

TRABAJO DE FIN DE GRADO

HIPERTROFIA MUSCULAR DESDE EL COMPONENTE GENÉTICO

AUTOR: AITOR PINEDO JAUREGI

DIRECTOR: LUIS MARIA SAUTU APELLANIZ

COTUTOR: Dr. DAVID CELORRIO HERRERA BAIGENE S.L.

GRADO EN CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEL DEPORTE

CURSO ACADÉMICO: 2016/2017

CONVOCATORIA: Ordinaria Junio

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	6
1.1.	Hipertrofia muscular	7
1.2.	Importancia del componente genético en la hipertrofia muscular	11
1.3.	Hipótesis y objetivos del trabajo.....	13
2.	MÉTODO.....	15
2.1.	Identificación de la literatura.....	15
2.2.	Criterios de inclusión y exclusión	15
2.3.	Procedimiento de selección	15
2.4.	Resultados	16
3.	GENES RELACIONADOS CON LA HIPERTROFIA MUSCULAR. ...	18
3.1.	Angiotensin I converting enzyme (ACE).....	18
3.2.	α -Actinina 3 (ACNT3).....	19
3.3.	Ankyrin Repeat Domain 6 (ANKRD6)	20
3.4.	Bone morphogenic protein 2 (BMP2)	20
3.5.	Chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) y Chemokine (C-C motif) receptor 2 (CCR2).....	20
3.6.	Ciliary neurotrophic factor (CNTF)	21
3.7.	Follistatin (FST) y Growth differentiation factor 8/myostatin (GDF8/MSTN).....	22
3.8.	Insulin-like growth factor- 1 (IGF-1).....	22
3.9.	Interleukin 15 (IL15) y Interleukin 15 receptor, alpha (IL15R α) ...	23
3.10.	Leptin (LEP) y Leptin receptor (LEPR)	24
3.11.	Nitric oxide sintetasa 3 (NOS3)	25
3.12.	Resistin (RETN)	25

3.13. Osteopontin or secreted phosphoprotein 1 (SPP1).....	26
4. DISCUSIÓN.....	27
5. CONCLUSIÓN.....	30
6. APLICACIÓN PRÁCTICA.....	31
7. LIMITACIONES	31
8. BIBLIOGRAFÍA.....	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Genes relacionados con fuerza y crecimiento muscular. Modificado de Pescatello et al. (2013)	13
Tabla 2 Estudios seleccionados. Elaboración propia.	17

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Ruta de activación e inhibición mTORC1(Wolfson, Chantranupong, & Sabatini, 2014)	9
Figura 2 mTORC1 proteínas asociadas, estímulos reguladores y blancos corriente abajo (Escobar & Márquez, 2014)	10
Figura 3 Procedimiento de exclusión. Elaboración propia.....	16

RESUMEN

La hipertrofia se genera cuando la síntesis de proteína contráctil es superiora su degradación. Mecanismo producido por estímulos hipertróficos concretos. Se estima que el componente genético tiene una influencia de un 35%-80% en la hipertrofia muscular. Por tanto, mediante el presente estudio se pretende esclarecer qué genotipos están relacionados con una determinada respuesta hipertrófica, hallando las diferentes respuestas al entrenamiento que pueden darse en un individuo en base a la genética. Para ello, se ha realizado un meta-análisis, que concluye con 5 artículos seleccionados. Sin embargo, su análisis no se ha podido llevar a cabo dada la heterogeneidad que presentan los estudios. Para posibilitar estudios futuros en relación a la hipertrofia se ha realizado una revisión en base a uno de los artículos seleccionados, analizando 17 genes relacionados con la fuerza y la hipertrofia (*CCL2*, *CCR2*, *FST*, *GDF8/MSTN*, *IL15*, *IL15R α* , *ACE*, *ACTN3*, *ANKRD6*, *BMP2*, *IGF1*, *LEP*, *LEPR*, *RTN*, *SPP1*, *NOS3*, *CNTF*). A la vista de los resultados son necesarios estudios más completos y con una metodología consensuada, en los que se relacionen un conjunto de genes y variables ambientales que posibiliten hallar una respuesta hipertrófica concreta en función de la dotación genética del deportista.

PAABRAS CLAVE: hipertrofia muscular, genética, SNP, meta-análisis.

LABURPENA

Hipertrofia uzkurdurako proteina sintesia bere degradazioa baino handiagoa denean sortzen da. Mekanismo hori estimulu hipertrofiko zehatzengatik sortzen da. Konponente genetikoak gihar hipertrofian %35-%80ko eragina duela estimatzen da. Burutu den ikerkuntzarekin hipertrofiaren erantzun zehatzekin ze genotipo dauden erlazionatuta argitzea espero da, genetikaren araberrako entrenamenduaren ondorioz sortzen diren erantzun ezberdinak aurkituz. Horretarako, meta-analisi bat burutu da, zeinetan bost artikulua aukeratuak izan dira. Hala ere, artikuluen heterogeneotasunagatik haien analisisa ezin izan da aurrera eraman. Hipertrofiaren inguruan etorkizuneko ikerkuntzak errazteko errebisio bat burutu egin da. Errebisioa

aurrera eramateko, aukeratutako artikulua bat erabili da eta honek indarra eta hipertrofiarekin 17 gene erlazionatzen ditu (CCL2, CCR2, FST, GDF8/MSTN, IL15, IL15R α ACE, ACTN3, ANKRD6, BMP2, IGF1, LEP, LEPR, RTN, SPP1 NOS3 CNTF). Emaitzak ikusita, ikerketa osoagoak eta metodologia adostuta daukatenak beharrezkoak dira. Gainera, ikerketa hauetan gene anitzak eta ingurune faktoreak erlazionatu beharko dira, kirolariaren dotazio genetikoaren arabera erantzun hipertrofiko bat zehazteko.

HITZ GAKOAK: gihar hipertrofia, genetika, SNP, meta-analisia

ABSTRACT

Muscular hypertrophy is generated when the synthesis of contractile proteins is higher than their degradation. This is caused by specific hypertrophy stimulus. It is estimated that the genetic component has had 35%-80% of influence on muscular hypertrophy. The aim of this research is to clarify that genotypes are related to specific hypertrophy response, by means of the different responses to training that can occur in some people taking into account their genetic factors. For that reason, a meta-analysis has been done and it has concluded with a selection of 5 articles. However, our purpose has not been achieved due to the heterogeneity of the articles. In order to make future research in relation to hypertrophy possible, a revision based on one of the selected articles has been carried out. Such revision has analysed 17 genes in relation to strength and hypertrophy (*CCL2, CCR2, FST, GDF8/MSTN, IL15, IL15R α ACE, ACTN3, ANKRD6, BMP2, IGF1, LEP, LEPR, RTN, SPP1 NOS3 CNTF*). In view of the results, more complete research with an agreed methodology is needed, in which a combination of genes and environmental factors are related, therefore making it possible to find a specific hypertrophy response dependent on the genetic profile of the athlete.

KEY WORDS: muscle hypertrophy, genetics, SNP, meta-analysis

1. INTRODUCCIÓN

Son muchos los factores que pueden afectar al rendimiento deportivo, pero el entrenamiento puede ser de los más reseñables (Billat, 2002). Desde hace varios siglos el entrenamiento se ha utilizado con el objetivo de conseguir superar marcas en diferentes disciplinas deportivas (Billat, 2002; Katch, MacArdle, & Katch, 2015a).

El entrenamiento deportivo, generara adaptaciones para poder modificar el rendimiento de un deportista. Se han establecido cuatro capacidades condicionales en la condición física, fuerza, velocidad, resistencia y flexibilidad; que trabajándolas en conjunto van a influir en el rendimiento (Weineck, 2005).

Dependiendo de los autores las capacidades motrices del deporte son clasificadas de distinto modo. De esta manera, autores como Tous (1999) apuntan como la fuerza puede ser la capacidad condicional de las que emanan las tres restantes.

En este sentido, el entrenamiento de la fuerza ayuda a mejorar las capacidades del deportista (Gentil, Pereira, Leite, & Bottaro, 2011), ya que estimula el musculo esquelético generando diversas adaptaciones. Weineck (2005) categoriza la fuerza teniendo en cuenta su utilización: la fuerza general y fuerza específica, entendida como la fuerza aplicable en un determinado movimiento deportivo.

Teniendo en cuenta la utilización de la tensión muscular, podemos encontrarnos con otras tres categorías: fuerza máxima, fuerza rápida y fuerza resistencia. La fuerza máxima es, la tensión voluntaria máxima que puede generar el sistema neuromuscular, la fuerza rápida, es la capacidad de hacer una determinada acción muscular a la mayor velocidad posible y la fuerza resistencia se refiere a la capacidad de hacer frente a la fatiga a lo largo de la acción muscular (Costill, 2004; Manno, 1999; Weineck, 2005).

El entrenamiento de la fuerza genera una serie de adaptaciones en el organismo que dependerá del estímulo recibido, actuando a nivel muscular, óseo, endocrino etc. (Baechle & Earle, 2007).

Dentro de las adaptaciones funcionales se encuentran las derivadas del tipo de fibras musculares. Estas fibras pueden ser de tres tipos (tipo I, tipo IIA tipo IIX) diferenciadas entre sí por su estructura y metabolismo (Schiaffino & Reggiani, 2011). Siendo las fibras IIA y IIX las más hipertróficas (Tous, 1999).

En cuanto a la estructura, existen dos adaptaciones: la hipertrofia y la hiperplasia. La hipertrofia es el aumento del tamaño de las fibras musculares. La hiperplasia, es el aumento de cantidad fibras musculares (Brown, 2008).

En torno a la hiperplasia hay controversia en la literatura. Estudios como los de Kelley (1996) afirman que se produce una hiperplasia muscular tal y como se ha observado en animales. Sin embargo, faltan estudios empíricos que afirmen la hiperplasia de las fibras musculares en humanos (Baechle & Earle, 2007; McGlory & Phillips, 2015).

Este trabajo se centra en las adaptaciones musculares que se generan en el entrenamiento de la fuerza: adaptaciones estructurales y funcionales (Blaauw, Schiaffino, & Reggiani, 2013) e incidiendo más concretamente en la hipertrofia muscular.

1.1. Hipertrofia muscular

La hipertrofia es una adaptación que se trabaja con los deportistas. Ya que la ganancia del tamaño trasversal de las fibras musculares está relacionada con una mayor producción de fuerza (Blaauw & Reggiani, 2014). Ésta se produce cuando la producción de proteína contráctil (miosina y actina) es superior a la degradación (Atherton & Smith, 2012; Blaauw et al., 2013; McGlory & Phillips, 2015; Sandri, 2008). De manera general el entrenamiento hipertrófico estaría compuesto por; entre 8-12 repeticiones con una intensidad de 30-80% de 1RM (repetición máxima),

teniendo en cuenta que dependiendo de las especificaciones del deportista puede variar (McGlory & Phillips, 2015).

Existen dos mecanismos principales que generan la hipertrofia muscular. Por un lado está el reclutamiento de células satélite (CS) y por otro la producción de proteína contráctil (Baechle & Earle, 2007; Brown, 2008).

Sin embargo, aunque las CS están presentes en la hipertrofia, su contribución genera controversia. Blaauw y Reggiani (2014) sugieren que su implicación dependerá del estímulo realizado. No obstante, se necesitan más estudios para explicar los mecanismos subyacentes a este fenómeno (Blaauw et al., 2013). McCarthy et al. (2011) en un estudio realizado con ratones observaron que las CS no contribuyen en el desarrollo de la hipertrofia pero que actúan en la regeneración, diferenciando la hipertrofia muscular con la regeneración después de una lesión.

La actuación de las CS está siendo definida por la teoría del dominio myonuclear. Lo que sugiere que las CS actúan cuando la síntesis proteica ha alcanzado un nivel superior del que los núcleos de las células musculares son capaces de soportar. Para evitarlo, las CS se fusionan con la célula muscular convirtiéndose en nuevos núcleos (Adams & Bamman, 2012; Bamman, Roberts, & Adams, 2017).

Dada la controversia y la falta de estudios concluyentes en relación a las células satélite, este trabajo se centrará en el desarrollo del mecanismo de la hipertrofia que tiene lugar cuando se produce una mayor síntesis que degradación de proteínas contráctiles.

A nivel molecular, la ruta biológica que se encarga de la regulación del crecimiento muscular esta principalmente regulada por el complejo proteínico mTOR (*mammalian/mechanistic target of rapamycin*) (Bamman et al., 2017; Gonzalez, Hoffman, Stout, Fukuda, & Willoughby, 2016; Goodman, 2014; Laplante & Sabatini, 2009). Existen dos tipos de complejos proteínicos mTOR: mTORC1 y mTORC2. A pesar de que el mTORC2 está poco estudiado parece actuar en la

regulación del citoesqueleto (Escobar & Márquez, 2014). Por su parte el complejo mTORC1 ha sido ampliamente asociado como principal componente en la regulación del crecimiento muscular (Bamman et al., 2017; Goodman, 2014).

La ruta metabólica de activación del complejo mTORC1 es compleja, activándose por diferentes mecanismos: factores del crecimiento, estímulos mecánicos, nutrientes y otra serie de señalizadores celulares (Bond, 2016; Sandri, 2008). De la misma manera puede ser inhibido por mecanismos como el estrés metabólico y la hipoxia entre otros (Blaauw et al., 2013; Escobar & Márquez, 2014). (Figura 1).

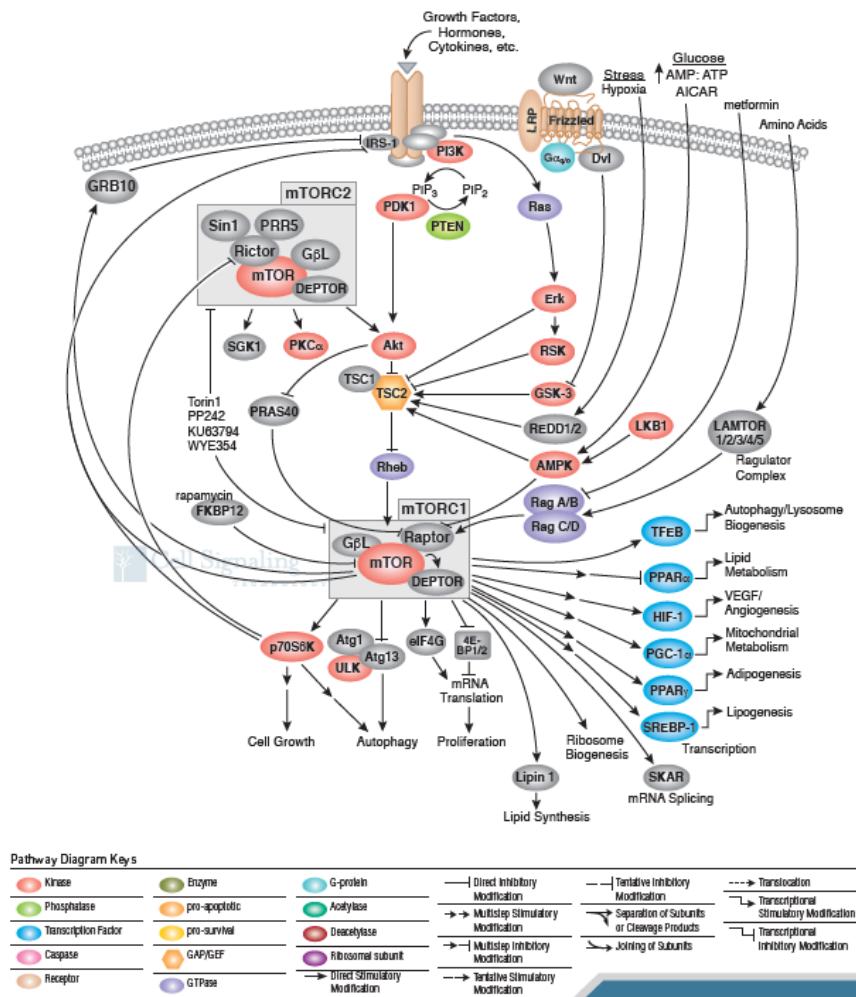


Figura 1 Ruta de activación e inhibición mTORC1(Wolfson, Chantranupong, & Sabatini, 2014)

Como se puede observar en la figura 1, las líneas de señalización del mTORC1 son complejas y variadas. A nivel molecular destaca la función de la

proteína TSC2, siendo una de las principales proteínas encargadas de regular la actividad del complejo mTORC1, inhibiendo la actividad del complejo cuando se encuentra activada (Gonzalez et al., 2016). Los distintos mecanismos de señalización descritos previamente, tendrán su función inhibidora o activadora de la proteína TSC2, dependiendo de la vía de señalización a la que pertenezcan. A modo de ejemplo, los factores de crecimiento serán inhibidores de la TSC2, mediante la ruta de señalización del AKT, activándose la función del mTORC1. En contra el estrés metabólico activara la función del TSC2 mediante la señalización de AMPK, manteniendo el mTORC1 inhibido (Bond, 2016).

Los inhibidores, así como activadores del mTORC1, actúan en algunos casos de manera pleiotrópica. En este sentido, se ha comprobado como factores inhibidores del complejo mTORC1 como el estrés metabólico, pueden aumentar a largo plazo el crecimiento muscular, al provocar la activación de factores del crecimiento (Pearson & Hussain, 2015).

Cuando el mTORC1 se encuentra activado, actúa como señalizador (inhibidor/activador), de otras proteínas. Las cuales regulan los mecanismos de transcripción para el crecimiento celular (figura 2) (Escobar & Márquez, 2014; Nandagopal & Roux, 2015). Sin olvidar que también actúa en otra serie de procesos (figura 1).

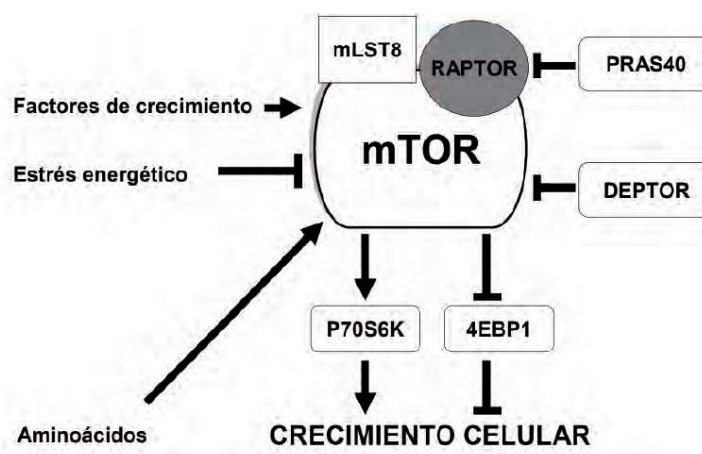


Figura 2 mTORC1 proteínas asociadas, estímulos reguladores y blancos corriente abajo (Escobar & Márquez, 2014)

1.2. Importancia del componente genético en la hipertrofia muscular

Las rutas del mecanismo del mTORC1 actúan de manera similar en todos los individuos. Sin embargo, dependiendo del componente genético, la respuesta hipertrofica es distinta acentuándose la importancia de la genética en la hipertrofia (Katch, MacArdle, & Katch, 2015b). Autores tales como Puthuchery et al. (2011) añaden, que el rendimiento físico está mediado por los factores ambientales, como puede ser un determinado entrenamiento y las variables genéticas individuales. Estos conceptos están bastante enraizados entre la comunidad científica (Costa et al., 2012).

En este sentido, se estima que el factor genético a la hora de desarrollar un efecto concreto pueda estar compuesto por más de 20.000 genes (Puthuchery et al., 2011). La variabilidad genética que se da entre personas tanto a simple vista (e.g. color de ojos) como a nivel muscular (e.g. tipología de fibras musculares) es debida a variaciones interindividuales que existen en el genoma humano.

Estas variantes las denominadas como mutaciones o polimorfismos, pueden ser de diversa naturaleza: estando compuesta por una única base, inserciones/delecciones, repeticiones etc. (Benito & Espino, 2012). Este trabajo se centrará en los polimorfismos de una sola base o SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) al ser estos los más frecuentes y más estudiados en el genoma humano.

Los SNPs son polimorfismos formados por cambio de un único nucleótido en la secuencia genómica, lo que da lugar a los distintos alelos para un mismo SNP. Debido a la composición del ADN, para un único SNP solo puede haber cuatro alelos posibles, los formados por las cuatro bases nucleotídicas que conforman la doble hebra (Adenina, Guanina, Citosina y Timina), aunque en la mayoría de los casos los SNPs únicamente son bialélicos (formados por solo dos posibilidades nucleotídicas) (Benito & Espino, 2012).

Los SNPs son marcadores genéticos que se presentan con una frecuencia poblacional superior al 1%. Estos polimorfismos son los más frecuentes, se estima que exista al menos un SNP por cada 500-1000 pares de bases, muchos de ellos codificantes, es decir que se encuentran dentro de la secuencia de un gen que dará lugar a la síntesis de la proteína, por lo que constituyen la mayor fuente de variabilidad interindividual en el ser humano. Hoy en día se conocen más de 10 millones de SNPs en el total del genoma Humano (Ildus I Ahmetov & Fedotovskaya, 2015; Puthucheary et al., 2011).

Estos cambios son los responsables de la variabilidad interindividual, haciendo que a partir de un mismo gen se puedan expresar proteínas de características diferentes dependiendo del alelo que posea. Como alelo se denomina a cada una de las bases nucleotídicas que puede poseer un gen en un polimorfismo concreto (Benito & Espino, 2012).

Algunos estudios mencionan que la respuesta hipertrófica puede estar influida entre un 35%-80% por el componente genético del individuo (Arias & Fernández, 2009; Pescatello, Devaney, Hubal, Thompson, & Hoffman, 2013).

Un estudio realizado por FAMuSS (*Associated with Human Muscle Size and Strength*) se detallan los principales genes que han sido asociados con la fuerza y el crecimiento muscular, concretamente destaca 17 genes (Tabla 1) (Pescatello et al., 2013).

Sin embargo, una mayor hipertrofia no se le puede atribuir a un único gen. Sino que trata de una combinación de ellos, sin olvidar el papel que ejercen las variables ambientales (Kambouris, Del Buono, & Maffulli, 2014).

Tabla 1 Genes relacionados con fuerza y crecimiento muscular. Modificado de Pescatello et al. (2013)

GEN	NOMBRE
<i>ACE</i>	<i>Angiotensin I converting enzyme</i>
<i>ACTN3</i>	<i>Actinina, alpha 3</i>
<i>ANKRD6</i>	<i>Ankyrin repeat domain 6</i>
<i>BMP2</i>	<i>Bone morphogenetic protein 2</i>
<i>CCL2</i>	<i>Chemokine (C-C motif) ligand 2</i>
<i>CCR2</i>	<i>Chemokine (C-C motif) receptor 2</i>
<i>CNTF</i>	<i>Ciliary neurotrophic factor</i>
<i>FST</i>	<i>Follistatin</i>
<i>GDF8/MSTN</i>	<i>Growth diferentation factor 8/myostatin</i>
<i>IGF-1</i>	<i>Insulin-like growth factor- 1</i>
<i>IL15</i>	<i>Interleukin 15</i>
<i>IL15Rα</i>	<i>Interleukin 15 receptor, alpha</i>
<i>LEP</i>	<i>Leptin</i>
<i>LEPR</i>	<i>Leptin receptor</i>
<i>NOS3</i>	<i>Nitric oxide sintentasa 3</i>
<i>RETN</i>	<i>Resistin</i>
<i>SPP1</i>	<i>Osteopontin or secreted phosphoprotein 1</i>

1.3. Hipótesis y objetivos del trabajo

Conocer previamente la dotación genética de un individuo en relación a la hipertrofia, puede contribuir a alcanzar un objetivo deportivo concreto, como puede ser la mayor ganancia muscular. De esta manera, se podría adaptar el entrenamiento deportivo para adecuarlo la especificidad del deportista.

En la bibliografía existente, se muestra la importancia que tiene la genética en la hipertrofia muscular, mediante el estudio de genes asociados. Sin embargo, no se encuentran trabajos que especifiquen un perfil genético concreto, que incluya un conjunto de genes que hagan que un deportista responda de una manera u otra a un trabajo hipertrófico.

Por este motivo, el objetivo del trabajo es idear un meta-análisis que permita esclarecer que conjunto de SNPs están relacionados con la hipertrofia de una manera firme.

Para ello en el trabajo se plantean los siguientes objetivos metodológicos. Esclarecer que conjunto de SNPs son los encargados de la hipertrofia muscular, hallando las diferentes respuestas al entrenamiento hipertrófico que pueda tener cada individuo en base a la dotación genética.

2. MÉTODO

2.1. Identificación de la literatura

Para identificar los SNPs relacionados con la hipertrofia muscular se realizó la búsqueda en el motor de búsquedas científicas PubMed el 18 de febrero del 2017. La búsqueda se llevó a cabo utilizando las siguientes palabras: polymorphism y muscle size o hypertrophy, añadiendo NO ventri* o cardi*. La búsqueda fue realizada sin aplicar ningún tipo de filtro.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

El proceso de exclusión del presente estudio se basó en los criterios utilizados en el meta-análisis realizado por Ma et al. (2013). Todos los estudios utilizados serán de caso-control o estudios de cohorte dónde el idioma de publicación fue el inglés o castellano y cuya muestra estaba formada por seres humanos sanos. Para facilitar la exclusión se ha utilizado el filtro que ofrece PubMed, Humans. De esta manera se excluyeron los artículos en los cuales la muestra no son seres humanos.

Los criterios de exclusión son los siguientes

- 1- Escritos en otro idioma que no sea inglés o castellano.
- 2- Revisiones, congresos y comentarios.
- 3- Artículos que no dispongan de los datos necesarios.
- 4- Artículos en los que la intervención no sea con protocolo de hipertrofia. 8-12 repeticiones %30-80 de 1RM (McGlory & Phillips, 2015).

2.3. Procedimiento de selección

Para la selección de los estudios se llevó a cabo el siguiente procedimiento. En primer lugar, se realizó la búsqueda general. Posteriormente con los resultados

obtenidos se aplicó el filtro mencionado. A continuación, se evaluaron los títulos de los estudios para seleccionar los válidos. Una vez pasado este último filtro se evaluaron los resúmenes de los artículos seleccionados y nuevamente se escogieron los válidos. Finalmente, entre los seleccionados se evaluó el artículo por completo, excluyendo nuevamente los no válidos. Ver figura 3.

2.4. Resultados

Se realizó la búsqueda con las palabras claves descritas y se obtuvo un resultado de 257 artículos. De los cuales, aplicando el filtro humano, facilitado por PubMed, obtuvimos una muestra final en la búsqueda de 209 artículos.

Con esta última muestra comenzó la exclusión de los artículos. En un primer lugar se analizaron los títulos, de los cuales 182 fueron excluidos por título no relevante. Seleccionado en primera estancia a 27 artículos. En segundo lugar, se analizaron los resúmenes de los seleccionados, aplicando los criterios de exclusión. De los cuales fueron admitidos 14 para ser evaluados por el texto al completo. Posteriormente se evaluaron los artículos completos, obteniendo una selección final de 5 artículos. En la Figura 2 se describe los resultados de la exclusión de cada filtro.

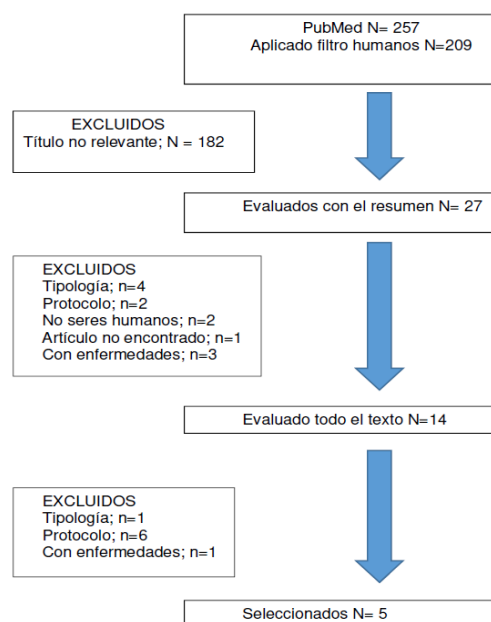


Figura 3 Procedimiento de exclusión. Elaboración propia.

A partir del procedimiento señalado se obtuvo un total de 5 artículos seleccionado (Tabla 3). El objetivo del estudio es unificar y esclarecer el genotipo de la hipertrofia, por lo que se necesitaban estudios que analizaran un conjunto SNPs. Requisito que no reúnen los artículos seleccionados, los cuales analizan genes distintos entre ellos. Por lo que el meta-análisis no se ha podido realizar por completo.

Tabla 2 Estudios seleccionados. Elaboración propia.

TITULO	REFERENCIA
<i>The individual and combined influence of ACE and ACTN3 genotypes on muscle phenotypes before and after strength training.</i>	Erskine, Williams, Jones, Stewart, y Degens (2014)
<i>CCL2 and CCR2 variants are associated with skeletal muscle strength and change in strength with resistance training.</i>	B. T. Harmon et al. (2010)
<i>Muscle strength response to strength training is influenced by insulin-like growth factor 1 genotype in older adults.</i>	M. C. Kostek et al. (2005)
<i>Highlights from the functional single nucleotide polymorphisms associated with human muscle size and strength or FAMuSS study.</i>	Pescatello et al. (2013)
<i>Variants of the ankyrin repeat domain 6 gene (ANKRD6) and muscle and physical activity phenotypes among European-derived American adults.</i>	Van Deveire et al. (2012)

3. GENES RELACIONADOS CON LA HIPERTROFIA MUSCULAR.

Dada la negativa de poder resolver la pregunta planteada y con el fin de esclarecer que genotipos están relacionados con una determinada respuesta hipertrofica, me dispongo a revisar el estado del arte de los genes relacionados con la fuerza e hipertrofia, teniendo como referencia el estudio de Pescatello et al. (2013), siendo uno de los seleccionados.

Por ello a continuación se analizan 17 genes relacionados con la fuerza y la hipertrofia muscular, haciendo hincapié en las características relacionadas con la hipertrofia. Cuyos genes influyen en los diferentes mecanismos de activación e inhibición del complejo mTORC1.

3.1. *Angiotensin I converting enzyme (ACE)*

ACE es la encima encargada de transformar la angiotensina I en angiotensina II. De manera que, activa la vasoconstricción, reabsorción del sodio y producción de aldosterona. La angiotensina II además inhibe las quininas, que interfieren en los factores del crecimiento. Por otro lado, el gen *ACE* modula la hipertrofia en distintos tejidos, musculo esquelético entre ellos (Erskine et al., 2014; Folland et al., 2000).

El ACE codificado por el rs1799752. Del cual existen tres genotipos I/I, I/D, D/D. Mientras que el alelo D mantiene una mayor activación del ACE, el alelo I mantienen una activación menor (Erskine et al., 2014; Pescatello et al., 2006).

En una revisión de Ildus I Ahmetov and Fedotovskaya (2015), menciona que el alelo D está asociado a una mayor producción de fuerza y mayor volumen muscular. Con un aumento del porcentaje de fibras tipo II.

En otro estudio realizo con 631 sujetos. A la variabilidad de ganancia de fuerza y tamaño del musculo, después de un protocolo de 12 semanas de

entrenamiento de fuerza, se le atribuye al genotipo del polimorfismo *ACE I/D* entre un 1-4% (Pescatello et al., 2006).

Se asocia que los individuos con un genotipo DD tienen más proporción de fibras tipo IIX y menos de tipo I. Aumentado la masa muscular y el porcentaje de fibras rápidas (Eynon et al., 2013).

3.2. α -Actinina 3 (*ACTN3*)

Se encuentran varios tipos de ACTN (e.g ACTN2, ACTN1 etc.) pero el ACTN3 se relaciona con fibras tipo IIX (Eynon et al., 2013). Activándose en respuesta a los entrenamientos de fuerza (Clarkson et al., 2005).

La α -Actinina 3 es una proteína estructural importante en la membrana Z, uniendo la actina a la membrana. Disponiendo de tres genotipos posibles X/X R/X R/R (I I Ahmetov, Donnikov, & Trofimov, 2014; Erskine et al., 2014).

El alelo X se relaciona con: menos fuerza, masa muscular y fibras tipo I. El cual favorece la eficiencia metabólica del músculo y la proporción de fibras lentas (I I Ahmetov et al., 2014).

Un genotipo ACTN3 R/R-R/X debido su mayor aporte anabólico puede ser favorable al incremento de la masa muscular (I I Ahmetov et al., 2014; Kikuchi & Nakazato, 2015).

I I Ahmetov et al. (2014) estudiaron la asociación del genotipo ACTN3 con la testosterona. La cual está relacionada con el efecto anabólico y el crecimiento muscular, activando la síntesis proteica. Observando en el estudio como el alelo R está relacionado con mayor producción de testosterona.

Erskine et al. (2014) apuntan que para identificar el fenotipo óptimo para deportistas de fuerza, es necesaria la combinación del genotipo ACE y ACTN3.

3.3. *Ankyrin Repeat Domain 6 (ANKRD6)*

El *ANKRD6* es un gen regulador de la proteína con el mismo nombre. La cual tiene influencia neural y en el desarrollo cardiaco. Además, actúa en el desarrollo muscular, respondiendo a entrenamientos de fuerza (Van Deveire et al., 2012).

El SPN rs61739327 con un genotipo PP se relaciona con una hipertrofia aproximadamente un 10% mayor que el genotipo PL según un estudio realizado por Van Deveire et al. (2012). A su vez mencionan que los individuos poseedores de un genotipo LL necesitan un 60% más de tiempo de entrenamiento en moderada intensidad que los que poseen el alelo P. Los propios autores aclaran que son necesarios más estudios para poder afianzar su hallazgo.

3.4. *Bone morphogenic protein 2 (BMP2)*

El *BMP2* se encarga de codificar la proteína BMP2. El cual inhibe la miogénesis y promueve la osteogénesis y adipogénesis. Por lo que influye en la composición de musculo y grasa del individuo. Los niveles de BMP2 varían debido a la respuesta del ejercicio (Devaney et al., 2009).

Devaney et al. (2009) estudiaron el SNPs rs15705, codificado por dos alelos A y C, después de un entrenamiento de fuerza realizado por 517 hombres y mujeres norteamericanos. Concluyeron que los hombres con un genotipo CC tenían menos grasa subcutánea que los que poseían un A/C y A/A. Encontrando ganancia significativa de masa muscular en el genotipo C/C. No obstante, no encontraron significancia entre mujeres.

3.5. *Chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) y Chemokine (C-C motif) receptor 2 (CCR2)*

El Gen *CCL2* y *CCR2* codificadores de las proteínas quimiocinas, son pequeñas proteínas que su función es atraer a los leucocitos a las áreas inflamadas o lesionadas. Con lo que, mediante el entrenamiento de fuerza se causa un daño

muscular, que en consecuencia de la destrucción proteica, genera hipertrofia (Brennan T Harmon et al., 2010).

Variaciones en sus respectivos genes, dependerá el fenotipo del musculo esquelético. Brennan T Harmon et al. (2010) analizaron 11 SNPs del *CCL2* y 5 del *CCR2*, relacionados con la fuerza y la hipertrofia. No llegando a especificar ningún genotipo concreto para la hipertrofia muscular.

3.6. *Ciliary neurotrophic factor (CNTF)*

La contracción muscular se regula por el sistema nervioso central, que genera una contracción rápida o lenta de las fibras musculares. Mejorándose con el entrenamiento de fuerza (Hong, Hong, & Shin, 2014).

Las proteínas de factor neuromorfo contribuyen a las neuronas a crecer, dividirse y protegerse. Actuando a su vez en la reparación de las neuronas dañadas. En los que respecta a la proteína CNTF facilita la función nerviosa motora (Hong et al., 2014).

Pescatello et al. (2013) entre los genes categorizados como contribuyentes de la fuerza e hipertrofia mencionan el *CNTF*. Sin embargo, un estudio posterior con una muestra de 83 hombres que realizaron un entrenamiento de hipertrofia, concluyeron que la mejora percibida no se atribuye al factor genético del SNP rs1800169 (Hong et al., 2014).

Por otro lado Sean Walsh et al. (2009) mencionan que el gen *CNTF* con el SNP rs1800169 puede influir en las mujeres, pero en hombres no se encuentran diferencias en la ganancia de fuerza. Señalando que el genotipo con un alelo A contribuye en alguna medida a la ganancia de fuerza en mujeres.

3.7. *Follistatin (FST) y Growth differentiation factor 8/myostatin (GDF8/MSTN)*

La FST es una proteína que regula el crecimiento del tejido adiposo y muscular, inhibiendo la activina A y miostatina (Cash, Angerman, Keutmann, & Thompson, 2012). Unos niveles de foliostatina normales están positivamente relacionados con mas, Creatin Quinasa (CK) y composición de la grasa magra. Relacionando la FST con los mecanismos de crecimiento muscular (Anastasilakis et al., 2016).

Por otro lado, se encuentra la miostatina, siendo una proteína segregada por el musculo esquelético. Su función es contraria a la FST, ya que regula negativamente la miogénesis, impidiendo que se genere tejido muscular. la segregación está regulada por la actividad física, generando una baja producción de proteína (Guo et al., 2017).

En un estudio realizado por M. A. Kostek et al. (2009) analizaron varios SNPs relacionados con la FST Y MSTN. En los cuales no encontraron relación con ganancia de fuerza ni masa muscular, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, analizando los resultados por etnias encontraron que los polimorfismos rs1805086 y rs722910, están asociados con más masa muscular de base, en afroamericanos. Señalando que son necesarios más estudios para afianzar el hallazgo.

3.8. *Insulin-like growth factor- 1 (IGF-1)*

La hormona IGF-1 está relacionada con el crecimiento y desarrollo muscular (Ben-Zaken, Meckel, Nemet, & Eliakim, 2013). Un estudio previos ha observado que entrenamientos de fuerza estimulan la hormona del crecimiento (GH) la cual actúa sobre el hígado elevando los niveles de IGF-1 (Huuskonen et al., 2011). A su vez modificaciones en los niveles de la IGF-1 activan los mecanismos adaptativos anabólicos de creación miofibrilar, así como adaptaciones en tendones y huesos (Ben-Zaken et al., 2013).

Ben-Zaken et al. (2013) realizaron un estudio a 165 atletas, analizando el SNP rs35767 del gen *IGF-1*. Concluyeron que los que poseían el genotipo T/T estaban asociados a mayor crecimiento muscular.

El mismo SNP, en un estudio realizado con ancianos de entre 70-79 años, el genotipo C/C lo relacionan con una reducción de la función de la IGF-1; Aumento de la grasa corporal. Además mencionaron que, en población de etnia negra concretamente se asocia a menos volumen óseo y muscular (Matthew C Kostek et al., 2010).

El rs7136446 analizado por Huuskonen et al. (2011) el genotipo C/C lo relacionan con mayor producción de fuerza y volumen corporal, comparado con otros genotipos. Lo cual asocian con una mayor activación del anabolismo, favorable para deportes de fuerza potencia.

También se analizó el rs6220, mencionando que un genotipo A/A parece producir menos fuerza que G/G, no se obtuvo gran significancia (Huuskonen et al., 2011).

3.9. *Interleukin 15 (IL15) y Interleukin 15 receptor, alpha (IL15Ra)*

La proteína IL15 es de la familia de las citoquinas, como e.g IL1, IL2 etc.. Esta proteína puede ser sintetizada en varios tejidos y células como: cerebro, hígado, pulmón, riñón, páncreas, musculo esquelético etc. (Pistilli et al., 2008). Se ha visto, que la IL15 actúa como factor de crecimiento en el musculo esquelético. Por lo que actúa de manera anabólica, especialmente en la creación de miotubos. Aunque también puede actuar en la diferenciación celular del musculo esquelético, cuando los IGFs están inhibidos (Nielsen et al., 2007).

La IL15 se ha observado cómo se activa con el entrenamiento de fuerza. Ya que un estudio realizado por Nielsen et al. (2007) encontraron concentraciones altas de la IL15 24h post ejercicio.

En otro estudio realizado por Pistilli et al. (2008) en el cual analizaron dos SPNs correspondientes a *IL15* (rs1589241, rs1057972) y tres de su receptor *IL15R α* (rs2228059, rs3136618, rs2296135) con el fin de esclarecer la relación con el entrenamiento de fuerza. Concluyeron que hay una relación entre el fenotipo del músculo esquelético y los genes. No obstante, mencionaron que se necesitan más estudios para esclarecerlo.

3.10. *Leptin (LEP) y Leptin receptor (LEPR)*

La leptina es una hormona que es segregada por el tejido adiposo, entre otros. Una de sus funciones es el mantenimiento homeostático de la masa corporal, lo que provoca menos apetito, estimula el gasto metabólico y la actividad física (Barateiro, Mahú, & Domingos, 2017; S Walsh et al., 2012). Esta función es mediada por la hormona y su receptor LEPR. De esta forma modula en gran medida el fenotipo de la composición corporal (Dosaev, Prakash, & Livshits, 2014).

La LEP y su receptor como todas las proteínas son codificadas por sus genes correspondientes *LEP* Y *LEPR*. Se ha observado como el SNP rs2167270 con un alelo G ha mostrado menos concentraciones de LEP. En cuanto al SNP de su receptor rs1137101, está relacionado con la composición corporal y asociado con la grasa magra (S Walsh et al., 2012).

La leptina está relacionada con el crecimiento muscular. Ya que parece ser que la LEP estimula la FST. Así como aumenta los niveles de IGF-1. Conclusiones obtenidas mediante la administración de LEP exógena (Hamrick, 2017).

En un estudio realizado por S Walsh et al. (2012) en el cual analizaron la influencia los SNPs mencionados. Concluyen que el rs2167270 influye en las variaciones individuales después de realizar actividad física. Por otro lado, concretaron que el rs1137101 influye en la composición corporal después de realizar un entrenamiento de fuerza. Con lo que un genotipo con el alelo G incrementa el volumen muscular a la vez que aumenta la grasa subcutánea.

Mientras que un genotipo AA reduce la grasa subcutánea. Este estudio se realizó a hombres y mujeres americanos procedentes de Europa los cuales realizaron un entrenamiento de hipertrofia.

3.11. Nitric oxide sintetasa 3 (NOS3)

El NOS3 es la encima sintetizadora del óxido nítrico (NO). El cual es un potente vasodilatador, producido por el endotelio. Que es segregado en respuesta del ejercicio físico (Guidry et al., 2012). A su vez, otras de sus funciones son: contribuir en la absorción de glucosa durante el ejercicio, producción de ATP (Adenosin trifosfato) mitocondrial, control de las funciones del musculo esquelético. Con lo que contribuye en la fuerza muscular (Guidry et al., 2012).

Guidry et al. (2012) en un estudio realizado con 1219 hombres y mujeres de etnia americana descendientes de europeos. Encontraron que el rs1799983 está asociado con la fuerza muscular. Sin embargo, no mencionaron nada con respecto a la hipertrofia muscular.

3.12. Resistin (RETN)

La proteína codificada por el gen *RETN*, es secretada por las células del sistema inmunológico. La cual tiene la función de estimular las citoquinas precursoras de la inflamación que a su vez es regulada por los procesos inflamatorios (Beckers et al., 2013). Los niveles altos de RETN están asociado a menor absorción de glucosa y ácidos grasos (Pistilli et al., 2007).

La RETN parece estar relacionada con las adaptaciones musculares y óseas. Por ello autores como Pistilli et al. (2007) analizaron diferentes SNP del gen *RETN*, en sujetos de raza blanca con sobrepeso. En lo que a la hipertrofia se refiere, hallaron que el SNP 540 GA con un genotipo de A/A los sujetos tienen menos fuerza y volumen muscular que los que contienen un A/G.

3.13. *Osteopontin or secreted phosphoprotein 1 (SPP1)*

El gen *SPP1* es el codificador de la proteína osteopontin (OPN). La cual puede ser sintetizada en varias células: macrófagos, musculo blando y musculo esquelético entre otros (Pagel, Wasgewatte Wijesinghe, Taghavi Esfandouni, & Mackie, 2014). Entre sus funciones se encuentran la reparación de tejidos, inflamación y fibrosis.

La OPN está relacionada con la reparación del musculo esquelético dañado. Actuando en los procesos de inflamación, degradación y regeneración (Pagel et al., 2014). Los mismos autores mencionan que una expresión aguda de la *OPN* ayuda en la regeneración pero que una sobreexpresión reduce la regeneración en músculos viejos.

En un estudio realizado por Hoffman et al. (2013) analizaron la influencia del SNP rs28357094 en la talla muscular. Concluyeron que mujeres con un genotipo G/G o G/T tienen un %17 más de ganancia muscular que las mujeres con un genotipo T/T. Por el contrario, no encontraron cambios significativos en lo que a hombres se refiere.

4. DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio es esclarecer qué conjuntos de SNPs están relacionados con la hipertrofia muscular, realizando un meta-análisis. Partiendo de la estimación de que el componente genético pueda tener una influencia de un 35%-80% en la hipertrofia muscular (Arias & Fernández, 2009; Pescatello et al., 2013).

El intento de meta-análisis, muestra que a día de hoy los estudios realizados hasta la fecha son insuficientes para esclarecer el conjunto de SNPs relacionados con la hipertrofia muscular.

La imposibilidad del meta-análisis puede deberse al hecho de que los genes son estudiados de forma aislada e independiente. Lo que dificulta la utilización de la genética a la hora de esclarecer la influencia de cada genotipo con la hipertrofia muscular.

Autores como Kambouris et al. (2014) mencionan la imposibilidad de atribuirle a un solo gen o SNP al fenotipo de la hipertrofia muscular. Afirmación que fomenta el estudio de genes en conjunto. Tal y como sugieren Erskine et al. (2014) acerca de la fuerza, mencionado la necesidad de analizar dos genes a la vez, *ACE* y *ACTN3*.

Además, se observa que no hay una metodología consensuada en los estudios; protocolos de entrenamiento dispares, variedad de muestras etc. Lo que sería necesario consensuar para poder comparar resultados. Para ello todos los estudios deberían de seguir una misma línea de investigación. A todo ello hay que añadir que la genética deportiva es una línea de investigación considerablemente reciente y en periodo de expansión.

Debido a la imposibilidad de la realización del meta-análisis, se ha realizado una revisión bibliográfica. Con el objetivo de esclarecer que conjunto de genes pueden guardar relación con la respuesta hipertrófica muscular. Tomando como

referencia el estudio de Pescatello et al. (2013), en el cual, relacionan una serie de genes con la fuerza y la hipertrofia.

Según los resultados obtenidos se encuentran dos grupos principales. Por una parte, los genes y/o polimorfismos que se relacionan con la hipertrofia, sin esclarecer genotipos (*CCL2*, *CCR2*, *FST*, *GDF8/MSTN*, *IL15*, *IL15R α*). Y por otra parte los genes y/o polimorfismos que han sido relacionados con la hipertrofia, especificando genotipos (*ACE*, *ACTN3*, *ANKRD6*, *BMP2*, *IGF1*, *LEP*, *LEPR*, *RTN*, *SPP1*).

Cabe mencionar el caso del *NOS3* y *CNTF* son relacionados con la fuerza, pero sin relación con la hipertrofia muscular. Además, varios SNPs estudiados se asocian a la hipertrofia dependiendo de la etnia o el sexo. Tal y como ocurre en el estudio de Hoffman et al. (2013), que el genotipo del *SPP1* rs28357094 solo se relaciona en mujeres. Por lo que la a la hora de la utilización práctica hay que tener en cuenta este aspecto.

Dentro de los genes específicamente relacionados con la hipertrofia muscular, se encuentran cuatro familias en las que es posible diferenciar. Por un lado, encontramos los genes relacionados con el sistema inmunológico (*SPP1*, *RETN*, *CCL2*, *CCR2*, *IL15*, *IL15R α*). Por otro lado, los relacionados con la tipología de fibras (*ACE*, *ACTN3*). Por último, los promotores directos de reguladores del crecimiento como son (*IGF1*, *FST*, *GDF8/MSTN*, *BMP2*, *LEP*, *LEPR*).

De forma reseñable se halla el gen *ANKRD6*, relacionado con el sistema nervioso y que parece tener relación con la hipertrofia muscular. A diferencia del *CNTF*, también relacionado con el sistema nervioso pero que sin embargo solo guardando relación con la fuerza. Dato remarcable que requeriría un análisis más exhaustivo pudiendo estar relacionado con la mecanotransducción.

Por otra parte, se ha encontrado disparidad en cuanto a la cantidad de literatura que estudian cada gen. Lo que hace pensar que algunos genes pueden llegar a tener más importancia que otros, en cuanto a la hipertrofia se refiere. No

obstante, no se encuentra en la literatura estudios que ratifiquen la importancia de determinados genes frente a otros.

Ambos resultados encajan con lo que vienen a mencionar varios autores acerca de las diferentes vías de señalización del complejo mTORC1 (Blaauw et al., 2013; Bond, 2016; Escobar & Márquez, 2014; Sandri, 2008). El cual su activación e inhibición está compuesto por una amplia variedad de factores (Blaauw et al., 2013; Escobar & Márquez, 2014). Lo que sugiere que se necesitan investigaciones más completas acerca del mTORC1 para esclarecer los factores predominantes.

Añadir que todos los genes estudiados están relacionados con el complejo mTORC1 en cuanto a la señalización se refiere. Sin embargo, sería igualmente interesante un estudio acerca de los polimorfismos presentes en la secuencia génica o reguladora del complejo mTORC1, así como las proteínas que actúan moduladas por dicho complejo responsables de la expresión de factores de transcripción que regularan la proliferación celular y la síntesis de proteínas contráctiles, responsables en definitiva de la generación de la hipertrofia muscular (Escobar & Márquez, 2014; Nandagopal & Roux, 2015).

Por todo ello, la genética puede ser importante a la hora de expresar un determinado fenotipo hipertrófico tal y como se ha observado. No obstante, no se puede olvidar la importancia que tienen las variables ambientales (e.g. entrenamiento) en el componente hipertrófico, apunte mencionado por Puthuchery et al. (2011). Por este motivo, resultaría imprescindible que los estudios de asociación incluyan tanto la parte genética como los factores ambientales que rodeen al deportista.

En definitiva, resulta de gran interés, conocer la genética acerca de la hipertrofia muscular. Sin embargo, es necesario la realización de más estudios los cuales permitan disipar las dudas que se hayan a día de hoy.

5. CONCLUSIÓN

A continuación, se detallan una serie de conclusiones derivadas del estudio realizado:

- Debido a la heterogeneidad de los protocolos y metodologías utilizadas en la bibliografía actual, no es posible realizar un modelo de meta-análisis que permita esclarecer la influencia de la genética en la hipertrofia muscular.
- Los resultados muestran, la necesidad de realizar estudios que analicen en conjunto los principales polimorfismos asociados a la hipertrofia, de forma que se pueda esclarecer su peso relativo en la respuesta hipertrófica. Pudiendo utilizar como punto de partida los genes analizados en la revisión.
- Existe una además una amplia variedad de genes asociados científicamente con la respuesta hipertrófica del ser humano. Los cuales están principalmente asociados al complejo mTORC1. Siendo a su vez necesario un estudio exhaustivo acerca de todos los mecanismos relacionados con dicho complejo.
- La dotación genética de un individuo es un factor que se ha demostrado tener un gran peso en la regulación de la respuesta hipertrófica frente a un determinado entrenamiento. Sin embargo, el factor ambiental resulta fundamental para modular esta respuesta. Por este motivo, la inclusión de ambos factores (genéticos y ambientales) en los estudios de asociación serán fundamentales a la hora de obtener unos resultados de asociación significativos.
- Se halla la necesidad de ampliar la cantidad de estudios de la bibliografía actual, para poder obtener un mayor beneficio de la información genética.

6. APLICACIÓN PRÁCTICA

La utilización de los resultados obtenidos en la revisión, pueden ser de gran ayuda a la hora de esclarecer por qué un deportista tiene respuestas diferentes frente a otro, con un mismo entrenamiento. Siendo de utilidad el análisis genético a la hora de planificar un entrenamiento hipertrófico personalizado, teniendo en cuenta las limitaciones de conocimiento que encontramos a día de hoy.

7. LIMITACIONES

En un meta-análisis, el procedimiento de selección y exclusión se realiza por un proceso de selección múltiple independiente en el cual participa más de un investigador.

Mientras que, en este estudio, tratándose de un trabajo de fin de grado, en el que el autor es un solo individuo. El meta-análisis no se ha podido realizar siguiendo los estándares adecuados para eliminar errores de selección.

Por lo que la repetición del meta-análisis con un equipo de investigación formado por más autores, puede dar lugar a la realización del meta-análisis completo. Pudiendo modificar los resultados obtenidos en este estudio.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adams, G. R., & Bamman, M. M. (2012). Characterization and regulation of mechanical loading-induced compensatory muscle hypertrophy. *Compr Physiol*.
- Ahmetov, I. I., Donnikov, A. E., & Trofimov, D. Y. (2014). Actn3 genotype is associated with testosterone levels of athletes. *Biol Sport*, 31(2), 105-108. doi:10.5604/20831862.1096046
- Ahmetov, I. I., & Fedotovskaya, O. N. (2015). Chapter Six-Current Progress in Sports Genomics. *Advances in Clinical Chemistry*, 70, 247-314.
- Anastasilakis, A. D., Polyzos, S. A., Skouvaklidou, E. C., Kynigopoulos, G., Saridakis, Z. G., Apostolou, A., . . . Mantzoros, C. S. (2016). Circulating follistatin displays a day-night rhythm and is associated with muscle mass and circulating leptin levels in healthy, young humans. *Metabolism*, 65(10), 1459-1465. doi:10.1016/j.metabol.2016.07.002
- Arias, D. G., & Fernández, E. A. (2009). ¿Que hace a un campeón? Explicando la variaciones en el desempeño deportivo en humanos. *Revista Médica de Risaralda*, 15(1), 7.
- Atherton, P., & Smith, K. (2012). Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. *J Physiol*, 590(5), 1049-1057.
- Baechle, T. R., & Earle, R. W. (2007). *Principios del entrenamiento de la fuerza y del acondicionamiento físico* (Vol. 2ª). Madrid Editorial Médica Panamericana.
- Bamman, M. M., Roberts, B. M., & Adams, G. R. (2017). Molecular Regulation of Exercise-Induced Muscle Fiber Hypertrophy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. doi:10.1101/cshperspect.a029751

- Barateiro, A., Mahú, I., & Domingos, A. I. (2017). Leptin Resistance and the Neuro-Adipose Connection. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 8, 45. doi:10.3389/fendo.2017.00045
- Beckers, S., Zegers, D., Van Camp, J. K., Boudin, E., Nielsen, T. L., Brixen, K., . . . Van Hul, W. (2013). Resistin polymorphisms show associations with obesity, but not with bone parameters in men: results from the Odense Androgen Study. *Molecular Biology Reports*, 40(3), 2467-2472.
- Ben-Zaken, S., Meckel, Y., Nemet, D., & Eliakim, A. (2013). Can IGF-I polymorphism affect power and endurance athletic performance? *Growth Horm IGF Res*, 23(5), 175-178. doi:10.1016/j.ghir.2013.06.005
- Benito, C., & Espino, F. (2012). *Genética, conceptos esenciales*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Billat, V. (2002). *Fisiología y metodología del entrenamiento. De la teoría a la práctica* (Vol. 24). Barcelona: Editorial Paidotribo.
- Blaauw, B., & Reggiani, C. (2014). The role of satellite cells in muscle hypertrophy. *J Muscle Res Cell Motil*, 35(1), 3-10. doi:10.1007/s10974-014-9376-y
- Blaauw, B., Schiaffino, S., & Reggiani, C. (2013). Mechanisms modulating skeletal muscle phenotype. *Compr Physiol*.
- Bond, P. (2016). Regulation of mTORC1 by growth factors, energy status, amino acids and mechanical stimuli at a glance. *J Int Soc Sports Nutr*, 13, 8. doi:10.1186/s12970-016-0118-y
- Brown, L. E. (2008). *Entrenamiento de la fuerza*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Cash, J. N., Angerman, E. B., Keutmann, H. T., & Thompson, T. B. (2012). Characterization of follistatin-type domains and their contribution to myostatin and activin A antagonism. *Mol Endocrinol*, 26(7), 1167-1178. doi:10.1210/me.2012-1061

- Clarkson, P. M., Devaney, J. M., Gordish-Dressman, H., Thompson, P. D., Hubal, M. J., Urso, M., . . . Hoffman, E. P. (2005). ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol (1985)*, *99*(1), 154-163. doi:10.1152/jappphysiol.01139.2004
- Costa, A. M., Breitenfeld, L., Silva, A. J., Pereira, A., Izquierdo, M., & Marques, M. C. (2012). Genetic inheritance effects on endurance and muscle strength. *Sports Medicine*, *42*(6), 449-458.
- Costill, D. L. (2004). *Fisiología del esfuerzo y del deporte*. Barcelona: Editorial Paidotribo.
- Devaney, J. M., Tosi, L. L., Fritz, D. T., Gordish-Dressman, H. A., Jiang, S., Orkunoglu-Suer, F. E., . . . Clarkson, P. M. (2009). Differences in fat and muscle mass associated with a functional human polymorphism in a post-transcriptional BMP2 gene regulatory element. *Journal of Cellular Biochemistry*, *107*(6), 1073-1082.
- Dosaev, T., Prakash, J., & Livshits, G. (2014). Contribution of body composition components and soft-tissue biochemical factors to genetic variation of body mass index (BMI) in an ethnically homogeneous population. *American Journal of Human Biology*, *26*(6), 760-767.
- Erskine, R. M., Williams, A. G., Jones, D. A., Stewart, C. E., & Degens, H. (2014). The individual and combined influence of ACE and ACTN3 genotypes on muscle phenotypes before and after strength training. *Scand J Med Sci Sports*, *24*(4), 642-648. doi:10.1111/sms.12055
- Escobar, M., & Márquez, J. L. (2014). La ruta mTOR/p70S6K en el metabolismo de proteínas: carencia de estudios en el diafragma. *REEM*, *1*(1), 5-13.
- Eynon, N., Hanson, E. D., Lucia, A., Houweling, P. J., Garton, F., North, K. N., & Bishop, D. J. (2013). Genes for elite power and sprint performance: ACTN3 leads the way. *Sports Med*, *43*(9), 803-817. doi:10.1007/s40279-013-0059-4

- Folland, J., Leach, B., Little, T., Hawker, K., Myerson, S., Montgomery, H., & Jones, D. (2000). Angiotensin-Converting Enzyme Genotype Affects the Response of Human Skeletal Muscle to Functional Overload. *Experimental Physiology*, 85(5), 575-579.
- Gentil, P., Pereira, R. W., Leite, T. K. M., & Bottaro, M. (2011). ACTN3 R577X Polymorphism and Neuromuscular Response to Resistance Training. *J Sports Sci Med*, 10(2), 393-399.
- Gonzalez, A. M., Hoffman, J. R., Stout, J. R., Fukuda, D. H., & Willoughby, D. S. (2016). Intramuscular Anabolic Signaling and Endocrine Response Following Resistance Exercise: Implications for Muscle Hypertrophy. *Sports Med*, 46(5), 671-685. doi:10.1007/s40279-015-0450-4
- Goodman, C. A. (2014). The role of mTORC1 in regulating protein synthesis and skeletal muscle mass in response to various mechanical stimuli. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 166, 43-95. doi:10.1007/112_2013_17
- Guidry, M. A., Kostek, M. A., Angelopoulos, T. J., Clarkson, P. M., Gordon, P. M., Moyna, N. M., . . . Devaney, J. M. (2012). Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) +894 G > T associates with physical activity and muscle performance among young adult. *ISRN Vascular Medicine*, 2012.
- Guo, B., Zhang, Z.-K., Liang, C., Li, J., Liu, J., Lu, A., . . . Zhang, G. (2017). Molecular Communication from Skeletal Muscle to Bone: A Review for Muscle-Derived Myokines Regulating Bone Metabolism. *Calcif Tissue Int*, 100(2), 184-192. doi:10.1007/s00223-016-0209-4
- Hamrick, M. W. (2017). Role of the Cytokine-like Hormone Leptin in Muscle-bone Crosstalk with Aging. *J Bone Metab*, 24(1), 1-8. doi:10.11005/jbm.2017.24.1.1
- Harmon, B. T., Orkunoglu-Suer, E. F., Adham, K., Larkin, J. S., Gordish-Dressman, H., Clarkson, P. M., . . . Moyna, N. M. (2010). CCL2 and CCR2 variants are associated with skeletal muscle strength and change in strength with resistance training. *J Appl Physiol* (1985).

- Harmon, B. T., Orkunoglu-Suer, E. F., Adham, K., Larkin, J. S., Gordish-Dressman, H., Clarkson, P. M., . . . Devaney, J. M. (2010). CCL2 and CCR2 variants are associated with skeletal muscle strength and change in strength with resistance training. *J Appl Physiol (1985)*, *109*(6), 1779-1785. doi:10.1152/jappphysiol.00633.2010
- Hoffman, E. P., Gordish-Dressman, H., McLane, V. D., Devaney, J. M., Thompson, P. D., Visich, P., . . . Clarkson, P. M. (2013). Alterations in osteopontin modify muscle size in females in both humans and mice. *Med Sci Sports Exerc*, *45*(6), 1060-1068. doi:10.1249/MSS.0b013e31828093c1
- Hong, A.-R., Hong, S.-M., & Shin, Y.-A. (2014). Effects of resistance training on muscle strength, endurance, and motor unit according to ciliary neurotrophic factor polymorphism in male college students. *J Sports Sci Med*, *13*(3), 680-688.
- Huuskonen, A., Lappalainen, J., Oksala, N., Santtila, M., Häkkinen, K., Kyröläinen, H., & Atalay, M. (2011). Common genetic variation in the IGF1 associates with maximal force output. *Med Sci Sports Exerc*, *43*(12), 2368-2374. doi:10.1249/MSS.0b013e3182220179
- Kambouris, M., Del Buono, A., & Maffulli, N. (2014). Genomics DNA profiling in elite professional soccer players: a pilot study. *Trans Med@ UniSa*, *9*, 18-22.
- Katch, V. L., MacArdle, W. D., & Katch, F. I. (2015a). Entrenamiento de los músculos para aumentar su fuerza *Fisiología del ejercicio :fundamentos* (Vol. 4ª, pp. 443-492). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Katch, V. L., MacArdle, W. D., & Katch, F. I. (2015b). *Fisiología del ejercicio :fundamentos* (Vol. 4ª). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Kelley, G. (1996). Mechanical overload and skeletal muscle fiber hyperplasia: a meta-analysis. *J Appl Physiol (1985)*, *81*(4), 1584-1588.

- Kikuchi, N., & Nakazato, K. (2015). Effective utilization of genetic information for athletes and coaches: focus on ACTN3 R577X polymorphism. *J Exerc Nutrition Biochem*, 19(3), 157-164. doi:10.5717/jenb.2015.15093001
- Kostek, M. A., Angelopoulos, T. J., Clarkson, P. M., Gordon, P. M., Moyna, N. M., Visich, P. S., . . . Pescatello, L. S. (2009). Myostatin and follistatin polymorphisms interact with muscle phenotypes and ethnicity. *Med Sci Sports Exerc*, 41(5), 1063-1071. doi:10.1249/MSS.0b013e3181930337
- Kostek, M. C., Delmonico, M. J., Reichel, J. B., Roth, S. M., Douglass, L., Ferrell, R. E., & Hurley, B. F. (2005). Muscle strength response to strength training is influenced by insulin-like growth factor 1 genotype in older adults. *J Appl Physiol* (1985), 98(6), 2147-2154. doi:10.1152/jappphysiol.00817.2004
- Kostek, M. C., Devaney, J. M., Gordish-Dressman, H., Harris, T. B., Thompson, P. D., Clarkson, P. M., . . . Pescatello, L. S. (2010). A polymorphism near IGF1 is associated with body composition and muscle function in women from the Health, Aging, and Body Composition Study. *Eur J Appl Physiol*, 110(2), 315-324.
- Laplante, M., & Sabatini, D. M. (2009). mTOR signaling at a glance. *Journal of cell science*, 122(20), 3589-3594.
- Ma, F., Yang, Y., Li, X., Zhou, F., Gao, C., Li, M., & Gao, L. (2013). The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(1), e54685.
- Manno, R. (1999). *El entrenamiento de la fuerza :bases teóricas y prácticas*: INDE.
- McCarthy, J. J., Mula, J., Miyazaki, M., Erfani, R., Garrison, K., Farooqui, A. B., . . . Keller, C. (2011). Effective fiber hypertrophy in satellite cell-depleted skeletal muscle. *Development*, 138(17), 3657-3666.
- McGlory, C., & Phillips, S. M. (2015). Exercise and the Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 135, 153-173. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.06.018

- Nandagopal, N., & Roux, P. P. (2015). Regulation of global and specific mRNA translation by the mTOR signaling pathway. *Translation (Austin)*, 3(1), e983402. doi:10.4161/21690731.2014.983402
- Nielsen, A. R., Mounier, R., Plomgaard, P., Mortensen, O. H., Penkowa, M., Speerschneider, T., . . . Pedersen, B. K. (2007). Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle—effect of exercise and muscle fibre type composition. *J Physiol*, 584(1), 305-312.
- Pagel, C. N., Wasgewatte Wijesinghe, D. K., Taghavi Esfandouni, N., & Mackie, E. J. (2014). Osteopontin, inflammation and myogenesis: influencing regeneration, fibrosis and size of skeletal muscle. *J Cell Commun Signal*, 8(2), 95-103. doi:10.1007/s12079-013-0217-3
- Pearson, S. J., & Hussain, S. R. (2015). A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy. *Sports Med*, 45(2), 187-200. doi:10.1007/s40279-014-0264-9
- Pescatello, L. S., Devaney, J. M., Hubal, M. J., Thompson, P. D., & Hoffman, E. P. (2013). Highlights from the functional single nucleotide polymorphisms associated with human muscle size and strength or FAMuSS study. *Biomed Res Int*, 2013, 643575. doi:10.1155/2013/643575
- Pescatello, L. S., Kostek, M. A., Gordish-Dressman, H., Thompson, P. D., Seip, R. L., Price, T. B., . . . Hoffman, E. P. (2006). ACE ID genotype and the muscle strength and size response to unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc*, 38(6), 1074-1081. doi:10.1249/01.mss.0000222835.28273.80
- Pistilli, E. E., Devaney, J. M., Gordish-Dressman, H., Bradbury, M. K., Seip, R. L., Thompson, P. D., . . . Pescatello, L. S. (2008). Interleukin-15 and interleukin-15R α SNPs and associations with muscle, bone, and predictors of the metabolic syndrome. *Cytokine*, 43(1), 45-53.
- Pistilli, E. E., Gordish-Dressman, H., Seip, R. L., Devaney, J. M., Thompson, P. D., Price, T. B., . . . Pescatello, L. S. (2007). Resistin polymorphisms are

- associated with muscle, bone, and fat phenotypes in white men and women. *Obesity*, 15(2), 392-402.
- Puthucheary, Z., Skipworth, J. R., Rawal, J., Loosemore, M., Van Someren, K., & Montgomery, H. E. (2011). Genetic influences in sport and physical performance. *Sports Medicine*, 41(10), 845-859.
- Sandri, M. (2008). Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology*, 23(3), 160-170.
- Schiaffino, S., & Reggiani, C. (2011). Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiological Reviews*, 91(4), 1447-1531.
- Tous, J. (1999). *Nuevas tendencias en fuerza y musculación*. Barcelona: Ergo.
- Van Deveire, K. N., Scranton, S. K., Kostek, M. A., Angelopoulos, T. J., Clarkson, P. M., Gordon, P. M., . . . Pescatello, L. S. (2012). Variants of the ankyrin repeat domain 6 gene (ANKRD6) and muscle and physical activity phenotypes among European-derived American adults. *J Strength Cond Res*, 26(7), 1740-1748. doi:10.1519/JSC.0b013e31825c2bef
- Walsh, S., Haddad, C., Kostek, M., Angelopoulos, T., Clarkson, P., Gordon, P., . . . Seip, R. (2012). Leptin and leptin receptor genetic variants associate with habitual physical activity and the arm body composition response to resistance training. *Gene*, 510(1), 66-70.
- Walsh, S., Kelsey, B. K., Angelopoulos, T. J., Clarkson, P. M., Gordon, P. M., Moyna, N. M., . . . Bilbie, S. (2009). CNTF 1357 G→A polymorphism and the muscle strength response to resistance training. *J Appl Physiol (1985)*, 107(4), 1235-1240.
- Weineck, J. (2005). *Entrenamiento total* (Vol. 24). Barcelona: Editorial Paidotribo.