

Comentário sobre: Wang Lijun, MicroRNAs no coração e circulação durante o exercício físico

Commented on: Wang Lijun, MicroRNAs in heart and circulation during physical exercise

Pedro Henrique Silva Santos¹, Úrsula Paula Renó Soci².

1. Fundação Estatal de Saúde da Família/Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA, Brasil.
2. Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Wang *et al.* [1] publicaram recentemente no *Journal of Sports and Health Science* uma revisão intitulada “*MicroRNAs in heart and circulation during physical exercise*” onde sumarizam o papel regulatório de pequenas moléculas do ácido ribonucleico (RNA) não codificantes, os microRNAs (miRNAs), na fisiopatologia e nas respostas cardiovasculares frente ao exercício físico.

Os miRNAs são pequenas sequências do RNA, de 17~25 nucleotídeos [2], e como dito anteriormente, não são codificantes, mas regulam a expressão gênica se ligando parcialmente em regiões 3' não traduzida (3'UTR) do RNA mensageiro (RNAm) inibindo sua tradução [3]. É sabido que diferentes miRNAs podem interagir com um único RNAm, e um RNAm pode ter sua função alterada por diversos miRNAs [4].

Dessa forma, os miRNAs ao regular a expressão gênica podem alterar a resposta celular alterando a relação saúde-doença. Wang *et al.* [1], ao resumirem o papel dos miRNAs nesse processo, identificam as alterações de miRNAs específicos em diversas enfermidades cardíacas, como na fibrose cardíaca, na injúria por isquemia e reperfusão (I/R), infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (IC), bem como aborda a expressão dos miRNAs na hipertrofia fisiológica.

Nesse artigo comentado abordamos a regulação dos miRNAs na fibrose cardíaca, na injúria por I/R, adicionamos um tópico a hipertensão arterial sistema (HAS) e finalizamos com a IC, evidenciando o papel epigenético e contra-regulatório dessas moléculas na doença e adaptação ao exercício, regulando o estado de saúde-doença.

Fibrose cardíaca

A fibrose cardíaca consiste no aumento patológico da síntese de proteínas de matriz extracelular no coração, acompanhado por prejuízo da função diastólica e posteriormente da função sistólica. A fibrose cardíaca ocorre em quase todas as doenças cardiovasculares, como o infarto do miocárdio (IM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), cardiopatia hipertrófica e dilatada, sendo também um determinante que diferencia entre a hipertrofia cardíaca (HC) patológica, caracterizada por um desbalanço da expressão dos tipos de colágeno, principalmente entre os tipos I

Recebido em: 2 de maio de 2019; Aceito em: 26 de junho de 2020.

Correspondência: Úrsula Paula Renó Soci. Av. Professor Mello Moraes, 65 - Vila Universitaria, São Paulo - SP, 05508-030. ursula.soci@usp.br

e III e outras proteínas de matriz, e HC fisiológica, decorrente do treinamento físico [5].

Em camundongos infartados foi observada uma diminuição da expressão dos membros da família do miRNA-29 (29a, 29b e 29c) 14 dias após o infarto, e quando o miRNA-29b foi inibido se observou um aumento pronunciado da fibrose cardíaca e uma piora cardiovascular [6]. Os autores sugeriram que a inibição do miRNA-29 pode ser mediada pelo aumento do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), que media também diversos processos patológicos no coração, dentre elas a fibrose cardíaca [7]. Em contrapartida, a prática de exercício aeróbio, pelo aumento da expressão do miRNA-29a e miRNA-29c foi capaz de regular negativamente a deposição do colágeno cardíaco em ratas treinadas por natação, que apresentaram HC exacerbada pelo aumento do volume de treinamento. A HC foi acompanhada por melhora de função, e do diâmetro das células musculares cardíacas, mostrando o envolvimento da família do miRNA-29 na regulação da HC fisiológica induzida pelo treinamento aeróbio, em um padrão oposto ao da doença cardiovascular [8].

Lesão por isquemia e reperfusão

A lesão por isquemia e reperfusão (I/R) é caracterizada quando há cessação do fluxo sanguíneo para o tecido cardíaco e posteriormente este fluxo é retomado. Esta lesão ocorre em decorrência do aumento nas espécies reativas de oxigênio, aterosclerose, sobrecarga nos íons cálcio e respostas inflamatórias, podendo levar a necrose das células lesadas, edema e uma restauração não uniforme do fluxo sanguíneo para o tecido comprometido [9,10].

Em contrapartida, o exercício físico pode melhorar a função cardíaca após o dano por I/R. Liu *et al.* [11] relataram que o aumento na expressão do miRNA-222 pode reduzir os efeitos adversos da lesão por isquemia em camundongos que realizaram natação ou corrida voluntária por 4 semanas, e mostraram que o aumento do miRNA-222 apresenta um efeito protetor contra o remodelamento cardíaco patológico. Os autores produziram um animal transgênico com superexpressão do miRNA-222 para avaliar *in vivo* os efeitos da expressão deste miRNA no cardiomiócito. O mecanismo cardioprotetor do miRNA-222 relacionado à I/R passa pela regulação negativa de alvos como a Proteína quinase que interage com homeodomínio 1 e 2 (do inglês, *Homeodomain-interacting protein kinase 1 and 2* [HIPK1, HIPK2], proteína de ligação ao telômero de homeobox (do inglês, *homeobox telomere-binding protein* [HMBOX1]) e o inibidor da quinase dependente de ciclina (do inglês, *cyclin-dependent kinase inhibitor* [p27]), relacionados ao fenótipo proliferativo e hiperplásico das células musculares cardíacas, o que mostra envolvimento cardioprotetor do miRNA-222 no aumento de tamanho do tecido cardíaco induzido pelo treinamento físico aeróbio e em processos de regeneração.

O miRNA-208a é dentre todos, o mais forte candidato para biomarcador de fenótipo patológico e relacionado ao treinamento físico, pois tem relação estreita com a contratilidade e o metabolismo cardíaco [12]. A expressão do miRNA-208a aumenta no coração em pacientes com insuficiência cardíaca e ratos hipertensos [9,13,14]. Atualmente, este miRNA é considerado como um biomarcador circulante agudo de infarto do miocárdio, de remodelamento patológico, da condutância e da contratilidade cardíaca, uma vez que aumenta, via repressão de seus diversos mRNA alvos, a expressão da miosina de cadeia pesada do tipo β , no coração considerada como marcador patológico [15]. Ao contrário, após o treinamento aeróbio de alto volume em ratas normotensas e concomitante a suas adaptações fisiológicas, como a HC, melhora da função diastólica e aumento no consumo de oxigênio, há uma remarcada

diminuição da expressão miRNA-208a, o que o torna de especial atenção na regulação entre processos adaptativos fisiológicos e patológicos no coração [16].

Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma síndrome caracterizada por elevados valores pressóricos, superiores a 139 mmHg para pressão sistólica e 89 mmHg para pressão diastólica [17]. No Brasil a HAS acomete mais de 30% da população adulta, sendo que entre os idosos a prevalência é superior a 60% [17].

Como medida não-farmacológica para o tratamento da HAS, destaca-se o papel do exercício físico regular. Este, por sua vez, pode atuar reduzindo a atividade nervosa simpática (ANS) [18], diminuindo a rarefação capilar, o que aumenta a área de secção transversa de capilares [19]. Estas duas adaptações fisiológicas em conjunto contribuem para a redução da resistência vascular periférica, conseqüentemente, reduzindo os valores pressóricos.

Santulli [20] sumariza a regulação dos miRNAs na hipertensão essencial. Seu trabalho mostra que há alterações tanto nos miRNAs circulantes (c-miRNAs), encontrados no sangue e na urina, quanto nos miRNAs teciduais encontrados no coração, rim, cérebro e vasos sanguíneos. Neves *et al.* [21] descrevem uma lista de miRNAs que desempenham papel na patogênese da HAS e que possuem potencial de ser regulado pelo exercício físico, destacando-se o miRNA-16, cujo alvo é o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), envolvido na angiogênese. O miRNA-155, que tem como alvo a enzima oxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), regula a produção de óxido do óxido nítrico endotelial, envolvido no processo de vasodilatação endotélio dependente [21]. As alterações conseqüentes do exercício físico na regulação dos miRNA-16 e no miRNA-155, demonstram novamente, como o exercício é fundamental no tratamento da HAS, uma vez que promove alterações fundamentais para a angiogênese, melhora da função endotelial, através do ON, além de, como dito anteriormente, reduzir a ANSVP, reduz também a rarefação vascular.

Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada por valores diminuídos do débito cardíaco, e é a via final comum das enfermidades cardiovasculares [22]. Dentre as terapêuticas mais eficazes para o tratamento da IC, o exercício físico merece destaque. O exercício além de causar mudança na atividade nervosa simpática, auxilia na melhora da fração de encurtamento do cardiomiócito e melhora o transiente de Ca⁺⁺ citosólico, melhorando a atividade das proteínas o regulam, como a bomba de Ca⁺⁺ do retículo sarcoplasmático (SERCA-2a) e a fosfolambam [23].

Para elucidar a regulação dos miRNAs cardíacos pelo exercício na IC, Souza *et al.* [24] traçaram um perfil de miRNAs em ratos Wistar submetidos a estenose aórtica cirúrgica e treinados em esteira rolante por 10 semanas. Os animais treinados em esteira rolante apresentaram melhora nas funções sistólica e diastólica e redução da massa atrial em comparação aos não treinados. Os miRNAs responsivos ao efeito terapêutico do exercício, com possível papel cardioprotetor na IC foram miRNAs-21,-132,-155,-146b, -208b, -212, -214, estudados como reguladores do remodelamento e da função cardíaca. Recentemente, o estudo de Correa *et al.* [25] mostrou, em pacientes com IC de classes funcionais II e III, que realizaram treinamento aeróbio por 4 meses, melhoras de fluxo e condutância vascular, aumento no consumo de oxigênio, e hipertrofia muscular esquelética em vasto lateral. A hipertrofia muscular esquelética foi associada a um aumento no miRNA-1 muscular, que inibiu seu alvo, a proteína homóloga de fosfatase e tensina (do inglês, *phosphatase and tensin homolog*, PTEN),

a PTEN, por sua vez, inibe a ação da via do fosfoenositídeo-3 quinase, proteína quinase B e do alvo do receptor de rapamicina de mamíferos (PI3K-AKT-mTOR), importante via de síntese proteica na HC fisiológica. Dessa forma, o exercício físico ao aumentar a expressão do miRNA-1 indiretamente estimula a síntese proteica. Um outro alvo do miRNA-1 é a histona deacetilase 4 (HDAC-4), que uma vez inibida, facilita a transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA), o que melhora a regeneração muscular e o quadro de atrofia dos pacientes [25].

Conclusão

Os miRNAs desempenham importante papel na relação saúde-doença e sua expressão pode ser aumentada ou diminuída através do exercício físico. Assim como no artigo de Wang *et al.* [1], foram abordados aqui o papel dos miRNAs em algumas enfermidades cardiovasculares e como o exercício possui potencial terapêutico.

No futuro, novas pesquisas poderão apontar os miRNAs como marcadores fisiológicos na relação saúde-doença, bem como alvo terapêutico para o controle de diversas destas enfermidades.

Potencial conflito de interesse

Nenhum conflito de interesses com potencial relevante para este artigo foi reportado.

Fontes de financiamento

Não houve fontes de financiamento externas para este estudo.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Wang L, Lv Y, Li G, Xiao J. MicroRNAs in heart and circulation during physical exercise. *J Sport Heal Sci* 2018;7(4):433-41. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.008>
2. Kim VN. MicroRNA biogenesis: Coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(5):376-85. <https://doi.org/10.1038/nrm1644>
3. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: Small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004;5(7):522-31. <https://doi.org/10.1038/nrg1379>
4. Ambros V. MicroRNAs: Tiny regulators with great potential. *Cell* 2001;107(7):823-6.
5. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci* 2014;71(4):549-74. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1349-6>
6. Van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, DiMaio JM, Naseem RH, Marshall WS et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(35):13027-32. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805038105>
7. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331(19):1286-92. <https://doi.org/10.1056/NEJM199411103311907>
8. Soci UPR, Fernandes T, Hashimoto NY, Mota GF, Amadeu MA, Rosa KT et al. MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. *Physiol Genomics* 2011;43(11):665-73. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00145.2010>
9. Eding JEC, Demkes CJ, Lynch JM, Seto AG, Montgomery RL, Semus HM et al. The efficacy of cardiac Anti-miR-208a therapy is stress dependent. *Mol Ther* 2017;25(3):694-704. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.01.012>
10. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000;190(3):255-

66. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(200002\)190:3<255::aid-path526>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(200002)190:3<255::aid-path526>3.0.co;2-6)
11. Liu X, Xiao J, Zhu H, Wei X, Platt C, Damilano F et al. MiR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell Metab* 2015;21(4):584-95. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.014>
12. Callis TE, Pandya K, Hee YS, Tang RH, Tatsuguchi M, Huang ZP et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest* 2009;119(9):2772-86. <https://doi.org/10.1172/jci36154>
13. Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, Dickinson BA, Seto AG, Lynch JM et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation* 2011;124(14):1537-47. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.030932>
14. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Tabuchi T, Nakamura M. Expression of microRNA-208 is associated with adverse clinical outcomes in human dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2010;16(5):404-10. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.01.002>
15. van Rooij E, Quiat D, Johnson BA, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA et al. A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance. *Dev Cell* 2009;17(5):662-73. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.10.013>
16. Soci UPR, Fernandes T, Barauna VG, Hashimoto NY, Mota G de FA, Rosa KT et al. Epigenetic control of exercise training-induced cardiac hypertrophy by miR-208. *Clin Sci* 2016;130(22):2005-15. <https://doi.org/10.1042/cs20160480>
17. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, Bortolotto LA, Franco RJS, Poli-de-Figueiredo CE, Jardim PCBV, Amodeo C, Barbosa ECD, Koch V, Gomes MAM, Paula RB, Póvoa RMS, Colombo FC, Ferreira Filho S, Miranda RD, Machado CA MJH. 7 Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(4):82.
18. Brum PC, Bacurau AVN, Medeiros A, Ferreira JCB, Vanzelli AS, Negrão CE. Aerobic exercise training in heart failure: Impact on sympathetic hyperactivity and cardiac and skeletal muscle function. *Braz J Med Biol Res* 2011;44(9):827-35. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500075>
19. Fernandes T, Roque FR, Magalhães F de C, Carmo EC do, Oliveira EM de. O treinamento físico aeróbio corrige a rarefação capilar e as alterações nas proporções dos tipos de fibra muscular esquelética em ratos espontaneamente hipertensos. *Rev Bras Med Esporte* 2012;18(4):267-72. <https://doi.org/10.1590/s1517-86922012000400010>
20. Santulli G. MicroRNAs in essential hypertension and blood pressure regulation. In: *microRNA: Medical evidence, advances in experimental medicine and biology*; 2015. p.215-35. <http://www.springer.com/la/book/9783319226705>
21. Neves VJ das. Exercise training in hypertension: Role of microRNAs. *World J Cardiol* 2014;6(8):713. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i8.713>
22. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet* 2017;390(10106):1981-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31071-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31071-1)
23. Rolim NPL, Medeiros A, Rosa KT, Mattos KC, Irigoyen MC, Krieger EM et al. Exercise training improves the net balance of cardiac Ca²⁺ handling protein expression in heart failure. *Physiol Genomics* 2007;29(3):246-52. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00188.2006>
24. Souza RWA, Fernandez GJ, Cunha JPQ, Piedade WP, Soares LC, Souza PAT et al. Regulation of cardiac microRNAs induced by aerobic exercise training during heart failure. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* 2015;309(10):H1629-41. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00941.2014>
25. Antunes-Correa LM, Trevizan PF, Bacurau AVN, Ferreira-Santos L, Gomes JLP, Urias U et al. Effects of aerobic and inspiratory training on skeletal muscle microRNA-1 and downstream-associated pathways in patients with heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11(1):89-102. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12495>