

## Comentário sobre: Bente Klarlund Peddersen, Atividade física e interação-ação músculo-cérebro

### Comment on: Bente Klarlund Peddersen, Physical activity and muscle-brain crosstalk

Leandro Paim da Cruz Carvalho<sup>1</sup>, Jorge Luiz de Brito Gomes<sup>1</sup>

1. Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, PE, Brasil.

No recente artigo publicado na *Nature Reviews Endocrinology*, “**Physical activity and muscle-brain crosstalk**” [1], o autor - Bente Klaurlund Peddersen, grande referência no estudo da biologia celular do músculo esquelético, contextualiza o tema citando grandes filósofos do passado e suas percepções sobre o elo da atividade física e a mente. Com destaque para a frase do filósofo alemão Friedrich Nietzsche: “Todos os grandes pensamentos são concebidos caminhando”.

Assim, desde os nossos ancestrais, ao iniciar a deambulação de forma bípede, os seres humanos utilizam grande quantidade de músculos esqueléticos como agentes propulsores para esta ação. Os músculos, correspondem a ~40% da massa corporal de adultos saudáveis, com alterações percentuais ao longo da vida. Apresentam funções que vão além da mecânica do movimento, por exemplo, endócrina. Desse modo, a estimulação desse tecido por meio do exercício físico (EF) promove grande impacto sistêmico [2,3].

Dentre esses impactos, Peddersen BK [1] destaca o crescente volume de evidências convergindo que o EF promove benefícios na saúde cerebral. Em humanos, o EF aumenta o fluxo sanguíneo para a região do hipocampo e até mesmo o tamanho do hipocampo [4]. O autor aponta que o EF também é fundamental para promoção de ativação e aumento das conexões neurais, além de exercer impactos nas funções cognitiva, motora e fisiológicas básicas envolvidas com a saúde mental, como o apetite, o sono e o humor [5-9].

Para os efeitos do EF no cérebro acontecerem, dois fatores podem estar envolvidos: a) neurotrofinas produzidas dentro do cérebro e b) fatores periféricos circulantes na corrente sanguínea que podem ser advindas da interação-ação músculo-cérebro [10]. Uma categoria desses fatores circulantes que permitem a interação-ação entre os músculos ativos e a função cerebral, são as miocinas. As miocinas são citocinas produzidas e secretadas pelo músculo esquelético, podendo atuar de forma autócrina, endócrina ou parácrina (foram batizadas com esse nome pelo próprio Peddersen em 2003) [11].

Entre as vias de interação-ação abordadas no trabalho, separamos três para detalhar nesse artigo: 1) Via catepsina B – BDNF, 2) Via PGC1 $\alpha$  – FNDC5 – BDNF e 3) Via PGC1 $\alpha$  – Eixo quinurenina.

Recebido em: 8 de Maio de 2020; Aceito em: 9 de Maio de 2020.

Correspondência: Av. José de Sá Maniçoba, S / N, Departamento de Educação Física, CEP: 56304-917, Centro, Petrolina, PE, Brasil. E-mail: leandroopaim@hotmail.com

### I - Via da catepsina B – BDNF

A catepsina B trata-se de uma miocina que está envolvida na melhora dos processos de neurogênese, cognição e memória mediados pelo EF na região do hipocampo. O consumo energético promovido pelo EF ativa a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que promove a expressão do gene *Ctsb*. O gene codifica a catepsina B, que é secretada no músculo esquelético e liberada na corrente sanguínea [10].

A catepsina B consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), onde estimula a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O BDNF possui papel neuroprotetor contra ansiedade e depressão [10,12]. Além disso, a partir do exercício, de forma concomitante também ocorre aumento dos níveis de doublecortina, que juntamente com o BDNF estimulam a neurogênese [10,13].

As evidências tratam majoritariamente do exercício aeróbico de intensidade moderada a alta em modelos animais e em humanos. No artigo de Moon *et al.* [10], os níveis de catepsina B aumentaram significativamente em humanos que realizaram treinamento de endurance intervalado em esteira a 70-90% da frequência cardíaca máxima durante 16 semanas.

Por outro lado, ao analisar indivíduos praticantes de rugby amador de forma crônica (35±15 anos de prática), De la Rosa *et al.* [14] encontraram menor concentração sérica de catepsina B em indivíduos treinados, em comparação a não treinados, o que pode sugerir adaptação crônica ao EF e maior eficiência da sinalização da catepsina em indivíduos treinados. No mesmo trabalho também houve dosagem do BDNF, encontrando resposta semelhante, menor concentração sérica em indivíduos treinados do que em não treinados. Nesse caso, os autores consideram que a menor concentração se deve além da melhor sinalização, ao fato de que o BDNF também é utilizado para reparação tecidual, regulando a diferenciação de células satélites e a regeneração muscular [15].

Apesar da robusta evidência na literatura, sobre a capacidade do exercício resistido em promover aumento de BDNF em humanos [16,17], não há evidência sobre a eficiência do mesmo na promoção de neurogênese em humanos, e em modelo animal, há controvérsias [18,19]. Ainda assim, em nossa opinião, esse método de exercício deve ser estimulado para melhora e manutenção da saúde mental, uma vez que promove ganhos cognitivos consideráveis em humanos. Para isso, o volume parece ser uma variável importante, como evidenciado no estudo de Fortes *et al.* [20], que ao investigar o controle inibitório, um componente da cognição, em indivíduos jovens (18-31 anos), demonstrou que maior volume (3 séries) foi melhor que menor volume (1 série) para estimular adaptações no controle inibitório.

### II - Via PGC1 $\alpha$ – FNDC5 – BDNF

Maiores níveis do co-ativador-1 'alfa' do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC1 $\alpha$ ) aumentam no músculo a expressão da proteína de membrana fibronectina tipo III de domínio contendo 5 (FNDC5), presente também em tecidos altamente oxidativos como o coração e o cérebro. O FNDC5 durante o EF sofre clivagem proteolítica por uma protease ainda não identificada, e é secretado na circulação na forma da miocina irisina [17]. A irisina é mais conhecida por seu efeito modulador sobre o tecido adiposo branco, aumentando a

termogênese e o gasto energético, além de melhorar a tolerância a glicose [22].

Um interessante estudo demonstrou que o exercício aeróbico cíclico promove elevação da expressão do gene FNDC5 no hipocampo de modelos animais [23]. Outro estudo demonstrou que a entrega de FNDC5 ao fígado, elevou a concentração de irisina circulante e induziu a expressão do gene do BDNF no hipocampo [22]. Esse achado levantou a hipótese de que a irisina consegue atravessar a BHE para estimular a produção de BDNF no cérebro e desempenhar um papel neurogênico, de aprendizagem e de motivação à recompensa.

A primeira pergunta a ser feita é: Após o EF, a irisina lançada na corrente sanguínea seria de fato capaz de atravessar a BHE para estimular a expressão de BDNF? A segunda, considerando que o FNDC5 é expresso não apenas no músculo esquelético, mas também em outros tecidos oxidativos, se a primeira pergunta for verdadeira: Qual tecido contribuiria mais para a expressão de BDNF no sistema nervoso central?

É importante ressaltar que a descoberta da relação entre exercício e FNDC5/irisina é recente [22], inclusive houveram questionamentos se a irisina de fato era uma miocina existente em humanos ou um mito proveniente da baixa especificidade de anticorpos durante as análises por métodos como western blot e ELISA [24]. A polêmica foi solucionada após estudos demonstrarem a detecção da irisina circulante por meio de espectrometria de massa, um método robusto que independe da qualidade de anticorpos [25,26].

Dois estudos em humanos encontraram correlação entre concentração sérica de irisina e cognição [21,26], entretanto, um terceiro estudo não encontrou correlação positiva [27]. Apesar de o autor apontar que o aumento de irisina no sangue é controverso, ao nosso ver, a irisina parece ser uma miocina promissora devido a sua ação diversificada. Porém, são necessárias mais pesquisas analisando irisina, EF e seus possíveis efeitos no cérebro, especialmente em humanos após exercícios aeróbicos cíclicos e resistido, nos diferentes volumes e intensidades de treino.

### *III - Via PGC1 $\alpha$ – Eixo quinurenina*

O triptofano é um aminoácido essencial para a síntese proteica, além de ser o precursor do neurotransmissor serotonina, sendo fundamental para o bom funcionamento do cérebro e estando envolvido nos processos de regulação do humor, ansiedade e cognição. Sua deficiência está ligada ao desenvolvimento de depressão e, por isso, a prescrição do exercício físico é extremamente importante para pessoas com problemas de saúde mental [28].

A maior parte (~95%) do triptofano biodisponível é metabolizada em quinurenina, uma proteína neurotóxica, que comumente encontra-se elevada em indivíduos com depressão [29]. Essa proteína consegue atravessar a BHE, acumulando-se no sistema nervoso central e pode estar relacionada com morte neuronal e neuroinflamação. Uma enzima chamada quinurenina aminotransferase converte quinurenina em ácido quinurênico, esse por sua vez não é capaz de atravessar a BHE, exercendo assim papel neuroprotetor [30].

O EF promove aumento da expressão de PGC1 $\alpha$  no músculo esquelético, essa proteína media os efeitos metabólicos do exercício no músculo e também é um co-ativador transcricional de biogênese mitocondrial e do metabolismo lipídico [31]. A expressão aumentada de PGC1 $\alpha$  estimula a produção de quinurenina aminotransferase no músculo esquelético, elevando a taxa de conversão de

quinurenina em ácido quinurênico, conseqüentemente reduzindo os níveis de quinurenina no sistema nervoso central, promovendo equilíbrio entre as substâncias neurotóxicas e neuroprotetoras, apresentando um efeito antidepressivo.

A literatura aponta que mulheres produzem mais quinurenina do que os homens, esse fator poderia ajudar a explicar a taxa duas vezes maior de depressão no sexo feminino. Além disso, mulheres que fazem uso de contraceptivos orais, apresentam maior índice de depressão e menor concentração de ácido quinurênico do que mulheres que não fazem uso [32].

Assim como na primeira via apresentada, as evidências se concentram no exercício cíclico aeróbico, sendo necessários mais estudos analisando o efeito do exercício resistido nessa via, uma vez que este ativa a PGC1 $\alpha$ 1, enquanto o exercício cíclico aeróbico ativa outra isoforma, a PGC1 $\alpha$ 4, podendo, desse modo, apresentar resultados distintos. Indivíduos obesos e diabéticos tipo 2 apresentam baixa expressão de PGC1 $\alpha$  [33]. O mesmo acontece em indivíduos idosos, e, por isso, estudos avaliando o equilíbrio quinurênina/ácido quinurênico nessas populações seriam de grande importância.

## Conclusão

No artigo, o autor apresenta algumas vias importantes de interação-ação entre o músculo esquelético e o cérebro. Entre as quais estão as três vias destacadas no presente artigo, que através de miocinas liberadas pelo músculo esquelético a partir do estímulo do EF, são transportadas ao sistema nervoso central e podem atuar promovendo melhora cognitiva, da memória, além de estimular o processo de neurogênese e promover efeito neuroprotetor.

As pesquisas visando desvendar os mecanismos periféricos de interação-ação músculo-cérebro e a capacidade do exercício de modular o funcionamento cerebral, apresentam grandes perspectivas para o futuro. O conhecimento mais aprofundado dos processos moleculares dessas e de outras vias, podem ajudar a direcionar a prescrição do EF de maneira mais assertiva como prevenção e tratamento de doenças que afetam o sistema nervoso central, bem como para outros efeitos benéficos em diferentes populações.

## Referências

1. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(7):383-92. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>
2. McLeod M, Breen L, Hamilton DL, Philp A. Live strong and prosper: the importance of skeletal muscle strength for healthy ageing. *Biogerontology* 2016;17(3):497-510. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9631-7>
3. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(11):a029793. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029793>
4. Young MF, Valaris S, Wrann CD. A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62(2):172-8. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.02.007>
5. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30(9):464-72. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>
6. Erickson KI, Gildengers AG, Butters MA. Physical activity and brain plasticity in late adulthood. *Dialogues Clin Neurosci* 2013;15(1):99-108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih>.

gov/pubmed/23576893

7. Kelley GA, Kelley KS. Exercise and sleep: a systematic review of previous meta-analyses. *J Evid Based Med [Internet]*. 2017;10(1):26-36. <https://doi.org/10.1111/jebm.12236>
8. Blundell JE, Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Hopkins M. Appetite control and energy balance: impact of exercise. *Obes Rev* 2015;16:67-76. <https://doi.org/10.1111/obr.12257>
9. Crush EA, Frith E, Loprinzi PD. Experimental effects of acute exercise duration and exercise recovery on mood state. *J Affect Disord* 2018;229:282-7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.092>
10. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24(2/3):113-9. <https://doi.org/10.1023/a:1026070911202>
11. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G et al. Running-induced systemic cathepsin b secretion is associated with memory function. *Cell Metab* 2016;24(2):332-40. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025>
12. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007;10(9):1089-93. <https://doi.org/10.1038/nn1971>
13. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M V, Leick L, Hart E et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol* 2009;94(10):1062-9. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512>
14. De la Rosa A, Solana E, Corpas R, Bartrés-Faz D, Pallàs M, Vina J et al. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Sci Rep* 2019;9(1):3337. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40040-8>
15. Clow C, Jasmin BJ. Brain-derived Neurotrophic Factor Regulates Satellite Cell Differentiation and Skeletal Muscle Regeneration. Bronner-Fraser M, ed. *Mol Biol Cell* 2010;21(13):2182-90. <https://doi.org/10.1091/mbc.e10-02-0154>
16. Church DD, Hoffman JR, Mangine GT, Jajtner AR, Townsend JR, Beyer KS et al. Comparison of high-intensity vs. high-volume resistance training on the BDNF response to exercise. *J Appl Physiol* 2016;121(1):123-8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00233.2016>
17. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S et al. The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): a meta-analysis. Hills RK, ed. *PLoS One* 2016;11(9):e0163037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163037>
18. Novaes Gomes FG, Fernandes J, Vannucci Campos D, Cassilhas RC, Viana GM, D'Almeida V et al. The beneficial effects of strength exercise on hippocampal cell proliferation and apoptotic signaling is impaired by anabolic androgenic steroids. *Psychoneuroendocrinology* 2014;50:106-17. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.08.009>
19. Fernandes J, Arida RM. Does resistance exercise exert a role in hippocampal neurogenesis? *J Physiol* 2016;594(22):6799-9. <https://doi.org/10.1113/jp272309>
20. Fortes L de S, Costa M da C, Perrier-Melo RJ, Brito-Gomes JL, Nascimento-Júnior JRA, de Lima-Júnior DRAA et al. Effect of volume in resistance training on inhibitory control in young adults: a randomized and crossover investigation. *Front Psychol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02028>
21. Belviranlı M, Okudan N, Kabak B, Erdoğan M, Karanfilci M. The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes. *Phys Sportsmed* 2016;44(3):290-6. <https://doi.org/10.1080/00913847.2016.1196125>
22. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481(7382):463-8. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
23. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D et al. Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 Pathway. *Cell Metab* 2013;18(5):649-59. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>
24. Albrecht E, Norheim F, Thiede B, Holen T, Ohashi T, Schering L et al. Irisin – a myth rather than an exercise-inducible myokine. *Sci Rep* 2015;5(1):8889. <https://doi.org/10.1038/srep08889>
25. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab* 2015;22(4):734-40. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.001>

26. Küster OC, Laptinskaya D, Fissler P, Schnack C, Zügel M, Nold V et al. Novel blood-based biomarkers of cognition, stress, and physical or cognitive training in older adults at risk of dementia: preliminary evidence for a role of BDNF, Irisin, and the Kynurenine pathway. Leyhe T, ed. *J Alzheimer's Dis* 2017;59(3):1097-111. <https://doi.org/10.3233/jad-170447>
27. Fagundo AB, Jiménez-Murcia S, Giner-Bartolomé C, Agüera Z, Sauchelli S, Pardo M et al. Modulation of irisin and physical activity on executive functions in obesity and morbid obesity. *Sci Rep* 2016;6(1):30820. <https://doi.org/10.1038/srep30820>
28. Coppen AJ, Doogan DP. Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. *J Clin Psychiatry* 1988;49Suppl:4-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3045111>
29. Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 2007;12(11):988-1000. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002006>
30. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu H-Q. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci* 2012;13(7):465-77. <https://doi.org/10.1038/nrn3257>
31. Spiegelman BM. Transcriptional control of mitochondrial energy metabolism through the PGC1 coactivators. *Novartis Found Symp* 2007;287:60-3;discussion 63-9. <https://doi.org/10.1002/9780470725207.ch5>
32. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73(11):1154. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>
33. Oxenkrug G. Insulin resistance and dysregulation of tryptophan–kynurenine and kynurenine–nicotinamide adenine dinucleotide metabolic pathways. *Mol Neurobiol* 2013;48(2):294-301. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8497-4>