
Revisão

Miostatina *Myostatin*

Fábio Eduardo de Almeida*

**Graduando em Educação Física pela Escola Superior de Educação Física de Muzambinho, estagiário do Laboratório de aptidão física e performance humana da Universidade de Guaxupé - UNIFEG*

Resumo

A descoberta da miostatina, uma proteína que limita o desenvolvimento do músculo esquelético, é de grande importância para a minimização da perda de massa muscular magra em indivíduos que possuam patologias em que a distrofia e a atrofia muscular sejam muito grandes. Estudos tentam descobrir como inibir essa proteína e os possíveis efeitos colaterais causados pela mesma. Esta revisão tem como objetivo analisar alguns dos estudos realizados e explicar sobre os pontos mais importantes a serem estudados sobre a miostatina.

Palavras-chave: miostatina, proteína, patologias, músculo esquelético.

Abstract

The discovery of myostatin, a protein that limits the development of skeletal muscle, is of great importance to minimizing the loss of lean muscle mass in individuals who have diseases which dystrophy and muscular atrophy are very large. Studies are trying to figure out how to inhibit this protein and possible side effects caused by the same. This review aims to evaluate some of the studies and explain the most important points to be studied on myostatin.

Key-words: myostatin, protein, pathologies, skeletal muscle.

Introdução

Após sua descoberta inicial em 1997 por Lee e McPherron [1], a miostatina tem levado vários pesquisadores a realizarem trabalhos para descobrir seus mecanismos de funcionamento e sua possível inibição para uso contra patologias em que a perda de massa muscular seja avassaladora. Há alguns anos, foi observado o primeiro ser humano com uma mutação genética em seus níveis de miostatina, crescendo assim uma criança extremamente forte e com grande volume muscular [2].

Estudos com animais vêm sendo realizados com frequência, porém, falta saber se a inibição da miostatina em seres humanos não causa nenhum efeito colateral considerado deletério.

Mecanismo de funcionamento

A miostatina é uma proteína pertencente à família das supercitocinas dos TGF- β . Seu papel, além de regular a proliferação de mioblastos durante o período embrionário e a síntese de proteína no músculo esquelético após o período embrionário, é o de regular negativamente a massa muscular através de sua interação com o receptor ActIIb por sua junção ativada com um propeptídeo [3-6]. Tem uma maior expressão em músculo esquelético adulto e em desenvolvimento [7].

A miostatina, como outras proteínas da família TGF- β , é produzida e secretada por uma proteína precursora através do processo proteolítico. A maioria da miostatina circulante em soro é associada ao seu propeptídeo formando um pequeno latente complexo [8]. Ela regula a massa muscular, agindo diretamente nas células musculares, além de exercer efeitos severos sobre a inibição da diferenciação de mioblastos dentro dos miotubos e a regulação da sobrevivência das células [9].

Existem várias outras proteínas vinculadas a miostatina, entre elas a folistatina, além de um fator de diferenciação do crescimento associado a proteínas séricas (GASP-1) [10].

A via de miostatina, segundo Tobin e Celeste [11], regula a massa muscular em inúmeros animais, desde peixes até seres humanos. Pequenas expressões de miostatina foram encontradas nas células de Purkinje, nas glândulas mamárias, nos cardiomiócitos e no tecido adiposo [9].

Segundo Wolfman *et al.* [12], a miostatina circula pelo sangue juntamente de outras proteínas incluindo seu propeptídeo que mantém o terminal-C dímero em uma latente de estado inativo. Esta latente forma de miostatina pode ser ativada *in vitro* através de tratamento com ácido, porém, as maneiras de se ativar a miostatina de maneira *in vivo* são desconhecidas.

In vitro, a miostatina se torna inútil ao seu propeptídeo após tratamento proteolítico, produzindo um complexo biologicamente inativo que é impedido de se ligar as células responsivas [10].

Para produzir um sinal *in vivo*, é necessário ativar a pequena latente complexa de miostatina através da remoção da

fração de propeptídeo. No caso dos TGF- β , em que as formas são pequenas análogas latentes complexas, a ativação pode ocorrer através de métodos físicoquímicos e proteolíticos [8].

De acordo com Bogdanovich *et al.* [13], o aumento da massa muscular devido a mutações na miostatina foram reportadas em bovinos, ratos e seres humanos. Segundo Schuelke [2], o único caso de ser humano com mutação na miostatina foi reportado em 2004.

Estudos com animais

Em estudos realizados por Zhu *et al.* [14] com ratos, o grupo em que a miostatina foi bloqueada por completo mostrou aumento no volume das fibras musculares. Não foi observado aumento significativo no número de fibras musculares, sugerindo que o efeito hipertrófico da miostatina é independente de seu efeito hiperplásico. Portanto, a função da miostatina está envolvida mais com a hipertrofia do que com a hiperplasia.

Outro estudo com ratos realizado por Bogdanovich *et al.* [15] mostra que após três meses de injeções de anticorpos bloqueadores de miostatina, os ratos incrementaram a massa muscular, o peso corporal, o tamanho dos músculos e a força muscular absoluta além de uma diminuição significativa na degeneração muscular e as concentrações de creatina kinase.

Após o bloqueio da ação da miostatina em roedores, pôde ser observado um grande incremento na massa muscular através da desinibição das células musculares progenitoras não havendo quaisquer efeitos colaterais deletérios [16].

Em estudo realizado por Lin *et al.* [17] também com ratos, após o bloqueio da ação da miostatina, foi observado uma diminuição no tecido adiposo e aumento muscular significativamente grande, sendo que, este aumento muscular está ligado a redução na formação de gordura e, conseqüentemente, uma queda na secreção de leptina.

Estudo conduzido por Tay *et al.* [18] com bovinos, em que a miostatina teve perda de sua função, demonstrou que os bovinos apresentaram um quadro de hiperplasia do músculo esquelético mais conhecido como "double muscling".

Girgenrath *et al.* [19] fizeram estudos com roedores, anulando a ação da miostatina, sendo que os dados constatados foram de que a quantidade de fibras do tipo IIx de contração rápida, podendo ser chamada também de fibra branca, era maior do que as fibras do tipo I de contração lenta. Essas diferenças na distribuição de fibras musculares foram acompanhadas pelas diferenças na expressão da miosina de cadeia pesada na sua isoforma.

Durante estudo realizado por Taylor *et al.* [20] foi observado que devido à massa muscular representar o balanço entre a replicação de células musculares, a síntese protéica, a quebra de proteína muscular e a morte das células foi considerado a possibilidade de a miostatina inibir o crescimento muscular afetando um ou mais desses processos.

A relação com patologias

De acordo com Ma *et al.* [21], o incremento na concentração de miostatina está associada na perda de massa muscular em homens com o vírus da AIDS. O aumento da miostatina foi reportado também em animais experimentais que foram expostos a um vôo espacial. Wehling *et al.* [4] também observaram uma grande perda de massa muscular em homens HIV positivos ligados a miostatina.

O aumento na expressão de miostatina foi reportado em modelos severos de atrofia muscular como imobilizações, microgravidade e queimaduras em que os glicocorticóides desempenham uma função importante [22].

A sua inibição ocorre em uma variedade de abordagens terapêuticas que podem incrementar a massa muscular em vários tipos de animais que possuem patologias humanas, incluindo distrofia muscular [11].

Mutações com seres humanos

Em 2004, uma mulher saudável, ex-atleta, deu a luz uma criança após uma gravidez normal. A criança tinha uma aparência extremamente forte, especialmente em suas coxas e nas partes superiores dos braços. Foram realizados vários exames para análise de tal acontecimento e, após as análises, foi constatada uma inibição na miostatina, sugerindo assim, fatores iguais, tanto para ratos, bovinos e seres humanos [9-2].

A mutação com o ser humano mostrou grande importância devido ao sucesso na anulação dos efeitos da miostatina, sugerindo efeitos benéficos em quadros de patologia em seres humanos sem efeitos colaterais deletérios, porém, ainda não se sabe, se a função da miostatina está apenas na limitação do crescimento do músculo esquelético, ou se também está envolvida com o músculo cardíaco, os adipócitos e o cérebro. Portanto, as intervenções terapêuticas sobre as funções da miostatina podem acarretar efeitos colaterais, nestes, ou em outros aspectos [1,6].

A manipulação da miostatina pode ser benéfica para aplicações na agricultura, nas doenças musculares como atrofia ou distrofia muscular entre outras, porém, outro fator preocupante é o fato de ser utilizada como droga para aumento do desempenho esportivo, já que existe um grande número de modalidades esportivas em que o volume muscular é um fator crucial, criando, assim, uma nova classe de doping [3,6,23].

A inibição da miostatina

A inibição da atividade da miostatina é um promissor método terapêutico para restaurar a massa muscular e a força. Potentes inibidores de miostatina incluindo a follistatina, a miostatina propeptídeo, os anticorpos de miostatina, compostos químicos e receptores solúveis podem ser benéficos para o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de doenças musculares [24, 25].

Conclusão

A miostatina mostrou ter grande importância na limitação do crescimento muscular, porém, suas funções em outros aspectos corporais como o coração, ainda está muito obscura e necessita ser mais estudada. Ainda faltam muitas respostas em relação ao ser humano quanto ao bloqueio e ao mecanismo de funcionamento da miostatina, deve-se fazer uma análise profunda para saber até onde é seguro bloqueá-la e por que fazê-lo.

Outro fator preocupante é o uso de substâncias bloqueadoras de miostatina como droga para melhora no desempenho e na estética de indivíduos cujo objetivo não seja o de auxiliar no combate de patologias. Portanto, é de extrema importância a realização de mais estudos seguros e confiáveis para que seja feito o uso em seres humanos.

Referências

1. Rodgers BD, Garikipati DK. Clinical, agricultural, and evolutionary biology of myostatin: A comparative review. *Endocrine Reviews* 2008;29:513-34
2. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hübner C, Riebel T, Kömen W et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004;350: 2682-8.
3. Yamada AK. Hipertrofia do músculo esquelético: aspectos fisiológicos, celulares e moleculares. 6ª Mostra Acadêmica UNIMEP [online]. [citado 2009 Jun 13]. Disponível em URL: <http://www.unimep.br>
4. Wehling M, Cai B, Tidball JG. Modulation of myostatin expression during modified muscle use. *FASEB J* 2000;14:103-10.
5. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Medical Sciences* 2001;98:9306-11.
6. Artioli GG, Hirata RDC, Lancha Junior AH. Gene therapy, genetic doping and sport: fundamentals and implications for the future. *Rev Bras Med Esporte* 2007;13:317-21.
7. Carlson CJ, Booth FW, Gordon SE. Skeletal muscle myostatin m-RNA expression is fiber-type specific and increases during hindlimb unloading. *Am J Physiol* 1999;277:601-6.
8. Hill JJ, Qiu Y, Hewick RM, Wolfman NM. Regulation of myostatin in vivo by growth and differentiation factor-associated serum protein-1: A novel protein with protease inhibitor and follistatin domains. *Mol Endocrinol* 2003;17:1144-54.
9. Ríos R, Fernández-Nocelos S, Carneiro I, Arce VM, Devesa J. Differential response to exogenous and endogenous myostatin in myoblasts suggests that myostatin acts as an autocrine factor in vivo. *Endocrinology* 2004;145:2795-803.
10. Hill JJ, Davies MV, Pearson AA, Wang JH, Hewick RM, Wolfman NM et al. The myostatin propeptide and the follistatin-related gene are inhibitory binding proteins of myostatin in normal serum. *J Biol Chem* 2002;277: 40735-41.
11. Tobin JE, Celeste AJ. Myostatin, a negative regulator of muscle mass: implications for muscle degenerative diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:328-32.
12. Wolfman NM, McPherron AC, Pappano WN, Davies MV, Song K, Tomkinson KN et al. Activation of latent myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases. *Medical Sciences* 2003;100:15842-6.

13. Bogdanovich S, Perkins KJ, Krag TOB, Whittemore LA, Khurana TS. Myostatin propeptide-mediated amelioration of dystrophic pathophysiology. *FASEB J* 2005;19:543-9.
14. Zhu X, Hadhazy M, Wehling M, Tidball JG, McNally EM. Dominant negative myostatin produces hypertrophy without hyperplasia in muscle. *FEBS Lett* 2000;474:71-5.
15. Bogdanovich S, Krag TOB, Barton ER, Morris LD, Whittemore LA, Ahima RS et al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 2002;420: 418-21.
16. Wagner KR, Liu X, Chang X, Ellen RE. Muscle regeneration in the prolonged absence of myostatin. *Medical Sciences* 2005;102:2519-24.
17. Lin J, Arnold HB, Della-Fera LA, Azain MJ, Hartzell DL, Baile CA. Myostatin knockout in mice increases myogenesis and decreases adipogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:701-6.
18. Tay GK, Iaschi SPA, Bellinge RHS, Chong FN, Hui J. The development of sequence-based-typing of myostatin (GDF-8) to identify the double muscling phenotype in the goat. *Small Ruminant Res* 2004;52:1-12.
19. Girgenrath S, Song K, Whittemore LA. Loss of myostatin expression alters fiber-type distribution and expression of myosin heavy chain isoforms in slow and fast-type skeletal muscle. *Muscle & Nerve* 2004;31:34-40.
20. Taylor WE, Bhasin S, Artaza J, Byhower F, Azam M, Willard DH et al. Myostatin inhibits cell proliferation and protein synthesis in C²C¹² muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:221-8.
21. Ma K, Mallidis C, Bhasin S, Mahabadi V, Artaza J, Cadavid NG et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:363-71.
22. Gilson H, Schakman O, Combaret L, Lause P, Grobet L, Attaix D et al. Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Endocrinology* 2007;148:452-60.
23. Matsakas A, Diel P. The growth factor myostatin, a key regulator in skeletal muscle growth and homeostasis. *Int J Sports Med* 2005;26:83-9.
24. Tsuchida K. The role of myostatin and bone morphogenetic proteins in muscular disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:147-54.
25. Engvall E, Wewer UM. The new frontier in muscular dystrophy research: booster genes. *FASEB J* 2003;17:1579-84.