

Relação do polimorfismo r577x do gene ACTN-3 e os níveis de testosterona: uma revisão de literatura

Relationship of the r577x polymorphism of the ACTN-3 gene and the testosterone levels: a literature review

Anderson Roberto Batista Lima¹ Ozanildo Vilaça do Nascimento²

1-Bacharel em Treinamento Esportivo FEFV/UFAM

2- Faculdade de Educação Física e Fisioterapia/UFAM

E-mail: ozanildo@bol.com.br

Resumo

No decorrer dessas últimas décadas, muitas pesquisas de polimorfismos do DNA relataram inúmeras associações entre genes candidatos e seus efeitos sobre a performance em praticantes de atividade física e atletas. As pesquisas feitas neste grupo e as respostas encontradas despertam ainda mais interesses por novas descobertas, visando a busca de melhores características para um atleta de uma modalidade esportiva em específico ou mesmo encontrar meios de interferência em algum fenótipo. Uma dessas associações é a interferência que os genes podem ter sobre processos fisiológicos e hormonais, no qual possuam forte afinidade com capacidades motoras relacionadas ao esporte onde exista a predominância da força muscular. No caso a influência do polimorfismo da ACTN3 sobre as respostas séricas do hormônio Testosterona.

Palavras-chaves: Polimorfismo, ACTN3, testosterona, esporte.

Abstract

Over the past few decades, many genetic researches on DNA polymorphisms have reported numerous associations between candidate genes and their effects on performance in physical activity practitioners and athletes. The researches carried out in this group and the responses found arouse even more interest in new discoveries, aiming at the search for better characteristics for an athlete of a specific sport modality or even to find ways of interfering in some phenotype. One of these associations is the interference that genes can have on physiological and hormonal processes, in which they have a strong affinity with motor skills related to sport where muscle strength predominates. In this case the influence of the ACTN3 polymorphism on the serum responses of the testosterone hormone.

Key words: Polymorphism, ACTN3, testosterone, sport.

1. Introdução

A herança genética possui papel relevante no processo de seleção de certos atletas e suas respectivas modalidades (AHMETOV et al., 2014; BERMAN & NORTH, 2010; CIESZCZYK et al., 2012; GENTIL, 2010), ainda que essa relação seja atualizada constantemente, não se sabe ao certo até que ponto esses fatores genéticos sejam determinantes sobre o desempenho esportivo humano (ZILBERMAN-SCHAPIRA, CHEN & GERSTEIN, 2012).

Estudos recentes relacionados aos polimorfismos do DNA propõem associações entre genes candidatos e suas influências sobre as características do atleta e de que maneira esses genes interferem nos níveis de performance (EYNON et al., 2013),

Tem chamado atenção o polimorfismo R577X do gene da alfa-actinina-3, codificador da proteína estrutural ACTN3 da família das alfa-actininas, encontrada em indivíduos com grande quantidade de fibras de brancas de contração rápida. Esses indivíduos detêm respostas favoráveis em esportes e modalidades esportivas com predominância de força e velocidade (AHMETOV et al., 2012; GENTIL, 2010; PAPADIMITRIOU et al., 2016; RODRIGUEZ-ROMO et al., 2010).

O exercício estimula, altera e inibe a secreção de determinados hormônios, apesar de ainda não ser conhecido completamente como isso acontece. Os testículos e os ovários são glândulas que liberam importantes hormônios relacionados ao desenvolvimento sexual, reprodução e características sexuais como diferenciação muscular entre homens e mulheres (PAPADIMITRIOU et al., 2016).

A testosterona hormônio liberado pelos testículos presente em quantidades dez vezes superiores em homens associado em parte pela síntese de proteínas e hipertrofia muscular elevando os níveis de massa muscular, principalmente em atletas submetidos a treinamento de força (SEDGHROOHI et al., 2011).

Os níveis de testosterona e sua monitorização em certas modalidades tem sido objeto de estudo como um forte indicador do estado psicofisiológico do atleta e do seu próprio

desempenho (AGUILAR et al., 2013; ARRUDA et al., 2014; VAN DER MEIJ, BUUNK, ALMELA, & SALVADOR, 2010).

Neste sentido, quando se fala no desempenho de força e velocidade relacionado a expressão do polimorfismo da ACTN3, pesquisas realizadas por Henesy et al. (2012) observaram que a presença de α -actinina-3 pode estimular a produção de testosterona. Dessa forma, interferindo nos resultados de força/velocidade, como foi confirmado por Pimenta et al. (2012) em um estudo que avaliou os níveis de testosterona estavam elevados imediatamente após um treino de força excêntrico em atletas que apresentavam alelos RR e RX do gene da ACTN3.

A deficiência de α -Actinina-3 (o genótipo *ACTN3* XX) é comum em humanos (14-20%) e reduz a força, a massa muscular e o diâmetro da fibra de contração rápida, mas aumenta a eficiência metabólica do músculo esquelético (AHMETOV et al., 2012).

Desta forma o objetivo deste estudo é realizar um levantamento bibliográfico que demonstre a associação do *polimorfismo* do gene ACTN3 com os níveis de testosterona em atletas de diferentes modalidades.

2-Metodologia

Este estudo se caracteriza por ser uma pesquisa bibliográfica que visa realizar um levantamento e avaliação crítica na literatura existente na área do que demonstre a associação do *polimorfismo* do gene ACTN3 com os níveis de testosterona em atletas de diferentes modalidades.

Para sua elaboração foi realizado uma busca, em inglês e português, utilizando os descritores **Polymorphism, ACTN3, testosterone, sport. testosterona**, nas bases de dados eletrônicas Lilacs, Medline/Pubmed, Scielo e Science Direct, tendo como base artigos publicados a partir 2010. Tendo como base a leitura exploratória, seletiva, analítica e interpretativa. O que levou a redação final desta pesquisa.

3.Revisão da literatura

3.1 Polimorfismos genéticos e as diferenciações genicas.

Em um nível genético, todos os seres humanos são praticamente idênticos, o genoma humano se assemelha em todos os indivíduos em aproximadamente 99,5% (GENTIL, 2010). As características genéticas que diferencia certos indivíduos em geral são ocasionadas devido aos polimorfismos genéticos, que são variações genéticas que aparecem como consequências de mutações em uma dada população, esses polimorfismos podem ter diferentes classificações, a categoria mais básica de polimorfismo é originada a partir de uma simples troca de um nucleotídeo por outro.

Este polimorfismo é conhecido por *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) ou polimorfismos de nucleotídeo único. De forma geral, os SNPs podem ser definidos como alterações genéticas presentes em mais de 1% de da população e podem estar localizados em várias regiões do gene: promotora, codificadora (Éxons) e não codificadoras (Ítrons) (HENESY et al., 2012)).

Devido as diferentes respostas biológicas e mecânicas que cada atleta apresenta dentro de sua modalidade esportiva específica, pode-se buscar, dentro do campo genético, um rastreamento de “genes candidatos” que possibilitem a cada indivíduo um nível de performance diferente (PAYNE & MONTGOMERY, 2003).

3.2 O gene da α -actinina 3 (ACTN3)

As alfa-actininas (ACTN) são de uma família de proteínas relacionadas a distrofina que se ligam a actina e são importantes para a ligação e fixação dos miofilamentos das fibras musculares. O gene possui quatro isoformas, mas os humanos apresentam apenas dois, o ACTN2 e o ACTN3.

A expressão de α -actinina-3 se dão nas fibras glicolíticas de contração rápida do músculo esquelético, localizadas mais especificamente na linha Z, permitindo dessa forma uma melhor transmissão dos movimentos contrateis (BERMAN & NORTH, 2010).

O gene humano α -actinina isoforma 3 está disposto no braço longo do cromossoma 11, onde o polimorfismo rs1815739 ocasiona a troca de uma citosina (C) por uma timina (T),

possibilitando uma tradução (C > T) na posição do nucleotídeo 1747 do éxon 16, onde ocorre uma conversão do aminoácido arginina (R) em um *stop-codon* (X) na sequência codificadora do gene da ACTN3, resultando em uma proteína não funcional (CIESZCZYK et al., 2011).

Esta variação cria duas versões (alelos) do gene da ACTN3, o alelo 577R (primitivo), alelo funcional, e o alelo 577X (mutação) (MACARTHUR & NORTH, 2011).

Devido a hereditariedade genética (paterna e materna), o ser humano poderá herdar três possíveis genótipos do gene da ACNT3, alelo heterozigoto para RX, alelo homozigoto para RR ou XX, sendo que o alelo homozigoto para XX resulta em total ausência da codificação da proteína ACTN3 no musculo esquelético (MACARTHUR & NORTH, 2011; PUTHUCHEARY et al., 2011; CIESZCZYK et al., 2012; AHMETOV et al., 2014).

Constata-se apenas que esse déficit da proteína apenas ocasione a redução da atividade da enzima glicogênio-fosforilase, modificando assim as vias de obtenção de energia de glicolítica para oxidativa (BERMAN & NORTH, 2010; CIESZCZYK et al., 2011).

Observando a frequência das variações 577X e 577R do gene codificador de ACTN3 na população, observa-se que seja resultado de uma seleção natural ocorrida entre povos primitivos, que por meio de alterações metabólicas e musculares, conferiram vantagens sob condições ambientais específicas, seja pelo aumento da capacidade de resistência, possibilitando dessa forma uma maior persistência de caça, ou ainda pelo aumento em sua geração de força, tornando alguns povos bem mais preparados para ocasiões de disputas de território, ocasionando suas respectivas sobrevivências e evolução desses genótipos (AMORIM et al., 2015).

3.3 Hormônio androgênico masculino – testosterona

A testosterona é um hormônio derivado do colesterol produzido pelas células intersticiais de leydig e é produzida em pequenas quantidades pelas glândulas suprarrenais, após a produção é secretado na corrente sanguínea onde é carregada pelo plasma ou por proteínas transportadoras como a albumina (BOFF, 2015; CAVALCANTI et al., 2016; VIDGAL et al., 2016).

Em média adultos jovens em condições normais, apresentam concentrações séricas de testosterona por volta de 300ng a 900 ng/ml (RODRIGUES et al., 2014), por sua ação

androgênica é responsável pelo desenvolvimento de múltiplas características fisiológicas masculinas como o desenvolvimento da massa muscular (CAVALCANTI et al., 2016; VIDGAL et al., 2016).

O hormônio testosterona possui inúmeros meios de ação no organismo, no entanto no sistema muscular, este hormônio possui dois mecanismos de atuação, dentre eles está a ação intracelular que ocasiona a síntese de proteínas em tecidos-alvos, estimulando os processos de anabolismo (RIBEIRO et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2014).

A outra forma de atuação da testosterona é quando a mesma se encontrada no plasma servindo de marcador biológico para os processos de anabolismo no sistema muscular onde esse hormônio interfere na composição proteica das fibras musculares acarretando a liberação de GH (hormônio do crescimento), induzindo dessa forma a síntese proteica, secreção de IGF (Fatores do Crescimento semelhante à Insulina), pelo fígado, estimula a liberação de neurotransmissores nos receptores neurais, os quais iniciam as alterações nas proteínas estruturais modificando a dimensão da junção neuromuscular, melhorando o desempenho de força do músculo durante o exercício (OLIVEIRA et al., 2014; BOFF, 2015; VIDIGAL et al., 2016; CAVALCANTI et al., 2016).

A testosterona possui uma plasticidade em sua resposta que dependente de fatores extrínsecos como volume de treino, intensidade e métodos utilizados e também fatores intrínsecos como massa muscular e idade.

O hormônio em questão tem importante papel com relação aos fatores internos quando o corpo, por meio do exercício físico, sofre modificações transitórias e concomitantes em sua fisiologia e concentrações hormonais (NUNES et al., 2016; CAVALCANTI et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2016; HAZAR et al., 2011).

4. Resultados

Os resultados desta pesquisa estão demonstrados na tabela 1

Tabela 1: Estudos realizados sobre a ACTN3 e sua relação com a Testosterona

Autor	Título	Amostra	Metodologia	Resultados	Conclusão
Rodriguez-Romo et al., 2010	o polimorfismo às I / D, combinação com o polimorfismo ACTN3 R577x, influencia os fenótipos da força muscular em adultos jovens	281 sujeitos, sendo 214 homens e 67 mulheres	Avaliação do polimorfismo da ACE+ polimorfismo r577x por PCR em tempo real, teste com as habilidades de salto e de <i>sprint</i> .	As combinações dos fenótipos foram semelhantes em ambos os grupos	A combinação polimorfismo ACE I / D + polimorfismo ACNT3 r577x, não influenciou no resultado final de geração de potencia nos indivíduos estudados
Cieszczyk et al., 2011	Polimorfismo ACTN3 R577X em remadores poloneses de Elite	80 remadores poloneses e 204 indivíduos como grupo controle.	Foi realizado o testes de desempenho e a genotipagem do polimorfismo por PCR em tempo real	Um excesso significativo do alelo 577R foi observado em toda as amostras do estudo.	Os resultados são contrários na hipótese do ACTN3 577X ter algum efeito sobre o desempenho entre remadores de resistencia.
Ahmetov et al., 2012	Associação das variantes dos genes ACE, ACTN3 e PPARA com fenótipos de força em crianças em idade escolar.	O estudo foi realizado com 457 em idade escolar	Foi realizado o testes de desempenho e a genotipagem dos polimorfismo por PCR em tempo real	O alelo ACE D, ACTN3 R associado ao PPARA obtiveram altos resultados no testes de força	As variantes do gene ACE, ACTN3 e PPARA estão associadas a traços do desempenho da força.
Papadimitriou et al., 2016	Variantes dos genes ACTN3 R577X e ACE I / D Influenciam o desempenho em velocistas de elite	346 atletas da elite de corredores de <i>sprint</i>	Foi realizado o testes de desempenho e a genotipagem dos polimorfismos por PCR	Em média, os velocistas com o ACTN3 577RR ou o genótipo ACE DD tiveram o melhor tempo nos testes do corrida	Observa-se que o ACE e ACTN3 pode ser a diferença entre os recorde dos atletas

Ahmetov et al., 2014	Genótipo ACTN-3 é associado a níveis de testosterona de atletas	209 atletas russos de elite de diferentes esportes	O polimorfismo do gene R577X do ACTN3 foi genotipado por PCR em tempo	Os níveis médios de testosterona foram significativamente maiores em atletas com o alelo ACTN3 R	O alelo ACTN3 R foi associado a altos níveis de testosterona
Chiu et al., 2011	Genótipo ACTN3 no desempenho de nadadores em Taiwan	168 nadadoras de elite, tendo 603 indivíduos como controle	O polimorfismo do gene R577X do ACTN3 foi genotipado por PCR em tempo	As frequências do alelo R eram mais altas em nadadoras de elite, quando comparados ao grupo controle	As frequências do alelo ACTN3 577R foram mais altas em nadadores de elite do que entre a população em geral.
Güereca-Arvizuo et al., 2017	Genótipos ACTN3 e sua associação com o somatótipo de atletas: resultados de estudo piloto	31 atletas de diferentes esportes de ambos os sexos	O polimorfismo do gene ACTN3 foi genotipado por PCR em tempo enquanto que o somatótipo avaliado por medidas antropométricas	Ambos os sexos apresentaram genótipo RR para a mesomorfia, seguida do genótipo RX e do genótipo XX.	A mesomorfia é o principal componente do somatótipo seguido pela ectomorfismo
Pacini et al., 2014	Níveis de testosterona salivar e cortisol para avaliar o programa de condicionamento em jogadores de rugby	60 atletas de Rugby	A testosterona e o cortisol foram avaliados da saliva e a Genotipagem do genes ACE e ACTN-3 por PCR em tempo real	Não houve diferença na testosterona para o ACTN-3 somente no cortisol para do genes ACE	O teste da saliva foi eficiente para a seleção dos níveis de testosterona e cortisol e os genes ACE e ACTN-3
Ahmetov et al., 2019	A testosterona é responsável pelo sucesso atlético em atletas do sexo feminino ?.	599 atletas de elite e 298 indivíduos controle	A testosterona foi analisado por imunoensaio enzimático e a	Os níveis de testosterona foram maiores em atletas com	Os níveis séricos de testosteronas foram maiores em atletas de

			genotipagem por PCR em tempo real	relação ao grupo controle em todos os desportos analisados	velocidade , mas não em outros modalidades.
Coelho, D. B, 2011	Determinação da frequência genotípica do ACTN3 e da sua relação com o desempenho físico, respostas hormonais e indicadores do dano muscular em jogadores de futebol	367 jogadores de futebol	A testosterona foi analisado por imunoensaio enzimático, a genotipagem por PCR em tempo real além dos testes de performance.	Frequência do genótipo XX e o RX diminui e aumenta respectivamente os jogadores de futebol,	O genótipo XX e o RX diminui e aumenta respectivamente e entre as categorias de futebol. Indivíduos RR/RX apresentam maiores valores de marcadores de CK pós jogo.

5. Discussão

Os estudos descritos sobre o polimorfismo R577X da ACTN3 descrevem sua influência sobre a performance entre atletas com predominância de velocidade e ações que tenham como requisito a força e a potência. Por outro lado, estudos quando comparam os indivíduos que apresentam os alelos RR, RX, XX do gene da alfa-actinina 3 os níveis de testosterona, ainda requerem mais estudos, Entretanto, a hipótese da relação do gene da alfa-actinina 3 com a testosterona pode esta relacionada ao fato da calcineurina ser um forte inibidor, uma vez que a calcineurina interage com as α -actininas sarcoméricas (HENESY et al., 2012; PIMENTA et al., 2012; AHMETOV et al., 2014).

A calcineurina é um fator de sinalização de hipertrofia do miocárdio e atuante na especialização do tipo de fibra muscular, que interage com as calsarcinas ligadas as alfa-actininas sarcoméricas. Em um estudo proposto por Henesy et al. (2012), evidenciou que sua inibição potencializa a produção de testosterona induzida por peptídeo natriurético atrial.

Estudos identificam a relação do gene da alfa-actinina 3 e a testosterona com desportos como o Rúgbi (CREWETHER et al., 2011) e as corridas de velocidade (GHIGIARELLI et al., 2012; CREWETHER et al. 2012),.

Para confirmar essa hipótese Pimenta et al. (2012), observou jogadores de futebol submetidos a um treinamento excêntrico, genotipados em alelos RR, RX, XX, os resultados

indicaram que os nível de testosterona basal era maior em atletas que que apresentavam os alelos RR e RX que em atletas que possuíam o alelo XX.

Da mesma forma, Ahmetov et al. (2014) utilizaram 209 atletas de elite russos de diferentes modalidades e fizeram uma comparação entre os atletas que apresentavam o alelo R e os homocigotos de XX da alfa-actinina 3, com os níveis séricos de testosterona, e concluiu que os atletas que apresentavam o alelo R possuíam maiores níveis de testosterona se comparados a atletas que apresentavam o homocigoto XX. Considerando que os atletas que tanto apresentavam o alelo R quanto níveis séricos de testosterona, eram atletas de *sprint* e potência.

Para alguns cientistas do esporte essa ação do gene da alfa-actinina 3 se justifica pela codificação de uma proteína presente nas fibras musculares de contração rápida, que leva a contrações potentes, elevando o rendimento em desportos de força e potencia (BERMAN & NORTH, 2010; AMORIM et al., 2014).

Segundo Ahmetov et al. (2014), além do melhoramento do desempenho esportivo o polimorfismo da ACTN3 ainda pode aumentar os níveis de testosterona de atletas, Isto só é possível pela inibição da calcineurina (AHMETOV et al. 2014; PIMENTA et al. 2012). Desta forma, a influencia deste genes na síntese de testosterona.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após essa revisão e possível afirmar que o polimorfismo do ACTN3 esta relacionados as atividades de atletas com predominância da força/potência. Essa associação é possível pela interação da α -actinina-3 com as proteínas da linha Z do sarcômero durante atividades de alta intensidade.

Assim, pessoas com deficiência na produção da α -actinina-3 poderiam demonstrar redução nos níveis de força. Ainda, outra explicação é uma possível associação do ACTN3 com a distribuição de fibras musculares. Esse fato fica demonstrado quando o individuo apresenta a proporção de fibras do tipo IIX no genótipo RR quando comparado ao XX. O que é representativo em indivíduos carreadores do alelo R.

O possível mecanismo subjacente à associação do polimorfismo ACTN3 R577X com níveis de testosterona pode ser explicado pelos achados de que as α -actinas sarcoméricas interagem com a calcineurina e sua inibição potencializa a produção de testosterona. Pode-se especular que os genótipos ACTN3 RR / RX, devido ao efeito anabólico, podem ser favoráveis ao aumento da massa muscular esquelética.

Uma vez que o alelo ACTN3 R está associado a maiores níveis de testosterona, aumento da massa muscular e maior proporção de fibras musculares de contração rápida, o que favorece os esportes de força e potencia.

Consequentemente, pesquisadores relataram que o alelo ACTN3 R está associado a atleta de velocidade e força. Essas descobertas foram apoiadas pelas replicações independentes em estudos de casos e controles em atletas de varias modalidades

Referências

AGUILAR R., JIMÉNEZ M. ALVERO-CRUZ J. R. **Testosterone, cortisol and anxiety in elite field hockey players.** *Physiology & Behavior*, 2013; 119, 38–42

AHMETOV I. I, ROOS, T. R., STEPANOVA, A. A., BIKTAGIROVA, E. M., SEMENOVA, E. A., SHCHUPLOVA, I. S., BETS, L. V **The association of ACE, ACTN3 and PPARA gene variants with strength phenotypes in middle school-age children.** *The Journal of Physiological Science*, 2012.

AHMETOV I. I., DONNIKOV A. E., TROFIMOV D. Y. **ACTN3 is associated with Testosterone levels of athletes.** *Biology of Sport*, 2014; 31: 105-108.

AHMETOV, I. I., ROOS, T. R., STEPANOVA, A. A., BIKTAGIROVA, E. M., SEMENOVA, E. A., SHCHUPLOVA, I. S., BETS, L. V. **Is testosterone responsible for athletic success in female athletes?.** *bioRxiv*, 2019;557348.

AMORIM, C.E.G., ACUÑA-ALONZO V., SALZANO F.M., BORTOLINI M.C., HÜNEMEIER T.; **Differing Evolutionary Histories of the ACTN3_R577X Polymorphism among the Major Human Geographic Groups and Athletic Performance.** *Plos One*, 2015.

ARRUDA A. F. S., AOKI M. S., FREITAS C. G., DRAGO G., OLIVEIRA R., CREWTHWER B. T. MOREIRA A. **Influence of competition playing venue on the hormonal responses, state anxiety and perception of effort in elite basketball athletes.** *Physiology & Behavior*, 2014; 130, 1–5.

BERMAM Y., NORTH K. N. **A Gene for Speed: The Emerging Role of α -Actinin-3 in Muscle Metabolism.** *Physiology*, 2010; 25: 250-259.

BOFF L.C.; **Efeitos do Treinamento Resistido sobre a Secreção de Testosterona e Cortisol.** Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro Orientador: Sergio Ricardo Boff, 2015.

CHIU, L. L., WU, Y. F., TANG, M. T., YU, H. C., HSIEH, L. L., HSIEH, S. S. **ACTN3 genotype and swimming performance in Taiwan.** *International journal of sports medicine*, 2011; 32(06), 476-480.

CAVALCANTI, B.A., ROSA J.P.P., SILVA A., RODRIGUES A., SIMIM M.A.M., SILVA A.C., MELLO M.T. **Interação entre os hormônios testosterona, cortisol e aspectos psicobiológicos no exercício físico: uma revisão integrativa.** *Journal of Physical Education*, 2016; 4, 406-418.

COELHO, D. B. **Determinação da frequência genotípica do ACTN3 e da sua relação com o desempenho físico, respostas hormonais e indicadores do dano muscular em jogadores de futebol.** (Tese de doutorado), Universidade Federal de Minas Gerais, 2011.

CIESZCZYK, P., SAWCZUK M., MACIEJEWSKA-KARLOWSKA A., FICEK K. **ACTN3 R577X polymorphism in top-level Polish rowers.** *Journal of Exercise Science & Fitness*, 2012; 10: 12-15.

EYNON, N. ., ZHU B, V.H., AMABLE L., HONKANEN R.E., **Genes for Elite Power and Sprint Performance: ACTN3 Leads the Way.** *Sport Med*, 2013.

GÜERECA-ARVIZUO, J., RAMOS-JIMÉNEZ, A., FLORES-MARTÍNEZ, N., REYES-LEAL, G., HÉRNANDEZ-TORRES, R. P. **ACTN3 genotypes and their association with athletes somatotype: Results of a pilot study.** *ECORFAN Journal-Ecuador*, 2017; 4-6.

GENTIL, P.; PEREIRA, R.W.; LEITE, T.K. M.; BOTTARO, M. **ACTN3 R577X polymorphism and neuromuscular response to resistance training.** *J of Sports Science and Med.* v. 10, n. 2, p. 393-399, Jun. 2011.

HENESY, M.B., BRITAIN, A.L., ZHU, B., AMABLE, L., HONKANEN, R.E., CORBIN, J.D., FRANCIS, S.H., RICH, T.C. **Calcineurin regulates homologous desensitization of**

natriuretic peptide receptor-A and inhibits ANP-induced testosterone production in MA-10 cells. *PLoS One*. 2012; 7: e41711.

MACARTHUR, D. G., NORTH, K. N. The ACTN3 Gene and Human Performance. In: (Ed.). **Genetic and Molecular Aspects of Sport Performance:** *Wiley-Blackwell*, 2011. p.204-214.

NUNES, P.R.P., BENININ, R., BARCELOS, L.C., ORSATTI, C.L., PORTARI, G.V., ORSATTI F.L. **Efeito do Exercício Resistido Sobre as Respostas Hormonais e Cítocínicas.** *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, São Paulo. v.10. n.57. p.67-77. Jan./Fev. 2016.

OLIVEIRA, B.O.P., AGUIAR L.H.F., JUNIO J.F.V., NETO A.J.L. **Respostas hormonais ao exercício físico: uma revisão das alterações na testosterona e cortisol.** *Revista Movimenta*, 2014;7,4

PACINI, S., BRANCA, J., GULISANO, M., LEVI MICHELI, M., CEROTI, M., RUGGIERO, M., & MORUCCI, G. **Salivary testosterone and cortisol levels to assess conditioning training program in rugby union players.** *Med Sport (Roma)*, 2014;67(3), 449-63.

PAPADIMITRIOU I, O., LEVI MICHELI, M., CEROTI, M. **ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study.** *BMC Genomics*, 2016; 17: 285-293.

PIMENTA, E.M., COELHO D.B., CRUZ I.R., MORANDI R.F., VENEROSO C.E., DE AZAMBUJA PUSSIELDI G., CARVALHO M.R., SILAMI-GARCIA E., DE PAZ FERNÁNDEZ J.A. **The ACTN3 genotype in soccer players in response to acute eccentric training.** *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012; 112:1495-1503.

PUTHUCHEARY, Z., SKIPWORTH, J.R.A., RAWAL, J., LOOSEMORE, M., VAN SOMEREN, K., MONTGOMERY, H.E. **Genetic Influences in Sport and Physical Performance.** *Sport Med*, 2011; 41 (10): 845-859.

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.** *Medicine and Science in Sport and Exercise*, 2010;42(5): 835-846.

RODRÍGUEZ-ROMO, G, RUIZ, J. R., SANTIAGO, C., FIUZA-LUCES, C., GONZÁLEZ-FREIRE, M., GÓMEZ-GALLEGO, F., MORÁM M., LUCIA, A. **Does the ACE I/D polymorphism, alone or in combination with the ACTN3 R577X polymorphism, influence muscle power phenotypes in young, non-athletic adults?.** *Europa Journal Applied Physiology*, 2010; 110: 1099-1106.

ROTH, S.M., WALSH, S., LIU, D., METTER, E.J., FERRUCCI, L., HURLEY, B.F. **The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes.** *Eur. J. Hum. Genet.* 2018;16:391-394.

SEDGHROOHI, G., RAVASI, A. A., GAEINI, A. A., & FAYAZMILANI, R. **The effect of win or loss on serum testosterone and cortisol hormones in female basketball players.** *World Journal of Sport Sciences*, 2011; 5(4), 276–281.

VAN, D.E.R., MEJI, L., BUUNK, A. P., ALMELA, M., SALVADOR A. **Testosterone responses to competition: The opponent's psychological state makes it challenging.** *Biological Psychology*, 2010; 84(2), 330–335

VIDIGAL, D.J.A., VIDIGAL, F.E.C., ROCHA, M.V.C. **Correlação da Testosterona Total com a Idade, PSA e Peso da Próstata.** *Revista Urominas*, 2016.

ZILBERMAN-SCHAPIRA, G., CHEN, J., GERSTEIN, M. **On Sports and Genes.** *Recent Patents on DNA & Gene Sequences*, 2012, Vol. 6, No. 3.

