

Manipulação gênica: a possibilidade de inibição da miostatina para hipertrofia muscular

Gene manipulation: the possibility of inhibiting myostatin for muscle hypertrophy

Manipulación genética: la posibilidad de inhibición de la miostatina para hipertrofia muscular

Rayssa Almeida Nogueira^{1*}, Rafaela Sechim Moreira¹, Ludmilla Carvalho Rangel Resgala¹.

RESUMO

Objetivo: Reconhecer a possibilidade de inibição da miostatina por meio da edição genética e os possíveis benefícios causados por essa alteração, na criação de humanos biofisicamente modificados. **Revisão bibliográfica:** A engenharia genética vem desenvolvendo técnicas que buscam o melhoramento de características genômicas, como resistência muscular e força física. Esses caracteres sofrem condicionamento da miostatina, proteína ligada ao processo de atrofia da musculatura esquelética, e a diversas doenças, como a AIDS e a insuficiência cardíaca. Diante disso, foram analisados estudos em que ocorreram inibições na expressão da miostatina, em bovinos e ratos, trazendo significativos ganhos musculares. Após a análise, fez-se a decodificação dos genes que transcrevem a proteína em ratos e na espécie humana, levando à percepção de intensas semelhanças genéticas entre os grupos, sugerindo a possibilidade de aumentos musculares e resistência física em altos níveis, mediante a edição genética em seres humanos, assim como presenciado nas espécies animais. **Considerações finais:** Apesar de ser um estudo em desenvolvimento, torna-se necessário compreender os benefícios e malefícios relacionados à terapia gênica, ponderando as possibilidades de sua aplicabilidade no ganho de resistência e massa muscular em humanos, o que representará um inegável avanço para o cenário científico-tecnológico vigente.

Palavras-chave: Edição genética, Biofísica, Atrofia, Músculo.

ABSTRACT

Objective: Recognize the possibility of inhibiting myostatin through genetic editing and the possible benefits caused by this alteration, in the creation of biophysically modified human beings. **Literature review:** Genetic engineering is developing techniques that seek to improve genomic characteristics, such as muscular endurance and physical strength. These characteristics are highly conditioned by myostatin, a protein linked to the process of skeletal muscle atrophy, and to various diseases, such as AIDS and heart failure. Therefore, studies were analyzed in which there were inhibitions in the expression of myostatin, in bovines and mice, leading to significant muscle gain. After analysis, the genes transcribing the protein were decoded in mice and in the human species, leading to the perception of strong genetic similarities between the groups, suggesting the possibility of muscle and endurance gains at high levels through gene editing in humans, as well as attested in animal species. **Final considerations:** Despite being a study in development, it is necessary to understand the benefits and harms related to gene therapy, considering the possibilities of its applicability in the gain of resistance and muscle mass in humans, which will represent an undeniable advance for the current scientific-technological scenario.

Key words: Genetic editing, Biophysic, Atrophy, Muscle.

¹ Centro Universitário Redentor (UniRedentor), Itaperuna – RJ. *E-mail: almeidarayssa008@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Reconocer la posibilidad de inhibición de la miostatina a través de la edición genética y los beneficios provocados por esta alteración en la creación de seres humanos modificados biofísicamente. **Revisión bibliográfica:** La ingeniería genética está desarrollando técnicas que buscan mejorar las características genómicas, como la resistencia muscular y la fuerza física. Estas características están altamente condicionadas por la miostatina, una proteína ligada al proceso de atrofia de la musculatura esquelética, e a diversas enfermedades, como el SIDA y la insuficiencia cardíaca. Por tanto, se analizaron estudios en los que existían inhibiciones en la expresión de miostatina, en bovinos y ratones, trayendo consigo importantes ganos musculares. Tras el análisis, los genes que transcriben la proteína fueron decodificados en ratones y en la especie humana, llevando a la percepción de intensas similitudes genéticas entre los grupos, sugiriendo la posibilidad de aumentos musculares y de resistencia física en niveles elevados, a través de la edición genética en humanos, así como atestiguado en especies animales. **Consideraciones finales:** Apesar de ser un estudio en desarrollo, es necesario comprender los beneficios y daños relacionados con la terapia génica, considerando las posibilidades de su aplicabilidad en el gano de resistencia y masa muscular en humanos, lo que representará un avance innegable para el ensenario científico-tecnológico actual.

Palabras clave: Edición genética, Biofísica, Atrofia, Músculo.

INTRODUÇÃO

A Engenharia Genética, uma das principais ramificações científicas estudadas hodiernamente, começou a se desenvolver no século XX, a partir de procedimentos de clonagem molecular de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) e posterior inserção do fragmento clonado em células hospedeiras (MAYR E, 2005). A realização de procedimentos envolvendo a injeção de genes interespecie, culminou na ampliação da visão biotecnológica para a possibilidade de desenvolvimento de técnicas terapêuticas capazes de intervir, positivamente, na manipulação de caracteres genômicos (GONÇALVES GAR e PAIVA RMA, 2017).

Diante disso, os avanços científico-tecnológicos vêm possibilitando a utilização da terapia gênica como fonte de potencial tratamento para mitigar desordens de origem genética recessiva, como hemofilia e distrofia muscular, por exemplo. Ademais, mediante o desenvolvimento de processos de recombinação gênica, cuja finalidade reside na manipulação do genoma de microrganismos pré-existentes, a bioengenharia genética tem desenvolvido a capacidade de alterar, presentemente, a expressão fenotípica em diversas espécies (FURTADO RN, 2019).

A técnica eugenista, no ramo genético, pode ser analisada sob dois vieses: o negativo e o positivo. A percepção negativa vê, na eugenia, a possibilidade de junção da biologia molecular e a engenharia genética para o desenvolvimento de técnicas que busquem a prevenção e o tratamento de patologias pré-existentes de ordem genômica. Já a percepção positiva, por sua vez, vê-se voltada para métodos de melhoramento de características, não necessariamente de origem genética, como a ampliação da inteligência humana, aumento de capacidades artísticas ou aprimoramento da resistência física, por exemplo (SCHRAMM FR, 2009).

Sabe-se que a eugenia, a partir da biotecnologia, vem desenvolvendo técnicas que visam minimizar a expressão de caracteres genéticos negativos ao indivíduo, e, hodiernamente, há discussões embasadas na tentativa de inibição da expressão da miostatina sob a perspectiva de edição genômica, gerando a possibilidade de obtenção de melhorias estéticas e, sobretudo, na qualidade de vida humana (SCHRAMM FR, 2009).

Em virtude disso, chega-se à pergunta norteadora do estudo: É possível pensar na capacidade de aumento da hipertrofia muscular a partir da inibição da expressão do gene da miostatina, mediante a manipulação do genoma humano? Apesar da enorme divergência de opiniões existentes acerca do cenário biotecnológico, compreender, minuciosamente, as mudanças genéticas, fisiológicas e as possíveis consequências, para todo o mundo, em um futuro próximo, da criação de indivíduos geneticamente

modificados e biofisicamente aprimorados, é de completa relevância, não só para a ciência, como, também, para toda a humanidade, que será a principal beneficiária com tais avanços. Desse modo, o presente artigo expõe as possibilidades e consequências vistas, sob diferentes percepções, e, além disso, apresenta informações verídicas e atuais de acordo com o cenário biotécnico-científico vigente.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aplicações gênicas

O método de manipulação gênica, nas últimas décadas, desenvolve-se de modo acelerado em relação a outras áreas tecnológicas, devido à necessidade de melhorias e evoluções inteligíveis no âmbito da engenharia genética. A técnica recebe o nome “manipulação” pela capacidade de editar partes específicas do gene de um ser vivo. Ademais, há inúmeras possibilidades no que tange a esse procedimento, como: erradicação de doenças ligadas à genética, melhorias cognitivas e físicas de um indivíduo e longevidade (FURTADO RN, 2019).

Hodiernamente, são conhecidos quatro recursos funcionais para a modificação do ADN: *meganucleases*; *zinc finger nucleases*; *transcription activator-like effector nucleases*; e *CRISPR-Cas9*. Essas mudanças ocorrem em duas etapas principais, sendo estas necessárias para a completa edição do genoma (FURTADO RN, 2019). O processo, portanto, inicia-se com a clivagem do gene e prossegue com a restauração da molécula, utilizando os recursos para reconhecer e coerir novas informações genéticas. Dessa forma, obtêm-se mudanças específicas do ADN analisado (TOBITA T, et al., 2015).

CRISPR-Cas9

A ferramenta CRISPR, agrupados de curtas repetições palindrômicas regularmente interespaçadas, foi descoberta em 1980, quando bacteriologistas perceberam sequências curtas repetidas de códons que se intercalavam com regularidade, então, passaram a realizar pesquisas embasadas nesse processo, até descobrir que se tratava do sistema imunológico de algumas bactérias (MONTOLIU L, 2019). Associada à proteína CRISPR, encontra-se a enzima Cas9, e, quando concatenadas, o complexo enzimático contempla a função de clivar precisamente o ADN, a fim de inibir e silenciar expressões gênicas ou induzir o ganho de uma função. Ademais, essa técnica mostra-se mais eficaz perante as outras apresentadas, visto que o uso rotineiro da ZFN e TALEN torna-se inviável, por necessitarem de um processo de criação, sintetização e validação da proteína que será utilizada (AREND MC, et al., 2017).

O mecanismo multienzimático, além de apresentar uma praticidade no manuseio, demonstra, na pluralidade das pesquisas, eficácias quanto ao seu desempenho (AREND MC, et al., 2017). O procedimento ocorre diante os lobos de reconhecimento crRNA:tracrRNA e NUC, que apresentam ações de nuclease no sítio PAM. Dessa forma, o complexo crRNA:tracrRNA:Cas9 perpassa pela fita de ADN, até encontrar a sequência PAM e, em seguida, a Cas9 realiza a clivagem da SBs na posição específica, promovendo o pareamento de novos códons à cadeia de ADN. Para finalizar o processamento, os danos à cadeia são reparados pelo sistema NHEJ ou HR (DE VASCONCELOS MJV e FIGUEIREDO JEF, 2015).

Manipulação gênica em aspectos biofísicos

A miostatina

A miostatina (GDF-8), componente do grupo de fatores transformadores de crescimento β (TGF- β), é uma proteína sintetizada no músculo esquelético com potencial efeito regulatório e modulador negativo de crescimento (MUGNAGA DA, 2017).

A proteína possui o receptor membranal Activina IIB, ao qual se liga após se dissociar do complexo propetídio-miostatina, tornando-se ativa. A partir disso, a miostatina é capaz de atuar na regulação do crescimento muscular, estimulando o processo de atrofia (LEAL ML, et al., 2008). Estudos realizados, seguidos de experimentação com camundongos, tornaram possível a percepção de que uma modificação genômica mediante a deleção do gene codificador da miostatina ou a inibição de sua transcrição, é capaz de propiciar o crescimento da massa corporal e a ativação da hipertrofia, eliminando a possibilidade de atrofia na musculatura esquelética (SANTOS AR, 2013).

Em virtude dos resultados obtidos nos testes envolvendo camundongos, desenvolveram-se estudos acerca da possibilidade de realização da deleção do gene da proteína em outras espécies animais e, também, nos seres humanos. Até então, sabe-se que indivíduos acometidos por mutações de substituição nucleotídica, ou seja, a substituição do gene codificante da miostatina a partir de uma mutação ao acaso, sofreram inativação da expressão proteica e, desse modo, impossibilitou o processo de atrofia muscular, o que indica a sugestão de experimentações, em humanos, na tentativa de inibir a atuação definitiva do GDF-8 (SCHUELKE M, et al., 2004).

Hipertrofia e atrofia muscular

Em momentos de excitação muscular prolongada, principalmente devido a atividades físicas regulares, ocorre, nos músculos esqueléticos, um aumento da concentração de proteínas miofibrilares ou contráteis, como actina e miosina. Tal estímulo é responsável pela dilatação da secção transversal das fibras musculares, o que caracteriza o processo de hipertrofia (MELONI VHM, 2005). Já em momentos de alta via proteolítica, ou seja, situações em que a degradação de proteínas ocorre de forma prevalente em relação à biossíntese, a fibra muscular sofre alterações conformacionais, como, principalmente, a redução de sua região transversal. Dessa forma, o indivíduo sofre com a perda de força, massa muscular e, conseqüentemente, alteração na capacidade funcional do músculo, quadro conhecido como atrofia (MARZUCA-NASSR GN, 2019).

Em relação a estudos clínicos associados à perda de massa muscular, foi avaliada a expressão gênica da miostatina em indivíduos saudáveis, e observou-se que era similar à de pessoas idosas e jovens. Entretanto, níveis de testosterona proporcionaram um aumento transitório da miostatina, e que, após um período de vinte semanas de tratamento, voltou aos níveis normais, ou seja, foi deduzido que a miostatina pode atuar como hormônio contra regulatório para a redução, em retorno a estímulos anabólicos, do desenvolvimento muscular (LAKSHMAN K, et al., 2009).

Mutações gênicas já presenciadas no gene da miostatina

Rebanhos bovinos

Diversas pesquisas apontam para a ocorrência de mutações no genoma de diferentes espécies bovinas, capazes de atuar, diretamente, sob a ação da miostatina, de forma inibitória no que tange à transcrição da sequência original do ADN ou, em alguns casos, excludente no processo de tradução proteica e posterior expressão do Fator de Crescimento e Diferenciação 8 (GDF-8) codificado (GADANHO AMF, 2014; PAULUSSI KS, 2018).

Rebanhos bovinos das raças *Belgian Blue* e *Piedmontese*, reconhecidos pela dupla musculatura, foram submetidos a análises acerca de mutações sofridas no genoma das duas espécies. A sequência codificadora do gene da miostatina, na raça *Belgian Blue*, sofreu alteração em 11 nucleotídeos, que foram deletados no 3º éxon. Essa exclusão dos genes propiciou a formação de uma proteína clivada prematuramente, com a perda de, aproximadamente, 102 aminoácidos, o que representa a eliminação da região molecular madura (McPHERRON A e LEE SJ, 1997).

Foi constatada, após o processo de análise da raça *Belgian Blue*, uma maior capacidade de aumento da massa muscular, condição de fertilidade mantida e, sobretudo, produção de carnes com alta qualidade de mercado. Já na raça *Piedmontese*, foram percebidas 2 alterações, sendo elas: uma mutação substitutiva no 1º éxon – troca de uma Cisteína por Adenina –, culminando em uma mudança na proteína formada – passando de Fenilalanina à Leucina –, o que não alterou a funcionalidade proteica; e a substituição da base nitrogenada Guanina por Adenina, acarretando a alteração, no 3º éxon, do aminoácido Cisteína por Tirosina (McPHERRON A e LEE SJ, 1997).

Como consequência, a mutação apresentou caráter inibitório e levou a proteína à perda funcional, visto que a presença da Cisteína é fundamental não só para a formação da Miostatina, como, também, para a manutenção de todos os componentes dos TGF- β . Desse modo, pôde-se concluir, com a pesquisa, que a ausência da expressão genética codificadora da miostatina, levou a um aumento significativo de cerca de 20 a 25% da massa muscular nas raças estudadas, como também uma condição de fertilidade mantida e

produção de carnes com alta qualidade de mercado, sobretudo na raça *Belgian Blue* (McPHERRON A e LEE SJ, 1997; GRADE CVC, 2013).

Camundongos

Outros experimentos que vêm ganhando destaque são os realizados com camundongos, em que se torna possível ver, indiscutivelmente, variações de enorme expressão na capacidade muscular, de forma a aumentar, significativamente, a força e resistência, a partir da hipertrofia do músculo esquelético.

Foi descoberto, em estudo realizado, que o GDF-8, em estágios iniciais do desenvolvimento embrionário, atua de forma restrita nos miótomos dos somitos que se encontram em processo de formação. Já em fases adultas, a expressão do GDF-8 se dá de forma irrestrita, podendo atingir diferentes níveis de músculos pelo corpo (McPHERRON A, et al., 1997). Essa situação pode possibilitar a compreensão acerca do processo de atrofia muscular a partir da produção acentuada da proteína miostatina, bem como sua maior expressão em diferentes estágios musculares ao decorrer do envelhecimento do indivíduo.

O teste, realizado em camundongos, consistia na inibição do gene GDF-8, a partir do processo de edição genética. Pôde ser constatado que os animais submetidos à inibição da expressão do gene possuíram um visível aumento na massa muscular, variando de 100% a 200%, aproximadamente. Diante desses resultados, passou-se a sugerir que o processo de inibição da miostatina e o conseqüente aumento de massa muscular estariam diretamente relacionados à hiperplasia e hipertrofia dos músculos esqueléticos nos animais geneticamente modificados (McPHERRON A, et al., 1997).

Hipertrofia muscular humana a partir da inibição do GDF-8

A possibilidade de hipertrofia muscular em humanos segue em estudo e, hoje, ainda são conhecidos poucos métodos capazes de levar ao aumento de massa e resistência muscular esquelética a partir da redução da expressão proteica da miostatina, como a utilização de suplementação alimentar e prática de atividades físicas frequentes. No entanto sabe-se que a maior parte dos suplementos inibidores do gene GDF-8 apresentam caráter pouco duradouro, devendo ser feita sua administração de forma sistemática o que, ainda assim, não garante efetividade completa do produto (GUIZONI DM, et al., 2010). Ademais, a prática recorrente de atividades físicas estimula a redução da expressão da miostatina e, por conseqüência, a hipertrofia muscular a longo prazo. Contudo, caso haja interrupção das práticas físicas, a expressão do GDF-8 volta a se apresentar de forma crescente, propiciando a atrofia gradativa dos músculos anteriormente estimulados (LEAL ML, et al., 2008).

Nesse contexto, foi pensada a possibilidade de inibição do gene de expressão da miostatina em seres humanos a partir de mecanismos de edição genética, visto que mutações no genoma de diferentes espécies animais apresentaram eficácia nos resultados obtidos e na conseqüente hipertrofia muscular, bem como no aumento da capacidade e força física (GADANHO AMF, 2014).

Desse modo, baseado em semelhanças genéticas, o **Quadro 1** elucida a sequência de aminoácidos responsáveis pela codificação da miostatina em ratos, a partir da decodificação genética (McPHERRON A e LEE SJ, 1997).

Quadro 1 – Aminoácidos que codificam a miostatina em ratos.

<p>M I Q K P Q M Y V Y I Y L F V L I A A G P V — — — D L N E D S E R E A N V E K E G L C N A C A W R Q N T R Y S R I E A I K I Q I L S K L R L E T A P N I S K D A I R Q L L P R A P P L R E L I D Q Y D V Q R D D S S D G S L E D D D Y H A T T E T I I T M P T E S D F L M Q A D G K P K C C F F K F S S K I Q Y N K V V K A Q L W I Y L R A V K T P T T V F V Q I L R L I K P M K D G T R Y T G I R S L K L D M S P G T G I W Q S I D V K T V L Q N W L K Q P E S N L G I E I K A L D E N G H D L A V T F P G P G E D G L N P F L E V K V T D T P K R S R R D F G L D C D E H S T E S R C C R Y P L T V D F E A F G W D W I I A P K R Y K A N Y C S G E C E F V F L Q K Y P H T H L V H Q A N P R G S A G P C C T P T K M S P I N M L Y F N G K E Q I I Y G K I P A M V V D R C G C S</p>

Fonte: Nogueira RA, et al., 2021. Baseado em McPherron A e Lee SJ, 1997.

O **Quadro 2**, por sua vez, apresenta a sequência de aminoácidos que correspondem à proteína supracitada em seres humanos, mediante a decodificação do gene apresentada no estudo (McPHERRON A e LEE SJ, 1997).

Quadro 2 – Aminoácidos que codificam a miostatina em seres humanos

```

M — QKLQ LC VYIYLFMLIVAGPV — — — DLNENSEQKENVEKEG LCNACT
WRQNTKSSRIEAIKIQILSKLRLETAPNISKD VIRQLL PKAPPLRELIDQY
DVQRDDSSDGSLEDDDYHATTETIITMPTESDFLMQVDGKPKCCFFKFS
SKIQYNKVVKAQLWIYLRPV ETP TTVFVQILRLIKPMKDGTRYTGIRSLK
LDMNPGTGIWQSIDVK TVLQNW LKQPESNLGIEIKALDENGHD LAVTFP
GPGEDGLNP FLEVKVTDTPKRSRRDFGLDCDEHSTESRCCRYPLTVDF
EAF GWDWIIAPKRYKANYCSGECFVFLQKYPHTHLVHQANPRGS AG
PCCTPTKMSPINMLYFNGKEQIIYGKIPAMVVDRCGCS
    
```

Fonte: Nogueira RA, et al., 2021. Baseado em McPherron A e Lee SJ, 1997.

Aminoácidos referenciados nos quadros: G (Glicina), A (Alanina), L (Leucina), V (Valina), I (Isoleucina), P (Prolina), F (Fenilalanina), S (Serina), T (Treonina), C (Cisteína), Y (Tirosina), N (Asparagina), Q (Glutamina), D (Aspartato), E (Glutamato), R (Arginina), K (Lisina), H (Histidina), W (Triptofano), M (Metionina). Em vermelho, os aminoácidos que divergem na sequência de ratos e na sequência humana.

Ao ser realizada a disposição acima dos 375 aminoácidos que codificam a miostatina em ratos (**Quadro 1**) e em seres humanos (**Quadro 2**), foi possível perceber a alta conservação do GDF-8 nas duas espécies, a partir da semelhança existente entre as duas sequências. Além disso, a sequência idêntica da miostatina, presenciada na região C-terminal, acaba sugerindo que se há possibilidade de mutações capazes de inibir a expressão do GDF-8 em camundongos e ratos, levando à hipertrofia muscular com aumentos variantes de 100 a 200%, é possível pensar, também, em resultados semelhantes na espécie humana (McPHERRON A e LEE SJ, 1997).

Doenças relacionadas à expressão da miostatina

A expressão da miostatina também possui relações com diversos tecidos do corpo e com doenças humanas, entre elas a obesidade. Um estudo feito com mulheres obesas retrata que há um aumento na secreção da miostatina em miotúbulos, capaz de proporcionar a adipogênese mediante uma ascendência de células pluripotentes (HITTEL D, et al., 2009). Além disso, é possível ressaltar que os índices de obesidade, causados ou agravados pela presença da proteína miostatina, bem como originários de outras comorbidades pré-existentes, podem ser responsáveis pelo desencadeamento de outras patologias de extrema gravidade como o *diabetes mellitus*, por exemplo (SILVA MBG e SKARE TL, 2012).

Ademais, deve-se avaliar, também, a possibilidade da perda de massa muscular estar relacionada ao processo de insuficiência cardíaca crônica, apesar de os procedimentos responsáveis pelos desequilíbrios musculares, como limitações da função contrátil e atrofia, que podem ser associados à insuficiência cardíaca, ainda não estarem integralmente determinados. No entanto, experimentos envolvendo ratos de laboratório que apresentaram infarto no miocárdio, aliado à insuficiência cardíaca crônica, sinalizaram a existência do crescimento na expressão da proteína miostatina (LENK K, et al., 2009; CARVALHO RF, et al., 2003).

Em última análise, deve-se ressaltar que, em portadores da AIDS, ocorre um acúmulo muscular e sérico da miostatina, sendo percebido a partir do aumento da atividade, bem como da concentração intramuscular da proteína imunorreativa à miostatina. Dessa forma, o aumento da concentração de proteínas imunorreativas, em indivíduos acometidos pelo HIV, leva à perda de peso e massa muscular. Pode-se inferir, portanto, que o extremo emagrecimento, bem como a redução da capacidade muscular esquelética, comum e perceptível em portadores da AIDS, está diretamente relacionado ao acúmulo de GDF-8 nos tecidos muscular e sanguíneo (GONZALEZ-CADAVID N, et al., 1998).

Consequências da inibição da expressão do GDF-8

Entende-se, diante do exposto, que são diversos os benefícios acarretados pela inibição do gene GDF-8, contudo, é necessário ressaltar os efeitos colaterais que podem ser acometidos perante essa modificação genética. Ademais, sabe-se que além de questões bioéticas, a modificação genética envolve efeitos irreparáveis ao indivíduo, urgindo assim, maiores estudos que descartem a possibilidade de mutações malélicas.

Em relação à hipertrofia muscular, a inibição da miostatina é utilizada como potenciadora, promovendo aumento das fibras musculares e, conseqüentemente, acréscimo à resistência, além de beneficiar a hiperplasia (CARDOSO LG, 2018). Essa modificação é utilizada, principalmente, por atletas que visam obter vantagem em relação a seus oponentes, todavia, é notório que, ao ser utilizado dessa forma, o estudo, que primariamente tem o intuito de gerar benefício à humanidade, torna-se ilógico, visto que geraria desigualdade entre os indivíduos. Hodiernamente, há controvérsias embasadas na discussão desse tema já que, no âmbito esportivo, essa prática é constantemente acusada em exames de doping (DE ALMEIDA FE, 2009).

Outrossim, os prejuízos, bem como os efeitos colaterais em torno da inibição do gene GDF-8, ainda se encontram em estudo, não sendo possível, até o momento, afirmar os malefícios da edição genética para o organismo humano. Contudo, com os experimentos realizados atualmente, não foi possível detectar qualquer mutação severa que possa propiciar uma deficiência (CARDOSO LG, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo expôs a aplicabilidade da engenharia genética, especialmente nas técnicas de terapia gênica, bem como apurou os benefícios estabelecidos perante a inibição da miostatina em espécies animais. As análises apresentadas nesse estudo possibilitaram a ampliação no entendimento em torno da influência do gene GDF-8 no processo de redução da massa muscular e da resistência física. Apesar dos estudos envolvendo o silenciamento genético da miostatina serem recentes, deve-se ponderar os possíveis prejuízos existentes, bem como os comprovados benefícios decorrentes da ausência do GDF-8, para se dar início ao desenvolvimento de terapias gênicas promissoras, capazes de ampliar os horizontes biotecnológicos e propiciar, também, a hipertrofia muscular esquelética na espécie humana.

REFERÊNCIAS

1. AREND MC, et al. O Sistema CRISPR/Cas9 e a possibilidade de edição genômica para a cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2017; 108(1): 81-83.
2. CARDOSO LG. Terapia gênica e sua influência no doping genético. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC). Fundação Carmelitana Mário Palmério – FUCAMP, 2018; 14p.
3. CARVALHO RF, et al. Myosin heavy chain expression and atrophy in rat skeletal muscle during transition from cardiac hypertrophy to heart failure. Intern. Journal of Exp Pathology, 2003; 84(4): 201-206
4. DE ALMEIDA FE. Miostatina. Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício, 2009; 8(4): 230-233
5. DE VASCONCELOS MJV, FIGUEIREDO JEF. Tecnologia CRISPR-Cas para edição genômica. Embrapa Milho e Sorgo-Documentos (INFOTECA-E), 2015; 37p
6. FURTADO RN. Edição genética: riscos e benefícios da modificação do DNA humano. Revista Bioética, 2019; 27(2): 223-233.
7. GADANHO AMF. Mutações no gene da miostatina na raça bovina Limousine. Tese de Mestrado. Universidade de Lisboa (Lisboa), 2014; 91p.
8. GONCALVES GAR, PAIVA RMA. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. Einstein (São Paulo), 2017; 15(3): 369-375.
9. GONZALEZ-CADAVID N, et al. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV infected men with muscle wasting. Proc Natl Acad Sci USA., 1998; 95(25): 14938-14943
10. GRADE CVC. Caracterização funcional do promotor gênico da miostatina. Tese - Doutorado em biologia celular e estrutural. Instituto de Biologia, UNICAMP, Campinas, 2013; 100 p.
11. GUIZONI DM, et al. Miostatina e redução da massa muscular em doenças crônicas. Rev. Bras. Clin. Med, 2010; 8(3): 266-271.
12. HITTEL D, et al. Increased Secretion and Expression of Myostatin in Skeletal Muscle from Extremely Obese Women. Diabetes, 2009; 58(1): 30-38.

13. LAKSHMAN K, et al. Measurement of myostatin concentrations in human serum: Circulating concentrations in young and older men and effects of testosterone administration. *Mol Cell Endocrinol*, 2009; 302(1): 26-32.
14. LEAL ML, et al. Adaptações moleculares ao treinamento de força: recentes descobertas sobre o papel da miostatina. *Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte*, 2008; 7(1): 161-167
15. LENK K, et al. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *National Library of Medicine*, 2009; 11(4): 342-348.
16. MARZUCA-NASSR GN. Atrofia muscular esquelética: relação entre ciências básicas e aplicadas (Cinesiologia/Fisioterapia). *Fisioter. Pesqui*, 2019; 26(1): 1-2.
17. MAYR E. *Biologia, ciência única: reflexões sobre a autonomia de uma disciplina científica*. Companhia das Letras, 2005; 266p.
18. McPHERRON A, et al. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature*, 1997; 387(6628): 83-90
19. McPHERRON A, LEE SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997; 94(23): 12457–12461.
20. MELONI VHM. O papel da hiperplasia na hipertrofia do músculo esquelético. *Rev. Bras. Cine. Des. Hum. ISSN*, 2005; 1415: 8426p
21. MONTOLIU L. *Editando genes: recorta, pega y colorea: las maravillosas herramientas CRISPR*. Next Door Publishers SL, 2019; 1p
22. MUGNAGA DA. *Treinamento de força e a miostatina: uma revisão da literatura*. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC). Universidade Federal do Paraná - Curitiba, 2017; 22p
23. PAULUSSI KS. *Viabilidade do nascimento de bezerros da raça nelore com mutação no gene da miostatina obtidos por congénia*. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista – UNESP (Araçatuba) 2018; 70p
24. SANTOS AR. *Expressão de genes envolvidos na sinalização da miostatina (GDF-8) em resposta a diferentes modelos de treinamento de força*. Dissertação (mestrado) - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, 2013; 92p
25. SCHRAMM FR. Eugenia, eugénica e o espectro do eugenismo: considerações atuais sobre biotecnociência e bioética. *Revista Bioética*, 2009; 5(2): 13p
26. SCHUELKE M, et al. Myostatin Mutation Associated with Gross Muscle Hypertrophy in a Child. *Massachusetts Medical Society*, 2004; 350(26): 2682-2688
27. SILVA MBG, SKARE TL. Manifestações musculoesqueléticas em diabetes mellitus. *Rev. Bras. Reumatol.*, 2012; 52(4): 601-609.
28. TOBITA T, et al. From hacking the human genome to editing organs. *Organogenesis*, 2015; 11(4): 173–182.