

# El ejercicio desde la perspectiva molecular: mecanismos implicados en los cambios funcionales y estructurales

González-Santana Arturo, Vargas-Hernández Joel A., Hinojosa-Suárez Araceli C., Mendieta- Zerón Hugo.

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

## Resumen

Es bien sabido que el ejercicio tiene beneficios en la salud, pero los mecanismos que ayudan a obtener dichos efectos pueden ser la clave en el desarrollo de estrategias terapéuticas para tratar la gran variedad de enfermedades metabólicas que se presentan como problemas de salud pública en la actualidad.

**Palabras clave:** Ejercicio, sistemas moleculares, mioquinas, adipoquinas.

## Abstract

*It is a well known fact that exercise has health benefits however, the underlying mechanisms that achieve said effects could be the key in developing therapeutic strategies for a wide variety of metabolic diseases that are current public health concerns.*

## Antecedentes

El ejercicio se ha considerado como un conjunto de estímulos fisiológicos complejos que se presentan en diversos tejidos generando beneficios tanto estructurales como funcionales. Estos efectos continúan siendo objeto de estudio ya que más que sólo observarlos, el deber científico requiere comprender los mecanismos implicados en estas respuestas. Es de esa misma necesidad que surgen proyectos extensivos como el Consorcio de los Transductores Moleculares de la Actividad Física (MoTrPAC por sus siglas en inglés) realizado en humanos y modelos animales con el objetivo de conjuntar diversos estudios, tanto en ambientes clínicos como académicos, para generar una base de datos que permita utilizar el ejercicio como herramienta terapéutica para una gran variedad de enfermedades.<sup>1,2</sup>

Los estudios preclínicos en animales permiten comenzar con un panorama amplio de los cambios moleculares en tejidos que no pueden ser obtenidos de participantes humanos con tanta facilidad y en condiciones de mayor control al poder determinar con precisión la intensidad y tiempo de la actividad física. Los hallazgos que se derivan de estos trabajos son el fundamento de estudios que se realizan posteriormente en humanos en condiciones controladas y cotidianas para finalmente generar el conocimiento que servirá como guía para desarrollar estrategias terapéuticas.

Como se ha comentado, al definir el concepto de ejercicio se hacen diversas distinciones de acuerdo con la intensidad, el objetivo que tiene realizarlo y el tiempo, entre otros factores. Estas diferencias han permitido estudiar los efectos moleculares del ejercicio desde varias perspectivas y a continuación se revisarán algunos de los mecanismos moleculares en los que se ha llegado a un consenso científico, así como el futuro del proyecto MoTrPAC.

### Endurance y resistance, dos conceptos clave para estudiar el ejercicio

El ejercicio, de acuerdo con sus objetivos, se ha separado de forma general en las categorías de capacidad cardiorrespiratoria y fuerza muscular. Han existido debates sobre su definición ya que al traducirse de los términos en inglés endurance y

resistance, la distinción no es tan clara pero generalmente se ha concluido que endurance equivale a aquellos ejercicios que mejoran la capacidad cardiorrespiratoria, mientras que resistance corresponde al ejercicio que mejora la fuerza muscular.<sup>3</sup> Ambos procesos están intrínsecamente relacionados con beneficios a la salud y se ha reportado que dichos efectos son mediados por una amplia red de mecanismos moleculares que participan en la remodelación del tejido muscular esquelético, así como en cambios en la regulación metabólica y eficiencia energética de diversos tejidos.

### Remodelación muscular y capacidad cardiorrespiratoria

La remodelación muscular es iniciada por eventos de contracción episódicos realizados con cierta frecuencia a manera de entrenamiento, estos estímulos con el tiempo logran establecer una modificación tanto funcional como estructural en el músculo; y es que desde el año 2002 Jeffrey J. Widrick y colaboradores comentaron que se tenía como consenso general el hecho de que el ejercicio de fuerza (resistance) causa la hipertrofia de todos tipo de fibras musculares esqueléticas y se evidenció que estas fibras tienen una alta capacidad de alterar su genotipo ante estímulos externos.<sup>4</sup> Los cambios a nivel de genotipo incluyen la inducción de la expresión del marcador de biogénesis mitocondrial conocido como el coactivador del receptor gama 1- $\alpha$  activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 $\alpha$ ) que tiene un rol central en la eficiencia metabólica del músculo esquelético. Este mecanismo se relaciona con otros cambios genéticos que promueve la activación de moléculas transportadoras y promotoras de la oxidación, confirmando que las respuestas adaptativas del ejercicio no son eventos aislados, se trata de una red de interacciones entre diversos sistemas moleculares y genéticos que responden a los estímulos del ejercicio a través del tiempo.<sup>5</sup>

Ya que se ha establecido la idea de la red molecular, el siguiente paso lógico sería estudiar cómo es que interactúan estos sistemas; por lo tanto, es indispensable revisar algunos de los mecanismos y moléculas de señalización que se activan durante el ejercicio. Entre los mecanismos que más se han estudiado se





incluye la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK/ERK) la cual es esencial en procesos de regulación de transcripción de diversos genes al llevar señales extracelulares al ambiente intracelular, en esta vía participan diferentes clases de MAPK en donde particularmente destaca la p38 MAPK en el contexto de la actividad física ya que ésta tiende a suprimir los procesos de regeneración muscular. Otra molécula que participa en procesos de señalización es la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) que tiene la capacidad de detectar los niveles energéticos de la célula para regular el metabolismo al inactivar rutas que consumen energía; mientras activa rutas productoras de energía, la Ca<sup>2+</sup>/calmodulina proteína cinasa II (CaMKII) resulta indispensable en el control de las contracciones musculares, entre otras funciones y la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) que cumple con diversas funciones en la regulación de la supervivencia celular.<sup>6,7</sup>

En el año 2008 Boubacar Benziane y colaboradores presentaron sus hallazgos sobre el efecto del ejercicio de capacidad (endurance) de alta intensidad en forma de ciclismo para comprender los cambios que suceden en la fase aguda del ejercicio a través de las modificaciones en la activación de MAPK, AMPK y mTOR concluyendo que la fosforilación de AMPK y mTOR aumentó en la fase aguda del ejercicio pero en el caso de AMPK su activación disminuyó en la fase post entrenamiento, mientras que en mTOR el efecto se vio potenciado posterior al entrenamiento al observar que su expresión aumentó. En el caso de MAPK se observaron efectos divergentes ya que las moléculas ERK que son parte de la vía, se vieron inactivadas al no ser fosforiladas en la fase post entrenamiento, mientras que la p38 MAPK aumentó y se mantuvo en ambas fases, pero ninguna de las moléculas de la vía MAPK cambió tras diez días del mismo entrenamiento. De forma clínica se observó que los participantes del estudio mejoraron su  $\dot{V}O_2$  en un 10% y su frecuencia cardiaca media disminuyó indicando un beneficio cardiorrespiratorio considerable que ahora puede ser explicado por la respuesta adaptativa que se genera ante el ejercicio en su fase aguda caracterizado por el aumento de la actividad de la AMPK que regula la expresión de genes que participan en las diversas vías metabólicas, un efecto similar a las adaptaciones genotípicas del ejercicio de fuerza.<sup>7,8</sup>

### Tejido muscular esquelético como órgano endocrino: mioquinas

Al continuar estudiando los efectos del ejercicio en el tejido muscular se observó que éste tiene la capacidad de secretar moléculas reguladoras del metabolismo. Desde 1960 se había identificado que secretaba un factor humoral que lograba la regulación de la glicemia<sup>9</sup> y con el tiempo se fue describiendo que no se trataba de un factor único, en su lugar se identificaron diversas proteínas a las que eventualmente se les denominó como mioquinas en el 2003,<sup>10</sup> de las cuales se ha identificado una gran variedad como las 305 proteínas que Sonja Hartwig y sus colaboradores describieron en el 2014.<sup>11</sup>

La secreción de estas moléculas se ha observado principalmente como resultado de las contracciones musculares. En 2010 Lewis y colaboradores describieron con gran detalle el secretoma producido durante y después del ejercicio de capacidad y fuerza, encontrando diferencias entre ambos tipos y más de 200 metabolitos plasmáticos incluyendo indicadores de la glucogenólisis, intermediarios del ciclo de los ácidos

tricarboxílicos y de la lipólisis. Dichos metabolitos aumentaron la expresión del factor de transcripción *nur77* que resulta esencial para la producción de moléculas relacionadas con la regulación de la utilización de glucosa y lípidos en el músculo esquelético.<sup>12</sup>

Gracias a estos estudios iniciales fue posible continuar caracterizando moléculas que no habían sido descritas previamente y se comenzó a comprender que las mioquinas tenían un papel como moléculas señalizadoras, lo cual como se ha revisado, es la forma en que se comunican los sistemas de la red molecular del ejercicio. Posteriormente también se identificó que estas moléculas podían establecer la comunicación entre otros tejidos (cross-talk en inglés) y se llegó a esa conclusión al identificar que las mioquinas liberadas durante el ejercicio pueden viajar en vesículas extracelulares en el plasma.<sup>13</sup> Recientemente el trabajo realizado por Martin Whitham identificó más de 300 proteínas contenidas en vesículas extracelulares viajando en el plasma de personas que realizaron ciclismo por una hora y como otro hallazgo de gran interés, la concentración plasmática de estas proteínas disminuyó en la fase de reposo tras cuatro horas, lo cual indica que son absorbidas por otros tejidos confirmando la hipótesis del cross-talk.<sup>13</sup>

Ya en el 2021 se habían formado los consensos sobre la capacidad endocrina del músculo esquelético, la caracterización de ciertas mioquinas y la forma en la que se transportan dentro de vesículas extracelulares para comunicarse con otros tejidos y órganos, como quedó reportado en la extensiva revisión de Ivan J. Vechetti y colaboradores. Adicionalmente se comienza a incluir evidencia de la participación de los micro ARN en los mecanismos del músculo esquelético iniciados por el ejercicio y su papel en los beneficios a la salud.<sup>14</sup>

### Tejido adiposo como órgano endocrino: adipoquinas

El tejido muscular esquelético ha sido el tema de mayor interés al momento de estudiar el ejercicio, pero para poder establecer estrategias terapéuticas para enfermedades metabólicas, es necesario considerar el papel del tejido adiposo y la forma en la que interactúa con los mecanismos del ejercicio. Al igual que el tejido muscular, el tejido adiposo actualmente es considerado como un órgano endocrino observándose que los adipocitos tienen una gran sensibilidad a señales inflamatorias, al punto de ser comparables con los macrófagos,<sup>15</sup> así mismo se ha identificado que durante la presencia de obesidad el tejido adiposo es infiltrado por macrófagos promoviendo un proceso inflamatorio crónico de bajo grado.<sup>16</sup>

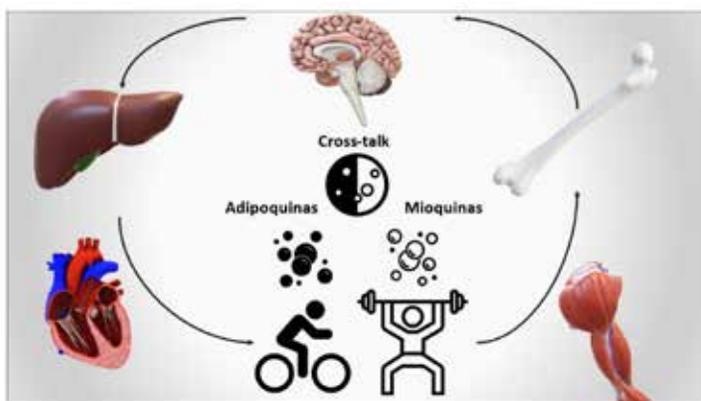
Dichos procesos inflamatorios más tarde fueron comprendidos de mejor manera al identificar las primeras adipoquinas que incluyen moléculas como el factor de necrosis tumoral (TNF) que participa en procesos proinflamatorios, el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) que como su nombre indica, es un inhibidor de la fibrinólisis y exclusivamente secretada por los adipocitos, se identificó la adiponectina que cuenta con funciones antiinflamatorias y reguladoras del metabolismo de la glucosa y lípidos. Estos hallazgos renovaron el interés por el estudio del tejido adiposo ya que sus propiedades endocrinas le otorgaban la capacidad de mediar procesos inflamatorios tanto en enfermedades como en procesos de reparación de tejidos, y se comenzaron a establecer hipótesis sobre la relación de un desequilibrio en la secreción de las mismas y el desarrollo de enfermedades metabólicas asociadas con la obesidad.<sup>17</sup> La





obesidad con distribución visceral ha sido la más asociada con enfermedades crónico-degenerativas como la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) [18] y se ha evidenciado que el ejercicio es capaz de disminuir este tipo de tejido adiposo a través de la inducción de la expresión de la interleucina 6 (IL-6) que promueve la oxidación de lípidos a través de mecanismos mediados por la activación de la AMPK, esto fue además confirmado al bloquear la acción de la IL-6 mediante la administración de tocilizumab a personas que realizaron ejercicio para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria, en donde este bloqueo abolió los beneficios esperados.<sup>19</sup> Otro efecto del ejercicio en el tejido adiposo que se considera que puede ser inducido por la secreción de mioquinas que potencialmente incluyen a la propia IL-6, el previamente mencionado PGC-1 $\alpha$  y otras moléculas, es el cambio de genotipo de tejido adiposo blanco a tejido marrón, el cual tiene propiedades diferentes que continúan siendo estudiadas ya que anteriormente se creía que era exclusivo de los animales y, al momento, las evidencias en humanos no son concluyentes para determinar si el ejercicio efectivamente logra este cambio de genotipo.<sup>20</sup> Es con esta información que nuevamente podemos observar como el sistema de cross-talk hace del ejercicio algo mucho más complejo de lo que se pudiera considerar inicialmente [Figura 1].

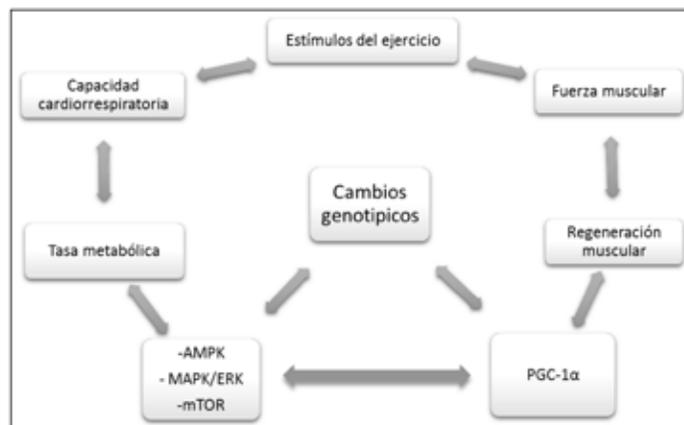
Figura 1. Resumen esquemático del cross-talk mediado por adipocinas y mioquinas estimuladas con el ejercicio.



### El futuro de MoTrPAC y el mapa molecular

El programa MoTrPAC continúa realizando una amplia variedad de estudios relacionados con el ejercicio para construir el mapa de interacciones moleculares más completo hasta la fecha. En su sitio web es posible acceder a toda la información recabada que, al momento de esta redacción, incluye gran parte de lo pertinente a estudios en animales. También es posible revisar a detalle los protocolos para las distintas fases y aunque el proyecto se encuentra limitado a los Estados Unidos de América, los resultados que se obtengan también serán relevantes para otros países pudiendo incluso ser una motivación para promover estudios similares en poblaciones diferentes.<sup>2</sup> Como se ha revisado en el presente artículo, al estudiar el ejercicio desde la perspectiva molecular es claro que los cambios y adaptaciones que se generan son resultados tanto del estímulo externo como de las interacciones que ocurren tras dicho estímulo, por ello es sumamente relevante continuar generando conocimiento en esta área, que ayude a ir construyendo el gran esquema o como lo menciona MoTrPAC, un mapa molecular del ejercicio. A continuación, se presenta un resumen de lo revisado para ir formando una idea de lo que se puede esperar del gran mapa molecular que veremos en algunos años (Figura 2).

Figura 2. Resumen del ejercicio desde la perspectiva molecular



### Conclusiones

Tras comprender estos mecanismos con tal profundidad, seremos capaces de desarrollar estrategias de tratamiento para enfermedades caracterizadas por disfunciones metabólicas como las enfermedades crónico-degenerativas, de una forma más precisa al conocer qué cambios se pueden esperar de acuerdo con el tipo, intensidad y duración del ejercicio que se recomiende. Como se ha estado apreciando, la evidencia científica actual sugiere que todos los tipos de ejercicio tienen potencial terapéutico cuando se practica en las condiciones adecuadas y esta misma información ha permitido la identificación de nuevos blancos moleculares con efectos que previamente no se habían descrito.

### Referencias bibliográficas

- Sanford JA, Nogiec CD, Lindholm ME, Adkins JN, Amar D, Dasari S, et al. Molecular Transducers of Physical Activity Consortium (MoTrPAC): Mapping the Dynamic Responses to Exercise. *Cell* 2020;181:1464–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.004>.
- The Molecular Transducers of Physical Activity Consortium (MoTrPAC). MoTrPAC Data Hub 2019. <https://motrpac.org/index.cfm> (accessed December 15, 2022).
- Pastor D. Traducción correcta del término “Resistance Training” al español. *Gerokomos* 2019;30:190–1.
- Widrick JJ, Stelzer JE, Shoepe TC, Garner DP. Functional properties of human muscle fibers after short-term resistance exercise training. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R408–16. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00120.2002>.
- Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 $\alpha$  gene in human skeletal muscle. *J Physiol* 2003;546:851–8. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.034850>.
- Guo Y-J, Pan W-W, Liu S-B, Shen Z-F, Xu Y, Hu L-L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). *Exp Ther Med* 2020;19:1997–2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>.
- Benziane B, Burton TJ, Scanlan B, Galuska D, Canny BJ, Chibalin AV, et al. Divergent cell signaling after short-term intensified endurance training in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E1427–1438. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90428.2008>.
- Winder WW. Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001;91:1017–28. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.3.1017>.
- Goldstein MS. Humoral Nature of the Hypoglycemic Factor of Muscular Work. *Diabetes* 1961;10:232–4. <https://doi.org/10.2337/diab.10.3.232>.
- Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24:113–9. <https://doi.org/10.1023/a:1026070911202>.
- Hartwig S, Raschke S, Knebel B, Scheler M, Irmeler M, Passlack W, et al. Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta BBA - Proteins Proteomics* 2014;1844:1011–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.08.004>.





12. Lewis GD, Farrell L, Wood MJ, Martinovic M, Arany Z, Rowe GC, et al. Metabolic Signatures of Exercise in Human Plasma. *Sci Transl Med* 2010;2:33ra37. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001006>.
13. Whitham M, Parker BL, Friedrichsen M, Hingst JR, Hjorth M, Hughes WE, et al. Extracellular Vesicles Provide a Means for Tissue Crosstalk during Exercise. *Cell Metab* 2018;27:237-251.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.001>.
14. Vechetti IJ, Valentino T, Mobley CB, McCarthy JJ. The role of extracellular vesicles in skeletal muscle and systematic adaptation to exercise. *J Physiol* 2021;599:845–61. <https://doi.org/10.1113/JP278929>.
15. Berg AH, Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2005;96:939–49. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000163635.62927.34>.
16. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia* 2016;59:879–94. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3904-9>.
17. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85–97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>.
18. Bays HE. "Sick Fat," Metabolic Disease, and Atherosclerosis. *Am J Med* 2009;122:S26–37. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.015>.
19. Wedell-Neergaard A-S, Lehrskov LL, Christensen RH, Legaard GE, Dorph E, Larsen MK, et al. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab* 2019;29:844-855.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007>.
20. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev* 2020;41:594–609. <https://doi.org/10.1210/endo/rev/bnaa016>.

