

EXERCINAS: NOVOS HORIZONTES NA BIOLOGIA DO EXERCÍCIO FÍSICO

André Katayama Yamada¹

Resumo: Duas décadas atrás um grupo de pesquisadores descobriram que a contração muscular produz peptídeos que conferem benefícios a outros órgãos, levando a uma nova era da comunicação-inter-órgãos. Esses peptídeos foram denominados miocinas, e atualmente se sabe que vários outros órgãos como o fígado, cérebro e tecido adiposo produzem tais substâncias. As exercinas têm papel importante na cognição, metabolismo lipídico e glicídico, browning do tecido adiposo branco, formação óssea, função da célula endotelial, função da célula β , hipertrofia muscular, estrutura da pele e crescimento tumoral. Assim, o objetivo desta a “palavra é sua” é descrever/atualizar de forma sucinta a ciência das exercinas na biologia do exercício físico.

Palavras-chave: Miocinas; Metabolismo; Exercício Físico; Doenças Crônicas

Afiliação

¹ Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP); E-mail para correspondência: yamadaak@gmail.com

EXERKINES: NEW HORIZONS IN EXERCISE BIOLOGY

Abstract: Two decades ago a group of researchers discovered that muscle contraction produces peptides that confer benefits in a variety of organs, leading to a new era of inter-organ communication. These peptides were denominated miokines, and actually it is known that a variety of other organs such as liver, brain and adipose tissue produce such substances. Exerkines have an importante role in cognition, lipid and glicolitic metabolism, browning of white adipose tissue, boné formation, endothelial function, β cell function, muscle hypertrophy, skin structure and tumoral growth. Thus, the objective of this “the word is yours” is to describe/update in a succinct form the Science of exerkines in exercise biology.

Key words: Miokines; Metabolism; Exercise; Chronic diseases

Introdução

Durante séculos (~ 450 anos a.c.) é sabido que o exercício físico previne inúmeras doenças crônicas¹. Hipócrates, o pai da medicina ocidental acreditava que as doenças eram resultado de causas naturais ao invés de crenças ou superstições dos Deuses¹. Hipócrates também foi o primeiro a reconhecer que um estilo de vida ativo traz benefícios para a saúde, afirmando que “caminhar é o melhor remédio para o homem” e “se há deficiência de alimento e exercício, o corpo irá adoecer”¹. Hoje, entende-se, que mesmo períodos curtos de inatividade física estão associados a desregulação da homeostase metabólica, que manifesta em paralelo com diminuída sensibilidade à insulina, reduzida depuração de lipídios pós-prandial, perda de massa muscular e acúmulo de adiposidade visceral¹. Os clássicos mecanismos e benefícios dos exercícios físicos incluem: diminuição da gordura corporal, aumento da capacidade cardiorrespiratória (consumo máximo de oxigênio VO_2 máx) e manutenção da massa muscular². No entanto, no atual milênio as pesquisas tem demonstrando que durante o exercício, proteínas, peptídeos, enzimas e metabólitos são liberados por diversos órgãos (principalmente na contração do músculo esquelético) mediando efeitos metabólicos em outros órgãos (*cross-talk*)³. Assim, uma nova era da biologia do exercício físico emerge, a ciência das exercinas.

Músculo esquelético como órgão endócrino: participação das miocinas no metabolismo energético.

Em 1960 levantou-se a hipótese de que o músculo esquelético poderia ter uma função muito além da simples manutenção da postura e locomoção. Cinquenta anos atrás portanto, Goldstein postulou que a contração muscular poderia liberar um fator humoral afetando processos metabólicos como a homeostase da glicose⁴. No entanto, este postulado foi deixado para trás até que novas evidências neste novo milênio começaram a emergir. Uma descoberta seminal foi a identificação das miocinas, citocinas produzidas pelo músculo em contração e liberadas na corrente sanguínea, exercendo função endócrina ou parácrina⁵. A primeira citocina identificada e liberada na corrente sanguínea pela contração muscular foi a Interleucina-6 (IL-6). Foi demonstrado em um estudo que o exercício físico intenso aumentou IL-6 no plasma, e acreditava-se que a fonte da IL-6 presente na corrente sanguínea era originada das células sanguíneas mononucleares⁶, sendo que esta teoria viria mais tarde a “cair por terra”^{7,8}. Estudos posteriores utilizando biópsias musculares demonstraram que o RNAm e expressão proteica de

IL-6 aumentaram em células musculares em resposta ao exercício^{9,10,11}, e que essa liberação aumentou cerca de 100 vezes durante a contração muscular^{12,13}. Experimentos demonstram que a IL-6 liberada pelo exercício contribui para o aumento na produção de glicose em humanos¹⁴. Estes achados fornecem novos *insights* em fatores que regulam a produção de glicose (homeostase da glicose) fazendo da IL-6 a primeira miocina liberada pelo exercício físico, e que orchestra reações metabólicas.

Recentemente, uma molécula unindo ligantes gp130 como fator neurotrófico ciliar e IL-6 foi desenhada por meio de engenharia genética e denominada de IC7Fc¹⁵. Em camundongos obesos induzidos por dieta hiperlipídica, IC7Fc foi capaz de atenuar ganhos de massa adiposa ao mesmo tempo em que preservou a massa muscular¹⁵. Estes efeitos ocorreram em paralelo ao aumento na atividade voluntária e captação de glicose no tecido adiposo marrom. Adicionalmente, IC7Fc maximizou a homeostase de glicose em camundongos obesos, via ação mimética de um secretagogo da insulina, assim com aumento do glucagon¹⁵. Camundongos que geneticamente superexpressaram IC7Fc no fígado ou músculo esquelético foram protegidos da dieta hiperlipídica quanto à adiposidade e defeitos na homeostase glicêmica. Outros experimentos deste estudo mostraram de forma translacional, que adicionando IC7Fc a camundongos tratados com agonistas GLP-1R preveniu a perda de massa magra e atenuou eventos hipoglicêmicos¹⁵. Em sequência, uma única injeção de IC7Fc em macacos não promoveu alterações na bioquímica do sangue ou marcadores inflamatórios, demonstrando a efetividade da IC7Fc como potencial alvo terapêutico¹⁵.

O fator de crescimento e diferenciação 15 (GDF15) é considerado um biomarcador de estresse celular produzido por diversos órgãos como pulmão, rins e fígado¹⁶. Altos níveis de GDF15 circulantes têm sido encontrados em diversas doenças como câncer, insuficiência cardíaca e doenças mitocondriais¹⁶. Um estudo descreveu o GDF15 como uma potencial nova exercina, uma espécie de comunicador periférico entre músculo esquelético e tecido adiposo¹⁶. Miotubos primários humanos de voluntários magros e saudáveis foram submetidos a estimulação de pulso elétrico para mimetizar exercício moderado crônico e exercício agudo intenso¹⁶. Meio de cultura condicionado de miotubos exercitados de humanos ativou lipólise em adipócitos humanos *in vitro*. Por meio de *screening* proteômico do meio de cultura condicionado, o GDF15 foi identificado como uma miocina reguladora do exercício, que é rapidamente liberada pela contração muscular¹⁶. A neutralização de GDF15 em meio de cultura condicionado aboliu a lipólise enquanto que o tratamento de explantes de tecido adiposo com GDF15 recombinante promoveu lipólise¹⁶. Desta forma o GDF15 é capaz de mediar os seus

efeitos (lipólise) no tecido adiposo em resposta a contração muscular, elencando a como uma promissora miocina.

Outro estudo demonstrou que a IL-13 é importante para a flexibilidade metabólica¹⁷. Camundongos com deleção da IL-13 utilizaram preferencialmente glicogênio muscular e apresentaram reduzido desempenho em exercício de longa duração¹⁷. Mesmo após semanas de treinamento, os camundongos eram incapazes de aumentar a expressão de genes necessários para o metabolismo muscular oxidativo e incapazes de melhorar o desempenho físico¹⁷. A transferência *in vivo* de IL-13 no músculo de camundongos conferiu aumento de desempenho de *endurance*¹⁷. Assim, a IL-13 pode ser considerada uma nova exercina que promove metabolismo oxidativo muscular e que poderá ser alvo de futuras terapias.

Papel das exercinas no sistema nervoso central

Em 2016, Moon e colaboradores¹⁸, identificaram uma via de sinalização que ligava o músculo exercitado com a função hipocampal. Observaram que o exercício físico induzia uma elevação sistêmica de uma nova miocina chamada de Catepsina B, responsável por aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e neurogênese¹⁸. Primeiramente, miotubos L6 foram tratados com AICAR (agonista da AMPK) no intuito de simular o exercício *in vitro*¹⁸. *Screening* proteômico no meio de cultura e análises bioquímicas levaram a identificação da Catepsina B¹⁸. *In vivo*, o exercício físico resultou em aumento da expressão muscular do gene *Ctsb* (que codifica a Catepsina B), e foi acompanhado de aumento dos níveis proteicos no plasma¹⁸. Os achados nos roedores foram reproduzidos em macacos e humanos exercitados aonde foram observados aumentos da Catepsina B plasmática¹⁸. Também foi observado que a Catepsina B é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Camundongos tipo selvagens exercitados apresentaram neurogênese e melhora na memória espacial, enquanto que camundongos com deleção da *Ctsb* não apresentaram tais benefícios¹⁸. A Catepsina B emerge como uma importante miocina para memória e aprendizado (cognição), no entanto, futuros estudos com humanos são necessários.

Em 2012, foi descoberto que a irisina era um mensageiro liberado pelo músculo durante exercício e que atuava em vários tecidos do organismo¹⁹. Mais recentemente, evidências demonstraram que a irisina regula neurogênese, neuro-comportamento e metabolismo neural tendo papel fundamental na função cerebral²⁰. Lourenço e colaboradores²¹ demonstraram que os níveis de irisina apresentam diminuídos nos cérebros de indivíduos com doença de Alzheimer e em modelos roedores de doença de Alzheimer. Também demonstraram que

oligômeros de beta-amilóide resultaram em redução de irisina *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*²¹. A redução de irisina por meio de abordagens genéticas e farmacológicas em cérebros de camundongos normais prejudicou a plasticidade sináptica e alguns tipos de memórias, e ao aumentar os níveis de irisina os efeitos foram revertidos²¹. Análises comportamentais e fisiológicas revelaram que aumentando os níveis de irisina no cérebro de camundongos com Alzheimer melhorou a plasticidade sináptica e memória²¹. Um protocolo de treinamento de natação diário protegeu camundongos de prejuízos sinápticos induzidos por oligômeros de beta-amilóide e perda de memória e promoveu aumentos nos níveis de irisina no cérebro²¹. Interessantemente, a inibição da irisina no cérebro aboliu tais efeitos benéficos. Outros ensaios demonstraram que a administração periférica de irisina foi suficiente em promover proteção²¹. Adicionalmente, a neutralização da irisina por administração de anticorpo periférico prejudicou a plasticidade sináptica e memória e bloqueou os efeitos protetores do exercício físico²¹. Este elegante estudo elenca a irisina como um potencial alvo terapêutico do eixo músculo-cérebro no tratamento de doenças neurodegenerativas.

Limitações dos estudos e perspectivas futuras

Algumas limitações relacionadas à ciência das exercinas devem ser levadas em consideração. Por exemplo, existe uma falta de consistência entre resposta aguda e crônica do exercício físico, discrepância entre modelos animais e humanos de exercício e incoerência na interpretação devido à variabilidade de resultados e de amostras²².

Uma abordagem necessária é a investigação de outros tecidos que vão além do músculo esquelético, como por exemplo, foco no papel de comunicação inter-órgãos, regeneração tecidual, regulação imune, adaptação metabólica, condicionamento cardiovascular, saúde psicológica e na qualidade de vida. A vasculatura e o endotélio estão emergindo como importantes locais, possibilitando que as exercinas exerçam seus efeitos em vários ambientes e à distância em outros tecidos²². Essa “conversa-cruzada” entre órgãos ou organokina deve ser alvo de futuros estudos, pois todos os tecidos “conversam” entre si para mediar os potentes benefícios do exercício físico^{23,24}.

Indubitavelmente muitas exercinas ainda permanecem a serem descobertas. Em 2016 foi lançado um ambicioso consórcio chamado de MoTrPAC do inglês “The Molecular Transducers of Physical Activity Consortium” com a finalidade de identificar novos mecanismos moleculares como as exercinas, por meio de tecnologias ômicas de biomateriais humanos e modelos animais de exercício agudo e crônico. Outra lacuna que ainda precisa ser

solucionada é o tipo e a dose de exercício físico que promove os melhores benefícios para a saúde de cada indivíduo²².

Uma tecnologia emergente que venha auxiliar nos dados juntamente com as exercinas é a tecnologia vestível (ou *wearables*). São dispositivos capazes de monitorar e capturar em tempo real informações da saúde. Por exemplo, tecnologias vestíveis podem fornecer informações a respeito do nível de atividade física durante a infecção pela COVID-19 ou na sua recuperação física. Outras possibilidades são: monitoramento da frequência cardíaca e eletrocardiograma, temperatura corporal, comportamento sedentário e atividade física, saturação periférica de oxigenação do sangue e níveis de glicose sanguínea. Estas mensurações quando combinadas com análise das exercinas tem o potencial de melhorar adaptações do exercício em grandes coortes, no entanto ainda apresentam algumas limitações como padronização dos dispositivos, interpretação de dados entre outros.

Os métodos de descoberta das exercinas também precisam de aperfeiçoamento. Deep Omics profiling (que engloba transcriptômica, metabolômica, proteômica e lipidômica) de humanos e modelos animais estão em andamento no MoTrPAC. Adicionalmente, estudos com vesículas extracelulares (exossomos) será uma frente importante de investigação no MoTrPAC. Todas estas abordagens integradas serão realizadas com base na bioinformática, e terão os dados em larga escala compartilhados publicamente²².

Outro desafio na área de exercinas é desvendar miméticos do exercício, moléculas alvo capazes de imitar alguns dos fascinantes efeitos do exercício físico. No entanto, este desafio permanece muito grande, uma vez que o exercício físico atua em todos os sistemas fisiológicos do organismo. Os maiores beneficiados desta estratégia seriam indivíduos com alguma restrição física e/ou distúrbio metabólico como sedentários, acamados, paraplégicos e obesos mórbidos, por exemplo²⁵.

Assim, os novos horizontes direcionam para estes caminhos, com a finalidade de apreciar os fascinantes efeitos preventivos e terapêuticos dos exercícios físicos.

Referências

1. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Rueggsegger GN, Toedebusch RG. Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiol Rev.* 2017; 97: 1351-1402.
2. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2012; 2: 1143-1211.

3. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014; 159: 738-749./
4. Goldstein MS. Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Diabetes*. 1961; 10: 232-234.
5. Whitham M, Febbraio MA. The-ever expanding myokinome: Discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15: 719-729.
6. Ullum H, Haahr PM, Diamant M, Palmo J, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1alpha, IL-1 beta, IL-6, or TNF-alpha pre-mRNA in BMNC. *J Appl Physiol*. 1994; 77: 93-97.
7. Starkie RL, Angus DJ, Rolland J, Hargreaves M, Febbraio MA. Effect of prolonged, submaximal exercise and carbohydrate ingestion on monocyte intracellular cytokine production in humans. *J Physiol*. 2000; 528: 647-655.
8. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 280: C769-C774.
9. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol*. 1998; 508: 949-953.
10. Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, Hawley JA, Febbraio MA. Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *J Physiol*. 2001; 533: 585-591.
11. Hiscock N, Chan MH, Bisucci T, Darby IA, Febbraio MA. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. 2004; 18: 992-994.
12. Steensberg A *et al*. Production of IL-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*. 2000; 237-242.
13. Steensberg A *et al*. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercie muscle glycogen contente. *J Physiol*. 2001; 537: 633-639.
14. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, Fischer CP, Pedersen BK. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes*. 2004; 53: 1643-1648.
15. Findeisen M *et al*. Treatment of type 2 diabetes with the designer cytokine IC7Fc. *Nature*. 2019; 574: 63-68.

16. Laurens *et al.* Growth and differentiation factor 15 is secreted by skeletal muscle during exercise and promotes lipolysis in humans. *JCI Insight*. 2019; 5: e131870.
17. Knudsen NH *et al.* Interleukin-13 drives metabolic conditioning of muscle to endurance exercise. *Science*. 2020; 368: eaat3987.
18. Moon HY *et al.* Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell Metab*. 2016; 24: 332-340.
19. Boström P *et al.* A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463-468.
20. Zhang J, Zhang W. Can irisin be a linker between physical activity and brain function? *Biomol Concepts*. 2016; 7: 253-258.
21. Lourenço M *et al.* Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*. 2019; 1: 165-175.
22. Chow LS *et al.* Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18: 273-289.
23. Magliulo L, Bondi D, Pini N, Marramiero L, Di Filippo ES. The wonder exerkines – novel insights: a critical state-of-the-art review. *Mol Cell Biochem*. 2022; 477: 105-113.
24. Long JZ. Molecular transducers and the cardiometabolic benefits of exercise. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18: 77-78.
25. Hawley JA, Joyner MJ, Green DJ. Mimicking exercise: what matters most and where to next? *J Physiol*. 2021; 599: 791-802.