que practiquen exercici físic amb l'objectiu de millorar la salut. En general, aquestes variants estudiades en esportistes d'elit són molt comunes en la població. Els gens relacionats amb el metabolisme energètic, la resposta cardiorespiratòria a l'exercici màxim, etc., són aspectes importants tant per la població en general com per als esportistes. Si bé l'estudi de les característiques genètiques d'atletes d'alt nivell aporten una informació molt valuosa sobre els beneficis de l'exercici físic en la població general, també hem de dir que no totes les variants que podem trobar en esportistes de primera línia poden ser un referent de salut en el món del *fitness*. Aquest seria el cas de les variants genètiques que pot tenir un corredor de llarga distància que li permeten conservar energia durant llargs períodes de temps d'intensa activitat física, ja que això no podria ser beneficiós en individus poc actius o sedentaris.

GENÈTICA I MORT SOBTADA EN L'ATLETA

La mort sobtada cardíaca (MSC) és definida com la mort de causa cardíaca que esdevé en la primera hora després dels primers símptomes. La mort sobtada té una prevalença de 1/1.000 en la població general, però augmenta significativament a mesura que hi ha una patologia cardíaca més greu. La mort sobtada en els atletes sembla ser poc freqüent^{21,22}, tot i que la veritable incidència pot ser més gran del que es pensa degut a que certes condicions –com ara les canalopaties iòniques, les quals predisposen a les arítmies mortals– no estan associades amb malalties estructurals del cor i això suposa que la causa de la mort segueix sense estar clara. Aproximadament el 80% de les morts sobtades no traumàtiques en atletes joves són causades per anomalies cardiovasculars heretades, que per tant tenen una repercussió en les famílies²³⁻²⁵. La majoria (>80%) de

Taula I Principals gens associats amb l'esport

Objectiu	Gen
Resistència	<i>PPARD</i>
	Factors respiratoris nuclears (<i>NRF2</i>)
	<i>PGC-1 alfa</i>
	<i>HIF-1 alfa</i>
	<i>EPAS-1</i> i <i>HIF-2 alfa</i>
	Hemoglobina
	Sintasa glucògen del múscul esquelètic (<i>GYS1</i>)
Muscular	<i>ADRB2</i>
	<i>CHRM2</i>
	<i>VEGF</i>
	<i>CK-MM</i>
	<i>ACTN3</i>
	<i>MLCK</i>
Tendons	<i>ACE</i>
	<i>AMPD1</i>
	<i>IGF-1</i>
	Grup sanguini ABO
	<i>COL1A1</i> i <i>COL3A1</i>
Psicologia	<i>TNC</i>
	Gen transportador de serotonina (<i>SHTT</i>)
	<i>BDNF</i>
	<i>UCP2</i>

Adaptada de Lippi⁹.

les MSC en els joves atletes es produeixen durant o immediatament després d'activitat física²⁶. Això suggereix que l'exercici pot ser un desencadenant de les arítmies cardíques en els individus amb certs trastorns cardíacs.

La majoria de les MSC dels atletes es donen en homes joves (12-40 anys). Sovint la MSC és el primer símptoma de la malaltia. La MSC sol estar directament relacionada amb la pràctica d'un exercici, i al realitzar l'autòpsia aquesta pot ser completament normal (sospitosa de malaltia aritmogènica) o detectar-se alteracions estructurals cardíques^{24,26-28}. Entre les malalties estructurals hi ha descrites sobretot la cardiomiopatia hipertròfica (CMH), que causa del 40 al 50% dels casos, i la displàsia aritmogènica del ventricle dret (DAVD), la causa més freqüent de MSC en atletes a certes zones d'Itàlia.

Hi ha, doncs, múltiples patologies cardíaques genèticament determinades, amb o sense cardiopatia estructural acompanyant, que poden predisposar a l'aparició d'arítmies i de mort sobtada²⁹⁻³¹. Aquestes malalties són producte de l'alteració en la codificació genètica de quatre grans famílies de proteïnes:

- Proteïnes sarcomèriques, que s'encarreguen de generar la força en el miòcit cardíac i seran responsables de la miocardiopatia hipertròfica³².
- Proteïnes del citoesquelet, encarregades de la transmissió d'aquesta força a les cèl·lules adjacents i causants de la miocardiopatia dilatada³³.
- Proteïnes que codifiquen per als canals iònics, encarregades de mantenir el balanç iònic intra i extracel·lular, i responsables de les arítmies familiars³⁴.
- Proteïnes dels desmosomes, que permeten el manteniment de l'estructura i la comunicació intercel·lular.

Existeix però un solapament important entre les malalties i els gens³⁵. Per exemple, la troponina T pot causar tant miocardiopatia dilatada com miocardiopatia hipertròfica^{36,37}, i el canal de sodi *SCN5A* és un dels gens responsables de la síndrome de Brugada (SB), de la síndrome de QT llarg tipus 3 (SQTL3) i també d'alteracions familiars de la conducció^{38,39}.

MALALTIES

Síndrome de Brugada

La SBr té una elevació característica del segment ST que és fàcilment identificable en el "patró clàssic" dels casos. Malauradament són comuns en la població general els canvis no específics del segment ST o canvis incomplets de bloqueig de branca dreta. Davant la sospita de la malaltia, en aquests casos menys clàssics s'aconsella la prova de l'ajmalina, un bloquejant de sodi que en administració intravenosa pot fer evident el patró electrocardiogràfic diagnòstic.

Es pensa que el mecanisme fisiopatològic responsable de l'elevació del ST i de la susceptibilitat d'arítmies ventriculars és el desequilibri entre entrades i sortides de corrents iòniques durant la fase 0 i 1 del potencial d'acció. Fins ara, només dos gens s'han relacionat amb la malaltia (*SCN5A*, codificació dels canals de sodi, i *GPD1L*, el glicerol-3-fosfat deshidrogenasa-1). Curiosament no hi ha informació respecte la mort sobtada en atletes causada per SBr, però darrerament la pràctica clínica aconsella que el afectats per la malaltia no facin esport degut a

l'augment de la temperatura corporal, una decisió si més no controvertida (taula II).

Taquicardia ventricular polimòrfica catecolaminèrgica

La taquicardia ventricular polimòrfica catecolaminèrgica (TVPC) és una malaltia familiar que causa MSC induïda per l'exercici i/o l'estrès. La TVPC és un trastorn del calci intracardíac agreujat per l'estimulació simpàtica. Mutacions en el receptor de rianodina (*Ryr2*), calsiquestrina-2 (*CASQ2*) i ankirina-2 (*ANK2*) produeixen una sobrecàrrega de calci que s'ha relacionat amb la malaltia (taula II).

Síndrome del QT llarg

La síndrome del QT llarg (SQTL) es caracteritza per la prolongació de l'interval QT en l'ECG de repòs (> 470 ms per l'home i > 480 ms per a les dones com a diagnòstic, i de 440-470 ms com a límit). La síndrome va ser inicialment relacionada amb la pèrdua de funció en els canals de potassi i el guany de la funció en el canal de sodi. En tots els casos, la conseqüència és un potencial d'acció prolongat que facilita despolaritzacions, un substrat d'arítmies ventriculars (taula II).

Clínicament, fins al 30% dels casos de SQTL tenen un interval QT en el límit de la normalitat que requereix altres estudis (fenotípics, genètics o ambdós) per arribar a un diagnòstic. Donada la varietat de mecanismes que condueixin a la SQTL, la identificació de les mutacions causals és crucial per orientar la teràpia. No obstant això, les anàlisis genètiques són negatives en un terç dels pacients, la qual cosa posa l'accent en la necessitat de millorar la detecció fenotípica.

Síndrome del QT curt

La síndrome del QT curt (SQTC) es caracteritza per la presència d'escurçament del QT en l'ECG (QT <340 ms és sospitós i <320 és clarament diagnòstic) i clínicament per la presència d'episodis de síncope, fibril·lació auricular paroxística i/o arítmies letals. Tot i que s'han publicat alguns casos de famílies afectades, es disposa de poca informació sobre la malaltia. La SQTC s'ha relacionat amb mutacions en els gens que codifiquen canals de potassi. Tres gens han estat identificats fins ara, fet que demostra que la malaltia és genèticament heterogènia. Malgrat que els estudis clínics i fisiopatològics han suggerit la quinidina com un tractament adequat per STQC-1, l'alta incidència de MSC justifica la implantació de desfibril·lador en la majoria dels casos (taula II).

Taula II Malalties iòniques d'origen genètic

Canal	Malaltia	Herència	Locus	Gen
Sodi	QT llarg 3	Autosòmic dominant	3p21-23	SCN5A
	QT llarg 10	Autosòmic dominant	11q23	SCN4B
	Síndrome de Brugada (SBr)	Autosòmic dominant	3p21	SCN5A
		Autosòmic dominant	3p24	GPDI-L
	Síndrome de Lev-Lenègre	Autosòmic dominant	19q13.2	?
		Autosòmic dominant	3p21	SCN5A
	Fibrilació aricular (FA)	Autosòmic dominant	3p21	SCN5A
Relació sodi	QT llarg 9	Autosòmic dominant	3p25	Cav3
Potassi	QT llarg 1	Autosòmic dominant	11p15.5	KCNQ1
	QT llarg 2	Autosòmic dominant	7q35	KCNH2
	QT llarg 5	Autosòmic dominant	21p22.1-22-2	Mink(KCNE1)
	QT llarg 6	Autosòmic dominant	21p22.1-22-2	MiRPI(KCNE2)
	QT llarg 7	Autosòmic dominant	17p23.1-24.2	KCNJ2
	QT llarg 1	Autosòmic recessiu	11p15	KCNQ1
	QT llarg 5	Autosòmic recessiu	21q22	Mink
	QT curt 1	Autosòmic dominant	7q35	HERG(KCNH2)
	QT curt 2	Autosòmic dominant	11p17	KCNQ1
	QT curt 3	Autosòmic dominant	17q23	KCNJ2
	Fibrilació auricular	Autosòmic dominant	10q22	?
		Autosòmic dominant	11p15.5	KCNQ1
		Autosòmic dominant	11q23	KCNAS
		Autosòmic dominant	12p13	KCNE3
		Autosòmic dominant	21q22	KCNE2
Autosòmic dominant		17q23	KCNJ2	
Calci	SBr y QT curt 4	Autosòmic dominant	12p13.3	CACNA1C
	SBr y QT curt 5	Autosòmic dominant	10p12.33	CACNB2b
	Síndrome de Timothy (QTL8)	Autosòmic dominant	12p13.3	CACNA1C
	Taquicardia ventricular polimòrfica (TVP)	Autosòmic dominant	1q42	RYR2
		Autosòmic recessiu	1p13	CASQ2
Relació calci	QT llarg 4	Autosòmic dominant	4q25-27	ANKB (ANK2)

Displàsia aritmogènica de ventricle dret

La DAVD és una malaltia familiar⁴⁰ del múscul cardíac que provoca canvis estructurals (distròfia progressiva del ventricle dret, amb una substitució del miocardi per teixit fibro-adipós),

i clínicament es caracteritza per arítmies del ventricle dret, amb risc d'aturada cardíaca^{41,42}.

Tot i que en els últims 25 anys s'ha descrit la malaltia⁴³, certes formes de ARVC no són fàcils de diagnosticar. El diagnòstic precoç de la malaltia és difícil degut a que no hi ha un

patró clar d'afectació dels teixits. La ressonància magnètica és una eina molt útil en el diagnòstic, però la interpretació és difícil en alguns casos. A més, en alguns pacients la primera manifestació són les arítmies ventriculars malignes. Les proves genètiques ajuden en la diagnosi clínica, atès que ja es pot diagnosticar la malaltia en prop del 60% dels casos gràcies als estudis genètics, encaminats a l'anàlisi de mutacions en proteïnes del desmosoma (taula III).

Cardiomiopatia hipertròfica

La CMH és una malaltia del miocardi caracteritzada per una hipertròfia asimètrica del ventricle esquerre, amb troballes de desestructuració dels miòcits i fibrosi^{44,45}. És l'alteració genètica cardiovascular més freqüent, amb una prevalença d'1/500 en la població general, i afecta sobretot els joves⁴⁶⁻⁴⁸. Les manifestacions clíniques apareixen per disfunció diastòlica inicialment i sistòlica en els estats més evolucionats, pel que el pacient pot estar asimptomàtic o presentar-se en forma d'insuficiència cardíaca o mort sobtada. La mortalitat és major en els pacients joves (sovint atletes) que en els adults, i la primera manifestació de la malaltia pot ser precisament la mort sobtada. La malaltia es considera familiar en un 90% dels casos, generalment amb un patró d'herència autosòmica dominant, a excepció dels casos amb mutacions en l'ADN mitocondrial (ADNmt), que són heretades per via materna. S'han identificat més de 400 mutacions⁴⁹⁻⁵⁰ (taula IV).

Cardiomiopatia dilatada

La cardiomiopatia dilatada (CMD) es caracteritza per una dilatació ventricular que altera la funció sistòlica, principalment en el ventricle esquerre. Els pacients presenten signes d'insuficiència cardíaca, palpitations o mort sobtada. La prevalença és d'1/2.500 persones. Són múltiples els factors que poden desencadenar una CMD, per la qual cosa és una entitat altament heterogènia. Malgrat això, els estudis sistemàtics dels familiars de pacients amb CMD indiquen que almenys el 35% dels casos són hereditaris⁵¹. Les arítmies que presenten els pacients amb CMD familiar solen ser les mateixes que en les formes adquirides amb defectes en la conducció auriculoventricular i intraventricular, arítmies ventriculars i fibril·lació auricular. Aquests pacients normalment desenvolupen un deteriorament progressiu de la funció ventricular i moren a causa d'insuficiència cardíaca o arítmies.

Al 1994 es va trobar el primer *locus* de CMD amb bloqueig auriculoventricular en el cromosoma 1⁵². L'escenari d'aquesta

Taula III Gens implicats en la displàsia aritmogènica del ventricle dret (DAVD)

Malaltia	Locus	Gen
DAVD 1	14q23-24	TGFβ3
DAVD 2	1q42-q43	RyR2
DAVD 3	14q12-q22	?
DAVD 4	2q32.1-q32.3	?
DAVD 5	3q21.3-3p23	LAMR-1
DAVD 6	10p12-p14	?
DAVD 7	2q35	Desmina
DAVD 7	10q22.3	ZASP
DAVD 8	6p24	Desmoplaquina (DSP)
DAVD 9	12p11	Placoflina-2 (PKP2)
DAVD 10	18q12.1-q12.2	Desmogleina-2 (DSG2)
DAVD 11	18q12.2	Desmocollina-2 (DSC2)
Naxos	17q21	Placoglobina (JUP)

Taula IV Gens implicats en la cardiomiopatia hipertròfica

Locus	Gen
14q12	MYH6
14q12	MYH7
11p11.2	MYBPC3
12q24.3	MYL2
3p21	MYL3
1q32	TNNT2
19q13.4	TNNI3
15q22.1	TPM1
15q14	ACTC
2q24.3	TTN
3p	TNNC1
11p15.1	CRP3
17q12	TCAP

malaltia és extremadament complex, per la qual cosa la utilitat clínica de l'anàlisi genètic és limitada. S'han identificat més de 20 mutacions en gens que codifiquen per proteïnes del citoesquelet, del nucli cel·lular i del sarcòmer. Les mutacions més

Taula V

Gens implicats en la cardiomiopatia dilatada

Locus	Gen
14q12	<i>MYH7</i>
15q14	<i>ACTC</i>
1q32	<i>TNNT2</i>
15q22.1	<i>TPM1</i>
2q24.3	<i>TTN</i>
11p15.1	<i>CRP3</i>
17q12	<i>TCAP</i>
Xp21	<i>Distrofina</i>
2q35	<i>Desmina</i>
10q22.1-10q23	<i>Metavinculina</i>
4q12	<i>β-sarcoglicano</i>
5q33	<i>δ-sarcoglicano</i>
Xq28	<i>Tafacina</i>
1q21	<i>Lamina A/C</i>
6q22.1	<i>Fosfolambano</i>

importants (30%) són les trobades en el gen lamina A/C (*LMNA*)⁵³, que codifica una proteïna que s'expressa en gairebé tots els tipus cel·lulars i la funció de la qual és contribuir amb la integritat del nucli proporcionant suport mecànic⁵⁴. Altres gens, com *MYH7* i *TNNT2*, identificats prèviament com causants de CMH, també poden causar CMD. Fins i tot en una família amb CMD es va identificar mutació en *SCN5A*, un gen que es creia únicament causant de malaltia elèctrica⁵⁵ (taula V).

RECOMANACIONS ESPORTIVES EN LES MALALTIES GENÈTIQUES

Al 1994 es va organitzar la 26a Conferència Bethesda (taula VI) per a formular les directrius de la participació en esports competitius d'atletes amb alguna alteració cardiovascular identificada⁵⁶. Experts en medicina cardiovascular i cardiologia de l'esport van redactar recomanacions per mitjà d'un consens, proporcionant la base per a l'assessorament mèdic als pacients. Les directrius depenen de la naturalesa i de la gravetat de les anomalies cardiovasculars i de la classificació de l'esport en qüestió.

Gairebé en una altra tercera part de les MSC l'autòpsia no revela cap anomalia estructural o morfològica. S'admet que en aquests casos l'origen de la mort podria ser purament elèctric,

i en el cas de malaltia familiar, una canalopatia. Entitats conegudes, com la taquicàrdia ventricular polimòrfica, la fibril·lació ventricular idiopàtica, el SQTl, el SQTc i la SBs, són entitats englobades sota aquest epígraf de canalopaties.

La mort sobtada d'un jove atleta té habitualment una repercussió mediàtica important. Degut al sobre esforç que han de desenvolupar, hi ha criteris clars sobre la seva participació en esports competitius⁵⁶⁻⁶⁰.

Atletes amb un diagnòstic clar de MCH, de DAVD i de MCD no han de participar en la majoria dels esports competitius, amb la possible excepció dels esports amb el menor grau d'intensitat (p. ex., les bitlles, el golf o el cúrling). Això és independent de la presència de símptomes i de la magnitud de la hipertròfia ventricular esquerra del ventricle esquerre o l'obstrucció del tracte de sortida en el cas de la MCH.

Es recomana no practicar esport competitiu en les malalties genètiques aritmogèniques, sobretot per les implicacions que l'estat adrenèrgic pot tenir en el desencadenament d'arítmies. La recomanació en la SBr és menys clara, però degut a l'associació de la malaltia amb la febre, s'ha considerat necessari també desaconsellar la pràctica de l'esport per l'augment de temperatura corporal que això comporta.

AVALUACIÓ DELS ATLETES AMB TRETS CARACTERÍSTICS DE POSSIBLE MALALTIA CARDÍACA

L'avaluació cardiovascular en l'atleta jove s'ha dirigit a identificar les condicions que poden dur a l'atleta al risc de mort sobtada. Idealment, tots els atletes haurien de ser avaluats per diagnosticar possibles alteracions cardiovasculars abans de qualsevol participació atlètica. Com a mínim però la gent que practica esport regularment hauria de disposar d'una valoració clínica bàsica (examen físic i història clínica) i d'un electrocardiograma en repòs.

Després de les exploracions clíniques bàsiques en els atletes és important donar prioritat amb estudis més aprofundits als atletes que presenten el major risc de tenir anomalies cardíacques hereditàries. Aquests són, és clar, els atletes simptomàtics i els que tenen història familiar de malaltia familiar associada a la mort sobtada.

Entre els estudis que s'han de realitzar es pot ja actualment considerar l'estudi genètic, que és efectiu en els casos de malaltia hereditària coneguda, però ho és poc si la causa de la mort sobtada o dels símptomes no es encara coneguda. En aquest darrer cas, la quantitat de gens que s'ha d'analitzar és tan gran que no és assumible econòmicament. En els propers mesos, però, fins i tot aquests casos podran ser analitzats ràpidament,

Taula VI Diferències entre 26.^a Bethesda y ESC

Criteri clínic i esports permesos		
	ACC	ESC
Portadors genètics sense fenotip (CMH, (CMH, CMD, DAVD, canalopaties)	Tots els esports	Només esports de lleure
SQTL	> 0,47 homes	> 0,44 homes
	> 0,48 dones	> 0,46 dones
	Competició de baixa intensitat	Lleure
Taquicàrdia ventricular no sostinguda	Sense malaltia cardiovascular, tots els esports competitius. Amb malaltia cardiovascular, esports de competició de baixa intensitat	Sense malaltia cardiovascular, tots els esports. Amb malaltia cardiovascular, només esports de lleure

ACC: American College of Cardiology; CMH: cardiomiopatia hipertròfica; CMD: cardiomiopatia dilatada, DAVD: displàsia aritmogènica del ventricle dret; ESC: European Society of Cardiology; SQTL: síndrome del QT llarg. Adaptada de Pelliccia, 2008.

gràcies al desenvolupament tecnològic de xips de diagnòstic de malalties arítmiques. Aquest xip permetrà realitzar l'anàlisi de més de 20 gens en un marge reduït de temps, millorant el servei i, sobretot, el cost.

CONCLUSIONS

Al llarg de la història, la societat ha fet un lloc especial pels pocs que són més ràpids, més forts i físicament més ben dotats. En l'actualitat comencen a haver-hi estudis prou consistents que indiquen que els gens poden jugar un paper important en

la condició física dels esportistes d'elit, tot i que encara és d'hora per a determinar si un únic gen o grup de gens pot determinar el potencial esportiu d'un subjecte. La genètica pot però determinar també el risc de mort sobtada en l'atleta. Quan es produeix una MSC en un esportista, és una notícia tràgica i amb molt impacte social.

Així doncs, és evident que en les properes dècades s'obre un camp de recerca en el que haurem d'incorporar-nos, i adaptarnos a tecnologies de la genòmica i la bioinformàtica amb l'objectiu de conèixer la influència de la genètica en la condició física dels individus i en el seu risc de malalties.

Bibliografia

- Durstine JL, Thompson PD. Exercise in the treatment of lipid disorders. *Cardiol Clin.* 2001;19:471-88.
- Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33 Suppl 6:S484-92; discussion S493-84.
- Kohl HW, 3rd. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33 Suppl 6:S472-83; discussion S493-474.
- Rennie KL, Johnson L, Jebb SA. Behavioural determinants of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:343-58.
- Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, et al. Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr.* 2005;146:732-7.
- Passarge E. Genética. Texto y atlas. Madrid: Panamericana; 2005.
- Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature.* 2007;447:799-816.
- Brugada R. Bases genéticas de las arritmias. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:274-85.
- Brugada R, Roberts R. The molecular genetics of arrhythmias and sudden death. *Clin Cardiol.* 1998;21:553-60.
- Novo FJ. Genética humana. Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la genética en el campo de la biomedicina. Madrid: Pearson Educación; 2007.
- Campillo JE. El mono obeso. Madrid: Crítica; 2004.
- Booth F, Chakravarthy M, Gordon S, et al. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol.* 2002;93:3-30.

13. Rodríguez F, Sancha de Prada JA, Valls C. *Exercici i Salut*. Barcelona: Pòrtic; 1997.
14. Generalitat de Catalunya. *Guia de Prescripció de l'Exercici Físic per a la Salut*. Barcelona: Direcció General de Salut Pública i Secretaria General de l'Esport; 2007.
15. Weineck J. *Entrenamiento total*. Barcelona: Paidotribo; 2005.
16. American College of Sports Medicine ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
17. Bouchard C, Malina R, Pérusse L. *Genetics of fitness and physical performance*. Champaign: Human Kinetics; 1997.
18. Neiderhiser J. Understanding the roles to genome and envirome: methods in genetic epidemiology. *Br J Psychiatry*. 2001;178 Suppl 40:12-7.
19. Wyszynski D. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. *Rev Panam Salud Publica*. 1998;3:26-34.
20. Bray M, Hagberg J, Pérusse L, et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: The 2006-2007 Update. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:34-72.
21. Lippi G, Longo UG, Maffulli N. Genetics and sports. *Br Med Bull*. 2009.
22. Epstein SE, Maron BJ. Sudden death and the competitive athlete: perspectives on preparticipation screening studies. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:220-30.
23. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:204-14.
24. Corrado D, Thiene G, Nava A, et al. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med*. 1990;89:588-96.
25. Opie LH. Sudden death and sport. *Lancet*. 1975;7901:263-6.
26. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996;276:199-204.
27. Tsung SH, Huang TY, Chang HH. Sudden death in young athletes. *Arch Pathol Lab Med*. 1982;106:168-70.
28. McCaffrey FM, Braden DS, Strong WB. Sudden cardiac death in young athletes. A review. *Am J Dis Child*. 1991;145:177-83.
29. Brugada R, Brugada J, Brugada P. Genética y arritmias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:432-7.
30. Farwell D, Gollob MH. Electrical heart disease: Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias in normal structural hearts. *Can J Cardiol*. 2007;23 Suppl A:16A-22A.
31. Farwell D, Gollob MH. Risk stratification for sudden death in heart failure. *Minerva Cardioangiol*. 2007;55:379-84.
32. Marian AJ, Roberts R. Molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Annu Rev Med*. 1995;46:213-22.
33. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, et al. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science*. 1998;280(5364):750-2.
34. Roden DM, George AL Jr. The cardiac ion channels: relevance to management of arrhythmias. *Annu Rev Med*. 1996;47:135-48.
35. Cirino AL, Ho CY. Genetic testing in cardiac disease: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:462-3.
36. Li D, Czernuszewicz GZ, Gonzalez O, et al. Novel cardiac troponin T mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2188-93.
37. Li G, Martin AF, Solaro JR. Localization of regions of troponin I important in deactivation of cardiac myofilaments by acidic pH. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:1309-20.
38. Brugada R, Roberts R. Brugada syndrome: why are there multiple answers to a simple question? *Circulation*. 2001;104:3017-9.
39. Firoozi S, Sharma S, McKenna WJ. Risk of competitive sport in young athletes with heart disease. *Heart*. 2003;89:710-4.
40. Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:1222-8.
41. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:45.
42. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318:129-33.
43. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384-98.
44. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287:1308-20.
45. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology*. 2004;44:412-27.
46. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107:2227-32.
47. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, et al. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108:445-51.
48. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20:1-8.
49. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:104-10.
50. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001;104:557-67.
51. Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. *Nature*. 2002;415(6868):227-33.
52. Kass S, MacRae C, Graber HL, et al. A gene defect that causes conduction system disease and dilated cardiomyopathy maps to chromosome 1p1-1q1. *Nat Genet*. 1994;7:546-51.

53. Sinagra G, Di Lenarda A, Brodsky GL, et al. Current perspective new insights into the molecular basis of familial dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J.* 2001;2:280-6.
54. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:969-81.
55. McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation.* 2004;110:2163-7.
56. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24:880-885.
57. Fagard R, Aubert A, Lysens R, et al. Noninvasive assessment of seasonal variations in cardiac structure and function in cyclists. *Circulation.* 1983;67:896-901.
58. Huston TP, Puffer JC, Rodney WM. The athletic heart syndrome. *N Engl J Med.* 1985;313:24-32.
59. Maron BJ. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:190-203.
60. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, et al. Morphology of the "athlete's heart" assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol.* 1994;74:802-6.