

MIOSTATINA E SUA RELAÇÃO COM A SARCOPENIA

Data de aceite: 01/07/2024

Betina Drehmer da Rosa

Discente do Curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS)
Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3609048396401649>

Ana Cristina Almeida Dias

Discente do Curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS)
Chapecó-SC, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/5679455447986605>

Carolina Maliska Haack

Discente do Curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS)
Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9395112977666917>

Guilherme Francisquini Rocha

Discente do Curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS)
Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2645877524036003>

Beatriz Moreira Martins

Discente do Curso de Medicina da
Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS)
Chapecó-SC, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5849486489652491>

Kailane Paula Pretto

Discente do curso de Enfermagem da
Universidade Federal da Fronteira Sul
<http://lattes.cnpq.br/4960077714211085>

Matheus Chimelo Bianchini

Programa de Pós Graduação em Ciências
Biomédicas da Universidade Federal da
Fronteira Sul
Chapecó/SC
<http://lattes.cnpq.br/9375201348278111>

Francini Francescon

Programa de Pós Graduação em Ciências
Biomédicas da Universidade Federal da
Fronteira Sul
Chapecó/SC
<http://lattes.cnpq.br/9899925686587074>

Débora Tavares de Resende e Silva

Docente na Universidade Federal da
Fronteira Sul - Campus Chapecó/SC
<http://lattes.cnpq.br/6093255618062496>

RESUMO: A população mundial está envelhecendo de maneira acelerada, e estima-se que até 2050 a população idosa chegará a aproximadamente 2 bilhões de pessoas. Contudo, o envelhecimento traz consigo um declínio tanto cognitivo

quanto físico, sendo a sarcopenia uma das principais doenças emergentes que afetam a capacidade física dos idosos. A sarcopenia é uma condição caracterizada pela perda progressiva de massa, força e função muscular esquelética, limitando a independência dos indivíduos e aumentando o risco de quedas e lesões. A prática regular de exercícios físicos, especialmente exercícios resistidos, é fundamental tanto na prevenção quanto no tratamento da sarcopenia, promovendo o ganho de massa e a função muscular. O entendimento entre os mecanismos moleculares envolvidos na sarcopenia são cruciais para um melhor aproveitamento do tratamento, como, o exercício físico resistido. Evidências sugerem que a miostatina desempenha um papel em uma diversidade de processos fisiológicos e patológicos, incluindo sua relação com o envelhecimento e o estado muscular. A concentração de miostatina está inversamente relacionada aos níveis de massa muscular. O exercício físico resistido em conjunto com inibidores de miostatina demonstra potencial para prevenir e tratar a sarcopenia, além de promover o ganho de massa muscular em condições neurodegenerativas. Entretanto, os mecanismos pelos quais o exercício físico podem atuar na diminuição nos níveis de miostatina ainda se encontram desconhecidos.

PALAVRAS-CHAVE: Exercício físico; massa muscular; neurodegeneração.

MYOSTATIN AND ITS RELATIONSHIP WITH SARCOPENIA

ABSTRACT: The world's population is aging rapidly, and it is estimated that by 2050 the elderly population will reach approximately 2 billion people. However, aging brings both cognitive and physical decline, with sarcopenia being one of the main emerging diseases affecting the physical capacity of the elderly. Sarcopenia is a condition characterized by the progressive loss of skeletal muscle mass, strength, and function, limiting individuals' independence and increasing the risk of falls and injuries. Regular physical exercise, especially resistance training, is essential for both the prevention and treatment of sarcopenia, promoting muscle mass gain and function. Understanding the molecular mechanisms involved in sarcopenia is crucial for better treatment outcomes, such as with resistance training. Evidence suggests that myostatin plays a role in various physiological and pathological processes, including its relationship with aging and muscle condition. Myostatin concentration is inversely related to muscle mass levels. Resistance exercise combined with myostatin inhibitors shows potential for preventing and treating sarcopenia, as well as promoting muscle mass gain in neurodegenerative conditions. However, the mechanisms by which physical exercise may reduce myostatin levels remain unknown.

KEYWORDS: Physical exercise; muscle mass; neurodegeneration.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial é evidente, estima-se que em 2050 a população idosa irá alcançar aproximadamente 2 bilhões de pessoas, de acordo com as Nações Unidas. Este crescimento está relacionado com o aumento da expectativa de vida nos últimos anos e com a diminuição da taxa de natalidade. Entretanto, deve-se ter um cuidado especial com esses indivíduos, pois o envelhecimento leva a um declínio não só cognitivo, mas também físico. Nesse âmbito, uma das principais doenças relacionadas com a diminuição da capacidade física dos idosos é a sarcopenia (Cannataro et al., 2021; Rodrigues et al., 2022).

A sarcopenia é uma doença predominantemente associada a indivíduos idosos, na qual o músculo esquelético é afetado, de forma que perca sua função, força e massa, gradativamente. Essa perda de massa, força e função muscular limita os indivíduos e diminui sua qualidade de vida, afetando por exemplo na sua independência, ocorrendo a disfunção metabólica e o aumento no número de quedas e lesões relacionadas (Cannataro et al., 2021; Papadopoulou, 2020).

A prevalência da sarcopenia é muito variável em pessoas idosas, com uma taxa entre 6 a 22%, que aumenta nos indivíduos acima dos 80 anos, chegando em uma variação de 11 a 50% dos idosos nessa faixa etária (Liu et al., 2024; Tagliafico et al., 2022). Entretanto, apesar de ser uma doença considerada geriátrica, a sarcopenia não atinge apenas indivíduos idosos, há uma série de outros fatores de risco além da idade relacionados com essa doença. Dentre esses fatores, os mais vistos são sexo, presença de doenças crônicas, obesidade, desnutrição grave, disfunção mitocondrial, degeneração da junção neuromuscular, alterações hormonais, distúrbios alimentares e, principalmente, a falta de atividade física, tornando-a uma doença considerada multifatorial (Cannataro et al., 2021; Liu et al., 2024; Papadopoulou, 2020).

Como visto anteriormente, a falta de prática de atividades físicas é um fator de risco associado à sarcopenia, tal como a prática de desses exercícios está relacionada com a prevenção e com o manejo dessa doença (Cannataro et al., 2021; Cho; Lee; Song, 2022; Papadopoulou, 2020). Ademais, são considerados tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para o manejo da sarcopenia, e o padrão para o tratamento não farmacológico é o próprio exercício físico, que demonstra evidências positivas (Cho; Lee; Song; 2022).

A atividade física emerge como a forma de intervenção primária em termos de promover o ganho de massa muscular e de aprimorar a função muscular esquelética em pessoas idosas, com o objetivo de abordar prontamente casos de sarcopenia. O exercício resistido, a exemplo, revela-se como um estímulo anabólico eficaz para o crescimento do tecido muscular esquelético. Em uma sessão de exercício resistido, há uma estimulação tanto da síntese de proteínas musculares quanto da proteólise. No entanto, é crucial

garantir um consumo adequado de proteínas para alcançar um balanço proteico muscular positivo, permitindo assim que os benefícios da prática física sejam plenamente percebidos (Rogeri et al., 2021).

Os ligantes proteicos mais expressivamente notados no que concerne à ação e efeito no músculo esquelético incluem o Fator de Transformação do Crescimento Beta (TGF- β), as Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMPs) e a miostatina (Fator de Diferenciação de Crescimento 8 - GDF-8). A miostatina, uma molécula proteica gerada pelo próprio músculo, executa uma função primordial na ajustagem do crescimento muscular, inibindo o anabolismo e a síntese de células satélites. Seu papel está interligado, sobretudo, à diminuição da massa muscular, de modo a agir como um fator regulador negativo do crescimento, especialmente no tecido muscular esquelético, apesar de ser também encontrado em outros sítios, como nos tecidos adiposo e cardíaco (Cho; Lee; Song; 2022; Skrzypczak et al., 2021).

A quantidade total de miostatina presente no sangue, ou seja, sua concentração sérica, aumenta proporcionalmente com a idade, enquanto é inversamente proporcional à massa muscular. Seu metabolismo e funcionamento são influenciados por uma gama de mecanismos e fatores, não obstante, alterações em sua atividade podem resultar em fenótipos hipermusculares. A modulação da via da miostatina possibilita, então, uma conduta inovadora e contemporânea com finalidades de prevenção e de terapêutica da sarcopenia, além de atuar no reparo muscular em situações de neurodegeneração. Portanto, o uso de inibidores da miostatina em conjunto com práticas de exercício resistido demonstram ser capazes de mitigar efeitos deletérios de tal condição, promovendo uma melhora progressiva do quadro clínico (Skrzypczak et al., 2021).

SARCOPENIA

A disfunção caracterizada por “sarcopenia” se trata de uma alteração musculoesquelética generalizada, a qual se relaciona intimamente com intercorrências e possíveis deteriorações da saúde como quedas, fraturas, deficiências físicas e perda de mobilidade (Cho; Lee; Song, 2022). As alterações musculares adquiridas se apresentam de várias formas, diminuindo a massa muscular total, o tônus / força e a própria qualidade dos músculos, o que naturalmente afeta a performance física (Cruz-Jentoft; Sayer, 2019).

Nesse quesito, a sarcopenia se torna uma questão clínica muito relevante ao passo que suas consequências para a vida do paciente são compreendidas. Um quadro não tratado da doença impacta diretamente e negativamente a autonomia e independência do indivíduo. Dentre os prejuízos, se destacam: risco de quedas e fraturas; distúrbios de mobilidade; associação com doença cardíaca; comprometimento respiratório; déficits cognitivos (Cruz-Jentoft; Sayer, 2019).

Alguns quadros podem ser caracterizados como causas ou contribuintes da sarcopenia, sobretudo a idade avançada. Entretanto, hábitos de vida sedentários e carentes de exercício físico são um fator de agravo independente da idade, etnia, obesidade, renda e outras desordens físicas. Tais implicações têm um grande potencial incapacitante, impedindo o indivíduo de realizar suas atividades diárias, sejam elas complexas ou simples, sem a ajuda de outras pessoas (Dhillon; Hansi, 2017).

O estudo da fisiopatologia da sarcopenia envolve alterações estruturais no miócito. Nesse sentido, há atrofia e hipoplasia do tecido muscular pela redução das miofibrilas, o que afeta essencialmente as fibras do tipo II, além de invasão de tecido adiposo no tecido muscular (Cho; Lee; Song, 2022). Este processo é uma das explicações que evidenciam a mudança do predomínio de fibras do tipo II para fibras do tipo I com o envelhecimento (Cruz-Jentoft; A Sayer, 2019).

O sistema de reparo por células satélite também é prejudicado devido a diminuição do tamanho da população dessas células e pelo déficit nas quimiocinas reguladoras, como fatores de nicho de células-tronco musculares, fator TGF- β e miogenina (Cho; Lee; Song, 2022). Ademais, outros fatores são igualmente relevantes nas debilidades do músculo sarcopênico, como alterações mitocondriais, nas vias de sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina-1 e nos fatores de transcrição do grupo de proteínas Forkhead (Cruz-Jentoft; A Sayer, 2019).

MIOSTATINA

Em 1997, McPherron et al. identificou pela primeira vez um membro da família do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), a miostatina (MSTN), também conhecida como fator de diferenciação de crescimento 8 (GDF-8), uma molécula sinalizadora que mostra-se diretamente relacionada com a supressão do crescimento do músculo esquelético através de receptores de ativina (Anker; Von Haehling; Springer, 2020; Choi et al., 2021; Lee, 2021; Yang et al., 2023).

Após a miogênese, formação do músculo esquelético, vários fatores atuam regulando a expressão dos genes. Como o controle do tamanho dos tecidos do músculo esquelético, diretamente ligados a miostatina (MSTN), que atuam através de um feed back negativo da sinalização autócrina ou parácrina da célula, resultando na perda de massa muscular (Chen et al., 2021).

A formação da miostatina depende da ação da furina protease sobre seu estado precursor, denominado promiostatina. Ao realizar a primeira clivagem, a furina protease forma um propeptídeo N-terminal e um dímero C-terminal ligado por dissulfeto, gerando a miostatina latente. Em seguida, a miostatina inativa sofre a ação de proteases morfogenética óssea-1/tollóide (BMP-1/TLD), tollóide-like-1 (TLL-1) e tollóide-like-2 (TLL-2), provocando a liberação de dímeros de miostatina maduros (Abati et al., 2022; Lee, 2021).

Os efeitos fisiológicos da miostatina são mediados por receptores de ativina tipo II, ActRIIA e ActRIIB, através da quinase semelhante a ativina (ALK), gerando fosforilação do complexo proteínas estruturalmente semelhantes (SMAD) 2 e 3 com consequente recrutamento do componente SMAD4. Esse processo gera inibição da proteína quinase B (AKT) e a desfosforilação de Forkhead box O (FOXO). O complexo Smad e o FOXO, quando entram no núcleo, atuam como ativadores transcricionais de genes envolvidos na perda muscular, incluindo Muscle RING-finger protein-1 (MuRF1) e proteína F-box 1 (Atrogin1). (Abati et al., 2022; Lee, 2021; Yang et al., 2023).

Além disso, durante a geração de energia nas fibras musculares são formadas espécies reativas, como a Espécie Reativa de Oxigênio (ERO), estimulada pelo pré-oxidante, a miostatina. A perda da massa muscular associada a sarcopenia, pode ser diretamente ligada a ativação da EROs realizada diretamente pela miostatina que regula a atrofia muscular e o catabolismo, através dos mecanismos de estresse oxidativo (Chen et al., 2021).

RELAÇÃO DA MIOSTATINA COM A SARCOPENIA

Como visto anteriormente, a miostatina, também denominada MSTN ou Fator de Diferenciação de Crescimento 8 (GDF-8), faz parte da família do Fator de Crescimento Transformador β (TGF- β), em que sua produção origina-se a partir de células musculares esqueléticas tanto em humanos, como em animais. Os fatores que regulam a sua atuação são multifacetados e compreendem, nomeadamente, regulação transcricional, epigenética e modulação por proteínas ligadoras extracelulares. Evidências emergentes sugerem que a miostatina desempenha um papel em uma diversidade de processos fisiológicos e patológicos, incluindo sua relação com o envelhecimento e o estado muscular. A principal função descrita por essa proteína é restringir o processo de crescimento do músculo e, com isso, promover a atividade de proteólise. Em razão de sua ação no estímulo à atrofia e caquexia, a miostatina vem sendo empregada como um potencial alvo terapêutico, em que inibidores da molécula podem atuar no combate à perda de massa em diversas condições clínicas, inclusive sarcopenia (Esposito et al., 2022).

Indivíduos adultos portadores de sarcopenia normalmente exibem uma expressão consideravelmente aumentada do RNAm da miostatina comparativamente àqueles que não apresentam a condição. A miostatina, secretada e liberada pelos miócitos, está correlacionada não só à atividade muscular, mas também à gordura corporal e à capacidade aeróbica. Em razão de atuar inibindo a diferenciação muscular e a síntese proteica induzida pela proteína quinase B (AKT) – o que sugere um possível mecanismo subjacente à sarcopenia – detectar a miostatina no músculo esquelético por biópsia pode, então, fornecer percepções relevantes sobre mecanismos de perda muscular (Ryan; Li, 2021).

Há distintos indícios que podem comprovar a correlação entre os níveis de miostatina e a ocorrência de sarcopenia, sendo que dois deles recebem maior destaque. No momento em que a miostatina conecta-se ao receptor de activina tipo II, desencadeia-se um fenômeno de recrutamento do co-receptor ALK-3 ou do co-receptor ALK-4, os quais favorecem o desenvolvimento de uma cadeia de sinais de origem celular no músculo, tais como a propagação de fatores de transcrição e de proteínas, notavelmente SMAD2 e SMAD3. Com isso, há o estímulo à regulação gênica de maneira específica e ordenada pela miostatina, de tal forma que impossibilita-se a transformação dos mioblastos em fibras musculares maduras, além de haver uma diminuição na expressão da AKT, quinase importante no processo de hipertrofia do músculo (Ryan; Li, 2021).

Portanto, a miostatina atua diretamente na atrofia muscular, sendo encontrada em elevação em indivíduos obesos. Em modelos animais, como camundongos, bovinos, ovinos e cães, observou-se que as mutações de perda de função do gene da miostatina resultam em aumento da massa muscular esquelética e inativação de sua função inibitória. Demonstrando potencial terapêutico para diversas patologias que causem a sarcopenia e a caquexia associada ao câncer (Kumagai, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há evidências de que a população idosa é a que mais cresce no mundo, com isso, é necessário dar uma atenção especial para as doenças que acometem esses indivíduos. A sarcopenia é uma condição com prevalência geriátrica, que limita os idosos a fazerem diversas tarefas, diminuindo sua independência, por conta disso, é necessário estudar mais a fundo sobre essa condição e como ela age.

Diversas condições alteram o corpo humano até ocorrer a sarcopenia, o mais evidenciado é a falta de exercício físico, contudo, a miostatina, uma molécula sinalizadora, também está sendo pesquisada e se tornando um destaque. Foi mostrado que em excesso, a miostatina restringe o crescimento do músculo, mostrando uma relação inversamente proporcional, em que quanto maior os níveis de miostatina, menor a massa muscular esquelética. A partir disso, surge também o outro lado dessa relação, quanto menor a miostatina, maior a massa muscular, demonstrando um grande potencial terapêutico, como visto em modelos experimentais de camundongos.

Portanto, pelo elevado poder que a sarcopenia tem de tirar a independência dos indivíduos, é necessário serem realizadas mais pesquisas acerca de sua relação com o corpo humano e como pode-se evitar essa doença e também tratá-la, pesquisando ainda mais sobre o potencial da miostatina nessa terapêutica.

REFERÊNCIAS

- ABATI, E. et al. Inhibition of myostatin and related signaling pathways for the treatment of muscle atrophy in motor neuron diseases. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 79, n. 7, p. 374, jul. 2022.
- ANKER, M. S.; VON HAEHLING, S.; SPRINGER, J. Blocking myostatin: muscle mass equals muscle strength? **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 11, n. 6, p. 1396–1398, dez. 2020.
- CANNATARO, R. et al. Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and miRNAs. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 9724, 8 set. 2021.
- CHEN, M.-M. et al. Regulation of Myostatin on the Growth and Development of Skeletal Muscle. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 785712, 24 dez. 2021.
- CHO, M.-R.; LEE, S.; SONG, S.-K. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. **Journal of Korean Medical Science**, v. 37, n. 18, p. e146, 2022.
- CHOI, S. J. et al. Myostatin/Appendicular Skeletal Muscle Mass (ASM) Ratio, Not Myostatin, Is Associated with Low Handgrip Strength in Community-Dwelling Older Women. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 14, p. 7344, 9 jul. 2021.
- CRUZ-JENTOFT, A. J.; SAYER, A. A. Sarcopenia. **The Lancet**, v. 393, n. 10191, p. 2636–2646, jun. 2019.
- DHILLON, R. J. S.; HASNI, S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 33, n. 1, p. 17–26, fev. 2017.
- ESPOSITO, P. et al. Myostatin: Basic biology to clinical application. Em: **Advances in Clinical Chemistry**. [s.l.] Elsevier, 2022. v. 106p. 181–234.
- KUMAGAI, H. et al. MOTS-c reduces myostatin and muscle atrophy signaling. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 320, n. 4, p. E680–E690, 1 abr. 2021.
- LEE, S.-J. Targeting the myostatin signaling pathway to treat muscle loss and metabolic dysfunction. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 9, p. e148372, 3 maio 2021.
- LIU, D. et al. Frontiers in sarcopenia: Advancements in diagnostics, molecular mechanisms, and therapeutic strategies. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 97, p. 101270, jun. 2024.
- PAPADOPOULOU, S. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1293, 1 maio 2020.
- RODRIGUES, F. et al. A Review on Aging, Sarcopenia, Falls, and Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 2, p. 874, 13 jan. 2022.
- ROGERI, P. S. et al. Strategies to Prevent Sarcopenia in the Aging Process: Role of Protein Intake and Exercise. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 52, 23 dez. 2021.
- RYAN, A. S.; LI, G. Skeletal muscle myostatin gene expression and sarcopenia in overweight and obese middle-aged and older adults. **JCSM Clinical Reports**, v. 6, n. 4, p. 137–142, out. 2021.

SKRZYPCZAK, D. et al. Myostatin and Follistatin—New Kids on the Block in the Diagnosis of Sarcopenia in IBD and Possible Therapeutic Implications. **Biomedicines**, v. 9, n. 10, p. 1301, 23 set. 2021.

TAGLIAFICO, A. S. et al. Sarcopenia: how to measure, when and why. **La radiologia medica**, v. 127, n. 3, p. 228–237, mar. 2022.

YANG, M. et al. Myostatin: a potential therapeutic target for metabolic syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1181913, 23 maio 2023.