

UDK 616-056.7:613.72

**Biljana Vitošević,****Jadranka Kocić,** *Katedra za medicinske predmete, Fakultet za sport i fizičko vaspitanje, Leposavić, Univerzitet u Prištini,***Filip Vitošević,** *Medicinski fakultet u Beogradu*

## KINEZIOGENOMIKA KAO PRIMER PERSONALIZOVANE MEDICINE

### UVOD

Redovna fizička aktivnost predstavlja značajan koncept unapređenja zdravlja i kvaliteta života savremenog čoveka. Istovremeno, smanjuje rizik pojave mnogih hroničnih bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti, dijabetes tipa 2, osteoporozu, gojaznost itd. Razlike u odgovoru na fizičko vežbanje su urođene, što ukazuje na važnost genetskih faktora (Baldwin&Haddad, 2010, Khoury i sar., 2005, Bouchard & Rankinen, 2001). Neke osobe određenog fenotipa bolje reaguju na vežbanje u odnosu na osobe sa drugim fenotipom. Upravo ove genetske razlike određuju i različit pristup fizičkom vežbanju u njegovoj primeni u očuvanju zdravlja i preventivi mnogih hroničnih bolesti. **Kineziogenomika** je aplikacija genetske informacije u prepisivanju vežbanja i primer je personalizovane medicine, koja se danas sve više preporučuje, s obzirom na kompleksnost mnogih bolesti. Ranije se ovakva terapija prepisivala posle medikamentozne, a danas se vežbanje smatra terapijom“ prve linije“(Roth, 2007). Otuda, poznavanje molekularnih mehanizama putem kojih vežbanje ostvaruje svoje korisne efekte, u velikoj meri može da bude od pomoći u prepisivanju efikasnog i odgovarajućeg vežbanja u tretmanu određenog oboljenja.

### PERSONALIZOVANA ILI GENETSKA MEDICINA

Personalizovana medicina predstavlja inkluziju individualne genetske informacije u dizajnu i implementaciji kliničkog tretmana u cilju što bolje efikasnosti i lečenja. Terapija se prepisuje individualno, na osnovu jedinstvene kombinacije genetskih faktora i uticaja spoljašnje sredine. S obzirom da osobe različito reaguju na mnoge terapije kompleksnih bolesti (već pomenute: gojaznost, dijabetes, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti), aplikacija genetske informacije pomaže u kreiranju individualne terapije, pri čemu se za kratko vreme dostiže poboljšanje tretiranog poremećaja. Projekat Humanog Genoma, uspešno kompletiran 2006. godine je pokazao visok stepen sličnosti između DNK sekvenci bilo koje osobe, što je odlika iste vrste. Sa druge strane, razlike u DNK sekvencama (kombinovane sa uticajem okruženja) čine nas jedinstvenim (Lee & Morton, 2008). Zato je personalizovana terapija mnogo efikasnija, jer je skrojena po meri pojedinca. Njena realizacija započinje identifikacijom odgovarajućeg kandidat gena, čija ekspresija može uticati na patogenezu bolesti ili na odgovor primenjene terapije, a nastavlja se identifikacijom asocijacije genetske varijante sa poremećajem zdravlja ili odgovorom primenjene terapije. Otežavajuće okolnosti su da genetski faktori i faktori okruženja važni za određeni fenotip poremećaja zdravlja, daju veliki broj jedinstvenih kombinacija (interakcija), čime je pronalaženje terapeutskeg

sredstva otežano. Ali razumevanje fiziologije i puteva patologije najčešćih bolesti, je danas na visokom nivou, tako da genetička informacija u kombinaciji sa tim poznavanjem može dati dosta dobre rezultate i zaista pomoći u izboru terapije.

### GENI I VEŽBANJE

Iako je osnovna namena Projekta Humanog Genoma da pomogne u identifikaciji gena uključenih u genetska oboljenja, doprineo je i u rasvetljavanju uticaja genetskih faktora na odgovore i adaptaciju organizma pri vežbanju. Otkrivanje gena kandidata odgovornih za neke fizičke karakteristike pokrenulo je istraživanja o uticaju gena u ukupnom fenotipu elitnih sportista. Iako neki genotip može biti odgovoran za određeni fenotip, ukupni fiziološki značaj je multifaktorijski, i rezultat je interakcije između genoma, epigenoma i spoljašnje sredine, što ukazuje na individualnost mnogih fenotipa. Upravo, tu svoje mesto nalazi kineziogenomika, koja se oslanja na individualnost čitavog niza odgovora i adaptacija u vežbanju. Genetska informacija ima veliki značaj u prepisivanju vežbanja kao generalnog terapijskog sredstva, a genetski skrining je od velike važnosti kao inicijalni korak u toj terapiji.

Polimorfizam gena kandidata koji determiniše predispoziciju prema određenim kompleksnim poremećajima zdravlja može ujedno da predstavlja i determinantu mogućeg oporavka putem vežbanja (Mori i sar. 2009). U istraživanju koje je obuhvatalo više od 85,000 odraslih blizanaca, Stubbe i sar. (2006) su utvrdili da je 48-71% razlike u odgovoru na vežbanje uslovljeno genetskim faktorima, a ostatak se odnosi na faktore spoljašnje sredine. Međutim sva dosadašnja istraživanja o varijabilnosti fenotipa su uglavnom vršena na zdravim osobama, a prepisivanje vežbanja kao terapije se odnosi na populaciju sa određenim poremećajima. Sadašnji podaci ipak ukazuju na sličnu varijabilnost između zdravih i bolesnih (Brown i sar., 2002, Koufaki i sar., 2002).

Najčešće genetske strategije koje se koriste za identifikaciju gena kojima se objašnjava varijabilnost u fizičkoj sposobnosti čoveka obuhvataju lokalizaciju i identifikaciju individualnih lokusa pomoću analiza vezanosti i studija alelske asocijacije. Često se koriste i transgeni životinjski modeli, u kojima je eksperimentalno indukovana mutacija jednog gena koji učestvuje u patogenezi nekog poremećaja, čime se omogućava uvid u učešće genetičkih faktora u tim poremećajima.

Individualne adaptacije kod različitih fenotipa pri tipičnom vežbanju, mogu biti pozitivne, neutralne ili negativne (Bamman i sar., 2007, Hubal i sar., 2005, Roth, 2008). Pozitivna adaptacija fenotipa (engl. responder) označava pozitivan odgovor na prepisano vežbanje i predstavlja minimalno obrazloženje za genetski skrining. U drugom odgovoru nema adaptacije (engl. non-responder) i odgovora ciljnog fenotipa na prepisano vežbanje, a treći odgovor nije čest, predstavlja negativan ili nepovoljan odgovor ciljnog fenotipa na vežbanje. U ovom slučaju, ne odustaje se od vežbanja, već je ono samo odloženo, jer u tom trenutku predstavlja rizik po zdravlje, a predlažu se druge terapijske opcije. Kasnije se opet počinje sa laganim uvođenjem vežbanja i sa pažljivim monitoringom u dostizanju punog korisnog zdravstvenog efekta. Za drugi i treći odgovor je potreban genetski skrining. Podaci iz literature (Rankinen & Bouchard, 2007) ukazuju na mali broj osetljivih ljudi, kao i na mali procenat (5-15%) osoba sa

negativnim ili nepovoljnim odgovorom na vežbanje. Često se odsustvo adaptacije na vežbanje kod jednog fenotipa označava kao nepovoljno. Međutim, dešavaju se druge adaptacije u okviru tog organskog sistema, koje odgovaraju povoljno na isto vežbanje. Tako Vollaard i sar. (2009) u svom istraživanju pokazuju grupu osoba koje nisu povećale VO<sub>2</sub>max u odgovoru na aerobno vežbanje, ali su imale poboljšanje u aktivnostima oksidativnih enzima u mišiću. Zbog toga se odsustvo adaptacije poslednjih dve godine sve više označava kao heterogenost u odgovoru na isti stimulus, a ne negativna ili nepovoljna adaptacija. A još bolja terminologija bi bila “visoka senzitivnost” i “niska senzitivnost”.

Jedan od primera gde se vežbanje prepisuje kao nefarmakološka terapija, kako u prevenciji, tako i u tretiranju i kontroli jeste hipertenzija. Aerobni trening smanjuje krvni pritisak prosečno za 5-7 mm Hg (Pescatello i sar. 2004a). Neki od efekata snižavanja krvnog pritiska aerobnim treningom su rezultat hipotenzije nastale posle pojedinačne ture vežbanja (engl. postexercise hypotension-PEH)(Thompson i sar., 2001). PEH je događaj redukcije krvnog pritiska koji se javlja posle vežbanja od najmanje 3 minuta i pri najmanjem intenzitetu od 40% VO<sub>2</sub>max (Pescatello i sar.,1991). Mehanizmi odgovorni za ovu hipotenziju uključuju neurohumoralne, vaskularne i strukturalne adaptacije. Ali ova hipotenzija posle vežbanja se ne dešava u oko 25% ljudi sa hipertenzijom (Pescatello & Kulikowich, 2001). Ova heterogenost individualnog odgovora na vežbanje se pripisuje interakcijama između genetskih faktora i faktora okruženja, koji nisu dovoljno proučeni. Ono što se zna je da postoji značajna genetička komponenta (17-55%) u akutnom odgovoru krvnog pritiska na vežbanje i da je polimorfizam u putu: renin-angiotenzin sistem, simpatički nervni sistem i endotelijalna L-arginin-azot oksid sintetaza, udružen sa odgovorom krvnog pritiska na akutno vežbanje (Rankinen i sar., 2006a). Identifikovan je veći broj gena koji utiču na odgovor vežbanja. Jedan od najčešće pominjanih je NOS3-Glu298Asp (gen odgovoran za azot oksid sintetazu)(Rankinen i sar., 2000), kao i različiti aleli za ApoE gen, koji indukuju različite odgovore vežbanja kod hipertenzije (Hagberg i sar., 1999). Franks i sar.(2004) su istraživali uticaj varijante G62A na G-protein-parnom receptoru 10 gena na nivo krvnog pritiska pri vežbanju. Kod osoba sa A alelom (približno oko 40% populacije) nije primećena veza između fizičke aktivnosti i krvnog pritiska, dok kod onih sa GG genotipom postoji jaka suprotna povezanost. To, po njima ukazuje na činjenicu da efekti fizičke aktivnosti na krvni pritisak mogu biti zavisni od genotipa na tom lokusu, što može biti vodič za izbor antihipertenzione terapije.

Slični rezultati su dobijeni i u istraživanjima uloge genotipa u odgovoru na vežbanje kod dijabetesa 2. Boule i sar. (2004) su došli do zaključka da je gen za protein GLUT4 odgovoran za transport glukoze, a da vežbanje povećava ekspresiju ovog gena. Različit odgovor na vežbanje kod obolelih od dijabetesa tipa 2 je rezultat određenih sekvenci DNK, koji se vezuju za transkripcione faktore, čime se povećava ekspresija gena GLUT4 proteina.

Studija GWAS-a (engl.genome-wide association studies) je prva identifikovala gen za gojaznost FTO (engl. fat mass and obesity-associated ) i označila ga kao kandidat gen za gojaznost (Rankinen i sar., 2010, Loos&Bouchard, 2008). Aleli u

polimorfizmu jednog nukleotida locirani u prvom intronu gena su odgovorni za oko 65% veći rizik od gojaznosti u homozigotnom stanju. Dve studije (Andreasen i sar., 2008; Rampersaud i sar., 2008) su došle do zaključka da FTO gen može biti modifikovan različitim nivoima fizičke aktivnosti. Kod sedentarnih osoba vežbanje dovodi do značajne redukcije težine i ovaj gen je aktivan, dok kod fizički aktivnih osoba koje su već redukovale težinu, ovaj gen je rezistentan na vežbanje. Dalji pravci istraživanja ovog gena će obuhvatiti veći intenzitet vežbanja i kombinaciju sa niskokaloričnom ishranom.

Dugoročni cilj ovih genetičkih istraživanja je upravo prevođenje osetljivih gena u efektivnu, personalizovanu medicinsku praksu, pogotovu kod tako kompleksnih, multifaktorijskih stanja kakvi su hipertenzija i gojaznost. Studije nasleđivanja (engl. HERITAGE study) su pokazale slična otkrića polimorfizma mnogih gena koja su povezana sa individualnim odgovorom na vežbanje. Ovi rezultati su u suprotnosti sa teorijom da su ljudski geni evoluirali u sredini gde su ljudi bili fizički aktivni, i u takvoj sredini varijante gena ne bi bile štetne. Međutim, relativno neaktivno okruženje moderne zapadne kulture rezultira osetljivošću genskih varijanti koje menjaju gensku ekspresiju kod različitih fenotipova (Booth, 2003).

#### ZAKLJUČAK

Kineziogenomika je nova oblast inkorporacije genetske informacije u prepisivanju vežbanja u cilju prevencije ili tretiranja nekih kompleksnih bolesti, koja tek nalazi svoje mesto u kliničkoj praksi. Istraživanja pokazuju ubedljive dokaze za jasnu ulogu genetske informacije i različit odgovor fenotipova u odgovoru na vežbanje i upućuju na bolju efikasnost personalizovane, individualno dizajnirane terapije u skladu sa genotipom. Odsustvo odgovora na terapiju vežbanjem može biti kompenzirano alternativnim intervencijama vežbanja ili intenzivnijim farmakološkim ili dijetarnim protokolom u cilju poboljšanja genomske profila. Dodatna proučavanja tih finih interakcija između gena i okruženja će omogućiti mapiranje ključnih gena i definisanje njihove uloge u odgovoru organizma na vežbanje, a sve u cilju bezbednije i efikasnije individualne terapije.

#### LITERATURA

Andreasen, CH., Stender-Petersen, KL., Mogensen, MS, et al. (2008). Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*, 57, 95-101.

Baldwin, KM. & Haddad, F. (2010). Research in the exercise sciences: Where we are and where do we go from here- Part II. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 38, 42-50.

Bamman, MM., Petrella, JK., Kim, JS., Mayhew, DL., Cross, JM. (2007). Cluster analysis tests the importance of myogenic gene expression during myofiber hypertrophy in humans. *J Appl Physiol*, 102, 2232-2239.

Booth, FW., Chakravarthy, MV., Spagenburg, EE. (2003). Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *J Physiol*, 543(2), 399-411.

Bouchard, C. & Rankinen, T. (2001). Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sport Exerc*, 33, S446-S451.

Boule, NG., Weisnagel, SJ, Lakka, TA, Tremblay, A, Bergman, RN., Rankinen, T., Leon, AS., Skinner, JS., Wilmore, JH., Rao, DC., Bouchard, C. (2005). Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family study. *Diabetes Care*, 28, 108-114.

Brown, MD., Dengel, DR., Hogikyan, RV., Supiano, MA. (2002). Sympathetic activity and the heterogenous blood pressure response to exercise training in hypertensives. *J Appl Physiol*, 92, 1434-1442.

Franks, PW., Bhattacharyya, S., Luan, J., Montague, C., Brenand, J., Challis, B., Brage, S., Ekelund, U., Middelberg, RP., O Rahilly, S., Wareham, NJ. (2004). Association between physical activity and blood pressure is modified by variants in the G-protein coupled receptor 10. *Hypertension*, 43, 224-228.

Grove, ML., Morrison, A., Folsom, AR., Boerwinkle, E., Hoelscher, DM., Bray, MS. (2007). Gene-environment interaction and the GNB3 gene in the atherosclerosis risk in communities study. *Int J Obes*, 31, 919-926.

Hagberg, JM., Ferrel, RE., Dengel, DR., Wilund, KR. (1999). Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertens*, 34, 18-23.

Hubal, MJ., Gordish-Dressman, H., Thompson, PD., Price, TB., Hoffman, EP., Angelopoulos, TJ., Gordon, PM., Moyna, NM., Pescatello, LS., Visich, PS., Zoeller, RF., Seip, RL., Clarkson, PM. (2005). Variability in muscle size and strength gain after unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc*, 37, 964-972.

Khoury, MJ. & Mensah, GA. (2005). Genomics and the prevention and control of common chronic diseases: emerging priorities for public health action. *Prev Chronic Dis*, 2, A05.

Koufaki, P., Nash, PF., Mercer, TH. (2002). Assessing the efficacy of exercise training in patients with chronic disease. *Med Sci Sports Exerc*, 34, 1234-1241.

Lee, C., & Morton, CC. (2008). Structural genomic variation and personalized medicine. *N Engl Med*, 358, 740-741.

Loos, RJ. and Bouchard, C. (2008). FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*, 9, 246-50.

Mori, M., Higuchi, K., Sakurai, A., Tabara, Y., Miki, T., Nose, H. (2009). Genetic basis of inter-individual variability in the effects of exercise on the alleviation of lifestyle-related diseases. *J Physiol*, 587(23), 5577-5584.

Pescatello, LS., & Kulikowich, JM. (2001). The aftereffects on dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc*, 33, 1855-61.

Pescatello, LS., Fargo, AE., Leach, CN., Scherzer, HH. (1991). Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation*, 83, 1557-1561.

Pescatello, LS., Franklin, BA., Fagard, R., et al.(2004a). American College of sports medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*, 25, 533-53.

Rampersaud,E., Mitchell,BD., Pollin, TI., et al.(2008). Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Archives of Internal Medicine* ,168, 1791-1797.

Rankinen, T., Bouchard, C.(2007) Genetic differences in the relationships among physical activity, fitness and health. In C. Bouchard, S. Blair,&W. Haskell(Eds.), *Physical Activity and Health* . Champaign, IL: Human Kinetics.

Rankinen, T., Braz, MS., Hagberg, JM., et al.(2006a). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes. *Med Sci Sports Exerc*, 38, 1863-88.

Rankinen, T., Rice, T., Perusse, L., et al. (2000). NOS3Glu298Asp genotype and blood pressure response to endurance training: the HERITAGE family study. *Hypertens*, 36, 885-889.

Rankinen,T., Rice,T., Teran-Garcia,M., Rao, DC., Bouchard,C. (2010). FTO genotype is associated with exercise training-induced changes in body composition. *Obesity (Silver Spring)*, 18(2), 322-326.

Roth, SM.(2007). *Genetics primer for exercise science and health*. Champaign: Human Kinetics.

Roth, SM.(2008). Perspective on the future use of genomics in exercise prescription. *J Appl Physiol*, 104,1243-1245.

Stubbe, JH., Boosma, DI., Vink, JM., et al.(2006). Genetic influences on exercise participation: a comparative study in adult twin samples from seven countries. *PLoS ONE*,1(1), e22.

Thompson, PD., Crouse, SF., Goodpasture, B, et al.(2001). The acute versus chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 33, S438-45.

Vollaard, NBJ., Constantin-Teodosiu, D., Fredrisson, K, Rooyackers, O, Jansson, E, Greenhaff,P.L, Timmons,J.A & Sundberg, C.J. (2009). Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance. *J Appl Physiol*, 106, 1479-1486.

*KINESIOGENOMICS AS AN EXAMPLE OF PERSONALIZED MEDICINE*

*People with a particular phenotype better respond to exercise in relation to people with other phenotype. This difference in response to exercise is caused by genetic differences, as well as their interactions with environmental influences, which indicates the necessity of different approach to exercise in its application in good health, but also in prevention and therapy of various chronic diseases. Personalized medicine is the inclusion of individual genetic information in the design and implementation of clinical treatment in order to improve the efficiency of treatment. The treatment is prescribed individually, which leads to better results in the treatment of disorders treated for a shorter period of time. Kinesiogenomics as an example of personalized medicine allows the individualization of the treatment of many complex diseases and is the application of genetic information in exercise prescription. A significant genetic component exists in response to hypertension, diabetes 2 and obesity on exercise, which can be used as a guide in choosing a therapeutic approach. This paper is an overview of new findings on the role of genotype in the response to exercise and increase its effectiveness in prevention, treatment and control of these health disorders.*

**Key words:** *personalized medicine, kinesiogenomics, exercise, genetic screening*