

Una visión desde la biología molecular a una deficiencia comúnmente encontrada en la práctica del fisioterapeuta: la atrofia muscular.

A view from the molecular biology toward an impairment commonly found in the physiotherapist's practice: muscular atrophy.

Carolina Ramírez Ramírez¹

RESUMEN

La atrofia muscular es una deficiencia comúnmente encontrada en los usuarios de los servicios de Fisioterapia; comprender los mecanismos moleculares que regulan dicha condición permite tener una visión más profunda de la condición del paciente. Tres vías principales regulan la atrofia muscular: la de las calpaínas, la lisosomal y la ubiquitina proteosoma. Esta última regula la mayor parte de la degradación proteica en la atrofia muscular, sin importar su etiología. Atrogina-1 y MuRF1, dos enzimas que hacen parte de la vía ubiquitina proteosoma, se elevan significativamente en presencia de atrofia muscular, en parte mediante el aumento en los niveles de factor de necrosis tumoral alfa. Comprender los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la atrofia muscular es importante para el fisioterapeuta porque le ayuda a entender mejor la condición clínica sobre la cual interviene y a plantear preguntas de investigación susceptibles de ser respondidas con el uso de la biología molecular. *Salud UIS* 2012; 44 (3): 31-39

Palabras clave: atrofia muscular, rehabilitación, biología molecular.

Nivel de evidencia: IV

ABSTRACT

Muscle atrophy is a common impairment in patients attended by physical therapists; to understand the molecular pathways that regulate this condition is important to a whole vision of patient condition. There are three pathways involved in the muscular atrophy regulation: the calpains, lysosomal and the ubiquitin proteasome pathway. These pathways carry out the bulk of muscle protein degradation, regardless its etiology. Atrogina-1 and MuRF1, two enzymes belonging to the ubiquitin proteasome pathway, increase significantly in muscular atrophy in part due to enhanced expression of tumoral necrosis factor-alpha. The understanding of molecular mechanisms involved in the muscular atrophy regulation is important

1. Fisioterapeuta. PhD. en Fisioterapia. Profesora Asistente Escuela de Fisioterapia. Universidad Industrial de Santander.

Correspondencia: Carolina Ramírez Ramírez. Fisioterapeuta. PhD. en Fisioterapia. Profesora Asistente Escuela de Fisioterapia. Universidad Industrial de Santander. Teléfono: 6344000 extensión 3147. Correo electrónico: fisiocar@yaho.es

Recibido: 29 Mayo 2012 **Aprobado:** 04 Octubre 2012

to the Physical Therapist because it helps to get deeper knowledge about the clinical condition treated, and propose investigation questions that could be solved through molecular biology applications. *Salud UIS* 2012; 44 (3): 31-39

Keywords: muscular atrophy, rehabilitation, molecular biology

INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular es una deficiencia comúnmente encontrada en los pacientes atendidos por los fisioterapeutas en el escenario clínico. La atrofia muscular generalizada y de magnitud considerable genera un impacto negativo sobre la funcionalidad y calidad de vida de las personas¹. La causa de la atrofia muscular puede ser variada, por ejemplo la restricción en el uso de un segmento debido a dolor, inflamación o inmovilización; enfermedades neurológicas que limitan el desempeño motor del paciente; o secundaria a enfermedades sistémicas crónicas como la osteoartritis, la artritis reumatoidea, diabetes y el cáncer².

El abordaje que el fisioterapeuta realiza sobre la atrofia muscular suele ser a partir de su identificación y tratamiento, a través de estrategias de intervención que buscan minimizarla o revertirla, aunque los mediadores moleculares de la atrofia muscular y los posibles efectos que a nivel molecular pueden generar las estrategias de tratamiento usadas no suelen tenerse en cuenta. Recientemente el profesional en fisioterapia ha empezado a investigar sobre los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de condiciones musculares como la atrofia, buscando trascender al estudio del organismo desde el nivel celular.

Teniendo en cuenta que toda acción o intervención terapéutica tiene efecto sobre el nivel celular y molecular, la visión del organismo desde estos niveles es necesaria para el fisioterapeuta, como fue planteado por Helen Hislop desde los años 70's³. Abordar el estudio del organismo y del movimiento corporal humano desde el nivel celular y molecular es fundamental para comprender los mecanismos que regulan las deficiencias encontradas en los pacientes, así como para poder explicar los efectos que tienen recursos terapéuticos usados en la práctica clínica sobre la célula y las moléculas.

Con base en lo anterior, esta revisión presenta una visión general de los mecanismos moleculares involucrados en la atrofia muscular, específicamente la que se genera como consecuencia del desuso/uso disminuido, deficiencia que suele hacer parte del cuadro clínico de los usuarios de los servicios de fisioterapia en las

diferentes áreas de actuación del profesional en el área clínica.

Para comenzar, se contextualizará al lector a través de una breve revisión sobre plasticidad muscular y posteriormente se abordarán de forma concreta los aspectos moleculares relacionados con la atrofia muscular.

Plasticidad Muscular

El músculo esquelético es un tejido altamente adaptable (plástico), tiene la habilidad de ajustar su tamaño y fenotipo en respuesta a influencias exógenas y/o endógenas, como la actividad neuromuscular, el aumento/disminución de la carga mecánica e influencias hormonales⁴. La calidad, intensidad y duración del cambio de la demanda funcional impuesta al músculo determinará la magnitud de los cambios observados. Las adaptaciones producto de dichas influencias resultan, en términos generales, en ajustes metabólicos, modificaciones en el tipo de fibras y cambios cuantitativos en el contenido de proteínas sarcómeras (atrofia / hipertrofia)⁵⁻⁷.

Específicamente hablando de la adaptación muscular secundaria a la disminución de la carga mecánica (desuso/uso disminuido), estudios en animales y en humanos han descrito que en respuesta a dicho estímulo la composición macro y microestructural de los músculos se altera tanto en los de Tipo I (contracción lenta) como en los de Tipo II (contracción rápida), sin embargo, estudios en animales usando modelos como la inmovilización, la microgravedad, la denervación y la suspensión de la pata trasera⁵ han demostrado que aquellos músculos con mayor contenido de fibras oxidativas de contracción lenta son más susceptibles al efecto del desuso/uso disminuido⁴⁻⁸.

Atrofia Muscular por desuso/uso disminuido

Vale la pena aclarar el uso de los términos desuso/uso disminuido. De acuerdo con Lieber,⁵ el término desuso no es apropiado cuando se trata de modelos como la inmovilización, la microgravedad o la suspensión, en los cuales persiste actividad eléctrica muscular que puede ser registrada a través de electromiografía, por tal

motivo recomienda usar el término “*uso disminuido*”. Ya en el caso de modelos de atrofia como la denervación, el término desuso es apropiado, debido a que no es registrada ninguna actividad electromiográfica en el músculo afectado.

Para dar inicio a la descripción de los mecanismos moleculares responsables de la atrofia muscular es importante definir la palabra atrofia, este término proviene del griego *atrophos* y significa “sin nutrición”⁴. En la literatura científica es comúnmente aceptado que atrofia es la reducción en el área de sección transversa (AST) de las fibras musculares, sin distinguir las causas que pueden llevar a esta condición¹⁻⁵.

El factor desencadenante de todos los eventos involucrados en la atrofia muscular es la disminución de la actividad contráctil, esto genera un proceso altamente ordenado y regulado que culmina en la disminución del contenido de proteínas musculares y por tanto reducción en el área de sección transversa (AST) de las fibras^{2,5-9} (**Figura 1**).

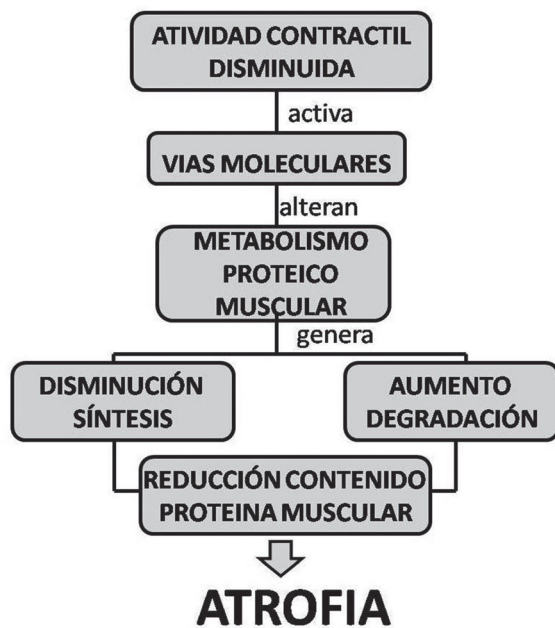


Figura 1. La actividad contráctil reducida es el evento desencadenante de las respuestas moleculares que llevan a la atrofia muscular por desuso/uso disminuido.

La reducción en el AST de las fibras ocurre por aumento en la degradación combinado con reducción en la síntesis proteica y se acompaña de alteraciones como: reducción en la fuerza y resistencia muscular, aumento en la fatiga y en la resistencia a la insulina, así como alteraciones metabólicas que hacen que se genere una

transición de fibras tipo I (oxidativas de contracción lenta) en tipo II (glicolíticas de contracción rápida)^{5,7,8}. La transición en el fenotipo muscular está relacionada con alteraciones en la expresión de las isoformas de la cadena pesada de miosina (CPM). Estudios en animales han demostrado que los músculos que expresan preferencialmente la isoforma I (contracción lenta) presentan reducción en la expresión de la CPM tipo I cuando son sometidos a uso disminuido (suspensión de la pata trasera), mientras que la isoforma tipo IIX aumenta su expresión. De esta forma, las alteraciones en la expresión génica de la cadena pesada de miosina producen cambios en el músculo, haciendo que adquiera características más cercanas a las de un músculo de contracción rápida^{4,10}. En humanos no se ha demostrado aún que esta transición ocurra.

El factor desencadenante de la atrofia muscular por desuso/uso disminuido es diferente al desencadenante de la atrofia en enfermedades crónicas en las que la pérdida de masa muscular es un rasgo característico, como el cáncer, el VIH/SIDA, la artritis reumatoide, la diabetes, la falla renal y la enfermedad cardíaca congestiva^{11,12,13}. En estas enfermedades la pérdida de masa muscular se considera un predictor de morbilidad y mortalidad¹³. En estos casos la pérdida de proteína muscular sucede en respuesta a niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias circulantes, principalmente el TNF α , el cual induce la pérdida de proteína muscular mediante la activación de vías moleculares capaces de aumentar la tasa de degradación proteica^{8,9}.

Diversos estudios han permitido entender el comportamiento del músculo sometido a uso disminuido/desuso, algunos de ellos son descritos en los párrafos siguientes. Siu y colaboradores¹⁴, encontraron que 14 días de suspensión de la pata trasera en ratones, generó pérdida de aproximadamente 30% en el peso del músculo gastrocnemio, con aumento de 119% en la fragmentación del DNA y en 73% del contenido de Bx (proteína apoptótica). Para los autores, los resultados del estudio sugieren que la apoptosis puede estar involucrada en la atrofia de los músculos Tipo I y Tipo II, probablemente mediante la eliminación de núcleos en la fibra muscular atrofiada.

Guillot y colaboradores¹⁵, registraron que luego de tres semanas de suspensión de la pata trasera de ratas, el músculo sóleo tuvo pérdida de peso (50%) y disminución significativa ($p < 0.0001$) de las fibras tipo I con aumento de las Tipo IIa. Se observó también estrés oxidativo, el cual produce radicales libres que peroxidan la membrana lipídica de la fibra muscular y

lesionan estructuralmente el músculo, contribuyendo así con el proceso atrofico.

Otro estudio que analizó el efecto agudo de un modelo de suspensión de la pata trasera de ratas sobre la respuesta de miocitos y otras células musculares (endoteliales y fibroblastos), y la respuesta apoptótica, mostró que la relación DNA/proteínas cambió desde las primeras 48 horas de la suspensión. Se observó también aumento notable en la actividad mitótica de células no musculares a las seis horas. Este último hallazgo se relacionó con el aumento de tejido conectivo que lleva a mayor atrofia producto de la disminución en el flujo sanguíneo sobre la fibra muscular¹⁶.

El efecto agudo del desuso fue estudiado también por Sacheck¹⁷, quien comparó el efecto de dos modelos de atrofia muscular (inmovilización y denervación) sobre la expresión de genes relacionados a la atrofia, y también analizó si dichos efectos eran similares a los observados en modelos de enfermedades sistémicas como cáncer y diabetes. Los resultados mostraron que al tercer día en ambos modelos, ocurrió una pérdida del 12% en el peso muscular, evidenciando la habilidad del músculo para adaptarse de forma aguda al estímulo. Un resultado que llamó la atención en este estudio fue el aumento del RNAm de genes esenciales para la atrofia aguda desde el tercer día, cuando ocurrió también la mayor pérdida de peso muscular. Se observó igualmente que 78% de los genes que se expresaron en las enfermedades sistémicas lo hicieron también en los modelos experimentales de desuso, confirmando la existencia de un programa común que regula la atrofia muscular, sin importar el origen o la naturaleza de ella¹⁷.

Estudios previos^{2,4,5,9} identificaron que los mecanismos moleculares por los cuales se produce la atrofia muscular tienen que ver con vías celulares que regulan tanto la degradación como la síntesis de proteína, sin embargo, existe evidencia que sugiere que el aumento en la lisis proteica es el principal mecanismo relacionado con la pérdida de masa muscular.

Vías relacionadas con la degradación de proteína en la atrofia muscular por desuso/uso disminuido

Para que la activación de las vías involucradas en la pérdida de proteína muscular se lleve a cabo es necesaria la participación de proteínas encargadas de traducir la señal mecánica (reducción en la actividad contráctil) en una señal biológica que lleva a la reducción de la síntesis proteica, este proceso es conocido como mecanotransducción¹⁸. Los mecanotransductores

relacionados con la atrofia muscular no han sido descritos, se cree que el complejo de integrinas localizadas en la membrana muscular y los canales de calcio podrían cumplir un rol importante en esta traducción de señales¹⁸; sin embargo los mecanismos exactos por los cuales esto sucede no ha sido dilucidado aún.

A partir de la traducción de la señal mecánica se activan tres vías principales cuya actividad coordinada es determinante para la proteólisis: la vía de las calpainas, la vía lisosomal y la vía ubiquitina-proteosoma¹⁹⁻²¹, siendo esta última la principal responsable por la elevada pérdida de proteína muscular en la atrofia muscular (**Figura 2**).

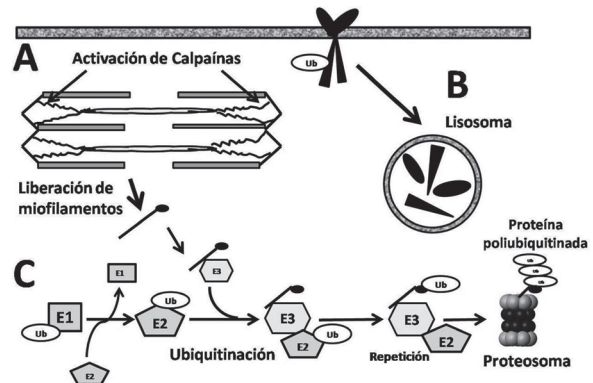


Figura 2. Principales vías proteolíticas involucradas en la atrofia por desuso/uso disminuido. (A) Calpainas dependientes de calcio; (B) Proteasas lisosomales; (C) Vía ubiquitina-proteosoma. Existe una actividad coordinada entre estas tres vías moleculares. Adaptado de Jackman & Kandarian (2004).²

Vía de las calpainas: Las calpainas son un grupo de proteasas no lisosomales dependientes de Ca^{2+} que llevan a cabo la degradación de proteínas claves en el mantenimiento del correcto alineamiento de los filamentos dentro de la sarcómera como son la titina, vinculina, la nebulina y la proteína C. La acción de las calpainas consiste en desensamblar la sarcómera y dejar libres los miofilamentos para su posterior degradación por el proteosoma^{2,8}. (**Sección A, Figura 1**). El rol de las calpainas en la degradación proteica parece estar regulada en forma diferente según el factor desencadenante de la atrofia, siendo que se ha visto aumento en la actividad de esta vía en modelos de suspensión de la pata trasera y reducción en la actividad en modelos de denervación⁴.

Vía lisosomal: La actividad proteolítica de esta vía se da por acción de las catepsinas sobre proteínas de media y larga vida como las que se ubican en la membrana celular y que cumplen funciones de receptores, canales o proteínas de transporte^{19,21}. En el caso de la atrofia

muscular, la degradación proteica mediada por los mecanismos de microautofagia y autofagia guiada por chaperonas no ha sido establecida, mientras que la macrofagia si ha sido identificada²¹. La macroautofagia es una ruta degradante que involucra la formación inicial *de novo* de un fagoforo, que luego agrega membranas adicionales para formar una membrana limitante; esta última secuestra porciones del citosol destinadas a degradación y eventualmente se sella sobre sí misma para formar un autofagosoma de doble pared que secuestra organelas y proteínas para su degradación (**Sección B, Figura 2**). La fusión de la membrana externa del autofagosoma con la membrana lisosomal determina degradación de la membrana interna y de las proteínas asociadas a ella²¹.

Vía ubiquitina – proteosoma (Ub-P): Esta vía es considerada la principal responsable por la degradación de proteína en la atrofia muscular y consta de: la ubiquitina, el proteosoma 26S y tres enzimas (E1,E2,E3)²⁰⁻²² (**Sección C, Figura 2**).

Ubiquitina (Ub): es una pequeña proteína, altamente conservada y presente universalmente en todas las células eucariotas. Su función es unirse covalentemente a otras proteínas (ubiquitinación) en un proceso que es dependiente de ATP, marcándolas para determinar su participación en procesos celulares específicos. Las consecuencias finales de la ubiquitinación dependerá del tipo de proteína a la cual la ubiquitina se une, así como a las especificidades de los complejos enzimáticos²⁰. En el caso de la atrofia muscular, la marcación de la proteína llevada a cabo por la ubiquitina tendrá como objeto su futura degradación por el proteosoma y esta ha sido la función mas estudiada producto de la unión ubiquitina-proteína^{9,20}.

Proteosoma 26S: Es una proteasa localizada en el núcleo y en el citoplasma de las células. Posee forma de barril, está compuesto de dos partículas regulatorias (**Figura 3**) y una partícula central (20S) que contiene los mecanismos para la digestión de las proteínas. Los extremos regulatorios del proteosoma cumplen la función de reconocer la proteína poliubiquitinada, desdoblarla y permitir su entrada a la partícula central donde se lleva a cabo la proteólisis propiamente dicha. Una vez realizada la degradación proteica se obtiene como producto péptidos y Ub la cual es reutilizada en reacciones subsiguientes^{9,20} (**Figura 3**).

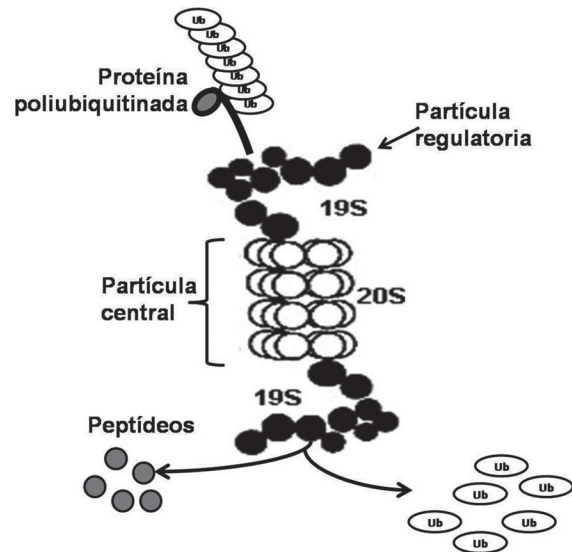


Figura 3. Proteosoma 26S. Esta proteasa lleva a cabo la degradación de la proteína poliubiquitinada obteniendo como producto péptidos y Ub, ésta última es reciclada y activada de nuevo por la enzima E1 para hacer parte de la vía ubiquitina proteosoma presentada en la sección C de la figura 2.

Enzimas: En la vía Ub-P participan tres enzimas: enzima activadora de Ub (E1), transportadora de Ub (E2) y ligasa de Ub (E3). Para iniciar la actividad en la vía es preciso que la ubiquitina sea activada, lo cual es realizado por la E1 (**Figura 2, sección C**). Una vez activada la Ub entra en escena la E2, llamada transportadora que conduce la Ub hasta la proteína a ser marcada. Finalmente la E3 llamada ligasa de Ub, cataliza la unión de la Ub activada sobre un residuo de lisina del sustrato específico (ubiquitinación). Las E3s se consideran claves en esta vía de degradación ya que son quienes proporcionan la *especificidad* de la unión de la Ub al sustrato que pasará a ser degradado por el proteosoma^{7,9,20-22}.

Es decir, son las E3s quienes *identifican* cuál proteína será degradada por el proteosoma (**Sección C Figura 2**). Para que el proteosoma reconozca la proteína diana es necesario que se forme una cadena de *poliubiquitina* sobre la proteína y para ello el proceso de ubiquitinación ya descrito se repite varias veces hasta lograr que dicha cadena se forme^{9,20}.

Ligasas de Ub (E3s) específicas de la atrofia muscular: Como se dijo previamente, las E3s son las encargadas de conferir especificidad a la unión de la Ub activada con el sustrato a ser degradado. En el caso de las proteínas musculares, diversos estudios han mostrado consistentemente que existen dos E3s que

aumentan significativamente en presencia de atrofia muscular: *Muscle Ring Finger-1* (MuRF-1) y *Muscle Atrophy F-box* (MAFbx) o *Atrogina-1*²³⁻²⁵.

La identificación de la *Muscle Atrophy Fbx* (MAFbx) o *Atrogina-1* se realizó simultáneamente por dos grupos de investigación diferentes. Gomes y colaboradores²⁴, usaron cDNA *microarray* para comparar músculos normales vs. atrofiados, y observaron que un gen en el grupo de ratones con atrofia muscular secundaria a inanición tuvo nueve veces más expresión. Posteriormente clonaron este gen y detectaron que también era sobre expresado en los modelos animales de atrofia muscular secundaria a enfermedades sistémicas como diabetes, cáncer y falla renal, así denominaron este gen atrogina-1.

Por su parte Bodine y colaboradores²³ realizaron perfiles de transcripción para identificar mediadores moleculares de la atrofia muscular e identificaron dos genes que consistentemente aumentaron en los tres modelos de atrofia estudiados (denervación, inmovilización y suspensión): *Muscle Ring Finger 1* (MuRF-1) y *Muscle Atrophy F-box*. Adicionalmente este grupo observó que en miotubos el aumento en la expresión de estos dos genes causó atrofia, mientras que ratones deficientes en cualquiera de estos dos genes fueron resistentes a la atrofia.

De esta forma, los trabajos de Gomes y Bodine en 2001 fueron claves para la identificación de las dos ligasas de ubiquitina consideradas hasta hoy las más importantes en la regulación de la atrofia del músculo esquelético, denominadas también *master genes* de la atrofia muscular²¹.

MuRF-1: Estructuralmente hace parte de la familia de proteínas MURF que contienen un dominio Zn²⁺-unido a un dominio RING en su extremo NH₂-terminal. Estudios recientes han demostrado que esta proteína muscular se une a la titina ubicada en la sarcómera,²³ sugiriendo que MuRF-1 está involucrado en la estabilidad de la titina y por ende en la organización de la sarcómera como un todo.^{26,27} MuRF1 aumenta desde las primeras 24 horas en modelos de desuso¹⁷ por ello se considera una E3 requerida para el inicio del proceso atrofico en el músculo esquelético.²²⁻²⁴ Cuando lleva a cabo funciones de ligasa de ubiquitina, MuRF1 se encarga de marcar proteínas musculares como la troponina I, la titina la miotilina y la cadena pesada de miosina para su subsiguiente degradación por el proteosoma²⁶⁻²⁸.

Atrogina-1/MAFbx: La atrogina-1 está constituida por un dominio *F-box*, que caracteriza una clase de proteínas que cumplen función de E3s, llamadas complejo SCF (proteína *Skp1*, proteína *Cal*, proteína *Ring Fingers* y proteína *F-Box*)^{20,21}. El complejo SCF posee un papel fundamental en la marcación del sustrato específico para su posterior ubiquitinación. Una vez el sustrato es poliubiquitinado se degrada en el proteosoma. Estudios recientes han demostrado que atrogina-1 marca varios sustratos, entre ellos la subunidad 5 del factor de iniciación eucariótica 3 (eIF3-f)^{29,30} y el factor regulatorio miogénico MyoD³¹. Estudios en animales han detectado que el aumento en la expresión de atrogina-1 precede la pérdida de peso muscular y/o la reducción en el AST de las fibras¹⁷.

Un estudio que confirma el indiscutible papel de atrogina-1 y de MuRF1 como mediadores de la atrofia muscular es el de Satchek¹⁷. Estos autores estudiaron dos modelos de desuso (aislamiento medular y denervación) y observaron que al tercer día el aumento significativo en el RNAm de atrogina-1 (35-44 veces) y MuRF1(12-22 veces) coincidió con la mayor pérdida de peso muscular. Además estos autores identificaron una fase inicial de atrofia rápida (hasta el día 14) en la cual el aumento en la expresión de los genes de atrofia se mantuvo y se acompañó de la reducción del peso muscular, y una fase en la cual cesa la pérdida de peso (día 28) y la expresión génica de atrogina-1 y MuRF1 se mantuvo en niveles basales¹⁷.

Por su parte, Lecker y colaboradores²⁵ en 2004, estudiaron el papel de atrogina-1 y MuRF1 en la mediación de la atrofia muscular por desuso (denervación, sección medular) y la atrofia secundaria a condiciones patológicas sistémicas (cáncer, falla renal, diabetes). En este trabajo se destacó que a pesar que algunas otros elementos de la vía ubiquitina proteosoma (subunidades del proteosoma) aumentan su actividad en algunos modelos estudiados, únicamente el RNAm de atrogina-1 y MuRF1 aumentaron de forma dramática y consistente en todos los modelos analizados²⁵. Así, se resalta el papel de estas dos ligasas de ubiquitina en la atrofia muscular sin importar su origen.

Dentro de los sustratos de la atrogina-1 vale la pena resaltar el factor de iniciación eucariota eIF3-f. El eIF3 fue uno de los primeros factores de iniciación eucariota identificados y es el más grande y más complejo de todos los factores de iniciación. Posee doce subunidades designadas de la a hasta la j en relación con su peso molecular³². En la síntesis proteica el eIF3 interactúa con el iniciador tRNA cargado con metionina, con

el RNAm y con las subunidades del ribosoma para estimular el ensamblaje del complejo de preiniciación. La evidencia actual indica que la mayoría de reacciones de la vía de iniciación son activados por las subunidades del eIF3³².

Lagirand-Cantalaobe y colaboradores²⁹, identificaron que la subunidad 5 (f) del eIF3 (eIF3-f) se une a la atrogina-1 en presencia de atrofia, sugiriendo por tanto que atrogina-1 podría controlar la función eIF3-f durante la atrofia muscular. Estos autores demostraron que el aumento en la expresión de atrogina-1 se relacionó con aumento en la degradación de eIF3-f. Cuando eIF3-f fue reprimido genéticamente se produjo atrofia y su activación genética fue suficiente para contrarrestar la atrofia muscular observada en inanición²⁹. La relevancia de los resultados obtenidos por este grupo están en el hecho de indicar que atrogina-1, una de las principales ligasas de ubiquitina mediadora de la atrofia muscular, lleva a cabo su papel en la reducción del contenido proteico a través de *inhibición en la síntesis proteica* dada su interacción con el eIF3-f.

Con base en lo anterior, la reducción en el contenido proteico del músculo en presencia de un estímulo atrófico no se debe únicamente a un aumento de la degradación, sino que la reducción en la tasa de síntesis tiene un rol importante en dicho proceso; sin embargo hasta hoy no se han descrito otros potenciales mediadores de la atrofia muscular que influyan sobre la reducción en la síntesis de proteínas en la atrofia muscular.

El papel de MuRF-1 y atrogina-1 como mediadores de la atrofia muscular es indiscutible, sin embargo, otros genes podrían estar involucrados, por ejemplo aquellos que codifican proteasas lisosomales, factores de transcripción, vías metabólicas y enzimáticas²¹, pero el papel que estos puedan cumplir como mediadores de la atrofia muscular deberá ser definido en investigaciones futuras.

TNF α : otro mediador importante de la atrofia muscular por uso disminuido

El TNF α es una citocina sarcoactiva, relacionada con la respuesta inflamatoria y el proceso de adaptación del músculo. Es producido por monocitos, macrófagos, linfocitos B, T y células musculares³³.

Estudios en humanos y en animales han demostrado que la concentración elevada de TNF-alfa posee un efecto catabólico²² en condiciones sistémicas como envejecimiento, SIDA, cáncer y artritis^{33,43}. En ratones

se ha observado además que la inyección intramuscular de TNF α causa degradación de mioproteínas e inhibición de la diferenciación muscular, sugiriendo el rol de esta citocina en la atrofia muscular. Además modelos animales de suspensión de la pata trasera han mostrado que los niveles de expresión génica y de proteína de TNF se elevan en los músculos sometidos a desuso desde los primeros días³⁵.

El efecto catabólico del TNF parece estar mediado por las vías *Nuclear Factor kappa β* ³⁶ y *Mitogen Activated Protein Kinases*,³⁷ que a su vez producen aumento en la actividad de la vía ubiquitina-proteosoma. Según estudios previos el estímulo pro - inflamatorio generado por el TNF estimula la traslocación nuclear del p65, miembro de la familia de factores de transcripción NFkB, que conlleva a aumento en la expresión de MuRF1³⁶. Además, el aumento en la actividad de TNF se relacionó también con inhibición de la diferenciación muscular³⁸.

Por otro lado, el aumento en la concentración de TNF activa el p38, proteína cinasa activada por mitógenos (p38MAPK), que en último término genera aumento en la expresión de atrogina-1³⁷. De esta forma se produce aumento en la expresión de las más importantes ligasas de ubiquitina musculares en respuesta a niveles elevados de esta citocina inflamatoria. Se ha visto que en la atrofia por desuso como en la inmovilización, se produce estrés oxidativo en el tejido muscular y esto produce aumento en los niveles de TNF muscular³⁵, lo que finalmente podría elevar la actividad de atrogina-1 y MuRF1.

En conclusión, estudios previos han demostrado que existen dos principales mediadores moleculares de la atrofia muscular sin importar su causa, atrogina-1 y MuRF1. En términos generales, estas dos ligasas de ubiquitina aumentan la degradación proteica y disminuye el contenido proteico total en el músculo esquelético causando atrofia. Entender los mecanismos moleculares que modulan esta deficiencia (común en los usuarios de los servicios de fisioterapia) es relevante para el profesional, pues le permite tener una visión más profunda de la condición del paciente y podrá llevarlo al planteamiento preguntas de investigación para verificar el posible efecto que las modalidades de tratamiento fisioterapéutico usadas en el escenario clínico (ultrasonido, la electroterapia y el ejercicio terapéutico), tienen sobre las vías moleculares mediadoras de la atrofia muscular, de esta forma se contribuirá con la fundamentación del cuerpo de conocimiento de la profesión.

REFERENCIAS

1. Bruton A. Muscle plasticity: response to training and detraining. *Physiotherapy* 2002; 88: 398-408.
2. Jackman R, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Cell Physiol* 2004; 287:834-843.
3. Wolf SL. Thirty-Third Mary McMillan Lecture: "Look forward, walk tall": exploring our "what if" questions. *Physical Therapy* 2002; 82: 1108-1119.
4. Botinelli R, Regianni C. *Skeletal Muscle Plasticity in Health Disease: From Genes to Whole Muscle*. Springer, Dorcrehct, 2006.
5. Lieber R. *Skeletal muscle structural, function, & plasticity*. II edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2002.
6. MacIntosh BR, Gardiner PF, McComas AJ. *Skeletal Muscle. Form and function*. Second edition. Champaign: Human Kinetics: 2006.
7. M. Fluck, H. Hoppeler. Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003; 146:159-216.
8. Zhang P, Chen X, Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. *Medical Hypotheses* 2006; 11: 1-12.
9. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1807-1819.
10. Caiozzo VJ, Baker MJ, Baldwin KM. Novel transitions in MHC isoforms: separate and combined effects of thyroid hormone and mechanical unloading. *J Appl Physiol* 1998; 85: 2237-2245.
11. Pajaki S, B Orzechowska, B, Pijet M, Pogorzelska B, Gajkowska B, a. Orzechowski1 A. *J Physiol Pharm* 2008; 59: 251-264.
12. Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, Hendel HW, Andreassen BU, Eldrup E et al. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 495-50.
13. Reid MB, Moylan JS. Beyond atrophy: redox mechanisms of muscle dysfunction in chronic inflammatory disease. *J Physiol* 2011; 589: 2171-2179.
14. Siu PM, Pistillo EE, Always SE. Apoptotic responses to hindlimb suspension in gastrocnemius muscles from young adult and aged rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: 1015-26.
15. Guillot C, Steinberg JG, Delliaux S, Kipson N, Jammes Y, Badier M. Physiological, histological and biochemical properties of rat skeletal muscles in response to hindlimb suspension. *J Electromyogr Kines* 2006; 17: 1-7.
16. Ferreira R, Nueparth MJ, Magalhaes A, Vitorino R, Amado F. Skeletal muscle atrophy increases cell proliferation in mice gastrocnemius during the first week of hindlimb suspension. *Eur J Appl Physiol* 2006; 97: 340-6.
17. Satchell JM, Hyatt JP, Raffaello A, Jagoe RT, Roy RR, Edgerton RV et al. Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle wasting during systemic diseases. *FASEB* 2007; 21:140-55.
18. Burkholder TJ. Mechanotransduction in skeletal muscle. *Front Biosc* 2008; 12:74-191.
19. Cuervo AM, Dice JF., Lysosomes, a meeting point of proteins, chaperones, and proteases. *J Mol Med* 1998; 76: 6-12.
20. Glickman M, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome pathway: Destruction for the sake of construction. *Physiol Rev* 2002; 82: 373-423.
21. Sandri M. Signaling in Muscle Atrophy and Hypertrophy. *Physiology* 2008; 23:160-170.
22. Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005; 37: 1974-84.
23. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VK, Nunez L, Clarke BA, Poueymirou WT, Panaro FJ et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001; 294:1704-7.
24. Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT, Navon A, Goldberg AL. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:14440-14445.
25. Lecker SH, Jagoe RT, Gilbert A, Gomes M, Baracos V, Bailey J et al. Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *FASEB* 2004; 18:39-51.
26. Koyama S, Hata S, Witt C, Ono Y, Lerche S, Doi N et al. Muscle RING-Finger protein-1 as a connector of muscle energy metabolism and protein synthesis. *J. Mol. Biol* 2008; 376: 1224-1236.
27. Witt S, Granzier H, Witt C, Labeit S. MURF-1 and MURF-2 target a specific subset of myofibrillar proteins redundantly: Towards understanding MURF-dependent muscle ubiquitination. *J Mol Biol* 2005; 350: 713-722.
28. Fielitz J, Kim MS, Shelton JM, Latif S, Spencer JA, Glass DJ et al. Myosin accumulation and striated muscle myopathy result from the loss of muscle RING finger 1 and 3. *J Clin Invest* 2007; 117(9): 2486-2495.
29. Lagirand-Cantaloube J, Offner N, Csibi A,

- Leibovitch MP, Batonnet-Pichon S, Tintignac LA et al. The initiation factor eIF3-f is a major target for Atrogin1/MAFbx function in skeletal muscle atrophy. *EMBO Journal* 2008; 27: 1266–1276.
30. Csibi A, Leibovitch MP, Cornille K, Tintignac LA, Leibovitch SA. MAFbx/Atrogin-1. Controls the Activity of the Initiation **Factor** eIF3-f in **Skeletal Muscle** Atrophy by Targeting Multiple C-terminal Lysines. *Biochem* 2009; 45: 1234-1240.
31. Tintignac LA, Lagirand J, Batonnet S, Sirri V, Leibovitch SA. Degradation of MyoD mediated by the SCF (MAFbx) ubiquitin ligase. *The Journal of the Biological Chemistry* 2005; 280: 2847-56.
32. Hinnebusch AG. eIF3: a versatile scaffold for translation initiation complexes. *TRENDS in Biochemical Sciences* 2006; 31(10): 553-562.
33. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res* 2001; 2: 269-272.
34. Dogra C, Chabgotra H, Wedhas Nia, Qin X, Kumar A. TNF-related inducer of apoptosis (TWEAK) is a potent skeletal muscle-wasting. *FASEB J* 2007; 21: 1857-1869.
35. Andrianjafiniony T, Dupré-Aucouturier S, Letexier D, Couchoux H, Desplanches D. Oxidative stress, apoptosis, and proteolysis in skeletal muscle repair after unloading. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 299: 307-315.
36. Cai D, Frantz JD, Tawa NE, Melendez PA, Lidov H, Hasselgren GW, et al. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell* 2004; 119: 285-298.
37. Li YP, Chen Y, John J, Moylan J, Jin B, Reid M. TNF-alpha acts via p38MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J* 2005; 19: 362-370.
38. Langen RM, Van der Velden JL, Schols A, Jansen-Heininger YM. Tumor necrosis factor-alpha inhibits myogenic differentiation through MyoD protein destabilization. *FASEB J* 2004; 18: 227-237.