

Exercício e Proteínas de Estresse (Hsp 72) no Músculo Cardíaco

Exercise and Stress Proteins (Hsp 72) in Cardiac Muscle

LUNZ, W.; NATALI, A.J. Exercício e Proteínas de Estresse (Hsp 72) no Músculo Cardíaco. **R. bras. Ci e Mov.** 2005; 13(2):7-15.

RESUMO – As proteínas de estresse foram inicialmente denominadas como proteínas de choque térmico (*Heat Shock Protein* - HSP), pois a expressão destas proteínas estava aumentada em células de *Drosófilas* após serem submetidas a um tratamento térmico. Atualmente, sabe-se que células de todos os seres vivos possuem essas proteínas e que várias outras formas de estresse induzem sua expressão. A família HSP 70 é a mais estudada e, dentre as isoformas, apenas a Hsp 72 é exclusivamente induzida. Tais proteínas exercem um papel de proteção ao organismo contra episódios de estresse. A indução da expressão das Hsp 72 é promovida pelo exercício físico e parâmetros como volume, intensidade e modelo de exercício podem afetar sua expressão. Porém, deve-se considerar que eventos fisiológicos e metabólicos, tais como, aumento da temperatura corporal, alteração dos níveis de catecolaminas, cálcio, glicogênio, ATP, lactato e das espécies reativas de oxigênio, ocorrem nas células durante o exercício, os quais podem modular a expressão de Hsp 72, o que a coloca como um fenômeno multifatorial. Estudos mostram que os benefícios promovidos pelo exercício como proteção, prevenção e recuperação do miocárdio após infarto ou eventos de isquemia, estão condicionados ao aumento das Hsp 72. O aumento da expressão das Hsp 72 pelo exercício coloca-se, então, como uma explicação, pelo menos parcial, da proteção cardíaca promovida pela prática regular de atividade física.

PALAVRAS-CHAVE - exercício, proteínas de estresse, Hsp 72, miocárdio.

LUNZ, W.; NATALI, A.J. Exercise and Stress Proteins (Hsp 72) in Cardiac Muscle. **R. bras. Ci e Mov.** 2005; 13(2):7-15.

ABSTRACT - Stress proteins were first named as Heat Shock Protein (HSP) once its expression was increased in *drosophila* cells after heat shock. At the moment it is known that such proteins are present in all live organisms and that many types of stress induce its expression. HSP 70 family is the most studied and only Hsp 72 is induced. Stress proteins have a role in the protection of live organisms against stress events. Hsp 72 expression is induced by physical exercise and volume, intensity and the model of exercise may affect its expression. Nonetheless, it has to be kept in mind that physiological and metabolic events such as increase in body temperature, alteration in the levels of catecholamines, calcium, glycogen, ATP, lactate and reactive oxygen species occurs during exercise which may modulate Hsp72 expression and so its expression may be recognized as a multifactorial phenomenon. Studies show that the beneficial effects of exercising such as cardiac protection and recovering of the myocardium after infarction or ischemia events are associated to increases in Hsp72 levels. The increased expression of Hsp72 in response to exercise may therefore explain at least partially the cardiac protection promoted by physical activity.

KEYWORDS - exercise, Hsp 72, stress protein, myocardium

Wellington Lunz¹

Antônio José Natali²

¹ Mestrando em Ciência da Nutrição da
Universidade Federal de Viçosa;
² Prof. Dr. do Departamento de Educação
Física da Universidade Federal de Viçosa.

Recebimento: 11/02/2005
Aceite: 07/06/2005

Correspondence: Prof. Dr. Antônio José Natali. Depto Educação Física U. F. Viçosa. Av. P.H. Rolfs s/n. 36570 000 - Viçosa - MG. Fone: (0++) 31 3899 2766 - 2249. Fax: (0++) 31 3899 2249. E-mail: anatali@ufv.br

R. bras. Ci. e Mov. 2005; 13(3): 89-98

Introdução

Estudos epidemiológicos indicam que a prática de atividade física correlaciona-se inversamente com a mortalidade por doenças cardíacas^{1,2}, e que o exercício físico crônico pode reduzir o risco destas doenças^{3,4}, embora os mecanismos responsáveis ainda não estejam bem esclarecidos. Uma das possibilidades de explicação da proteção cardíaca induzida pelo exercício é a elevação das proteínas de estresse no miocárdio⁵.

A expressão das proteínas de choque térmico (*Heat Shock Proteins*, HSP) foi inicialmente verificada após exposição de células de *Drosophila busckii* a estresses térmico e químico⁶. Atualmente, sabe-se que a síntese dessas proteínas ocorre praticamente em todos os seres vivos em resposta não somente ao estresse térmico, mas a várias outras situações de estresse, tais como infecções, isquemia, uso de antibióticos, estimulação hormonal, entre outros⁷. Tais proteínas, também conhecidas como proteínas de estresse, proporcionam às células tolerância a temperaturas potencialmente letais e a outras situações de estresse exercendo um papel de proteção ao organismo contra estes episódios⁸.

Na última década observou-se que o exercício físico agudo ou crônico pode induzir a síntese da proteína Hsp 72, isoforma da família HSP 70, nos músculos esquelético e cardíaco e em outros tecidos^{5,9,10,11}. Todavia, alguns parâmetros relativos ao exercício, tais como intensidade, duração, temperatura, entre outros, têm sido discutidos para a melhor compreensão deste fenômeno.

Tem sido reportado que as proteínas Hsp 72 são capazes de proteger o músculo cardíaco contra eventos de estresse promovendo, por exemplo, proteção do miocárdio contra eventos de isquemia-reperfusão e reversão de lesões no miocárdio^{12,13}. Da mesma maneira, o aumento da expressão Hsp 72 no músculo cardíaco de ratos por meio do exercício físico tem se demonstrado capaz de proporcionar vários benefícios ao músculo cardíaco como, por exemplo, prevenção e maior recuperação do miocárdio em eventos de isquemia, menor prejuízo, maior recuperação na função contrátil e metabólica após eventos de isquemia-reperfusão^{5,9,10,14,15,16}.

A presente revisão tem por objetivo apresentar e discutir a relação entre exercício

físico e a indução da expressão das Hsp 72 no músculo cardíaco, os possíveis mecanismos envolvidos no aumento da expressão dessas proteínas em resposta ao exercício, assim como o envolvimento deste fenômeno na proteção cardíaca.

Proteínas de estresse

As proteínas de choque térmico (*Heat Shock Proteins*- HSP) foram assim denominadas porque sua expressão foi primeiramente verificada após choque térmico em células de *Drosophila*, o que causou acúmulo das proteínas com pesos moleculares de 70 kDa e 26 kDa⁶. Atualmente sabe-se que essas proteínas são também sintetizadas em resposta a outras situações de estresse, tais como fatores fisiológicos (divisão celular, fatores de crescimento, diferenciação celular, desenvolvimento do tecido e estimulação hormonal), fatores ambientais (metais pesados, inibidores metabólicos, etanol, antibióticos) e fatores patológicos (infecções virais, bactérias e parasitas, febre, inflamação, isquemia e radiação)⁷, em todos os seres vivos, e, por isso, são chamadas Proteínas de Estresse⁸. No sistema cardiovascular, estímulos como a hipertensão aguda, a mudança de carga aguda (exercício físico), a hipertrofia cardíaca, a hipóxia, a isquemia-reperfusão, o estresse oxidativo e os transplantes podem aumentar a síntese de HSP¹⁷.

As HSPs são, também conhecidas pela função de Chaperonas, ou seja, são proteínas engajadas no reparo ou degradação de proteínas que estejam, por algum motivo, prejudicadas. Ainda, facilitam o processo de dobragem e montagem de proteínas nascentes e previnem a agregação de outras proteínas sob condições de estresse¹⁸. De maneira geral, sempre que houver maior demanda por síntese de proteínas, ou situações em que ocorra acúmulo de proteínas dobradas anormalmente, haverá aumento da síntese de proteínas de estresse. A expressão das proteínas de estresse é essencial para a manutenção da vida celular, face aos danos morfológicos, bioquímicos e funcionais às células causados pelo estresse, o que pode desnaturar proteínas celulares já formadas ou em processo de maturação⁸.

As Hsp mais abundantes em eucariotas e mais amplamente estudadas são as quatro isoformas da família HSP 70¹⁸, sendo, sendo

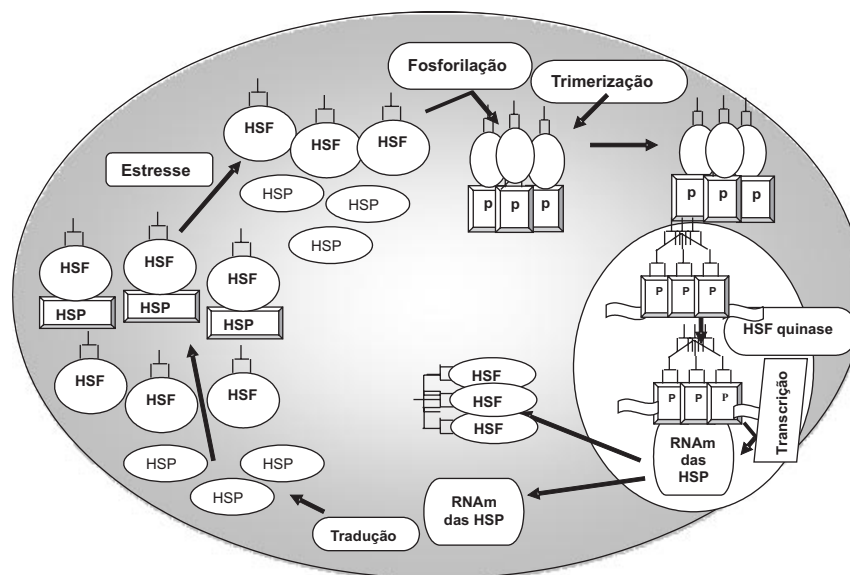
um total de quatro isoformas, a saber: Hsp 72 e 73; Grp (Glucose regulated proteins) 75 e 78. Ressalta-se que estas proteínas não são variantes do mesmo gene, mas sim oriundas de genes diferentes. A Hsp 72 é a única expressa exclusivamente por eventos de estresse, enquanto as demais isoformas podem também ser expressas constitutivamente ⁷, sendo altamente induzida pelo exercício físico em músculos esquelético ^{19,20} e cardíaco ^{5,9,10,14,15,16,19}. A Hsp 73 é conhecida como Hsp 70 constitutiva ou Hsp 70 cognata. Essa isoforma também é induzida por estresse, porém muito levemente ¹⁷ e exercem funções de chaperonas para outras proteínas ⁷. A Grp 75 se localiza nas mitocôndrias, onde age como chaperonas para as proteínas das mitocôndrias ¹⁷, enquanto a Grp 78, também conhecida como BiP, reside no lúmen do retículo endoplasmático, onde se liga a proteínas facilitando sua passagem pelo retículo endoplasmático e oferecendo proteção à célula ⁷.

Em suma, as isoformas da família HSP 70 compartilham as funções de interagir com outras proteínas no curso da maturação, estabilizando e/ou prevenindo dobragens e montagens prematuras destas proteínas e, em seguida, participam do processo de importação destas proteínas para organelas específicas ^{8,16}.

A família das HSP 70 pode auto regular sua expressão através de uma alça de *feedback* negativo ²¹. Um modelo ilustrativo dos eventos ocorridos na regulação da indução das HSP por estresse, adaptado de Kiang & Tsokos⁷ é apresentado na figura 1. Em células não estressadas, sob condições normais, os níveis dos Fatores de Choque Térmico (Heat Shock Factor - HSF) ou fatores de transcrição estão altamente presentes no citoplasma em um complexo com a própria HSP 70. Os HSF são proteínas capazes de se ligarem ao DNA regulando a expressão das HSP 70. Esse complexo HSF~HSP 70 faz com que o HSF se mantenha em uma forma monomérica não ativa ^{7,8,21}. Ressalta-se o conhecimento de 3 isoformas de HSFs em mamíferos (HSF-1, 2 e 4) e que o HSF-1 parece ser o principal fator de transcrição para as HSPs no coração ²².

Em condições de estresse ocorre o acúmulo de proteínas dobradas anormalmente na célula e, com isso, muitas dessas proteínas anormais irão interagir de forma estável com as diferentes HSP 70 ^{19,21} que, para tal, são liberadas do complexo inativo HSF~HSP 70. Esta liberação das HSP 70 altera o equilíbrio entre HSF e HSP 70 e, desta forma, os HSF também ficam livres para, em seguida, serem agregados em uma forma trimérica ativa no citosol devido à fosforilação promovida pela Proteína Quinase C (PKC) e,

Figura 1. Mecanismo de indução das HSP por estresse (adaptado de Kiang & Tsokos⁷).



Legenda: HSF, Fator de Choque térmico; PKC, Proteína quinase C; HSF quinase, proteína quinase do HSF.

possivelmente, por outras quinases capazes de fosforilar os aminoácidos treonina e serina presentes na estrutura protéica dos HSF⁷. Posteriormente, essa forma trimérica entra no núcleo para se ligar ao Elemento de Choque Térmico (Heat Shock Element - HSE), que consistem em pequenas seqüências específicas de bases presentes na região promotora dos genes das HSPs⁷.

No momento em que o HSF específico se liga ao ácido desoxirribonucleico (DNA) há uma segunda fosforilação, agora, pela enzima HSF quinase e, com isso, ocorre a transcrição do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) das HSP 70 e, posteriormente, a tradução e o aumento dos níveis de HSP 70 na célula⁷. Quando se extingue o estresse, os níveis de HSP 70 livres se ligam novamente com os HSFs (HSF~HSP 70). A formação deste complexo é o sinal para cessar a transcrição das HSP 70^{8,21}. O modelo apresentado na figura 1 explica os eventos que regulam a expressão de HSP a partir de estresses térmicos e metabólicos (ex: diminuição da pO₂ e glicose). Entretanto, existem vários outros tipos de estresses, tanto intracelulares quanto extracelulares, que podem ativar os HSFs com posterior transcrição dos genes Hsp.

Exercício físico e Hsp 72

O exercício físico é um tipo de estresse que pode elevar os níveis de Hsp 72 no miocárdio e em outros tecidos^{5,9,10,14,15,16,23}. Entretanto, alguns parâmetros relativos ao exercício, tais como volume, intensidade e modelo de exercício podem interferir na síntese de Hsp 72 no músculo cardíaco.

Inicialmente considerar-se-á a expressão de Hsp 72 em músculo cardíaco em resposta ao volume de exercício. Em outras palavras, resposta aguda, após exercício de curta duração e resposta crônica, após exercício regular por um longo período. Vários trabalhos têm verificado a resposta aguda da expressão de Hsp 72. Locke *et al.*¹⁰, por exemplo, verificaram que nos corações de ratos que correram três sessões de 60 minutos diários, por três dias consecutivos em esteira, a expressão de Hsp 72 não foi diferente quando comparada à dos animais submetidos ao choque térmico (15 min.; temperatura retal a 42°C). Entretanto, as três sessões de exercício, promoveram aumento no conteúdo de Hsp 72 no miocárdio de ratos comparados

aos controles e aos que exercitaram apenas uma sessão (80 e 60%, respectivamente). Os autores verificaram que os grupos com maior conteúdo de Hsp 72 (choque térmico e três sessões de exercício) tiveram aumento na taxa de recuperação de contração e relaxamento pós-isquemia. Observaram, ainda, correlação linear positiva entre os níveis de Hsp 72 e a pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo pós-isquemia. Demirel *et al.*⁵ observaram que, além do choque térmico, 3 e 5 dias de exercício em esteira (60 min./dia) aumentaram o conteúdo de Hsp 72 no ventrículo esquerdo de ratos em aproximadamente 650, 200 e 400%, respectivamente, comparados ao controle. Da mesma forma, reportaram que apenas os grupos com maiores níveis de Hsp 72 apresentaram maiores níveis de pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo, taxa máxima de pressão desenvolvida e de declínio de pressão pós-isquemia. Além disso, verificaram correlação positiva entre a quantidade de Hsp 72 e a performance contrátil do miocárdio após 30 min de reperfusão. O trabalho de Taylor *et al.*²⁴ também demonstrou que a exposição de ratas ao choque térmico, 1 e 3 dias consecutivos de corrida em esteira (100 min./dia) proporcionou aumento de aproximadamente 12 vezes nos níveis de Hsp 72 em relação ao grupo controle. Verificaram que o fluxo coronário pós-isquemia foi significativamente maior nos animais que exercitaram 1 e 3 dias, e o desenvolvimento da pressão sistólica foi maior no grupo que exercitou 3 dias, comparados ao controle. Entretanto, os autores não verificaram correlação entre o conteúdo de Hsp 72 com a função mecânica ventricular. Por sua vez, Skidmore *et al.*¹⁹ demonstraram que apenas uma sessão de corrida de 60 minutos em esteira promoveu acúmulo de Hsp 72, tanto no ventrículo esquerdo quanto em músculos esqueléticos de ratos. O acúmulo de Hsp 72 foi maior quando se associou a maior temperatura corporal ao exercício (~13 ng/ig). Os autores mostraram que exercício e temperatura corporal têm efeitos independentes para aumento da expressão de Hsp 72. Por outro lado, Hammond *et al.*²⁵ submetem ratos (Sprague-Dawley; idade, 10 a 12 meses) à natação até a exaustão (59 minutos em média) e não observaram diferença significativa entre

a concentração de proteínas de estresse (71 kDa) no miocárdio destes animais e a dos submetidos ao frio (18°C).

Quanto à expressão de Hsp 72 no músculo cardíaco em resposta ao exercício de longa duração, crônico, alguns trabalhos foram publicados. O estudo de Powers *et al.*¹⁵ demonstrou que o treinamento progressivo em esteira rolante por 10 semanas proporcionou aumento nos níveis de Hsp 72 no ventrículo esquerdo de ratas. Resultados semelhantes foram apresentados por Noble *et al.*⁹ em miocárdio de ratos exercitados em esteira por 8 semanas. Samelman²⁶ também verificou que os níveis basais de Hsp 72 foram significativamente aumentados no músculo cardíaco de ratos após um treinamento aeróbico em esteira com duração de 16 a 20 semanas. Mais recentemente, Bupha-Intr & Wattanapermpool²⁷ demonstraram que ratas ovariectomizadas, exercitadas por 9 semanas em esteira, tiveram maior expressão de Hsp 72 no músculo cardíaco, comparadas às sedentárias. Entretanto, não houve diferença significativa quando se comparou aos animais com ovário (normais). Em outro estudo, Atalay *et al.*²⁸ examinaram o efeito de 8 semanas de treinamento aeróbico em esteira sobre a expressão de HSPs no músculo cardíaco de ratos diabéticos e não diabéticos. Verificaram aumento da expressão de Hsp72 no coração dos animais diabéticos, porém, a maior expressão ocorreu no grupo de não diabéticos. Resultados semelhantes foram apresentados por Lajoie *et al.*²⁹ onde ratos Zucker (diabéticos obesos e não diabéticos; idade, 9 semanas) submetidos a um treinamento progressivo em natação (máximo: 150 min./dia, 5 dias/semana), por 13 semanas em água a 36°C, apresentaram aumento de 51% e 82%, respectivamente, na expressão da Hsp72 cardíaca. Oito semanas de corrida voluntária também promoveu um aumento de 78% no conteúdo de Hsp72 no coração de ratas³⁰.

Portanto, considerando modelos de exercício diferentes, tanto o exercício crônico quanto o agudo são capazes de induzir a expressão de Hsp 72 no músculo cardíaco. A relevância da elevação do conteúdo de Hsp72 está associada à proteção proporcionada ao miocárdio, que parece relacionar-se positivamente ao nível de acúmulo de Hsp72. Há de se ressaltar, contudo, que as

metodologias dos estudos supracitados divergem quanto à idade e linhagem dos animais, temperaturas ambiental e corporal durante o experimento, tipo, intensidade, frequência e duração do exercício, o que possibilita diferentes interpretações e dificulta comparações dos valores de hsp 72 no músculo cardíaco

Em relação à intensidade do exercício, a primeira evidência foi apresentada por Skidmore *et al.*¹⁹ que demonstraram que a expressão de Hsp 72 estava aumentada apenas no ventrículo esquerdo, gastrocnêmio e sóleo, mas não no extensor longo dos dedos de ratos exercitados em esteira. A ausência de aumento dos níveis de Hsp 72 no extensor longo dos dedos, os levaram a inferir que isto se deva ao fato do ventrículo esquerdo, gastrocnêmio e sóleo serem muito mais exigidos durante atividade de corrida em esteira rolante que o extensor longo dos dedos, demonstrando que a expressão de Hsp 72 se deve à intensidade do exercício, mas não simplesmente a intensidade geral do exercício, e sim a intensidade específica com que cada grupamento muscular é exigido.

Mais tarde, Noble *et al.*⁹ submetem ratos a um programa de corrida em esteira rolante (60 min./dia; 5 dias/semana; 10% inclinação; distância média, 8,282 m/semana) enquanto outros animais tiveram livre acesso a rodas de corrida voluntária (distância média, 5,300 m/semana) no mesmo período. Verificaram que expressão de Hsp 72 foi maior nos animais que correram na esteira e argumentam que a maior expressão de Hsp 72 estaria relacionada à intensidade do exercício em esteira.

Em seguida, Milne & Noble³¹ estudaram especificamente o efeito da intensidade da corrida em esteira sobre a expressão de Hsp 72 no miocárdio e músculo esquelético de ratos. Observaram que houve aumento nos níveis de Hsp 72 no miocárdio apenas em ratos que correram (60 min) em velocidades iguais e superiores a 24m/min, sendo ainda mais elevados em 33m/min. Estes resultados indicam que a expressão de Hsp 72 é dependente da intensidade do exercício.

Outro fator a ser discutido é o modelo de exercício utilizado, o que reflete o nível de estresse proporcionado ao animal que exercita. Modelos de exercício forçado (corrida em esteira, natação) e voluntário (corrida) são os mais frequentemente utilizados com

animais de laboratório. Considerando-se que os modelos de exercício forçado provocam alterações nas respostas neuroendócrinas e imunológicas normalmente associadas ao estresse^{32,33} e que o exercício voluntário, modelo onde os animais têm livre acesso ao equipamento a partir de sua gaiola e correm voluntariamente, provoca níveis mais baixos de estresse aos animais^{34,35}, a indução da expressão de Hsp 72 em resposta ao exercício pode variar de acordo com o modelo utilizado.

Por exemplo, um programa de corrida voluntária com duração de oito semanas não alterou significativamente o conteúdo de Hsp 72 no músculo cardíaco de ratos⁹. Estes autores justificaram a ausência dos efeitos do exercício à baixa intensidade da corrida voluntária executada pelos animais em comparação à do grupo de corrida forçada (5.300 m/semana vs. 8.282 m/semana, respectivamente). Entretanto, quando compararam animais com metragem semanal semelhante, os níveis de Hsp 72 continuaram sendo mais elevados nos animais forçados a exercitar. Neste sentido, Melo e Natali³⁶ demonstraram que a expressão de Hsp 72 foi significativamente mais alta nas diferentes regiões do miocárdio de ratas que exercitaram por 8 semanas com corrida forçada se comparadas à dos animais que correram voluntariamente distâncias semanais similares (4,87 ± 0,55 km/semana vs. 4,88 ± 0,41 km/semana, respectivamente) no mesmo período. Níveis baixos de Hsp72 (78%) no coração de ratos que correram voluntariamente foram também apresentados por Chicco et al.³⁰. A natação sem sobrecarga, outro modelo de exercício forçado, todavia, também promove a indução de Hsp72 (82%) no coração de ratos²⁹. Parece, portanto, que o nível de estresse proporcionado pelo modelo de exercício afeta a expressão de Hsp 72 no miocárdio.

Os mecanismos responsáveis pela indução da expressão de Hsp 72 em resposta ao exercício ainda não estão esclarecidos. Há de se considerar que vários eventos fisiológicos e metabólicos ocorrem nas células durante o exercício, os quais podem desencadear a expressão de Hsp 72 no miocárdio. Alguns estudos têm sido conduzidos para a melhor compreensão deste fenômeno. Eventos tais como temperatura interna^{19,24,30}, estimulação adrenérgica^{37,38}, níveis de cálcio

intracelular^{39,40}, níveis de glicogênio muscular⁴¹, níveis de ATP celular⁴², concentração de lactato⁴³, pH⁴⁴, presença de espécies reativas de oxigênio⁴⁵ e atividade das enzimas antioxidantes²⁰ têm sido investigados, mas os resultados não são conclusivos. Assim, seria prematuro afirmar qual o mecanismo responsável pelo desencadeamento da expressão de Hsp 72 no miocárdio em resposta ao exercício físico. Parece, portanto, mais coerente a tentativa de entender este fenômeno como sendo multifatorial.

Hsp 72 e proteção do miocárdio

A elevação das Hsp 72 no músculo cardíaco é uma das teorias que buscam explicar a proteção cardíaca induzida pelo exercício físico⁵. Acredita-se que o aumento de Hsp 72 promovido pelo exercício possa explicar, ao menos em parte, a proteção do miocárdio associada ao exercício físico¹⁰.

A relação entre o aumento da expressão de Hsp e a proteção do músculo cardíaco tem sido evidenciada em vários estudos. Estudos não envolvendo exercício físico como, por exemplo, os estudos de Plumier *et al.*¹² e Radford *et al.*¹³ demonstraram que o aumento das proteínas Hsp 72 foi capaz de proteger o músculo cardíaco contra eventos de estresse, independentemente do exercício, promovendo proteção do miocárdio contra isquemia-reperfusão e revertendo de lesões no miocárdio. Os resultados do trabalho de Radford *et al.*¹³ com ratos transgênicos, que expressavam continuamente Hsp 72 de humanos, demonstraram aumento de b-ATP e fosfocreatina nos corações destes animais. Os autores verificaram que os níveis de fosfato inorgânico declinavam em direção aos níveis basais, que a acidose intracelular induzida pela isquemia foi corrigida e também que a função contrátil foi recuperada. Esses dados demonstram um efeito cardioprotetor direto das Hsp 72 na recuperação pós-isquemia de corações intactos, demonstrando que transferências genéticas podem oferecer benefícios clínicos.

De acordo com Snoeckx *et al.*¹⁷, o conhecimento atual sobre os benefícios proporcionados pela isoforma Hsp 72 ao sistema cardiovascular tem se ampliado, seja em animais intactos ou em corações isolados. Os autores esclarecem que o pré-tratamento

com estresse térmico em animais foi capaz de aumentar a síntese de Hsp 72 que, por sua vez, estava associada a uma melhor preservação da morfologia das mitocôndrias, dos níveis de ATP e de fosfocreatina da célula cardíaca. Além disso, observou-se nestes animais maior capacidade em tolerar insultos isquêmicos, maior contratilidade global do ventrículo esquerdo e maior proteção contra infarto do miocárdio.

Neste sentido, estudos têm demonstrado que o exercício promove aumento da expressão de Hsp 72 e este aumento se correlaciona com a proteção do miocárdio^{9,10}, acelerando sua recuperação fisiológica¹⁸. Além disso, o aumento das Hsp 72 pelo exercício se correlaciona com redução do infarto e reversão de lesões do miocárdio¹⁸, prevenção e promoção da recuperação do coração em eventos de isquemia e isquemia-reperusão^{9,10,16,18} e prevenção contra necroses e lesões oxidativas em miócitos cardíacos¹⁶. Tais descobertas permitem especular que os benefícios promovidos pelo exercício físico ao músculo cardíaco estão relacionados ao aumento da expressão de Hsp 72.

Considerações Finais

Apesar da existência de evidências que suportam a indicação do exercício físico como um agente protetor do músculo cardíaco, pouco se sabe sobre os mecanismos responsáveis por tal benefício. As proteínas Hsp 72, quando sintetizadas nas células, agem como Chaperonas protegendo assim a integridade celular. Uma vez que o exercício físico eleva os níveis de Hsp 72 no miocárdio, e esta elevação se correlaciona positivamente com a proteção do músculo cardíaco, é razoável especular que os benefícios promovidos pelo exercício ao músculo cardíaco sejam, ao menos em parte, explicados pelo aumento da expressão de Hsp 72.

Entretanto, apesar dos estudos sobre a interferência dos modelos, volume e intensidade de exercício, que podem interferir de forma distinta na indução da expressão de Hsp 72 no músculo cardíaco, poucos estudos foram realizados para um melhor entendimento dos mecanismos responsáveis pelo desencadeamento da expressão de Hsp 72 no miocárdio em resposta ao exercício, o que é convidativo para novas investigações.

Referências Bibliográficas

1. Blair SN, Kohl HW, Barlow CE. Cardiovascular fitness and cardiovascular disease. In: Fletcher GF. **Cardiovascular response to exercise**. New York: Futura Publishing Company, 1994. 303-324.
2. Fang J, Rosett JW, Cohen HW, Kaplan RC, Alderman MH. Exercise, body mass index, caloric intake, and cardiovascular mortality. **Am J Prev Med**. 2003; 25: 283-289.
3. Morris JN, Everitt MG, Pollard R, Chave SPW, Semmence AM. Vigorous exercise in leisure-time: protection against coronary heart disease. **Lancet**. 1980; 2: 1207-1210.
4. Willians PD. Relationship of heart disease risk factors to exercise quantity and intensity. **Arch Intern Med**. 1998; 158: 237-245.
5. Demirel HA, Powers SK, Zergeroglu MA, Shanely RA, Hamilton K, Coombes J, et al. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. **J Appl Physiol**. 2001; 91: 2205-2212.
6. Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. **Experientia Basel**. 1962; 18: 571-573.
7. Kiang JG, Tsokos GC. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology. **Pharmacol Ther**. 1998; 80: 183-201.
8. Welch WJ. Mammalian stress Response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. **Physiol Rev**. 1992; 72: 1063-1081.
9. Noble EG, Moraska A, Mazzeo RS, Roth DA, Olsson MC, Moore RL, et al. Differential expression of stress proteins in rat myocardium after free wheel or treadmill run training. **J Appl Physiol**. 1999; 86: 1696-1701.
10. Locke M, Tanguay RM, Klabunde RE, Ianuzzo CD. Enhanced postischemic myocardial recovery following exercise induction of HSP 72. **Am J Physiol**. 1995a; 269: H320-H325.
11. Milne KJ, Noble EG. Exercised-induced elevation of HSP70 is intensity dependent. **J Appl Physiol**. 2002; 93: 561-568.
12. Plumier JC, Ross BM, Currie RW, Angelidis CE, Kazlaris H, Kollias G, et al. Transgenic mice expressing the human heat shock protein 70 have improved post-ischemic myocardial recovery. **J Clin Invest**. 1995; 95: 1854-1860.

13. Radford NB, Fina M, Benjamin IJ, Moreadith RW, Graves KH, Zhao P, et al. Cardioprotective effects of 70-KDa heat shock protein in transgenic mice. **Proc Natl Acad Sci.** 1996; 93: 2339-2342.
14. Locke M, Noble EG, Tanguay RM, Feild MR, Ianuzzo SE, Ianuzzo CD. Activation of heat-shock transcription factor in rat heart after heat shock and exercise. **Am J Physiol.** 1995b; 268: C1387-C1394.
15. Powers SK, Demirel HA, Vincent HK, Coombes JS, Naito H, Hamilton KL, et al. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. **Am J Physiol.** 1998; 275: 1468-1477.
16. Powers SK, Locke M, Demirel HA. Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. **Med Sci Sports Exerc.** 2001; 33: 386-392.
17. Snoeckx LHEH, Cornelussen RN, Nieuwenhoven FAV, Renemam RS, Vusse GJVD. Heat shock proteins and cardiovascular pathophysiology. **Physiol Rev.** 2001; 81: 1461-1497.
18. Benjamin IJ, Mcmillan DR. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. **Circ Res.** 1998; 83: 117-132.
19. Skidmore R, Gutierrez JA, Guerrero V, Kregal, KC. HSP70, induction during exercise and heat stress in rats: role of internal temperature. **Am J Physiol.** 1995; 268: R92-R97.
20. Smolka MB, Zoppi CC, Alves AA, Silveira LR, Marangoni S, Pereira-Da-Silva L, et al. HSP 72 as a complementary protection against oxidative stress induced by exercise in the soleus muscle of rats. **Am J Physiol.** 2000; 279: R1539-R1545.
21. Morimoto RI. Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes. **Science.** 1993; 259: 1409-1410.
22. Christians ES, Yan L-J, Benjamin IJ. Heat shock factor 1 and heat shock proteins: Critical partners in protection against acute cell injury. **Crit Care Med.** 2002; 30 [Suppl.]: S43-S50.
23. Paroo Z, Haist JV, Karmazyn M, Noble EG. Exercise improves postischemic cardiac function in males but not females: consequences of a novel sex-specific heat shock protein 70 response. **Circ Res.** 2002; 90: 911-917.
24. Taylor RP, Harris B, Starnes JW. Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content. **Am J Physiol.** 1999; 276: H1098-H1102.
25. Hammond GL, Lai YK, Markert CL. Diverse forms of stress lead to new patterns of gene expression through a common and essential metabolic pathway. **Proc Natl Acad Sci.** 1982; 79: 3485-3488.
26. Samelman TR. Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer 344 rats after endurance training. **Exp Physiol.** 2000; 85: 97-102.
27. Bupha-Intr T, Wattanapernpool J. Cardioprotective effects of exercise training on myofilament calcium activation in ovariectomized rats. **J Appl Physiol.** 2004; 96: 1755-1760.
28. Atalay M, Oksala NK, Laaksonen DE, Khanna S, Nakao C, Lappalainen J, et al. Exercise training modulates heat shock protein response in diabetic rats. **J Appl Physiol.** 2004; 97: 605-611.
29. Lajoie, C., Calderone, A., Trudeau, F., Lavoie, N., Massicotte, G., Gagnon, S., Béliveau, L. Exercise training attenuated the PKB and GSK-3 dephosphorylation in the myocardium of ZDF rats. **J Appl Physiol.** 2004; 96:1606-1612.
30. Chicco AJ, Schneider CM & Hayward R. Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. **Am J Physiol.** 2005; 289: R424-R431.
31. Milne KJ, Noble EG. Exercised-induced elevation of HSP70 is intensity dependent. **J Appl Physiol.** 2002; 93: 561-568.
32. Moraska A, Deak T, Spencer RL, Roth D, Fleshner M. Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in sprague-dawley rats. **Am J Physiol.** 2000; 279: R1321-R1329.
33. Linthorst AC, Penalva RG, Flachskamm C, Holsboer F, Reul JM. Forced swim stress activates rat hippocampal serotonergic neurotransmission involving a corticotropin-releasing hormone receptor-dependent mechanism. **Eur J Neurosci.** 2002; 16: 2441-52.
34. Rupp H. Differential effect of physical exercise routines on ventricular myosin and peripheral catecholamines stores in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Circ Res.** 1989; 65: 370-377.
35. Asami S, Hirano T, Yamaguchi R, Tsurudomf Y, Itoh H, Kasai H. Effects of forced and spontaneous exercise on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in rat organs. **Biochem Biophys Res Commun.** 1998; 24: 678-682.

36. Melo SFS, Natali AJ. **Expressão de proteínas de estresse (HSP 70) em músculos cardíaco e esquelético de ratos em resposta a exercício voluntário e forçado.** Viçosa; 2005. [Relatório final apresentado à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do PIBIC/FAPEMIG].
37. Maloyan A, Horowitz M. β -Adrenergic signaling and thyroid hormones affect HSP 72 expression during heat acclimation. **J Appl Physiol.** 2002; 93: 107-115.
38. Paroo Z, Noble EG. Isoproterenol potentiates exercise-induction of Hsp70 in cardiac and skeletal muscle. **Cell Stress Chaperones.** 1999; 4: 199-204.
39. Kiang JG, Carr FE, Burns MR, McClain DE. HSP-72 synthesis is promoted by increase in $[Ca^{2+}]_i$ or activation of G proteins but not pHi or cAMP. **Am J Physiol-Cell Physiol.** 1994; 267: C104-C114.
40. Duncan CJ. An hypothesis for preconditioning and heat shock proteins: a model elucidating damage pathways in the heart? **J Therm Biol.** 1997; 22: 69-78.
41. Febbraio MA, Koukoulas I. HSP 72 gene expression progressively increases in human skeletal muscle during prolonged, exhaustive exercise. **J Appl Physiol.** 2000; 89:1055-1060.
42. Why SKV, Mann AS, Thulin G, Zhu XH, Kashgarian M, Siegel NJ. Activation of heat-shock transcription factor by graded reductions in renal ATP, in vivo, in the rat. **J Clin Invest.** 1994; 94: 1518-1523.
43. Myrmet T, McCully JD, Malikin L, Krukenkamp IB, Levitsky S. Heat-shock protein 70 mRNA is induced by anaerobic metabolism in rat hearts. **Circulation.** 1994; 90: 299-305.
44. Neuhaus-Steinmetz U, Skrandies S, Rensing S. Heat shock protein synthesis is affected by intracellular pH: inhibition by monensin-induced alkalosis in C6 rat glioma cells. **Brain Research.** 1996; 724: 16-24.
45. Nishizawa J, Nakai A, Matsuda K, Komeda M, Ban T, Nagata K. Reactive Oxygen Species Play an Important Role in the Activation of Heat Shock Factor 1 in Ischemic-Reperfused Heart. **Circulation.** 1999; 99: 934-941.