



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
BACHARELADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EWERTON DE PAULA MACIEL

**O PAPEL DOS MICRORNAS NO METABOLISMO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO
E NO PLASMA EM MODELOS DE EXERCÍCIO FÍSICO**

Vitoria de Santo Antão

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
BACHARELADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EWERTON DE PAULA MACIEL

**O PAPEL DOS MICRORNAS NO METABOLISMO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO
E NO PLASMA EM MODELOS DE EXERCÍCIO FÍSICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Graduação em Educação Física, da Universidade Federal de Pernambuco (Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão), para obtenção do título de bacharel em Educação Física.

Orientadora: Dra. Carol Virgínia Góis Leandro

Coorientador: Dr. David Filipe de Santana

Vitoria de Santo Antão

2019

Catálogo na fonte
Sistema de Bibliotecas da UFPE - Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Jaciane Freire Santana, CRB4-2018

M152p Maciel, Ewerton de Paula.
O papel dos microRNAs no metabolismo do músculo esquelético e no plasma em modelos de atividade física / Ewerton de Paula Maciel. - Vitória de Santo Antão, 2019.
32 folhas.

Orientadora: Carol Virgínia Góis Leandro.
Coorientador: David Filipe de Santana
TCC (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Educação Física, 2019.
Inclui referências.

1. MicroRNAs. 2. Metabolismo. I. Leandro, Carol Virgínia Góis (Orientadora). II. Santana, David Filipe de (Coorientador). III. Título.

612.39 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE-104/2019

EWERTON DE PAULA MACIEL

**O PAPEL DOS MICRORNAS NO METABOLISMO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO
E NO PLASMA EM MODELOS DE ATIVIDADE FÍSICA**

TCC apresentado ao Curso de Bacharelado em Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Educação Física.

Aprovado em: 04/07/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Phd. Carol Virginia Gois Leandro (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco
Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão

Prof.Dr. Marcelus Brito de Almeida (Avaliador interno)
Universidade Federal de Pernambuco
Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão

Dra. Monique de Assis
Pós-doutoranda da Universidade Federal de Pernambuco
Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão

Dedico este trabalho ao meu avô Ivan Garcia de Paula, por seus conselhos, ensinamentos e acompanhamento ao longo da minha vida, que contribuíram para ser a pessoa que sou hoje.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Ph.D. Carol Virginia Góis Leandro, pelas orientações, paciência, humanidade e seu grande desprendimento em ajudar-nos.

Ao Pós. Dr. David Filipe de Santana, pelo empenho, disponibilidade, orientações, sem sua ajuda tenho dúvidas se conseguiria terminar este trabalho.

A minha família e minha namorada pela confiança e incentivo depositados no sucesso do meu trabalho.

Ao curso de educação física da Universidade federal de Pernambuco, especificamente o centro acadêmico de Vitoria de Santo Antão, pelos aprendizados ao longo do curso e as pessoas que compartilharam momentos de suas vidas e suas amizades da melhor maneira possível.

“A persistência é o caminho do êxito”.

(CHAPLIN, 1997)

RESUMO

Atividade física é caracterizado pelo movimento músculo esquelético que tenha gasto energético maior que em níveis de repouso. Podendo ser caracterizado por modelo, tempo e intensidade. Atividade física é um fator que pode induzir adaptações no músculo esquelético e no plasma. Dentre essas adaptações está a expressão de uma série de genes em humanos, inclusive dos microRNAs no músculo e no plasma. MicroRNAs são subgrupo de RNAs não-codificantes constituídos entre 21 e 25 nucleotídeos , foram identificados no músculo esquelético denominados de myomirs. Como também são identificados no plasma. O objetivo deste trabalho foi identificar o papel desses microRNAs no metabolismo do músculo esquelético e no plasma sendo estimulados em modelos de atividade física. Este é artigo de revisão integrativa da literatura. Foram utilizados os seguintes "mesh terms": 'physical activity', 'MicroRNA' e 'metabolism' utilizando o boleano 'and' para o cruzamento dos termos. Foram utilizados os seguintes critérios para inclusão: ensaios clínicos, entre 2013 a 2018, em humanos, utilizou apenas estudos originais com biopsia muscular e plasmática para identificar as reações mais específicas do músculo esquelético e no plasma. Foram selecionados 11 estudos em diversos modelos de atividade física. Sendo o aeróbico mais utilizado e sua junção com o treino resistido com pesos. Identificando possíveis papéis obtidos através da expressão diferenciada dos microRNAs específicos do músculo esquelético e no plasma. foram identificadas uma abundância de microRNAs musculares e plasmáticos envolvidos em diversas respostas moleculares a depender do tipo, duração e intensidade realizados. Vimos que a atividade física induz a sinalização de proteínas e genes em humanos, sendo realizada em modelo agudo ou crônico, é capaz de induzir respostas e adaptações no metabolismo do músculo esquelético e no plasma. Estes resultados nos trazem informações de potenciais alvos para estudos futuros.

Palavras chave: Atividade física. MicroRNA. Metabolismo.

ABSTRACT

Physical activity is characterized by skeletal muscle movement that has greater energy expenditure than at rest levels. It can be characterized by model, time and intensity. Physical activity is a factor that can induce adaptations in skeletal muscle and plasma. Among these adaptations is the expression of a number of genes in humans, including microRNAs in muscle and plasma. MicroRNAs are a subgroup of non-coding RNAs comprised between 21 and 25 nucleotides, were identified in skeletal muscle called myomirs. They are also identified in plasma. The objective of this work was to identify the role of these microRNAs in the metabolism of skeletal muscle and plasma being stimulated in physical activity models. This is an integrative review article in the literature. The following mesh terms were used: 'physical activity', 'MicroRNA' and 'metabolism' using Boolean 'and' for cross-referencing. The following criteria were used for inclusion: clinical trials, from 2013 to 2018 in humans, used only original muscle and plasma biopsy studies to identify more specific skeletal muscle and plasma reactions. Eleven studies were selected in several models of physical activity. Being the most used aerobic and its junction with the resistance training with weights. Identifying possible roles obtained through the differentiated expression of specific microRNAs from skeletal muscle and plasma. an abundance of muscle and plasma microRNAs involved in several molecular responses were identified depending on the type, duration and intensity. We have seen that physical activity induces the signaling of proteins and genes in humans, being performed in an acute or chronic model, it is able to induce responses and adaptations in skeletal muscle and plasma metabolism. These results provide us with information on potential targets for future studies.

Keywords: Physical Activity. MicroRNA. Metabolism.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Lista de artigos selecionados com alterações dos microRNAs específicos no músculo esquelético	20
Quadro 2 - Lista de artigos selecionados com alterações dos microRNAs no plasma.	21

LISTA DE SIGLAS

- AMPK- (Do inglês para o português) Proteína quinase ativada por AMP
- AK3- (Do inglês para o português) adenilato quinase 3
- ATF3- (Do inglês para o português) fator de transcrição dependente de AMP cíclico
- ATF-3
- EGR1- (Do inglês para o português) proteína de resposta ao crescimento inicial
- HDACs - (Do inglês para o português) Histonas desacetilases ativas
- HIBADH - (Do inglês para o português) 3- hidroxí-isobutirato desidrogenase
- HGF- (Do inglês para o português) fator de crescimento do hepatócito
- IGF-I - (Do inglês para o português) fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
- LDL - (Do inglês para o português) lipoproteína de baixa densidade
- MEF2 - (Do inglês para o português) Fator Potenciador de Miócitos-2
- mTORC - (Do inglês para o português) alvo mecanicista da rapamicina
- mTORC1- (Do inglês para o português) alvo mecanicista do complexo de rapamicina 1
- MYOG- (Do inglês para o português) miogenina
- MYH3 - (Do inglês para o português) Miosina-3
- NFR1- (Do inglês para o português) Fator respiratório nuclear 1
- NF- κ B - (Do inglês para o português) fator nuclear kappa B
- IMC- índice de massa corporal
- IL-1 β - (Do inglês para o português) interleucina 1-beta
- IKKB- (Do inglês para o português) Inibidor da Subunidade Beta da quinase do Fator Nuclear Kappa B
- PGC-1 α - (Do inglês para o português) coativador 1-alfa do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma
- P13K - (Do inglês para o português) fosfoinosítídeo 3-quinase
- p70S6K - (Do inglês para o português) Proteína ribossômica S6 quinase beta-1
- p53 - (Do inglês para o português) proteína de tumor
- rps6 – (Do inglês para o português) proteína ribossômica 6
- SDH - (Do inglês para o português) succinato desidrogenase
- SNF1LK - (Do inglês para o português) Serina / treonina-proteína-quinase SIK1

SIRT6 - (Do inglês para o português) sirtuina 6

TERT- (Do inglês para o português) Transcriptase reversa da telomerase

TNF- α - (Do inglês para o português) fator de necrose tumoral

Toll-like - (Do inglês para o português) receptores tipo toll

VEGF- (Do inglês para o português) fator de crescimento endotelial vascular

VO₂máx - (Do inglês para o português) volume de oxigênio máximo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3 MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	19
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

Na visão clássica, a atividade física tem como definição, qualquer movimento corporal, produzido pelos músculos esqueléticos, que tenha um esforço energético maior do que os níveis de repouso (CASPERSEN *et al.* , 1985). Em uma nova perspectiva, atividade física é um termo usado para descrever qualquer treinamento físico realizados pelos músculos esqueléticos, que tenha um custo energético, que pode ser desestruturado como movimentos da vida cotidiana, como também o exercício do termo inclui o movimento sistemático, deliberado, repetitivo e esportes ordinários e esportes agonísticos (CONDELLO, 2016).

Uma das classificações da atividade física é realizada de acordo com a intensidade do esforço realizado pelo indivíduo, que pode ser considerada como leve, moderada ou intensa. Esta classificação pode ser denominada através do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), sendo esta a capacidade máxima que o indivíduo tem de captar e utilizar o oxigênio inspirado para gerar trabalho. Uma atividade leve corresponde à 20 e 50% do VO_2 máx, um exercício moderado à 50-70% do VO_2 máx e o exercício intenso acima de 80% do VO_2 máx (DRUMMOND, 2005).

A atividade física moderada realizado de maneira regular é um fator estimulante que induz a uma série de adaptações no músculo esquelético (KELLY *et al.* , 2015). Recentes avanços moleculares, dentro da perspectiva ômica, como a proteômica e a metabolômica, que vem colaborando para verificar e analisar as respostas dos genes , peptídeos, proteínas e metabólitos em uma única amostra biológica, o que tem fornecido importantes informações acerca das modificações moleculares sofridas inclusive pelo músculo esquelético, em resposta a atividade física (KELLY *et al.* , 2015).

A manutenção da função do músculo esquelético é o pré-requisito para manter a saúde individual e a vida independente durante todo o ciclo de vida (TAKEMOTO; FUKUDA, 2017). Bohnert *et al.* , (2018) diz que o corpo precisa de uma via eficaz para regular o crescimento, regeneração e metabolismo do músculo esquelético, de modo a tornar o músculo esquelético em seu melhor estado. Moriggi Junior *et al.* , (2017) verificaram que o exercício pode servir como um poderoso estímulo para ativar as células satélites e impulsionar a síntese proteica no músculo, especialmente o

exercício de resistência, pode promover hipertrofia da fibra muscular e melhorar a qualidade do músculo esquelético.

Munters *et al.* (2016) encontraram reações moleculares estimulados pela atividade física aeróbica que geram adaptações no músculo esquelético que podem estar por trás dos efeitos do exercício, incluindo alterações induzidas na expressão gênica, proteoma e densidade capilar, que sugerem ativação do fenótipo aeróbico, incluindo alterações no metabolismo oxidativo, mostrando também que a atividade física induz a regulação de genes envolvidos no crescimento muscular e proteínas associadas à remodelação do citoesqueleto e à síntese de proteínas, que suprimiu resposta inflamatória dos músculos e a atrofia muscular.

Estas adaptações moleculares sofridas pelo músculo esquelético refletem em adaptação e/ ou repressão de vias específicas de sinalização que regulam a atividade transcricional e traducional (ABREU, 2017). Assim, respostas agudas e adaptações crônicas do músculo esquelético induzidas pelo exercício físico promovem alterações no conteúdo de microRNA, na atividade de enzimas e no conteúdo de proteínas que resultam em ganho de função contrátil, desencadeando ativação ou repressão de vias moleculares de sinalização que regulam a transcrição e a tradução de proteínas (ABREU, 2017).

Os microRNAs são uma classe de pequenos RNAs não-codificantes (em torno de 21-25 nucleotídeos) que desempenham um papel na modulação da expressão gênica no nível pós-transcricional, inibindo a tradução ou levando à degradação do RNA (CATALANOTTO *et al.* , 2016 ; CECCARELLI *et al.* , 2017). MicroRNAs diferentes foram relatados associados ao exercício ao longo dos anos (ULTIMO *et al.* , 2018). Os microRNAs fornecem uma ferramenta chave e poderosa na regulação gênica em várias funções celulares, como progressão, diferenciação, crescimento e metabolismo (ZHU *et al.* , 2015).

No músculo esquelético a expressão de proteínas específicas fatores reguladores miogênicos e o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1 (IGF-I), assim como aumento na atividade da Succinato Desidrogenase (SDH) podem ser alteradas mediante ação de fatores transcricionais, que controlam a expressão de genes músculo-específicos e pelas vias de sinalização que podem ser ativadas ou inibidas dependendo do estímulo recebido, sendo por fatores externos como carga,

ou internos como glicogênio muscular (SALTIN; GOLLNICK, 1983; PSILANDER *et al.*, 2003).

Os microRNAs são fundamentais no controle de várias redes gênicas e cascatas de sinalização no músculo, portanto, são reguladores significativos da saúde do músculo esquelético e vários microRNAs são regulados negativamente em condições específicas de distúrbios musculares (DEIULLIS *et al.*, 2016). Karolina *et al.* (2011) e Agarwal *et al.* (2013) demonstraram a importância dos miR-144 e miR-135a na vias de sinalização de insulina e captação de glicose do músculo esquelético por mediação de microRNAs.

Os microRNAs podem atuar em diferentes áreas do corpo e desenvolver diferentes funções como na medula óssea (GARZON *et al.*, 2006), no fígado (LUEDDE *et al.*, 2011), no sistema imunológico (TERRAZAS *et al.*, 2013), Na pesquisa de Nielsen e Olson *et al.* (2007) identificaram uma alteração de 429% na expressão de mir-1 tres horas após exercício aeróbico no plasma, os microRNAs estão presentes no nosso corpo inclusive no musculo esquelético (NIELSEN *et al.*, 2010) e no plasma (NIELSEN *et al.*, 2014).

Os microRNAs que são específicos ou tem maior expressão no músculo estriado são chamados myomiRs (myo = músculo + Mir = microRNA) (McCARTHY *et al.* 2008). O grupo inclui oito microRNAs: miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-206, miR-208a, miR-208b, o miR-486 e miR-499 (SEMPERE *et al.*, 2004; VAN ROOIJ *et al.*, 2007, 2009; SMALL *et al.*, 2010). Com exceção do miR-208a, todos os outros são específicos ou tem maior propensão ao músculo esquelético (LAGOS – QUINTANA *et al.*, 2002; WALDEN *et al.*, 2009).

Os microRNAs demonstram desempenhar um papel importante no treinamento de aeróbico agudo e crônico, treinamento resistido, em atletas, em modelos animais, em pacientes e na população geral (SILVA *et al.*, 2017), portanto a regulação de microRNAs, controlada por atividade física no músculo esquelético humano, depende da variedade, intensidade e duração do treinamento. Os miRNAs têm um papel importante na mediação da adaptação do músculo esquelético a vários modelos de atividade física e na atuação da atrofia ou lesão associada ao envelhecimento. do músculo esquelético (ZHANG *et al.*, 2015).

No estudo de revisão de Guller e Russel (2010) em modelos experimentais

permitiram identificar mudanças no perfil muscular esquelético de microRNAs participando de várias fases do desenvolvimento muscular e verificou diferenciação na expressão dos microRNAs miR-1; -181; -107; -23; -21; -696; -709 e -720 específicas do exercício aeróbico e o microRNA miR-1 do exercício resistido. Russel *et al.* (2013) identificaram em apenas uma sessão de exercício aeróbico moderado um aumento dos miR-1, 13133- a e 133 - b, - 181a e uma diminuição dos miR-9, -23a, -23b e -31e logo após 10 sessões de treinamento o miR-1 permaneceu elevado, enquanto o miR-29b e o -31 diminuiu. Já Drummond *et al.*, (2008) comparou a resposta de três myomiRs (miR-1, -133a e -206) de idosos e jovens adultos no treinamento de força e na suplementação de aminoácidos essenciais, no qual se mostrou uma menor expressão de miR-1 após três e seis horas após exercício em jovens, mas não obteve esse mesmo resultado em idosos.

As adaptações moleculares estimuladas através das atividades físicas indicam que uma única sessão de atividade resistida altera a atividade de fatores transcricionais. Dentre estes o Myocyte Enhancer Factor-2 (MEF2), que representa uma família de fatores de transcrição controladores da expressão de importantes genes regulatórios da diferenciação celular e desenvolvimento (YU *et al.*, 2014), as Histone Deacetylase Activities (HDACs), histonas desacetiladas, que possuem papel fundamental no remodelamento da cromatina (McGEE *et al.* , 2009) e fatores como os Nuclear Respiratory Factors (NRFs), que ativam a expressam de genes metabólicos regulando o crescimento celular e a replicação e transcrição do DNA mitocondrial (WRIGHT *et al.* , 2007).

Mueller *et al.*, (2011) compararam exercício aeróbico com o resistido com pesos, e constatou que o microRNA -1 a expressão foi diminuída independente da modalidade de treinamento, e foi acompanhada por uma expressão aumentada de IGF-1, representando um alvo potencial, mas os fatores codificadores de transcritos envolvidos no crescimento, reparo e remodelamento muscular (por exemplo, IGF-1, fator de crescimento do hepatócito (HGF), miogenina (MYOG), Miosina-3(MYH3)) foi aumentada em maior extensão após a atividade resistida com pesos, já o conteúdo lipídico intramiocelular diminuiu após a atividade física aeróbica , revelando responsividade diferentes a depender do estímulo realizado.

Danese *et al.*, (2018) mostraram que ocorre uma variação no plasma dos miR-

133a e 206 após uma meia maratona, mas não se sobrepõe a marcadores de dano tecidual não específico, esses valores aumentados podem ser apenas uma resposta fisiológica a atividade física de alta intensidade ou de longa duração.

Com a descoberta dos microRNAs específicos do músculo esquelético estabeleceu-se uma nova maneira de se identificar quais os efeitos das atividades físicas no metabolismo muscular, com isso é importante compreender quais efeitos desses mecanismos, quais os benefícios e como eles agem especificamente dentro do músculo esquelético.

BAGGISH *et al.* (2011) constataram que o exercício afeta os níveis de microRNAs circulantes (c-miRNAs) e que estão associados à angiogênese e inflamação em remadores do sexo masculino competitivos nos trazendo a informação que de maneira aguda ou crônica, após um treinamento exaustivo de ciclismo ou remo por 90 dias, elevados níveis de c-miRNAs foram identificados c-miR-20a, -21, 146a, miR-221 e -222 no plasma. Shah *et al.* (2017) detectaram alterações induzidas pelo exercício agudo aeróbico em pequenas moléculas de RNA isoladas do plasma humano destacando o c-miR-181b-5p, que foi o mais alterado durante o exercício, detectando possíveis vias na inflamação vascular. Bye *et al.* (2013) avaliou a relação dos c-miRNAs estarem associados ao nível de VO₂máx em indivíduos saudáveis, Eles descobriram que miR-21, miR-210 e miR-222 eram mais altos no baixo VO₂máx quando comparado ao grupo controle.

Diante disso, pretendemos investigar quais modelos de atividade físicas vem sendo mais correlacionados com a expressão diferenciada de microRNAs no músculo esquelético e no plasma, identificando os microRNAs que estão frequentemente sendo investigados e tem efeitos relatados com os modelos de atividade física, além de verificar quais os efeitos mais investigados em meio a essa correlação.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o papel dos microRNAs no músculo esquelético e no plasma, e relatar possíveis alterações no seu metabolismo em diferentes modelos de atividade física.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em modelos de atividade física:

- Correlacionar com as alterações na expressão de microRNAs no músculo esquelético e no plasma.
- Descrever quais os principais microRNAs que são expressos no músculo esquelético e no plasma.
- Identificar os efeitos relacionados aos microRNAs específicos no músculo esquelético e no plasma.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo revisão da literatura integrativa. A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas: PubMed/Medline (National Library of Medicine).

A seleção dos descritores utilizados na revisão será efetuada mediante consulta ao MeSH (Medical Subject Headings), Utilizando os seguintes descritores em língua inglesa: 'physical activity' ; 'microRNA' 'metabolism' utilizando o boleano ' and' para o cruzamento dos termos.

3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para a inclusão dos artigos foram abordados os seguintes aspectos: ano de publicação entre 2013 e 2018, ensaios clínicos, em humanos, artigos que utilizaram biopsia muscular ou níveis plasmáticos e disponíveis. Serão excluídos os estudos de revisão, estudos conduzidos com modelos experimentais e artigos indisponíveis. Independente do gênero, faixa etária e público-alvo.

A busca foi realizada através da seguinte conexão dos termos: 'physical activity'; 'microRNA'; e 'metabolism' pesquisa realizada em inglês utilizando o boleano 'and' para cruzamento dos termos.

Na pesquisa após o cruzando dos termos, foram encontrados 444 artigos, foi utilizado os filtros automáticos do pubmed de 'ensaios clínicos', restaram 26 artigos, logo após foi incluso a 'data limitante' da pesquisa, assim restando 22 artigos, continuando com o filtro de artigos em 'humanos', obtendo 21 artigos, em sequência foi identificado os artigos 'disponíveis', resultando em 12 artigos. 1 estudo foi excluído tratar dos microRNAs apenas em futuros estudos. 11 artigos foram selecionados para esta revisão.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 11 artigos que abordam o tema em diversas perspectivas, enfatizando a atividade física sendo estimulador de alterações no perfil de expressão de microRNAs musculares e no plasma. 5 desses estudaram alterações principalmente no músculo esquelético (Quadro 1) e os outros 6 no plasma (Quadro 2).

Quadro 1 - Lista de artigos selecionados com alterações dos microRNAs específicos no músculo esquelético

Autor	Modelo de atividade física	MicroRNA	Resultados
David S. Rowlands <i>et al.</i> , 2014	aeróbico e resistido com pesos não combinados, crônico, 3x por semana, Intensidade moderada a alta	↑ miR-132, -221, -548c-5p, -664, 195, -193b, -23a, -3178, 483-5p, -487; ± miR-29a, -1207-5p, -4312, 193b.	↑hipometilação região promotora do fator receptor nuclear (NRF1) ↑ácidos graxos ↑ATPase mitocondrial ↓Densidade dos lipídios intramusculares
Carrie S. Mclean, <i>et al.</i> , 2015	aeróbico intervalado, agudo, intensidade moderada a alta, 4x de 12 minutos	↑ miR-378a-3p, -378a-5p, -378f, -378g e -378i, -30d-5p, -30a-5p;	↑ MAP quinase ↑regulação transcricional e ligação ao DNA ↑fatores de transcrição relacionados a insulina (MYC, SNF1LK ,ATF3) ↑EGR1
Jackson J. Fyfe <i>et al.</i> , 2016.	Aeróbico intervalado de alta intensidade (10x 2min int.1min) + resistido com pesos e aeróbico contínuo moderado(30min) + resistido com pesos (8 x 5 rep. A	↓miR-133a, miR-378, miR-486. Após 3horas não houve alterações dos microRNAs investigados	↑Fosforilação de AMPK ↑ mTORC1 ↑fosforilação mTOR , rps6 e p70S6K

	80% de 1RM)		
Randall F. D'Souza, <i>et al.</i> , 2017	resistido com pesos. Aquecimento no leg press 2x 10 rep. a 50-70% de 1RM 6x de 8 a 10 rep. No leg + 8x8 a 10 na extensora de joelho sentada	↑miR-133a, -146a, -206, e 486; c-miR-133a e -149 ↓ miR- -378b e -23.	↓sinalização de TGF-β ↓via MuRF1 e Atrogina1
Jessica F. Boehler, <i>et al.</i> , 2017.	Aeróbico, moderado, 60min 3 vezes por semana, 12 semanas	↑ hsa-mir-3689d-2; -182, -630, -30c-2, -4640, -2467-5p, -2278, -196b, -3191; -3654, -3166, -609, 4295; ↓ hsa-miR-376a-star; -744, -2114, -3713, -548am, -582-5p, -133b, -548d-5p.	↓regulador de NF-κB <i>IKBKB</i> ↑proteínas mitocondriais (AK3, HIBADH)

Siglas: região promotora do fator receptor nuclear (NRF1); Serina / treonina-proteína-quinase SIK1 (SNF1LK), fator de transcrição dependente de AMP cíclico ATF-3 (ATF3) proteína de resposta ao crescimento inicial (EGR1); Proteína quinase ativada por AMP (AMPK); alvo mecanicista da rapamicina (mTORC); alvo mecanicista do complexo de rapamicina 1 (mTORC1); proteína ribossômica 6 (rps6); Proteína ribossômica S6 quinase beta-1 (p70S6K); fator nuclear kappa B (NF-κB); Inibidor da Subunidade Beta da quinase do Fator Nuclear Kappa B (*IKBKB*); adenilato quinase 3 (AK3); 3- hidroxibutirato desidrogenase (HIBADH).

Fonte: MACIEL, E. de P., 2019.

Quadro 2 - Lista de artigos selecionados com alterações dos microRNAs no plasma.

Autor	Modelo de atividade física	MicroRNA	Resultados
Chilton <i>et al.</i> , 2014	Aeróbico, agudo, durante 30 minutos de intensidade alta	↑miR-181, -15a -186 e miR-96	↑linfócitos TC4 e TCD 8 ↑SIRT6 ↑TERT

Da Silva N.D. Jr. <i>et al.</i> , 2015	Aeróbico graduado, elevando angulação em 2% a cada 2 minutos, Agudo.	↑microRNA-126	↑Medicamento N-acetilcisteína pode inibir a expressão do: <ul style="list-style-type: none"> ▪ microRNA ▪ expressão de VEGF, ▪ óxido nítrico sintase endotelial fosfatidilinositol 3-quinase R2
Van Craenenbroeck A.H. <i>et al.</i> , 2015	Aeróbico, agudo e crônico, entre 8 e 10 minutos, alta intensidade. Estudo 2 teste agudo após treinamento crônico (10min) diário	.↑ miR-150 ↓miR-146a ; (miR-210)	↑receptores inflamatórios (IL-1 β , TNF- α e Toll-like) ↑células endoteliais microvasculares dérmicas humanas ↑ fator 1a induzida por hipóxia
Hecksteden A. <i>et al.</i> , 2016	Aeróbico e treino de força, intensidade alta, durante 6 dias, duas sessões por dia	↑miR-140-3p; miR-140-5p e miR-650	↑marcadores de doença circulante podem ser indicativos de fadiga ↓ VEGFA ↑células do sistema imunológico (CD3;14;15;19;56) mais expressas em modelo aeróbico
Nunez Lopez Y.O. <i>et al.</i> 2017	Aeróbico moderado, 120 minutos por semana	↑ miR-15a, -149, -106, ↓ miR-34a, -122, -135b, -144, -206, -221, -7	↑ função das células β , ↑sensibilidade periférica a insulina ↑eficácia da glicose ↑função hepática regulação da FOXO1 ↓fatores de risco cardiovascular (LDL, IMC, circunferência de cintura e massa gorda)
Denham J. <i>et al.</i> , 2018	Aeróbico intervalado de	211 microRNAs alterados.	↑ciclo celular ↑hormônio tireoidiano ↑sinalização p53

	alta intensidade , 4 a 6 series Agudo e crônico, 6 semanas	↑Hsa-miR- 769-5p ↓Hsa-mir-; 185-5p; 423-5p; 320a; 1301-3p; 320b; 486- 3p; 320d; 320c; 4435; 766-5p; hsa-let-7b- 5p; 7d-5p;	↑câncer
--	--	--	---------

Siglas: sirtuina 6 (SIRT6); Transcriptase reversa da telomerase (TERT); fator de necrose tumoral (TNF- α); receptores tipo toll (Toll-like); fator de crescimento endotelial vascular (VEGFA); lipoproteína de baixa densidade (LDL); índice de massa corporal (IMC); proteína de tumor (p53).

Fonte: MACIEL, E. de P., 2019.

Em nosso estudo foram vistos modelos de atividade física sinalizando a síntese de proteínas musculares, desde a fase inicial até a fase de regeneração do músculo esquelético. D'Souza *et al.* (2017) identificaram que com apenas uma única sessão de atividade física resistida com pesos, em intensidade alta é possível aumentar o número de micrRNAs específicos do músculo esquelético e no plasma, ocorre uma expressão de genes que tem potencial de aumentar a atuação na síntese proteica muscular na fase inicial, através da inibição da sinalização catabólica da Murf1 e Artrogina1, as espécies de microRNAs com diferentemente expressas após a atividade foram (miR-133a, -206, -486, -146a-149, -378, -23), apenas o miR-133a tinha abundância aumentada tanto no músculo como na circulação, esses microRNAs foram previamente analisadas no músculo esquelético (MCCARTHY *et al.*, 1985; DRUMMOND *et al.*, 2008; SMALL *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2013) e no plasma (SAWADA *et al.*, 20013).

Margolis *et al.*, (2017) não identificaram diferenças no miR-133a em modelo aeróbico moderado, também verificou que a inibição da expressão do miR-206 e -499, o miR-206 foi associado com a sinalização anabólica da mTORC durante o exercício. Camera *et al.*, (2016) verificaram que os miR-486 e -133a não foram alterados quando realizado uma sessão de atividade resistida com peso combinado com uma atividade aeróbica. Fyfe *et al.*, (2016) em contraste com este encontraram reduções 1 hora após as atividades nos microRNAs- 486, 133a, mas após 3 horas os

miR -486,-378,-133^a não tiveram alterações significativas, em seu modelo combinado de atividade resistida com pesos e aeróbico intervalado de alta intensidade, também não encontrou diferenças significativas na expressão da via da artrogina1, enquanto a via da Murf1 teve pequena redução na sua atividade, foi visto que se mostrou mais eficiente na implicação da adaptabilidade do musculo esquelético e não influenciou da sinalização da mTORC, podendo ser uma maneira interessante de induzir respostas anabólicas na síntese proteica muscular, essas diferenças encontradas entre os autores podem ter sido influenciadas pelo adição de suplementação de proteínas do soro no estudo de Camera *et al.*, (2016).

Alguns estudos viram influências na expressão dos microRNAs circulantes no plasma como possíveis marcadores relacionados a patologias e no tratamento das mesmas sob estímulo da atividade física. Denham *et al.*, (2018) em modelo de treinamento aeróbico intervalado de alta intensidade identificou uma série de alterações de microRNAs circulantes no plasma (Hsa-miR-769-5p; 185-5p; 423-5p; 320a; 1301-3p; 320b; 486-3p; 320d; 320c; 4435; 766-5p; hsa-let-7b-5p; 7d-5p) que estão envolvidos na sinalização do ciclo celular, hormônio tireoidiano, sinalização p53, e miRNAs no câncer. NIELSEN *et al.* (2014) reconheceram que o microrna let-7 são modulados no plasma em treinamento crônico e modelo aeróbico com intensidade moderado a alta. A repressão de let-7 em vários tipos de tumores tem provado retardar o crescimento do câncer (BOYERINAS *et al.*, 2010) superexpressão de miR - 320 inibe a proliferação, migração e invasão celular em células de câncer de mama (LUO *et al.*, 2018).

Van Craenenbroeck *et al.* (2015) investigaram o efeito da atividade física em pacientes com doença renal crônica em comparação com indivíduos saudáveis de maneira aguda, e apenas pacientes de maneira crônica, relatando que através de uma sessão em cicloergômetro a 90% do limiar anaeróbico gerou um aumento do miR-150 em ambos os grupos, e uma diminuição do miR-146^a apenas nos pacientes, em modelo crônico não identificou alteração em nenhum dos microRNAs envolvidos, logo após realizando um novo teste após o programa de treinamento no segundo grupo verificou uma diminuição do miR-210 que foi associado a melhora da capacidade aeróbica. BYE *et al.* (2013) identificaram em sua amostra que indivíduos com baixo VO²max tem principalmente o miR-210 mais elevados, sugerindo uma correlação do

nível baixo de $VO_2\text{max}$ com a expressão diferenciada do miR-210 e com risco de doenças cardiovasculares.

Nunez Lopez *et al.* (2017) em modelo de atividade física aeróbica moderada, viu que em indivíduos após uma cirurgia bariátrica com a inclusão da atividade física ocorre uma alteração na expressão dos microRNAs (miR-15a, miR-34a, miR-122, miR-135b, miR-144, miR-149 e miR-206), que estão associados com melhorias na resposta aguda à insulina e melhorias na função cardiometabólica. Bao *et al.*, (2018) mostraram que após uma sessão de treino aeróbico de intensidade moderada a alta resultou em uma alteração na expressão dos microRNAs ci-miR: miR-21, miR-126, miR-130b, miR-221 e miR-222, aumentadas em obesos quando comparado a indivíduos com peso normal. Zhao *et al.*, (2017) identificaram uma série de microRNAs (miR-142, miR-122, miR-125b, miR-15b, miR-130b, miR-222, miR-519d e miR-31) que tem papel importante no ganho de peso e associação a obesidade em mulheres. Já em crianças obesas se nota uma diferença na expressão dos microRNAs (miR-206, 2355-5p, -31-5p) quando comparadas as crianças de peso normal (IACOMINO *et al.*, 2016).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos modelos de atividade física estão sendo estudados e relacionados aos microRNAs específicos do músculo esquelético e no plasma. O modelo mais comumente estudado é o aeróbico, assim como sua junção com o resistido com pesos, mostrando que pode ser um potente estimulador e acarretar uma série de adaptações nos padrões de expressão microRNAs no músculo esquelético e/ou no plasma. A variabilidade dos protocolos utilizados nos trazem diferentes perspectivas e possíveis alvos de ação, no qual podem ter uma resposta diferenciada a depender dos indivíduos estudados e suas especificidades. A inclusão da atividade física aeróbica, resistida com pesos e a união entre as duas, mostraram que podem induzir a sinalização de proteínas e genes em humanos, sendo realizada em modelo agudo ou crônico, é capaz de induzir respostas e adaptações no metabolismo do músculo esquelético e no plasma. Mais pesquisas serão necessárias para melhor entender o papel da atividade física em diversos processos de adaptação na expressão dos microRNAs musculares e plasmáticos.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Phablo; LEAL-CARDOSO, José Henrique; CECCATTO, Vânia Marilande. Adaptação do músculo esquelético ao exercício físico: considerações moleculares e energéticas. **Rev Bras Med Esporte**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 60-65, fev. 2017.
- AGARWAL, P. *et al* . MiR-135a targets IRS2 and regulates insulin signaling and glucose uptake in the diabetic gastrocnemius skeletal muscle. **Biochim. Biophys. Acta**, Shimla, v.8, p. 1294-1303, ago. 2013.
- BAGGISH, A. L. *et al* ., Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. **J Physiol**, Boston, v. 589, n. 16, p. 3983-3994, jun. 2011.
- BAO, F. *et al* . Circulating microRNAs are upregulated following acute aerobic exercise in obese individuals. **Physiol. Behav.**, Boca Raton, v. 197, p. 15-21, 2018.
- BEAUDART, C. *et al* . Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. **Osteoporos Int.**, Londres, v. 28, p. 1817-1833, fev. 2017.
- BOEHLER, J.F. *et al* . Effect of endurance exercise on microRNAs in myositis skeletal muscle-A randomized controlled study. **PLOS One**, San Francisco, v. 12, n. 8, ago. 2017.
- BOHNERT, K. R.; MCMILLAN, J. D.; KUMAR, A. Emerging roles of ER stress and unfolded protein response pathways in skeletal muscle health and disease. **J Cell Physiol.**, Nova York, v. 233, n. 01, p. 67-78, 2018.
- BOYERINAS, B. *et al* . The role of let-7 in cell differentiation and cancer. **Endocr Relat Cancer**, Woodlands, v. 17, n. 01, p. 19-36, 2010.
- BYE, A. *et al* . Circulating microRNAs and aerobic fitness--the HUNT-Study. **PLoS One**, San Francisco, v. 08, n. 02, 2013.
- CAMERA, D. M. *et al* . Selective modulation of microRNA expression with protein ingestion following concurrent resistance and endurance exercise in human skeletal muscle. **Frontiers in physiology**, Lausanne, v. 7, 2016.
- CASPERSEN, C. J. *et al* . Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports**, Washington, v. 100, p.126-31, nov. 1985.
- CATALANOTTO, C.; COGONI, C.; ZARDO, G. MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions. **Int. J. Mol. Sci.**, Basileia, v. 17, out. 2016.

CECCARELLI, G. *et al.* Muscle stem cell and physical activity: what point is the debate at?. **Open Med (Wars)**, Varsóvia, v. 12, p. 144-156, jul. 2017.

CECCARELLI, G. *et al.* A pilot study on the effects of probiotic supplementation on neuropsychological performance and microRNA-29a-c levels in antiretroviral-treated HIV-1-infected patients. **Brain Behav.**, Hoboken, v. 7, n.8, jul. 2017.

CHILTON, W. L. *et al.* Acute exercise leads to regulation of telomere-associated genes and microRNA expression in immune cells. **PLoS One**, San Francisco, v. 09, n. 04, 2014.

CONDELLO, G. *et al.* Physical activity and health perception in aging: do body mass and satisfaction matter?. **PLoS One**, San Francisco, v.7, n. 3, jul. 2016.

DANESE E. *et al.* Influence of middle-distance running on muscular micro RNAs. **Scand J Clin Lab Invest.**, Oslo, v. 78, n. 03, p. 165-170, 2018.

DENHAM, J. *et al.* Small non-coding RNAs are altered by short-term sprint interval training in men. **Physiol Rep**, Malden, v. 06, n. 07, 2018.

DEIULIIS, J. A. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. **Int. J. Obes.**, London, v.40, n.1, ago. 2016.

DRUMMOND, M. J. *et al.* Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, Bethesda, v. 295, n. 6, p. 1333-1340, dez. 2008.

SILVA JÚNIOR, N. D. *et al.* Effects of oral N-acetylcysteine on walking capacity, leg reactive hyperemia, and inflammatory and angiogenic mediators in patients with intermittent claudication. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, Pavia, v. 04, n. 01, 2015.

DRUMMOND, M. J. *et al.* Aging and microRNA expression in human skeletal muscle: a microarray and bioinformatics analysis. **Physiol Genomics**, Bethesda, v. 43, n.10, p. 595-603, maio 2011.

DRUMMOND, M. J. *et al.* Aerobic and resistance exercise sequence affects excess postexercise oxygen consumption. **J. Strength Cond. Res.**, Champaign, v. 19, n. 2 p. 332-337, maio, 2005.

D'SOUZA R.F. *et al.* Acute resistance exercise modulates microRNA expression profiles: combined tissue and circulatory targeted analyses. **PLoS One**, San Francisco, v. 12, jul. 2017.

FYFE, J.J. *et al.* Concurrent exercise incorporating high-intensity interval or continuous training modulates mTORC1 signaling and microRNA expression in human skeletal muscle. **American journal of physiology**, Bethesda, v. 310, n. 11, p. 1297-1311, abr. 2016.

GARZON, R. *et al.* MicroRNA expression and function in cancer. **Trends Mol Med.**, Oxford, v. 12, n. 12, p. 580-587, 2006.

GÜLLER, I.; RUSSELL, A.P. MicroRNAs in skeletal muscle: their role and regulation in development, disease and function. **J Physiol.**, Londres, v. 588, n.21, p. 4075-4087, nov. 2010.

HECKSTEDEN, A. *et al.* miRNAs and sports: tracking training status and potentially confounding diagnoses. **J. Transl. Med.**, Londres, v. 14, n. 01, 2016.

IACOMINO, G. *et al.* Circulating microRNAs are deregulated in overweight/obese children: preliminary results of the I.Family study. **Genes Nutr.**, Nova Orleans, v. 11, n. 07, 2016.

MORIGGI JUNIOR, R. *et al.* Effect of the flexibility training performed immediately before resistance training on muscle hypertrophy, maximum strength and flexibility. **Eur J Appl Physiol.**, Berlim, v. 117, n. 04, p. 764-774, 2017.

KAROLINA, D. S. *et al.* MicroRNA 144 impairs insulin signaling by inhibiting the expression of insulin receptor substrate 1 in type 2 diabetes mellitus. **PLoS One**, San Francisco, v. 6, n. 8, set. 2011.

KELLY, S. A.; VILLENA, F. P.; POMP, D. The 'omics' of voluntary exercise: systems approaches to a complex phenotype. **Trends Endocrinol. Metab.**, Nova Iorque, v. 26, n. 12, p. 673-675, 2015.

LAGOS-QUINTANA, M.; RAUHUT, R.; YALCIN, A. *et al.* Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. **Curr Biol.**, Londres, v. 12, p. 735-739, abr. 2002.

LUEDDE, T.; SCHWABE, R.F. NF- κ B no fígado ligando lesão, fibrose e carcinoma hepatocelular. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, Londres, v. 08, n. 02, p. 108-118, 2011.

MARGOLIS, L. M. *et al.* Skeletal muscle myomiR are differentially expressed by endurance exercise mode and combined essential amino acid and carbohydrate supplementation. **Physiological genomics.**, Lausanne, v. 08, 2017.

MCLEAN, C. S. *et al.* Gene and microRNA expression responses to exercise: relationship with insulin sensitivity. **PLoS One**, San Francisco, v. 10, n. 05, 2015.

McCARTHY, J. J.; ESSER, K. A. MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. **J Appl Physiol (1985)**, Bethesda, v. 102, n. 01, p. 306-313, 2007.

McCARTHY, J. J. *et al.* Evidence of myomiR network regulation of beta-myosin heavy chain gene expression during skeletal muscle atrophy. **Physiol Genomics**, Bethesda, v. 39, n. 03, p. 219-226, 2009.

McCARTHY, M.I. *et al.* Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. **Nat Rev Genet**, Londres, v. 09, n. 05, p. 356-369, 2008.

McGEE, S.L. ; FAIRLIE, E. ; GARNHAM, A.P. ; HARGREAVES, M. Histona induzida pelo exercício modificações no músculo esquelético humano. **J Physiol**. Londres, v. 587, n. 24, p. 5951-5958, 2009.

MULLER, Henrique Reichmann; PRADO, Karin Braun. Epigenética: um novo campo da genética. **RUBS**, cidade, v. 1, n. 3, p. 61-69, 2008.

MUNTERS L.A. *et al.* Endurance Exercise Improves Molecular Pathways of Aerobic Metabolism in Patients with Myositis. **Arthritis Rheumatol**. Malden, v. 67, n. 07, p. 1738-1750, 2016.

NIELSEN, S. *et al.* Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. **J Physiol**. Londres, v. 588, n. 20, p. 4029-4037, 2010.

NIELSEN S. *et al.* , The miRNA plasma signature in response to acute aerobic exercise and endurance training. **PLoS One**. , San Francisco, v. 09, n. 02, 2014

NUNEZ L.Y.O. *et al.* Gastric bypass surgery with exercise alters plasma microRNAs that predict improvements in cardiometabolic risk. **Int J Obes**, Londres, v. 41, n. 07, p. 1121-1130, 2017.

PSILANDER, N. ; DAMSGAARD, R. ; PILEGAARD, H. Resistance exercise alters MRF and IGF-I mRNA content in human skeletal muscle. **J Appl Physiol (1985)**., Bethesda, v. 95, n. 03, p. 1038-1044, 2003.

ROWLANDS, D.S. *et al.* Multi-omic integrated networks connect DNA methylation and miRNA with skeletal muscle plasticity to chronic exercise in Type 2 diabetic obesity. **Physiological genomics**., Bethesda, v. 46, n. 20, p. 747-765, 2014.

RUSSELL, A.P. ; LAMON, S. ; BOON, H. *et al.* Regulation of miRNAs in human skeletal muscle following acute endurance exercise and short-term endurance training. **J Physiol**. 2013.

SALTIN, B.; GOLLNICK, P. D. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. **IHandbook of Physiology –Skeletal Muscle**, [s.l.], v. 10, n. xx, p. 555-631, 1983.

SAWADA S. *et al.* Profiling of circulating microRNAs after a bout of acute resistance exercise in humans. **PLoS One**, San Francisco, v. 08, n. 07, 2013.

SHAH, R. *et al.* Small RNA-seq during acutemaximal exercise reveal RNAs involved in vascular inflammation and cardiometabolic health: brief report. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, Bethesda, v. 313, n. 06, p. 1162-1167, 2017.

SEMPERE, L.F. *et al.* Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation. **Genome Biol.**, Londres, v. 05, n. 03, 2004.

SILVA, G.J.J. *et al.* MicroRNAs as Important Regulators of Exercise Adaptation. **Prog Cardiovasc Dis.**, Filadélfia, v. 60, n. 01, p. 130-151, 2017.

SMALL, E.M. *et al.* Regulation of PI3-kinase/Akt signaling by muscle-enriched microRNA-486. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, Washington, v. 107, n. 09, p. 4218-4223, 2010.

SYLVIUS, N. *et al.* MicroRNA expression profiling in patients with lamin A/C-associated muscular dystrophy. **FASEB J.**, Bethesda, v. 25, n. 11, p. 3966-3978, 2011.

TAKEMOTO, Y.; FUKADA S.I. Molecular mechanism maintaining muscle satellite cells and the roles in sarcopenia. **Clin Calcium.**, Osaka, v.27 , n. 03, p. 339-344, 2017.

TERRAZAS, C.A. *et al.* Helminth-excreted/secreted products are recognized by multiple receptors on DCs to block the TLR response and bias Th2 polarization in a cRAF dependent pathway. **FASEB J**, Bethesda, v. 27, n. 11, p. 4547-4560, nov. 2013.

ULTIMO, S. *et al.* Influence of physical exercise on microRNAs in skeletal muscle regeneration, aging and diseases. **Oncotarget.**, Albany, v. 09, n. 24, p. 17220-17237, 2018.

VAN CRAENENBROECK, A. H. *et al.* Plasma levels of microRNA in chronic kidney disease: patterns in acute and chronic exercise. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, Bethesda, v. 309, n. 12, p. 2008-2016, 2015.

VAN ROOIJ, E. *et al.* A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance. **Dev Cell.**, Cambridge, v. 17, n. 05, p. 662-673, 2009.

VAN ROOIJ, E. *et al.* Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. **Science**, London, v. 316, n. 5824, p. 575-579, 2007.

WALDEN, T. B. *et al.* Expressão distinta de microRNAs específicos do músculo (myomirs) em adipócitos marrons. **J Cell Physiol**, [s.l.], v. 588, n. 20, p. 4029-4037, 2009.

WRIGHT, D. C. *et al.* Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1 alpha expression. **J Biol Chem**, Baltimore, v. 281, n. 01, p.194 -199, 2007.

YU, W. *et al.* MEF2 transcription factors promotes EMT and invasiveness of hepatocellular carcinoma through TGF- β 1 autoregulation circuitry. **Tumour Biol.**, Tóquio, v. 35, n. 11, p. 10943-10951, 2014.

ZHANG, T. *et al.* Improved knee extensor strength with resistance training associates with muscle specific miRNAs in older adults. **Experimental gerontology**, Tarrytown, v. 62, p. 7-13, 2015.

ZHAO H. *et al.* Plasma MicroRNA signature predicting weight gain among Mexican-American women. **Obesity (Silver Spring)**, Silver Spring, v. 25, n. 05, p. 958-964, 2017.

ZHU, Y. *et al.* Connexin26 gap junction mediates miRNA intercellular genetic communication in the cochlea and is required for inner ear development. **Sci Rep.**, Londres, v. 05, 2015.