

[Rev.int.med.cienc.act.fís.deporte](#)- vol. 10 - número 37 - enero 2010 - ISSN: 1577-0354

Carrasco, L.; Sañudo, B.; Martínez, I.C. y De Hoyo, M. (2010). Proteínas de estrés y ejercicio físico. Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte vol. 10 (37) pp. 1-21 [Http://cdeporte.rediris.es/revista/revista37/artproteinas123.htm](http://cdeporte.rediris.es/revista/revista37/artproteinas123.htm)

REVISIÓN

PROTEÍNAS DE ESTRÉS Y EJERCICIO FÍSICO

HEAT SHOCK PROTEINS AND EXERCISE

Carrasco, L.¹; Sañudo, B.²; Martínez, I.C.³. y De Hoyo, M.⁴

¹lcarrasco@us.es,

²bsancor@us.es,

³imartinezdiaz@hotmail.com,

⁴dehoyolara@us.es

Departamento de Educación Física y Deporte. Universidad de Sevilla.

Recibido 13 de enero de 2009

Aceptado 22 de octubre de 2009

Código UNESCO: 2411 – Fisiología humana.

Clasificación del Consejo de Europa: 6. Fisiología del ejercicio.

RESUMEN

Uno de los mecanismos que posee el organismo para contrarrestar la ruptura de la homeostasis es la producción de proteínas de estrés o *heat shock proteins* (HSP). Aumentos en la temperatura corporal, en la concentración de Ca^{2+} y de ciertos corticoides así como disminuciones del pH, de la glucemia y del glucógeno se presentan, junto a la isquemia, como los principales agentes desencadenantes de la respuesta de HSP. La práctica de ejercicio físico integra gran parte de estos factores, lo que provoca una clara liberación de HSP muscular tras diferentes tipos de esfuerzos. Factores como la edad, el género, el nivel de entrenamiento, la intensidad y el volumen del ejercicio realizado o el tipo de fibra muscular, parecen tener una relación directa con las adaptaciones biológicas relacionadas con las HSP. Son necesarios más estudios para definir con mayor exactitud la función biológica de las HSP vinculada con el ejercicio físico.

PALABRAS CLAVE: HSP, ejercicio físico, estrés, daño muscular.

ABSTRACT

One of mechanisms that organism use to counteract homeostasis rupture is the release of heat shock proteins (HSP). Rises in body temperature, Ca^{2+} and corticoids concentrations as well as decreases in pH and glucose levels are the main factors to produce HSP response. Physical activity practice integrates most of these factors triggering an evident muscular HSP production after different types of exercise. Factors such as age, gender, fitness level, exercise intensity, exercise volume and muscle fiber type seem to maintain a direct relationship with biological adaptations related to HSP. More studies are needed to define exactly the biological function of HSP during exercise.

KEY WORDS: HSP, exercise, stress, muscular damage.

INTRODUCCIÓN

Son diferentes los mecanismos que posee la célula para contrarrestar los efectos de la ruptura de su homeostasis, como las modificaciones temporales en la expresión genética y la alteración de su estructura y funciones. En la actualidad existe un creciente interés en la investigación de la respuesta celular a diferentes agentes estresores y, más en concreto, en la producción de una serie de proteínas, las denominadas proteínas de estrés o *heat shock proteins (HSP)*.

Las HSP se han conservado adecuadamente a lo largo de la evolución celular¹. Están presentes en todos los organismos, desde las bacterias hasta las células más complejas, presentando, entre especies, una alta correspondencia en sus aminoácidos residuales, algo que apunta hacia una función universal de las HSP en la respuesta celular al estrés. Su descubrimiento en larvas de *Drosophila melanogaster* (mosca del vinagre) se produjo a principios de la década de los años 60, tras someter a estos insectos a cierto estrés térmico, de ahí su denominación².

En su nomenclatura, las proteínas de estrés se expresan en mayúsculas cuando se hace referencia a la familia proteica completa (p.e.: HSP70), mientras que, cuando se nombra a una proteína en concreto, la letra "H" se escribe en mayúsculas y las letras "s" y "p" se escriben en minúsculas (p.e.: Hsp32). Esta aclaración es necesaria, ya que, después de la revisión documental efectuada, se han encontrado numerosos errores terminológicos y conceptuales al denominar las proteínas que han sido objeto de estudio.

Por otro lado, su clasificación atiende a la masa molecular. De esta forma, pueden diferenciarse diversas proteínas en un rango de 8 a 110 kDa. En la Tabla 1 se exponen las principales HSP con su localización celular y su función biológica propuesta.

Tabla 1. Principales HSP, localización celular y función biológica sugerida. Adaptada de Kregel³.

HSP	Localización celular	Función propuesta
Alfa B-cristalina	Mitocondria	Chaperón molecular
Hsp27 (sHsp)	Citosol, núcleo	Estabilización de microfilamentos, antiapoptótica.
Hsp60	Mitocondria	Reparación de proteínas, prevención de la agregación de proteínas desnaturalizadas
HSP70:		Antiapoptótica
Hsp70 - Hsp72	Citosol, núcleo	Reparación de proteínas, protección celular
Hsp73(Hsc70)	Citosol, núcleo	Chaperón molecular
Hsp75(GRP75)	Mitocondria	Chaperón molecular
Hsp78(GRP78)	RE	Protección celular, chaperón molecular
HSP90	Citosol, RE, núcleo	Regulación de los receptores de hormonas esteroideas, traslación proteica, reparación de proteínas
HSP 104-110	Citosol, núcleo (110)	Reparación de proteínas

HSP: proteínas de estrés (familias); Hsp: proteínas de estrés (miembros); sHSP: small HSP; Hsc: proteína de estrés cognada; GRP: proteína glucorreguladora; RE: retículo endoplasmático.

En cuanto a su estructura molecular, las HSP presenta tres partes bien diferenciadas: un dominio N-terminal ATPasa (hoja beta), con gran nivel de conservación, un dominio de ligandos peptídicos (hélice alfa) y la parte C-terminal, un dominio ciertamente variable. Además, existe un lugar específico para la unión de proteasas que une los dos primeros dominios de la molécula aquí descritos.

1.1. MECANISMOS DE ACCIÓN Y REGULACIÓN

La activación génica de las HSP ocurre como consecuencia de diferentes factores, pudiendo éstos actuar de forma aislada o simultánea. La depleción de energía, situaciones de hipoxia, acidosis o isquemia, las especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno o bien una infección viral, pueden inducir la transcripción de las HSP, como es el caso de Hsp70.

El gen precursor de la Hsp70 está compuesto por 2440 pares de bases, presentando una primera secuencia de 212 pares de bases y una secuencia final de 242 pares de bases (o región 3' no traducida)⁴. Además, hay, al menos, dos elementos reguladores en la región 5' que interactúan con unas determinadas proteínas: los factores de transcripción de las HSP (HSFs 1, 2 y 4 en humanos)⁵.

La regulación de la respuesta o expresión de las HSP consta de diferentes niveles, representando un sistema complejo⁶. En primer lugar, los mismos estímulos que desencadenan la expresión de HSP actúan, a la vez, como agentes reguladores de dicha respuesta. En este sentido, se ha demostrado

que la respuesta de Hsp70 inducida por diferentes agentes estresores está relacionada con la intensidad o grado de estrés experimentado⁷.

Por otra parte, la respuesta de las HSP al estrés parece tener un mecanismo de auto-regulación⁸. En ausencia de estrés, la Hsp70 permanece unida al HSF; sin embargo, durante el episodio estresante, la Hsp70 se disocia del HSF y, ya libre, captura las proteínas desnaturalizadas, potenciando la formación de trímeros de HSF, que entran en el núcleo de la célula y se unen a la región 5' del gen que contiene el elemento promotor (heat shock element o HSE), dando como resultado la producción de Hsp70. Esta producción permite una nueva asociación HSP-HSF, evitando así la unión del HSF en la región anteriormente descrita del gen precursor, controlando, por tanto, la concentración intracelular de Hsp70 (Figura 1).

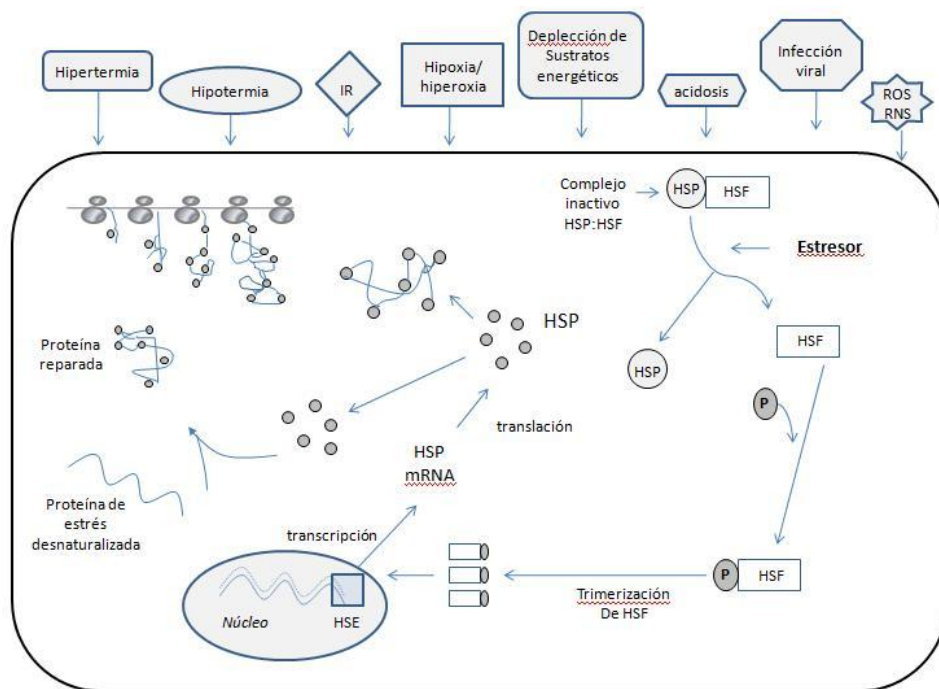


Figura 1. Mecanismos de acción y regulación de las HSP. Adaptado de Kregel³. IR: isquemia / reperfusión.

Al igual que otras muchas proteínas, las HSP poseen una regulación transcripcional. De este modo, y tal y como se ha comprobado en diferentes estudios, el estrés derivado del ejercicio físico induce un aumento en la concentración de Hsp70 mRNA⁹. En este sentido, se ha observado una notable diferencia en las concentraciones de Hsp70 mRNA y Hsp70 como resultado de la respuesta al estrés, lo que sugiere que dicha respuesta de Hsp70 puede estar regulada independientemente, bien a nivel proteico bien a nivel del mRNA⁶. En cualquier caso, todo parece indicar que las células que están regularmente expuestas a estrés (por ejemplo ejercicio a largo plazo) expresan niveles basales de HSP más bajos que células que están menos estresadas frecuentemente¹⁰.

1.2. FUNCIONES BÁSICAS

Una de las principales funciones de las proteínas de estrés es luchar contra las alteraciones y los defectos en la síntesis de otras proteínas celulares, con el objeto de proteger a las células de los daños que puedan sufrir¹¹. Cualquier tipo de estrés, entendiéndose por tal la alteración de la homeostasis, es capaz de inducir su producción, pero en especial, factores como temperaturas elevadas², disminución del pH¹², aumentos de la concentración de Ca^{2+} ¹³ y de ciertos corticoides¹⁴, isquemia, la disminución de la glucosa y el agotamiento del glucógeno¹⁵, y otros factores, entre los que se encuentra el ejercicio^{16,17}, son causantes del aumento en los niveles de HSP.

De una forma más específica, las funciones biológicas de las HSP se centran en dotar de protección a la célula frente al estrés oxidativo^{18,19,20}, atenuar el daño celular y facilitar su regeneración actuando a modo de chaperones^{16,17,19,21,22,23,24,25}, reducir el efecto producido por la aterosclerosis^{26,27,28,29} y, según ha llegado a establecerse, prevenir la apoptosis^{30,31,32}.

Además de las funciones de protección intracelular indicadas, se ha planteado la hipótesis que la Hsp70 y la Hsp72 cumplen funciones sistémicas. En concreto, se ha postulado que la presencia extracelular de Hsp72 desempeña una serie de funciones en la modulación del sistema inmunológico, pudiendo actuar a modo de señal de alerta para dicho sistema durante los momentos de estrés³³.

Por último, hay que destacar las funciones de HSP70 en la célula muscular. En este sentido, son numerosas las investigaciones que, hasta el momento, se han realizado con el fin de comprobar el grado de implicación de estas proteínas en diferentes alteraciones o patologías así como en distintos procesos biológicos que atañen al músculo esquelético. Los resultados de dichos estudios vinculan la acción inflamatoria presente en el síndrome de miopatía con agregados tubulares con la secreción de Hsp70^{34,35}. Además, se han encontrado bajas concentraciones intramusculares de Hsp70 mRNA y Hsp72 en pacientes con diabetes tipo II^{36,37}. En relación con la distrofia muscular de Duchenne, se ha constatado la presencia de Hsp70 en las fibras musculares afectadas, mientras que la expresión de Hsp70 se reduce al hacerlo la severidad de los síntomas asociados^{38,39}. El daño muscular también implica una respuesta de Hsp70, cuya concentración intramuscular aumenta al hacerlo la de creatina quinasa (CK)⁹. Por último, diversos procesos biológicos, como la atrofia y la hipertrofia, conllevan la participación activa de Hsp70 y Hsp72. En el primer caso, los niveles de Hsp70 se reducen durante el periodo de inactividad muscular⁴⁰, mientras que en el proceso hipertrófico se produce un aumento significativo de los niveles de Hsp70 y Hsp72 que coincide con el aumento de IGF-1^{40,41,42,43}.

2. RESPUESTAS DE HSP70 AL EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio, de forma similar a como lo hacen otros agentes estresores, induce la expresión de HSP en diferentes células y tejidos⁴⁴. Puntschart et al.⁴⁵ llevaron a cabo el primer estudio en el que se analizó la respuesta de HSP al ejercicio físico. En esta investigación, la concentración de Hsp70 mRNA aumentó significativamente a los cuatro minutos de haber finalizado el esfuerzo (30 min de carrera sobre tapiz a una intensidad correspondiente al umbral anaeróbico), alcanzando unos niveles que se mantuvieron elevados hasta tres horas más. Otros estudios posteriores han demostrado que la concentración de HSP70 aumenta tras la realización tanto de ejercicios agudos como de larga duración^{18,46,47,48,49,50,51,52}, alcanzando unos niveles que se mantienen elevados a nivel intramuscular entre 6 y 7 días²⁵.

Si bien el músculo esquelético ha centrado la mayor parte del interés de los investigadores, existen estudios en los que se ha certificado la respuesta de HSP70 en el entorno extracelular y en otro tipo de células y tejidos. En este sentido, se ha encontrado un aumento en las concentraciones plasmáticas de Hsp72 inmediatamente después del ejercicio⁵³. Asimismo, se han hallado aumentos de Hsp72 en monocitos inmediatamente después de una carrera de 20 km⁵⁴, lo que sugiere que este tipo de células puede ser una fuente de liberación de Hsp72 hacia el plasma⁵⁵, aunque, para otros investigadores, tanto las causas de la respuesta como el punto de origen de la secreción de HSP a la circulación quedan, todavía, por identificar con exactitud¹⁰.

A continuación se analizan los factores que, relacionados con el ejercicio físico, pueden ser los desencadenantes de la respuesta de HSP70. Del mismo modo, se exponen las características del ejercicio físico así como otros factores que pueden condicionar la respuesta de HSP70, indicándose, para finalizar, las posibles funciones de estas proteínas de estrés en su respuesta al ejercicio físico.

2.1. ESTÍMULOS DESENCADENANTES DE LA RESPUESTA DE HSP70

2.1.1. AUMENTO DE TEMPERATURA

La denominación de “heat shock proteins” deriva de los primeros estudios en los que se consiguió aislar este tipo de proteínas induciendo su respuesta a través del estrés térmico; de ahí su nombre y la razón por la que se haya vinculado un aumento en su concentración con el aumento de temperatura resultante del ejercicio físico.

Por un lado, estudios como los efectuados por Morton et al.⁵¹, apuntan a una relación directa entre ejercicio, aumento de la temperatura corporal y respuesta de HSP70. En su trabajo, estos autores sometieron a un grupo de sujetos activos a una carrera de tipo submáxima. Tras el esfuerzo, se observó un aumento significativo (aunque variable) en los niveles intramusculares de HSP70. La respuesta alcanzó sus máximos valores a las 48 h tras el esfuerzo

(aumento del 179 % respecto a la concentración pre-ejercicio), manteniéndose elevada durante los 7 días post-ejercicio (178 % de la concentración pre-ejercicio). De forma paralela, e inducida por el ejercicio, se produjo un aumento significativo de la temperatura central, pasando de 37.5 ± 0.2 °C a 39.2 ± 0.3 °C justo después del esfuerzo. La temperatura muscular también mostró un aumento significativo durante el ejercicio, pasando de 36.2 ± 0.7 °C a 40 ± 0.3 °C inmediatamente después del ejercicio.

En esta misma línea, Ruell et al.¹ analizaron la temperatura rectal y los niveles de Hsp72 en corredores que habían sufrido un colapso a consecuencia del calor en una carrera de 14 km, comparándolos con otros corredores que habían finalizado el esfuerzo sin ningún tipo de problema. Además, el grupo de corredores perjudicados se dividió en dos: aquéllos que presentaban síntomas serios y alteraciones neurológicas (grupo CNS) y aquéllos que presentaban síntomas moderados (grupo MILD). Los sujetos del grupo CNS, con menos horas de entrenamiento semanal, mostraron una mayor temperatura rectal que los corredores del grupo control. Inmediatamente después del esfuerzo, los valores de Hsp72 fueron muy superiores en los sujetos del grupo CNS en comparación con los sujetos del grupo MILD y los corredores que no habían sufrido alteración alguna (37.9, 20.9 y 17.0 ng/mL, respectivamente). Seis sujetos del grupo CNS mantuvieron elevados sus niveles de Hsp72 nueve días después de la carrera. Además, existió una correlación positiva entre los niveles de Hsp72 y la temperatura rectal registrada inmediatamente después del esfuerzo ($r = 0.597$; $p < 0.001$).

Por otra parte, se ha indicado que los aumentos de temperatura corporal provocados por el ejercicio físico no son los causantes de la respuesta de HSP70⁵⁶. En este sentido, se han registrado importantes respuestas de Hsp72 al ejercicio en un ambiente termo-neutrales, y al realizar ejercicio físico sin aumentar la temperatura corporal¹⁰. Además, se ha demostrado que, tras un periodo de ejercicio con un incremento en la temperatura corporal hasta 40 °C, se produce una disminución en la concentración de HSP70 en leucocitos⁵⁷.

2.1.2. ISQUEMIA

La isquemia relacionada con el ejercicio físico parece tener cierta relevancia en dos tejidos: el músculo esquelético y el músculo cardíaco. En este sentido, se ha llegado a determinar que, en el músculo esquelético, elevados niveles de Hsp70 se asocian con la protección contra la lesión hipóxica⁵⁸. Sin embargo, es el músculo cardíaco el que ha focalizado la mayor parte de los estudios sobre las HSP.

Según Knowlton⁵⁹ y Locke y Tanguay⁶⁰, el aumento de HSP producido por el ejercicio otorga defensa contra la isquemia - reperfusión. Así, se ha indicado que realizar ejercicio físico entre 3 y 5 días consecutivos mejora el rendimiento contráctil del miocardio en el transcurso de la isquemia - reperfusión, una protección miocárdica que se halla asociada al aumento de Hsp72 y antioxidantes en el miocardio⁶¹. Es por ello que los ejercicios de resistencia

aeróbica son los que mejores efectos poseen sobre las lesiones cardiacas originadas por el fenómeno isquemia-reperfusión⁶².

Aunque se desconoce exactamente la forma en que las HSP producen los efectos beneficiosos sobre el corazón, se sospecha que su acción protectora se efectúa sobre las mitocondrias, oponiéndose a la acción de los radicales libres⁶³ y sobre la apoptosis⁶⁴.

2.1.3. METABOLISMO ENERGÉTICO.

Las demandas a las que se ve sometido el metabolismo energético son otro tipo de estímulo para la respuesta de Hsp70⁶. De hecho, la depleción de glucógeno y ATP puede inducir la respuesta de esta proteína de estrés⁷. Recientemente, se ha observado que la ingesta de glucosa puede limitar el aumento en la concentración sanguínea de Hsp72 producido como respuesta al ejercicio físico⁶⁵. Por otro lado, el aumento de la concentración de ácido láctico parece estar relacionado con la respuesta de Hsp70, ya que, según los hallazgos conseguidos por Pösö et al.⁶⁶, el pico de ácido láctico obtenido tras un esfuerzo intenso presentó una correlación significativa con la concentración intramuscular de Hsp70 mRNA. En esta misma línea, el descenso en el pH intracelular, experimentado como consecuencia de la realización de un ejercicio de elevada intensidad, parece representar un estímulo potencial para la respuesta de Hsp70¹².

2.1.4. ESTRÉS OXIDATIVO

La familia HSP70 reacciona rápidamente bajo condiciones de estrés oxidativo^{67,68}, protegiendo a la célula muscular de la acción de los radicales libres. Dado que el ejercicio físico es un claro inductor de este tipo de estrés, se ha constatado su papel en la respuesta de HSP70^{6,69}.

El músculo esquelético contiene un arsenal de sistemas antioxidantes que parecen estar estrechamente relacionados con las HSP. Durante el estrés, la activación del HSF-1 da lugar a un incremento de los niveles de HSP mRNA y moléculas de HSP, haciendo a las células más resistentes ante la aparición de futuros agentes nocivos. Esta relación entre estrés oxidativo y HSP se ha constatado a través de la administración de antioxidantes, ya que, tal y como se observó, consiguieron bloquear la respuesta de HSP70 al estrés generado por un esfuerzo de tipo aeróbico²⁵.

En un interesante estudio, y tras comparar las concentraciones plasmáticas de diferentes biomarcadores del estrés oxidativo y de Hsp70 en jugadores profesionales de fútbol y en sujetos sedentarios, Banfi et al.⁷⁰ observaron cómo los niveles de las especies reactivas del oxígeno y el estado antioxidativo total no mostraron diferencias significativas. Sin embargo, los deportistas presentaron una mayor actividad de la enzima glutatión reductasa así como mayores niveles de óxido nítrico y de Hsp70, unos resultados que parecen vincular la respuesta de Hsp70 con el estrés oxidativo.

2.2. INCIDENCIA DE LOS FACTORES GÉNERO Y EDAD

Uno de los efectos del envejecimiento es la atrofia muscular. Tal y como se ha evidenciado, los músculos esqueléticos envejecidos ven reducida su capacidad de adaptación tras una actividad contráctil intensa⁷¹. La débil respuesta de Hsp70 observada en estos casos puede contribuir de manera importante en el desarrollo de este déficit muscular asociado a la edad⁵⁰. Además, y de forma curiosa, la relación entre la edad y la respuesta atenuada de Hsp70 parece específica según el tipo de fibra del que se trate, ya que se ha demostrado una limitación en la expresión de Hsp70 en fibras rápidas de músculos esqueléticos envejecidos en respuesta al ejercicio crónico⁷². Según Njemini et al.⁷³, la respuesta de Hsp72 en linfocitos y monocitos tras sufrir estrés térmico decrece a medida que aumenta la edad de los sujetos, al igual que ocurre en las células musculares. Sin embargo, en un reciente estudio, se ha demostrado la existencia de diferencias en el contenido muscular de HSP70 dependientes del factor edad, ya que los músculos cuádriceps de ratones mayores presentan una mayor concentración de esta proteína que los ratones adultos⁷⁴.

En cualquier caso, se ha establecido que la práctica regular de actividad física en la edad adulta puede preservar la capacidad de respuesta de Hsp72 al estrés fisiológico⁷⁵.

En cuanto al factor género, es importante resaltar la ausencia de investigaciones en humanos, si bien se han detectado algunas diferencias en animales de experimentación, ya que Nickerson et al.⁷⁶ encontraron una menor concentración de Hsp72 en ratas hembras localizada en la hipófisis, nódulos linfáticos mesentéricos e hígado. Sin embargo, Voss et al.⁷⁷ hallaron niveles cardíacos de Hsp72 en ratas hembras dos veces superiores a los encontrados en los machos. Estos autores vinculan esta diferencia con un mayor efecto protector de Hsp72 sobre el tejido cardíaco de las hembras.

2.3. NIVEL DE ENTRENAMIENTO Y RESPUESTAS DE HSP70.

Al igual que ocurre con otro tipo de adaptaciones, los sujetos que se involucran en programas de ejercicio físico tienen mayores posibilidades de incrementar sus niveles de HSP70 que sujetos pasivos cuando quedan expuestos a estrés térmico^{10,78}.

Sin embargo, no todos los resultados coinciden con los anteriores. Morton et al.⁷⁹ llevaron a cabo una investigación en la que compararon las concentraciones de distintas HSP en células musculares de sujetos entrenados y sedentarios. En situación basal, no se dieron diferencias significativas en las concentraciones de HSP70, aunque los sujetos entrenados presentaron unos niveles ligeramente superiores a los encontrados en los sujetos sedentarios (16%). Tras realizar un ejercicio de intensidad moderada (carrera de 45 min a una intensidad correspondiente al 75% del $VO_{2máx}$) no se observaron

diferencias significativas en la respuesta de HSP70 entre los sujetos entrenados y sedentarios, por lo que, considerando tanto la situación basal como la respuesta al ejercicio, no parecen existir adaptaciones de estas HSP debidas al entrenamiento.

Algunos autores, como es el caso de Fehrenbach et al.^{54,80} y Gjoavaag y Dahl⁷⁸, han llegado a definir, incluso, dos fases en la adaptación de las HSP relacionada con el entrenamiento deportivo. En la primera de ellas, coincidiendo con las primeras etapas de este proceso de entrenamiento, se puede observar un aumento de la respuesta de HSP70 al ejercicio físico; en la segunda fase, tras la realización de un considerable volumen de entrenamiento, los sujetos experimentan un descenso en dicha respuesta.

En cualquier caso, lo que sí parece existir es un acuerdo sobre las adaptaciones producidas tras un periodo de desentrenamiento. En este sentido, una semana de desentrenamiento es suficiente para reducir de forma significativa la expresión de Hsp72 desarrollada durante un programa de ejercicio físico de tres semanas de duración⁸¹.

2.4. EFECTOS DE LA INTENSIDAD Y VOLUMEN DEL EJERCICIO SOBRE LA RESPUESTA DE HSP70

En términos generales, cualquier tipo de ejercicio puede aumentar la expresión de las HSP en el músculo, ya sea bajo activaciones musculares excéntricas o concéntricas⁸². Lo mismo sucede con la forma en que se realiza, es decir, tanto aguda^{42,49,83} como crónica⁴⁶. Sin embargo, dos de las principales características del ejercicio, frecuencia y duración, pueden modular dicha respuesta, que también parece ser dependiente del tejido orgánico objeto de análisis¹⁰.

En principio, parece existir una relación directa entre la intensidad del ejercicio y la magnitud de la respuesta de HSP70⁸⁴. De hecho, varios estudios apoyan esta opinión, ya que sus resultados mostraron un incremento en la respuesta de Hsp72 tras entrenamientos de alta intensidad, algo que no ocurrió con entrenamientos en los que la intensidad se redujo considerablemente^{81,85}. Además, se ha llegado a postular que la respuesta de HSP70 está relacionada con el aumento en la concentración de ácido láctico resultante de la actividad muscular intensa^{66,85}.

Sin embargo, y pese a lo indicado anteriormente, se ha llegado a demostrar en humanos que el ejercicio prolongado induce una mayor respuesta sérica de Hsp72 que ejercicios de corta duración, aunque éstos últimos sean más intensos⁸⁶. La persistencia de esta discrepancia reside en la falta de estudios que comprueben el efecto de diferentes intensidades y volúmenes de entrenamiento sobre la respuesta de HSP70. Con este objetivo, Terje y Gjoavaag⁸⁷ diseñaron una investigación en la que, tras aplicar entrenamientos con diferentes intensidades y volúmenes, no encontraron ninguna diferencia al

respecto, denotando, por otra parte, una gran diferencia interindividual en lo que a la respuesta de Hsp72 se refiere.

Considerando ambas posturas, es fácil concluir que la respuesta de HSP al ejercicio depende tanto de la intensidad como de la duración del mismo.

2.5. FUNCIONES DE HSP70 VINCULADAS CON EL EJERCICIO FÍSICO

2.5.1. PROTECCIÓN CELULAR Y FACILITACIÓN DE LA ADAPTACIÓN MUSCULAR

De forma general, el envejecimiento aumenta la susceptibilidad de las células de diferentes tejidos orgánicos a morir por apoptosis. Las HSP (principalmente HSP70), bien de forma aislada o combinada, ejercen una acción crucial en la supervivencia de los miocitos, al prevenir la aparición de la apoptosis una vez que el corazón ha sufrido los efectos de un proceso de isquemia/repercusión^{88,89}.

Al igual que ocurre con otros agentes generadores de estrés fisiológico, el ejercicio se presenta como un factor protector frente al daño en el miocardio. Este efecto protector parece basarse en diferentes cambios anatómicos de las arterias coronarias, mejoras en la capacidad antioxidante del miocardio y en la inducción de HSP⁹⁰. En este sentido, se ha llegado a registrar una elevación en las concentraciones de Hsp72 en el miocardio de más del 50%^{91,92}, por lo que se está valorando la prescripción de ejercicio físico por su capacidad de generar una mayor resistencia al daño del miocardio^{93,94}. Sin embargo, no se sabe si los elevados niveles de Hsp72 son esenciales para alcanzar esa protección contra la muerte celular, incluyendo la apoptosis. Tan sólo un estudio reveló que no eran necesarios elevados niveles de Hsp72 para alcanzar una protección contra la muerte celular tras el ejercicio⁹². De hecho, se ha demostrado que 3-5 sesiones consecutivas de ejercicio conseguirían el mismo nivel de protección del miocardio que semanas o meses de entrenamiento⁶¹.

Al igual que sucede en el miocardio, las HSP parecen jugar un papel protector en el músculo estriado, pudiendo facilitar su adaptación cuando su actividad se ve aumentada a causa del ejercicio físico. De hecho, en las horas y días posteriores a un esfuerzo intenso, se observa un incremento en la síntesis de HSP70, probablemente para modular los procesos de recuperación y remodelación/adaptación y proteger así a las fibras musculares que se ven implicadas en dicho ejercicio^{25,95}. En esta línea, se cree, de forma hipotética, que como resultado de un programa de ejercicio físico las concentraciones de HSP70 en los músculos se incrementarían protegiéndolos del deterioro y de la pérdida de su funcionalidad relacionada con la edad⁷⁴.

Además, parece ser que esta función protectora de HSP70 que ha sido liberada como respuesta al ejercicio se lleva a cabo, preferentemente, sobre los

músculos que se hallan constituidos principalmente por fibras lentas, en las que se expresan con gran abundancia la Hsp72 y la Hsp73⁹⁶.

2.5.2. REGULACIÓN DEL METABOLISMO ENERGÉTICO

El metabolismo energético es crucial para el funcionamiento celular, donde HSP70 actúa a modo de pivote en el mantenimiento de la homeostasis y facilitando la adaptación celular. La participación de HSP70 en la regulación del metabolismo energético se centra en dos aspectos⁶. Por un lado, y como ya se ha indicado en un apartado anterior, diferentes condiciones energéticas (depleción de glucógeno y ATP; acumulación de ácido láctico y descenso del pH) provocan la respuesta de HSP70. Por otra parte, HSP70 puede ejercer un efecto directo o indirecto sobre el metabolismo energético. En el primer caso, y tal y como se ha demostrado, Hsp70 contiene un fragmento de ATPasa, algo que puede modular la concentración intracelular de ATP⁹⁷.

En otro de los estudios realizados, se demostró que un tratamiento hipertérmico previo en el músculo incrementa significativamente la actividad oxidativa de enzimas mitocondriales como el citocromo C, coincidiendo con un aumento paralelo en la expresión de HSP70⁹⁸.

Una investigación en la que se utilizó una línea celular Hella transgénica con el fin de determinar la incidencia de HSP70 sobre la concentración de ATP, se controló la expresión de esta proteína de estrés, diferenciando células con baja, moderada y elevada expresión de HSP70 tomando como referencia los niveles fisiológicos. Los resultados mostraron que, en comparación con las células no modificadas, las mayores concentraciones de ATP fueron registradas en aquéllas en las que se indujo una expresión de HSP70 de tipo moderada (similar a la que se produce bajo estrés fisiológico), no en aquéllas en las que se indujo una elevada expresión de esta proteína de estrés. En este estudio se analizó, además, el efecto ejercido por la expresión de HSP70 sobre el metabolismo glucídico y oxidativo. Los datos obtenidos, relacionados con las células en las que se indujo una sobreexpresión de Hsp70, muestran un aumento en la tasa de consumo de glucosa y de producción de ácido láctico, mientras que, a excepción de un aumento en la actividad de la citrato sintetasa, no se registraron diferencias significativas en el metabolismo oxidativo con las células no modificadas y utilizadas como control⁹⁹. Además, para estos autores, el papel de HSP70 en la preservación de la concentración intracelular de ATP está vinculado a su efecto estimulante sobre la glucólisis.

En cuanto al efecto indirecto de la HSP70 sobre el metabolismo energético, se ha especulado que su influencia sobre la glucólisis puede estar asociada con el transporte de glucosa. De hecho, se ha descubierto, por un lado, que en células musculares de pacientes diabéticos tipo II, los niveles de HSP70 se vieron significativamente reducidos³⁷, y por otro, que la baja expresión de HSP70 correlaciona con la resistencia a la insulina³⁶.

Por último, otra posible participación de HSP70 en el metabolismo energético tiene que ver con la modulación de la calmodulina, una proteína reguladora del calcio que interactúa con la hexoquinasa, la única enzima glucolítica que, ligada a la mitocondria, juega un importante papel en intercambio de hidrógeno¹⁰⁰. También se ha indicado que el efecto de HSP70 sobre la glucólisis se basa en la prevención de la inhibición de la enzima lactato deshidrogenasa, una inhibición causada, principalmente, por el estrés celular¹⁰¹.

2.5.3. RELACIÓN CON LA RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Tal y como se ha indicado en el apartado introductorio, una de las funciones que se ha venido asignando a las HSP desde los primeros estudios efectuados en humanos es la de estimular la respuesta del sistema inmunológico ante el estrés sufrido por diferentes tejidos orgánicos. De hecho, se ha hipotetizado que las proteínas de choque térmico actúan como señales de alerta o de "peligro" para el sistema inmunológico durante los momentos de estrés³³, activándose la liberación de ciertas citoquinas y provocando los correspondientes procesos inflamatorios¹.

Cuando la estructura de la célula muscular queda alterada como consecuencia del estrés derivado del ejercicio físico intenso, el conjunto de HSP70 y exosomas salen al espacio extracelular, lo que, unido al daño producido en la membrana, desata la respuesta inmunológica proinflamatoria en el tejido muscular ejercitado²⁵.

Se ha constatado que la elevación de los niveles extracelulares de Hsp72 produce la respuesta de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 y IL-8), la activación de la cascada del complemento y de CD40+, llegando a constituir, además, células antígenas^{102,103,104}. Otros estudios, realizados en base a esfuerzos intensos, como una carrera a pie de más de una hora de duración, han mostrado aumentos de los niveles de HSP70 citoplasmáticos en leucocitos, lo que no hace sino remarcar la relación entre estas proteínas de estrés y el sistema inmunológico.

3. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Entre los diversos mecanismos que posee el organismo para contrarrestar la ruptura de la homeostasis, uno de los más importantes es la producción de HSP. Una gran variedad de agentes estresores puede inducir dicha producción, si bien el incremento de la temperatura corporal, la disminución del pH, los aumentos en la concentración de Ca^{2+} , la liberación de glucocorticoides, diferentes procesos de isquemia, la disminución de los niveles de glucosa y el agotamiento del glucógeno se muestran como factores inductores clave.

La práctica de ejercicio físico implica la intervención de gran parte de los agentes estresores anteriormente mencionados, por lo que se ha venido utilizado como medio para el estudio de las respuestas y adaptaciones de HSP.

Esfuerzos de diferente naturaleza potencian la respuesta de HSP70, siendo su intensidad uno de los parámetros decisivos en la magnitud de dicha respuesta. En este sentido, no parece que el volumen o duración del ejercicio sea tan determinante como la intensidad del mismo, existiendo opiniones contrarias al respecto. Otros factores, como la edad, el género y el nivel de entrenamiento pueden condicionar las respuestas y adaptaciones de HSP70 al ejercicio; sin embargo, es necesario el planteamiento de nuevos experimentos que clarifiquen el grado de incidencia de dichos factores.

Para finalizar, y de cara a afrontar nuevos estudios que permitan comprender aún más el papel de HSP70 en respuesta al ejercicio físico, sería interesante definir con exactitud la cinética de la producción de estas HSP durante el esfuerzo (y no sólo a su finalización), así como evaluar los efectos de la inoculación de estas proteínas sobre la recuperación de deportistas. Por otro lado, la respuesta de HSP al estrés de origen psicológico, así como su implicación en enfermedades caracterizadas por el dolor crónico, suponen nuevas perspectivas de investigación.

4. REFERENCIAS

1. Ruell PA, Thompson MW, HoVman KM, Brotherhood JR, Richards DAB. Plasma Hsp72 is higher in runners with more serious symptoms of exertional heat illness. *Eur J Appl Physiol*, 2006; 97: 732–736.
2. Ritossa F. Discovery of the heat shock response. *Cell Stress Chaperones*, 1996; 1: 97–98.
3. Kregel KG. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol*, 2002; 92: 2177-2186.
4. Wu BJ, Kingston RE, Morimoto RI. Human HSP70 promoter contains at least two distinct regulatory domains. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986; 83: 629–633.
5. Pirkkala L, Nykänen P, Sistonen L. Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond. *FASEB J*, 2001; 15: 1118-1131.
6. Liu Y, Gampert L, Nething K, Steinacker JM. Response and function of skeletal muscle heat shock protein 70. *Front Biosci*, 2006; 11: 2802-2827.
7. Liu Y, Steinacker JM. Changes in skeletal muscle heat shock proteins: pathological significance. *Front Biosci*, 2001; 6: D12-D15.
8. DiDomenico BJ, Bugalsky GE, Lindquist S. The heat shock response is self-regulated at both the transcriptional and posttranscriptional levels. *Cell*, 1982; 31 (part 2): 593-603.
9. Liu Y, Mayr S, Opitz-Gress A, Zeller C, Lormes W, Baur S, et al. Human skeletal muscle HSP70 response to training in highly trained rowers. *J Appl Physiol*, 1999; 86: 101-104.
10. Whitham M, Laing S, Jackson A, Maassen N, Walsh N. Effect of exercise with and without a thermal clamp on the plasma heat shock protein 72 response. *J Appl Physiol*, 2007; 103: 1251-1256.

11. Powers SK, Locke M, Demirel HA. Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. *Med Sci Sports Exerc*, 2001; 33: 386-392.
12. Whelan SA, Hightower LE. Differential induction of glucose-regulated and heat shock proteins: effects of pH and shulfhydryl-reducing agents ion chicken embryo cells. *J Cell Physiol*, 1985; 125: 251-258.
13. Ding XZ, Smallridge RC, Galloway RJ, Kiang JG. Increases in HSF1 translocation and synthesis in human epidermoid A-431 cells: role of protein kinase C and [Ca²⁺]. *J Investig Med*, 1996; 44: 144–153.
14. Sun L, Chang J, Kirchhoff SR, Knowlton AA. Activation of HSF and selective increase in heat-shock proteins by acute dexamethasone treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000; 278: H1091–H1097.
15. Febbraio MA, Steensberg A, Walsh R, Koukoulas I, van Hall G, Saltin B, et al. Pedersen BK. Reduced glycogen availability is associated with an elevation in HSP72 in contracting human skeletal muscle. *J Physiol*, 2002; 538: 911–917.
16. Maglara AA, Vasilaki A, Jackson MJ, McArdle A. Damage to developing mouse skeletal muscle myotubes in culture: protective role of heat shock proteins. *J Physiol*, 2003; 548: 837–846.
17. McArdle F, Spiers S, Aldemir H, Vasilaki A, Beaver A, Iwanejko I, et al. Preconditioning of skeletal muscle against contraction-induced damage: the role of adaptations to oxidants in mice. *J Physiol*, 2004; 561: 233–244.
18. Smolka MB, Zoppi CC, Alves AA, Silveira LR, Marangoni S, Pereira-Da-Silva L, et al. HSP72 as a complementary protection against oxidative stress induced by exercise in the soleus muscle of rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000; 279: R1539-R1545.
19. Selsby JT, Dodd SL. Heat treatment reduces oxidative stress and protects muscle mass during immobilization. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005; 289: R134-R139.
20. Selsby JT, Rother S, Tsuda S, Pracash O, Quindry J, Dodd SL. Intermittent hyperthermia enhances skeletal muscle regrowth and attenuates oxidative damage following reloading. *J Appl Physiol*, 2007; 102: 1702-1707.
21. Naito H, Powers SK, Demirel HA, Sugiura T, Dodd SL, Aoki J. Heat stress attenuates skeletal muscle atrophy in hindlimb-unweighted rats. *J Appl Physiol*, 2000; 88: 359-363.
22. Mayer MP, Bukau B. Hsp chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cell Mol Life Sci*, 2005; 62: 670-684.
23. Miyabara EH, Martin JL, Griffin TM, Moriscot AS, Mestril R. Overexpression of inducible 70-kDa heat shock protein in mouse attenuates skeletal muscle damage induced by cryolesioning. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006; 290: C1128-C1138.
24. Whitham M, Fortes MB. Effect of blood handling on extracellular Hsp72 concentration after high-intensity exercise in humans. *Cell Stress Chaperones*, 2006; 11: 304-308.
25. Paulsen G, Vissing K, Kalhovde JM, Ugelstad I, Bayer ML, Kadi F, et al. Maximal eccentric exercise induces a rapid accumulation of small heat shock proteins on myofibrils and a delayed HSP70 response in humans. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 2007; 293: 844-853.

26. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1547-1559.
27. Martin-Ventura JL, Duran MC, Blanco-Colio LM, Meilhac O, Leclercq A, Michel JB, et al. Identification by a differential proteomic approach of heat shock protein 27 as a potential marker of atherosclerosis. *Circulation*, 2004; 110: 2216-2219.
28. Mehta TA, Greenman J, Ettelaie C, Venkatasubramaniam A, Chetter IC, McCollum PT. Heat shock proteins in vascular disease--a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005; 29: 395-402.
29. Park HK, Park EC, Bae SW, Park MY, Kim SW, Yoo HS, et al. Expression of heat shock protein 27 in human atherosclerotic plaques and increased plasma level of heat shock protein 27 in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*, 2006; 114: 886-893.
30. Beere HM, Wolf BB, Cain K, Mosser DD, Mahboubi A, Kuwana T, et al. Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome. *Nat Cell Biol*, 2000; 2: 469-475.
31. Garrido C, Gurbuxani S, Ravagnan L, Kroemer G. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001; 286: 433-442.
32. Siu P, Bryner RW, Martyn JK, Always SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *FASEB J*, 2004; 18: 1150-1152.
33. Matzinger P. An innate sense of danger. *Semin Immunol*, 1998; 10: 399-415.
34. Schett G, Redlich K, Xu P, Bizan P, Gröger M, Tohidast-Akrad M, et al. Enhanced expression of heat shock protein 70 (hsp70) and heat shock factor 1 (HSF1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue. *J Clin Invest*, 1998; 102: 302-311.
35. Febbraio MA, Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Hiscock N, Pedersen BK. IL-6 activates Hsp72 gene expression in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002; 296: 1264-1266.
36. Kurucz I, Morva A, Vaag A, Eriksson KF, Huang X, Groop L, et al. Decreased expression of heat shock protein 72 in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes correlates with insulin resistance. *Diabetes*, 2002; 51: 1102-1109.
37. Bruce CR, Carey AL, Hawley JA, Febbraio MA. Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defense mechanism. *Diabetes*, 2003; 52: 2338-2345.
38. Bornman L, Polla BS, Lotz BP, Gericke GS. Expression of heat shock/stress proteins in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 1995; 18: 23-31.
39. Ardle AM, Jackson MJ. Heat shock protein 70 expression in skeletal muscle. *Biochem Soc Trans*, 1996; 24: 485S.
40. Oishi Y, Taniguchi K, Matsumoto H, Kawano F, Ishihara A, Ohira Y. Upregulation of HSP72 in reloading rat soleus muscle after prolonged hindlimb unloading. *Jpn J Physiol*, 2003; 53: 281-286.

41. Hameed M, Orrell RW, Cobbold M, Goldspink G, Harridge SDR. Expression of IGF-1 splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *J Physiol*, 2003; 547: 247-254.
42. Thompson HS, Maynard EB, Morales ER, Scordilis SP. Exercise-induced HSP27, HSP70 and MAPK responses in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*, 2003; 178: 61-72.
43. Desplanches D, Ecochard L, Sempore B, Mayet-Sornay MH, Favier R. Skeletal muscle HSP72 response to mechanical unloading: influence of endurance training. *Acta Physiol Scand*, 2004; 180: 387-394.
44. Fehrenbach E, Niess AM. Role of heat shock proteins in the exercise response. *Exerc Immunol Rev*, 1999; 5: 57-77.
45. Puntschart AM, Vogt HR, Widmer H, Hoppeler H, Billeter R. Hsp70 expression in human skeletal muscle after exercise. *Acta Physiol Scand*, 1996; 157: 411-417.
46. González B, Hernando R, Manso R. Anabolic steroid and gender-dependent modulation of cytosolic HSP70s in fast- and slow-twitch skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000; 74: 63-71.
47. McArdle A, Pattwell D, Vasilaki A, Griffiths RD, Jackson MJ. Contractile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptive responses. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001; 280: C621-C627.
48. Thompson HS, Scordilis SP, Clarkson PM, Lohrer WA. A single bout of eccentric exercise increases HSP27 and HSC/HSP70 in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*, 2001; 171: 187-193.
49. Khassaf M, Child RB, McArdle A, Brodie DA, Esanu C, Jackson MJ. Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. *J Appl Physiol*, 2001; 90: 1031-1035.
50. Vasilaki A, Jackson MJ, McArdle A. Attenuated HSP response in skeletal muscle of aged rats following contractile activity. *Muscle & Nerve*, 2002; 25: 902-905.
51. Morton JP, MacLaren DP, Cable NT, Bongers T, Griffiths RD, Campbell IT, et al. Time course and differential responses of the major heat shock protein families in human skeletal muscle following acute nondamaging treadmill exercise. *J Appl Physiol*, 2006; 101: 176-182.
52. Vasilaki A, McArdle A, Iwanjko LM, McArdle A. Adaptive responses of mouse skeletal muscle to contractile activity: the effect of age. *Mech Ageing Dev*, 2006; 127: 830-839.
53. Walsh RC, Koukoulas I, Garnham A, Moseley PL, Hargreaves M, Febbraio MA. Exercise increases serum Hsp72 in humans. *Cell Stress Chaperones*, 2001; 6: 386-393.
54. Fehrenbach E, Passet F, Niess AM, Pohla H, Weinstock C, Dickhuth HH, et al. HSP expression in human leukocytes is modulated by endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 2000; 32: 592-600.
55. Hunter-Lavin C, Davies EL, Bacelar MFVG, Marshall MJ, Andrew SM, Williams JHH. Hsp70 release from peripheral blood mononuclear cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 324: 511-517.
56. Morton JP, MacLaren DP, Cable T, McArdle A, Drust B. Time-course and differential expression of heat shock proteins in human skeletal muscle following non-damaging treadmill exercise: Is heat a mechanism of

- activation? Proceedings of 11th Annual Congress of the European College of Sports Science; 2006. p. 211.
57. Ryan AJ, Gisolfi CV, Moseley PL. Synthesis of 70K stress protein by human leukocytes: effect of exercise in the heat. *J Appl Physiol*, 1991; 70: 466-471.
 58. Voss MR, Gupta S, Stice JP, Baumgarten G, Lu L, Tristan JM, et al. Effect of mutation of amino acids 246–251 (KRKHKK) in HSP72 on protein synthesis and recovery from hypoxic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005; 289: H2519–H2525.
 59. Knowlton A. An overview of the heat shock proteins, their regulation, and function. In Knowlton A, editor. *Heat Shock Proteins and the Cardiovascular System*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1997. p. 1-24.
 60. Locke M, Tanguay RM. Diminished heat shock response of the aged myocardium. *Cell Stress Chaperones*, 1996; 1: 189-196.
 61. Demirel HA, Powers SK, Zergeroglu MA, Shanely RA, Hamilton K, Coombes J, et al. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *J Appl Physiol*, 2001; 91: 2205-2212.
 62. Taylor RP, Harris M, Starnes J. Acute exercise can improve cardio protection without increasing heat shock protein content. *Am J Physiol*, 1999; 276: H1098-H1102.
 63. Polla B, Kantengwa S, Francois D, Salvioli S, Franceschi C, Marsac C, et al. Mitochondria are selective targets for the protective effects of heat shock against oxidative injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 6458-6463.
 64. Moser D, Caron A, Bourget L, Denis-Larose C. Role of the human heat shock protein HSP70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol*, 1997; 17: 5317-5327.
 65. Febbraio MA, Mesa JL, Chung J, Steenberg A. Glucose ingestion attenuates the exercise-induced increase in circulating heat shock protein 72 and heat shock protein 60 in humans. *Cell Stress Chaperones*, 2004; 9: 390-396.
 66. Pösö AR, Eklund-Uusitalo S, Hyypä S, Pirila E. Induction of heat shock protein 72 mRNA in skeletal muscle by exercise and training. *Equine Vet J*, 2002; Suppl 214-218.
 67. Welch WJ. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev*, 1992; 72: 1063–1081.
 68. Kampinga HH. Thermotolerance in mammalian cells: protein denaturation and aggregation and stress proteins. *J Cell Sci*, 1993; 104: 11–17.
 69. Fischer CP, Hiscock NJ, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjogaard LB, et al. Vitamin E isoform-specific inhibition of the exercise-induced heat shock protein 72 expression in humans. *J Appl Physiol*, 2006; 100: 1679–1687.
 70. Banfi G, Malavazos A, Iorio E, Dolci A, Doneda L, Verna R, et al. Plasma oxidative stress biomarkers, nitric oxide and heat shock protein 70 in trained elite soccer players. *Eur J Appl Physiol*, 2006; 96: 483-486.
 71. Vasilaki, A, Iwanejko LM, McArdle F, Broome CS, Jackson MJ, McArdle A. Skeletal muscles of aged male mice fail to adapt to contractile activity. *Biochem Soc Trans*, 2003; 31: 455-456.

72. Naito H, Powers SK, Demirel HA, Aoki J. Exercise training increase heat shock protein in skeletal muscles of old rats. *Med Sci Sports Exerc*, 2001; 33: 729-734.
73. Njemini R, Lambert M, Demanet C, Vanden Abeele M, Vandebosch S, Mets T. The induction of heat shock protein 70 in peripheral mononuclear blood cells in elderly patients: a role for inflammatory markers. *Hum Immunol*, 2003; 64: 575–585.
74. Kayani AC, Close GL, Jackson MJ, McArdle A. Prolonged treadmill training increases HSP70 in skeletal muscle but does not affect age-related functional deficits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008; 294: R568-R576.
75. Simar D, Malesta D, Koechlin C, Cristol JP, Vendrell JP, Caillaud C. Effect of age on Hsp72 expression in leukocytes of healthy active people. *Exp Gerontol*, 2004; 39: 1467-1474.
76. Nickerson M, Kennedy SL, Johnson SD, Fleshner M. Sexual dimorphism of the intracellular heat shock protein 72 response. *J Appl Physiol*, 2006; 101: 566-575.
77. Voss MR, Stallone JM, Li M, Cornelussen RN, Knuefermann P, Knowlton AA. Gender differences in the expression of heat shock proteins: the effect of estrogen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003; 285: H687-H692.
78. Gjoavaag TF, Dahl HA. Effect of training and detraining on the expression of heat shock proteins in m.triceps brachii of untrained males and females. *Eur J Appl Physiol*, 2006; 98: 310-322.
79. Morton JP, MacLaren DP, Cable T, Campbell IT, Evans L, Kayani AC, et al. Trained men display increased basal heat shock protein content of skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*, 2008; 40: 1255-1262.
80. Fehrenbach E, Niess AM, Scholtz E, Passek F, Dickhut HH, Northhoff H. Transcriptional and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners. *J App Physiol*, 2000; 89: 704-710.
81. Liu Y, Lormes W, Wang L, Reissnecker S, Steinacker JM. Different skeletal muscle hsp70 responses to high-intensity strength training and low-intensity endurance training. *Eur J Appl Physiol*, 2004; 91: 330–335.
82. Febbraio MA, Koukoulas I. HSP72 gene expresión progressively increase in human skeletal muscle during prolonged, exhaustive exercise. *J Appl Physiol*, 2000; 89: 1055-1060.
83. Shastry S, Toft DO, Joyner MJ. Hsp 70 and hsp 90 expression in leukocytes after exercise in moderately trained humans. *Acta Physiol Scand*, 2002; 175: 139-146.
84. Milne KJ, Noble EG. Exercise-induced elevation of HSP70 is intensity dependent. *J Appl Physiol*, 2002; 93: 561-568.
85. Vogt M, Puntcharadt A, Geiser J, Zuleger C, Billeter R, Hoppeler H. Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under stimulated hypoxic conditions. *J Appl Physiol*, 2001; 91: 173-182.
86. Fehrenbach E, Niess AM, Voelker K, Northhoff H, Mooren FC. Exercise intensity and duration affect blood soluble HSP72. *Int J Sports Med*, 2005; 26: 552-557.

87. Terje F, Gjovaag HAD. Effect of training and detraining on the expression of heat shock proteins in m.triceps brachii of untrained males and females. *Eur J Appl Physiol*, 2006; 98: 310-322.
88. Lin KM, Lin B, Lian IY, Mestril R, Scheffler IE, Dillmann WH. Combined and individual mitochondrial HSP60 and HSP10 expression in cardiac myocytes protects mitochondrial function and prevents apoptotic cell deaths induced by simulated ischemia-reoxygenation. *Circulation*, 2001; 103: 1787-1792.
89. Marini M, Lapalombella R, Margonato V, Ronchi R, Samaja M, Scapin C, et al. Mild exercise training, cardioprotection and stress genes profile. *Eur J Appl Physiol*, 2007; 99: 503-510.
90. Powers SK, Demirel HA, Vincent HK, Coombes JS, Naito H, Hamilton KL, et al. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *Am J Physiol*, 1998; 275: R1468-R1477.
91. Harris MB, Starnes JW. Effects of body temperature during exercise training on myocardial adaptations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001; 280: H2271-H2280.
92. Quindry JC, Hamilton KL, French JP, Lee Y, Murlasits Z, Tumer N, et al. Exercise-induced HSP-72 elevation and cardioprotection against infarct and apoptosis. *J Appl Physiol*, 2007; 103: 1056-1062.
93. Hamilton KL, Staib JL, Phillips T, Hess A, Lennon SL, Powers SK. Exercise, antioxidants, and HSP72: protection against myocardial ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 800-809.
94. Quindry J, French J, Hamilton K, Lee Y, Mehta JL, Powers S. Exercise training provides cardioprotection against ischemia-reperfusion induced apoptosis in young and old animals. *Exp Gerontol*, 2005; 40: 416-425.
95. Mattson JP, Ross CR, Kilgore JL, Musch TI. Induction of mitochondrial stress proteins following treadmill running. *Med Sci Sports Exerc*, 2000; 32: 365-369.
96. Locke M, Tanguay RM. Increased HSF activation in muscles with a high constitutive HSP70 expression. *Cell Stress Chaperones*, 1996; 1: 189-196.
97. Flaherty KM, McKay DB, Kabsch W, Holmes KC. Similarity of the three-dimensional structures of actin and the ATPase fragment of a 70-kDa heat shock cognate protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88: 5041-5045.
98. Chen HW, Chen SC, Tsai JL, Yang RC. Previous hyperthermic treatment increases mitochondria oxidative enzyme activity and exercise capacity in rats. *Kaoshiung J Med Sci*, 1999; 15: 572-580.
99. Steinacker JM, Wang J, Gampert L, Liu Y, Nething K, Prokopchuk O. Effects of overexpression of heat shock protein 70 on energy metabolism. *Med Sci Sport Exerc*, 2005; 37: S455.
100. Ehrhardt MR, Urbauer JL, Wand AJ. The energetics and dynamics of molecular recognition by calmodulin. *Biochemistry*, 1995; 34: 2731-2738.
101. Zietara MS, Skorkowski EF. Thermostability of lactate dehydrogenase LDH-A4 isoenzyme: effect of heat shock protein DnaK on the enzyme activity. *Int J Biochem Cell Biol*, 1995; 27: 1169-1174.
102. Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med*, 2000;6: 435-442.

103. Prohaszka Z, Singh M, Nagy K, Kiss E, Lakos G, Duba J, et al. Heat shock protein 70 is a potent activator of the human complement system. *Cell Stress Chaperones*, 2002; 7: 17–22.
104. Wang Y, Whittall T, McGowan E, Younson J, Kelly C, Bergmeier LA, et al. Identification of stimulating and inhibitory epitopes within the heat shock protein 70 molecule that modulate cytokine production and maturation of dendritic cells. *J Immunol*, 2005; 174: 3306–3316.

[Rev.int.med.cienc.act.fís.deporte](#)- vol. 10 - número 37 - enero 2010 - ISSN: 1577-0354