

Wat onderscheidt wereldsterren als Usain Bolt, Sifan Hassan en Roger Federer van alle anderen? Hebben ze succesvolle genen, of speelt een gunstige omgeving een grotere rol? Welke genen hangen samen met topprestaties? Kun je op basis van DNA voorspellen bij wie bepaalde blessures ontstaan? En vooral: kun je toekomstige toppers herkennen met DNA-onderzoek?

De rol van genen bij topprestaties, blessures en talentherkenning

Nikki Kolman

Dat genen een rol spelen bij topprestaties in de sport lijkt onmiskenbaar als je kijkt naar succesvolle tweelingen die het hoogste niveau in hun sport hebben behaald. Denk in Nederland bijvoorbeeld aan Willy en René van de Kerkhof (voetbal), Ronald en Frank de Boer (voetbal), Michel en Ronald Mulder (schaatsen) en Sanne en Lieke Wevers (turnen). Bij het bereiken van dit niveau spelen echter niet alleen genetische factoren, maar ook omgevingsfactoren zoals opvoeding een grote rol. Dankzij tweelingstudies weten we dat de meeste eigenschappen voor ongeveer 50 procent door genen en voor ongeveer 50 procent door omgevingsfactoren worden bepaald. Door de nauwe wisselwerking tussen genen en omgeving is het echter moeilijk om de

afzonderlijke effecten van elkaar te onderscheiden.

Genen, DNA en chromosomen

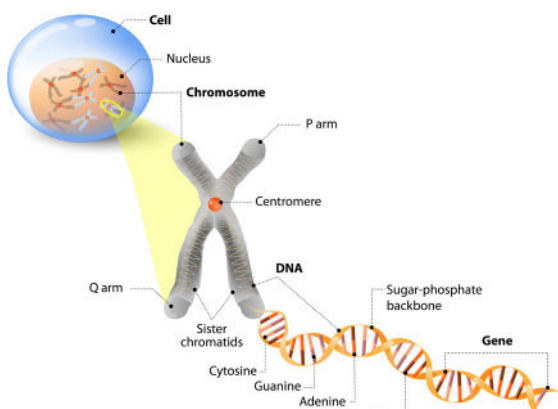
De kennis over het menselijke genoom heeft de afgelopen jaren een enorme vlucht genomen. In het in 1990 gestarte 'Human Genome Project' is het onderzoekers dit jaar gelukt om het complete menselijke

genoom te ontcijferen.¹ Ook de kennis over de rol van genen bij sportprestaties neemt exponentieel toe. Genen zijn onderdeel van de chromosomen die in elke cel van je lichaam voorkomen: normaal gesproken 46 stuks, verdeeld over 23 paren. Van elk chromosomenpaar heb je er één van je moeder en één van je vader gekregen. De eerste 22 paren zijn hetzelfde voor mannen en vrouwen, maar het 23ste paar zijn de geslachtschromosomen en deze verschillen van elkaar. Mannen hebben XY-geslachtschromosomen en vrouwen XX.

De chromosomen zijn een soort lange strengen die bestaan uit DNA (zie figuur 1). Het DNA bevat een code waarin al onze erfelijke eigenschappen zijn vastgelegd. Een DNA-molecuul bestaat uit twee lange strengen van nucleotiden die in de vorm van een dubbele helix met elkaar verbonden zijn. De strengen bevatten vier verschillende bouwstenen, de zogeheten nucleotidenbasen: adenine (A), cytosine (C), guanine (G) en thymine (T). Een afgebakend stukje DNA is een gen. Elk gen bestaat uit twee varianten, ook wel allelen genoemd. In totaal heeft ieder mens ongeveer 20.000 genen.

Duurvermogen

Van maar liefst 100 genetische varianten wordt gedacht dat ze samenhangen met duurprestaties.



Figuur 1 | Celkern met chromosomen, DNA en genen

ACE-gen

Eén van de bekendste voorbeelden is het ACE-gen, dat de code bevat voor de productie van het zogeheten angiotensine-1-converterend enzym. Dit enzym speelt een grote rol bij het regelen van de bloeddruk en de vocht- en elektrolytenbalans in het lichaam. Van het ACE-gen bestaan verschillende genetische varianten (II, ID of DD). In verschillende studies is aangetoond dat het I-allel relatief vaak voorkomt bij duursporters. In een groep van 91 potentiële Olympische hardlopers nam het percentage dat het I-allel bezat toe bij een langere gelopen afstand.² Met andere woorden: hoe langer de specialisatieafstand van een groep hardlopers, des te vaker het I-allel voorkwam.

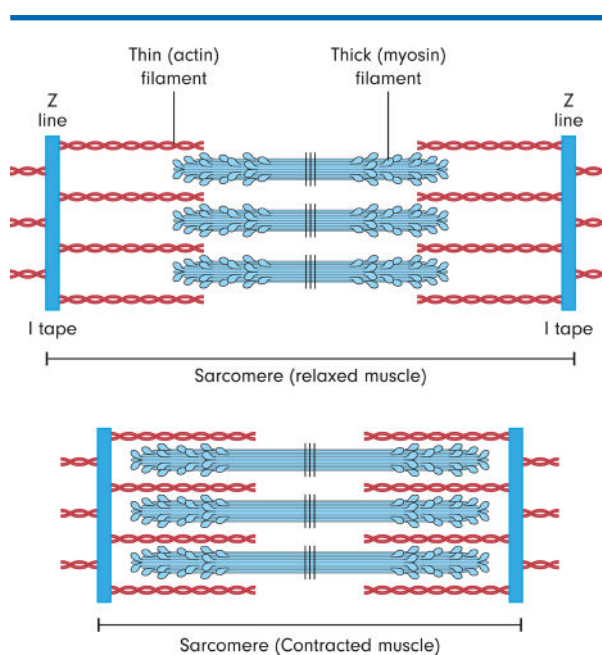
Onderzoekers van de Universiteit van Maastricht bevestigden in een overzichtsstudie³ het verband tussen deze genetische variant en betere duurprestaties. Op basis van een analyse van 3.938 hardlopers en wielrenners van nationaal en internationaal niveau en 10.752 mensen in een controlegroep ontdekten zij dat duursporters 42 procent meer kans hebben om het II-genotype te hebben dan de controlegroep.

I-allel

Dat het I-allel oververtegenwoordigd is bij duursporters kan gedeeltelijk worden verklaard door onderliggende processen die nuttig zijn bij langdurige inspanning.⁴ Zo vonden onderzoekers een verbeterde efficiëntie van de spieren na training en een verhoogd percentage langzame spiervezels bij mensen met het I-allel. Dit geldt ook voor een hogere VO_2 max, verbeterde weerstand tegen vermoeidheid of een hoger hartminuutvolume, oftewel de hoeveelheid bloed die het hart per minuut rondpompt.

Total Genotype Score

Toch bestaan er ook verschillende studies die geen verband aantonen tussen het I-allel en duurprestaties.⁵ In een van deze studies keken Ruiz en



Figuur 2 | Verkorting van de sarcomeer

collega's⁶ naar het genetisch profiel van Spaanse topatleten. Hiervoor gebruikten ze de Total Genotype Score (TGS): een totaalscore van een combinatie van genen geassocieerd met kracht of uithoudingsvermogen. Een hogere score wijst op de aanwezigheid van meer allelen die naar verwachting wijzen op een betere duurprestatie. Hoewel de topatleten in vergelijking met een controlegroep gemiddeld een hogere TGS hadden voor zeven uithoudingsvermogengenen, was er een behoorlijke overlap in scores tussen beide groepen. Hierdoor was het op basis van de TGS moeilijk te voorspellen of iemand een topatleet was of niet. Sporters met een hele hoge TGS hadden wel een grotere kans om topatleet te zijn, maar slechts 44 procent van de topatleten had een dergelijke score. Dit betekent dat ook sporters zonder het 'juiste' genepakket topatleet kunnen worden.

Kracht en snelheid

Ook met betrekking tot de samenhang tussen genen en explosieve prestaties, waarbij kracht en of snelheid bepalend zijn, is inmiddels het een en ander bekend.

ACTN3-gen

Een bekend voorbeeld van een gen dat samenhangt met explosieve prestaties is het ACTN3-gen.⁷ Dit gen staat bekend als het snelheidsgen en bevat instructies voor de aanmaak van alfa-actinine-3, een eiwit dat zich in de spieren bevindt en een sleutelrol speelt bij de productie van kracht in een sarcomeer.⁸ Een sarcomeer is de contractiele eenheid van een spier die bestaat uit een bundel van twee verschillende microfilamenten: dunne actinefilamenten en relatief dikke

myosinefilamenten. Deze filamenten overlappen elkaar gedeeltelijk en kunnen ten opzichte van elkaar schuiven, waardoor een spier kan samentrekken (zie figuur 2).

Alfa-actinine-3

Het eiwit alfa-actinine-3 stabiliseert de actinefilamenten en speelt daarmee een belangrijke rol bij krachtige spiercontracties en snelle, explosieve bewegingen. Alfa-actinine-3 komt alleen voor in snelle spiervezels, terwijl een variant van dit eiwit, alfa-actinine-2, in alle spiervezeltypes zit. Hierdoor vermoeden onderzoekers dat beide varianten een andere rol hebben in de spieren, ondanks dat ze bijna identiek zijn. Bij mensen met een R-allel (RX of RR-genotype) is alfa-actinine-3 voldoende aanwezig, terwijl dit bij mensen met het XX-genotype afwezig is. De afwezigheid van alfa-actinine-3 kan gedeeltelijk, maar niet volledig, gecompenseerd worden door de werking van alfa-actinine-2. Dat het R-allel en alfa-actinine-3 een rol spelen in kracht en explosieve sporten is aannemelijk, omdat het XX-genotype minder vaak voorkomt bij internationale sporters

in sprint- en krachtdisciplines.⁹ Bij mensen met het RR-genotype is er een grotere toename van kracht na krachttraining dan bij mensen met het XX-genotype. Ook lijkt de spiereiwitsynthese (het proces dat nodig is voor spiergroei, krachttoename en herstel) na inspanning groter bij mensen die beschikken over het eiwit alfa-actinine-3 (zoals bij het R-allel). Bovendien zijn er aanwijzingen dat bij mensen met het RR-genotype een grotere prestatieverbetering optreedt na krachttraining op hoge intensiteit, terwijl het XX-genotype samenhangt met een verhoogde respons op krachttraining op lage intensiteit en duurtraining. Of Usain Bolt zijn wereldrecord van 9,58 seconden op de

100 meter dankt aan de aanwezigheid van een R-allel is onbekend, maar we weten wel dat dit genotype vaak voorkomt bij Jamaicaanse sprinters.¹⁰

Blessures

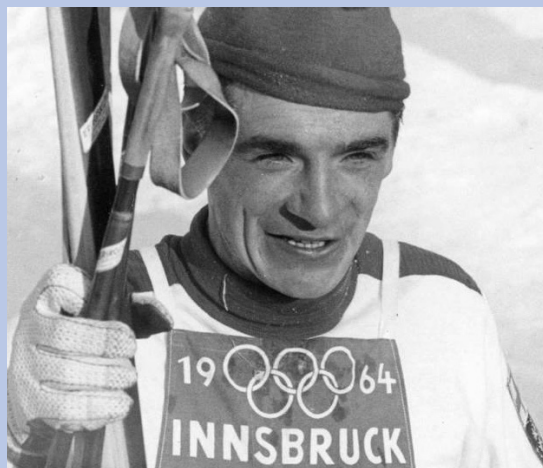
Om optimaal te trainen en te presteren is het van belang dat sporters blessurevrij blijven. Als bepaalde genen samenhangen met een hoger blessurerisico, dan zou het mogelijk zijn om preventieve trainingsoefeningen te doen om de kans op blessures te verkleinen. Daarom bestuderen veel onderzoeksgroepen het verband tussen bepaalde genetische varianten en blessures. Duitse onderzoekers¹¹ keken in een recente overzichtsstudie bijvoorbeeld

naar de blessuregevoeligheid van competitieve sporters. In vijf van de zes studies bleek er een relatie te zijn tussen een genetische variant en blessures aan spieren, pezen en banden. Van de dertig geanalyseerde genetische varianten waren er vier geassocieerd met een scheur van de voorste kruisband en twee met tendinopathie, oftewel peesletsels. Een voorbeeld van een gen dat mogelijk samenhangt met een hoger blessurerisico is het AMPD1-gen. Dit gen bevat instructies voor de aanmaak van adenosine monofosfaat deaminase, een enzym dat een belangrijke rol speelt bij het leveren van energie in de spieren. Bij mensen met het TT-genotype van dit gen kan er een probleem optreden met de energievoorziening van spiercellen, wat kan leiden tot vroege vermoeidheid, krampen en spierpijn – factoren die verband houden met een hoger blessurerisico.^{12,13}

Ook sporters met een X-allel van het ACTN3-gen hebben mogelijk een hoger risico op blessures. Uit een overzichtsstudie¹⁴ van Spaanse onderzoekers bleek dat er meer spierblessures waren bij sporters met deze variant. Dit verband is echter niet in iedere studie aangetoond en bovendien zijn weinig genen vaker dan één keer onderzocht.¹⁵ Volgens de Spanjaarden zijn we daarom nog ver verwijderd van een situatie waarin we genetische informatie kunnen gebruiken om het blessurerisico in te schatten en blessures te verminderen.

Het succesverhaal van langlaufer Eero Mäntyranta

Hoewel onderzoekers over het algemeen kijken naar veel voorkomende genetische varianten die samenhangen met sportsucces, is een aantal zeldzame varianten ontdekt die wel eens heel gunstig zouden kunnen zijn. Zo'n variant komt bijvoorbeeld voor op het zogeheten EPOR-gen. Een bepaalde variant hiervan is gekoppeld aan de ziekte erythrocystosis-1.



Eero Mäntyranta

Hierbij produceren mensen meer rode bloedcellen, waardoor ze een groter zuurstoftransportvermogen hebben. Een bekend voorbeeld van een sporter met deze 'succesvolle' variant is de Finse langlaufer Eero Mäntyranta. Bij de Olympische Spelen van Innsbruck in 1964 won hij met overmacht de 15 en 30 kilometer. Doordat hij zijn tegenstanders ver achter zich liet, werd lang gedacht dat hij doping gebruikte. Niets bleek minder waar: het lichaam van Mäntyranta maakte van nature extra rode bloedcellen aan, waardoor zijn spieren het langer volhielden.

Onderzoekers ontdekten ook een zeldzame variatie in het myostatine-gen, waarbij de drager werd beschreven als 'extreem gespierd'. Zo'n variant kan wellicht nuttig zijn bij krachtsporten als gewichtheffen, judo en kogelstoten.

Een probleem met onderzoek naar deze zeldzame prestatieverhogende varianten is dat ze - omdat ze nauwelijks voorkomen - moeilijk te herkennen zijn. Ook moeten er ontzettend veel mensen meedoen aan onderzoek om daadwerkelijk iets te kunnen zeggen over het effect van een genetische variant op de sportprestatie.

tisch profiel dat hieruit volgt, bestaat vaak uit een groot aantal genen die de onderzoekers indelen in twee categorieën: kracht- en duursport. Hiermee zouden sporters, coaches en clubs kunnen zien of iemand meer aanleg heeft om de nieuwe 'Lightning Bolt' of sub-2 uur marathonloper Eliud Kipchoge te worden.

Zoals eerder beschreven is voor de meerderheid van de ontdekte genen, ongeveer 80 procent, slechts één studie uitgevoerd. Hierdoor is een verband van bepaalde genetische varianten met topprestaties niet bevestigd door andere studies. Het blijft daardoor de vraag of bepaalde genen consequent samenhangen met sportsucces. En zelfs als bepaalde genen samenhangen met topprestaties, zoals mogelijk het geval is voor het ACE en het ACTN3-gen, zijn er talloze voorbeelden van succesvolle topsporters die niet over de 'juiste' genen beschikten. Ook bij Olympische deelnemers en medaillewinnaars ontbreken deze succesvolle genen, zo bleek uit een recente casestudie van vijf topatleten.¹⁶ Het genetisch profiel - in de vorm van een TGS - kon geen onderscheid maken tussen topatleten en niet-atleten.

Zelfs als genetische testen het toekomstige niveau van talenten zouden kunnen voorspellen, zijn er allerlei ethische, psychologische en juridische bezwaren. Moeten sportclubs kunnen eisen dat spelers genetisch worden getest als onderdeel van hun talentidentificatieprogramma's? Wat als

een speler weigert een genetische test te ondergaan? En wat gebeurt er als deze testen een mogelijk ziekteverwekkende genetische variant aan het licht brengen?

Bovendien hoeft de aanwezigheid van een genetische variant niet automatisch te betekenen dat deze ook tot uiting komt. Het besturingssysteem van genen dat rondom het DNA zit, het epigenoom, kan namelijk verschillen. Chemische groepen bepalen welke stukken van het DNA uitgerold worden of ingerold blijven, oftewel aanstaan of uitstaan. Twee sporters, zoals Michel en Ronald Mulder, kunnen genetisch identiek zijn, maar epigenetisch verschillend.

Genetische doping

Door het toenemende aantal studies naar genen en topprestaties neemt ook het risico op genetische doping toe. Bij deze vorm van doping wordt er ingegrepen in de erfelijke eigenschappen van een sporter om zijn sportprestaties te verbeteren. Er worden bijvoorbeeld stukjes DNA met codes voor een gewenst gen ingebracht in het lichaam. Het DNA hecht zich op de gewenste locatie aan de chromosomen. Vanaf dat moment produceert de cel verbeterde stoffen

die de sportprestatie verbeteren. Denk bijvoorbeeld aan het stimuleren van de productie van erythropoëtine (EPO), waardoor het zuurstoftransportvermogen verbetert. Vanzelfsprekend staat genetische doping op de WADA-dopinglijst.

Conclusie

Bij Usain Bolt, Sifan Hassan en Roger Federer weten we dat het niet draait om één gen dat de topprestaties van deze sporticonen verklaart. Los van andere factoren gaat het om een combinatie van honderden genen die elk een klein effect hebben. Omdat de meeste genetische varianten los van elkaar onderzocht worden, is er nog maar weinig bekend over de betekenis van verschillende combinaties van varianten voor sportsucces.

Voor sportclubs, coaches en sporters is het zinvoller om te focussen op factoren waar ze wél invloed op hebben. Dit geldt voor omgevingsfactoren, zoals opvoeding, sociaal netwerk, eetpatronen en de mogelijkheden die een kind krijgt om een bepaalde sport te beoefenen. Uiteindelijk zijn het voornamelijk deze omgevingsfactoren die bepalen of een sporter daadwerkelijk de top zal halen.

Over de auteur

Nikki Kolman werkt als specialist Topsport bij Kenniscentrum Sport & Bewegen en is lid van Topsport Topics (www.topsporttopics.nl). Ook is zij als promovendus verbonden aan het UMCG en de Rijksuniversiteit Groningen. In haar onderzoek houdt ze zich bezig met talentherkenning en -ontwikkeling in het tennis.

1. Nurk S et al. (2022). The complete sequence of a human genome. *Science*, 376 (6588), 44-53.
2. Myerson S et al. (1999). Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *Journal of Applied Physiology*, 87 (4), 1313-1316.
3. Konopka MJ et al. (2022). Genetics of long-distance runners and road cyclists - A systematic review with meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 32, 1414-1429.
4. Ahmetov I & Rogozkin VA (2009). Genes, athlete status and training - an overview. In: Collins M (ed.), *Genetics and Sports*, pp. 43-71. Basel: Karger.
5. Tobina T et al (2010). Association between the angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endurance running speed in Japanese runners. *The Journal of Physiological Sciences*, 60 (5), 325-330.
6. Ruiz JR et al. (2009). Is there an optimum endurance polygenic profile? *Journal of Physiology*, 587 (7), 1527-1534.
7. Pickering C et al. (2019). Can genetic testing identify talent for sport? *Genes*, 10 (12), 972.
8. Baltazar-Martins G et al. (2020). Effect of ACTN3 genotype on sports performance, exercise-induced muscle damage, and injury epidemiology. *Sports*, 8 (7), 99.
9. Yang N et al. (2003). ACTN3 genotype is associated with human elite athletic

- performance. *American Journal of Human Genetics*, 73 (3), 627-631.
10. Scott RA et al. (2010). ACTN3 and ACE genotypes in elite Jamaican and US sprinters. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 42 (1), 107-112.
11. Appel M et al. (2021). Effects of genetic variation on endurance performance, muscle strength, and injury susceptibility in sports: A systematic review. *Frontiers in Physiology*, 12, 694411.
12. Gross M (1997). Clinical heterogeneity and molecular mechanisms in inborn muscle AMP deaminase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 20 (2), 186-192.
13. McCabe K & Collins C (2018). Can genetics predict sports injury? The association of the genes GDF5, AMPD1, COL5A1 and IGF2 on soccer player injury occurrence. *Sports*, 6 (1), 21.
14. Lim T et al. (2021). Genetic variations associated with non-contact muscle injuries in sport: A systematic review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 31 (11), 2014-2032.
15. Gutiérrez-Hellín J et al. (2021). Effect of ACTN3 R577X genotype on injury epidemiology in elite endurance runners. *Genes*, 12 (1), 76.
16. Pickering C & Kiely J (2021). Can genetic testing predict talent? A case study of 5 elite athletes. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 16 (3), 429-434.