



SPORT | REHA | MEDIZIN
UNIVERSITÄTSINSTITUT FÜR PRÄVENTIVE
UND REHABILITATIVE SPORTMEDIZIN DER PMU
INSTITUT F. SPORTMEDIZIN D. LANDES SALZBURG



VORSTAND: PRIM. UNIV.-PROF. DR.DR. JOSEF NIEBAUER, MBA

Das neue Forschungsinstitut für molekulare Sport- und Rehabilitationsmedizin: Neue Angebote und Ziele

Dr. rer. nat. Martin Schönfelder

Überblick

1. Wo komme ich her?
2. Molekularbiologische Aspekte in der Sportmedizin, was kann man sich vorstellen?
3. Wo geht der Weg hin? - Ausblick auf neue Ansatzpunkte in Forschungsprojekten

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 2

Zu meiner Person

Akademische Laufbahn

- 1992-1993
Studium Medizintechnik; FH Ulm
- 1993-1999
Studium für Biologie und Sport; Karl-Ruprecht-Universität Heidelberg
- 1996
ERASMUS-Studium; Universität Bergen (Norwegen)
- 2000-2004
Promotion am Institut für Physiologie, Technische Universität München
- 2004-2012
Wiss. Assistent am Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie bzw. Lehrstuhl für Sport und Gesundheitsförderung; Technische Universität München
- 09/2012-dato
Forschungsprofessur am Forschungszentrum für molekulare Sport- und Rehabilitationsmedizin, Salzburg



Was ist Leistungsfähigkeit?

Allgemeines Modell:

nach Bauersfeld und Schröter (1979),
Wettkampfbedingungen, Konstitution,
Kondition, Technik, Taktik, Psyche, Math.-
techn. Bedingungen

Psychologisch-biologischer Ansatz:

nach Martin (1980); Psyche, Intelligenz,
Persönlichkeit, Leistungsstand, Kondition,
Koordination

Trainingswissenschaftliche
Erklärungsmodelle

Schwerpunkt auf gegenseitiger

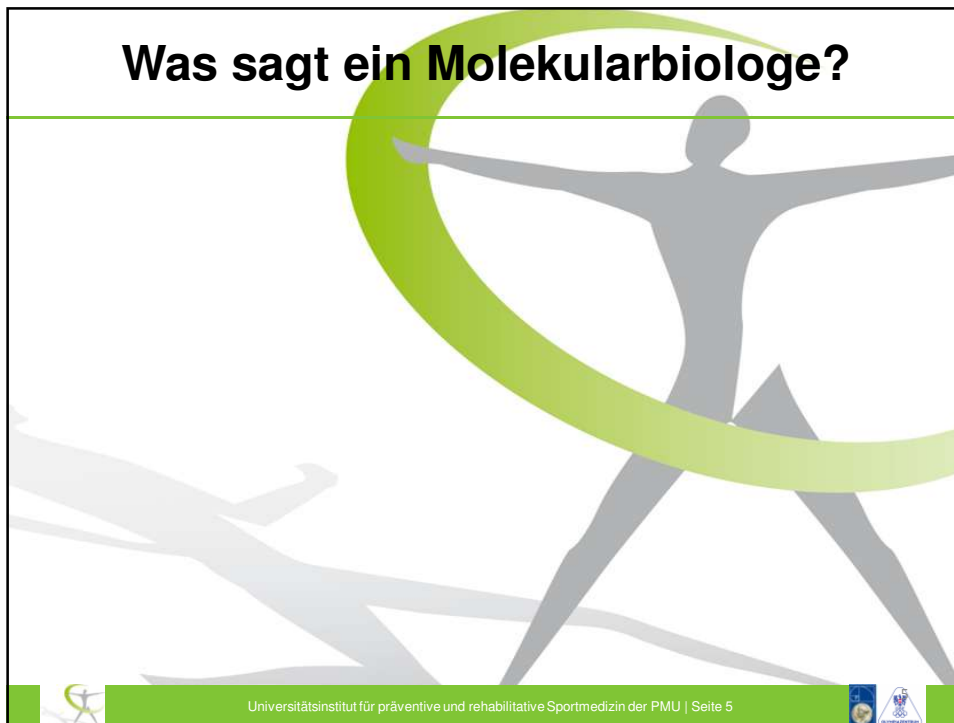
Beeinflussung:

nach Ehlers, Grosser und Zimmermann
(1985), vgl. „Allg. Modell“

Modell der Hierarchie-Ebenen: nach
Schnabel, Harre & Borde (1994) und
Gundelach (1980)



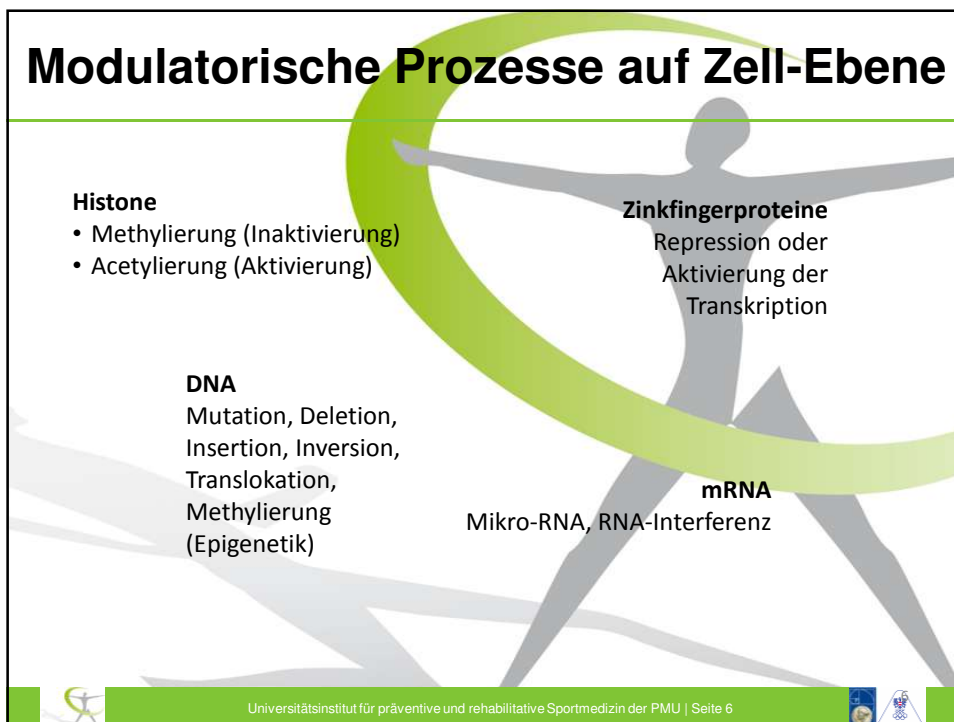
Was sagt ein Molekularbiologe?



The slide features a stylized grey human figure with arms and legs outstretched, positioned behind a large, thick, green circular arrow that curves around the figure. The background is white with faint, overlapping grey silhouettes of human figures in various poses. At the bottom, there is a green bar containing a small logo on the left and two small icons on the right.

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 5

Modulatorische Prozesse auf Zell-Ebene



The slide features a stylized grey human figure with arms and legs outstretched, positioned behind a large, thick, green circular arrow that curves around the figure. The background is white with faint, overlapping grey silhouettes of human figures in various poses. At the bottom, there is a green bar containing a small logo on the left and two small icons on the right.

Histone

- Methylierung (Inaktivierung)
- Acetylierung (Aktivierung)

Zinkfingerproteine
Repression oder Aktivierung der Transkription

DNA
Mutation, Deletion, Insertion, Inversion, Translokation, Methylierung (Epigenetik)

mRNA
Mikro-RNA, RNA-Interferenz

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 6

Der Natürliche „Vorteil“



Belgian Blue, the double-muscled cattle
Mutation führt zur Geninaktivierung

Reviewed Bellinge et al. 2005



Missplicing führt zu einem fehlerhaften Myostatinprotein

Schuelke et al. 2004

Herausragende Mutationen der Natur



Myostatin-Mutation in Exon 2

BALCO Inc. 1998




Erythropoietin-Rezeptor-Mutation

"Die Weltwoche" 29.6.2000 & Javonen et al. 1991

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 7

Phänotypische Ausprägung

ABB. 10 Weltbestleistungen und ethnische Zugehörigkeit



| 10 000 m: | | |
|-----------|-----------------------|----------|
| 26:49.38 | Sammy Kipketer | 1981 KEN |
| 26:49.90 | Assefa Mezgebu | 1978 ETH |
| 26:50.20 | Richard Limo | 1980 KEN |
| 26:50.67 | Albert Chepkurui | 1981 KEN |
| 26:52.87 | John Cheruiyot Korir | 1981 KEN |
| 27:05.88 | Patrick Ivuti | 1978 KEN |
| 27:06.17 | John Yuda | 1979 TAN |
| 27:20.15 | Mebrahtom Keflezighi | 1975 USA |
| 27:25.61 | Gebre-eg. Gebremariam | 1984 ETH |
| 27:26.12 | Sileshi Sihine | 1983 ETH |

| 100 m: | | |
|--------------|----------------------|----------|
| 9,79 (+0,1) | Maurice Greene | 1974 USA |
| 9,84 (+0,2) | Bruny Surin | 1967 CAN |
| 9,86 (+0,1) | Ato Boldon | 1973 TRI |
| 9,92 (+1,0) | Tim Harden | 1974 USA |
| 9,94 (+1,3) | Frank Fredericks | 1967 NAM |
| 9,96 (+0,6) | Obadele Thompson | 1976 BAR |
| 9,97 (+0,2) | Dwain Chambers | 1978 GBR |
| 9,98 (+1,6) | Leonard Myles-Millis | 1973 GHA |
| 9,98 (+0,4) | Jason Gardener | 1975 GBR |
| 10,00 (+1,1) | Eric Nkansah | 1974 GHA |

Weltbestenliste im Sprint und Langstreckenlauf (Stand: Juli 2003) und Geographie genetischer Differenzen (nach Cavalli-Sforza, 1997; Coppens, 2002)

Dickhut 2003

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 8

Der natürliche „Vorteil“ von Phänotypen

ACTN-3 (Null Genotyp XX)

- Ausdauerathleten: 24%
- Sprinter: 4%
- Reduktion der Glykogen-Phosphorylase

Berman & North 2010

EPO-R (Geschlechterdimorphismus)

- Frau: signifikante Häufung von EPORA1/EPOR A10-Allel
- Mann: signifikante Häufung von EPOR 5 Allel

Zeng et al. 2001

The human gene map of performance

ACE

- Erhöhung der Linksventrikulären Masse
- Je nach Allel eher Ausdauer oder Sprint (Rudern)

Payne J & Montgomery 2003

ADR2a

- Korrelation mit der max. Sauerstoffaufnahme

Wolfarth et al. 2000

...The fitness and performance map now includes **214 autosomal gene entries** and quantitative trait loci plus **7 others on the X chromosome**. Moreover, there are **18 mitochondrial genes** that have been shown to influence fitness and performance phenotypes...

*Bray et al. 2009
Rankinen et al. 2006
Wolfarth et al. 2005*

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 9

Nachahmung von „Mutter Natur“: Myostatin

Wildtyp

Mutation

Table 2 Weights of individual muscles from mutant and wild-type animals

| | Weight (g)* | | Per cent of ++ |
|-------------------------|---------------|---------------|----------------|
| | +/+ (n = 9) | -/- (n = 9) | |
| Body | 30.3 ± 3.3 | 40.9 ± 4.2 | 135 |
| Digastric | 0.022 ± 0.005 | 0.045 ± 0.007 | 205 |
| Pectoralis | 0.178 ± 0.042 | 0.467 ± 0.067 | 262 |
| Triceps brachii | 0.158 ± 0.036 | 0.372 ± 0.039 | 235 |
| Quadriceps | 0.232 ± 0.052 | 0.470 ± 0.053 | 203 |
| Gastrocnemius/plantaris | 0.150 ± 0.033 | 0.328 ± 0.020 | 219 |
| Tibialis cranialis | 0.047 ± 0.005 | 0.095 ± 0.017 | 202 |
| Soleus | 0.006 ± 0.002 | 0.012 ± 0.001 | 200 |

* Significant difference between ++ and -/- with P < 0.001.

plus 200% und mehr an Muskelmasse durch Myostatin-Mutation

McPherron et al.; 1997

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 10

Von der Praxis ins Reagenzglas und zurück!

Abfahrt vs. Langlauf

- Trainingsinterventionsstudie mit Risikopersonen
- Analyse des Potentials zur Reduktion von Risikofaktoren
- Kooperationsprojekt mit dem Sportzentrum Rif, AUT

SCOPE (Salzburg Chronic Obstructive Pulmonary disease- Exercise and Oxygen Study)

- Trainingsinterventionsstudie mit COPD Patienten
- Training mit und ohne Sauerstoffzufuhr
- Nach-Analyse verschiedener miRNAs und Metaboliten im Serum
- abgeschlossenes Kooperationsprojekt mit der Universitätsklinik für Pneumologie

CLOCK Gene

- Trainingsinterventionsstudie mit Schichtpersonal
- Wirkungsweise von Bewegung auf die Reduktion von Risikofaktoren
- Internationales/Europäisches Kooperationsprojekt EuRhythdia



Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Wintersport

Die Qual der Wahl: Langlauf oder Abfahrtsski zur Verbesserung der Fitness und Lebensqualität

| Alpin-Ski | Langlauf |
|--|--|
| 6-Tage Ski-Intervention → (Kahn et al., 1993) sig. Reduktion des syst. Blutdrucks und leichte Reduktion der Ruhe-Hf | Cross-Country Skifahrer zeigen höchste VO_{2max}-Werte im Ausdauersport (Rusko et al. 1992), meist aber Studien über Elite-Athleten |
| "12 weeks of Salzburg Skiing for the Elderly Study (SASES)" → Verbesserung der VO_{2max}, Reduktion der Körperfettmasse, Erhöhung der Insulin-Sensitivität, Erhöhung des Muskelfaserquerschnitts und der Kraftparameter (Dela et al. 2011, Müller et al. 2011, Niederseer et al. 2011; Narici et al. 2011; Seynness et al. 2011, Flück et al. 2011) | Moderates Langlauftraining aber nicht erschöpfendes Training verbessert Immunfunktion (Müller et al. 2001) |
| | 10-wöchiges Training erhöht bei Untrainierten die VO_{2max} um 17% (Oja et al. 1991) |
| | Jahrelanges Training zeigte bei den Vasa-Laufteilnehmern (1989-1999) reduzierte Sterblichkeitsraten, Krebshäufigkeiten und Herz-Kreislaufkrankungen (Farahmand et al. 2003) |
| Gemeinsamkeit: Fehlende Studien für ältere Personen mit und ohne Risikofaktoren | |



Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Wintersport

Fokus der Studie

- Verbesserung der Leistungsfähigkeit (Ausdauer, Kraft, Koordination)
- Kardiovaskuläres Risikoprofil
- Adaptation der Muskulatur und Sehnenapparates
- Endothelfunktion
- Mobilität und Sturzrisiko
- Psychologischer Status und Lebensqualität
- Genexpressionsanalyse in Muskelbiopsien



Krafttraining vs. Ausdauertraining

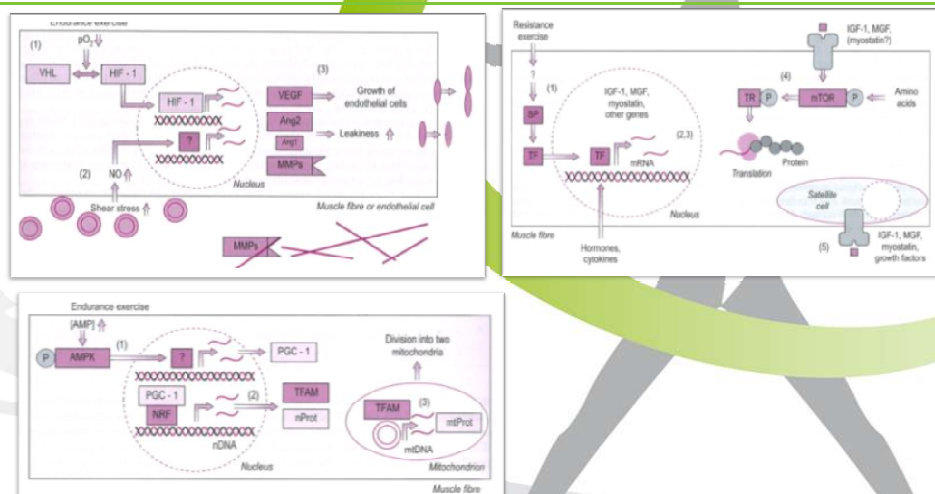
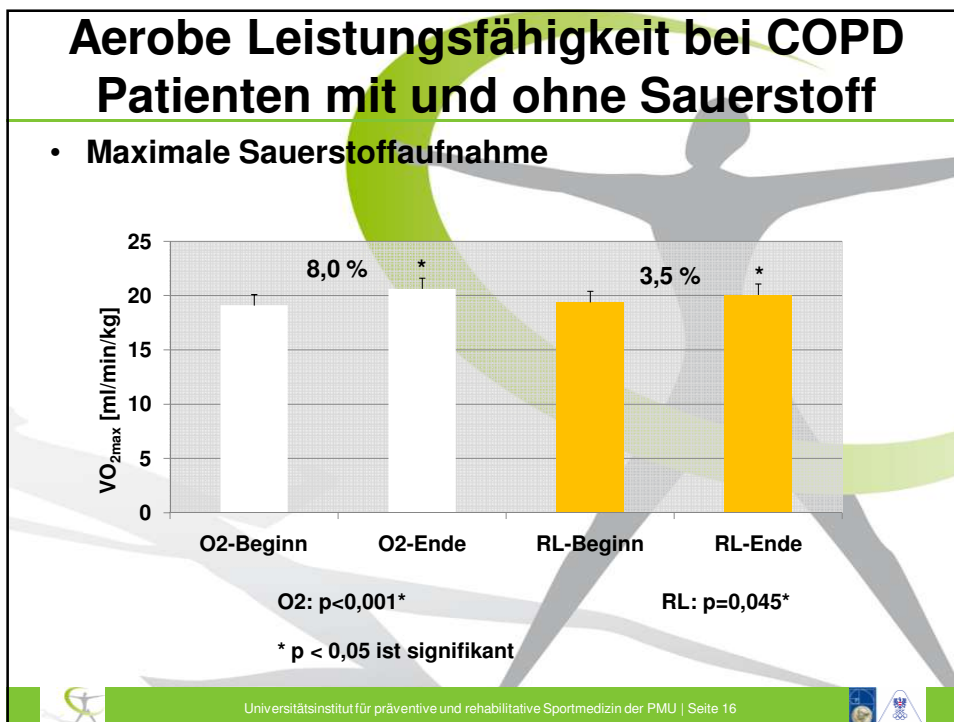
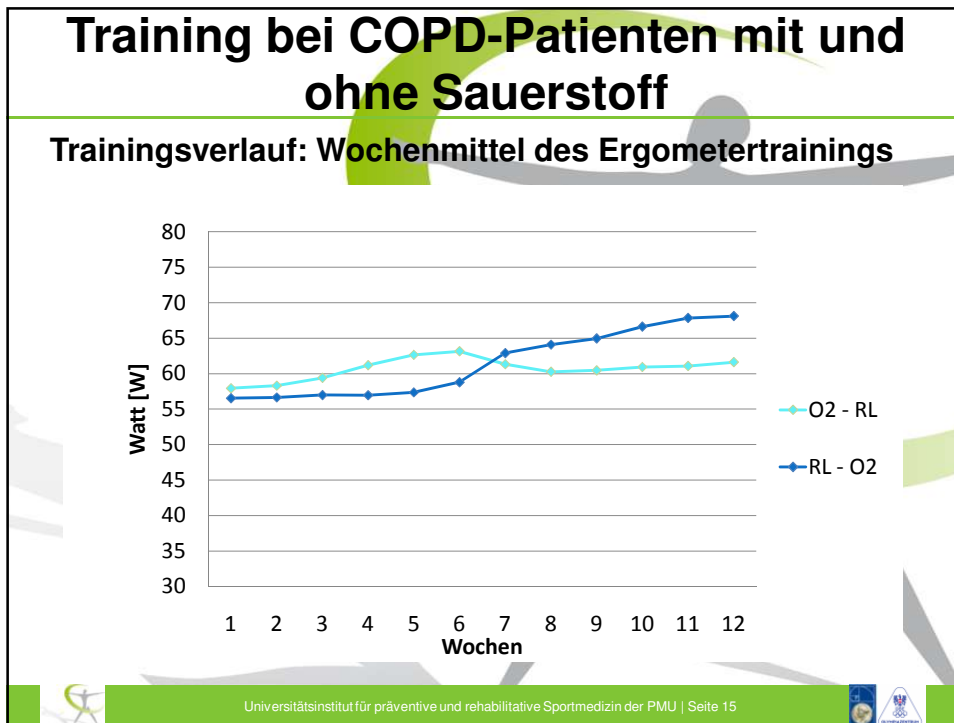


Bild Quelle: Spurway&Wackerhage, 2006, ISBN10: 0 443 10077 2





Molekularbiologie SCOPE-Studie

Exp Lung Res, 2012 Aug;38(6):286-94 doi: 10.3109/01902148.2012.689388 Epub 2012 Jun 11

Analysis of serum micro-RNAs as potential biomarker in chronic obstructive pulmonary disease.

Akbas F, Coskunpinar E, Aynaci E, Oztulu YM, Yildiz P.

Department of Genetics and Bioengineering, Fatih University, Istanbul, Turkey; fahriakbas@fatih.edu.tr

Thorax, 2012 Jan;67(1):26-34 Epub 2011 Oct 13

Downregulation of the serum response factor/miR-1 axis in the quadriceps of patients with COPD.

Lewis A, Riddoch-Contreras J, Natanek SA, Donaldson A, Man WD, Moxham J, Hopkinson NS, Polkey MI, Kemp PR.

Section of Molecular Medicine, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, SAF Building South Kensington Campus, London SW7 2AZ, UK.

Ist ein niedriger pO_2 im Blut/Gewebe eine mögliche Verbindung zwischen:

- Herzinsuffizienz
- Lungenerkrankungen
- Hypoxie im Sport
- Höhenanpassung

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 17

CLOCK: Schwingende Gene

Das „Transcription Translation Oscillation (TTO) Loop Model“

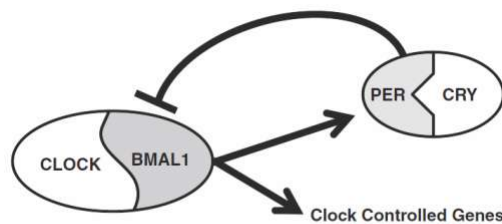
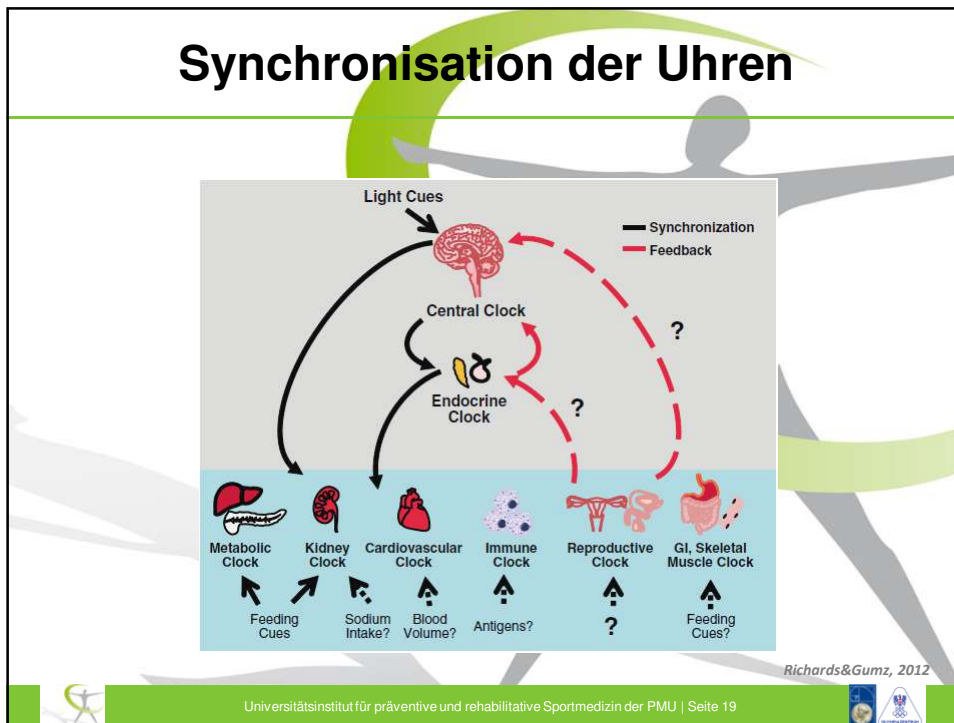


Figure 1. TTO loop model. Clock and Bmal1 heterodimerize and transcriptionally activate *Per* and *Cry* and other clock-controlled genes. *Per* and *Cry* interact to inhibit Clock and Bmal1 action.

Richards&Gumz, 2012

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 18



Bei Störung der Synchronisation...

Kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen circadiane Abhängigkeit
Herzattacken → meist morgens, PAI-1 erhöht → red. t-PA

Uhr der Herzmuskelzellen
Clock-Mutanten → Red. arterielle RR/Hf; Hypertrophie; Ca²⁺-Kanäle und Repolarisation Clock-abhängig

Vaskuläre Uhr
TTO in glatten Muskelzellen, Venen, Arterien, Endothelzellen, Fibroblasten

Blutdruck
Non-Dippers → kardiovaskuläres Risiko

erhöhtes Risiko für kardiov. Erkrankungen bei Schichtarbeit
2,3fach erhöht bei rotierendem vs. fixem Schichtdienst

Metabolische Erkrankungen
SIRT-1 → Hauptregler Gluconeogenesis, Lipolysis, Insulinsekretion; NAD/NAMPT circadiane Rhythmik

Immunsystem (Rhythmik durch Melatonin & Kortisol)
Reduzierte zytolytische Aktivität in NK-Zellen

Was macht körperliche Aktivität mit der inneren Uhr?

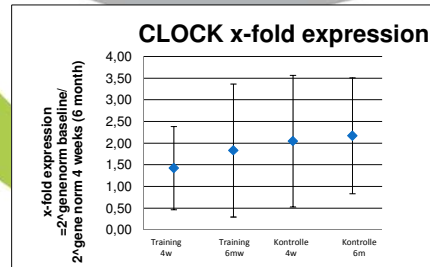
Richards&Gumz, 2012

Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 20

EuRhythdia: Training bei Schichtdienst

Fokus der Studie

- Verbesserung der aeroben Leistungsfähigkeit
- Kardiovaskuläres Risikoprofil
- Adaptation der Muskulatur
- Endothelfunktion
- Psychologischer Status und Lebensqualität
- Änderung der „inneren Uhr“ durch angepasstes Training



Gen-Expression von CLOCK im Vastus lateralis (Sixt et al. 2010; Steidle et al., unpublished)



Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 21



Nutzen für Sportler und Sportmedizin?

- **Mechanistische Erklärungsansätze für die Wirkungsweise von Training bzw. Therapie**
- **Zusätzliche Parameter zur Klärung des Ansprechverhaltens auf Training → Trainierbarkeit**
- **Eröffnung neuer Therapieansätze, Effektivitätsvergleich verschiedener Trainingsansätze**
- **Talentsichtung**



Universitätsinstitut für präventive und rehabilitative Sportmedizin der PMU | Seite 22

