

Predisposizione tipologia fibre (potenza/resistenza)

La ricerca scientifica sui geni **ACE** (enzima di conversione dell'angiotensina) e **ACTN3** (alfa-actinina-3) è tra le più consolidate nella genomica dello sport. Negli ultimi anni (2021-2025), l'attenzione si è spostata dall'identificazione del "talento" alla **personalizzazione del carico di lavoro** e alla **prevenzione degli infortuni**.

Bibliografia Recente (2021-2025)

Ecco alcuni dei contributi più rilevanti e aggiornati pubblicati su riviste peer-reviewed:

1. **Thomas, A. (2025).** *"Genetic Influences on Athletic Performance: A Review of ACTN3, ACE, and the Limits of Prediction"*. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. Una revisione critica che esplora come questi geni influenzino la risposta cardiovascolare e la composizione delle fibre muscolari.
2. **Varillas-Delgado, D., et al. (2024).** *"ACTN3 R577X and ACE I/D Polymorphisms and Sports Performance"*. *Iranian Journal of Public Health*. Una meta-analisi decennale (2014-2024) che conferma l'associazione tra il genotipo ACE II e la resistenza, e tra ACTN3 RR e la potenza.
3. **Kim, S., et al. (2024).** *"Association between Complex ACTN3 and ACE Gene Polymorphisms with Elite Pure Endurance in Korean Athletes"*. *Genes (MDPI)*. Studio che analizza l'effetto combinato dei due geni sulla capacità aerobica d'élite.
4. **Yang, S., et al. (2023).** *"Association between ACE and ACTN3 genes polymorphisms and athletic performance of Chinese youth male football players"*. *PeerJ*. Analisi specifica sui calciatori che evidenzia come il genotipo XX di ACTN3 sia legato a una maggiore resistenza aerobica anche in sport misti.
5. **Ortiz, A. M., et al. (2021).** *"Muscle work and its relationship with ACE and ACTN3 polymorphisms associated with the improvement of explosive strength"*. *Genes*. Studio focalizzato sull'efficienza dell'allenamento della forza esplosiva in base al profilo genetico.

Metabolismo acido lattico

Il gene **MCT1** (*Monocarboxylate Transporter 1*), noto anche come **SLC16A1**, codifica per una proteina fondamentale nel metabolismo energetico: il trasportatore del monocarbossilato 1. Questa proteina agisce come una "pompa" che permette il passaggio del **lattato** attraverso le membrane cellulari, facilitando il cosiddetto **"Lactate Shuttle"**.

Negli ultimi anni (2023-2025), la ricerca si è focalizzata su come le varianti di questo gene influenzino non solo la prestazione d'élite, ma anche la capacità di recupero e la risposta individuale a integratori come la caffeina.

Biblio Scientifica Recente (2023-2025)

1. **Miyake, H., et al. (Dicembre 2024).** *"Association Among MCT1 rs1049434 Polymorphism, Athlete Status, and Aerobic Capacity in Japanese Long-Distance Runners"*. *Genes*. Questo studio evidenzia come il genotipo AA sia associato a una maggiore capacità aerobica nei corridori d'élite giapponesi.

○ [Link all'articolo \(MDPI\)](#)

2. **Varillas-Delgado, D., et al. (Dicembre 2024).** *"Effect of MCT1 A1470T Polymorphism on Lactate and Potassium Concentrations After Caffeine Ingestion During Acute Resistance Exercise"*. *Nutrients*. Analizza come il genotipo MCT1 influenzi l'accumulo di lattato durante l'esercizio di forza, specialmente sotto l'effetto della caffeina.
 - [Link all'articolo \(PubMed\)](#)
3. **Maculewicz, E., et al. (Settembre 2025).** *"Interactions Between Monocarboxylate Transporter MCT1 Gene Variants and the Kinetics of Blood Lactate Production and Removal"*. *Genes*. Uno studio pionieristico che analizza 9 diversi polimorfismi di MCT1 per mappare la velocità di rimozione del lattato dopo sforzi massimali (test di Wingate).
 - [Link all'articolo \(MDPI\)](#)
4. **Carneiro, M., et al. (Gennaio 2025).** *"The association of SLC16A1 (MCT1) gene polymorphism with body composition changes during weight loss interventions"*. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. Esplora come il gene influenzi la perdita di grasso e il mantenimento della massa magra in risposta all'allenamento.
 - [Link all'articolo \(CDN Science\)](#)

Risposta infiammatoria all'esercizio

La ricerca sulla risposta infiammatoria indotta dall'esercizio si è evoluta verso lo studio di **profili poligenici**, analizzando come la combinazione di varianti pro-infiammatorie e anti-infiammatorie determini il rischio di infortuni, il danno muscolare (EIMD) e i tempi di recupero.

1. TNF- α (Focus su rs1800629: -308 G>A)

Il fattore di necrosi tumorale alfa è una citochina pro-infiammatoria chiave. Nel contesto sportivo, la variante più studiata è la **rs1800629**.

- **Stato dell'arte:** I portatori dell'allele **A** (genotipi AG/AA) tendono a produrre livelli più elevati di TNF- α . Studi recenti (2025) indicano che questi soggetti mostrano una capacità aerobica (VO₂max) inferiore e tempi più lunghi per raggiungere il picco di potenza nei test anaerobici. Sono inoltre più suscettibili a un'inflammation sistemica marcata post-esercizio.
- **Articolo (2025):** [Cytokine Gene Variants Are Associated with the Inflammatory and Performance Traits](#) (Pre-print MedRxiv).

2. IL1B (rs1143634: +3953 C>T)

L'interleuchina 1-beta è un potente mediatore della risposta infiammatoria acuta nel muscolo scheletrico dopo lo sforzo.

- **Stato dell'arte:** La variante **rs1143634** (spesso citata come +3953 o +3954) influenza la quantità di citochina rilasciata. L'allele **T** è associato a una risposta infiammatoria circa 2 volte superiore nel tessuto muscolare dopo esercizio di resistenza (resistance training). Questo può tradursi in un maggior indolenzimento muscolare (DOMS) e una degradazione proteica accelerata.

- **Articolo (2004):** [Interleukin-1 polymorphisms are associated with the inflammatory response in human muscle](#) (Aggiornato/Rivisitato in studi recenti su sarcopenia e sport).

3. IL1RN (rs419598: Antagonista del Recettore IL-1)

A differenza dei precedenti, questo gene codifica per una proteina **anti-infiammatoria** che blocca l'azione di IL-1.

- **Stato dell'arte:** La variante **rs1143634** (parte dell'aplotipo CTA) è cruciale per la risoluzione dell'infiammazione. Il genotipo **CC** è considerato "protettivo": gli atleti con questo profilo mostrano livelli basali di marker infiammatori più bassi e una risoluzione più rapida dell'infiammazione post-gara, riducendo il rischio di sindromi da sovrallenamento.
- **Articolo (2023):** [Interleukin-1 receptor antagonist gene \(IL1RN\) variants modulate cytokine release.](#)

4. IL6 (rs1800795: -174 G>C)

L'interleuchina 6 agisce sia come citochina infiammatoria che come "miochina" prodotta dal muscolo durante la contrazione.

- **Stato dell'arte:** L'allele **G** è legato a una maggiore espressione di IL-6. Mentre livelli moderati di IL-6 sono necessari per l'ipertrofia e il metabolismo del glicogeno, l'omozigosi **CC** è stata correlata a un rischio significativamente più alto di danno muscolare indotto dall'esercizio (EIMD) e livelli di creatina chinasi (CK) molto elevati dopo sforzi eccentrici (es. corsa in discesa o frenate nel calcio).
- **Articolo (2024):** [Genetic Influences on Inflammation, Oxidative Stress, and Recovery in Sports.](#)

Rischi danni muscolari

La ricerca sul rischio di danni muscolari indotti dall'esercizio (**EIMD - Exercise-Induced Muscle Damage**) e sulla predisposizione genetica agli infortuni si è concentrata negli ultimi anni (2023-2025) sull'interazione tra geni strutturali, pro-infiammatori e antiossidanti.

1. Geni Strutturali e di Performance (ACE, ACTN3)

- **ACTN3 (rs1815739 - R577X):** È il polimorfismo più studiato nel calcio e negli sport di potenza. La variante **XX** (deficit di α -actinina-3) è fortemente associata a una maggiore fragilità della linea Z del sarcomero. Studi del **2024** confermano che gli atleti con genotipo **XX** mostrano livelli di creatina chinasi (CK) post-gara significativamente più alti e una maggiore incidenza di infortuni muscolari non da contatto.
 - *Riferimento (2024):* [ACTN3 XX Genotype Negatively Affects Running Performance and Increases Muscle Injury Incidence in LaLiga Football Players](#)
- **ACE_142 (rs4341 / rs4343):** Spesso indicato nei test come ACE_142, questo polimorfismo è in perfetto equilibrio di linkage con la nota variante Inserzione/Delezione (I/D). L'allele **D** (associato al genotipo GG per rs4341/rs4343) è legato a una maggiore forza muscolare ma anche a una risposta infiammatoria più marcata. Tuttavia, evidenze recenti (2025)

suggeriscono che l'allele D possa offrire un vantaggio protettivo contro gli stiramenti muscolari nei calciatori d'élite grazie a una migliore efficienza meccanica.

- (2025): [ACTN3 R577X and ACE I/D Polymorphisms and Sports Performance: A Systematic Review](#)

2. Cluster delle Citochine Infiammatorie (IL1B, IL1RN, IL6, TNFA)

Questi geni modulano la durata e l'intensità dell'infiammazione post-sforzo, fondamentale per la riparazione tissutale ma dannosa se eccessiva.

- **IL1B (rs1143634) e IL1RN (rs419598):** L'interleuchina-1 beta è un potente mediatore pro-infiammatorio. L'allele **T** di IL1B è associato a una risposta infiammatoria muscolare più severa. Parallelamente, il gene IL1RN (l'antagonista) bilancia questa azione; il genotipo **CC** di rs419598 è considerato un profilo a "alta infiammazione" (bassi livelli di antagonista), aumentando i tempi di recupero.
 - Riferimento (2004): [Interleukin-1 polymorphisms are associated with the inflammatory response in human muscle to acute resistance exercise](#)
- **IL6 (rs1800795 -174 G>C):** L'allele **C** è associato a una minore produzione di IL-6 (mioquina necessaria per la rigenerazione). Gli omozigoti **CC** mostrano picchi di CK più elevati e un danno muscolare più persistente rispetto ai portatori dell'allele G.
- **TNFA (rs1800629 -308 G>A):** La variante **A** aumenta l'espressione del TNF- α , accelerando la degradazione proteica post-esercizio. Gli atleti portatori dell'allele A necessitano generalmente di protocolli di recupero più lunghi (48-72h) per evitare l'overtraining.
 - Riferimento (2025): [Genomic information in the decision-making process for the training load](#)

3. Protezione dallo Stress Ossidativo (SOD2)

- **SOD2 (rs4880 - Val16Ala):** Questo gene codifica per la superossido dismutasi mitocondriale. L'allele **T (Val)** riduce l'efficienza dell'enzima nel neutralizzare i radicali liberi prodotti durante l'attività intensa. Gli atleti con genotipo **TT** sono più suscettibili al danno ossidativo delle membrane muscolari e mostrano una correlazione significativa con alti livelli di CK post-gara.
 - Riferimento (2025): [Athletic characteristics and musculoskeletal conditions \(Review\)](#)
 - Riferimento (2023): [Association of SOD2 Polymorphism \(Rs4880\) and Competitive Performance in Track and Field Athletes](#)

Rischio traumi legamenti e tendini

La ricerca scientifica sui geni del collagene (**COL**) è fondamentale per comprendere la resistenza strutturale di tendini e legamenti. Negli ultimi anni (2023-2025), gli studi si sono concentrati sull'interazione tra questi polimorfismi e i fattori biomeccanici per prevedere il rischio di rotture del legamento crociato anteriore (ACL) e tendinopatie achillee.

1. COL1A1 (rs1800012)

Il gene COL1A1 codifica per la catena pro-alfa1 del collagene di tipo I, la proteina strutturale più abbondante nei tendini.

Bibliografia:

- *Yilmaz et al. (Novembre 2025):* ["Effects of Exercise Addiction and the COL1A1 Gene rs1800012 Polymorphism on Injury Susceptibility in Elite Female Volleyball Players"](#).
- *Krawczak-Wójcik et al. (Settembre 2025):* ["The evaluation of variants within eight collagen genes COL1A1... in elite handball players"](#).

2. COL5A1 (rs12722)

Il collagene di tipo V regola l'assemblaggio e il diametro delle fibrille di collagene di tipo I.

Bibliografia:

- *Manchon-Davo et al. (2025):* ["Association Between the COL5A1 rs12722 Genotype and the Prevalence of ACL Rupture in Professional Football Players"](#).

3. COL12A1 (rs970547)

Il collagene di tipo XII si trova sulla superficie delle fibrille e funge da "ponte" tra il collagene e la matrice circostante, influenzando la lassità articolare.

Bibliografia:

- *Miyake et al. (Gennaio 2025):* ["The Association of Genetic Variants Within the Type XII Collagen Gene With Knee Laxity and Ligament Length Changes"](#).
- *Lee et al. (Novembre 2024):* ["Investigation of COL12A1 rs970547 associated with ACLR in the Korean population"](#).

Ecco una **bibliografia aggiornata (fino a dicembre 2025)** su Meta-analisi per **COL12A1_rs970547**, **COL1A1_rs1800012**, **COL5A1_rs12722**

COL12A1 (rs970547) – soprattutto ACL (rottura LCA) e soft-tissue injury

Meta-analisi / revisioni recenti (evidence “top”)

- **Meta-analisi (atleti, ACL) 2023 :** associazione possibile per **rs970547** (segnale su allele A in analisi allele-based), con risultati però complessivamente eterogenei.

Bulbul A, Ari E, Apaydin N, Ipekoglu G. The Impact of Genetic Polymorphisms on Anterior Cruciate Ligament Injuries in Athletes: A Meta-Analytical Approach. *Biology (Basel)*. 2023 Dec 15;12(12):1526. doi: 10.3390/biology12121526. PMID: 38132352; PMCID: PMC10740817.

- **Meta-analisi (ACLR) 2021:** conclude **nessuna associazione significativa** tra rs970547 e suscettibilità ad ACL rupture in analisi complessiva/stratificata (sesso/etnia).

Lv ZT, Wang W, Zhao DM, Huang JM. COL12A1 rs970547 Polymorphism Does Not Alter Susceptibility to Anterior Cruciate Ligament Rupture: A Meta-Analysis. *Front Genet*. 2021 Aug 10;12:665861. doi: 10.3389/fgene.2021.665861. PMID: 34447406; PMCID: PMC8383292.

- **Review sistematica su genetica ACL (panoramica) 2024:** utile per inquadrare rs970547 tra i candidati e i limiti metodologici (campioni piccoli, eterogeneità sport/sexo/etnia).

Candela, V.; Longo, U.G.; Berton, A.; Salvatore, G.; Forriol, F.; de Sire, A.; Denaro, V. Genome-Wide Association Screens for Anterior Cruciate Ligament Tears. *J. Clin. Med.* 2024, *13*, 2330. <https://doi.org/10.3390/jcm13082330>

- **Studio 2025 (approccio “antropometria + genetica”):** valuta effetto additivo di rs970547 (C>T) su suscettibilità ACL-R in coorti AUS/SA, con ipotesi a priori su rischio in TT femmine.

Firfirey, F./Laguet, M.J.N./Collins, M. et al. (2025). Evaluating the role of anthropometric and genetic risk factors in ACL injury susceptibility across an Australian and South African cohort, *Human Biology and Public Health* 2.

COL1A1 (rs1800012, “Sp1 binding site”) – ACL e altri traumi legamento/tendine

Meta-analisi / revisioni

- **Meta-analisi (2017):** rs1800012 associato a **ridotto rischio** di traumi tendine/legamento sport-relati; il TT emerge spesso come **potenzialmente protettivo**, in particolare per ACL (interpretazione dipendente da modello genetico e popolazioni incluse).

Wang C, Li H, Chen K, Wu B, Liu H. Association of polymorphisms rs1800012 in COL1A1 with sports-related tendon and ligament injuries: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Apr 18;8(16):27627-27634. doi: 10.18632/oncotarget.15271. PMID: 28206959; PMCID: PMC5432363.

- **Review/overview 2024 su SNP COL1A1 e infortuni:** aggiorna e amplia (ACL, achilleo, tennis elbow, ecc.) e discute eterogeneità e bias di pubblicazione. [aging-us.com+1](https://aging-us.com)
- **Review 2024 (tendon/ligament injuries, sintesi):** riporta che meta-analisi combinate su rs1800012 possono risultare **non significative** a seconda dei set di studi/modelli (ottimo per “balanced view”). thieme-connect.com

COL5A1 (rs12722, 3'UTR) – tendinopatie (Achille) e ACL (risultati più contrastanti)

Meta-analisi / revisioni recenti

- **Meta-analisi su soft tissue injuries (tendine+legamento):** rs12722 associato a suscettibilità (segnale più evidente in alcune popolazioni/modelli; spesso T/TT come rischio, ma non universalmente). [PubMed+1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- **Meta-analisi 2022:** supporta associazione tra rs12722 e **maggiore suscettibilità** a infortuni legamento/tendine, soprattutto in **caucasici** (attenzione a eterogeneità). [Springer Nature](https://www.springer.com/nature)
- **Meta-analisi ACL-focused (atleti, 2023):** per **ACL** non trova associazioni robuste per rs12722 (mentre trova segnale per COL12A1 rs970547 e COL1A1 rs1107946).

Bulbul A, Ari E, Apaydin N, Ipekoglu G. The Impact of Genetic Polymorphisms on Anterior Cruciate Ligament Injuries in Athletes: A Meta-Analytical Approach. *Biology (Basel)*. 2023 Dec 15;12(12):1526. doi: 10.3390/biology12121526. PMID: 38132352; PMCID: PMC10740817.

- **Review/meta 2024 (lower-limb injuries):** conclude che i **portatori dell'allele T (CT/TT)** risultano più suscettibili in aggregazioni, con stime modeste e dipendenti dal modello. [jrmpms.eu+1](https://doi.org/10.3390/jrmpms16060649)

Studi recenti (2025)

- **Genes (2025, calciatori professionisti):** nessuna associazione con prevalenza complessiva ACL, ma possibile relazione con **caratteristiche/meccanismo e recidive** (es. più rotture multiple in TT nel campione).

Manchón-Davó, M.; Del Coso, J.; Vera-Garcia, F.J.; González-Rodenas, J.; Miralles-Iborra, A.; Rodas, G.; López-Del Campo, R.; Moreno-Pérez, V. Association Between the COL5A1 rs12722 Genotype and the Prevalence of Anterior Cruciate Ligament Rupture in Professional Football Players. *Genes* **2025**, *16*, 649. <https://doi.org/10.3390/genes16060649>

- **Rugby élite (2025):** associazioni tra rs12722 e storia di soft-tissue injury (in un modello con altri geni, es. MMP3). [ScienceDirect+1](https://doi.org/10.3390/cells13221828)

- **Review su soft-tissue injuries**

Revisione ampia sul razionale/applicabilità dei polimorfismi per infortuni non-contact.

Borzemska, B.; Ciężczyk, P.; Żekanowski, C. The Genetic Basis of Non-Contact Soft Tissue Injuries-Are There Practical Applications of Genetic Knowledge? *Cells* **2024**, *13*, 1828. <https://doi.org/10.3390/cells13221828>

Metabolismo dell'ossido nitrico

Ricerca bibliografica su metabolismo dell'ossido nitrico (NO) in ambito sportivo, con focus sui polimorfismi **NOS3/eNOS rs1799983 (Glu298Asp)** e **rs2070744 (-786T>C)**.

Durante l'esercizio, l'aumento di flusso e "shear stress" sull'endotelio stimola **eNOS (NOS3)** a produrre NO: questo contribuisce a **vasodilatazione, perfusione muscolare, delivery di O₂**, regolazione della pressione e (indirettamente) tolleranza allo sforzo e recupero. Varianti in **NOS3** possono quindi modulare **quanto NO endoteliale è disponibile** e la risposta vascolare allo sforzo.

Evidenze sportive 2021–oggi (studi e review più utili su rs1799983/rs2070744)

Studi su atleti / performance

- **Elite endurance (TGS con NOS3 rs2070744 & rs1799983)**
Studio case-control su endurance élite vs controlli, genotipizzati anche per **NOS3 rs2070744 e rs1799983** in un approccio "Total Genotype Score (TGS)".

Varillas-Delgado, D.; Tellería Orriols, J.J.; Del Coso, J. Genetic Profile in Genes Associated with Cardiorespiratory Fitness in Elite Spanish Male Endurance Athletes. *Genes* **2021**, *12*, 1230. <https://doi.org/10.3390/genes12081230>

- **Endurance élite vs non-atleti: differenze su rs2070744**

In un'analisi con endurance élite e altri gruppi, vengono riportate differenze tra endurance e controlli per **NOS3 c.-786T>C (rs2070744)** (oltre ad altri polimorfismi del pathway vasodilatatorio).

Varillas-Delgado D, Morencos E, Gutiérrez-Hellín J, Aguilar-Navarro M, Muñoz A, Mendoza Láiz N, et al. (2022) Genetic profiles to identify talents in elite endurance athletes and professional football players. PLoS ONE 17(9): e0274880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274880>

- **Calcio élite: rs1799983 e fenotipi di forza/potenza**

In calciatori élite, **NOS3 rs1799983** è tra le varianti analizzate; nel lavoro emerge un'associazione del **genotipo Glu/Glu** con misure superiori di forza/potenza degli arti inferiori (in combinazione con altre varianti e con effetti dipendenti dal ruolo).

Petr M, Thiel D, Kateřina K, Brož P, Malý T, Zahálka F, Vostatková P, Wilk M, Chycki J, Stastny P. Speed and power-related gene polymorphisms associated with playing position in elite soccer players. *Biol Sport*. 2022 Mar;39(2):355-366. doi: 10.5114/biolSport.2022.105333. Epub 2021 Apr 21. PMID: 35309536; PMCID: PMC8919892.

Meta-analisi e systematic review

Endurance athlete status (meta-analisi su NOS3 tra i geni considerati)

Meta-analisi che include **NOS3** tra i polimorfismi valutati per lo status endurance.

İpekoğlu, G., Apaydin, N., Çetin, T. et al. Examining the relationship between genetic polymorphisms (BDKRB2, GNB3, HIF1A, MCT1, NOS3) and endurance athlete status. *Eur J Appl Physiol* **124**, 1943–1958 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00421-024-05498-z>

- **Power athlete status (meta-analisi: rs2070744 più frequente nei power athletes)**

Meta-analisi (open access) che riporta **associazione per NOS3 rs2070744**: allele **T** e genotipo **T/T** più prevalenti nei power athletes rispetto ai controlli.

İpekoğlu, G., Çetin, T., Sirtbaş, T. et al. Candidate gene polymorphisms and power athlete status: a meta-analytical approach. *J Physiol Biochem* **81**, 229–247 (2025). <https://doi.org/10.1007/s13105-025-01071-0>

- **Sport talent/performance vs non-atleti (systematic review + meta-analisi; include NOS3 rs1799983)**

Revisione ampia che censisce geni/polimorfismi legati a talent/performance e menziona esplicitamente **NOS3 rs1799983** tra le varianti considerate nella letteratura.

- **Aggiornamento “Sports genomics” (review 2023, include NOS3 tra i geni rilevanti)**

Review di aggiornamento sullo stato dell'arte in sports genomics (include NOS3 tra i geni discussi).

Semenova, E.A.; Hall, E.C.R.; Ahmetov, I.I. Genes and Athletic Performance: The 2023 Update. *Genes* 2023, 14, 1235.

“Ambito sportivo” lato infortunio/danno muscolare (NO come plausibile modulatore vascolare/infiammatorio)

- **Traumatic muscle injuries & muscle pain (atleti high-performance; rs1799983 non associato)**

Studio su atleti brasiliani high-performance: tra gli SNP analizzati c'è **NOS3 rs1799983**, ma **non risulta associato** né a traumatic muscle injuries né a muscle pain post-esercizio (dopo aggiustamenti).

Marques, I.S.; Tavares, V.; Vieira Neto, B.; Lopes, L.R.; Goes, R.A.; Guimarães, J.A.M.; Perini, J.A.; Medeiros, R. Genetic Variations in Susceptibility to Traumatic Muscle Injuries and Muscle

Pain among Brazilian High-Performance Athletes. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 3300.
<https://doi.org/10.3390/ijms25063300>