



## ADAPTAÇÕES MOLECULARES AO TREINAMENTO DE FORÇA: RECENTES DESCOBERTAS SOBRE O PAPEL DA MIOSTATINA

Marcelo Larciprete Leal

Audrei dos Reis Santos

Marcelo Saldanha Aoki

Universidade de São Paulo – Brasil

**Resumo:** A Miostatina é uma proteína que exerce um potente efeito inibitório sobre o crescimento e desenvolvimento do músculo esquelético. Algumas mutações no gene da Miostatina já foram identificadas em animais, sendo associadas ao aumento exacerbado da massa muscular. O treinamento de força é, por sua vez, reconhecidamente uma estratégia capaz de promover hipertrofia do músculo esquelético. Portanto, é plausível especular que esta estratégia de treinamento possa influenciar a expressão e/ou atividade da Miostatina. O objetivo do presente artigo é apresentar os principais resultados relacionados ao efeito do treinamento de força sobre o comportamento do gene da Miostatina.

**Palavras-chave:** miostatina; hipertrofia; treinamento de força.

### MOLECULAR ADAPTATIONS TO RESISTANCE TRAINING: RECENT FINDINGS ON MYOSTATIN ROLE

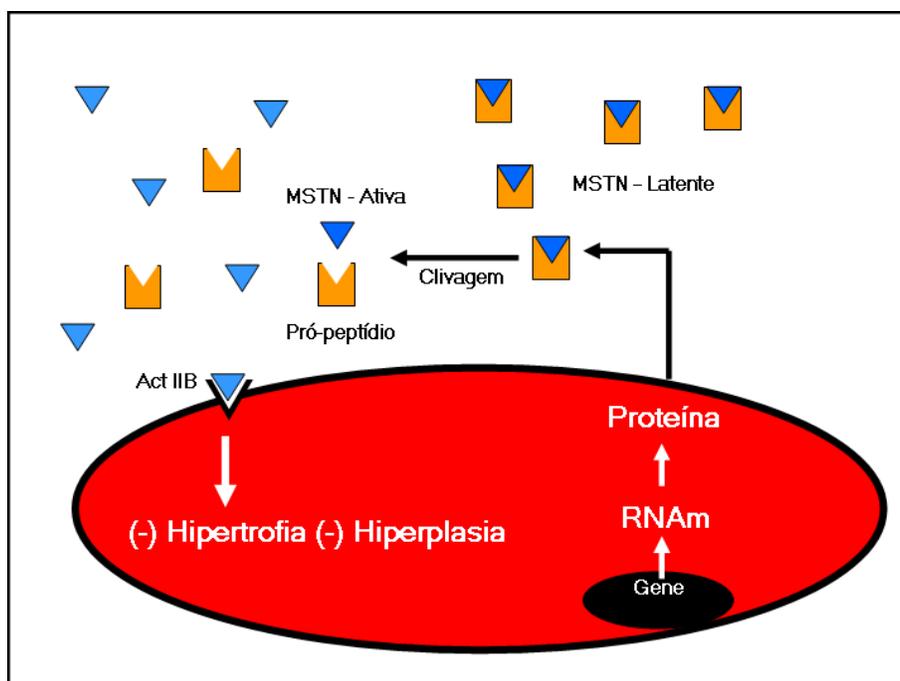
**Abstract:** Myostatin is a protein that acts as a potent inhibitor of skeletal muscle growth. Natural mutations of the myostatin gene occurring in animals were also associated with a significant increase in muscle mass. It is well established that resistance training promotes skeletal muscle hypertrophy. Therefore, it is reasonable to expect that resistance training might modulate myostatin expression/activity. The aim of the present review is present the main findings regarding the influence of resistance training upon myostatin gene expression.

**Keywords:** myostatin; hypertrophy; resistance training.

### INTRODUÇÃO

A Miostatina (*Growth and differentiation factor 8*) é uma proteína pertencente à família TGF- $\beta$  (*Transforming growth factor -  $\beta$* ) que regula de maneira negativa a massa muscular esquelética. Esta proteína é sintetizada pelo músculo na sua forma latente, sendo secretada em associação a um propeptídeo. No meio extracelular, após passar por um processo de clivagem, o complexo propeptídeo-Miostatina é desfeito, tornando a Miostina ativa. A proteína na sua forma ativa é capaz de interagir com seu receptor de membrana (Activina IIB) e, por fim, exercer seu efeito repressor sobre o crescimento muscular (Figura 1).

Figura 1. Mecanismo de ação da Miostatina.



Após a sua síntese, a Miostatina (latente) é secretada para o meio extracelular. Após passar por um processo de clivagem, a Miostatina é liberada do pró-peptídeo, podendo exercer sua ação de inibição da hipertrofia e hiperplasia (Miostatina ativa).

O papel de inibidor do crescimento muscular, exercido pela Miostatina foi comprovado somente no final da década de 90 (McPHERRON, 1997; MCPHERRON & LEE, 1997). Mais especificamente, em 1997, foi demonstrado que mutações no gene que codifica esta proteína eram capazes de promover um ganho extraordinário de massa muscular em bovinos, o que posteriormente, também foi observado em cães da raça *Whippet* (MOSHER, 2007; SHELTON, 2007). Além dos fenótipos relacionados à mutação no gene da Miostatina observados em animais, em 2004, foi descrito o primeiro caso de mutação em um ser humano (SCHUELKE, 2004).

Diversos trabalhos mostram que a expressão da Miostatina é regulada em situações, nas quais, são evidenciadas alterações na massa muscular (LEE, 2004; PATEL & AMTHOR, 2005). Patologias que promovem intenso catabolismo, como câncer (caquexia) e AIDS, estão positivamente relacionadas ao aumento na expressão de Miostatina (GONZALEZ-CADAVID, 1998; ZIMMERS, 2002).

Em contrapartida, seria esperado que o estímulo do treinamento de força pudesse exercer algum tipo de modulação sobre a expressão/atividade da Miostatina, uma vez que esta estratégia é capaz de promover a hipertrofia do músculo esquelético. Embora, o efeito do treinamento de força sobre a manutenção/aquisição da massa muscular seja bem reconhecido, pouco se sabe a respeito da regulação de genes relacionados com o processo de hipertrofia em resposta ao treinamento de força. Neste cenário, destaca-se a Miostatina e outras proteínas que podem influenciar a atividade da mesma (Activina IIB – ActIIB - (receptor) e Folistatina (inibidor)).

O objetivo do presente artigo é apresentar e discutir os principais estudos disponíveis sobre o efeito do treinamento de força sobre o comportamento do gene da Miostatina.

## O TREINAMENTO DE FORÇA PODE MODULAR A EXPRESSÃO DO GENE QUE CODIFICA A MIOSTATINA?

O treinamento de força é bastante conhecido por induzir a hipertrofia do músculo esquelético e por aumentar a capacidade de gerar força (KRAEMER, 2002). No entanto, conforme mencionado anteriormente, pouco é conhecido a respeito dos mecanismos celulares e moleculares que governam tais adaptações neste tecido, em resposta a esta estratégia específica de treinamento.

Considerando que o treinamento de força é capaz de promover alteração da massa muscular, seria plausível assumir que o mesmo, de alguma forma, pudesse influenciar a expressão/atividade da Miostatina. Além disto, também existe a possibilidade deste tipo de treinamento físico modular a expressão/atividade de proteínas relacionadas à ação da Miostatina, tais como seu receptor de membrana (Activina IIB) e alguns inibidores endógenos, como a Folistatina, e a *follistatin-related gene* (FLRG) (HILL, 2002). Um estudo recente (WILLOUGHBY, 2004a) mostrou que o conteúdo de Miostatina no músculo (RNA mensageiro e proteína) e o nível de Miostatina no plasma estavam significativamente aumentados após 6 e 12 semanas de treinamento de força, realizado 3 vezes por semana (3 séries de 6 a 8 repetições a 85-90%-1 RM, nos exercícios: *Leg press*, extensão de joelhos e flexão de joelhos). Porém, o conteúdo de FLRG (antagonista da Miostatina) no soro sanguíneo estava 127% aumentado, enquanto que a expressão do receptor ActIIB encontrava-se reduzida.

Já em outro estudo, Roth e colaboradores (2003) demonstraram que o treinamento de força, utilizando apenas contrações concêntricas (9 semanas de treinamento de força, com frequência de 3 vezes por semana, em cadeira extensora pneumática – realizada de forma unilateral), promoveu redução na expressão gênica da Miostatina (ROTH, 2003). A redução na expressão da Miostatina também foi observada no estudo conduzido por Kim e colaboradores (2005). Neste estudo foi observado aproximadamente 40% de decréscimo no conteúdo de RNA mensageiro (RNAm) de Miostatina, em homens e mulheres jovens, assim como idosos (efeito apenas evidenciado nos indivíduos do sexo masculino) 24 horas após uma sessão aguda de treinamento (3 séries de 8 a 12 repetições nos exercícios: agachamento, *leg press* e extensão de joelhos) (KIM, 2005).

Hulmi e colaboradores (2007) avaliaram, de maneira elegante, o efeito agudo e crônico do treinamento de força sobre a expressão da Miostatina (HULMI, 2007). Neste trabalho, foram realizadas biópsias do músculo vasto lateral, uma hora antes, uma hora após e 48 horas após a sessão de treino, em duas condições diferentes: pré-treinamento (sujeitos destreinados) e pós-treinamento de força (sujeitos treinados).

Na primeira sessão aguda de treino (indivíduos destreinados), o conteúdo de RNAm de Miostatina não apresentou nenhuma variação significativa nas 3 biópsias realizadas. No entanto, após 21 semanas de treinamento (indivíduos treinados), o conteúdo de RNAm de Miostatina apresentou redução após uma hora, e este decréscimo foi ainda maior 48 horas após o término da sessão de treino. Porém, é importante destacar que o nível basal de Miostatina (1 hora antes da sessão), depois de 21 semanas de treinamento de força, estava maior do que na condição pré-treinamento (início do estudo).

Com relação ao receptor ActIIB, uma hora após a primeira sessão de treino (indivíduos destreinados), o conteúdo estava reduzido, e este permaneceu reduzido após 48 horas. Porém, após 21 semanas de treinamento, este efeito parece ser atenuado, podendo ser observada somente uma tendência de queda no nível de expressão gênica do receptor ActIIB, nas biópsias retiradas após a sessão (1h e 48h após a sessão de treino).

Uma possível explicação para os resultados obtidos por WILLOUGHBY (2004a), que observou aumento na expressão de Miostatina, pode estar associada ao aumento da concentração de cortisol e do conteúdo de receptores para o mesmo no músculo esquelético, observados no grupo treinado em relação ao grupo controle. A elevação deste hormônio poderia ativar a transcrição do gene da Miostatina. Isto, provavelmente, ocorre devido à presença de supostos elementos responsivos aos glucocorticóides no promotor do gene da Miostatina (MA, 2003).

Mesmo com o conteúdo de Miostatina aumentado, a força, a massa muscular e o volume da coxa estavam com valores maiores do que os observados no grupo controle, confirmando a eficiência do treinamento em promover hipertrofia e aquisição de força. Além disso, embora a Miostatina estivesse aumentada, houve também aumento da expressão de FLRG e redução na expressão do receptor Act11B. Isto sugere a ocorrência de um mecanismo contra regulatório sobre a ação da Miostatina.

Recentemente, um estudo conduzido pelo nosso grupo, utilizando o modelo experimental de sobrecarga mecânica, no qual o músculo permanece em alongamento crônico por 12 e 24 horas, constatou aumento na expressão da Miostatina. No entanto, após 96 horas de alongamento crônico, a expressão desta proteína foi atenuada. Apesar do nosso modelo experimental, utilizando ratos, não apresentar nenhuma relação com a questão prática do treinamento físico, é importante ressaltar que o pico de crescimento do músculo ocorreu após 96 horas de alongamento, coincidindo com a menor expressão da Miostatina (SANTOS, 2007).

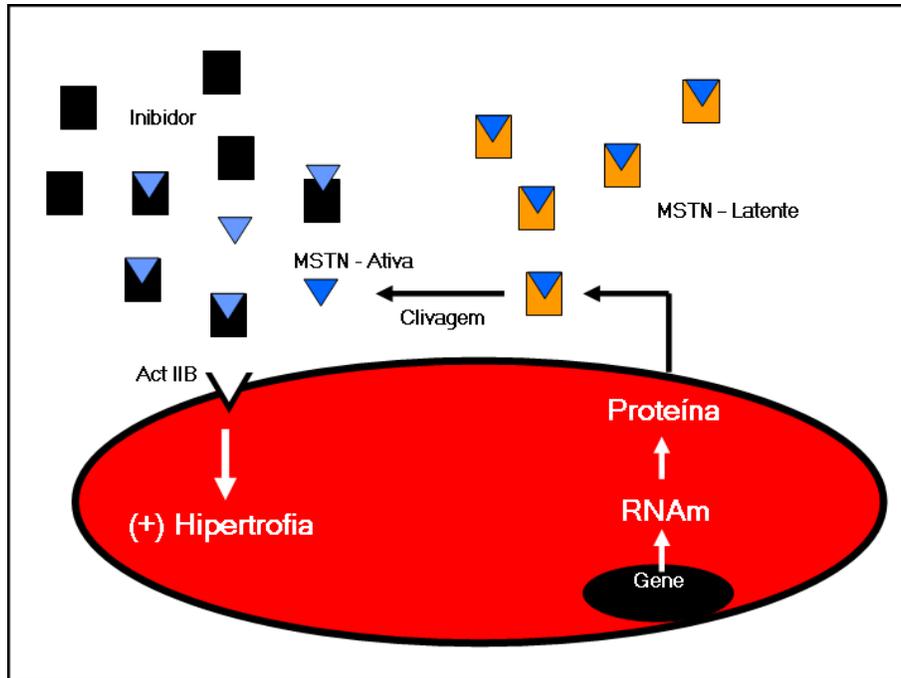
### É POSSÍVEL PROMOVER A INIBIÇÃO DA MIOSTATINA?

O efeito do treinamento de força sobre a expressão/atividade da Miostatina ainda precisa ser melhor investigado. Além desta estratégia, atualmente, existe um grande interesse no desenvolvimento de fármacos capazes de inibir a ação da Miostatina.

### ANTICORPO ANTI-MIOSTATINA

Como potente regulador negativo da massa muscular esquelética, existe um enorme interesse terapêutico sobre a inibição da Miostatina. Neste contexto, estratégias capazes de atenuar a expressão e ou atividade desta proteína conquistariam destaque no tratamento de patologias associadas à perda de massa muscular. Recentemente, foi testado em modelo animal, um anticorpo anti-Miostatina capaz de inibir sua ação em um período pós-natal (WHITTEMORE, 2003). Este anticorpo (JA16) foi administrado em camundongos adultos durante 15 semanas. Os resultados do estudo demonstraram que o JA16 promoveu um aumento de 30% do músculo quadríceps e 23% do músculo gastrocnêmio. Além dos estudos em animais, estas estratégias de inibição farmacológica também estão sendo testadas em seres humanos portadores de distrofia muscular.

Figura 2. Mecanismo de inibição da Miostatina.



Alguns compostos apresentam capacidade de interação com a Miostatina, inibindo a sua atividade biológica. A ligação da Miostatina (ativa) com estes compostos reduz a sua disponibilidade para subsequente interação com o receptor ActIIB.

## CYTOSEIRA CANARIENSES

Recentemente, um composto derivado da alga parda *cystoseira canarienses*, apresentou capacidade de ligação com a Miostatina no sangue (RAMAZANOV, 2003). Entretanto, um estudo utilizando suplementação de *cystoseira canarienses* ( $1200\text{mg}\cdot\text{dia}^{-1}$ ) associada ao treinamento de força não demonstrou efeito aditivo sobre a aquisição de força e massa muscular, em comparação ao grupo treinado não-suplementado. No referido estudo, o consumo de *cystoseira canarienses* não foi capaz de potencializar as adaptações induzidas pelo treinamento de força (WILLOUGHBY, 2004b). Estes dados sugerem que a suposta interação deste composto com a Miostatina não foi capaz de inibir o seu efeito biológico.

## CONCLUSÃO

Apesar dos poucos estudos disponíveis, os resultados existentes apontam que o estímulo do treinamento de força é capaz de atenuar a expressão e/ou atividade da Miostatina. Este fenômeno poderia, em parte, explicar o ganho de massa muscular induzido pelo treinamento de força. Além da modulação exercida por este tipo de treinamento físico, existe um grande interesse na inibição farmacológica da Miostatina. Indubitavelmente, o desenvolvimento de um fármaco capaz de inibir a Miostatina trará benefícios para indivíduos que apresentam decréscimo de massa muscular e força.

## REFERÊNCIAS

- GONZALEZ-CADAVID, N. F.; TAYLOR, W. E.; YARASHESKI, K.; SINHA-HIKIM, I.; MA, K.; EZZAT, S.; SHEN, R.; LALANI, R.; ASA, S.; MAMITA, M.; NAIR, G.; ARVER, S.; BHASIN, S. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 25, p. 14938-43, 1998.
- HILL, J. J.; DAVIES, M. V.; PEARSON, A. A.; WANG, J. H.; HEWICK, R. M.; WOLFMAN, N. M.; QIU Y. The myostatin propeptide and the follistatin-related gene are inhibitory binding proteins of myostatin in normal serum. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 43, p. 40735-41, 2002.
- HULMI, J. J.; AHTIAINEN, J. P.; KAASALAINEN, T.; POLLANEN, E.; HAKKINEN, K.; ALEN, M.; SELANNE, H.; KOVANEN, V.; MERO, A. A. Postexercise myostatin and activin IIb mRNA levels: effects of strength training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 2, p. 289-97, 2007.
- KIM, J. S.; CROSS, J. M.; BAMMAN M. M. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, v. 288, n. 6, p. E1110-9, 2005.
- KRAEMER, W. J.; ADAMS, K.; CAFARELLI, E.; DUDLEY, G. A.; DOOLY, C.; FEIGENBAUM, M. S.; FLECK, S. J.; FRANKLIN, B.; FRY, A. C.; HOFFMAN, J. R.; NEWTON, R. U.; POTTEIGER, J.; STONE, M. H.; RATAMESS, N. A.; TRIPLETT –MCBRIDE, T. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 34, n. 2, p. 364-80, 2002.
- LEE, S. J. Regulation of muscle mass by myostatin. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 20, p. 61-86, 2004.
- MA, K.; MALLIDIS, C.; BHASIN, S.; MAHABADI, V.; ARTAZA, J.; GONZALEZ-CADAVID, N.; ARIAS, J.; SALEHIAN, B. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, v. 285, n. 2, p. E363-71, 2003.
- MCPHERRON, A. C. AND LEE, S. J. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 23, p. 12457-61, 1997.
- MCPHERRON, A. C.; LAWLER, A. M.; LEE, S. J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. **Nature**, v. 387, n. 6628, p. 83-90, 1997.
- MOSHER, D. S.; QUIGNON, P.; BUSTAMANTE, C. D.; SUTTER, N. B.; MELLERSH, C. S.; PARKER, H. G.; OSTRANDER, E. A. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. **PLOS genetics**, v. 3, n. 5, p. e79, 2007.
- PATEL, K. AND AMTHOR, H. The function of Myostatin and strategies of Myostatin blockade-new hope for therapies aimed at promoting growth of skeletal muscle. **Neuromuscular Disorders**, v. 15, n. 2, p. 117-26, 2005.
- RAMAZANOV, Z.; JIMENEZ DEL RIO, M.; ZIEGENFUSS, T. Sulfated polysaccharides of brown seaweed *Cystoseira canariensis* bind to serum myostatin protein. **Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica**, v. 27, n. 2-3, p. 101-6, 2003.
- ROTH, S. M.; MARTEL, G. F.; FERRELL, R. E.; METTER, E. J.; HURLEY, B. F.; ROGERS, M. A. Myostatin gene expression is reduced in humans with heavy-resistance strength training: a brief communication. **Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)**, v. 228, n. 6, p. 706-9, 2003.
- SANTOS, A.R.; SOARES, A.G.; AOKI, M.S. Expressão do gene da miostatina no músculo de ratos submetidos ao alongamento crônico. **XV Simpósio Internacional de Iniciação Científica da Universidade de São Paulo**, 2007.

SCHUELKE, M.; WAGNER, K. R.; STOLZ, L. E.; HUBNER, C.; RIEBEL, T.; KOMEN, W.; BRAUN, T.; TOBIN, J. F.; LEE, S. J. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. **The New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 26, p. 2682-8, 2004.

SHELTON, G. D. AND ENGVALL, E. Gross muscle hypertrophy in whippet dogs is caused by a mutation in the myostatin gene. **Neuromuscular Disorders**, v. 17, n. 9-10, p. 721-2, 2007.

WHITTEMORE, L. A.; SONG, K.; LI, X.; AGHAJANIAN, J.; DAVIES, M.; GIRGENRATH, S.; HILL, J. J.; JALENAK, M.; KELLEY, P.; KNIGHT, A.; MAYLOR, R.; O'HARA, D.; PEARSON, A.; QUAZI, A.; RYERSON, S.; TAN, X. Y.; TOMKINSON, K. N.; VELDMAN, G. M.; WIDOM, A.; WRIGHT, J. F.; WUDYKA, S.; ZHAO, L.; WOLFMAN, N. M. Inhibition of myostatin in adult mice increases skeletal muscle mass and strength. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 300, n. 4, p. 965-71, 2003.

WILLOUGHBY, D. S. Effects of an alleged myostatin-binding supplement and heavy resistance training on serum myostatin, muscle strength and mass, and body composition. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 14, n. 4, p. 461-72, 2004b.

WILLOUGHBY, D. S. Effects of heavy resistance training on myostatin mRNA and protein expression. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 36, n. 4, p. 574-82, 2004a.

ZIMMERS, T. A.; DAVIES, M. V.; KONIARIS, L. G.; HAYNES, P.; ESQUELA, A. F.; TOMKINSON, K. N.; MCPHERRON, A. C.; WOLFMAN, N. M.; LEE, S. J. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. **Science**, v. 296, n. 5572, p. 1486-8, 2002.

#### **Contatos**

Universidade de São Paulo  
Fone: não fornecido pelo autor  
Endereço: Av. Arlindo Bettio, 1000 - Ermelino Matarazzo - São Paulo – SP CEP: 03828-000  
E-mail: [saldanha.caf@usp.br](mailto:saldanha.caf@usp.br)

#### **Tramitação**

Recebido em: 01/12/07  
Aceito em: 13/03/08