

Het effect van een trainingsprogramma openbaart zich vaak pas na verloop van tijd. Een test of wedstrijd leert je of de sporter progressie heeft geboekt. Graag zou je echter snellere terugkoppeling willen hebben. Hoe reageert het lichaam van de sporter op de training? Lukt deze de gewenste adaptaties uit? Het in kaart brengen van genexpressiepatronen is een nieuwe methode om op zulke vragen sneller antwoord te krijgen.

Trainingsmonitoring met behulp van genexpressiepatronen

**Dionne Noordhof
& Peter Taschner**

Met deze nieuwe aanpak kunnen de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan trainingsadaptaties in kaart worden gebracht. Uiteindelijk doel is het kunnen bijsturen van trainingsprogramma's om zo tot een optimale trainingsadaptatie voor elke individuele sporter te komen. Hoe dat werkt, wordt in dit artikel uitgelegd.

DNA

In de kern van een menselijke cel bevinden zich gewoonlijk 23 paar chromosomen. Van elk paar is er 1 chromosoom afkomstig van de moeder en 1 van de vader. Chromosomen zijn opgebouwd uit DNA (deoxyribonucleic acid, oftewel desoxyribonucleïnezuur), de drager van erfelijke eigenschappen. DNA bestaat uit twee strengen die zijn opgebouwd uit vier verschillende nucleotiden (basen), die meestal worden aangeduid met de beginletter van hun namen: adenine (A), guanine (G), cytosine (C) en thymine (T). De strengen liggen antiparallel ('kop-staart') tegen elkaar aan, waarbij iedere base in de ene streng een paar vormt met een base in de andere streng. De chemische eigenschappen van de basen bepalen dat A altijd tegenover T ligt en C altijd

tegenover G. De mogelijke basenparen zijn dus A-T en C-G. De lettervolgorde (sequentie) van de basen in een enkele DNA-streng vormt de code waarin genetische informatie is opgeslagen.

Een cel bevat ook mitochondriën (energiefabriekjes), die hun eigen DNA bevatten. De complete set DNA van een organisme noemt men het genoom.

Genen

De stukken DNA die coderen voor een bepaalde erfelijke eigenschap heten genen. De meest recente schatting is dat er 20.000 tot 25.000 menselijke genen zijn.¹ De functie van veel genen is helaas nog niet bekend. Slechts zo'n 2% van het DNA bestaat uit genen. De rest is nodig voor de structuur van de chromosomen en om er voor te zorgen dat de genetische informatie op het juiste moment beschikbaar komt.

Genen bestaan uit een afwisseling van zogeheten exonen en intronen. Exonen zijn de stukken die nodig zijn voor de codering van een eiwit of van zogeheten functioneel RNA (ribonucleic acid, oftewel ribonucleïnezuur). De intronen leveren hier geen bijdrage aan. Hun functie is nog niet helemaal duidelijk, maar ze zorgen voor afstand tussen

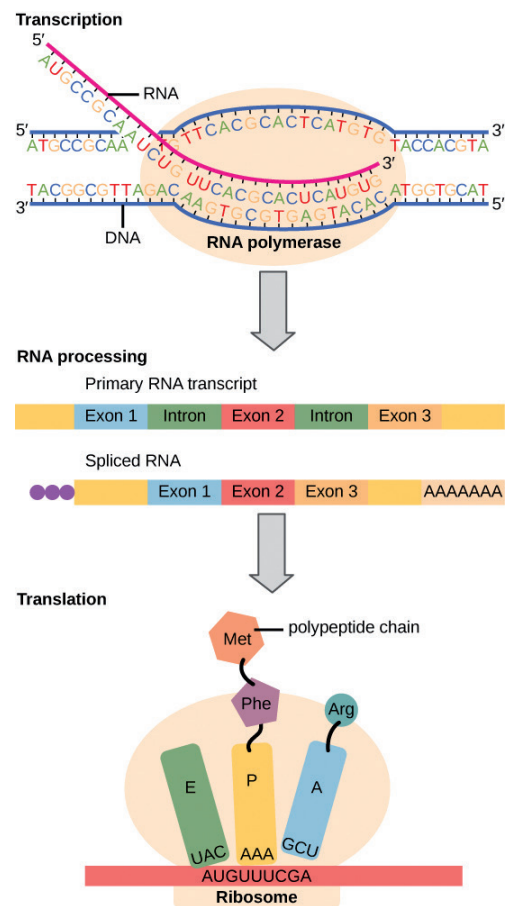
de exonen, zodat die in verschillende combinaties aan elkaar kunnen worden gekoppeld. Hierdoor kan één gen specifieke RNA-moleculen en genproducten maken voor verschillende cellen of weefsels. Zo kan een beperkt aantal genen informatie leveren voor een veel groter aantal producten.

Genexpressie

De informatie in onze genen moet worden vertaald om eiwitten en functionele RNA moleculen te vormen.² Dit proces noemen we genexpressie. Het bestaat uit vijf stappen (zie figuur 1):²

1. Transcriptie is het proces in de celkern waarbij de genetische informatie die is opgeslagen in het dubbelstrengs DNA wordt overgeschreven in een enkele streng RNA, het primaire RNA transcript. Dit transcript bevat ook RNA afkomstig van de intronen.
2. Het primaire RNA transcript uit stadium 1 wordt door de RNA-splicing machinerie verwerkt tot een boodschapper RNA (mRNA), dat de code voor een eiwit of een functioneel RNA-molecuul bevat. Bij splicing wordt het RNA dat afkomstig is van de intronen verwijderd. De splicing kan in het ene weefsel anders verlopen dan in het andere. Andere combinaties van exonen leveren weefsel-specifieke genproducten op.
3. Het mRNA wordt vanuit de celkern naar het cytoplasma getransporteerd.
4. Translatie is het proces waarbij de informatie die is opgeslagen in het mRNA molecuul door het ribosoom wordt vertaald in eiwit. Het mRNA molecuul bevat voor ieder van de 20 aminozuren één of meer codes (zogenoemde codons), bestaande uit 3 basen (zoals AUG, UUU en CGA in het onderste deel van figuur 1). Het decoderen van de informatie gebeurt via herkenning van de codons door de anticodons (zoals UAC, AAA en GCU in het onderste deel van

Figuur 1. De verschillende stappen van het genexpressieproces.²¹ *Transcriptie:* het dubbelstrengs DNA van een gen (blauw) wordt lokaal ontwonden om het RNA transcript (lila) door het RNA-polymerase enzym (beige) te laten maken. Dit enzym plaatst de juiste complementaire base tegenover iedere base van de DNA-streng die afgeschreven wordt. *RNA processing:* het primaire transcript bevat naast exonen, die de informatie van een gen bevatten, ook intronen (groen) die verwijderd moeten worden voordat een transcript in eiwit kan worden vertaald. *Translatie:* de code in het RNA wordt door een ribosoom, de eiwitfabriek van de cel, vertaald in een keten van aminozuren. De benodigde aminozuren worden aangevoerd door tRNA met het juiste anticodon, dat past bij de code van het transcript. Na het koppelen van een aminozuur schuift het transcript steeds een codon op, totdat de eiwitketen compleet is. Een animatie van het genexpressieproces is te vinden op <https://www.yourgenome.org/video/from-dna-to-protein>.



figuur 1) van de kleine transfer RNA (tRNA) moleculen waaraan aminozuren gebonden zijn. Door interactie van al deze moleculen met het ribosoom worden de aminozuren aan elkaar gekoppeld.

5. De steeds langer wordende ketting van aminozuren vormt uiteindelijk een eiwit. Eiwitten kunnen na hun vorming nog gemodificeerd of geactiveerd worden om hun uiteindelijke functie te kunnen vervullen.

Regulerende factoren

Op verschillende plaatsen of momenten kan de genexpressie beïnvloed worden door interne en externe factoren. Onder externe factoren vallen bijvoorbeeld duur- en krachttraining of voedingsinterventies. De aangrijpingspunten voor deze regulerende factoren zijn het aan- of uitzetten van de transcriptie (stap 1), het verwerken van het primaire RNA transcript (stap 2), het transport van mRNA van

de celkern naar het cytoplasma (stap 3), het beïnvloeden van de stabiliteit van het mRNA, het beheersen van de translatie (stap 4) en het beheersen van de functie en specificiteit van een eiwit (activeren of deactiveren).² Het meten van de activiteit van alle genen, het genexpressiepatroon, op een bepaald moment in een bepaald weefsel van een persoon vormt een RNA- of genexpressieprofiel. Dit is een momentopname die door interne processen en externe invloeden verandert als bepaalde genen worden 'aangezet' of 'uitgezet'. Door genetische varianten kan de respons tussen individuen uiteenlopen.

Sequencing

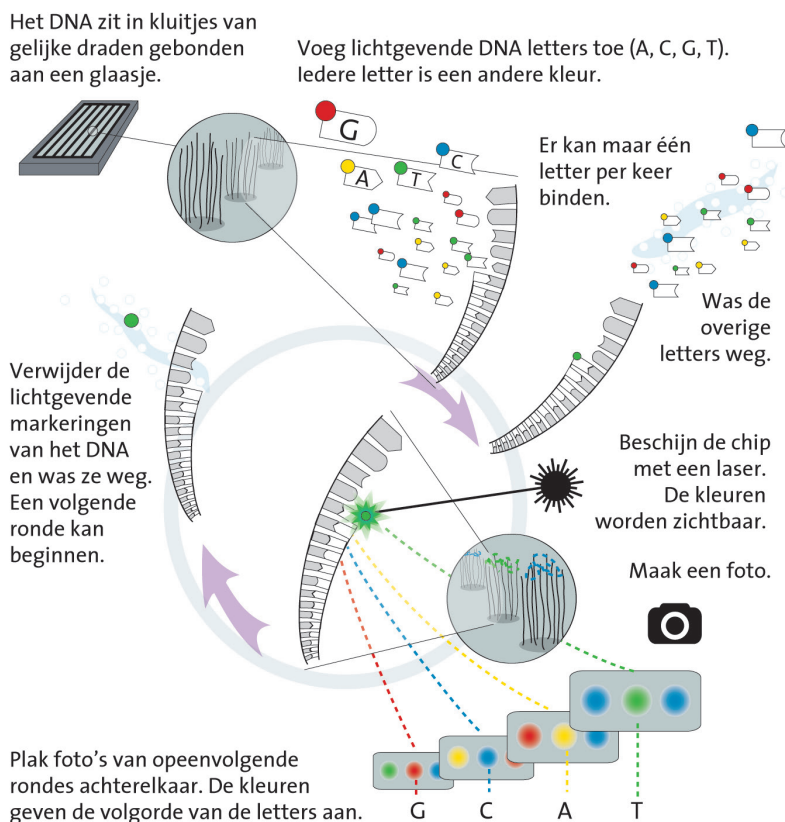
De technieken waarmee genexpressiepatronen zichtbaar gemaakt kunnen worden ontwikkelen zich snel. In het begin kon de expressie van slechts een klein aantal genen tegelijkertijd worden gevolgd. De eerste studies naar sportprestaties gebruikten microarrays

met stukken van enige duizenden genen. Hiermee konden alleen bekende RNA-moleculen worden gevolgd. Tegenwoordig kunnen we met *next generation sequencing* al het RNA in cellen, ook het onbekende, analyseren. Deze RNA-Seq aanpak kent zeven stappen. Het RNA wordt eerst in drie stappen opgewerkt tot DNA. Dit DNA wordt vervolgens in stap 4 afgelezen met een sequentieapparaat. Computerprogramma's combineren daarna in drie vervolgstappen alle stukken sequentie en hun informatie met andere informatie, om uiteindelijk de gewenste informatie over de activiteit van de verschillende genen te verkrijgen.

Stappenplan

In meer detail is dit het stappenplan voor het bepalen van genexpressiepatronen uit bloed:

1. Isoleren van RNA uit veneus bloed;
2. Verwijderen van globine transcripten (globinereductie). Onrijpe rode bloedcellen bevatten nog α - en β -globine transcripten, die nodig zijn voor de vorming van hemoglobine. Deze transcripten vormen ongeveer 70% van het totaal. Na hun verwijdering zijn andere RNA's beter detecteerbaar;
3. Overschrijven van RNA in complementair DNA (cDNA). Dit cDNA wordt vermenigvuldigd en geschikt gemaakt voor sequentie-analyse;
4. Aflezen van DNA-nucleotiden met bijvoorbeeld een Illumina sequentie-apparaat (zie figuur 2);
5. Aan elkaar puzzelen van DNA-fragmenten tot transcripten van genen met behulp van het menselijk referentiegenoom (zie figuur 3);
6. Voor ieder tijdstip het aantal transcripten per gen tellen, om een genexpressieprofiel te maken;
7. Vergelijken van de profielen van verschillende tijdstippen om bijvoorbeeld effecten van training op genexpressie te detecteren.



Figuur 2. Aflezen van een DNA-streng met behulp van het Illumina HiSeq 4000 sequentieapparaat. Het DNA wordt eerst gekoppeld aan dragermateriaal op een glaasje (linksboven). Ieder stuk DNA dat wordt afgelezen heeft zijn eigen kluitje. Per glaasje zijn dat er vele miljoenen. Het aflezen gebeurt in een cyclisch proces dat honderd keer wordt herhaald voor een gewenste lengte van honderd letters. Voor iedere letter van het stuk enkelstrengs-DNA wordt de ontbrekende base van het basepaar gekoppeld. Voor een A is dat een T; voor een C een G en omgekeerd. De gekoppelde basen hebben een lichtgevende groep die op een foto kan worden waargenomen. Na iedere toegevoegde base wordt een foto genomen. Met een computerprogramma dat de foto's achter elkaar legt kan de basevolgorde van het DNA in ieder kluitje worden afgelezen. (Bron: Stichting Biowetenschappen en Maatschappij²²/ Elisa Carolus, Balk)

Genexpressie en sportprestatie

Genetische variatie tussen individuen is verantwoordelijk voor de helft van de verschillen in eigenschappen die de sportprestatie bepalen.³ Het identificeren van de belangrijkste genen voor sportprestaties zou daarom inzicht geven in de moleculaire basis van onder meer inspanningsfysiologische processen. Omdat bij sportbeoefening veel weefsels en organen actief zijn, leveren alle genen die deze weefsels en organen vormen en in stand houden een bijdrage. Per individueel gen is deze bijdrage vaak gering, zodat alleen genen met grote effecten geïdentificeerd zijn.⁴ Hierbij gaat het vaak om associaties. Genetische tests die op deze genen zijn gebaseerd, geven geen

duidelijk beeld van de erfelijke aanleg voor goede sportprestaties, omdat hun gezamenlijke bijdrage aan het totaal per individu nogal variabel is. Pas als het onderliggende mechanisme en het oorzakelijke verband tussen genen en prestaties bekend zijn, kan deze informatie effectief gebruikt worden.⁵ De genetische varianten van een individu bepalen de grenzen van zijn mogelijkheden. Acute inspanning verstoort de balans van het lichaam, dat vervolgens reageert om de balans te herstellen. Op moleculair niveau worden hierbij genen aan- of uitgezet. Dit is zichtbaar in de genexpressiepatronen die van verschillende weefsels voor en na inspanning kunnen worden gemaakt. Omdat spieren een

prominente rol spelen bij sportprestaties, is in veel genexpressiestudies spierweefsel geanalyseerd.⁶ Ook bloed speelt echter een belangrijke rol, als transportmiddel van ons immuunsysteem, hormonen, nutriënten, zuurstof, CO₂ en andere afvalstoffen. Training verhoogt de expressie van genen van het oxidatieve energiemetabolisme niet alleen in spieren, maar ook in bloed.⁷ Connolly et al⁸ vonden dat een half uur fietsen op 80% van de maximale zuurstofopname de expressie van honderden genen in geïsoleerde witte bloedcellen veranderde.⁸ Ook andere onderzoekers vonden veranderingen van genexpressiepatronen van (geïsoleerde) bloedcellen voor en na hardlopen of fietsen.⁹⁻¹¹ Er zijn dus duidelijke acute effecten van inspanning op genexpressie.

Adaptatie

Bij regelmatige inspanning gedurende een trainingsperiode (chronische inspanning) past het lichaam zich meetbaar aan. De mate waarin verschilt tussen individuen en is deels afhankelijk van de aanwezige genetische varianten. Toch kunnen de meeste personen met de juiste training hun sportprestaties verbeteren. Het lichaam kan op de trainingsbelasting reageren door genen in meer of mindere mate aan- of uit te zetten.¹² Dit gebeurt door een zogeheten epigenetische modificatie van het DNA. Deze chemische modificatie is omkeerbaar en niet erfelijk. De term *epigenetisch* geeft aan dat de chemische modificatie *bovenop* de genetische code komt, maar deze code niet verandert. De modificatie verandert wel de lokale structuur van het chromosoom, waardoor de twee DNA strengen gemakkelijker of moeilijker uit elkaar gaan. Hierdoor wordt een gen meer of minder toegankelijk voor de transcriptiemachinerie. De expressie van genen in bepaalde weefsels neemt dan toe of af, wat in RNA-profielen zichtbaar wordt. In geïsoleerde witte bloedcellen van

personen die een hardlooptraining van 18 weken volgden, bleek een toename van de zuurstofopname geassocieerd te zijn met een specifieke verandering van de expressie van een aantal genen.¹³ Ook in spieren zijn genexpressieveranderingen gevonden die gebruikt kunnen worden voor de classificatie van de respons op training.⁶ Meer onderzoek moet uitwijzen welke relatie er bestaat tussen genexpressieveranderingen en prestatieverbetering door training. Hierbij is de inzet van geavanceerde technieken onmisbaar.¹⁴

Met RNA-Seq kan bijvoorbeeld op veel grotere schaal en zonder voorkennis van de genen die in een bepaald weefsel actief zijn, worden gekeken naar veranderingen in genexpressie. Ook veranderingen in de verhouding tussen verschillende transcripten van één gen kunnen daarmee worden waargenomen. Deze technieken zijn al met succes ingezet in de precisiegeneeskunde om de mechanismen van verschillende ziekten te ontrafelen en een behandeling op maat mogelijk te maken. Deze technieken inzetten om

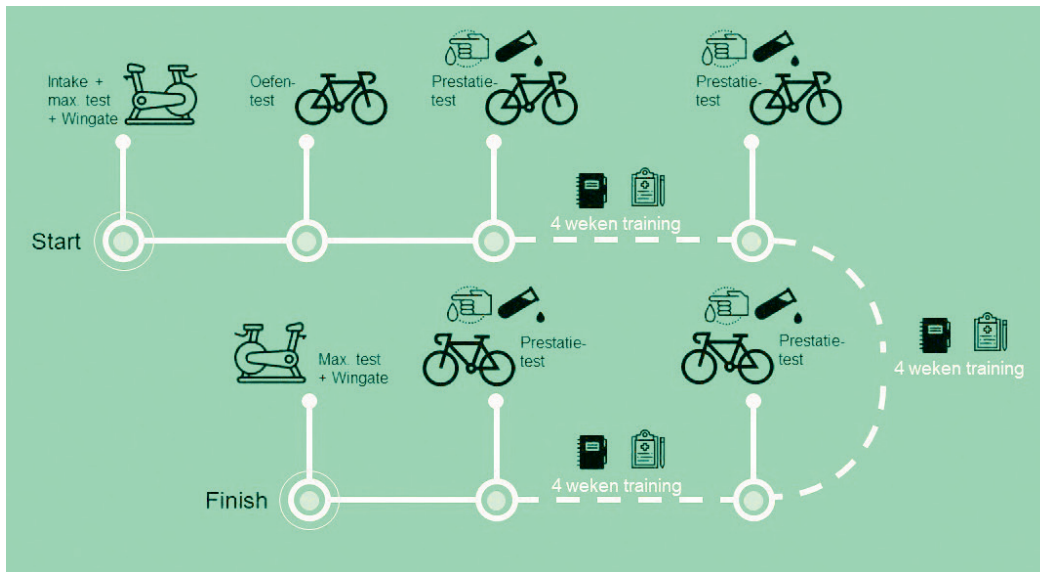
DNA fragmenten aan elkaar plakken

```

AACCGTTAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGA x 4
ACCGTTAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGAC x 2
ACCGTTAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGGC x 2
CCGTTAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGACT x 1
CGTTAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGGCTC x 2
GTTAAGACCAAGTCTTTCAGACTCTCGACTCG x 1
GTTAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGACTCG x 1
TTAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGACTCGA x 2
TTAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGGCTCGA x 1
TAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGACTCGAA x 2
TAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGGCTCGAA x 2
TAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTCGACTCGAA x 1
TAAGACCAAGTCTTTCGGACTCTAGACTCGAA x 1
GACCAAGTCTTTCGGACTCTCGGCTCGAACCT x 1
GACCAAGTCTTTCGGACTCTCGACTCGAACCT x 1
ACCAAGTCTGTCGGACTCTCGACTCGAACCTT x 1
CCAAGTCTTTCGGACTCTCGACTCGAACCTTT x 1
TAAGTCTTTCGGTCTCTCGGCTCGAACCTTTA x 1
CAAGTCTTTCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTA x 1
AAGTCTTTCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTAG x 1
AAGTCTTTCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAG x 1
AGTCTTTCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTAGG x 1
GTCTTTCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGT x 1
GTCTTTCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTAGGT x 1
TCTTTCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTAGGTG x 2
TCTTTCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGTG x 1
CTTTCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGTGT x 1
CTTTCGGTCTCTCGGCTCGAACCTTTAGGTGT x 1
TTTTCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGTGTA x 2
TTTTCGGACTCTCGGCTCGAACCTTTAGGTGTA x 1
TTCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGTGTAA x 2
TCGGACTCTCGACTCGAACCTTTAGGTGTAAA x 3
CGGACTCTCGGCTCGACCTTTAGGTGTAAAA x 1
CGGACTCTCGGCTCGACACTTTAGGTGTAAAA x 1
GGAACCTCGGCTCGACACTTTAGGTGTAAAAAG x 1
GACTCTCGGCTCGACACTTTAGGTGTAAAAAGA x 1
ACTCTCGACTCGACACTTTAGGTGTAAAAAGAG x 1
CTCTCGGCTCGACACTTTAGGTGTAAAAAGAGA x 1
CTCTCGACTCGACACTTTAGGTGTAAAAAGAGA x 1
CTCGACTCGACACTTTAGGTGTAAAAAGAGACC x 1
TCGACTCGACACTTTAGGTGTAAAAAGAGACCG x 2
TCGGCTCGACACTTTAGGTGTAAAAAGAGACCG x 1
CGGCTCGACACTTTAGGTGTAAAAAGAGACCGA x 1
TTGGCAATTCTGGTTCAGAAAGCCTGAGAGCCGAGCTTGAAATCCACATTTCTCTGGCTGC

```

Figuur 3. DNA-fragmenten achter elkaar zetten met behulp van een referentiegenoom. Alle stukken DNA (groene letters) die door het sequentieapparaat zijn afgelezen, worden door een computer vergeleken met het menselijke referentiegenoom (blauwe letters). De rode letters wijken af van het referentiegenoom. Als ze vaak op dezelfde positie worden gevonden, geven ze een DNA-variant in één of beide chromosomen aan. De bijbehorende letter in het referentiegenoom wordt dan in oranje weer gegeven. Rode letters die één keer voorkomen, zijn niet goed gelezen. Bij voldoende overeenkomst worden de stukken aan een specifiek deel van het genoom toegewezen. Bij RNA-Seq is dat het deel van het gen dat in het boodschapper RNA (mRNA) voorkomt. Door de verschillende stukken voor ieder gen te tellen, kan het aantal RNA-moleculen dat een gen heeft geproduceerd worden gemeten (Bron: Stichting Biowetenschappen en Maatschappij²²/Theo Pasveer; BNO Cartographics, Deventer)



Figuur 4. Tijdpad van de experimentele studie. Tijdens de eerste bijeenkomst volbrengen de wielrenners een maximaaltest en een Wingate test. Op basis van een medische vragenlijst en de resultaten van de maximaaltest wordt de geschiktheid van de wielrenners voor deelname bepaald. De deelnemers die voldoen aan de inclusiecriteria oefenen op een ander moment de prestatietest (oefentest) en volbrengen op een derde moment de daadwerkelijke prestatietest, waarna zij gedurende een periode van drie maanden een trainingsschema volgen. Iedere vier weken volbrengen de wielrenners een prestatietest met vier bloedafnamemomenten. Tijdens de trainingsperiode houden zij een trainingsdagboek bij en vullen zij geregeld een blessurevragenlijst in. Enkele dagen na de laatste prestatietest wordt de studie afgesloten met een maximaaltest en een Wingate test, om de prestatieverbetering in kaart te brengen.

inzicht te krijgen in de moleculaire effecten van training is een logische vervolgstap. Als de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan trainingsadaptaties bekend zijn, kunnen we proberen om de verschillen tussen personen te begrijpen. Op termijn verwachten we hiermee training op maat ter bevordering van de persoonlijke gezondheid en prestaties te kunnen ondersteunen.

Opzet huidige onderzoek

In ons huidige onderzoek (zie kader) wordt onderzocht of het mogelijk is om trainingsadaptaties te monitoren met behulp van genexpressiepatronen. Hiertoe ondergaat een groep tenminste recreatief getrainde wielrenners ($VO_2\text{max}$ voorafgaand aan de trainingsperiode: $46,1\text{--}66,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)¹⁵ drie maanden lang een trainingsprogramma (zie figuur 4). Gedurende de trainingsperiode wordt een trainingsdagboek bijgehouden en wordt iedere week een ziekte- en blessurevragenlijst ingevuld.

Rondom deze trainingsperiode vinden verschillende inspanningstesten en bloedafnames plaats (zie figuur 4). De inspanningstesten worden afgenomen om de trainingsadaptaties in kaart te brengen. Met behulp van 1) een variant van de door Jeukendrup et al.¹⁶ geïntroduceerde prestatietest (45 minuten fietsen op 60% van het vermogen behaald bij de maximale zuurstofopname, gevolgd door een 15-minuten durende tijdrif), 2) een maximaaltest en 3) een Wingate test worden zowel de prestatie als de belangrijkste prestatiebepalende variabelen¹⁷ in kaart gebracht. Het veelvuldig afnemen van spierbiopten voor het bepalen van genexpressiepatronen is in de sportpraktijk onwenselijk. Daarom worden de genexpressiepatronen bepaald aan de hand van veneus bloed uit de arm. Dit zal andere genexpressieprofielen opleveren dan wanneer spierweefsel zou worden afgenomen. Trainingsadaptaties vinden echter niet alleen lokaal in de spieren plaats, maar ook

in het gehele lichaam (systemisch). Met genexpressieprofielen uit veneus bloed is de kans groter dat de systemische adaptaties in kaart worden gebracht. Het afnemen van veneuze bloedmonsters is niet ongevoel in de sportpraktijk (voor medische keuringen etc.). Veelvuldige afname voor het monitoren van trainingsprogressie is echter

wel belastend en kan niet door trainers worden gedaan. In het huidige onderzoek wordt daarom ook onderzocht of een bloedmonster via een vingerprik ook een valide beeld van de genexpressie kan opleveren (zie figuur 4). Door onderzoek naar het verband tussen veranderingen in inspanningstesten en veranderingen in genexpressie kunnen we genen vinden die relevant zijn voor een bepaald trainingseffect. We hopen zo inzicht te vergaren in de onderliggende processen en de genen die hiervoor kenmerkend zijn. Zo'n selectie van genen kan dan uiteindelijk in de sportpraktijk worden ingezet om trainingseffecten te monitoren.

Toekomstperspectief

Voor het monitoren en optimaliseren van de trainingsbelasting hebben coaches behoefte aan manieren om:

1. het potentiële prestatieniveau van een sporter te evalueren;
2. het huidige prestatieniveau van een sporter te evalueren;
3. te evalueren hoe een atleet reageert op een trainingsprogramma;
4. vooruitgang die zich vertaalt in prestatieverbetering te meten.¹⁸

De sportwetenschap is erg goed in het ondersteunen van coaches bij punt 1 en 2, met bijvoorbeeld een maximaaltest, Wingate test etc., maar momenteel

nog minder goed op de punten 3 en 4.¹⁸ Het bepalen van genexpressiepatronen kan coaches juist bij deze laatste twee punten ondersteunen. Op die manier krijgen coaches een totaalbeeld van hun sporters en wordt individueel geoptimaliseerde begeleiding beter mogelijk. Momenteel krijgen sporters die onderdeel uitmaken van een ploeg nog vaak hetzelfde trainings-schema voorgeschoteld. De ene sporter reageert echter anders op een bepaald trainingsschema dan de andere sporter. Dit komt ten dele door omgevingsfactoren, maar ook door de 4-5 miljoen varianten in het DNA of genprofiel, die voor individuele verschillen zorgen.¹⁹ Door betere individuele begeleiding kunnen in de toekomst meer sporters worden behoed voor blessures door overbelasting en voor niet-functionele

overreaching en zelfs overtraining,²⁰ waardoor er optimaler gepresteerd kan worden. Misschien staat de coach van de toekomst straks niet alleen met een stopwatch en een lactaatmeter, maar ook een RNA-profielmeter langs het veld, de baan, de weg of de badrand.

Referenties

1. National Human Genome Research Institute (2018). *Transcriptome fact sheet*. <https://www.genome.gov/13014330/Transcriptome-Fact-Sheet>. Accessed February 26, 2018.
2. McArdle WD, Katch FI & Katch VL (2015). *Molecular biology: a new vista for exercise physiology*. In: *Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance* (8th international edition), pp. 928-1007. Baltimore: Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.
3. Bouchard C et al. (1999). Familial aggregation of VO₂(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *Journal of Applied Physiology*, 87 (3), 1003-1008.
4. Bray MS et al. (2009). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 41 (1), 35-73.
5. Pickering C & Kiely J (2017). Exercise genetics: seeking clarity from noise. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 3 (1), e000309.
6. Timmons JA et al. (2010). Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *Journal of Applied Physiology*, 108 (6), 1487-1496.
7. Zeibig J et al. (2005). Do blood cells mimic gene expression profile alterations known to occur in muscular adaptation to endurance training? *European Journal of Applied Physiology*, 95 (1), 96-104.
8. Connolly PH et al. (2004). Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Applied Physiology*, 97 (4), 1461-1469.
9. Büttner P et al. (2007). Exercise affects the gene expression profiles of human white blood cells. *Journal of Applied Physiology*, 102 (1), 26-36.
10. Kawai T et al. (2007). Physical exercise-associated gene expression signatures in peripheral blood. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 17 (5), 375-383.
11. Mukherjee K et al. (2014). Whole blood transcriptomics and urinary metabolomics to define adaptive biochemical pathways of high-intensity exercise in 50-60 year old masters athletes. *PLoS One*, 9 (3), e92031.
12. Ehlert T, Simon P & Moser DA (2013). Epigenetics in sports. *Sports Medicine*, 43 (2), 93-110.
13. Dias RG et al. (2015). PBMCs express a

transcriptome signature predictor of oxygen uptake responsiveness to endurance exercise training in men. *Physiological Genomics*, 47 (2), 13-23.

14. Sarzynski MA, Ghosh S & Bouchard C (2017). Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. *Journal of Physiology*, 595 (9), 2931-2939.

15. Pauw K de et al. (2013). Guidelines to classify subject groups in sport-science research. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 8 (2), 111-122.

16. Jeukendrup A et al. (1996). A new validated endurance performance test. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 28 (2), 266-270.

17. Joyner MJ & Coyle EF (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *Journal of Physiology*, 586 (1), 35-44.

18. Foster C, Rodriguez-Marroyo JA & Koning JJ de (2017). Monitoring training loads: the past, the present, and the future. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 12 (Suppl 2), S22-S28.

19. The 1000 Genomes Project Consortium (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526 (7571), 68-74.

20. Meeusen R et al. (2013). Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 45 (1), 186-205.

21. The Genetic Code – Biology – OpenStax CNX. https://cnx.org/contents/GFy_h8cu@10.137:QEibhJMi@9/The-Genetic-Code. Accessed April 5, 2018.

22. Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, Centre for Society and the Life Sciences (2014). *Genen en gezondheid. Cahier*, 1.

Titel

Monitoring van trainingseffecten met genexpressiepatronen



Onderzoeksvraag

Hoe verandert training, acuut en chronisch, genexpressiepatronen in verschillende personen? Kunnen we deze informatie gebruiken voor de monitoring van trainingseffecten?

Projectpartners

Hogeschool Leiden
 Vrije Universiteit Amsterdam
 Hogeschool van Amsterdam
 Leids Universitair Medisch Centrum
 NOC*NSF
 KNWU
 KNRB
 Atletiekunie
 Team Sunweb
 Nederlands Paramedisch Instituut
 Stichting LeveDNA!
 Admotion B.V.
 GenomeScan

Over de auteurs

Dionne Noordhof is gepromoveerd inspanningsfysioloog en als onderzoeker werkzaam bij het Leiden Centre of Applied Bioscience van de Hogeschool Leiden. Daarnaast is zij als 'editorial assistant' werkzaam bij het wetenschappelijke tijdschrift *International Journal of Sport Physiology and Performance*. Peter Taschner is gepromoveerd moleculair geneticus en als lector Genome-based Health werkzaam bij het Leiden Centre of Applied Bioscience van de Hogeschool Leiden. Daarnaast is hij actief in diverse internationale organisaties, zoals het Human Variome Project en de Human Genome Variation Society.