

El complejo escenario molecular gatillado por el ejercicio físico agudo

The complex molecular scenario triggered by acute physical exercise

Señor Editor,

Si bien existe una gran cantidad de evidencia que respalda los beneficios de la práctica regular de actividad física en la prevención del desarrollo de enfermedades crónicas como diabetes, obesidad, hipertensión y cáncer¹, aun no existe claridad en los cambios moleculares inducidos por el ejercicio físico, especialmente en base a intensidad, duración y características de las personas que lo realizan^{2,3}.

Un reciente estudio multiómico analizó, por primera vez, el complejo escenario molecular que es inducido por el ejercicio físico⁴. Este estudio, realizado por Contrepois y col., fue publicado en *Cell* en 2020 y reportó los efectos tempranos del ejercicio físico a nivel proteómico, y metabolómico en plasma, y transcriptómico, en leucocitos mononucleares de sangre periférica. Se reclutaron 50 adultos de 59 ± 8 años con un IMC de 28,4 ± 5,1 kg/m² con niveles de insulina entre 96 y 220 mg/dL (14 controles y 58% de hombres). Los participantes realizaron una prueba de capacidad máxima de consumo de oxígeno en una cita rodante con una duración de 8 a 12 minutos, obteniendo muestras de sangre antes de comenzar la prueba y luego de 2, 15, 30 y 60 minutos.

El estudio de Contrepois y col. relevó que el ejercicio físico induce cambios en un total de 2.179 biomarcadores, los cuales se agruparon en 4 patrones, destacando alteraciones en el metabolismo energético, el estrés oxidativo y la respuesta inmune (Tabla 1). Los cambios en los lípidos constituyeron 62% de los metabolitos alterados. Específicamente, los cambios en los niveles de acil-carnitinas y ácidos grasos libres (AG) dan cuenta de la oxidación total de AG en cadena larga y de la oxidación parcial de AG de cadena media, mientras que la disminución de triacilglicéridos (TAG) se asocia con la producción temprana de AG con acción pro-inflamatorias, como el ácido araquidónico y el ácido eicosapenatenico, y con el consumo tardío de AG cortos y saturados⁴. El comportamiento de los aminoácidos revela que estos se metabolizaron en forma más tardía, asociándose a la detoxificación del amonio muscular⁴. Interesantemente, los niveles de algunos marcadores pro-inflamatorios se pudieron correlacionar con los patrones proteómicos y metabolómicos observados a los 15 minutos post-ejercicio, destacando la mieloperoxidasa, las interleuquinas 5 y 1β, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), constituyendo, lo que los autores denominaron “firma inflamatoria del ejercicio”⁴. Por otro lado, a nivel transcriptómico, 57% de los 15.885 ARNm alterados por actividad física se ajustó a otros 4 patrones (Tabla 1), destacando la transcripción de genes relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo, como las interleuquinas 1β, 7, 8 y la óxido nítrico sintasa inducible. Además, los autores observaron que se presentó una correlación positiva entre el VO₂max y los niveles plasmático de lípidos con AG 20:0, con el

Tabla 1. Principales cambios asociados a ejercicio físico agudo (EFA)

| Patrón | | Tiempo post-EFA (min) | | | | n | Principales procesos asociados |
|-------------|---|-----------------------|----|----|----|-------|--|
| | | 2 | 15 | 30 | 60 | | |
| Metabolitos | 1 | ↑ | ↑ | ↑ | N | 196 | Oxidación de AG y acil-carnitinas, metabolismo anaeróbico, respuesta inmune y estrés oxidativo |
| | 2 | ↑ | N | N | N | 148 | Oxidación de AG y acil-carnitinas, metabolismo de carbohidratos, proteínas y nucleótidos, coagulación y hemostasia |
| | 3 | ↓ | ↓ | ↓ | N | 168 | Oxidación de AG y carnitinas, metabolismo de proteínas y regulación metabólica |
| | 4 | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | 171 | Metabolismo proteico y de la microbiota |
| ARNm | 1 | ↑ | ↑ | N | N | 1.593 | Señales asociadas a interferones, metabolismo del hierro y biosíntesis del grupo hem |
| | 2 | ↑ | ↑ | N | N | 2.795 | Señales asociadas a eIF2 y mTOR |
| | 3 | ↓ | ↓ | N | ↑ | 1.837 | Señales asociadas a hipoxia e iNOS |
| | 4 | ↓ | ↓ | N | N | 2.907 | Señales asociadas a NFκB y HGF |

Abreviaciones: EFA: ejercicio físico agudo, AG: ácidos grasos, eIF2: factor de iniciación eucariote 2, mTOR: blanco mamífero de rapamicina, iNOS: óxido sintasa inducible, NFκB: factor nuclear kappa B y HGF: factor de crecimiento hepático.

2-hidroxi AG y con el calcitrol. También se observó una correlación positiva entre el $VO_{2\max}$ y los niveles plasmático de ácido hipúrico, metabolito de la microbiota rica en los géneros *Clostridiales*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Facecalibacterium* y *Ruminococaceae*^{4,5}. Por otro lado, los autores presentaron una correlación negativa entre $VO_{2\max}$, la edad y los niveles de leptina y diacilgliceroles con AG 18:2 y 20:3⁴.

Este estudio también encontró una asociación de los patrones multiómicos observados con los niveles de glucosa basal de los participantes. En general, observaron que la insulina-resistencia redujo la eficiencia de la oxidación de los AG, la producción de energía, la restauración de la homeostasis y la respuesta cardiovascular a glutamato, así como la producción de moléculas vasoactivas, como la endotelina-1 y los beta-adrenérgicos⁴, revelando una posible alteración del sistema nervioso autónomo en pacientes insulino-resistentes⁶.

En resumen, el estudio de Contrepois y col. reveló que existe un patrón multiómico complejo posterior al ejercicio físico agudo, con una participación clave de moléculas que permiten la interacción entre distintos procesos metabólicos, inflamatorios y de reparación, y una respuesta diferencial según el $VO_{2\max}$ alcanzado y la presentación de insulina-resistencia. El análisis proteómico/metabolómico asociado a *fitness* cardio-respiratorio puede usarse para la predicción de riesgo cardiovascular y para el seguimiento de personas con enfermedades metabólicas, sustituyendo a las actuales pruebas de alto costo y con un elevado requerimiento técnico. El trabajo presentado abre nuevas líneas de estudio multiómicos asociados a ejercicio físico, como por ejemplo, monitoreando los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos y metabolitos neuroactivos o analizando biopsias de tejido muscular y adiposo.

Lorena Mardones^{1,a}, Carlos Celis-Morales^{2,3,4,b}

¹Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción. Chile.

²BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow. Glasgow, UK

³Laboratorio de Rendimiento Humano, Grupo de Estudio en Educación, Actividad Física y Salud

(GEEAFyS). Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

⁴Centre of Exercise Physiology Research (CIFE), Universidad Mayor. Santiago, Chile.

^aBioquímico, Doctor en Ciencias Biológicas.

^bProfesor de Educación Física, Doctor en Ciencias Cardiovasculares y Biomédicas.

Referencias

1. Celis-Morales, Salas C, Álvarez C, Aguilar Farias N, Ramírez-Campillos R et al. Un mayor nivel de actividad física se asocia a una menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en Chile: resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. *Rev Med Chile* 2012;143:1435-43. DOI: 10.4067/S0034-98872015001100009.
2. Overmyer K, Charles R. Evans C, Qi NR, Minogue CE, Carson JJ et al. Maximal Oxidative Capacity during exercise is associated with skeletal muscle fuel selection and dynamic changes in mitochondrial protein acetylation. *Cell Metabolism* 2015; 21: 468-78. DOI: 10.1016/j.met.2015.02.007.
3. Williams CJ, Williams MG, Eynon N, Ashton KJ, Little JP, Wisloff U and Coombes J. Genes to predict $VO_{2\max}$ trainability: a systematic review. *BMC Genomics* 2017; 18 (Suppl 8): 831. DOI: 10.1186/s12864-017-4192-6.
4. Contrepois K, Wu S, Moneghetti KJ, Hornburg D, Ahadi S, Tsai M et al. Molecular choreography of acute exercise. *Cell* 2020; 181: 1112-30. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.043.
5. Pallister T, Jackson MA, Martin TC, Zierer J, Jennings A, Mohny RP et al. Hippurate as a metabolomic marker of gut microbiome diversity: Modulation by diet and relationship to metabolic syndrome. *Scientific Reports* 2017;7:13670. DOI: 10.1038/s41598-017-13722-4.
6. Lympelopoulou A, Rengo G and Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2013; 13: 739-53. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.300308.

Correspondencia a:

Lorena Mardones. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción.

Alonso de Rivera 2850. Concepción, Chile.

lmardones@ucsc.cl