
Sistema renina-angiotensina: interação gene–exercício

Edilamar Menezes de Oliveira, Guilherme Barreto Alves, Valério Garrone Barauna

Resumo

O exercício físico realizado regularmente promove efeitos benéficos na saúde de pacientes com doenças crônicas como diabetes melito, obesidade, dislipidemias e hipertensão. Porém, as respostas ao exercício são variáveis de indivíduo para indivíduo, sugerindo que os efeitos do exercício físico possam ser mediados, em grande parte, por variações genéticas. O estudo de “genes candidatos” é uma estratégia que está sendo amplamente utilizada para identificar, no genoma, genes que possam interagir com o exercício. Alguns desses são genes do sistema renina-angiotensina [gene da

ECA (I/D), do AGT (M235T), dos receptores da angiotensina AT1 (A1166C) e AT2 (G1675A) e do receptor da bradicinina (+9/-9 B2BKR)]. Estudos das interações gene–exercício mostram a complexidade dos efeitos do exercício físico. A aplicação de informações genéticas, para prescrição de exercícios, pode ser um caminho para melhorar a eficácia do exercício como medida preventiva para doenças crônicas. Portanto, compreendermos as bases bioquímicas, celulares e moleculares das interações gene–exercício é de fundamental importância para a melhora da saúde humana e do desempenho físico.

Palavras-chave: Exercício físico; Interação gene–exercício; Sistema renina-angiotensina.

Recebido: 11/04/03 – Aceito: 07/05/03

Rev Bras Hipertens 10: 125-129, 2003

Vários estudos têm demonstrado que o exercício físico realizado regularmente leva a uma melhora em aspectos clínicos de doenças crônicas como diabetes melito, obesidade, dislipidemias e hipertensão, principalmente em indivíduos sedentários que começam a fazer exercícios¹. Porém, estes benefícios são variáveis

de indivíduo para indivíduo, sugerindo que os efeitos do exercício físico possam ser mediados, em grande parte, por variações genéticas. O uso de técnicas de biologia molecular e genética, hoje disponíveis, tem se tornado importante para o estudo de doenças complexas, entre elas diabetes, obesidade e doenças cardio-

vasculares, bem como, para uma melhor compreensão de suas interações e influências com fatores ambientais, tais como o exercício.

Para compreendermos como genes e exercício podem interagir para modificar um fenótipo ou resultar em saúde, é necessário considerarmos múltiplos níveis de interação, confor-

Correspondência:

Edilamar Menezes de Oliveira
Departamento de Biodinâmica do Movimento Humano da
Escola de Educação Física e Esportes da Universidade de São Paulo
Av. Prof. Mello Moraes, 65 – Butantã
CEP 05508-900 – São Paulo, SP
Tel.: (11) 3091-3136
Fax: (11) 3813-5921
E-mail: edilamar@usp.br

me sugerido por Bray². O autor ilustra caminhos complexos nos quais genes e exercício, juntos ou separadamente, podem influenciar o estado de saúde de um indivíduo (Figura 1). Interações biológicas, nas quais múltiplos fatores genéticos ou ambientais, além do exercício, podem estar associados, principalmente, com doenças cardiovasculares.

Uma estratégia que está sendo amplamente utilizada para identificar, no genoma, genes que possam interagir com o exercício físico é o estudo de “genes candidatos”. Esta estratégia, hoje, está mais focada em genes envolvidos em vias metabólicas e sistemas fisiológicos que sabidamente interagem com determinadas características de interesse relacionadas ao exercício. Estudos de associação de variantes de um ou múltiplos genes têm possibilitado identificar um limitado número de genes que parecem influenciar fenótipos relacionados com o exercício; alguns destes genes são do sistema renina-angiotensina (SRA).

Sistema renina-angiotensina

O SRA caracteriza-se por um complexo sistema hormonal, cujo papel fundamental está relacionado com o controle da pressão arterial e homeostasia hidroeletrólítica do organismo³. Clássicamente, o SRA é entendido como um sistema endócrino cuja substância ativa, angiotensina II (A II), é a responsável pela maioria dos efeitos fisiológicos. Essa visão clássica do SRA, em que o sistema seria dependente da existência do hormônio circulante para produzir seus efeitos fisiológicos, vem sofrendo profundas modificações. Hoje, o SRA é visto de forma mais ampla, em que a multiplicidade de funções do sistema é produto também da ação “parácrina” e “autócrina” da A II e de

outros componentes do sistema produzidos localmente.

A utilização de métodos bioquímicos, aliados a técnicas modernas de biologia molecular, tem permitido evidenciar a existência de muitos componentes do SRA em tecidos periféricos. A detecção de um ou mais mRNAs desses componentes (AGT, renina, ECA e receptores de A II) em vários tecidos como glândulas adrenais, rins, coração, vasos e cérebro dão suporte à existência de SRA local⁴. Desta forma, a tendência, hoje, é aceitar que os componentes circulantes possam ser absorvidos pelos tecidos, mas que os compartimentos dentro destes tecidos têm, também, a capacidade de gerar A II com concentrações de substrato e cinéticas diferentes e ainda pouco conhecidas.

A partir dos anos de 1990 começaram a ser identificados alguns polimorfismos do SRA, entre estes estão o da enzima conversora de angiotensina I (ECA) (I/D), do angiotensinogênio (AGT) (M235T), dos receptores da angiotensina AT1 (A1166C) e AT2

(G1675A) e do receptor da bradicinina (+9/-9 B2BKR), prometendo novas perspectivas de contribuições genéticas nas doenças ou situações de adaptação fisiológica mediada pelo exercício físico.

Polimorfismos do gene da ECA

Em 1990, Rigat et al.⁵ descreveram um dos 78 polimorfismos do gene da ECA. Este se localiza no cromossomo 17 e esse polimorfismo (responsável por cerca de 50% da ECA circulante) corresponde à inserção (alelo I) ou deleção (alelo D) de 287 pb no íntron 16 do gene. Os indivíduos homocigotos DD apresentam maior concentração de ECA circulante que os heterocigotos ID e homocigotos II. Aumento nos níveis séricos da ECA pode resultar em maior formação de A II ou maior degradação da bradicinina. A presença do alelo D está associada à maior resposta hipertrofica, especialmente em situações

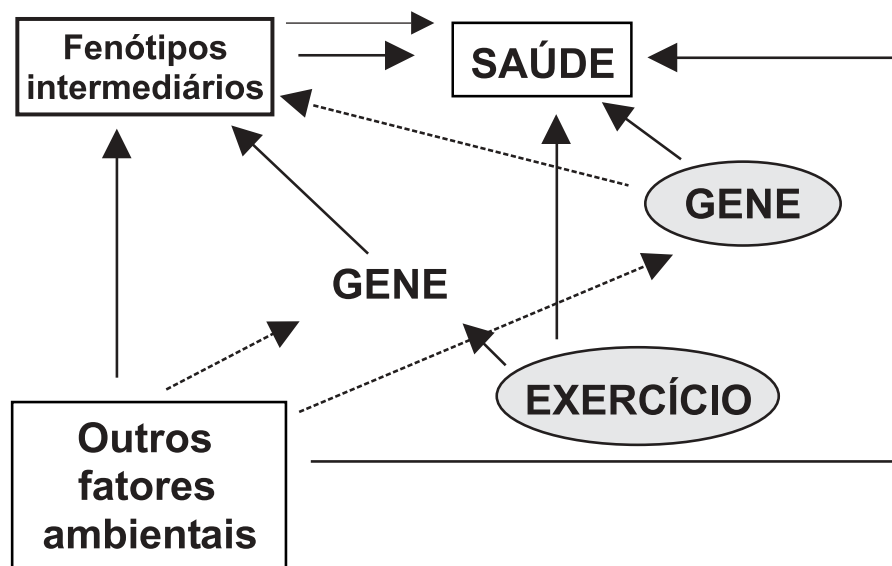


Figura 1 – Modelo de interação gene-exercício: ilustra a complexa interação que ocorre entre exercício, genes e outros fatores ambientais determinando o estado de saúde do indivíduo (modificado de Bray²).

de estresse cardiovascular como exercício e hipertensão.

Ainda existem divergências quanto ao papel desse polimorfismo na hipertensão arterial sistêmica (HAS) e na hipertrofia ventricular decorrente da sobrecarga pressórica. Porém, parece melhor definido seu papel na hipertrofia cardíaca como uma adaptação ao treinamento físico⁶.

Polimorfismo da ECA e hipertrofia ventricular

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ocorre como resultado de sobrecarga de trabalho, pressão ou volume, imposta ao coração em determinadas condições fisiopatológicas. Uma vez que a massa cardíaca pode ser influenciada pela ação da A II, muitos pesquisadores vêm tentando encontrar alguma relação entre o polimorfismo do gene da ECA e a HVE. Alguns estudos, de fato, têm encontrado essa relação, principalmente aqueles envolvendo situações de estresse como exercício, hipertensão e isquemia miocárdica⁷.

Schunkert et al.⁸ mostraram que o genótipo DD está mais associado com HVE no sexo masculino que no feminino. Porém, um fato interessante desse seu estudo foi que apenas 38% dos indivíduos com HVE eram hipertensos. Em 1988, Levy et al.⁹ haviam publicado um resultado mostrando que 56% dos homens e mulheres participantes do programa *Framingham Heart Study* apresentavam HVE, mas pressão arterial sistólica inferior a 140 mmHg. Este estudo⁹ mostrou relação entre o genótipo DD da ECA e o aumento da massa do ventrículo esquerdo, porém sem relação com a pressão arterial. Recentemente, uma metanálise com 23 trabalhos e 5.438 participantes não mostrou relação entre o gene da ECA e a massa do

ventrículo esquerdo. Entretanto, quando os indivíduos foram divididos em tratados e não-tratados com inibidores da ECA, os maiores valores de hipertrofia foram encontrados nos indivíduos homocigotos DD¹⁰.

Em 1997, Montgomery et al.¹¹ publicaram o primeiro trabalho relacionando o polimorfismo da ECA com a HVE mediada pelo exercício físico. Neste estudo, os autores investigaram 460 recrutas do exército britânico antes e após 10 semanas de treinamento. Além do aumento da massa do ventrículo esquerdo, o grupo DD apresentava aumento no peptídeo natriurético cerebral, isto é, um marcador de crescimento de miócitos. Mais recentemente, Myerson et al.¹² observaram que um protocolo de treinamento aeróbico de 10 semanas aumentou em 10% a massa absoluta do ventrículo esquerdo em indivíduos DD. Em outro estudo, observou-se que os indivíduos homocigotos DD somente apresentavam HVE em relação aos indivíduos homocigotos II se estes fossem submetidos à influência de algum fator hipertrófico, como, por exemplo, hipertensão e exercício. Esse é um exemplo claro da interação “gene-meio ambiente” cuja influência de uma determinada condição ambiental só tem impacto na presença de um determinado genótipo⁶.

Outros polimorfismos do SRA

Estudos do gene do angiotensinogênio (AGT) levaram à identificação de uma mutação resultante da substituição de uma timina por uma citosina na posição 704, no exon 2 do gene do AGT¹³. Essa alteração gênica leva a uma modificação de aminoácidos na estrutura da proteína, caracterizada pela substituição de uma metionina (M) por uma treonina (T) no códon 235. O alelo T está associado a 20% de

aumento na produção do AGT sérico. O aumento na concentração plasmática desse peptídeo pode levar à maior formação de A II.

Um estudo realizado com atletas de ambos os sexos¹⁴, avaliando a relação de vários genótipos como do AGT, da ECA e do receptor AT1 da A II, mostrou que apenas o gene do AGT (M235T) estava relacionado com hipertrofia ventricular. Schmieder et al.¹⁵ encontraram, em jovens hipertensos, mudanças na estrutura cardíaca relacionadas ao polimorfismo do gene do receptor AT2 da A II (+1675G/A), sendo que o alelo A facilita o aumento da massa do ventrículo esquerdo. Quanto ao receptor AT1 da A II, já foram identificados cinco polimorfismos. Destes, a variante A1166C tem sido associada à HAS, mas seu significado na hipertrofia ventricular permanece incerto. No entanto, um estudo realizado com 83 atletas caucasianos mostrou aumento da massa ventricular esquerda na associação entre homocigotos DD do gene da ECA e homocigotos TT do AGT¹⁶.

Brull et al.¹⁷, estudando o efeito do polimorfismo do receptor B₂ da bradicinina (+9/-9), observaram que o alelo -9 apresentava maior concentração desses receptores que o alelo +9. A hipertrofia miocárdica mediada pelo treinamento físico no grupo estudado se deu nos homocigotos para +9/+9, interagindo aditivamente com os homocigotos DD do polimorfismo da ECA. Esses resultados podem dar suporte à importância do papel da bradicinina no efeito mediado pela ECA na hipertrofia do ventrículo esquerdo¹⁷.

Variabilidades genéticas e efeitos do exercício físico

Muitos estudos têm sido realizados na tentativa de identificar genes cujas

expressões possam ser modificados pelo exercício físico. Nesse sentido, Hagberg et al. estudaram os efeitos do treinamento físico aeróbio, realizado por nove meses, sobre o gene da Apolipoproteína E (Apo E)¹⁸. O gene da Apo E apresenta três alelos (E2, E3 e E4), os quais resultam da combinação de mudanças de nucleotídeos dos aminoácidos 112 e 158. O treinamento físico provocou aumento nos níveis de HDL-colesterol em todos os indivíduos independentemente do seu genótipo, porém os indivíduos que apresentavam o alelo E2 tinham aumentos mais pronunciados nos níveis de HDL-colesterol do que os indivíduos com os alelos E3 e E4. Contrariamente, outro estudo mostrou que, em indivíduos hipertensos, o alelo E2 predisponha a uma menor resposta à queda da pressão arterial sistólica e diastólica, após o treinamento físico, quando comparados com hipertensos E3 e E4¹⁹. Os resultados destes dois estudos demonstram que o mesmo genótipo pode influenciar, distintamente, os efeitos provocados pelo exercício físico.

Zhang et al.²⁰ mostraram uma associação entre o polimorfismo da ECA e a diminuição da pressão arterial após o treinamento físico em 64

pacientes japoneses com hipertensão arterial moderada. Os resultados mostraram que os pacientes hipertensos II e DI podem ser mais beneficiados pelos efeitos do exercício que os hipertensos DD.

Esses estudos exemplificam a complexidade que envolve a interação gene-exercício. Porém, a aplicação dessas informações genéticas pode ser um caminho para uma melhor compreensão da eficácia do exercício como medida preventiva para doenças crônicas.

Polimorfismo da ECA: primeiro gene relacionado com desempenho físico

Montgomery et al.²¹, em 1998, descreveram o primeiro gene relacionado ao desempenho físico, isto é, o polimorfismo II do gene da ECA. Posteriormente, Williams et al.²² mostraram que indivíduos com genótipo II ou DI apresentam maior desempenho aeróbio ou *endurance*. Além disso, a presença do genótipo II leva a uma maior eficiência mecânica muscular esquelética em humanos^{22,23}. Resul-

tados semelhantes têm sido verificados em ciclistas, montanhistas, remadores olímpicos australianos, corredores olímpicos ingleses e jogadores de futebol homozigotos II para o gene da ECA²⁴.

Considerações finais

Pode-se perceber, portanto, que os estudos envolvendo o polimorfismo do gene da ECA ainda não permitem uma explicação mais objetiva de sua influência em indivíduos normais ou com alguma patologia. Além disso, deve-se considerar a possibilidade de esse gene não estar atuando sozinho, mas em conjunto com outros, como o polimorfismo do AGT, o receptor da angiotensina entre outros. Fica claro ainda que o meio ambiente é um fator relevante e a diversidade de populações analisadas nos diferentes estudos pode ser um fator a mais para explicar os resultados controversos.

O conhecimento das bases celulares e moleculares das interações gene-exercício são de fundamental importância para uma melhor compreensão dos efeitos do exercício na saúde humana e no desempenho físico do atleta.

Abstract

Renin angiotensin system – gene-exercise interaction

Several studies have shown that regular physical exercise improves clinical aspects of the chronic diseases such as diabetes mellitus, obesity, lipid abnormalities, and hypertension. However, exercise adaptations are variable among individuals, suggesting that the exercise effects may be mediated, in large part, by genes variation. The study of “candidate genes” has been a strategy to identify, in the

genome, genes that may interact with exercise. Some these genes are from Renin Angiotensin System [ACE gene genotype (I/D), AGT (M235T), AT1 receptors angiotensin (A1166C), AT2 (G1675A) and bradykinin receptor (+9/-9 B2BKR)]. The application of this genetic information to exercise prescription may be one way to improve the efficacy of exercise as a prevention for chronic disease. However, the understanding of biochemical, cellular and molecular basis of gene-exercise interactions is extremely important to improve human health and physical performance in athletes.

Keywords: Exercise training; Gene-exercise interactions; Renin angiotensin system.

Referências

- Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000;30:193-206.
- Bray MS. Genomics, genes, and environmental interaction: the role of exercise. *J Appl Physiol* 2000;88:788-92.
- Menard J. Anthology of the renin-angiotensin system: a one hundred reference approach to angiotensin II antagonists. *J Hypertens Suppl* 1993; 11:S3-11.
- Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1993; 87:1816-28.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86: 1343-6.
- Montgomery H, Brull D, Humphries SE. Analysis of gene-environment interactions by "stressing-the-genotype" studies: the angiotensin converting enzyme and exercise-induced left ventricular hypertrophy as an example. *Ital Heart J* 2002;3:10-4.
- Niu T, Chen X, Xu X. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Drugs* 2002;62:977-93.
- Schunkert H, Hense HW, Holmer SR et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-8.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988;108:7-13.
- Kuznetsova T, Staessen JA, Wang JG et al. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2000;14:447-54.
- Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997;96:741-7.
- Myerson SG, Montgomery HE, Whittingham M et al. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/deletion polymorphism: a randomized controlled trial with losartan. *Circulation* 2001;103:226-230.
- Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.
- Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:494-9.
- Schmieder RE, Erdmann J, Delles C et al. Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:175-82.
- Diet F, Graf C, Mahnke N et al. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *Eur J Clin Invest* 2001;31:836-42.
- Brull D, Dhamrait S, Myerson S. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet* 2001;358:1155-6.
- Hagberg JM, Ferrell RE, Dengel DR, Wilund KR. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertension* 1999;34:18-23.
- Hagberg JM, Ferrell RE, Katzell LI, Dengel DR, Sorkin JD, Goldberg AP. Apolipoprotein E genotype and exercise training-induced increases in plasma high-density lipoprotein (HDL)- and HDL2-cholesterol levels in overweight men. *Metabolism* 1999;48:943-5.
- Zhang B, Sakai T, Miura S et al. Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Genet* 2002;62:328-33.
- Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H et al. Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393:221-2.
- Williams AG, Rayson MP, Jubb M. The ACE gene and muscle performance. *Nature* 2000;403:614.
- Jones A, Woods DR. Skeletal muscle RAS and exercise performance. *The International J of Biochemistry & Cell Biology* 2003;35:855-66.
- Woods DR, Humphries SE, Montgomery HE. The ACE I/D polymorphism and human physical performance. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:416-20.