



Arroyo-Moya, W.; Rodríguez-Buitrago, A.; Buitrago-Espitia, J.; Prieto-Mondragón, L.; Ordoñez-Saavedra, N.; Duarte Araujo (2024). Componentes genéticos relacionados con la ruptura del ligamento cruzado anterior: Implicaciones en el deporte. *Journal of Sport and Health Research*. 16(2): 183-196. <https://doi.org/10.58727/jshr.97526>

## Revisión

# COMPONENTES GENÉTICOS RELACIONADOS CON LA RUPTURA DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR: IMPLICACIONES EN EL DEPORTE

## GENETICS COMPONENTS RELATED WITH ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RUPTURE: SPORTS IMPLICATIONS

Arroyo-Moya, Wilson. <sup>1-3</sup>; Rodríguez-Buitrago, Alonso. <sup>1-4</sup>; Buitrago-Espitia, Jorge. <sup>1-5</sup>; Prieto-Mondragón, Laura. <sup>1-6</sup>; Ordoñez-Saavedra, Nestor. <sup>1-7</sup>; Duarte Araujo. <sup>2-8</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA), Colombia. Grupo de investigación en Ciencias del Deporte y la Actividad Física

<sup>2</sup>CIPER. Facultad de Motricidad Humana, Sperlab, Universidad de Lisboa, Portugal.

<sup>3</sup> [warroyo@udca.edu.co](mailto:warroyo@udca.edu.co)

<sup>4</sup> [alonsor@udca.edu.co](mailto:alonsor@udca.edu.co)

<sup>5</sup> [Jorge.buitrago@udca.edu.co](mailto:Jorge.buitrago@udca.edu.co)

<sup>6</sup> [lprieto@udca.edu.co](mailto:lprieto@udca.edu.co)

<sup>7</sup> [nordonez@udca.edu.co](mailto:nordonez@udca.edu.co)

<sup>8</sup> [daraujo@fmh.ulisboa.pt](mailto:daraujo@fmh.ulisboa.pt)

Correspondence to:  
**Wilson Arroyo Moya**  
 UDCA, Bogotá, Colombia  
 Calle 222 # 55-37  
[warroyo@udca.edu.co](mailto:warroyo@udca.edu.co)

Edited by: D.A.A. Scientific Section  
 Martos (Spain)



Received: 12/12/2022

Accepted: 31/05/2023



## RESUMEN

Esta revisión presenta un análisis de replicación que buscó observar los polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNPs) que han sido asociados con la ruptura del ligamento cruzado anterior (RLCA) en más de dos cohortes independientes. Presentamos un mapa genotípico y establecimos los alelos que pueden cumplir un papel protector de la lesión. De igual manera, se observan componentes como la predisposición y heredabilidad a la lesión reportados en la literatura. La información fue obtenida de las bases de datos Scopus, Pubmed y EBSCO Host (Sportdiscus). Fueron identificados siete SNPs asociados con la RLCA en dos y más cohortes independientes (COL1A1 rs1800012, COL3A1 rs1800255, COL5A1 rs12722, COL12A1 rs970547, KDR rs2071559, ACAN rs1516797 y VEGFA rs2010963). Por otro lado, la evidencia encontrada muestra una heredabilidad del 69% para la lesión, sin embargo, son necesarios más estudios que comprueben este alto porcentaje debido a que solo se reportó un estudio y este fue realizado en población no deportista. Asimismo, la probabilidad de sufrir una RLCA se establece entre en 12% y 30%, cuando un familiar de primer grado presentó la lesión. El componente genético debería tener mayor influencia en la predicción, seguimiento, inclusión en programas y la optimización de la rehabilitación y la terapia posteriores a la lesión de los atletas con alto riesgo hereditario.

**Palabras clave:** Genética deportiva, Heredabilidad, Predisposición genética, Lesión deportiva, Polimorfismo.

## ABSTRACT

This review presents a replication analysis that seeks to look at single nucleotide genetic polymorphisms (SNPs) that have been associated with anterior cruciate ligament rupture (ACLR) in more than two independent cohorts. We presented a genotypic map and established the alleles that may play a protective role in the injury. Similarly, components such as predisposition and heritability to the lesion reported in the literature are observed. The information was obtained from the Scopus, Pubmed, and EBSCO Host (Sportdiscus) databases. Seven SNPs associated with ACLR were identified in two and more independent cohorts (COL1A1 rs1800012, COL3A1 rs1800255, COL5A1 rs12722, COL12A1 rs970547, KDR rs2071559, ACAN rs1516797 y VEGFA rs2010963). On the other hand, the evidence found shows a heritability of 69% for the injury; however, more studies are needed to verify this high percentage because only one study was reported, and it was conducted in a non-athlete population. Likewise, the probability of suffering an ACLR is established between 12% and 30%, when a first-degree relative presented the injury. The genetic component should have a more significant influence in the prediction, follow-up, inclusion in programs, and optimization of post-injury rehabilitation and therapy of athletes at high hereditary risk.

**Keywords:** Genes, Heritability, Genetic predisposition, Sport injury, Polymorphism.



## INTRODUCCIÓN

Los estudios iniciales que relacionaron la genética y el rendimiento físico-deportivo buscaban determinar la heredabilidad de distintos fenotipos con características funcionales del consumo máximo de oxígeno, la capacidad de resistencia, el tipo de fibras musculares, entre otros (Bouchard et al., 1995; Bouchard et al., 2011). Incluso, se ha establecido que la heredabilidad tiene una influencia relativamente fuerte en la probabilidad de convertirse en atleta de elite (>70%, dependiendo del deporte) (De Moor et al., 2007), y en donde se han identificado aproximadamente 185 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados con el estado del atleta en los últimos 21 años (Boulygina et al., 2020).

La genómica deportiva es una disciplina científica reciente que está enfocada en el funcionamiento y organización de la genética en deportistas de elite (Ahmetov & Fedotovskaya, 2015). Esta se ha planteado como objetivo desarrollar métodos moleculares que sirvan para los procesos de identificación de talentos deportivos, el entrenamiento físico personalizado, las necesidades nutricionales y la prevención de patologías relacionadas con el ejercicio físico (Ahmetov & Fedotovskaya, 2015). El comienzo de esta disciplina tuvo sus inicios en la década de los 2000 con el hallazgo de los primeros genes asociados al rendimiento deportivo, a saber: La enzima convertidora de angiotensina (ACE) (Jones et al., 2002), *a*-actinina-3 (ACTN3) (Yang et al., 2003), adenosina monofosfato desamina 1 (AMPD1) (Rubio et al., 2005), y el receptor activado por proliferador de peroxisomas - gamma coactivador 1-alpha (PGC1 $\alpha$ ) (Lucía et al., 2005).

En la actualidad, los estudios de genes candidatos y la introducción de nuevas herramientas de análisis como los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y la puntuación total del genotipo (TGS) (Varillas-Delgado et al., 2022), han permitido determinar mayores asociaciones genéticas con el rendimiento deportivo, y así mismo, han proporcionado nuevas evidencias para el entendimiento de susceptibilidad de los atletas a ciertos estados patológicos heredables como cardiomiopatías, muertes súbitas, predisposición a lesiones, entre otras (Ahmetov & Fedotovskaya, 2015).

Con relación a la ruptura de ligamento cruzado anterior (RLCA), el componente genético se ha establecido como un factor de riesgo intrínseco no modificable (Smith et al., 2012; Acevedo et al., 2014; LaBella et al., 2014) dentro del análisis del deportista, en especial, el estudio de SNPs, como una posible causa de predisposición a lesionarse (Kaynak et al., 2017; Pruna & Artells, 2015; Westin et al., 2016). Por otro lado, un estudio realizado en 88.414 gemelos suecos (población no deportista) reportó una alta predisposición familiar encontrando una heredabilidad para la RLCA cercana al 69% (Magnusson et al., 2021).

Si bien los estudios de asociación genética brindan información relevante de la condición patológica ligada a la variabilidad génica del individuo, también, son susceptibles de presentar una alta tasa de falsos positivos por lo que deben interpretarse con cautela (Ficek et al., 2013). En este sentido, la replicación de estudios se vuelve importante en la evaluación de la credibilidad de los hallazgos (Chanock et al., 2007). Es así como, la asociación de un SNPs en más de dos cohortes independientes reduce el número de falsos positivos, aumentando la probabilidad de que las asociaciones sean en realidad verdaderas (Alvarez-Romero et al., 2021). Este estudio de revisión analiza la evidencia existente para identificar los SNPs en genes relacionados con la RLCA, que se han asociado en más de dos cohortes independientes, además, presentar una integración de los factores genéticos que pueden influir en la RLCA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Tipo de estudio y búsqueda*

Esta es una revisión narrativa, en donde se realizó una búsqueda semiestructurada de la literatura en las bases de datos Scopus, PubMed y EBSCO host (SPORTDiscus) entre Febrero y Junio del 2022, para identificar todos los estudios relacionados con las variantes genéticas y la RLCA. Se utilizaron los términos médicos (MESH) y su combinación con operadores booleanos “AND” y “OR”, para implementar las ecuaciones de búsqueda: “Heritability”, “Familial predisposition”, “Polymorphism”, “Genetics factors”, “Genes” AND “anterior cruciate ligament rupture” OR “ACL injur\*”. Se incluyeron principalmente estudios de



casos-contróles. Se excluyeron trabajos sin disponibilidad de texto completo, actas de conferencia, resúmenes, revisiones, estudios en idiomas diferentes al inglés y aquellos estudios en animales.

#### *Análisis de replicación*

Para determinar la replicación de un SNPs, se consideró la asociación consistente de éste con la RLCA en mínimo dos cohortes independientes (Alvarez-Romero et al., 2021). Adicionalmente, de cada estudio se tomaron las frecuencias genotípicas (representadas en porcentajes) de los SNPs examinados para crear un mapa de frecuencias que represente la distribución a nivel mundial, y a partir de estos, también determinamos los alelos que pueden cumplir un papel protector para la lesión.

#### **RESULTADOS**

Se identificaron siete SNPs (colágeno tipo I, alfa 1 [COL1A1] rs1800012; colágeno tipo III, alfa 1 [COL3A1] rs1800255; colágeno tipo V, alfa 1 [COL5A1] rs12722; colágeno tipo XII, alfa 1 [COL12A1] rs970547; kinase insert domain receptor [KDR] rs2071559; aggrecan [ACAN] rs1516797, y, finalmente, el vascular endothelial growth factor A [VEGFA] rs2010963) asociados con la RLCA en dos y tres cohortes independientes, se presentan los datos cuantitativos y resultados importantes de asociación en el Apéndice 1.

Se observó que los genes y SNPs de la familia del colágeno aparecen en mayor frecuencia. Esto puede deberse a que el colágeno es el componente principal de los ligamentos y sus fibrillas pueden estar compuestas de colágeno tipo I, III, V, XII, entre otras (Stępień-Słodkowska et al., 2015a). Así mismo, el colágeno constituye entre el 70 y 80% del peso del ligamento (O'Connell et al., 2015). Para el caso del COL1A1 rs1800012 se pudieron identificar dos estudios (Khoschnau et al., 2008; Posthumus, September, Keegan, et al., 2009) que informan que el genotipo TT puede desempeñar un papel protector. Con relación al COL3A1 rs1800255 se pudo observar que el genotipo AA incrementó el riesgo de lesión en población polaca y deportistas de Esquí (O'Connell et al., 2015; Stępień-Słodkowska et al., 2015). Por otro lado, se encontró evidencia del que genotipo CC del COL5A1 rs12722 se asoció con un

efecto protector en población femenina (O'Connell et al., 2015; Posthumus, September, O'cuinneagain, et al., 2009). Por otro lado, el genotipo AA del COL12A1 rs970547 se asoció con un incremento del riesgo de RLCA (John et al., 2016; Kang et al., 2019; Posthumus et al., 2010; Zhao et al., 2020), específicamente, pudo identificarse un incremento 2,4 veces mayor (Odds Ratio OR) = 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5; p = 0,048) de rupturas del LCA en mujeres deportistas (Posthumus et al., 2010).

Con respecto al KDR rs2071559, el genotipo AG se asoció con un riesgo 2,2 veces menor de RLCA en mujeres (Rahim et al., 2014) y con un riesgo 1,9 veces menor de RLCA en hombres (Rahim et al., 2018). Es importante mencionar que el gen KDR es participante en la señalización asociada con la angiogénesis, la cual es un componente fundamental en la remodelación de la matriz extracelular en respuesta a la carga mecánica (Rahim et al., 2014). Por otro lado, el genotipo GT del ACAN rs1516797 se asoció con un aumento de 1,68 veces en el riesgo de RLCA cuando se comparó el grupo control (CON) vs RLCA (Cięszczyk et al., 2017) y en donde el alelo G tuvo menor representación en el grupo CON vs RLCA (Mannion et al., 2014). El ACAN es un proteoglicano, los cuales se consideran componentes estructurales integrales del tendón y el ligamento, siendo relacionados con la resistencia a las fuerzas de compresión, la fibrillogénesis del colágeno y la remodelación de la matriz y señalización celular (Cięszczyk et al., 2017). Por último, el SNPs VEGFA rs2010963 se asoció con la RLCA en población polaca (Lulińska-Kuklik et al., 2019) y en un estudio de varias poblaciones (Suecia, Polonia y Australia) (Feldmann et al., 2021), en donde el genotipo CC parece incrementar el riesgo.

Un hallazgo relevante, es que la mayoría de los estudios de asociación se han realizado en población caucásica, específicamente en muestras de Polonia, Sudáfrica y Suecia. Por lo tanto, los resultados obtenidos sobre frecuencias genotípicas no son datos representativos de la población mundial (Apéndice 2). Un hallazgo importante es que no se encontraron estudios sobre población Latina.

#### *Heredabilidad y predisposición familiar*

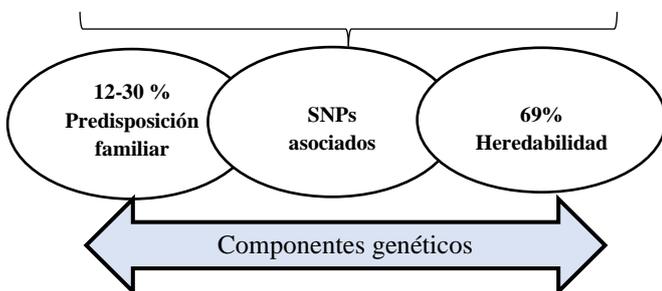


Adicional a los estudios que relacionan genes candidatos con la RLCA, también se encontraron evidencias sobre heredabilidad y/o predisposición familiar de padecer una RLCA. Recientemente fueron reportados datos de heredabilidad para la RLCA en un porcentaje del 69% (IC del 95%: 47 a 97) en 88.414 pares de gemelos suecos (Magnusson et al., 2021). Esta misma investigación, estableció que el riesgo de padecer una RLCA aumenta en un 20% cuando se tiene un hermano con esta lesión.

En cuanto a la predisposición familiar, Flynn et al. (2005) informaron que el 23,4% de los sujetos con RLCA presentaban el doble de probabilidades de tener un hermano, padre o hijo con la lesión, en comparación con el grupo control (23,4% vs 11,7%, OR = 2,24; IC del 95%, 1,24-4,00). Asimismo, Goshima et al. (2014) identificaron que el 12% de la muestra estudiada (n = 38) presentaban un historial familiar de RLCA, en donde dos familias participantes en el estudio presentaron tres miembros con la lesión. En un estudio realizado en esquiadores se encontró una alta relación familiar, en donde el 30% de n = 65 participantes con RLCA reportaron haber tenido uno de los padres que con la lesión (Westin et al., 2016).

El esquema que se presenta a continuación es una representación que incluye los siete SNPs asociados con la RLCA y los factores recientemente mencionados, que permite resumir los principales hallazgos encontrado en la literatura (Figura 1).

VEGFA ACAN COL12A1 COL1A1 COL3A1 COL5A1 KDR  
rs2010963 rs1516797 rs970547 rs1800012 rs1800255 rs12722 rs2071559



**Figura 1.** Esquema del componente genético asociado con la RLCA. Los tres componentes son fundamentales en la comprensión de la influencia genética sobre la RLCA. (Elaboración propia)

## DISCUSIÓN

En el proceso de revisión y análisis de replicación realizado, se hallaron siete SNPs que han sido asociados con la RLCA en dos o más cohortes independientes. Asimismo, se ha demostrado que estos SNPs cumplen un papel relevante a nivel estructural y bioquímico del ligamento, siendo condicionantes en el aumento o protección de una RLCA. Con relación a esto último, el análisis permitió establecer los alelos que pueden cumplir con un papel protector de la lesión (Apéndice 1). A continuación, se explica la importancia clínica específica de cada SNPs, la razón de selección del alelo protector y aspectos fisiológicos relacionados a cada uno.

El genotipo TT del COL1A1 rs1800012 estuvo ausente en 117 sujetos con RLCA (Posthumus, September, Keegan, et al., 2009) y en solo 1 de 233 participantes con la lesión estaba presente (Khoschnau et al., 2008), aunque los estudios indican que no se conocen los mecanismos biológicos que expliquen este hallazgo (Collins et al., 2010), se ha hecho referencia de que el alelo T conduce a una mayor expresión de la cadena  $\alpha 1$ , y se ha observado que esto da como resultado la producción de moléculas homotrimeras de colágeno tipo I, lo cual podría proporcionar mayor resistencia mecánica a los tejidos donde se expresa, sin embargo, se desconoce exactamente cómo la formación de los homotrimeros de colágeno tipo I afecta las propiedades mecánicas de los tejidos conectivos (Collins et al., 2015).

Con relación al COL3A1 rs1800255, el OR alélico para la RLCA fue de 1,07 en los portadores del alelo A en comparación con los portadores del alelo G, lo que indica mayor riesgo de lesión (Stepień-Słodkowska et al., 2015). Esta diferencia podría ser simplemente el resultado de la baja frecuencia del genotipo AA dentro de la población caucásica (O'Connell et al., 2015). Fisiológicamente, se ha mencionado que el colágeno tipo III tiene un papel importante en el ajuste de la fuerza y flexibilidad de los tejidos donde se expresa (Stepień-Słodkowska et al., 2015), específicamente, el COL3A1 rs1800255 se ha propuesto que afecta el ensamblaje de la fibra de colágeno y la resistencia a la tracción (Kluivers et al., 2009).



En el estudio de O'Connell et al. (2015) se investigaron las interacciones gen-gen entre el COL5A1 rs12722 y COL12A1 rs970547, en donde el haplotipo inferido T+A construido a partir de estas variantes, se asoció con un mayor riesgo de RLCA en las participantes femeninas en las cohortes de Sudáfrica y Polonia, así como en las participantes femeninas combinadas. Dicho hallazgo se asocia con lo encontrado por Posthumus et al. (2009b) para estos mismos SNPs. Es así como los alelos T y A del COL5A1 y COL12A1, respectivamente, se asocian con un incremento del riesgo de RLCA, especialmente en población femenina.

Con relación al KDR rs2071559 los estudios mencionan que los individuos con el genotipo AG tenían un riesgo reducido de RLCA. Se ha sugerido que los individuos con copias de ambos alelos pueden regular mejor la respuesta bioquímica a la carga sin las consecuencias perjudiciales de tener demasiada proteína o muy poca, a dicho efecto se le denominó «efectos ricitos de oro» (Nell et al., 2012; Rahim et al., 2014).

La asociación del alelo G del ACAN rs1516797 con un mayor riesgo de RLCA, está informado en los resultados de Mannion et al. (2014) ( $p = 0,024$ ; OR = 1,38, IC del 95 %: 1,04 a 1,83). Aunque no se conocen los mecanismos exactos de este SNPs, se ha mencionado que este proteoglicano puede alterar las propiedades de la fibrilla de colágeno, lo que influiría, probablemente, en las propiedades biomecánicas y funcionales del ligamento y, por lo tanto, se puede suponer que esta modulación tendrá un impacto en el riesgo de RLCA (Ciężczyk et al., 2017; Mannion et al., 2014).

El genotipo CC del VEGFA rs2010963, se vinculó previamente con una mayor expresión de la proteína VEGFA y sus niveles más altos en plasma sanguíneo (Lulińska-Kuklik et al., 2019; Schneider et al., 2008). Se ha mencionado que este aumento, puede regular al alza los niveles de expresión de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs), lo que en última instancia puede comprometer la homeostasis de la matriz extracelular, alterando así, las propiedades mecánicas del ligamento (Lulińska-Kuklik et al., 2019; Wang & Keiser, 1998).

Una revisión previa presentó inicialmente diez SNPs que podrían estar asociados con la RLCA (John et al., 2016). Por su parte, Kaynak et al. (2017) resaltaron en su revisión sistemática, que no había información suficiente para determinar asociaciones entre los SNPs y la RLCA. Sin embargo, destacaron por lo menos tres SNPs que podrían estar asociados. Por otro lado, en el estudio de Goodlin et al. (2015) se mencionan cuatro SNPs asociados con la lesión, sin embargo, establecen que el nivel de evidencia es débil para justificar asociaciones. Es importante mencionar que, ningún estudio tuvo en cuenta un análisis de replicación de resultados para verificar dichas asociaciones. Cabe resaltar que el riesgo de sesgo encontrado por estas revisiones fue relativamente alto. Por otro lado, es importante mencionar que la producción bibliográfica sobre variantes genéticas relacionadas con la RLCA ha incrementado desde el año 2018 y hoy existen más estudios que han encontrado asociaciones considerables. Aunque la cantidad de investigaciones ha aumentado, son necesarios más datos que respalden estas asociaciones de forma más clara, debido a que la mayoría de la investigación se ha centrado en una pequeña parte de la población mundial, especialmente de etnia caucásica (Apéndice 2) siendo importantes y necesarios los estudios en poblaciones distintas.

La evidencia encontrada en esta revisión demuestra que existe una alta predisposición familiar de padecer la RLCA. Aunque son necesarios más estudios, se estableció por primera vez una heredabilidad para la RLCA del 69% (Magnusson et al., 2021). Esto significa que el 69% de la variación dentro de la población estudiada, en términos de las causas de los casos de RLCA se debe a la variación genética, mientras que el porcentaje restante, se debe a otros factores como lo pueden ser el medio ambiente o el estilo de vida (Miyamoto-Mikami et al., 2018; Zempo et al., 2017). Entonces, una afirmación que debe ser considerada, es que la transmisión de genes y sus SNPs de padres a hijos, incluidos aquellos que puedan aumentar el riesgo de lesión, incluida la RLCA, debería tener mayor influencia en la predicción, seguimiento, inclusión en programas y la optimización de la rehabilitación y la terapia posteriores a la lesión de los atletas con alto riesgo hereditario (Gineviciene et al., 2022). Es importante mencionar que el impacto de los factores hereditarios



y ambientales, cuando se habla de la ocurrencia de las lesiones, es una discusión reciente y en curso que aún está en busca de respuestas definitivas (Westin et al., 2016).

Es importante tener en cuenta lo mencionado por Gineviciene et al. (2022) acerca de que la investigación futura en grandes cohortes de atletas tiene el potencial de detectar nuevas variantes genéticas, y reafirmar las variantes y SNPs genéticos previamente identificados que pueden explicar la predisposición natural de algunas personas a ciertas habilidades deportivas, pero también aquellos con mayores probabilidades de padecer alguna lesión. Asimismo, es importante la incorporación de las tecnologías «ómicas» desde el genoma y el epigenoma hasta el transcriptoma, el proteoma y el metaboloma, que pueden capturar una imagen completa de los rasgos humanos complejos, como el aumento de riesgos patológicos (Alvarez-Romero et al., 2021).

## CONCLUSIONES

Esta revisión resumió variantes genéticas que han sido asociadas con la RLCA. Es necesario realizar investigaciones futuras en poblaciones distintas a las mencionadas en el texto, así como una mejor clasificación entre hombres y mujeres, modalidades deportivas e incluir su nivel de competición. Se identificó el papel relevante de los SNPs a nivel estructural y bioquímico en el tejido ligamentoso. Adicionalmente, este estudio permitió resumir los alelos de protección para la lesión y establecer la relación del componente genético con la RLCA. Es importante incluir el componente genético en programas de prevención de lesiones deportiva y reconocer el papel de la genómica deportiva como una ciencia fundamental en el desarrollo actual y futuro del deporte.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acevedo, R. J., Rivera-Vega, A., Miranda, G., & Micheo, W. (2014). Anterior cruciate ligament injury: Identification of risk factors and prevention strategies. *Current Sports Medicine Reports*, 13(3), 186–191. <https://doi.org/10.1249/JSR.000000000000053>
2. Ahmetov, I. I., & Fedotovskaya, O. N. (2015). Current Progress in Sports Genomics. *Advances in Clinical Chemistry*, 70, 247–314. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.03.003>
3. Ahmetov, I. I., Hall, E. C. R., Semenova, E. A., Pranckevičienė, E., & Ginevičienė, V. (2022). Advances in sports genomics. *Advances in Clinical Chemistry*, 107, 215–263. <https://doi.org/10.1016/BS.ACC.2021.07.004>
4. Alvarez-Romero, J., Voisin, S., Eynon, N., & Hiam, D. (2021). Mapping Robust Genetic Variants Associated with Exercise Responses. *International Journal of Sports Medicine*, 42(1), 3–18. <https://doi.org/10.1055/a-1198-5496>
5. Bouchard, C., Leon, A. S., Rao, D. C., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., & Gagnon, J. (1995). The HERITAGE family study. Aims, design, and measurement protocol. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 27(5), 721–729.
6. Bouchard, Claude, Rankinen, T., & Timmons, J. A. (2011). Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. *Comprehensive Physiology*, 1(3), 1603–1648. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100059>
7. Boulygina, E. A., Borisov, O. v., Valeeva, E. v., Semenova, E. A., Kostyukova, E. S., Kulemin, N. A., Larin, A. K., Nabiullina, R. M., Mavliev, F. A., Akhatov, A. M., Andryushchenko, O. N., Andryushchenko, L. B., Zmijewski, P., Generozov, E. v., & Ahmetov, I. I. (2020). Whole genome sequencing of elite athletes. *Biology of Sport*, 37(3), 295–304. <https://doi.org/10.5114/BIOLSPORT.2020.96272>
8. Chanock, S. J., Manolio, T., Boehnke, M., Boerwinkle, E., Hunter, D. J., Thomas, G., Hirschhorn, J. N., Abecasis, G., Altshuler,



- D., Bailey-Wilson, J. E., Brooks, L. D., Cardon, L. R., Daly, M., Donnelly, P., Fraumeni, J. F., Freimer, N. B., Gerhard, D. S., Gunter, C., Guttmacher, A. E., ... Studies, N.-N. W. G. on R. in A. (2007). Replicating genotype–phenotype associations. *Nature*, 447(7145), 655–660. <https://doi.org/10.1038/447655a>
9. Cieszczyk, P., Willard, K., Gronek, P., Zmijewski, P., Trybek, G., Gronek, J., Weber-Rajek, M., Stastny, P., Petr, M., Lulińska-Kuklik, E., Ficek, K., Kemeryte-Riaubiene, E., Maculewicz, E., & September, A. V. (2017). Are genes encoding proteoglycans really associated with the risk of anterior cruciate ligament rupture? *Biology of Sport*, 34(2), 97–103. <https://doi.org/10.5114/biol sport.2017.64582>
  10. Collins, M., Posthumus, M., & Schwellnus, M. P. (2010). The COL1A1 gene and acute soft tissue ruptures. *British Journal of Sports Medicine*, 44(14), 1063–1064. <https://doi.org/10.1136/bj sm.2008.056184>
  11. Collins, Malcolm, September, A. V., & Posthumus, M. (2015). Biological variation in musculoskeletal injuries: current knowledge, future research and practical implications. *British Journal of Sports Medicine*, 49(23), 1497 LP – 1503. <https://doi.org/10.1136/bj sports-2015-095180>
  12. De Moor, M. H. M., Spector, T. D., Cherkas, L. F., Falchi, M., Hottenga, J. J., Boomsma, D. I., & De Geus, E. J. C. (2007). Genome-Wide Linkage Scan for Athlete Status in 700 British Female DZ Twin Pairs. *Twin Research and Human Genetics*, 10(6), 812–820. <https://doi.org/DOI:10.1375/twin.10.6.812>
  13. Feldmann, D. C., Rahim, M., Suijkerbuijk, M. A. M., Laguette, M.-J. N., Cieszczyk, P., Ficek, K., Huminska-Lisowska, K., Häger, C. K., Stattin, E., Nilsson, K. G., Alvarez-Rumero, J., Eynon, N., Feller, J., Tirosh, O., Posthumus, M., Chimusa, E. R., Collins, M., & September, A. V. (2021). Investigation of multiple populations highlight VEGFA polymorphisms to modulate anterior cruciate ligament injury. *Journal of Orthopaedic Research*, n/a(n/a). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jor.25192>
  14. Ficek, K., Cieszczyk, P., Kaczmarczyk, M., Maciejewska-Karłowska, A., Sawczuk, M., Cholewinski, J., Leonska-Duniec, A., Stepien-Slodkowska, M., Zarebska, A., Stepto, N. K., Bishop, D. J., & Eynon, N. (2013). Gene variants within the COL1A1 gene are associated with reduced anterior cruciate ligament injury in professional soccer players. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 16(5), 396–400. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2012.10.004>
  15. Flynn, R. K., Pedersen, C. L., Birmingham, T. B., Kirkley, A., Jackowski, D., & Fowler, P. J. (2005). The familial predisposition toward tearing the anterior cruciate ligament: A case control study. *American Journal of Sports Medicine*, 33(1), 23–28. <https://doi.org/10.1177/0363546504265678>
  16. Gineviciene, V., Utkus, A., Pranckeviciene, E., Semenova, E., Hall, E., & Ahmetov, I. (2022). Perspectives in Sports Genomics. *Biomedicines*, 10, 298. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020298>
  17. Goodlin, G. T., Roos, A. K., Roos, T. R., Hawkins, C., Beache, S., Baur, S., & Kim, S. K. (2015). Applying Personal Genetic Data to Injury Risk Assessment in Athletes. *PLOS ONE*, 10(4), e0122676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122676>
  18. Goshima, K., Kitaoka, K., Nakase, J., & Tsuchiya, H. (2014). Familial predisposition to anterior cruciate ligament injury. *Asia-Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation and Technology*, 1(2), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.asmart.2014.02.002>



19. John, R., Dhillon, M. S., Sharma, S., Prabhakar, S., & Bhandari, M. (2016). Is There a Genetic Predisposition to Anterior Cruciate Ligament Tear? A Systematic Review. *American Journal of Sports Medicine*, 44(12), 3262–3269. <https://doi.org/10.1177/0363546515624467>
20. John, R., Prabhakar, S., Dhillon, M. S., Anand, A., & Minhas, G. (2016). Association of ACL tears and single nucleotide polymorphisms in the collagen 12 A1 gene in the Indian population - a preliminary case-control study. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 6(2), 253–257. <https://doi.org/10.11138/mltj/2016.6.2.253>
21. Jones, A., Montgomery, H. E., & Woods, D. R. (2002). Human Performance: A Role for the ACE Genotype? *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 30(4). [https://journals.lww.com/acsm-essr/Fulltext/2002/10000/Human\\_Performance\\_\\_A\\_Role\\_for\\_the\\_ACE\\_Genotype\\_.8.aspx](https://journals.lww.com/acsm-essr/Fulltext/2002/10000/Human_Performance__A_Role_for_the_ACE_Genotype_.8.aspx)
22. Kang, B. Y., Eun, S. P., Hoon, K. I. M., & Lee, J. K. (2019). Distributions of genetic polymorphisms in COL12A1 and MMP12 genes in Korean patients with anterior cruciate ligament rupture by recreational sports activities. *Medicina Dello Sport*, 72(4), 667–675. <https://doi.org/10.23736/S0025-7826.19.03600-7>
23. Kaynak, M., Nijman, F., van Meurs, J., Reijman, M., & Meuffels, D. E. (2017). Genetic Variants and Anterior Cruciate Ligament Rupture: A Systematic Review. *Sports Medicine*, 47(8), 1637–1650. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0678-2>
24. Khoschnau, S., Melhus, H., Jacobson, A., Rahme, H., Bengtsson, H., Ribom, E., Grundberg, E., Mallmin, H., & Michaëlsson, K. (2008). Type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *The American Journal of Sports Medicine*, 36(12), 2432–2436. <https://doi.org/10.1177/0363546508320805>
25. Kluivers, K. B., Dijkstra, J. R., Hendriks, J. C. M., Lince, S. L., Vierhout, M. E., & van Kempen, L. C. L. (2009). COL3A1 2209G>A is a predictor of pelvic organ prolapse. *International Urogynecology Journal*, 20(9), 1113–1118. <https://doi.org/10.1007/s00192-009-0913-y>
26. LaBella, C. R., Hennrikus, W., Hewett, T. E., Brenner, J. S., Brooks, A., Demorest, R. A., Halstead, M. E., Weiss Kelly, A. K., Koutures, C. G., LaBotz, M., Loud, K. J., Martin, S. S., Moffatt, K. A., Benjamin, H. J., Cappetta, C. T., McCambridge, T., Gregory, A. J. M., Kluchurosky, L. K., Philpot, J. F., ... Alexander, S. N. (2014). Anterior cruciate ligament injuries: Diagnosis, treatment, and prevention. *Pediatrics*, 133(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0623>
27. Lucía, A., Gómez-Gallego, F., Chicharro, J. L., Hoyos, J., Celaya, K., Córdova, A., Villa, G., Alonso, J. M., Barriopedro, M., Pérez, M., & Earnest, C. P. (2005). Is there an Association between ACE and CKMM Polymorphisms and Cycling Performance Status during 3-Week Races? *Int J Sports Med*, 26(06), 442–447.
28. Lulińska-Kuklik, E., Leźnicka, K., Humińska-Lisowska, K., Moska, W., Michałowska-Sawczyn, M., Ossowski, Z., Maculewicz, E., Ciężczyk, P., Kaczmarczyk, M., Ratkowski, W., Ficek, K., Zmijewski, P., & Leońska-Duniec, A. (2019). The VEGFA gene and anterior cruciate ligament rupture risk in the Caucasian population. *Biology of Sport*, 36(1), 3–8. <https://doi.org/10.5114/biol sport.2018.78902>
29. Magnusson, K., Turkiewicz, A., Hughes, V., Frobell, R., & Englund, M. (2021). High genetic contribution to anterior cruciate ligament rupture: Heritability ~69%. *British Journal of Sports Medicine*, 55(7), 385 LP – 389. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020->



102392

30. Mannion, S., Mtintsilana, A., Posthumus, M., van der Merwe, W., Hobbs, H., Collins, M., & September, A. V. (2014). Genes encoding proteoglycans are associated with the risk of anterior cruciate ligament ruptures. *British Journal of Sports Medicine*, *48*(22), 1640–1646. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-093201>
31. Miyamoto-Mikami, E., Zempo, H., Fuku, N., Kikuchi, N., Miyachi, M., & Murakami, H. (2018). Heritability estimates of endurance-related phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *28*(3), 834–845. <https://doi.org/10.1111/sms.12958>
32. Nell, E.-M., van der Merwe, L., Cook, J., Handley, C. J., Collins, M., & September, A. V. (2012). The apoptosis pathway and the genetic predisposition to Achilles tendinopathy. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, *30*(11), 1719–1724. <https://doi.org/10.1002/jor.22144>
33. O'Connell, K., Knight, H., Ficek, K., Leonska-Duniec, A., Maciejewska-Karlowska, A., Sawczuk, M., Stepień-Słodkowska, M., O'Cuinneagain, D., van der Merwe, W., Posthumus, M., Cieszczyk, P., & Collins, M. (2015). Interactions between collagen gene variants and risk of anterior cruciate ligament rupture. *European Journal of Sport Science*, *15*(4), 341–350. <https://doi.org/10.1080/17461391.2014.936324>
34. Posthumus, M., September, A. V., Keegan, M., O'Cuinneagain, D., Van der Merwe, W., Schweltnus, M. P., & Collins, M. (2009a). Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *British Journal of Sports Medicine*, *43*(5), 352–356. <https://doi.org/10.1136/bjism.2008.056150>
35. Posthumus, M., September, A. V., O'Cuinneagain, D., Van Der Merwe, W., Schweltnus, M. P., & Collins, M. (2009b). The COL5A1 gene is associated with increased risk of Anterior cruciate ligament ruptures in female participants. *American Journal of Sports Medicine*, *37*(11), 2234–2240. <https://doi.org/10.1177/0363546509338266>
36. Posthumus, M., September, A. V., O'Cuinneagain, D., Van Der Merwe, W., Schweltnus, M. P., & Collins, M. (2010). The association between the COL12A1 gene and anterior cruciate ligament ruptures. *British Journal of Sports Medicine*, *44*(16), 1160–1165. <https://doi.org/10.1136/bjism.2009.060756>
37. Pruna, R., & Artells, R. (2015). How the genetic component can affect the susceptibility to injury in athletes. *Apunts Medicina de l'Esport*, *50*(186), 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.apunts.2014.07.004>
38. Rahim, M., Gibbon, A., Hobbs, H., van der Merwe, W., Posthumus, M., Collins, M., & September, A. V. (2014). The association of genes involved in the angiogenesis-associated signaling pathway with risk of anterior cruciate ligament rupture. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, *32*(12), 1612–1618. <https://doi.org/10.1002/jor.22705>
39. Rahim, M., Hobbs, H., van der Merwe, W., Posthumus, M., Collins, M., & September, A. V. (2018). Investigation of angiogenesis genes with anterior cruciate ligament rupture risk in a South African population. *Journal of Sports Sciences*, *36*(5), 551–557. <https://doi.org/10.1080/02640414.2017.1322710>
40. Rubio, J. C., Martín, M. A., Rabadán, M., Gómez-Gallego, F., San Juan, A. F., Alonso, J. M., Chicharro, J. L., Pérez, M., Arenas, J., & Lucia, A. (2005). Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world-class



- endurance athletes: does this mutation impair performance? *Journal of Applied Physiology*, 98(6), 2108–2112. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01371.2004>
41. Schneider, B. P., Radovich, M., Sledge, G. W., Robarge, J. D., Li, L., Storniolo, A. M., Lemler, S., Nguyen, A. T., Hancock, B. A., Stout, M., Skaar, T., & Flockhart, D. A. (2008). Association of polymorphisms of angiogenesis genes with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 111(1), 157–163. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9755-9>
  42. Smith, H. C., Vacek, P., Johnson, R. J., Slauterbeck, J. R., Hashemi, J., Shultz, S., & Beynon, B. D. (2012). Risk factors for anterior cruciate ligament injury: a review of the literature - part 1: neuromuscular and anatomic risk. *Sports Health*, 4(1), 69–78. <https://doi.org/10.1177/1941738111428281>
  43. Stępień-Słodkowska, M., Ficek, K., Kaczmarczyk, M., Maciejewska-Karłowska, A., Sawczuk, M., Leońska-Duniec, A., Stępiński, M., Ziętek, P., Król, P., Chudecka, M., & Ciężczyk, P. (2015a). The Variants Within the COL5A1 Gene are Associated with Reduced Risk of Anterior Cruciate Ligament Injury in Skiers. *Journal of Human Kinetics*, 45, 103–111. <https://doi.org/10.1515/hukin-2015-0011>
  44. Stępień-Słodkowska, M., Ficek, K., Maciejewska-Karłowska, A., Sawczuk, M., Ziętek, P., Król, P., Zmijewski, P., Pokrywka, A., & Ciężczyk, P. (2015b). Overrepresentation of the COL3A1 AA genotype in Polish skiers with anterior cruciate ligament injury. *Biology of Sport*, 32(2), 143–147. <https://doi.org/10.5604/20831862.1144416>
  45. Varillas-Delgado, D., Del Coso, J., Gutiérrez-Hellín, J., Aguilar-Navarro, M., Muñoz, A., Maestro, A., & Morencos, E. (2022). Genetics and sports performance: the present and future in the identification of talent for sports based on DNA testing. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-022-04945-z>
  46. Wang, H., & Keiser, J. A. (1998). Vascular Endothelial Growth Factor Upregulates the Expression of Matrix Metalloproteinases in Vascular Smooth Muscle Cells. *Circulation Research*, 83(8), 832–840. <https://doi.org/10.1161/01.RES.83.8.832>
  47. Westin, M., Reeds-Lundqvist, S., & Werner, S. (2016). The correlation between anterior cruciate ligament injury in elite alpine skiers and their parents. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 24(3), 697–701. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-2974-9>
  48. Yang, N., MacArthur, D. G., Gulbin, J. P., Hahn, A. G., Beggs, A. H., Eastale, S., & North, K. (2003). *ACTN3* Genotype Is Associated with Human Elite Athletic Performance. *The American Journal of Human Genetics*, 73(3), 627–631. <https://doi.org/10.1086/377590>
  49. Zempo, H., Miyamoto-Mikami, E., Kikuchi, N., Fuku, N., Miyachi, M., & Murakami, H. (2017). Heritability estimates of muscle strength-related phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 27(12), 1537–1546. <https://doi.org/10.1111/sms.12804>
  50. Zhao, D., Zhang, Q., Lu, Q., Hong, C., Luo, T., Duan, Q., Shu, S., Lv, J., & Zhao, W. (2020). Correlations Between the Genetic Variations in the COL1A1, COL5A1, COL12A1, and  $\beta$ -fibrinogen Genes and Anterior Cruciate Ligament Injury in Chinese Patients(a). *Journal of Athletic Training*, 55(5), 515–521. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-335-18>



### Apéndice 1. Genes y SNPs asociados con la RLCA en dos o más cohortes independientes

Gen	Locación cromosómica	Polimorfismo	Referencia	Genotipo/Interpretación	Asociaciones	Población objetivo	Alelo protector
COL1A1	17q21.33	rs1800012 (G/T)	Khoschnau et al. (2008)	Genotipo TT puede desempeñar papel protector	Reducción del riesgo de 85% de lesión para aquellos con genotipo TT en comparación con los de genotipo GG, (OR = 0,12, IC del 95%, 0,02–0,92, p <0,05)	Suecia	T
			Posthumus et al. (2010)		El genotipo TT presento una subrepresentación significativa en el grupo de LCA en comparación con los controles (CON) (p = 0,031, OR = 0,08, IC del 95%, 0,01 a 1,46).	Sudáfrica	
COL3A1	2q31	rs1800255 (G/A)	O'Connel et al. (2014)	Genotipo AA incrementa riesgo	El genotipo AA estaba significativamente sobrerrepresentado en la cohorte de sujetos polacos (p = 0,036, OR = 3,8, IC del 95%: 1,1-12,8) en el grupo RLCA en comparación con el grupo CON.	Polonia y Sudáfrica	G
			Stępień-Stodkowska et al. (2015)		El genotipo AA estaba significativamente sobrerrepresentado en el grupo RLCA en comparación con controles (OR = 5,05; IC del 95%, 1,62-15,71, p = 0,003). Adicionalmente el alelo A fue mayor en el grupo RLCA vs CON, aunque no hubo diferencias significativas (21,4% vs 20,2%, p = 0,72)	Polonia	
COL5A1	9q34.2-q34.3	rs12722 (C/T)	Posthumus et al. (2009)	Genotipo CC proporciona un efecto protector	El genotipo CC estaba sobrerrepresentado en el grupo CON femenino (OR = 6.6; IC del 95%, 1.5-29.7; p = 0.006) pero no en los participantes masculinos (p = 0.987).	Sudáfrica	C
			O'Connel et al. (2014)		El genotipo CC estaba significativamente subrepresentado en el subgrupo RLCA de Sudáfrica femenino más grande (6,8%, n = 4) en comparación con el subgrupo Sudáfrica CON femenino (30,0%, n = 27) (p = 0,001 OR = 5,9, IC del 95%: 1,9-17,9).	Polonia y Sudáfrica	
KDR	4q12	rs2071559 (A/G)	Rahim et al. (2014)	Genotipo AG se asocia con un riesgo reducido	El genotipo AG estaba significativamente sobrerrepresentado (p = 0,023, OR: 2,16, IC del 95%: 1,11–4,22) en el grupo de mujeres CON (57%) en comparación con el grupo de mujeres con LCA (38%).	Sudáfrica	-
			Rahim et al. (2017)		El genotipo AG estaba significativamente sobrerrepresentado (P = 0,048, OR: 1,90, IC del 95%: 1,00–3,59) en los controles (63%, n = 50) en comparación con los casos (47%, n = 36).	Sudáfrica	



## Apéndice 1. Continuación.

Gen	Locación cromosómica	Polimorfismo	Referencia	Genotipo/Interpretación	Asociaciones	Población objetivo	Alelo protector
COL12A1	6q12-q13	rs970547 (A/G)	Posthumus et al. (2010)	Genotipo AA incrementa riesgo	El genotipo AA estaba significativamente sobrerrepresentado en las mujeres (OR = 2,4, IC del 95%: 1,0 a 5,5, p = 0,048), pero no en los hombres (p = 0,359) participantes con RLCA.	Sudáfrica	G
			Kang et al. (2019)		El polimorfismo rs970547 se asoció significativamente con la RLCA en los sujetos estudiados (p < 0,05), especialmente, los sujetos con genotipo AA exhibieron una ocurrencia mayor en comparación con los genotipos GG o GA.	Corea del Sur	
			Zhao et al. (2020)		Los genotipos rs970547 AA fueron mayores en los pacientes con RLCA (p = 0,026), lo que indica que los hombres que portaban el alelo rs970547 A y el genotipo AA tenían un mayor riesgo de RLCA.	China	
ACAN	15q26.1	rs1516797 (G/T)	Mannion et al. (2014)	Genotipo GT incrementa riesgo	El alelo G del rs1516797 estaba significativamente subrepresentado en el grupo CON (27,5%, n = 128; p = 0,024; OR = 0,72; IC del 95%: 0,55 a 0,96) en comparación con el grupo de LCA (34,4%, n = 156).	Polonia	T
			Cięszczyk et al. (2017)		Encontraron una diferencia significativa en la distribución de frecuencias del gen ACAN entre grupos CON vs RLCA (p = 0,041), en donde el genotipo G/T estaba subrepresentado en el grupo CON (CON: 36%, n = 52, ACLR: 49%, n = 112, p = 0,017, OR = 1,68, IC del 95%: 1,09 a 2,57).	Sudáfrica	
VEGFA	6p21.1	rs2010963 (G/C)	Lulińska-Kuklik et al. (2019)	Genotipo CC incrementa riesgo	Encontraron una asociación del SNPs en los modelos codominantes (p = 0,047) y recesivos (p = 0,017), habiendo en este último una sobrerrepresentación del genotipo CC en el grupo RLCA en comparación con CON (23,4% frente a 14,2%, OR = 1,85 [1.11-3.08])	Suecia	G
			Feldmann et al. (2021)		Encontraron una sobrerrepresentación del genotipo CC del SNPs rs2010963 (p = 0,0001, OR: 2,16; IC del 95%: 1,47 – 3,19) en el grupo combinado de LCA (18%) en comparación con el grupo control combinado (11%).	Polonia, Sudáfrica y Australia	

IC: Intervalos de confianza, CON: Controles, OD: Odds ratios.



**Apéndice 2.** Mapa de frecuencias genotípicas de los SNPs asociados con la RLCA. Se graficaron las frecuencias de los grupos con presencia de la lesión dentro de los estudios. No se identificaron estudios en america del sur y en población latina. Números en circunferencia se leen como porcentaje (%) (Elaboración propia).

