



# VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR NA ATROFIA MUSCULAR E NO TREINAMENTO RESISTIDO

## *Intracellular pathways signaling in muscle atrophy and resistance training*

Juliano Machado<sup>[a]</sup>, Kleverton Krinski<sup>[b]</sup>, Hassan Mohamed Elsangedy<sup>[c]</sup>,  
Fabricio Cieslak<sup>[d]</sup>, Greicely Lopes<sup>[e]</sup>, Anna Raquel Silveira Gomes<sup>[f]</sup>

<sup>[a]</sup>Educador Físico graduado pela Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Mestrando em Fisiologia do Exercício da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: jumachado17@yahoo.com.br

<sup>[b]</sup>Educador Físico graduado pela Universidade Paranaense (UNIPAR), Mestrando em Atividade Física e Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: klevertonkrinski@hotmail.com

<sup>[c]</sup>Educador Físico graduado pela Universidade Paranaense (UNIPAR), Mestrando em Atividade Física Saúde pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: hassanme20@hotmail.com

<sup>[d]</sup>Educador Físico graduado pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Mestrando em Atividade Física e Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: facieslak@gmail.com

<sup>[e]</sup>Educadora Física graduada pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), Mestrando em Fisiologia do Exercício pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: greicelylopes@hotmail.com

<sup>[f]</sup>Fisioterapeuta graduada pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Doutorado em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), Professora do curso de Fisioterapia e do Programa de Mestrado e Doutorado em Educação Física da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: annaraquelsg@gmail.com

### Resumo

**INTRODUÇÃO:** A atrofia muscular é caracterizada como um decréscimo da área de secção transversa da fibra muscular e conteúdo de proteína muscular, reduzida produção de força, aumentada resistência à insulina tão bem como, na maioria das vezes, transição do tipo de fibras lentas para rápidas. Os decréscimos na taxa de síntese proteica e aumento na taxa de degradação são responsáveis pela perda de massa muscular induzida pelo desuso, no entanto, esses mecanismos estão começando a ser elucidados por causa da evolução das técnicas de biologia molecular, as quais permitiram um melhor entendimento das vias de sinalização e as proteínas-chave envolvidas no processo de atrofia muscular induzida pelo desuso. **OBJETIVO:** o presente estudo realizou uma revisão de literatura referente à atrofia muscular induzida pelo desuso e suas vias de sinalização. **METODOLOGIA:** realizou-se uma busca de estudos indexados às bases de dados *Lilacs, Pubmed/ Medline e Scielo*, entre o período de 01/01/1997 a 30/06/2008, utilizando as combinações das seguintes palavras-chave: atrophy AND skeletal muscle AND disuse AND lysosomal; atrophy AND skeletal muscle AND disuse AND calpain; atrophy AND skeletal muscle AND disuse AND caspase; atrophy AND skeletal muscle AND disuse AND ubiquitin-proteasome. **RESULTADOS E CONCLUSÃO:** a partir dessa busca, selecionaram-se cinco artigos e, após sua leitura, buscou-se 35 artigos referenciados por estes, que além das palavras-chave anteriormente descritas incluíam o exercício resistido como terapêutica para a atrofia muscular induzida pelo desuso. Verificou-se de acordo com os estudos apresentados na revisão atual, que o treinamento contra a resistência pode atuar como uma importante modalidade terapêutica para atenuar ou reverter a atrofia muscular induzida pelo desuso.

**Palavras-chave:** Atrofia muscular. Síntese proteica. Proteólise. Exercício.

## **Abstract**

**INTRODUCTION:** *The muscular atrophy is characterized as a decrease in cross-sectional area of muscle fiber and protein content of muscle, reduced production of strength, increased resistance to insulin as well as, commonly, transition from slow to fast fibers. The decreases in the rate of protein synthesis and increase in the rate of degradation are responsible for loss of muscular mass induced by disuse, however, these mechanisms are beginning to be elucidated due to of developments in the molecular biology techniques which enabled a better understanding of signaling pathways and the key proteins involved in muscle atrophy induced by disuse.* **OBJECTIVE:** *this study was to make a review of literature concerning the muscular atrophy induced by disuse and their pathways of signaling.* **METHODOLOGY:** *the search was carried in the Lilacs, Pubmed/Medline and Scielo, limited 01/01/1997 to 30/06/2008, with the terms atrophy AND skeletal muscle AND disuse AND lysosomal; atrophy AND skeletal muscle AND disuse AND calpain; atrophy AND skeletal muscle AND disuse AND caspase; atrophy AND skeletal muscle AND disuse AND ubiquitin-proteasome.* **RESULTS AND CONCLUSION:** *It was found 5 articles and after reading it was searched 35 papers referred from them that presented resistance exercise as therapeutic to skeletal muscle atrophy induced by disuse beyond the key-words described above. It was verified according to studies presented in the current review that the resistance training can serve as an important therapeutic tool to attenuate or reverse muscle atrophy induced by disuse.*

**Keywords:** *Muscle atrophy. Protein synthesis. Proteolysis. Exercise.*

## **SIGLAS E ABREVIACÕES**

4E-BP1 – proteína de ligação 1 do fator de iniciação eucariótico 4;  
 Akt – proteína quinase B, também conhecida como Akt;  
 Bak – antagonista/matador homólogo do Bcl-2;  
 Bax – proteína X associada ao Bcl-2;  
 Bcl-2 – linfoma 2 da célula B;  
 eIF – fator de iniciação eucariótico;  
 FoxO – fatores de transcrição “Forkhead” da família da FoxO;  
 GSK-3 $\beta$  - proteína quinase da glicogênio-3 $\beta$ ;  
 IGF-1 – fator de crescimento semelhante à insulina 1;  
 IKB – inibidor do NF-kB;  
 IKK $\beta$  – proteína quinase do IKB;  
 IGF-1Ea – fator de crescimento semelhante à insulina sistêmica;  
 IGF-BP – proteína de ligação do IGF;  
 MAFbx – muscle atrophy F-box;  
 MGF – fator de crescimento mecânico;  
 MIKK – IKK específico do músculo;  
 MuRF1 – muscle RING-finger protein-1 ou atrogina;  
 mTOR – alvo da rapamicina de mamíferos;  
 MyoD – membro da família dos fatores de diferenciação miogênicos;  
 NF-kB – família do fator de transcrição nuclear kappa-B;  
 PI3K – fosfatidilinositol 3 quinase;  
 p70S6k – proteína quinase S6 ribossômica;  
 p21-Waf1 – inibidor das quinases dependentes das ciclinas;  
 TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral alfa.

## INTRODUÇÃO

Condições como redução nos padrões habituais de atividade física, repouso no leito, permanência em cadeira de rodas, imobilização, câncer, sepsis, doenças autoimunes, desnervação, exposição à microgravidade podem levar à perda de massa e capacidade músculo-esquelética (1). A proteólise músculo esquelética induzida por estas condições é um fenômeno conhecido como atrofia muscular, e as consequências funcionais e morfológicas comuns em todas estas formas de atrofia são: diminuída área de secção transversa da fibra muscular e do conteúdo proteico, reduzida produção de força e potência, aumentada fatigabilidade e aumentada resistência à insulina (2-6).

O desuso da musculatura esquelética por causa da diminuição da sobrecarga imposta leva a um decréscimo na taxa de síntese proteica e um aumento na taxa de degradação proteica (1, 7, 8), no entanto, muitas moléculas ativadoras que estão envolvidas na atrofia muscular são pouco conhecidas. Muitos avanços têm ocorrido recentemente para elucidar os mecanismos envolvidos na degradação proteica intracelular, possibilitando um maior entendimento dos ativadores ligantes, e dos mecanotransdutores de sinais das vias de sinalização que levam à proteólise muscular (1, 9, 10).

Diante disso, o objetivo desta revisão é relatar os achados mais recentes dos artigos publicados nos últimos dez anos, bem como alguns estudos clássicos que permitiram construir o conhecimento atual, sobre as moléculas de sinalização intracelular envolvidas na atrofia muscular induzida pelo desuso e na caquexia, assim como os efeitos da terapêutica relacionada ao treinamento contra resistência sobre estas vias de sinalização.

## METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado mediante uma pesquisa de estudos indexados às bases de dados *Lilacs*, *Medline*, *Pubmed* e *SciELO* entre 01/01/1997 a 30/06/2008. Para seleção dos artigos utilizaram-se parâmetros relacionados às vias de sinalização para atrofia muscular induzida pelo desuso, perfazendo as seguintes combinações de palavras: atrofia e vias lisossomais “atrophy and skeletal muscle and disuse and lysosomal”, atrofia e vias calpaínas “atrophy and skeletal muscle and disuse and calpain”, atrofia e vias das caspases “atrophy and skeletal muscle and disuse and caspase” e atrofia e ubiquitina-proteassoma “atrophy and skeletal muscle and disuse and ubiquitin-proteasome”. Como critérios de inclusão foram utilizados artigos que continham em seu título alguma das palavras-chave das combinações descritas e que não se repetiam em outra base de dados. Desta forma, foram encontrados 35 artigos no *Pubmed* e selecionados apenas quatro artigos, já no *Medline* foram encontrados 43 artigos e selecionado apenas um. Não foram encontrados artigos nas bases de dados *Lilacs* e *SciELO* com esses critérios.

Diante disto, os 5 artigos encontrados nas bases anteriormente descritas apresentavam citações literárias que estavam de acordo com os critérios da revisão atual e que também apresentavam o exercício contra resistência como forma terapêutica para o tratamento da atrofia muscular induzida pelo desuso. Assim, outros 35 artigos, retirados de referências dos 5 artigos encontrados nas bases, foram pesquisados, lidos e incluídos nesta revisão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Vias de sinalização envolvidas na atrofia muscular induzida pelo desuso

Existem quatro vias proteolíticas conhecidas que levam à atrofia muscular: a via de sinalização das catepsinas ou lisossomais, via de sinalização das calpaínas dependentes de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), via de sinalização das caspases e da ubiquitina proteassoma ATP-dependente (1, 9, 10). De maneira geral, parece

que as proteínas clivadas são degradadas no proteossoma, no entanto, o entendimento sobre as moléculas ativadoras envolvidas no decréscimo da síntese proteica, como o IGF-1, FoxO, os sinais de mecanotransdução da titina e os fatores de transcrição NF- $\kappa$ B estão começando a ser conhecidas.

### **Via de sinalização lisossomal**

Os lisossomos são organelas encapsuladas que contêm grande número de proteases conhecidas como catepsinas B, D, H e L, tão bem como outras hidrolases ácidas. Tem-se verificado que nove dias de suspensão da pata traseira de ratos resulta em atrofia muscular e acentuada proteólise no sóleo (11). Além do mais, as medidas *in vitro* mostraram que a atividade das catepsinas B, B+L e calpaína-m aumentaram em 111%, 92% e 180% respectivamente, juntamente com uma aumentada concentração do RNAm destas proteinases (11). No entanto, as vias proteolíticas, tanto dependentes de cálcio como a lisossomal, apresentam uma pequena influência sobre a proteólise total, ou seja, 9% nos músculos controle e 18% nos atrofiados (11). Essas observações são consistentes com a atual visão de que as catepsinas não degradam proteínas citosólicas, como às proteínas miofibrilares, ao invés disso, seu maior papel está na degradação de proteínas de membrana tais como receptores, canais de íons, transportadores (1).

Recentemente (12), demonstrou-se o que a proteólise dependente da autofagia/lisossomal apresenta mecanismos mais complexos após examinarem músculos de ratos que estão se atrofiando pela desnervação. Neste contexto, observou-se diminuída atividade da via de sinalização do IGF1/PI3K/Akt e aumentada autofagia por meio do fator de transcrição FoxO3, mostrando uma regulação coordenada entre os sistemas proteossomal e lisossomal (12). Essas evidências nos mostram o quanto os mecanismos indutores de atrofia operam harmonicamente um com o outro, contudo, pouco se sabe sobre como todos esses mecanismos operam.

### **Via de sinalização das calpaínas dependentes de $\text{Ca}^{2+}$**

As calpaínas são proteases cisteínas dependentes de  $\text{Ca}^{2+}$  que constituem uma grande e diversa família. As fibras músculo-esqueléticas contêm as calpaínas-1 e -2, e uma calpaína específica do músculo conhecida como calpaína -3 ou p94 (13). Pouco se sabe sobre os precisos papéis das calpaínas na regulação normal da musculatura esquelética, embora provavelmente elas estejam envolvidas na organização do citoesqueleto, ciclo celular e apoptose (13).

O aumento nas concentrações de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelulares pode ativar as calpaínas concentradas no disco-Z (9). Além do mais, as calpaínas degradam proteínas como a fodrina, um substrato bem caracterizado das calpaínas, a nebulina, uma importante proteína da arquitetura do sarcômero (14), a titina, proteína-C, vinculina, entre outras, nos quais são substratos conhecidos das calpaínas (1). Assim, a clivagem da titina, proteína que mantém o alinhamento do sarcômero, permite a liberação das miofibrilas para serem ubiquitinadas e, subsequentemente, degradadas no proteossoma (9), pois o proteossoma não é capaz de degradar proteínas intactas. Tem-se mostrado recentemente em ratos com a pata traseira imobilizada, que as calpaínas-1 e -2 estão envolvidas no desenvolvimento da atrofia em músculos com a característica predominantemente oxidativa e que as vias proteolíticas parecem diferir em músculos predominantemente lentos e rápidos (14).

### **Via de sinalização das caspases**

As caspases constituem um grupo de família de proteases de cisteína – peptidases que usam um resíduo de cisteína como nucleófilo catalítico – que dividem uma especificidade para clivar proteínas alvos nos sítios próximos ao ácido aspártico. As caspases são responsáveis pela apoptose ou morte celular programada, que é essencial para o desenvolvimento embrionário e de muitas doenças (15).

A ativação da caspase-3 por meio da conexão entre a via de sinalização da PI3K/Akt e ativação das vias proteolíticas tem sido mostrado recentemente, e esta, têm um importante papel na atrofia muscular induzida por doenças como o câncer e o diabetes (16, 17).

Sabe-se que o sistema proteolítico ubiquitina proteassoma é capaz de degradar monômeros de actina ou miosina, no entanto, esse sistema não é capaz de quebrar os complexos actomiosina intactos (10). Neste sentido, as caspases podem ter ações similares às calpáinas em tornar as proteínas miofibrilares disponíveis para a ubiquitinação (1). Assim, foi mostrado que o tratamento dos complexos de actomiosina solúveis da musculatura esquelética de ratos diabéticos com caspase-3 recombinante levava a uma acentuada proteólise (17). Embora prévios estudos tenham buscado investigar elucidar os mecanismos das caspases, não existem evidências mostrando o seu papel na atrofia muscular induzida pelo desuso.

### **Via de sinalização da ubiquitina proteassoma**

O proteassoma 26S é um grande complexo multiproteico que consiste do centro proteolítico 20S e dois “anéis” o 19S, nos quais regulam a ligação e a degradação das proteínas ubiquitinadas (1). A degradação da maioria das proteínas miofibrilares decorrente da atrofia ocorre no proteassoma, e o processo de ubiquitinação envolve a cooperativa interação das três classes de proteínas determinadas E1 ou ativante de ubiquitina, E2 ou conjugante de ubiquitina e a E3 ou ligante de ubiquitina (1, 9, 18). A ubiquitina é primeiramente ativada por meio da ação da E1 num processo dependente de ATP. A ubiquitina ativada é então transferida para a E2, e em seguida a enzima E3, a qual encontra-se ligada à proteína substrato que será marcada para ser degradada, se liga à E2. Neste sentido, a E2 transfere a ubiquitina para a proteína-alvo ligada na E3 marcando-a para a posterior morte no proteassoma. Esse processo é repetido até uma cadeia de quatro ou mais moléculas de ubiquitina ter sido formada, para que seguidamente a proteína-alvo seja degradada em pequenos peptídeos no proteassoma (9).

## **TRANSDUÇÃO DE SINAL E PROTEÓLISE NA ATROFIA MUSCULAR**

### **Relação entre a via da PI3K-Akt e FoxO na atrofia muscular**

Tem-se mostrado que miotúbulos em cultura no estado de atrofia, a atividade da via da PI3K/Akt diminui, levando a ativação dos fatores de transcrição FoxO e ativação da atrogin-1/MAFbx, e que o tratamento com IGF-1 ou a expressão exacerbada da Akt inibe a expressão da atrogin-1 (19). Assim, os fatores de transcrição FoxO têm papel crítico no desenvolvimento da atrofia muscular, e a inibição desses fatores é uma atrativa abordagem para combater o processo de atrofia induzida pelo desuso.

Em um estudo foi mostrado que ratos transgênicos, hiper-expressando a FoxO1, mostraram um decréscimo significativo no tamanho das fibras do tipo I e do tipo II, além de um decréscimo no número de fibras do tipo I (20). Por outro lado, a atividade de corrida realizada na esteira significativamente reduziu a atividade da FoxO1 nos ratos transgênicos em comparação aos ratos controle (20).

Verificou-se recentemente que humanos com doença pulmonar obstrutiva crônica, tanto em estado de atrofia muscular como em estado normal (controle), os níveis das proteínas FoxO1, Akt e 4E-BP1 estavam aumentados (21). Além disto, as concentrações do RNAm das ubiquitinas ligases atrogin-1 e MuRF1 estavam aumentadas em sujeitos com atrofia em comparação aos sujeitos controle (21).

Neste sentido, a regulação transcricional das ubiquitinas ligases ocorrem via FoxO1, porém, parece ser independente da Akt, mostrando que estes indivíduos apresentam elevada expressão das vias de sinalização hipertróficas na tentativa de restaurar massa muscular perdida (21). Contudo, essas respostas intracelulares ainda não foram verificadas em humanos saudáveis com atrofia muscular. Isso mostra que os modelos de atrofia muscular induzida pelo desuso precisam ser construídos utilizando como base os estudos experimentais com modelos animais, pois pouco se sabe sobre os mecanismos ativadores desta via, principalmente em humanos.

### **NF- $\kappa$ B como molécula de sinalização na atrofia muscular**

O fator de transcrição nuclear kappa-B (NF- $\kappa$ B) é um complexo proteico o qual foi mostrado que está envolvido no processo de atrofia por desuso. Em mamíferos, existem cinco tipos diferentes de NF- $\kappa$ B (p65 ou Rel A, Rel B, c-Rel, p52 e a p50), nos quais medeiam uma variedade de processos de acordo com o tipo de célula e dos ativadores específicos (10).

A ativação do NF- $\kappa$ B se dá por meio da ubiquitinação e degradação de sua proteína inibitória I $\kappa$ B, que em estado normal encontra-se ligada ao NF- $\kappa$ B mantendo-o no citoplasma (10). Por exemplo, na via clássica ou canônica, o TNF $\alpha$  ativa a fosforilação de uma quinase do I $\kappa$ B, IKK $\alpha$ , que por sua vez estimula a degradação do I $\kappa$ B, permitindo a translocação do heterodímero p65/p50 para o núcleo, porém, quando o I $\kappa$ B é ativado pelo IKK $\alpha$ , a via de ativação é a não-canônica do NF- $\kappa$ B (10).

Tem-se mostrado que sete dias de suspensão da pata traseira de ratos, marcadamente autorregula os níveis nucleares da p50, enquanto a c-Rel é moderadamente autorregulada, a Rel B baixo-regulada, e a p52 e p65 não sofreram mudanças (22). Foi verificado também que durante esse período, os membros da família do NF- $\kappa$ B ativados pelo desuso são completamente diferentes dos membros ativados pela caquexia (22). Outro fator que vale ressaltar é que as concentrações da proteína anti-apoptótica Bcl-2 estavam aumentadas em quatro vezes, enquanto as proteínas pró-apoptóticas Bax e Bak demonstravam concentrações reduzidas (22).

Recentemente demonstrou-se que um período de três a sete dias de suspensão da pata traseira ativa genes envolvidos na atrofia como a atrogin-1, FoxO3a entre outros, nos quais parecem ser alvos dos fatores de transcrição NF- $\kappa$ B (23). Neste sentido, a degradação do I $\kappa$ B $\alpha$  é um fator necessário para atrofia induzida pelo desuso, por meio do aumento na ubiquitinação da proteína I $\kappa$ B e ativação da via de sinalização do NF- $\kappa$ B e a expressão de genes alvos envolvidos na atrofia muscular (23).

Porém, é possível que a ativação das vias de sinalização canônica e não-canônica do NF- $\kappa$ B na atrofia muscular induzida pelo desuso sejam ativadas de forma tempo dependente. Pois o NF- $\kappa$ B é ativado bifasicamente na musculatura esquelética de ratos tanto jovens como idosos durante quatro semanas de imobilização, com um decréscimo na atividade da via clássica do heterodímero p65/p50 nas primeiras duas semanas, seguido por um aumento na atividade deste heterodímero nas próximas duas semanas (24). Estes achados são consistentes com os achados publicados previamente nos quais mostraram uma ativação da via alternativa do NF- $\kappa$ B seguindo a atrofia por desuso (22, 23).

Um estudo recente mostrou existir um componente acima do NF- $\kappa$ B, a I $\kappa$ B quinase- $\alpha$  (MIKK), o qual causa intensa proteólise (25). Foi verificada uma perda de massa muscular através da proteólise dependente da ubiquitina, pois a expressão da ubiquitina ligase MuRF1 estava aumentada em ratos com a forma constitutivamente ativa do MIKK (25). Além do mais, a inibição farmacológica do eixo IKK $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/MuRF1 reverteu a atrofia, levando a uma atenuada proteólise induzida pela desnervação ou tumor seguido de uma aumentada taxa de sobrevivência (25).

Neste sentido, a sinalização do NF- $\kappa$ B é um componente central do processo de atrofia e pode estar envolvida na ativação dos processos proteolíticos. A partir desses achados, pode-se sugerir que os músculos imobilizados ou aqueles que estão em estado de atrofia por desuso, sofram um processo inflamatório, o qual pode apresentar uma variação tempo dependente levando à ativação da via do NF- $\kappa$ B.

### **Efeitos do treinamento contra resistência sobre a atrofia muscular**

Tem-se mostrado que a aumentada sobrecarga, resultante do exercício crônico, conduz a uma aumentada expressão do gene que codifica o IGF-1 tanto em modelos animais (26) como em humanos (27). Além do mais, duas seletivas isoformas do IGF, o IGF-1Ea e o fator de crescimento mecânico (MGF) parecem ser seletivamente expressos na musculatura esquelética e regulados pela sobrecarga mecânica, nos quais apresentam efeitos parácrino e autócrino (28).

Desta forma, a ativação da PI3K por meio de um ligante em seu receptor específico, tal como o IGF-1, fosforila o fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato para fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, criando um sítio de ligação na membrana plasmática para a proteína serina/treonina Akt (29, 30). A Akt em seu estado ativado/fosforilado, fosforila a proteína quinase alvo da rapamicina dos mamíferos (mTOR), produz um aumento na síntese proteica por meio da ativação da p70S6K e da 4E-BP1, os quais são reguladores-chave envolvidos na tradução e síntese proteica (29, 30).

A ativação das vias de sinalização do mTOR tem importante papel em regular o crescimento muscular e a hipertrofia músculo-esquelética (31). O treinamento resistido de alta intensidade tem mostrado alterar o perfil dos polissomos, sugerindo que a taxa de iniciação da tradução é aumentada por esse tipo de treinamento (32). Além do mais, existe uma forte correlação entre a ativação da p70S6K, um regulador da iniciação da tradução, com os aumentos na massa muscular (32). Neste sentido, é possível inferir que realizar um treinamento com intensidades superiores à intensidade de treino observada em protocolos clássicos como o de De Lorme, possam causar melhores resultados sobre a atrofia muscular induzida pelo desuso, porém é preciso estudos que comprovem essa teoria.

O exercício resistido também induz um transitório aumento na fosforilação do mTOR (33), PKB/Akt (34), 4E-BP (35) e S6K1 (32), assim como na atividade do eIF2 (36, 37). Além do mais, parece existir uma ativação dependente do tempo dos mecanismos anabólicos e miogênicos que levam ao aumento miofibrilar. Um único período de exercício de contrações isométricas máximas em humanos, por meio da estimulação elétrica neuromuscular do músculo vasto lateral, com estímulos de 5 segundos e repouso de 15 segundos durante 30 minutos, onde as contrações evocadas eram em séries de 50 Hz e pulsos bifásicos de 450  $\mu$ s, com o intuito de mimetizar um período de exercício resistido, resultou em uma série de alterações anabólicas na musculatura exercitada (38). Este protocolo resultou em aumentados níveis do RNAm para a proteína de ligação-4 do IGF, a IGFBP-4 (84%), MyoD (83%), miogenina (aproximadamente 3 vezes), ciclina D1 (50%), p21-Waf1 (16 vezes), um transitório decréscimo no RNAm do IGF-1 (38). Já os RNAm para o MGF, IGFBP-5 e do receptor do IGF-1 não apresentaram alteração, no entanto, 72 horas após a sessão, todos estes RNAm estavam aumentados (38), mostrando um efeito anabólico do treinamento resistido.

Outra característica importante do treinamento resistido é a combinação de ações musculares (concêntrica, excêntrica e isométrica) com o objetivo de reverter ou minimizar a atrofia muscular induzida pelo desuso. Tem-se mostrado que a combinação das ações dinâmicas com as isométricas com suficiente volume apresenta importante estímulo anabólico e miogênico que se contrapõem aos estágios iniciais da atrofia muscular induzida pelo desuso. Além destes efeitos, o treinamento resistido também elevou a expressão e fosforilação das proteínas quinases envolvidas nas respostas anabólicas, como a Akt, mTOR e a proteína glicogênio sintase quinase-3b (GSK-3b), em paralelo com um decréscimo do conteúdo da FoxO1 no núcleo (fator de transcrição envolvido na atrofia muscular) (39). Esses resultados mostram a nível molecular que umas das adaptações do treinamento resistido são os aumentos nas alterações anabólicas juntamente com um leve decréscimo nas alterações catabólicas, resultando em um equilíbrio nitrogenado positivo e aumento da massa muscular.

Diante de todas essas informações, é importante salientar também a necessidade de se manter os níveis de treinamento para que os ganhos positivos sobre a massa muscular esquelética sejam mantidos, pois o treinamento resistido de oito semanas em humanos resultou em hipertrofia muscular (10%) juntamente com um aumento no conteúdo das proteínas Akt, GSK-3b e mTOR em seus estados fosforilados, em paralelo com um decréscimo do conteúdo da FoxO1 nuclear (39). Porém um período de destreinamento de oito semanas o qual simulou o desuso, causou 5% de atrofia muscular, um decréscimo na Akt e GSK-3b nos seus estados fosforilados e um aumento na FoxO1 nuclear, em relação aos resultados obtidos no período pós-treinamento (39). Além do mais, logo após o período de treinamento foi observado um aumento nas ubiquitinas ligases atrogina 1 e MuRF1 (fase de hipertrofia), no entanto, ocorreu um decréscimo destas ubiquitinas logo após o período de destreinamento (fase de atrofia) (39).

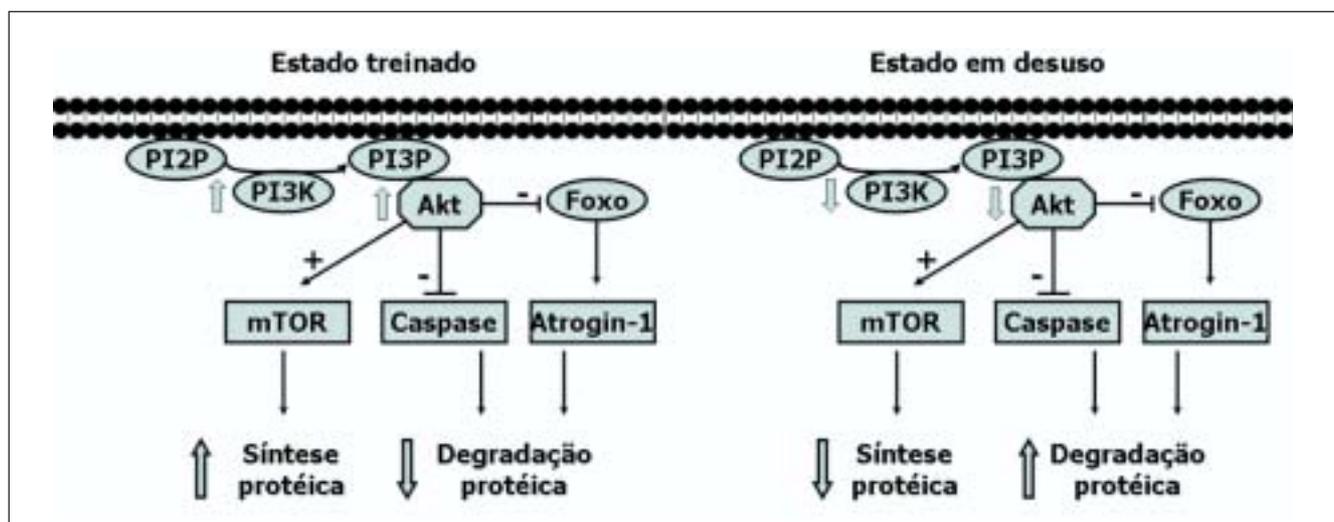


FIGURA 1 - Comparação das vias ativadas pelo desuso e treinamento resistido

Legenda - As setas apontadas para cima indicam um aumento na expressão, as setas apontadas para baixo indicam uma diminuição da expressão da respectiva proteína intracelular. Os sinais positivos representam ativação, já os sinais negativos inibição de uma dada proteína. No estado treinado, existe uma maior atividade das vias anabólicas em comparação com as vias catabólicas, porém no desuso, a proteólise predomina sobre a síntese proteica. Contudo, deve-se salientar que tanto em estado treinado como no desuso da musculatura esquelética, as vias de síntese e de degradação proteica são ativadas, a diferença está no grau de predomínio de uma sobre a outra.

Uma atual teoria mostra que um decréscimo na atividade/sobrecarga muscular diminui a sinalização dos fatores de crescimento, resultando num decréscimo da fosforilação da FoxO pela Akt. Na sua forma hipofosforilada, a FoxO transloca para o núcleo e aumenta a expressão de genes da atrofia como as proteínas ubiquitinas ligases atrogin-1 e a MuRF1 (8), além do mais, esta última também é regulada pelo NF- $\kappa$ B (40). As proteínas MuRFs (-1, -2, -3) interagem com o domínio quinase da titina, num músculo ativo e, assim, mantendo-se fortemente ligada à titina, porém, quando a ligação é quebrada, tal como pela inatividade, a MuRF é liberada e lançada para o núcleo, aumentando a expressão de genes da degradação proteica (8). Isto justifica a importância de se manter os níveis de treinamento físico para autorregular a via de hipertrofia muscular, ou ao menos manter a massa muscular, principalmente se o organismo vir a se encontrar em estado de atrofia muscular induzida pelo desuso, pois ao contrário da caquexia, a atrofia pelo desuso pode ser completamente revertido pelo treinamento resistido.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão demonstrou a interação dos mecanismos envolvidos nas vias de sinalização da atrofia muscular induzida pelo desuso bem como no treinamento resistido. Diante de todas as citações acima, é verificado que apesar de existirem diversas vias de sinalização intracelular que atuam na atrofia muscular induzida pelo desuso (lisossomal, calpaínas, apoptóticas e proteassomal), a autorregulação da via da PI3k/Akt é essencial para a manutenção da musculatura esquelética, pois ela proporciona um efeito cascata integrando as vias de hipertrofia e atrofia muscular no desuso (Figura 1). Desta forma, modalidades terapêuticas como o treinamento resistido têm mostrado ser eficaz em autorregular a via de síntese proteica, o qual está baixo-regulado em estado de atrofia muscular induzida pelo desuso, assim, o treinamento resistido estimula um aumento ou mantém a massa muscular esquelética, contrapondo-se aos efeitos negativos gerados pela atrofia muscular causada pelo desuso.

**REFERÊNCIAS**

1. Jackman RW, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287(4):C834-C843.
2. Baracos VE. Regulation of skeletal-muscle-protein turnover in cancer-associated cachexia. *Nutrition*. 2000;16(10):1015-18.
3. Fitts RH, Riley DR, Widrick JJ. Physiology of a microgravity environment invited review: microgravity and skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2000;89(2):823-39.
4. Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J. From space to earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur J Appl Physiol*. 2007;101(10):143-94.
5. Tisdale MJ. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition*. 1997;13(1):1-7.
6. Thomason DB, Booth FW. Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting. *J Appl Physiol*. 1990;68(1):1-12.
7. Loughna P, Goldspink G, Goldspink DF. Effect of inactivity and passive stretch on protein turnover in phasic and postural rat muscles. *J Appl Physiol*. 1986;61(1):173-9.
8. Baar K, Nader G, Bodine S. Resistance exercise, muscle loading/unloading and the control of muscle mass. *Essays Biochem*. 2006;42:61-74.
9. Kandarian SC, Stevenson EJ. Molecular events in skeletal muscle during disuse atrophy. *Exerc Sport Sci Rev*. 2002;30(3):111-6.
10. Kandarian SC, Jackman RW. Intracellular signaling during skeletal muscle atrophy. *Muscle Nerve*. 2006;33(2):155-65.
11. Taillandier D, Arousseau E, Meynial-Denis D, Becht D, Ferrara M, Cottin P, et al. Coordinate activation of lysosomal, Ca<sup>2+</sup>-activated and ATP-ubiquitin-dependent proteinases in the unweighted rat soleus muscle. *Biochem J*. 1996;316(Pt1):65-72.
12. Zhao J, Brault JJ, Schild A, Goldberg AL. Coordinate activation of autophagy and the proteasome pathway by FoxO transcription factor. *Autophagy*. 2008;4(3):378-80.
13. Goll DE, Thompson VF, Li H, Wei W, Cong J. The calpain system. *Physiol Rev*. 2003;83(3):731-801.
14. Vermaelen M, Sivebt P, Raynaud F, Astier C, Mercier J, Lacampagne A, et al. Differential localization of autolyzed calpains 1 and 2 in slow and fast skeletal muscles in the early phase of atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(5):C1723-31.
15. Leeuwenburgh C, Gurley CM, Strotman BA, Dupont-Versteegden EE. Age-related differences in apoptosis with disuse atrophy in soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(5):R1288-96.
16. Belizario JE, Lorite MJ, Tisdale MJ. Cleavage of caspases-1, -3, -6, -8 and -9 substrates by proteases in skeletal muscles from mice undergoing cancer cachexia. *Br J Cancer*. 2001;84(8):1135-40.
17. Du J, Wang X, Meireles C, Bailey JL, Debigare R, Zheng B, et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest*. 2001;113(1):115-23.

18. Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev.* 2002;82(2):373-428.
19. Edström E, Altun M, Hägglund M, Ulfhake B. Atrogin-1/MAFbx and MuRF1 are downregulated in aging-related loss of skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(7):663-74.
20. Kamei Y, Miura S, Suzuki M, Kay Y, Mizukami J, Taniguchi T, et al. Skeletal muscle FoxO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated Type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. *J Biol Chem.* 2004;279(39):41114-23.
21. Doucet M, Russell AP, Léger B, Delbigaré R, Joannisse DR, Caron MA, et al. Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):261-9.
22. Hunter RB, Stevenson E, Koncarevic A, Mitchell-Felton H, Essing DA, Kandarian SC. Activation of an alternative NF-kappaB pathway in skeletal muscle during disuse atrophy. *FASEB J.* 2002;16(6):529-38.
23. Judge AR, Koncarevi A, Hunter RB, Liou HC, Jackman RW, Kandarian SC. Role for IkkappaBalpha, but not c-Rel, in skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C372-82.
24. Bar-Shai M, Carmeli E, Coleman R, Rozen N, Perek S, Fuchs D, et al. The effect of hindlimb immobilization on acid phosphatase, metalloproteinases and nuclear factor-kappaB in muscles of young and old rats. *Mech Ageing Dev.* 2005;126(2):289-97.
25. Cai D, Frantz JD, Tawa NE Jr., Melendez PA, Oh BC, Lidov HG, et al. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell.* 2004;119(2):285-98.
26. Devol DL, Rotwein P, Sadow JL, Novakofski J, Bechtel PJ. Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *Am J Physiol.* 1990;259(1 Pt 1):E89-95.
27. Bamman MM, Shipp JR, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, et al. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(3):E383-90.
28. Goldspink G. Gene expression in muscle in response to exercise. *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24(2/3):121-6.
29. Zhang P, Chen X, Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. *Med Hypotheses.* 2007;69(2):310-21.
30. Glass DJ. Molecular mechanisms modulating muscle mass. *Trends Mol Med.* 2003;9(8):344-50.
31. Bodine SC. Signaling and the Molecular Adaptation to Resistance Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(11):1950-7.
32. Baar K, Esser K. Phosphorylation of p70S6K correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am J Physiol.* 1999;276(1 Pt 1):C120-7.
33. Parkinton JD, Siebert AP, Lebrasseur NK, Fielding RA. Differential activation of mTOR signaling by contractile activity in skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285(5):R1086-90.
34. Nader GA, Esser KA. Intracellular signaling specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise. *J Appl Physiol.* 2001;90(5):1936-42.

35. Bolster DR, Kubica N, Crozier SJ, Williamson DL, Farrell PA, Leonard SJ. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signaling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2003;15:213-20.
36. Kubica N, Bolster DR, Farrell PA, Kimball SR, Jefferson LS. Resistance exercise increases muscle protein synthesis and translation of eukaryotic initiation factor 2Bepsilon mRNA in a mammalian target of rapamycin-dependent manner. *J Biol Chem.* 2005;280(9):7570-80.
37. Atherton PJ, Babraj J, Smith K, Singh J, Rennie MJ, Wackerhage H. Selective activation of AMPK-PGC-1 $\alpha$  or PKB-TSC2- mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance training-like electrical muscle stimulation. *FASEB J.* 2005;19(7):786-8.
38. Bickel CS, Slade J, Mahoney E, Haddad F, Dudley GA, Adams GR. Time course of molecular responses of human skeletal muscle to acute bouts of resistance exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(2):482-28.
39. Léger B, Cartoni R, Praz M, Lamon S, Dériaz O, Crettenand A, et al. Akt signalling through GSK-3 $\beta$ , mTOR and FoxO1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *J Physiol.* 2006;576(Pt 3):923-33.
40. Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(10):1974-84.

Recebido: 18/08/2008

*Received:* 08/18/2008

Aprovado: 21/05/2009

*Approved:* 05/21/2009

Revisado: 23/09/2009

*Reviewed:* 09/23/2009