

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Contribuição da via de sinalização IGF-I/Akt/mTOR na atrofia muscular
desencadeada pela insuficiência cardíaca: influência do treinamento
físico aeróbico

ALINE VILLA NOVA BACURAU

SÃO PAULO

2013

ALINE VILLA NOVA BACURAU

Contribuição da via de sinalização IGF-I/Akt/mTOR na atrofia muscular desencadeada pela insuficiência cardíaca: influência do treinamento físico aeróbico

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof^a. Dra. Patricia Chakur Brum

SÃO PAULO

2013

Nome: BACURAU, Aline Villa Nova

Título: Contribuição da via de sinalização IGF-I/Akt/mTOR na atrofia muscular desencadeada pela insuficiência cardíaca: influência do treinamento físico aeróbico

Tese apresentada à Comissão de Pós-Graduação da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico essa Tese a duas pessoas. Uma me deu a vida, e a outra me faz sentir viva e com vontade de viver.

À minha mãe, pelo seu amor incondicional.

À meu filho, por me ensinar a amar incondicionalmente.

AGRADECIMENTOS

À professora Patricia Chakur Brum, pelo seu exemplo de profissionalismo, liderança e caráter. Serei eternamente grata por tudo que aprendi nesses 11 anos ao seu lado. Obrigada pela confiança e incentivo, que contribuíram para o meu amadurecimento científico e pessoal. Espero um dia retribuir por todas as “horas extras” de trabalho.

Ao meu pai, meu eterno herói, meu exemplo de vida. Agradeço por toda dedicação, incentivo e amor;

Ao meu marido Frank, meu maior incentivador. Você é um dos pilares que sustentam a minha vida. Sua paixão pelo conhecimento reflete em parte do que sou hoje. Se hoje escrevo essa Tese, devo isso a você!

À minha querida Tica e ao Monsenhor Sergio, por toda ajuda e suporte emocional, além dos dias agradáveis e das refeições maravilhosas.

Aos professores Edilamar e Paulo Ramires, por toda ajuda e apoio quando necessários, além da contribuição para meu crescimento científico.

Ao querido amigo e colaborador Paulo, por toda ajuda e contribuição em território “nacional” e “internacional”.

Aos amigos e catalisadores do término dessa Tese, Telminha e Marcos, por todo apoio emocional e técnico.

Aos queridos técnicos, Alex, Glória, Katt, Luciano, Marcele e Ney, pela colaboração e ajuda essenciais no dia-a-dia.

Aos amigos do laboratório, Alê, Andréa, Bianco, Bozi, Carmão, Chris, Dani, Paulo, Fabi, Fafa, Fernanda, Telma, Tiago, Juliane, Julio, Kátia, Bechara, Max, Nathalie, Stefano, Ursula, Vanessa e Vander por todo auxílio e pelos momentos alegres que passamos juntos.

Aos amigos do meu segundo laboratório, Laretta, Silvia, Manuela, Carmine, Maria Grazia, Ana Maria, Martina, Gabriella, Emanuele, Michela, Enrica, Mirko,

Simona, Angela e o professor Antonio Musarò, por me fazer sentir bem recebida e assistida, além de compartilharem novas técnicas e entusiasmo na busca incessante pelo conhecimento. Minha experiência com vocês jamais será esquecida.

À querida Solange, por manter minha mente sã durante o desenvolvimento dessa Tese.

Aos queridos amigos, Andrea, Elenice, Luciane e Uchida, por fazerem meus dias mais felizes.

À Secretaria de Pós-Graduação da Escola de Educação Física e Esporte da USP, em especial aos secretários Ilza, Márcio, Mariana e Paulo, pela competência e prontidão no suporte necessário aos alunos de pós-graduação.

À FAPESP e a CAPES, pelo apoio financeiro e incentivo à pesquisa.

“Quelli che s'innamorano di pratica senza scienza son come il nocchiere, che entra in naviglio senza timone o bussola, che mai ha certezza su dove si vada.”

Leonardo da Vinci

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.”

Leonardo da Vinci

RESUMO

BACURAU, A.V.N. **Contribuição da via de sinalização IGF-I/Akt/mTOR na atrofia muscular desencadeada pela insuficiência cardíaca: influência do treinamento físico aeróbico.** 2013. 122 f. Tese (Doutorado) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das cardiomiopatias e outras doenças do aparelho circulatório. Considerando a prevalência crescente e a morbimortalidade associada representa um importante problema de saúde pública. Em quadros mais avançados, além do comprometimento funcional, portadores de IC apresentam perda de massa muscular excessiva que pode culminar em caquexia cardíaca; condição que contribui para o mau prognóstico e a mortalidade aumentadas. A massa muscular é regulada pelo balanço entre estímulos anabólicos e catabólicos. A quinase Akt vêm sendo considerada uma importante quinase na regulação do crescimento muscular por controlar o anabolismo proteico. Dessa forma, ativadores da Akt (IGF-I e insulina), bem como proteínas alvo da sinalização da Akt (mTOR e GSK3 β) são importantes mediadores na manutenção da massa muscular e podem ser regulados por estímulos metabólicos, nutricionais e mecânicos. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar a contribuição da via de sinalização IGF-I/Akt/mTOR na atrofia muscular desencadeada pela IC tanto em humanos quanto em modelo experimental, bem como o efeito do treinamento físico aeróbico (TFA). Nossos resultados demonstraram que em biópsias do vasto lateral de pacientes portadores de IC classe II houve redução na expressão de mRNA de todas as isoformas de IGF-I e na expressão das proteínas IGFBP-3, Akt1, GSK3 β , pGSK3 β ^{Ser9}, mTOR e tendência a redução na pmTOR^{Ser2448} (p=0,08) e aumento na pAMPK^{Thr172}. Esses resultados foram acompanhados pela redução no VO₂ pico desses pacientes. O TFA de 12 semanas levou a um aumento não significativo na expressão de mRNA da isoforma IGF-I Ea (p=0,07) e IGF-I PAM (p=0,06). Também observou-se aumento na pAMPK^{Thr172} e tendência a aumento na Akt1 (p=0,07) e mTOR (p=0,06). Em modelo experimental de IC, no músculo sóleo observou-se redução na expressão das proteínas IGF-I, PI3K, pAkt^{Ser473}, pGSK3 β ^{Ser9} e aumento da

pAMPK^{Thr172}. O TFA de 8 semanas promoveu aumento na expressão do mRNA das isoformas de IGF-I Ea, Eb e IGF-I PAM, bem como na expressão das proteínas IGF-I, PI3K, pAkt^{Ser473}, pmTOR^{Ser2448} e redução na pAMPK^{Thr172}. O conjunto de alterações promovido pelo TFA foi associado à maior tolerância ao esforço físico e ganho no desempenho motor em Rota Rod, além de prevenir a atrofia muscular. Quando esses animais foram tratados com rapamicina, um inibidor farmacológico da mTOR, o efeito do TFA na prevenção da atrofia muscular foi abolido. Juntos, esses resultados apoiam a hipótese de que a via de sinalização IGF-I/Akt/mTOR está envolvida no reestabelecimento muscular na IC induzida pelo TFA.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, músculo esquelético, IGF-I/Akt/mTOR, treinamento físico aeróbico.

ABSTRACT

BACURAU, A.V.N. **Contribution of IGF-I/Akt/mTOR signaling pathway to the muscular atrophy induced by heart failure: influence of aerobic exercise training.** 2013. 122 f. Tese (Doutorado) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Heart failure (HF) is a common ultimate consequence for the most cardiomyopathies and other diseases from circulatory system. Due its growing prevalence and morbimortality is an important public-health problem. In more advanced cases, besides functional impairment, HF patients present an excessive skeletal muscle loss which can lead to cardiac cachexia; a condition associated to a poor prognostic and increased mortality.

Skeletal muscle mass is regulated by the balance between anabolic and catabolic stimuli. Akt kinase, although involved with the protein synthesis pathway, is able to regulates the skeletal muscle growth via anabolism and catabolism control. .. An importante role in the skeletal muscle growing has been attributed to the Akt kinase due its ability to control protein synthesis. Thus, activators (IGF-I and insulin) as well as target proteins in the Akt signaling pathway (mTOR and GSK3 β) are important mediators in the skeletal muscle mass homeostasis being regulated by anabolic, nutritional and mechanic stimuli. Therefore, the aim of the presente study was to evaluate the contribution of IGF-I/Akt/mTOR contribution to the muscle atrophy induced by HF in humans and mice. Additionally, the effect of aerobic exercise training were evaluated. Our data demonstrated that in biopsies obtained in the vastus lateral from class II IC patients occurred a reduction in the expression of all the forms of IGF investigated and in the expression of proteins such as IGFBP-3, Akt1, GSK3 β , pGSK3 β ^{Ser9}, mTOR, and tendency to reduce pmTOR^{Ser2448} (p=0.08) and to increase pAMPK^{Thr172}. These results were accompanied by the reduction of peak VO₂ in these patients. Twelve weeks of aerobic exercise training promoted a non-significant increase in the expression of the IGF-I Ea (p=0.07) and IGF-I PAM (p=0.06) mRNA expression. Moreover, it was observed an increase to pAMPK^{Thr172}, and tendency of increase for Akt1 (p=0.07) and mTOR (p=0.06) mRNA expression. In a experimental model of IC, it was observed a reduction in the expression of IGF-

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

