



SUPLEMENTAÇÃO DE LEUCINA: NOVA ESTRATÉGIA ANTIATRÓFICA?

Nelo Eidy Zanchi¹

Humberto Nicastro¹

Fabio Santos Lira²

José Cesar Rosa²

André dos Santos Costa^{1,3}

Antonio Herbert Lancha Junior¹

¹Universidade de São Paulo – Brasil

²Universidade Federal de São Paulo – Brasil

³ Universidade Presbiteriana Mackenzie – Brasil

Resumo: O interesse pelo estudo do processo de atrofia muscular esquelética pode ser considerado ascendente nos últimos anos devido a abrangência pela qual a população é acometida por tal estado catabólico. Neste contexto, faz-se a crescente busca por estratégias que possam atenuar a perda de massa muscular. A suplementação de leucina aponta ser uma promissora terapia antiatrófica agindo tanto pela inibição da proteólise como por meio do aumento na síntese proteica muscular. Será foco deste artigo debater os efeitos da suplementação de leucina na regulação da atrofia muscular observada em diversas condições patológicas.

Palavras-chave: L-leucina. Suplementação. Atrofia Muscular. Proteólise.

LEUCINE SUPPLEMENTATION: A NEW ANTI-ATROPHIC STRATEGY?

Abstract: The interest in studying skeletal muscle atrophy process can be seen rising in recent years because the scope for which the population is affected by such catabolic state. In this context, there is a growing search for strategies that can mitigate the loss of skeletal muscle mass. Leucine supplementation appears to be a promising anti-atrophic strategy acting both by inhibiting proteolysis as through increasing skeletal muscle protein synthesis. The focus of this article is to discuss the effects of leucine supplementation in the regulation of skeletal muscle atrophy observed in several pathological conditions.

Key words: L-leucine, Supplementation, Muscle atrophy, Proteolysis.

INTRODUÇÃO

A atrofia muscular esquelética é considerada um importante problema de saúde pública devido aos seus efeitos primários (alterações metabólicas) e secundários (perda da força, diminuição autonomia). Neste contexto, a suplementação de leucina (ácido 2-aminoisocaproico ou ácido 2-amino-4-metil-pentanoico), aminoácido com cadeia lateral alifática e hidrofóbica (apolar),

parece ser uma promissora terapia antiatrófica, agindo tanto através da inibição da proteólise do músculo esquelético como também através do aumento na síntese proteica. Importaneamente, tal efetividade parece depender tanto do tipo de atrofia muscular estudada como também da dose utilizada. A leucina juntamente com a isoleucina e a valina. Assim, será foco deste artigo de revisão debater os efeitos suplementação de leucina na regulação da atrofia muscular observada em diversas condições patológicas.

MECANISMOS DE AÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE LEUCINA

Atualmente, a suplementação de leucina deixou de ser considerada apenas uma estratégia de oferta de aminoácidos essenciais ramificados. Tal designação deve-se aos potentes efeitos fisiofarmacológicos que a suplementação isolada de leucina é capaz de exercer sobre sistemas de síntese e degradação proteica muscular. A este exemplo, os trabalhos pioneiros de Anthony et al. (2000a) e Crozier et al. (2005) demonstraram que a suplementação de leucina, administrada através de gavagem em ratos no estado de jejum (pós-absortivo), é capaz de estimular marcadamente a síntese proteica na musculatura esquelética. Digno de nota constitui-se o fato de que o aumento da síntese proteica nestes animais é dependente do aumento na taxa de tradução de RNAs mensageiros (RNAm), sendo delicadamente controlada pela via mTOR (mammalian target of rapamycin) (ANTHONY et al., 2000b).

Ainda é desconhecido o mecanismo pelo qual a suplementação de leucina é capaz de estimular a proteína cinase mTOR. Entretanto, especula-se a possível existência de receptores de membrana sensíveis à estimulação induzida por aminoácidos essenciais, entre eles a leucina. Adicionalmente, também é desconhecida a origem do sinal que desencadeia a ativação da mTOR induzida pela leucina. Porém, evidências recentes apontam que a suplementação com aminoácidos pode (SMITH et al., 2005) ou não (LONG et al., 2005) estimular a ligação da proteína Rheb (*Ras homolog enriched in brain*) complexada a GTP (guanosina trifosfato) com a proteína mTOR, o que permitiria a propagação na sinalização dos aminoácidos.

Uma vez induzida pela leucina, a ativação da mTOR culmina com o aumento agudo da síntese proteica. O incremento da síntese proteica pode ocorrer através de mecanismos distintos, todos dirigidos no sentido de aumentar a tradução de RNAm codificando proteínas. Uma forma clássica de regulação da síntese proteica ocorre através do aumento na transcrição de genes codificando proteínas, o qual acarreta no aumento da oferta de RNAm para a maquinaria ribossômica, envolvida na tradução de proteínas. Surpreendentemente, a suplementação de leucina não parece aumentar a síntese proteica através dos mecanismos supracitados (genômicos) (PROUD, 2007). De fato, o aumento na síntese proteica induzido pela suplementação de leucina parece ser modulado principalmente através de mecanismos pós traducionais (não genômicos), através do aumento na taxa de tradução de RNAm já existentes, processo que recebe o nome de eficiência traducional. Para que tal efeito seja bem sucedido, uma etapa crucial de regulação é a aumentada taxa de ligação do fator de iniciação eucariótico (eIF) 4E à região 7metilguanosina do RNAm, o que permite que outros fatores de iniciação eucarióticos (eIF4G e eIF4A) formem o complexo eIF4F. Este complexo desempenha a tarefa de desnoverar estruturas secundárias na região não traduzida do RNAm, bem como permitem o acoplamento do RNAm ao ribossomo (KIMBALL & JEFFERSON, 2006). Dentre as proteínas que controlam a disponibilidade do eIF4E em ligar-se ao RNAm, cita-se a família de proteínas ligantes do fator de iniciação eucariótico 4E, cujo membro mais bem estudado é a 4EBP-1. Digno de nota, constitui-se o fato de que a suplementação de leucina é capaz de induzir uma robusta resposta de fosforilação da proteína 4EBP-1, a qual em seu estado fosforilado é capaz de desacoplar-se do eIF4E. Uma vez livre, eIF4E é capaz de reacoplar-se ao eIF4G e eIF4A (complexo eIF4F), permitindo associação ao RNAm e aumento na taxa de tradução dos mesmos (KIMBALL & JEFFERSON, 2006). Um outro mecanismo de ação no aumento da síntese proteica induzida pela leucina é a fosforilação da proteína cinase de 70kDa S6K1, também conhecida como p70S6K. A fosforilação desta cinase é

capaz de induzir fosforilação de importantes substratos, como a proteína ribossômica S6, o fator de iniciação eucariótico 4B (eIF4B), e a proteína cinase envolvida no processo de alongamento do processo de tradução, (do Inglês *eukaryotic elongation factor kinase 2* ou eEF2k), conseqüentemente afetando ambos, a iniciação e o alongamento de outras classes de RNAm (KIMBALL & JEFFERSON, 2006). Estes mecanismos de ação constituem peças chave no aumento da síntese protéica induzida por aminoácidos.

Em relação à inibição da proteólise muscular, os mecanismos são muito mais obscuros (ZANCHI et al., 2008). Entretanto, diversos estudos têm apontado que a suplementação de leucina é capaz de inibir tanto a proteólise dependente de ATP como a proteólise lisossomal (COMBARET et al., 2005; MORDIER et al., 2000). Ainda mais, a suplementação de leucina parece ser capaz de exercer também ações genômicas, sendo capaz de diminuir a ativação de programas gênicos, induzidos em condições atroficas (BUSQUETS et al., 2000; HERNINGTYAS et al., 2008; SUGAWARA et al., 2008). Desta forma, a suplementação de leucina parece atuar tanto na ativação de mecanismos sintéticos quanto na inibição de mecanismos proteolíticos, sendo uma potencial estratégia antiatrófica.

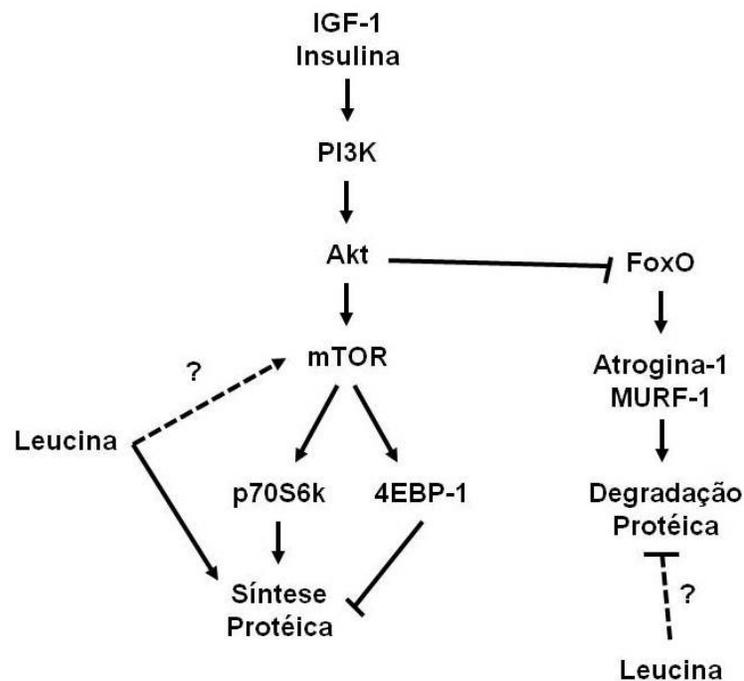


Figura 1 – Resumo dos mecanismos de síntese e degradação proteica e o possível papel sinalizador da leucina. (Adaptado de SANDRI, 2008).

Informações detalhadas no que concernem aos eventos de sinalização celular por aminoácidos podem ser encontradas em excelente revisão publicada por Proud (2007).

LEUCINA E DESUSO MUSCULAR

Opostamente ao observado em situações de estímulo mecânico, o desuso muscular apresenta influência significativamente atrofica sobre a musculatura esquelética. O impacto dos estudos em tal condição catabólica é digno de nota, visto que diversas

patologias envolvendo o desuso muscular (imobilização traumática, doenças neuromusculares, etc.) são frequentemente observadas na clínica médica.

Uma das explicações fisiológicas para ocorrência do processo de atrofia muscular tem por base os eventos de sinalização celular. De modo geral, sabe-se que condições de desuso/imobilização diminuem significativamente a síntese proteica muscular (BOOTH & SEIDER, 1979) e induzem a expressão de dois genes codificando ubiquitinas ligases envolvidas na degradação de proteínas musculares que modulam a degradação de proteínas miofibrilares pelo complexo ubiquitina-proteassoma: atrogina-1/MAFBx e MURF-1 (BODINE et al. 2001; GOMES et al. 2001).

Partindo do princípio terapêutico previamente citado da suplementação de leucina, alguns trabalhos avaliaram o efeito supressor deste aminoácido em condições de desuso muscular. Em recente artigo de revisão, Kobayashi et al. (2006) descrevem resultados não publicados de seu grupo em um modelo de 24 horas de imobilização. Os autores observaram que a infusão de 246 mg/kg⁻¹/h⁻¹ durante 105 minutos (equivalente a 164 mg/kg) de BCAA (*Branched-chain amino acids*) não afetou a síntese e a degradação proteica muscular em ratos imobilizados. Contudo, a infusão de 600 mg/kg⁻¹/h⁻¹ por 105 minutos (equivalente a 400 mg/kg) suprimiu a proteólise muscular nos animais imobilizados. Han et al. (2007) verificaram que suplementação com 5% de leucina por 14 dias reduziu a atrofia no músculo sóleo de ratos submetidos ao modelo de desuso muscular. Em levantamento bibliográfico detalhado no que concerne ao potencial antiatrófico da leucina em condições *in vivo* e *in vitro*, observamos que, ao contrário da síntese proteica, para que a supressão proteolítica muscular seja efetiva é necessário um consumo ou dose suprafisiológica (ZANCHI et al., 2008). Os dados de Kobayashi et al. (2006) corroboram tal resposta uma vez que as duas misturas de aminoácidos continham leucina, porém a última representava uma dose 3,6 vezes superior. Portanto, para condições de desuso muscular, assim como para outras condições atróficas, o efeito supressor da leucina é mais comumente observado quando quantidades suprafisiológicas são administradas. Os mecanismos sinalizadores responsáveis por tal resposta fisiológica é um ponto chave a ser estudado.

LEUCINA E DEXAMETASONA

Na prática clínica, o uso de dexametasona (um análogo sintético do glicocorticoide cortisol, porém 30x mais potente que o mesmo) é amplamente prescrito, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras (HASSELGREN, 1999; OWCZAREK et al., 2005). Porém, um importante efeito colateral deste fármaco advém de sua importante característica indutora de atrofia na musculatura esquelética (SOUTHORN et al., 1990). Assim, observa-se que camundongos tratados durante 5 dias com altas concentrações de dexametasona (5mg/kg) apresentam perda de massa muscular da ordem de 14-17%, com diminuição média da área da fibra da ordem de 15% (GILSON et al., 2007). Da mesma forma, ratos tratados durante 5 dias com uma dosagem de dexametasona 10 vezes inferior (0,5mg/kg), ainda apresentam, após 7 dias de recuperação (término do tratamento com dexametasona), 13% de atrofia no músculo gastrocnêmico quando comparados com seus pares alimentados de forma similar (SAVARY et al., 1998). Portanto, mesmo em roedores, cujo metabolismo proteico apresenta-se elevado em relação ao metabolismo humano (WACKERHAGE & RENNIE, 2006), a recuperação da atrofia causada pela dexametasona constitui um processo lento.

Apesar de uma série de importantes estudos demonstrarem que a suplementação de leucina é capaz de inibir a atrofia em diversas situações atróficas, pouco se sabe a respeito dos mecanismos da suplementação de leucina na atenuação do processo atrófico induzido pelo tratamento com dexametasona. Sob efeito da dexametasona, ratos tratados agudamente de leucina (dose única), restauraram completamente a síntese proteica, revertendo a inibição da proteína cinase p70s6k e da 4EBP-1 (responsáveis pelo processo anabólico), quando comparados aos ratos apenas tratados com dexametasona (SHAH et al., 2000).

Porém, no âmbito do tratamento crônico com dexametasona, ainda não se tem muita informação a respeito de como este tipo de estratégia pode atenuar/reverter, no contexto fisiológico e molecular, a atrofia da musculatura esquelética.

LEUCINA E CAQUEXIA ASSOCIADA AO CÂNCER

Cerca de 50-80% dos pacientes portadores de câncer em estado avançado apresentam o quadro da síndrome da caquexia, que induz no organismo intensa depleção da massa magra e dos depósitos de gordura (ARGILÉS & LOPEZ-SORIANO, 1999; MACHADO et al., 2004; TISDALE, 2005). Os mecanismos que deflagram a síndrome da caquexia associada ao câncer são complexos. No entanto, o metabolismo de aminoácidos e proteínas parece ter papel primordial (BARACOS & MACKENZIE, 2006). Diversos fatores, que também ocorrem em outras doenças (ex: doença renal), contribuem para alterações no metabolismo dos aminoácidos no câncer, incluindo redução da ingestão dietética, aumento na oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA – leucina, isoleucina e valina), e imenso catabolismo ocasionado pela redução na síntese e aumento da proteólise muscular proteica (BARACOS & MACKENZIE, 2006).

Estudos conduzidos por Ventrucchi et al. (2001) examinaram os efeitos da suplementação de leucina (3%) em animais portadores do tumor de Walker-256 e realizaram ensaios com o músculo esquelético (gastrocnêmico) a fim de elucidar o mecanismo de catabolismo tecidual que ocorre durante o processo da caquexia. Neste estudo, observou-se que o grupo experimental portador do tumor (com dieta normal) apresentou aumento da taxa de proteólise muscular e redução da taxa de síntese proteica muscular. Porém, o grupo portador do tumor e tratado com dieta rica em leucina apresentou aumento da síntese proteica e menor degradação de proteínas musculares quando comparado com o grupo tumor não tratado de leucina na dieta, ocasionando efeito benéfico. Corroborando com tais resultados, Gomes-Marcondes et al. (2003) observaram que a suplementação de leucina na dieta (3%) em animais portadores de tumor de Walker-256 retardou o crescimento do tumor, preservando também o conteúdo de miosina muscular em relação ao grupo portador do tumor que não foi suplementado de leucina. Os autores especulam que a leucina pode ter ação direta e/ou indireta sobre mecanismos que controlam estimulando a síntese e/ou inibindo o processo de oxidação protéica no músculo esquelético. Corroborando com tais resultados, Ventrucchi et al. (2007) demonstraram que ratas portadoras do tumor de Walker-256 suplementados de leucina (3%) exibiram aumento na incorporação de leucina na proteína, em comparação com ratas portadoras do tumor sem suplementação. A dieta rica em leucina também impediu a diminuição da concentração plasmática de insulina normalmente observada em animais caquéticos.

Em outro estudo, Eley et al. (2007) examinaram os efeitos da suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA – *Branched Chain Amino Acids*) sobre a síntese proteica no músculo gastrocnêmico em animais portadores do tumor MAC 16, verificando o possível efeito protetor dos BCAA sobre a perda de massa muscular. No estudo supracitado, a suplementação com BCAA (1g/Kg peso corporal) causou uma supressão significativa na perda de peso corporal em ratos caquéticos, produzindo um aumento significativo no peso do músculo esquelético, através do aumento na síntese proteica e uma diminuição da degradação. Isto pode ser devido a uma redução na fosforilação da mTOR, que também pode ser responsável pela diminuição da fosforilação p70S6k.

LEUCINA E SEPSE

Durante a sepse, que se caracteriza por infecção sistêmica, também se observa um intenso quadro de catabolismo muscular. Pacientes com esse quadro apresentam diminuição na síntese muscular, a qual parece estar essencialmente ligada a uma diminuição na taxa de tradução de RNAm (VARY, 2007). Conforme discutido anteriormente, um potencial mecanismo de

regulação da tradução de RNAm ocorre através da formação do complexo eIF4F. A este respeito, um potencial mecanismo de atrofia desencadeado pela sepse é a reduzida formação deste complexo, mediada pela inibição da via mTOR (VARY & LINCH, 2007, VARY et al., 2001).

A utilização de leucina para aumentar a síntese de proteína nos quadros de sepse é divergente. Vary (2007) mostrou que a suplementação de leucina (2,2 mg por grama de peso do rato) foi capaz de aumentar a formação do complexo eIF4G-eIF4E em ratos sépticos, levando a valores inclusive acima dos ratos controle. Além disso, houve uma correlação positiva entre a formação do complexo e a fosforilação da enzima eIF4G em seu sítio de fosforilação capaz de aumentar a formação do complexo eIF4F (independente de 4EBP-1), com a síntese de proteína muscular. Por outro lado, Frost & Lang (2004) mostraram que a suplementação de leucina (1,35mg por grama de peso) na mesma espécie de ratos com sepse não se mostrou efetiva para diminuir a ligação da enzima eIF4E com a proteína 4E-BP1 (antagonista da formação do complexo eIF4G-eIF4E). Adicionalmente, não se observaram neste estudo efeitos da suplementação de leucina sobre o aumento da síntese de proteína muscular em ratos com sepse, sugerindo um mecanismo de resistência anabólica à leucina. Assim, durante a sepse, o tratamento de leucina apresenta resultados controversos (LANG & FROST, 2005). Nesta condição, é possível que a efetividade da suplementação de leucina seja dependente não só do grau de acometimento, mas também de suas respostas fisiológicas indutoras de resistência anabólica à leucina associadas.

CONCLUSÕES

Estudos realizados em humanos avaliando o impacto da suplementação de leucina em condições atróficas na modulação do remodelamento muscular bem como dos processos de síntese e degradação são escassos na literatura. Contudo, há uma interessante evidência descrita em revisão publicada por Layman (2003) em que indivíduos saudáveis que realizaram dieta isocalórica cronicamente, que proporcionava um déficit calórico de 500 kcal/dia, e consumiram de 5-10 g de leucina/dia apresentaram menor perda de massa muscular esquelética. Outras evidências em diferentes modelos catabólicos foram avaliadas agudamente, não havendo assim possibilidade de afirmação de “tratamento antiatrófico”.

De fato, a suplementação de leucina parece ser mesmo uma estratégia promissora no combate à atrofia muscular em diversas situações em que se observa diminuição na síntese proteica e/ou também aumento da proteólise muscular. Entretanto, o balanço proteico é modificado singularmente em cada condição atrófica, e a contribuição da inibição dos mecanismos de síntese e ativação dos mecanismos de proteólise é itinerante. Assim, dada a diversidade de cada condição atrófica, não é de se surpreender que exista também uma relação ideal entre dose e efeito em cada situação. O refinamento entre as relações entre dose e efeito permitirá que se chegue a conclusões inequívocas a este respeito.

REFERÊNCIAS

ANTHONY, J.C.; ANTHONY, T.G.; KIMBALL, S.R.; VARY, T.C.; JEFFERSON, L.S. Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of post-absorptive rats in association with increased eIF4F formation. *Journal of Nutrition*, v.130, n.2, p.139-45, 2000a.

ANTHONY, J.C.; YOSHIZAWA, F.; ANTHONY, T.G.; VARY, T.C.; JEFFERSON, L.S.; KIMBALL, S.R. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of post-absorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *Journal of Nutrition*, v.130, n.10, p.2413-9, 2000b.

- ARGILÉS, J.M.; LÓPEZ-SORIANO, F.J. The role of cytokines in cancer cachexia. *Medical Research Reviews*, v.19, n.3, p.223-48, 1999.
- BARACOS, V.E.; MACKENZIE, M.L. Investigations of branched-chain amino acids and their metabolites in animal models of cancer. *Journal of Nutrition*, v.136, n.1, p.237S-42S, 2006.
- BODINE, S.C.; LATRES, E.; BAUMHUETER, S.; LAI, V.K.M.; NUNEZ, L.; CLARKE, B.A.; POUYMIROU, W.T.; PANARO, F.J.; NA, E.; DHARMARAJAN, K.; PAN, Z.Q.; VALENZUELA, D.M.; DECHIARA, T.M.; STITT, T.N.; YANCOPOULOS, G.D.; GLASS, D.J. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*, v.294, n.5547, p.1704-1708, 2001.
- BOOTH, F.W.; SEIDER, M.J. Early change in skeletal muscle protein synthesis after limb immobilization of rats. *Journal of Applied Physiology*, v.47, n.5, p.974-7, 1979.
- BUSQUETS, S.; ALVAREZ, B.; LLOVERA, M.; AGELL, N.; LÓPEZ-SORIANO, F.J.; ARGILÉS, J.M. Branched-chain amino acids inhibit proteolysis in rat skeletal muscle: mechanisms involved. *Journal of Cell Physiology*, v.184, n.3, p.380-384, 2000.
- COMBARET, L.; DARDEVET, D.; RIEU, I.; POUCH, M.; BÉCHET, D.; TAILLANDER, D.; GRIZARD, J.; ATTAIX, D. A leucine-supplemented diet restores the defective postprandial inhibition of proteasome-dependent proteolysis in aged rat skeletal muscle. *Journal of Physiology*, v.569, n.2, p.489-499, 2005.
- CROZIER, S.J.; KIMBALL, S.R.; EMMERT, S.W.; ANTHONY, J.C.; JEFFERSON, L.S. Oral leucine administration stimulates protein synthesis in rat skeletal muscle. *Journal of Nutrition*, v.135, n.3, p.376-82, 2005.
- ELEY, H.L.; RUSSELL, S.T.; TISDALE, M.J. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochemistry Journal*, v.407, n.1, p.113-20, 2007.
- FROST, R.A.; LANG, C.H. Alteration of somatotrophic function by proinflammatory cytokines. *Journal of Animal Science*, v.82, n.13, p.E100-109, 2004.
- GILSON, H.; COMBARET, S.L.; GROBET, L.L.; ATTAIX, D.; KETELSLEGERS J.M.; THISSEN, J.P. Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Endocrinology*, v.148, n.1, p. 452-460, 2007.
- GOMES, M.D.; LECKER, S.H.; JAGOE, R.T.; NAVON, A.; GOLDBERG, A.L. Atrogin-1, a muscle specific F-box protein highly expressed during atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.98, n.25, p.14440-5, 2001.
- GOMES-MARCONDES, M.C.; VENTRUCCI, G.; TOLEDO, M.T.; CURY, L.; COOPER, J.C. A leucine-supplemented diet improved protein content of skeletal muscle in young tumor-bearing rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.36, n.11, p.1589-94, 2003.

- HAN, B.; MA, C.; ZHU, M.J.; SHEN, Q.W.; DU, M. Leucine supplementation mitigates atrophy of non-weight-bearing skeletal muscle in rats. *The FASEB Journal*, v.21, n.6, p.895-3, 2007.
- HASSELGREN, P.O. Glucocorticoids and muscle catabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v.2, n.3, p.201-205, 1999.
- HERNINGTYAS, E.H.; OKIMURA, Y.; HANDAYANINGSIH, A.E.; YAMAMOTO, D.; MAKI, T.; IIDA, K.; TAKAHASHI, Y.; KAJI, H.; CHIHARA, K. Branched-chain amino acids and arginine suppress *Myf5/atrogin-1* mRNA expression via mTOR pathway in C2C12 cell line. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.780, n.10, p.1115-20, 2008.
- KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *Journal of Nutrition*, v.83, n.2, p.500S-507S, 2006.
- KOBAYASHI, H.; KATO, H.; HIRABAYASHI, Y.; MURAKAMI, H.; SUZUKI, H. Modulations of muscle protein metabolism by branched-chain amino acids in normal and muscle-atrophiing rats. *Journal of Nutrition*, v.136, n.1, p.234S-236S, 2006.
- LANG, C.H.; FROST, R.A. Differential effect of sepsis on ability of leucine and IGF-I to stimulate muscle translation initiation. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v.287, n.4, p.E721-30, 2004.
- LANG, C.H.; FROST, R.A. Endotoxin disrupts the leucine-signaling pathway involving phosphorylation of mTOR, 4E-BP1, and S6K1 in skeletal muscle. *Journal of Cell Physiology*, v.203, n.1, p.144-55, 2005.
- LONG, X.; ORTIZ-VEGA, S.; LIN, Y.; AVRUCH, J. Rheb binding to mammalian target of rapamycin (mTOR) is regulated by amino acid sufficiency. *Journal of Biological Chemistry*, v.280, n.25, p.23433- 6, 2005.
- MACHADO, A.P.; COSTA ROSA, L.F.B.P.; SEELAENDER, M.C.L. Adipose tissue in Walker 256 tumour-induced cachexia: possible association between decreased leptin concentration and mononuclear cell infiltration. *Cell Tissue Research*, v.318, n.3, p.503-14, 2004.
- MORDIER, S.; DEVAL, C.; BÉCHET, D.; TASSA, A.; FERRARA, M. Leucine limitation induces autophagy and activation of lysosome-dependent proteolysis in C2C12 myotubes through a mammalian target of rapamycin-independent signaling pathway. *Journal of Biological Chemistry*, v.275, n.38, p.29900-6, 2000.
- OWCZAREK, J.; JASINSKA, M.; ORSZULAK-MICHALAK, D. Drug-induced myopathies. An overview of possible mechanisms. *Pharmacological Reports*, v.57, n.1, p.23-34, 2005.
- PROUD, C.G. Amino acids and mTOR signalling in anabolic function. *Biochemical Society Transactions*, v.35, n.5, p.1187-90, 2007.
- SANDRI, M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology*, v.23, p.160-170, 2008.

- SAVARY, I.; DEBRAS, E.; DARDEVET, D.; SORNET, C.; CAPITAN, P.; PRUGNAUD, J.; MIRAND, P.P.; GRIZARD, J. Effect of glucocorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in adult and old rats. *British Journal of Nutrition*, v.79, n.3, p.297-304, 1998.
- SHAH, O.J.; ANTHONY, J.C.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Glucocorticoids oppose translational control by leucine in skeletal muscle. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v.279, n.5, p.E1185-90, 2000.
- SMITH, E.M.; FINN, S.G.; TEE, A.R.; BROWNE, G.J.; PROUD, C.G. The tuberous sclerosis protein TSC2 is not required for the regulation of the mammalian target of rapamycin by amino acids and certain cellular stresses. *Journal of Biological Chemistry*, v.280, n.19, p.18717–27, 2005.
- SOUTHORN, B.G.; PALMER, R.M.; GARLICK, P.J. Acute effects of corticosterone on tissue protein synthesis and insulin-sensitivity in rats in vivo. *Biochemical Journal*, v.272, n.1, p.187-191, 1990.
- SUGAWARA, T.; ITO, Y.; NISHIZAWA, N.; NAGASAWA, T. Regulation of muscle protein degradation, not synthesis, by dietary leucine in rats fed a protein-deficient diet. *Amino Acids*, 2008. (IN PRESS)
- TISDALE, M.J. Molecular pathways leading to cancer cachexia. *Physiology*, v.20, p.340-8, 2005.
- VARY, T.C.; JEFFERSON, L.S.; KIMBALL, S.R. Insulin fails to stimulate muscle protein synthesis in sepsis despite unimpaired signaling to 4E-BP1 and S6K1. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v.281, n.5, p.E1045-53, 2001.
- VARY, T.C. Acute oral leucine administration stimulates protein synthesis during chronic sepsis through enhanced association of eukaryotic initiation factor 4G with eukaryotic initiation factor 4E in rats. *Journal of Nutrition*, v.137, n.9, p.2074-9, 2007.
- VARY, T.C.; LYNCH, C.J. Nutrient signaling components controlling protein synthesis in striated muscle. *Journal of Nutrition*, v.137, n.8, p.1835-43, 2007.
- VENTRUCCI, G.; MELLO, M.A.; GOMES-MARCONDES, M.C. Effect of a leucine-supplemented diet on body composition changes in pregnant rats bearing Walker 256 tumor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.34, n.3, p.333-8, 2001.
- VENTRUCCI, G.; MELLO, M.A.; GOMES-MARCONDES, M.C. Leucine-rich diet alters the eukaryotic translation initiation factors expression in skeletal muscle of tumour-bearing rats. *BMC Cancer*, v.7, p.42, 2007.
- WACKERHAGE, H.; RENNIE, M.J. How nutrition and exercise maintain the human musculoskeletal mass. *Journal of Anatomy*, v.208, n.4, p.451-8, 2006
- ZANCHI, N.E.; NICASTRO, H.; LANCHA JUNIOR, A.H. Potential antiproteolytic effects of L-Leucine: Observations of in vivo and in vitro studies. *Nutrition and Metabolism (London)*, v.5, p.20, 2008.

Contatos

Universidade de São Paulo – Escola de Educação Física e Esporte – Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora
Endereço: Avenida Professor Mello Moraes, 65 – São Paulo – SP, CEP 05508-030.
Fone: (11) 3091-3096
E-mail: neloz@usp.br

Tramitação

Recebido em: 30/11/2008
Aceito em: 26/06/2009