

Polimorfismo Genético ACTN3 R577X en Deportistas Universitarios Chilenos

ACTN3 R577X Gene Polymorphism in Chilean College Athletes

Omar Andrade-Mayorga^{1,2}; Pamela Lavados-Romo¹; Camila Valdebenito³;
Christian L. Herrera¹; Carolina Carrasco¹ & Luis A. Salazar²

ANDRADE-MAYORGA, O.; LAVADOS-ROMO, P.; VALDEBENITO, C.; HERRERA, C. L. ; CARRASCO, C. & SALAZAR, L. A. Polimorfismo genético ACTN3 R577X en deportistas universitarios chilenos. *Int. J. Morphol.*, 37(4):1493-1497, 2019.

RESUMEN: Uno de los principales factores genéticos que influenciarían el rendimiento muscular humano es el gen ACTN3, que codifica la proteína estructural del sarcómero α -actinina-3. El polimorfismo R577X (rs1815739) del gen ACTN3 ha sido asociado con varios indicadores de rendimiento muscular y físico en deportistas y población general, pero este fenómeno ha sido escasamente descrito en poblaciones de Latinoamérica y Chile. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue describir la frecuencia genotípica y distribución alélica de los genotipos de ACTN3 R577X en deportistas universitarios chilenos. 129 deportistas universitarios chilenos representantes de diferentes selecciones deportivas (halterofilia, balonmano, voleibol, rugby, basquetbol, fútbol y futsal) participaron como voluntarios. Los análisis moleculares del polimorfismo R577X del gen ACTN3 fueron realizados mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y restricción enzimática (RFLP). La distribución de genotipos del polimorfismo ACTN3 R577X fue RR: 34,8 % (n=45), RX: 50,4 % (n=65), XX: 14,7 % (n=19), y la frecuencia relativa de alelos fue R: 0,601 y X: 0,399. Además, se encontró asociación entre distribución de genotipos ($\chi^2= 12,26$; 2 gl; $p=0,002$) y frecuencia relativa de alelos ($\chi^2= 11,02$; 1 gl; $p=0,0009$) con el sexo de los participantes. Sin embargo, no hubo asociación al realizar análisis por tipo de deporte practicado. Los hallazgos de la presente investigación sugieren que el polimorfismo R577X del gen ACTN3 está asociado con el sexo en deportistas universitarios chilenos. Además, estos resultados describen de forma inédita la distribución genotípica y frecuencia alélica de esta variante genética en población chilena, mostrando una distribución similar a otros estudios realizados en poblaciones de deportistas en Brasil, Rusia, Estados Unidos y Turquía. No obstante, también muestra diferencias con otras poblaciones generales y de deportistas.

PALABRAS CLAVE: α -actinina-3 (ACTN3); Rendimiento muscular; Polimorfismo, Variante genética; Deportistas universitarios.

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales factores genéticos que se ha estudiado por su potencial relación con la generación de fuerza y potencia muscular es el polimorfismo R577X (rs1815739) del gen ACTN3 (Rankinen *et al.*, 2010). Este gen codifica la proteína estructural α -actinina-3, que es una de las 2 isoformas de proteínas de unión a actina en el músculo esquelético, donde entrecruzan y estabilizan los filamentos delgados de actina con las líneas Z del sarcómero durante la contracción muscular (Berman & North, 2010). La expresión de α -actinina-3 se produce exclusivamente en las fibras musculares tipo II, que tienen una contracción rápida, metabolismo glucolítico y baja resistencia a la fatiga (Ivarsson & Westerblad, 2015).

Ser homocigótico para un codón de término prematuro en el aminoácido 577 del gen ACTN3 (genotipo XX) da como resultado una deficiencia completa de la proteína α -actinina-3 en las fibras tipo II, lo cual ocurre en un 25 %, 18 % y 1 % de la población de origen asiático, europeo o africano, respectivamente (Yang *et al.*, 2003). Sin embargo, no existe evidencia de que esta deficiencia ocasione un fenotipo patológico en los sujetos con genotipo XX (North *et al.*, 1999). Existe gran variación en la frecuencia alélica en poblaciones generales con diferente ascendencia étnica, mostrando frecuencias alélicas para el alelo X de 0,55 en europeos, 0,52 en asiáticos, y 0,09 en africanos (Berman & North). Por otra parte, estudios que han reportado frecuen-

¹Department of Preclinical Sciences, Faculty of Medicine, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

²Center of Molecular Biology & Pharmacogenetics, Scientific & Technological Bioresource Nucleus (BIOREN), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

³Coordinación de Deportes y Recreación, Dirección de Desarrollo Estudiantil, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

Este estudio fue financiado por la Dirección de Investigación de la Universidad de La Frontera (Proyecto DIUFRO DI16-0107).

cias del genotipo R577X en deportistas y población general han encontrado asociaciones entre la presencia del alelo R y deportistas que desarrollan deportes explosivos (fuerza/potencia) de corta duración y alta intensidad de esfuerzo en comparación a controles sedentarios (Yang *et al.*, 2003; Eynon *et al.*, 2009) o a deportistas de fondo (endurance) que desarrollan actividades de larga duración y menor intensidad (Yang *et al.*, 2003; Eynon *et al.*). Otros estudios reportan una mayor presencia del alelo R en deportistas que desarrollan disciplinas orientadas al endurance (Ahmetov *et al.*, 2010) o fuerza/potencia (Roth *et al.*, 2008) comparados con la población general. No obstante, muchos estudios no han encontrado diferencias en la frecuencia de genotipos de R577X entre grupos de deportistas y controles (Papadimitriou *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2007).

Las implicancias funcionales asociadas al rendimiento muscular que se han observado en los diferentes genotipos de ACTN3 podrían ocurrir porque la proteína α -actinina-3 no solo cumple importantes funciones estructurales, sino que también se relaciona con proteínas que cumplen funciones metabólicas y de señalización en el músculo esquelético (Lee *et al.*, 2016).

Si bien, el polimorfismo R577X del gen ACTN3 ha sido asociado con varios indicadores de rendimiento muscular y físico en deportistas y población general, este fenómeno ha sido escasamente descrito en Latinoamérica (João *et al.*, 2015; Belli *et al.*, 2017), no existiendo hasta la fecha antecedentes en población chilena.

Por todo lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente estudio fue describir la frecuencia genotípica y distribución alélica de los genotipos de ACTN3 R577X en deportistas universitarios chilenos.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio y participantes. Fueron incluidos 129 deportistas universitarios, pertenecientes a las selecciones de halterofilia, balonmano, voleibol, rugby, basquetbol, fútbol y futsal de la Universidad de La Frontera, adultos con edades entre 18 y 29 años, no relacionados entre sí, que aceptaron participar voluntariamente y firmaron un consentimiento informado escrito. Este fue un estudio de corte transversal y la selección de la muestra fue no probabilística. Se realizó una evaluación inicial para registrar las características sociodemográficas, físicas y fisiológicas de cada sujeto.

Análisis moleculares. Se extrajo el ADN genómico de los participantes desde una muestra de sangre total anticoagulada

mediante el método de precipitación salina descrito por Salazar *et al.* (1998). La calidad del ADN extraído se evaluó mediante técnicas de espectrofotometría y electroforesis, considerando tres aspectos: concentración de ADN (mayor a 100 ng/mL), pureza (relación A260/A280 sobre 1.7) e integridad (evaluando degradación del ADN). La genotipificación de la variante R577X del gen ACTN3 se realizó amplificando un fragmento de 291pb del exón 15 mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando los partidores: 5`-CTGTTGCCTGTGGTAAGTGGG-3` (forward) y 5`-TGGTCACAGTATGCAGGAGGG-3` (reverse). Las condiciones de la PCR fueron: desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos, seguido de 35 ciclos repetitivos compuestos por desnaturalización de 30 segundos a 94°C, hibridación de 30 segundos a 59 °C y extensión de 30 segundos a 72 °C, que finaliza con una extensión de 10 minutos a 72°C. Posteriormente, para determinar la presencia de los dos sitios de restricción polimórficos característicos del alelo X y un sitio para el alelo R, se realizó una digestión enzimática (RFLP) con endonucleasa *DdeI*. La evaluación de la digestión de los productos de amplificación se realizó por electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio y visualizado en un transluminador UV. La posibilidad de contaminación en los análisis moleculares se excluyó mediante el uso de controles de reactivos en cada serie de amplificación. La correcta genotipificación de los polimorfismos se confirmó mediante la repetición aleatoria del 20 % de las muestras analizadas previamente y la interpretación independiente de los genotipos por dos investigadores. Las muestras de genotipo conocidas se utilizaron como controles en cada serie de amplificación.

El presente estudio fue desarrollado de acuerdo con los principios expresados en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Universidad de La Frontera (Proyecto N°130/15). Todos los voluntarios leyeron y firmaron un consentimiento informado.

Análisis Estadístico. Todos los análisis fueron realizados utilizando el programa estadístico Stata versión 15 (Stata Corp., College Station, Texas). Para los análisis de distribución genotípica, frecuencia alélica, y equilibrio de Hardy-Weinberg se utilizó la prueba Chi-cuadrado (χ^2). El nivel de significancia considerado en el presente estudio fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

Al considerar la muestra total de deportistas universitarios participantes, la distribución de genotipos del polimorfismo ACTN3 R577X encontrada fue RR: 34,8 %

(n=45), RX: 50,4 % (n=65), XX: 14,7 % (n=19), y la frecuencia relativa de alelos fue R: 0,601 y X: 0,399. En la Tabla I se exponen estos resultados de forma comparativa a otras poblaciones de deportistas previamente descritas a nivel mundial y ordenadas de forma creciente de acuerdo a la frecuencia del alelo X. La distribución de genotipos de ACTN3 fue compatible con el equilibrio de Hardy-Weinberg ($c^2=0,328$; $p=0,56$), haciendo menos probable un sesgo de selección.

Además, se evaluó la distribución genotípica y la frecuencia alélica relativa por sexo, encontrando asociación en

la distribución de genotipos ($c^2= 12,26$; 2 gl; $p=0,002$) y la frecuencia relativa de alelos ($c^2= 11,02$; 1 gl; $p=0,0009$) (Tabla II). Las mujeres presentaron una menor frecuencia del genotipo XX (3,6 vs. 22,9 %) y una menor frecuencia del alelo X (0,282 vs. 0,486) al ser comparadas con los hombres.

No se encontraron asociaciones al realizar análisis por tipo de deporte practicado, ni en distribución genotípica, ni frecuencia alélica relativa. El detalle de las frecuencias encontradas por selecciones deportivas universitarias es presentado en la Tabla III.

Tabla I. Distribución genotípica y frecuencia alélica relativa del polimorfismo ACTN3 R577X en diferentes poblaciones de deportistas.

País	Población	Muestra	Genotipo			Alelo		Referencia
			RR	RX	XX	R	X	
Nigeria	Atletas Potencia	62	87 %	13 %	0 %	0,94	0,06	Yang <i>et al.</i> , 2007
Kenia	Fondistas Elite	284	75 %	24 %	1 %	0,87	0,13	
Polonia	Remeros (H)	80	53,8 %	38,8 %	7,4 %	0,731	0,269	Cieszczyk <i>et al.</i> , 2012
Australia	Atletas Potencia	107	50 %	48 %	6 %	0,72	0,28	Yang <i>et al.</i> , 2003
Etiopia	Fondistas Elite	76	46 %	46 %	8 %	0,69	0,31	Yang <i>et al.</i> , 2007
Rusia	Fondistas	456	39,3 %	55 %	5,7 %	0,668	0,332	Ahmetov <i>et al.</i> , 2010
Estados Unidos	Atletas Potencia y Powerlifters	75	30,7 %	62,6 %	6,7 %	0,62	0,38	Roth <i>et al.</i> , 2008
Rusia	Deportistas Elite	209	38,7 %	47,4 %	14,4 %	0,62	0,38	Ahmetov <i>et al.</i> , 2014
Chile	Deportistas Universitarios	129	34,8 %	50,4 %	14,7 %	0,601	0,399	Presente Estudio
Brasil	Ultra-maratonistas	20	35 %	45 %	20 %	0,575	0,425	Belli <i>et al.</i> ; 2016
Turquía	Futbolistas amateur	100	29 %	56 %	15 %	0,57	0,43	Koku <i>et al.</i> , 2019
Israel	Atletas alto rendimiento	155	35 %	42 %	23 %	0,56	0,44	Eynon <i>et al.</i> , 2009
Australia	Fondistas	194	31 %	45 %	24 %	0,54	0,46	Yang <i>et al.</i> , 2003
España	Corredores Elite	52	25 %	57,7 %	17,3 %	0,539	0,461	Lucia <i>et al.</i> ; 2006
Japón	Luchadores	135	28 %	50 %	22 %	0,53	0,47	Kikuchi <i>et al.</i> , 2012
Brasil-Japón	Gimnastas	73	26 %	52 %	22 %	0,52	0,48	Joao <i>et al.</i> , 2015
España	Ciclistas Elite	50	28 %	46 %	26 %	0,51	0,49	Lucia <i>et al.</i> ; 2006

Tabla II. Distribución genotípica y frecuencia alélica relativa del polimorfismo ACTN3 R577X en hombres y mujeres deportistas universitarios.

Sexo	Genotipo			Alelo	
	RR	RX	XX	R	X
Hombres (74)	25,7 % (19)	51,4 % (38)	22,9 % (17)	0,514 (76)	0,486 (72)
Mujeres (55)	47,3 % (26)	49,1 % (27)	3,6 % (2)	0,718 (79)	0,282 (31)
$\chi^2= 12,26$; 2 gl; $p=0,002$			$\chi^2= 11,02$; 1 gl; $p=0,0009$		

Número de individuos entre paréntesis. gl: grados de libertad.

Deporte	Genotipo			Alelo	
	RR	RX	XX	R	X
Halterofilia H (9)	33 % (3)	56 % (5)	11 % (1)	0,611	0,389
Halterofilia M (5)	20 % (1)	80 % (4)	0 % (0)	0,600	0,400
Balonmano H (14)	14 % (2)	72 % (10)	14 % (2)	0,500	0,500
Fútbol H (15)	33 % (5)	40 % (6)	27 % (4)	0,533	0,467
Voleibol H (19)	32 % (6)	26 % (5)	42 % (8)	0,447	0,553
Voleibol M (15)	60 % (9)	40 % (6)	0 % (0)	0,800	0,200
Rugby M (9)	44 % (4)	44 % (4)	12 % (1)	0,667	0,333
Básquetbol H (9)	11 % (1)	78 % (7)	11 % (1)	0,500	0,500
Básquetbol M (17)	41 % (7)	59 % (10)	0 % (0)	0,706	0,294
Futsal H (8)	25 % (2)	63 % (5)	12 % (1)	0,563	0,438
Futsal M (9)	56 % (5)	33 % (3)	11 % (1)	0,722	0,278

Tabla III. Distribución genotípica y frecuencia alélica relativa del polimorfismo ACTN3 R577X por selección deportiva universitaria.

Número de sujetos entre paréntesis. H: hombres, M: mujeres.

DISCUSIÓN

Los resultados reportados en el presente estudio son los primeros en describir la distribución genotípica y frecuencia alélica del polimorfismo R577X del gen ACTN3 en población chilena. En comparación a los escasos estudios que podemos encontrar en América Latina, estos resultados nos muestran una distribución genotípica y frecuencia alélica relativa en deportistas universitarios chilenos similar a la encontrada en un estudio realizado en Brasil con una pequeña muestra de deportistas ultra-maratonistas (Belli *et al.*), y con una menor frecuencia del genotipo XX y del alelo X en una muestra combinada de judocas de Brasil y Japón (João *et al.*).

Al realizar una comparación con resultados encontrados en otras poblaciones de deportistas a nivel mundial, la frecuencia del genotipo homocigoto XX y alelo X fue similar a lo reportado en deportistas de elite de Rusia (Ahmetov *et al.*, 2014), atletas universitarios de potencia/fuerza de Estados Unidos (Roth *et al.*), y futbolistas amateur de Turquía (Koku *et al.*, 2019). Pero difieren de otras poblaciones de deportistas, siendo estas frecuencias encontradas en Chile mayores a las reportadas en atletas de elite africanos (Yang *et al.*, 2007), remeros hombres de Polonia (Cieszczyk *et al.*, 2012), atletas de potencia/fuerza de Australia (Yang *et al.*, 2003), y atletas fondistas de Rusia (Ahmetov *et al.*, 2010); y fueron menores a las reportadas en atletas de alto rendimiento de Israel (Eynon *et al.*), atletas de fondo de Australia (Yang *et al.*, 2003), luchadores de Japón (Kikuchi *et al.*, 2012), gimnastas de Brasil y Japón (João *et al.*), corredores y ciclistas de elite en España (Lucia *et al.*, 2006).

Por las características de la población estudiada, que son fundamentalmente deportistas que compiten a nivel regional y nacional en torneos universitarios, con una escasa proporción de sujetos que participen en selecciones nacionales que compitan a nivel internacional, también podría ser adecuado, comparar estos resultados con los encontrados en población general no deportista a nivel mundial. Así, al analizar la frecuencia relativa del alelo X en deportistas universitarios chilenos (0,39) en relación con otros grupos humanos, esta fue similar a la encontrada en población general europea (0,41), menor a la asiática (0,52) y mayor a la africana (0,16) (Mills *et al.*, 2001).

Además, los hallazgos del presente estudio sugieren que el polimorfismo R577X del gen ACTN3 está asociado con el sexo en deportistas universitarios chilenos. En nuestro conocimiento, no existen estudios previos que reporten diferencias en la distribución genotípica o frecuencia alélica entre hombres y mujeres deportistas. Sin embargo, este antecedente podría ser relevante para considerar en el entrenamiento de

mujeres deportistas chilenas, pues existen antecedentes de grandes estudios en población general, que han encontrado que las mujeres con genotipo XX desarrollan menor fuerza prensil dinamométrica de forma basal, pero muestran mayores ganancias en el desarrollo de fuerza muscular dinámica en respuesta a un programa de entrenamiento de fuerza al ser comparadas con los otros genotipos (Clarkson *et al.*, 2005).

Finalmente, mencionar que existe un estudio a nivel de revisión sistemática con meta-análisis que explora la asociación entre genotipos de la variante R577X del gen ACTN3 con tipos de deportistas y componentes de la función física, donde se reportó que el genotipo RR es más frecuente en atletas de potencia/fuerza de origen europeo, pero no se encontró asociación con medidas objetivas de los componentes de la función física (Alfred *et al.*, 2011). Esto nos lleva a destacar la importancia de realizar nuevos estudios en diferentes poblaciones de América Latina, pues estos estudios con el mayor nivel de evidencia, aún no han incluido los escasos antecedentes disponibles en población latinoamericana.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por la Dirección de Investigación de la Universidad de La Frontera (Proyecto DIUFRO DI16-0107). Los autores agradecen a los deportistas participantes en este estudio. Además, los autores agradecen a los estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Frontera: Nicolás Diener, Daniel Venegas, Aris Muñoz, Bastián Sáez, Camila Oyarzún por su valiosa participación como ayudantes de investigación.

ANDRADE-MAYORGA, O.; LAVADOS-ROMO, P.; VALDEBENITO, C.; HERRERA, C. L. ; CARRASCO, C. & SALAZAR, L. A. ACTN3 R577X gene polymorphism in Chilean college athletes. *Int. J. Morphol.*, 37(4):1493-1497, 2019.

SUMMARY: One of the main genetic factors that influence the muscular performance is the gene that encodes the structural protein α -actinin-3 (ACTN3). The R577X polymorphism (rs1815739) of ACTN3 has been associated with indicators of muscle and physical performance in athletes and general population, but this has been scarcely described in the Latin American and Chilean population. Thus, the aim of the present study was to describe the genotypic frequency and allelic distribution of ACTN3 R577X genotypes in college athletes. A total of 129 unrelated Chilean college athletes representing various sport disciplines (weightlifting, handball, volleyball, rugby, basketball, soccer and futsal) were volunteered for the study. ACTN3 R577X gene polymorphism was analysed by polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP). For the total sample the genotypes distribution for R577X polymorphism was RR: 34.8 % (n=45), RX: 50.4 %

(n=65), XX: 14.7 % (n=19), and the relative frequency of alleles was R: 0,601 and X: 0,399. Moreover, an association was found between genotype distribution ($\chi^2= 12.26$; 2 df; $p=0.002$) and allele frequencies ($\chi^2= 11.02$; 1 df; $p=0.0009$) with the sex of the participants. However, there were no associations when performing analysis by type of sports. These findings suggest that the R577X polymorphism of the ACTN3 gene is associated with sex in Chilean college athletes. Furthermore, these results describe in an unprecedented manner, the genotypic distribution and allelic frequency of this genetic variant in Chilean population, showing a similar distribution to other studies conducted in populations of athletes in Brazil, Russia, the United States and Turkey. However, it also shows differences with other general and athletes populations.

KEY WORDS: α -actinin-3 (ACTN3); Genetic polymorphism; Genetic variation; College athletes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmetov, I. I.; Donnikov, A. E. & Trofimov, D. Y. Actn3 genotype is associated with testosterone levels of athletes. *Biol. Sport*, 31(2):105-8, 2014.
- Ahmetov, I. I.; Druzhevskaya, A. M.; Astratenkova, I. V.; Popov, D. V.; Vinogradova, O. L. & Rogozkin, V. A. The ACTN3 R577X polymorphism in Russian endurance athletes. *Br. J. Sports Med.*, 44(9):649-52, 2010.
- Alfred, T.; Ben-Shlomo, Y.; Cooper, R.; Hardy, R.; Cooper, C.; Deary, I. J.; Gunnell, D.; Harris, S. E.; Kumari, M.; Martin, R. M.; *et al.* ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. *Hum. Mutat.*, 32(9):1008-18, 2011.
- Belli, T.; Crisp, A. H. & Verlengia, R. Greater muscle damage in athletes with ACTN3 R577X (RS1815739) gene polymorphism after an ultra-endurance race: a pilot study. *Biol. Sport*, 34(2):105-10, 2017.
- Berman, Y. & North, K. N. A gene for speed: the emerging role of alpha-actinin-3 in muscle metabolism. *Physiology (Bethesda)*, 25(4):250-9, 2010.
- Cieszczyk, P.; Sawczuk, M.; Maciejewska-Karlowska, A. & Ficek, K. ACTN3 R577X polymorphism in top-level Polish rowers. *J. Exerc. Sci. Fit.*, 10(1):12-5, 2012.
- Clarkson, P. M.; Devaney, J. M.; Gordish-Dressman, H.; Thompson, P. D.; Hubal, M. J.; Urso, M.; Price, T. B.; Angelopoulos, T. J.; Gordon, P. M.; Moyna, N. M.; *et al.* ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J. Appl. Physiol.* (1985), 99(1):154-63, 2005.
- Eynon, N.; Duarte, J. A.; Oliveira, J.; Sagiv, M.; Yamin, C.; Meckel, Y.; Sagiv, M. & Goldhammer, E. ACTN3 R577X polymorphism and Israeli top-level athletes. *Int. J. Sports Med.*, 30(9):695-8, 2009.
- Ivarsson, N. & Westerblad, H. α -Actinin-3: why gene loss is an evolutionary gain. *PLoS Genet.*, 11(1):e1004908, 2015.
- João, A. F.; Caniuqueo Vargas, A.; Hernández Mosqueira, C.; da Silva, S. F.; Izquierdo, M.; Silva Mella, H.; Ramirez-Campillo, R. & Fernandes Filho, J. Gene polymorphism ACTN3 and ACE in selected gymnasts athletes in Brazil and Japan. *Int. J. Morphol.*, 33(1):262-6, 2015.
- Kikuchi, N.; Min, S. K.; Ueda, D.; Igawa, S. & Nakazato, K. Higher frequency of the ACTN3 R allele + ACE DD genotype in Japanese elite wrestlers. *J. Strength Cond. Res.*, 26(12):3275-80, 2012.
- Koku, F. E.; Karamizrak, S. O.; Ciftci, A. S.; Taslidere, H.; Durmaz, B., & Cogulu, O. The relationship between ACTN3 R577X gene polymorphism and physical performance in amateur soccer players and sedentary individuals. *Biol. Sport*, 36(1):9-16, 2019.
- Lee, F. X.; Houweling, P. J.; North, K. N. & Quinlan, K. G. How does α -actinin-3 deficiency alter muscle function? Mechanistic insights into ACTN3, the 'gene for speed'. *Biochim. Biophys. Acta*, 1863(4):686-93, 2016.
- Lucia, A.; Gómez-Gallego, F.; Santiago, C.; Bandrés, F.; Earnest, C.; Rabadán, M.; Alonso, J. M.; Hoyos, J.; Córdova, A. & Villa, G., ACTN3 genotype in professional endurance cyclists. *Int. J. Sports Med.*, 27(11):880-4, 2006.
- Mills, M.; Yang, N.; Weinberger, R.; Vander Woude, D. L.; Beggs, A. H.; Eastal, S. & North, K. Differential expression of the actin-binding proteins, α -actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. *Hum. Mol. Genet.*, 10(13):1335-46, 2001.
- North, K. N.; Yang, N.; Wattanasirichaigoon, D.; Mills, M.; Eastal, S. & Beggs, A. H. A common nonsense mutation results in α -actinin-3 deficiency in the general population. *Nat. Genet.*, 21(4):353-4, 1999.
- Papadimitriou, I. D.; Lockey, S. J.; Voisin, S.; Herbert, A. J.; Garton, F.; Houweling, P. J.; Cieszczyk, P.; Maciejewska-Skrendo, A.; Sawczuk, M.; Massidda, M.; *et al.* No association between ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphisms and endurance running times in 698 Caucasian athletes. *B. M. C. Genomics*, 19(1):13, 2018.
- Rankinen, T.; Roth, S. M.; Bray, M. S., Loos, R.; Pérusse, L.; Wolfarth, B.; Hagberg, J. M. & Bouchard, C. Advances in exercise, fitness, and performance genomics. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 42(5):835-46, 2010.
- Roth, S. M.; Walsh, S.; Liu, D.; Metter, E. J.; Ferrucci, L. & Hurlley, B. F. The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes. *Eur. J. Hum. Genet.*, 16(3):391-4, 2008.
- Salazar, L. A.; Hirata, M. H.; Cavalli, S. A.; Machado, M. O. & Hirata, R. D. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. *Clin. Chem.*, 44(8 Pt. 1):1748-50, 1998.
- Yang, N.; MacArthur, D. G.; Gulbin, J. P.; Hahn, A. G.; Beggs, A. H.; Eastal, S. & North, K. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am. J. Hum. Genet.*, 73(3):627-31, 2003.
- Yang, N.; MacArthur, D. G.; Wolde, B.; Onywera, V. O.; Boit, M. K.; Lau, S. Y.; Wilson, R. H.; Scott, R. A.; Pitsiladis, Y. P. & North, K. The ACTN3 R577X polymorphism in East and West African athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 39(11):1985-8, 2007.

Corresponding author:
Omar Andrade-Mayorga
Facultad de Medicina
Universidad de La Frontera
Claro Solar 115
Temuco
CHILE

Email: omar.andrade@ufrontera.cl

Received: 04-06-2019

Accepted: 11-07-2019