

IL-6: Sinalização na Hipertrofia Muscular e efeitos Metabólicos Sistêmicos

¹ Eduardo Militz da Costa

² Carlos Alberto Werutsky

¹ Médico Clínico Geral pela Universidade Federal de Santa Maria - UFSM - RS
Pós-graduando do Curso Nacional de Nutrologia ABRAN - CNN2015

² Médico Nutrólogo pela ABRAN/AMB/CFM
Médico do Esporte pela SBMEE/AMB/CFM

ABSTRACT

The myokines are substances produced in skeletal muscle by muscle contraction induced by strengthening exercise. They have the ability to act locally on skeletal muscle itself and also in other organs and body tissues.

In this review, we discuss relevant aspects presented in scientific literature with a high degree of evidence signalling Interleukin - 6 (IL-6) in muscle hypertrophy induced by strength training exercises, and also the action arising from its release by skeletal muscle in the bloodstream, exerting effects on other organs and tissues, demonstrating that it has an important role in the interaction of immunoneuroendocrine system and pro and anti-inflammatory effects in the human body.

Keywords: IL-6. Muscle Hypertrophy. Strength Exercises.

RESUMO

São chamadas miocinas as substâncias produzidas no músculo esquelético devido a contração muscular induzida por exercícios de força. Possuem a propriedade de agir localmente no músculo esquelético, onde são secretadas, e também à distância, em outros órgãos e tecidos do corpo humano. Nesta revisão, serão abordados aspectos relevantes apresentados em pesquisas científicas com alto grau de evidência sobre a sinalização da Interleucina-6 (IL-6) na hipertrofia muscular induzida por treinamento de exercícios de força, e também ainda a ação que exerce na sua liberação pelo músculo esquelético na corrente sanguínea, conseqüentemente então acarretando efeitos em outros órgãos e tecidos, demonstrando importante papel na interação do sistema imunoneuroendócrino, e efeitos pró e anti-inflamatórios sistêmicos.

Palavras-chave: IL-6. Hipertrofia Muscular. Exercícios de Força.

INTRODUÇÃO

A descoberta das citocinas (glicoproteínas com peso molecular entre 15000 e 30000 Daltons) ocorreu há mais de três décadas. Seu papel na imunorregulação tem sido demonstrado por vários estudos, os quais evidenciaram uma interação em uma complexa rede de comunicação entre o sistema

imune e neuroendócrino. Evidentemente, as citocinas também aparecem como moduladoras da secreção do eixo hipotálamo-hipófise e assim fazendo a formação desta ação conjunta imunoneuroendócrina no organismo humano. ^{1,2}

A partir disso, pesquisas vêm sendo realizadas, e trabalhos científicos produzidos nos últimos vinte

anos verificaram que o exercício físico, notadamente aquele onde se exerce força/resistência, induziu consideráveis mudanças no sistema imunológico, sendo que essa interação tornou possível a possibilidade para que estudos focados nas citocinas e seus prováveis papéis como elo entre contração muscular (exercício físico) e mudança no sistema imune começassem a ser desenvolvidos.^{1,6}

No corpo humano, o músculo esquelético é o maior órgão em extensão. Durante o exercício, devido a contração muscular esquelética, ocorre a produção e a liberação pelo músculo da citocina chamada interleucina-6 (IL-6).^{1,2,3,4} Durante muitos anos, pesquisas têm sido feitas para verificar como a IL-6 age no músculo esquelético e em outros órgãos, como o fígado, pâncreas e tecido adiposo. Resultados mostraram a ação da IL-6 em diferentes órgãos do corpo humano, exercendo efeitos autócrinos e endócrinos, influenciando o metabolismo em diversos tecidos.^{1,2}

É descrito então o conceito das "miocinas", citocinas e outras substâncias produzidas e liberadas pelas fibras musculares esqueléticas, que exercem efeitos tanto locais (parácrinos), como a distância (endócrinos) em outros órgãos, fazendo com que a musculatura esquelética pudesse ser comparada e conceituada como tecido glandular.^{1,2,3,4}

A IL-6 foi a primeira miocina a ser identificada e é a mais estudada desde então.^{1,2,3} Atualmente, sabe-se que o músculo esquelético tem capacidade de produzir e expressar várias miocinas (IL-6, IL-8, IL-154, BDNF (fator neurotrópico derivado do cérebro)¹², LIF (fator inibitório leucêmico)¹³, FGF21 (fator de crescimento fibroblástico 21)¹⁴ e a folistatina-like -1¹⁵).

Esta revisão tem como objetivo ressaltar a ação da IL-6 como sinalizadora no processo de hipertrofia muscular induzida por exercícios de força, e também mostrar suas implicações e efeitos em diversos órgãos do corpo humano.

REVISÃO DE LITERATURA

A IL-6 é a primeira miocina que é produzida e liberada pela musculatura esquelética, em resposta à contração muscular, agindo localmente na musculatura e sendo transportada pela corrente sanguínea até outros órgãos. Os níveis de IL-6 no plasma podem aumentar até 100 vezes ou mais em resposta aos exercícios.⁵ No músculo esquelético, a sua ação parece ter várias implicações, como por exemplo agir como um "sensor de energia",

aumentando a captação de glicose pelo músculo. A IL-6 também tem ação no aumento da oxidação de gorduras no tecido adiposo no corpo inteiro, promovendo aumento da lipólise.⁵

Nas células musculares satélites, que estão localizadas na lâmina basal muscular, e que são responsáveis pelo crescimento e aumento das miofibrilas, a IL-6 vem a aparecer como sinalizadora nesse processo. Demonstrou-se que a IL-6 possui essa ação local, após produzida e liberada pelo músculo durante e logo após o exercício, elevando sua concentração nas fibras musculares, criando estímulo para a ativação das células satélites, que se proliferam originando novas células mio-blásticas, levando a um aumento da massa muscular e contribuindo assim para a hipertrofia muscular.^{6,16,17}

Observou-se também que, após o término de exercícios de treinamento de força, houve redução da proliferação das células satélites musculares (após 72h do término do exercício). Pode-se afirmar então que, em níveis elevados (durante e logo após exercícios físicos de força), a IL-6 teve relevante função na proliferação das células musculares satélites. E, durante o repouso, a IL-6 em baixos níveis contribuiu para a diferenciação celular das células satélites já proliferadas. Esse processo, de sinalização específica (sinalização da IL-6 via Janus/Kinase/STAT3), evidencia um mecanismo de compensação para que a diferenciação celular miogênica se inicie, ocorrendo daí acréscimo de material celular, síntese proteica e aumento da massa muscular (hipertrofia muscular).^{7,17}

MITCHELL e colaboradores (2013)⁸, examinaram a relação da resposta da IL-6 a exercício de resistência e a magnitude da hipertrofia muscular induzida por este tipo de exercício. Como resultado, a resposta da IL-6 foi significativamente relacionada com a magnitude da hipertrofia das fibras musculares em homens jovens, seguido de treinamento físico durante 16 semanas.

McKEY e colaboradores (2009)⁷, em pesquisa científica com grupo de homens, analisou a produção de IL-6 e sua sinalização nas células satélites (CS) muscular, produzida e liberada pela contração muscular em exercícios de força. Observou-se que a IL-6 produzida no músculo esquelético durante o exercício é liberada na circulação, e que sua sinalização tem papel fundamental atuando nas CS, durante a proliferação destas, no acréscimo de material miogênico para o componente proliferativo

e que também a IL-6 contribui de forma muito importante no reparo do dano muscular.

GUERCI e colaboradores (2012)¹⁷, demonstraram existir uma modulação da IL-6 e também da IL-4 na proliferação das CS no crescimento muscular hipertrófico, através da sinalização parácrina do Srf (fator sérico de resposta), em decorrência de estímulos de exercícios de força.

DISCUSSÃO

A IL-6, produzida no músculo esquelético através da contração muscular induzida pelo exercício de força, exerce efeitos na própria musculatura e também exerce efeitos a distância no organismo, ou seja, em outros órgãos (efeitos endócrinos).^{5,9,6,10} Agindo no tecido adiposo do corpo inteiro, a IL-6 aumenta a oxidação da gordura (lipólise). No fígado, a IL-6 aumenta a produção de glicose hepática, durante o exercício. No pâncreas, a IL-6 tem implicação na expansão das células beta, aumentando a secreção de insulina, através do estímulo da produção de GLP-1 por células L-intestinais e alfa pancreáticas, que subsequente agem sobre as células beta pancreáticas, mostrando então a existência de um padrão-via de regulação da glicose sanguínea. Por si só, a IL-6 pode aumentar o transporte basal de glicose e sua captação para o músculo, parecendo ser este um mecanismo que independe da insulina, porém agindo como um fator comunicador (sintonia metabólica fina), para regular a homeostase em uma variedade de condições, inclusive em situações de inflamação crônica de baixo grau, como DM-2, obesidade e câncer, por exemplo.^{1,2,3,9,10} Neste ambiente inflamatório crônico, porém de baixo grau, a IL-6 apresenta-se em baixas quantidades. Percebe-se então como sua ação é altamente contexto-dependente: durante o exercício de força, a IL-6 é produzida em grandes quantidades no músculo esquelético, demonstrando ação anabólica local, e causando ações metabólicas à distância em muitos outros órgãos (fígado, pâncreas, tecido adiposo, sistema nervoso central)^{5,9}, havendo evidências também de sua ação na formação de tecido ósseo.⁵

Aomesmotempo, em contraste com seus efeitos benéficos, a IL-6 pode aparecer com implicação na tumorigênese do câncer, como na neoplasia maligna do fígado e pâncreas. Provavelmente existam outros receptores distintos nas membranas celulares para a IL-6, os quais só devam ser expressos quando em situação pré-tumorigênica, como na obesidade.¹⁰

A produção e liberação da IL-6 no músculo esquelético devido aos exercícios físicos de forçatem se mostrado eficaz no controle da inflamação sistêmica de baixo grau, e por isso alvo de pesquisa científica muito freqüente, buscando a associação do comportamento inflamatório crônico com esta miocina.^{2,3,10,11}

A IL-6 é necessária para crescimento/hipertrofia muscular em adultos, sendo a maior reguladora da proliferação das células satélites musculares e na acreção mionuclear, criando assim um padrão de sinalização bioquímico que estimula a síntese proteica. Apesar de todas as implicações que possui, a IL-6 deve ainda continuar sendo alvo de mais pesquisas científicas.⁶

CONCLUSÃO

O maior fator modificador do sistema esquelético quanto ao seu trofismo, não é um esteróide, e sim a IL-6, que funciona como um dos sinalizadores principais para o reparo e adaptação da célula muscular.

Além da IL-6, outros fatores interferem de forma determinante no ganho de massa muscular, apresentando-se o músculo também como um órgão endócrino, capaz de secretar e responder a determinadas substâncias e ou estímulos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

As pesquisas futuras irão trazer novos rumos sobre as miocinas produzidas pelo músculo esquelético durante exercícios de força/resistência muscular.

A IL-15 é uma miocina que apresenta ação anabólica no músculo esquelético e parece ter um papel na diminuição da massa de gordura corporal^{2,5}, em decorrência da seqüência de treinos musculares de resistência/força.

Outras interleucinas / peptídeos secretados e liberados pelo músculo esquelético serão alvos de estudos. A sua não-evidência no momento não indica a sua não-existência. Somente com investigações futuras serão observadas as relações entre a IL-6 e outras citocinas/miocinas e os diversos tecidos corporais.⁹

REFERÊNCIAS

1. Pedersen BK, Akerström TCA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercises and metabolism. *J Appl Physiol*. 2007; 103:1093-1098.
2. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *The Journal of Experimental Biology*. 2011;214:337-346.(doi: 10.1242/jeb.048074).
3. Brandt C, Pedersen BK. The Role of Exercise-Induced Myokines in Muscle Homeostasis and the Defense against Chronic Diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*.2010;10:1-6.(doi:10.1155/2010/520258).
4. Pedersen BK. Edward F. Adolph Distinguished Lecture: Muscle as an endocrine organ: IL-6 and others myokines. *J Appl Physiol*. 2009;107:1006-1014.(doi: 10.1152/jappl-physiol.00734.2009).
5. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercises and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012; 8: 457-465.(doi: 10.1038/nrendo.2012.49).
6. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, Jardí M, Muñoz-Cánoves P. Interleukin-6 Is an Essential Regulator of Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy. *Cell Metabolism*. 2008; 7: 33-44. (doi 10.1016/j.cmet.2007.11.011).
7. McKay BR, De Lisio M, Johnston APW, O` Reilly CE, Phillips SM, Tarnopolsky MA, et al. Association of Interleukin-6 Signalling with the Muscle Stem Cell Response Following Muscle-Lengthening Contractions in Humans. *PLoS ONE*. 2009; 4(6): e6027.(doi: 10.1371/journal.pone.0006027).
8. Mitchell CJ, Churchward -Venne TA, Bellamy L, Parise G, Baker SK, Phillips SM. Muscular and Systemic Correlates of Resistance Training - Induced Muscle Hypertrophy. *PLoS ONE*. 2013; 8(10): e78636. (doi: 10.1371/ journal.pone.0078636).
9. Mauer J, Denson JL, Brüning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends in Immunology*. 2015;36(2): 92-101.
10. Robson-Ansley P, Cockburn E, Walshe I, Stevenson E, Nimmo M. The effect of exercise on plasma soluble IL-6 receptor concentration: a dichotomous response. *Exercise Immunology Review*. 2010; 16: 56-76.
11. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2008; 8 : ID 109502. (doi: 10.1155/2008/109502).
12. Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgard H, Matthews VB, Febbraio MA. "Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals: experimental physiology-hot topic review". *Experimental Physiology*. 2009; 94(12): 1153-1160.
13. Broholm C, Mortensen OH, Nielsen S, Akerstrom T , Zankari A, Dahl B, Pedersen BK. "Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle". *Journal of Physiology*. 2008; 586(8): 2195-2201.
14. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonov A, Walsh K. "FGF21 is an Akt-regulated myokine". *FEBS Letters*. 2008; 582(27): 3805-3810.
15. Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, Higuchi A, Ikegami C, Izumiya Y, Walsh K. "Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism". *Journal of Biological Chemistry*. 2008; 283(47): 32802-32811.
16. Waldemar MGN. *Musculação: anabolismo total: treinamento, nutrição, esteróides anabólicos e outros ergogênicos*. 2009. 9. ed. - São Paulo : Phorte Editora.
17. Guerci A, Lahoute C, Hébrard S, Collard L, Graindorge D, Favier M, et al. Srf- Dependent Paracrine Signals Produced by Miofibers Control Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy. *Cell Metabolism*. 2012; 15: 25-37.

Recebido em 01/08/2015

Revisado em 30/08/2015

Aceito em 10/09/2015

Autor correspondente

Dr. Eduardo Militz da Costa

Rua Fernando Machado , 570D - apto 104.

Condomínio Imigrante - Centro. Chapecó - Santa Catarina - SC

CEP 89802 -110

tel (+5549) 99845045

Email : eduardomilitzdacosta@gmail.com

FIGURA 1 - IL-6 e sua sinalização na proliferação das células satélites musculares.
Fonte: GUERCI, 2012

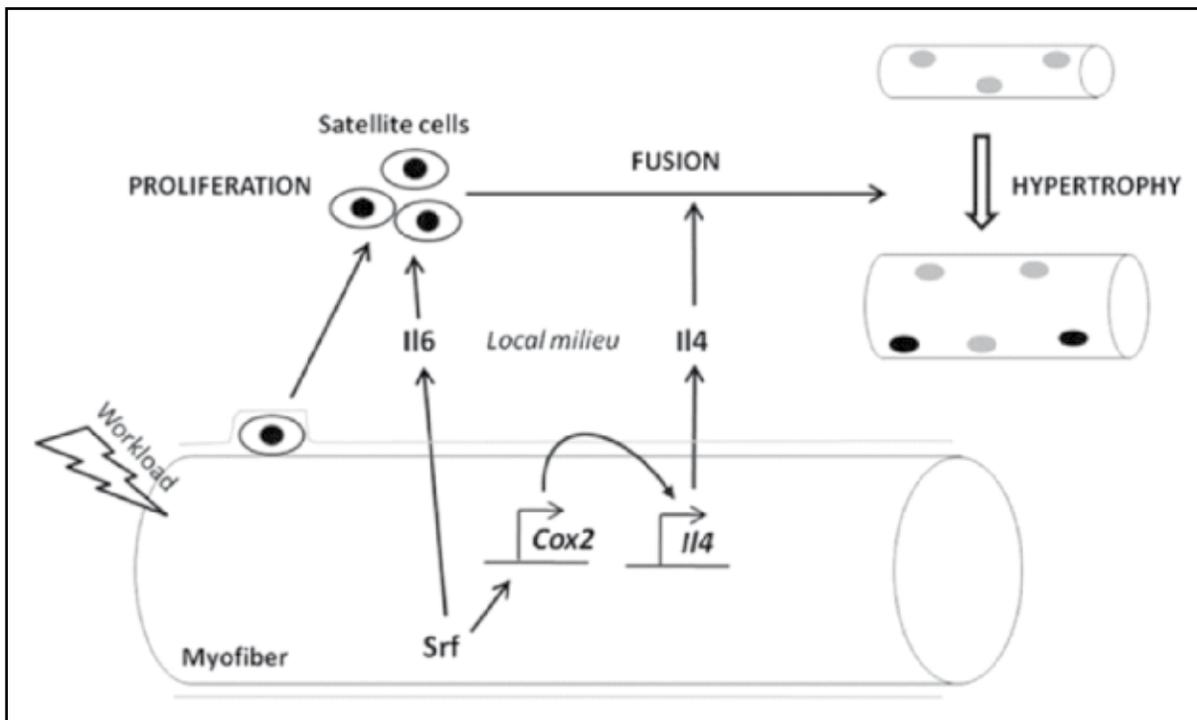


FIGURA 2 - Ações e sinalização da IL-6 no músculo esquelético e em outros órgãos e tecidos.
Fonte: PEDERSEN, 2012

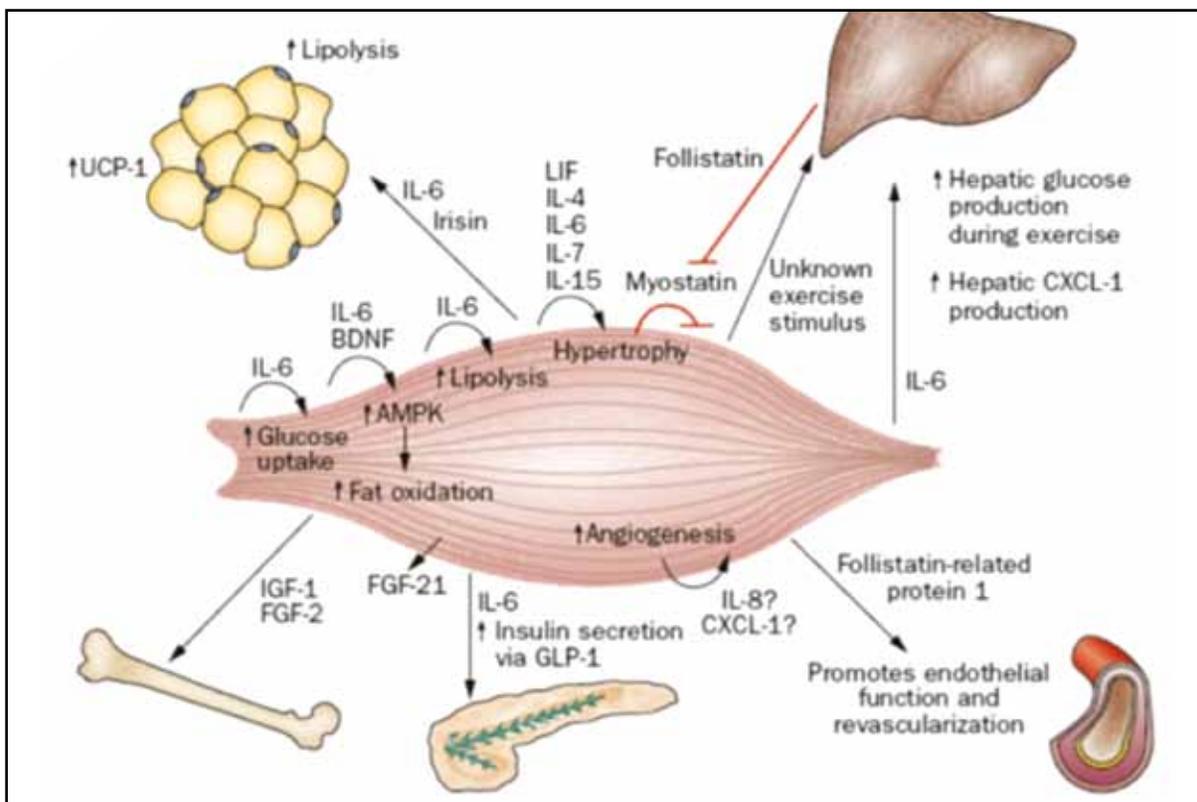


FIGURA 3 - A IL-6 e seus efeitos altamente contexto-dependentes, pró e anti-inflamatórios.
Fonte: JAN MAUER, 2015

