



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 10, Issue, 05, pp. 35833-35837, May, 2020

<https://doi.org/10.37118/ijdr.18927.05.2020>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## O COMPLEXO PROTEICO mTOR, A HIPERTROFIA MUSCULAR E A TERAPIA DO CÂNCER: UMA REVISÃO DA LITERATURA

\*<sup>1</sup>Márcio Vinícius de Abreu Verli, <sup>1</sup>Douglas Daniel Costa Santiago, <sup>1,2</sup>Luis Carlos Oliveira Gonçalves, <sup>2</sup>Jéssica Justino dos Santos, <sup>2</sup>Josiane Candido Bento, <sup>2</sup>Larissa Ramos Candeia, <sup>2</sup>Eva de Fátima Paulino and <sup>3</sup>Aníbal Monteiro de Magalhães Neto

<sup>1</sup>Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde – UFMT. Brasil; <sup>2</sup>Graduação em Enfermagem – UNIRJ. Brasil;

<sup>3</sup>Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Básica e Aplicada – UFMT. Brasil

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 19<sup>th</sup> February, 2020

Received in revised form

20<sup>th</sup> March, 2020

Accepted 06<sup>th</sup> April, 2020

Published online 25<sup>th</sup> May, 2020

#### Key Words:

Rapamicina; Autofagia; Hipertrofia; Tumor; Endurance.

#### \*Corresponding author:

Márcio Vinícius de Abreu Verli

### ABSTRACT

Foi descoberta em 1970 uma substância chamada rapamicina, através de uma bactéria no solo. Esta substância tem grande importância como alvo mecanicista da via de sinalização da mammalian target of rapamycin. Foi realizada uma revisão da literatura com os temas mTOR, Hipertrofia Muscular e Terapia do Câncer. O treinamento de força estimula a ativação do mTORC1 e está associado ao aumento da síntese proteica, exercendo papel importante na hipertrofia muscular induzida por sobrecarga. Quando avaliado em relação ao tratamento de doenças altamente catabólicas como em diversos tipos de cânceres, o mTOR controla a autofagia, apoptose, a regeneração tecidual e se apresenta como imprescindível para a eficácia de terapias farmacológicas.

Copyright © 2020, Hermes Alves de Almeida and Daniela Brito Ramos. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Márcio Vinícius de Abreu Verli, Douglas Daniel Costa Santiago, Luis Carlos Oliveira Gonçalves et al. "O complexo proteico mTOR, A hipertrofia muscular e a terapia do câncer: uma revisão da literatura", *International Journal of Development Research*, 10, (05), 35833-35837.

## INTRODUCTION

Em 1970 foi descoberta, através de uma bactéria no solo, uma substância chamada rapamicina, que apresenta efeito antigênico em mamíferos e leveduras (Enget *et al.*, 1984). Em 1990, David Sabatini deu continuidade aos estudos, salientando a importância da mesma como alvo mecanicista da via de sinalização mTOR (mammalian target of rapamycin) no sistema endócrino, imunossupressor e metabólico, sendo dividida em duas classes: mTORC1 (MTC1) e mTORC2 (MTC2). A MTC1 está diretamente relacionada com a síntese proteica e lipídios, processo de autofagia e metabolismo energético, composto por quatro proteínas reguladoras, sendo duas inibitórias (PRAS40 e DEPTOR) e duas ativadoras (Raptor e mLST8) (Kim *et al.*, 2003). Na mTORC2, seu complexo se dá através de cinco proteínas: RAPTOR, mLST8, mSIN1, PROTOR e DEPTOR, sendo esta última um regulador inibitório (Guertin *et al.*, 2006). A mTORC1 apenas é ativada mediante as vias metabólicas de glicose e aminoácidos, assim como a de fatores de crescimento.

Um exemplo disso é a insulina que ativa a PiK3 (Phosphoinositide 3-kinase) excitando o AKT (Proteinkinase B) e fosforilando as proteínas TSC1 e TSC2 (Armantina e Tuberina), que tem por finalidade a inibição da mTORC1. No decorrer dos anos, estudos tem destacado a influência da via de sinalização mTOR no exercício e no câncer. Na relação entre mTOR e exercício físico, estudos têm apresentado atividades opostas entre as sinalizações anabólicas provocadas pela via PI3K/mTOR/ PKB/S6kl/4E-BPI e a modulação energética sinalizada pela proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) (Ide *et al.*, 2010). O treinamento de força e endurance geram diferentes adaptações, algumas magnitudes de ativação das vias da mTOR e AMPK, e também da hipertrofia muscular. O músculo esquelético exibe extrema plasticidade perante um programa de treinamento de força contínuo, obtendo resultados de hipertrofia muscular (Ide *et al.*, 2010). O objetivo desse estudo foi apontar a relação entre esse complexo proteico com o exercício e com a terapia do câncer.

**mTOR E EXERCÍCIO: TREINAMENTO DE FORÇA E ENDURANCE:** A capacidade do músculo em produzir força é presumida por uma comunicação de fatores neurais, mecânicos e musculares, sendo que as transformações de quaisquer uns desses fatores podem gerar resultados em ganhos de força conciliados (Enoka, 1988). O treinamento de força, tendo em vista à hipertrofia, utiliza o glicogênio muscular como substrato energético. Os sistemas energéticos Adenosina Trifosfato – Creatina Fosfato (ATP-CP), oxidativo e glicolítico atuam sincronicamente, tendo assim a soberania de um ou outro sistema em conformidade com a duração ou intensidade do exercício. Apesar dos três sistemas estarem incluídos na produção de ATP, há uma predominância do ATP-CP e glicolítico no treinamento de força, sendo que a ação do sistema oxidativo ocorre entre os períodos de recuperação e entre as séries (Wilmore e Costill, 2001). Os resultados precisos da AKT-mTOR é a sinalização de proteínas implicadas em controle translacional: proteína ribossomal S6 quinase (S6K) e Proteína 1 de ligação ao fator de iniciação da tradução eucariótica (4EeIF4EBP1) (Ruvinsky, 2006). A proteína S6K manifesta-se de duas formas (S6K 1 e 2). A S6K-1 tem papel indispensável na regulação do tamanho das células no músculo esquelético (Ohanna *et al.*, 2005). Estudos apontam que acréscimo da S6K muscular podem estar relacionados à hipertrofia. No entanto, em exercícios de endurance a proteína p70 S6K parece não estar aumentada (Atherton *et al.*, 2005; Coffey *et al.*, 2005).

Os efeitos das investigações realçam que o treinamento resistido provoca o aumento da síntese proteica via Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), mas também pode estar ligada a outras quinases desconhecidas atuando sobre mTOR-raptor ou sua quinase a jusante. Aliás, o treinamento resistido proporciona AKT mediado pelo transporte de glicose, mas não fornece sinalização de hipertrofia, e assemelha ter efeito negativo sobre as máquinas de translação. O complexo mTOR engloba sinais do status energético da célula e impulsos ambientais (fatores de crescimento, sinais mitocondriais e exercício) para dominar a quebra e a síntese de proteínas (Deldicque *et al.*, 2005). Estudos em humanos apresentam um papel de sinalização AKT-mTOR por exercícios de resistência (Coffey *et al.*, 2006; Deldicque *et al.*, 2008), promovendo suporte para o envolvimento desta via em métodos de anabolismo, tanto agudamente (Dreyer *et al.*, 2006) como cronicamente (Léger *et al.*, 2006; Wikison *et al.*, 2008). O treinamento de endurance é definido por meios e métodos que, em sua maior proporção, envolvem impulsos com duração que são variáveis desde poucos minutos até diversas horas, e, o acréscimo do desempenho nesse tipo de exercício, é o resultado de um aumento da potência e capacidade aeróbia, ou seja, o treinamento de endurance aponta suas adaptações por meio de uma maior ênfase nos distúrbios metabólicos, provocados por um determinado tempo de estimulação das vias metabólicas de ressíntese de ATP no decorrer do exercício, e as suas adaptações estão correlacionadas à intensidade e o volume com que o mesmo será realizado (Lourenço *et al.*, 2007).

Estudos têm apresentado atividades antagonistas entre as sinalizações anabólicas provocadas pela via PI3K/mTOR/PKB/S6k1/4E-BPI e a modulação energética sinalizada pela AMPK, mais precisamente a ativação da via de sinalizações da AMPK, atenuando a síntese proteica através da inibição da sinalização da mTOR via ativação do Complexo das esclerose tuberosas (TSC), agregada também com uma limitante inibição

das proteínas ligadas ao eIF4E (4EBP1) e uma diminuição no eIF4E, associado ao eIF4G. Um estímulo potente no aumento da atividade da AMPK é a razão ATP/ADP (Ide *et al.*, 2010). Esse mecanismo pode auxiliar a entender e explicar observações prévias que demonstraram os impulsos que resultavam em decréscimos na razão ATP/ADP, que estavam correlacionados com uma queda nas razões de síntese proteica. Esses dados obtidos indicaram que o declínio na síntese de proteína, regularmente visto durante exercícios de endurance, seriam em parte mediados pelo aumento da atividade da AMPK, e por sincrônicos decréscimos nas respostas anabólicas reguladas pelas sinalizações da mTOR (Ide *et al.*, 2010).

## TREINAMENTO DE FORÇA/SOBRECARGA MECÂNICA E mTORC1

Estudos com humanos mostram apenas associação positiva entre mudanças na fosforilação de proteínas e as taxas de síntese proteica (não uma relação de causa e efeito), assim como hipertrofia muscular. É entendível que a sinalização do mTORC1 encontra-se ativada no músculo de humanos destreinados, moderadamente treinados e altamente treinados. Baar e Esser (1999) e Terzis *et al.* (2008), demonstraram, em estudos com humanos, que o acréscimo da fosforilação de p70S6K (fosfo-p70 S6 quinase humana) no resíduo T389 (30 minutos após a primeira sessão de exercício de força) estava relacionado de forma positiva com a hipertrofia da fibra muscular e do músculo inteiro (14 semanas de treinamento de força). Os estudos indicam, portanto, que o mTORC1 exerce papel indispensável na regulação da massa muscular em humanos, de forma que se assemelha aos dados com animais (Yamada *et al.*, 2017). O manuseio de algumas variáveis pode influenciar na resposta anabólica. O treinamento com inúmeras séries, por exemplo, finaliza em maior sinalização anabólica intramuscular, indicando que o volume pode induzir a síntese proteica. O estudo recente ratifica que o Treinamento de Força (TF) de alto volume e de alta intensidade resulta em respostas semelhantes na sinalização de mTORC1. Sendo assim, o mTORC1 pode ser considerado um mediador reputado ou necessário na hipertrofia do músculo esquelético humano (Yamada *et al.*, 2017). A produção de TF (ativação mecânica) com altas intensidades (cargas elevadas) maximizam a via mTORC1, uma vez que cargas com 80% de uma repetição máxima (1RM) evidenciam ser mais fixas que cargas menores (30% de 1RM) para provocar a sinalização anabólica uma hora pós-exercício em sujeitos destreinados. No entanto, a relação da via mTORC1 com cargas intensas de treinamento e hipertrofia precisa ser testada em um contexto crônico. Um amplo corpo de evidência comprova que o TF com amplo volume (elevadas séries e/ou repetições) ou até a falha muscular voluntária (fadiga muscular) leva a uma elevada ativação do mTORC1 (Yamada *et al.*, 2017).

Contrações máximas excêntricas (quando o músculo se alonga durante a contração) ativam significativamente p70S6K1 e rpS6, enquanto que contrações concêntricas (quando há o encurtamento do músculo durante a contração) falham em induzir alterações em AKT, mTOR, p70S6K1 ou rpS665. Além disso, a velocidade de execução do exercício excêntrico não influencia nas respostas anabólicas. De imediato após o exercício, o consumo de proteínas de rápida absorção contendo o aminoácido essencial leucina, pode beneficiar o acréscimo da síntese de proteínas, potencializando a atividade dos transportadores e sensores do mTORC1. É preciso diversificar

o treinamento por meio de suas variáveis, uma vez que indivíduos bem treinados começam a expandir um tipo de resistência à sinalização anabólica (Yamada *et al.*, 2017). A programação proposta serve apenas para orientar como maximizar a atividade do mTORC1 na prática, mas é notório que inúmeras outras vias moleculares regulam a massa muscular esquelética. A maior parte dos estudos avaliaram resultados agudos do TF na sinalização e síntese proteica, mas poucos são os estudos que avaliaram sinalização anabólica com TF crônico e seus efeitos na hipertrofia (Yamada *et al.*, 2017).

## mTOR E TERAPIA DO CÂNCER

As vias de sinalização que excitam a rapamicina são modificadas em diversos cânceres humanos. O aumento da região genômica incluindo PIK3CA, com o gene que codifica o elemento PI3K, foi tipificada em 40% dos casos de câncer de ovário (Shayesteh *et al.*, 1999). Metamorfoses ativadoras podem acontecer em até 35% das ocorrências de câncer de mama e estão relacionadas a um prognóstico ruim (Li *et al.*, 2006). Variações de PIK3CA também foram apontadas nos cânceres de cólon, cérebro e pulmão (Samuels *et al.*, 2004). A fosfatase de dupla função que ordena de forma negativa o homólogo de PI3K, fosfatase e tensina, é rejeitada no cromossomo 10 (PTEN), mutada, silenciada ou excluída em diversos tipos de tumores, abrangendo o glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de pulmão, melanoma, carcinoma endometrial e câncer de próstata (Liet *et al.*, 1997; Risinger *et al.*, 1997; Steck *et al.*, 1997). Essas mudanças geram resultados na ativação característica do AKT e, em consequência, na sinalização do mTOR. Em alguns tipos de cânceres, a associação entre os níveis do substrato mTOR 4EBP1 e a proteína da qual inibe a sua função eIF4E, pode ser um prenunciador de metástase. No carcinoma do cólon, tanto o eIF4E quanto o 4EBP1 são constantemente superexpressos, mas os níveis de 4EBP1 são os mais grandiosos em pacientes com baixa ou até mesmo nenhuma doença metastática (Martin *et al.*, 2000).

## mTOR, AUTOFAGIA E CÂNCER

A autofagia está evidentemente implicada na gênese do câncer. As células originadas de tumor e as células modificadas mostram níveis relativamente mais baixos de interação de proteínas do que as células normais. Mesmo que uma diminuição na autofagia aparentemente possa ser comum nas células tumorais, pode ser de extrema necessidade algum nível de autofagia para a evolução do câncer (Liang *et al.*, 1999). O dever do mTOR na autofagia é preservado de levedura para os mamíferos, onde sua atuação serve para regular o impulso do processo autofágico (Noda e Ohsumi, 1998; Levine e Klionsky, 2004). Quando mTOR está inativo, ocorre a autofagia, e ao inverso, quando o mesmo é ativado, o método autofágico é inibido. Nos mamíferos, este procedimento pode ser mediado em parte através da fosforilação que depende do mTOR e do fator de alongamento de tradução eucariótico 2 quinase (eEF-2K) (Wu *et al.*, 2006). Uma razão pela qual mudanças ativadoras de mTOR não foram notadas em tumores, poderia ser por que isso gera resultados em um nível menor de autofagia, que tem necessidade para induzir a sobrevivência de células tumorais em estágios posteriores da evolução do tumor, onde energia e nutrientes podem ter limites. Todavia, no câncer de mama, desconecta as vias de sinalização responsáveis ao oxigênio da

função mTOR pode invalidar o aumento da síntese de proteínas mediada por essa via (Connolly *et al.*, 2006). O tratamento com diversos dos agentes quimioterápicos, na atualidade em uso, ou com radioterapia, gera resultados na formação de autofagossomos em células tumorais (Burschet *et al.*, 1996; Paglinet *et al.*, 2001; Kanzawa *et al.*, 2004). Pode-se contestar que ainda não completamente definido se esse incremento nos autofagossomos é um mecanismo de sobrevivência para embargar organelas danificadas ou parte de um antecessor autofágico da morte celular apoptótica ou não apoptótica. Um exemplo disso seria o tratamento da linha celular de câncer de mama MCF-7 com tamoxifeno acrescenta os níveis de autofagia e morte celular (Bursch *et al.*, 1996). O tratamento com rapamicina dessas células tumorais também promoveu autofagia, e, a combinação da mesma com irradiação gama, resulta em um acréscimo na quantidade de morte celular. Esses resultados têm como sugestão o uso da rapamicina para elevar a autofagia, que pode ser proficiente para facilitar a eficácia de outros agentes quimioterapêuticos. As células de carcinoma são favorecidas da morte celular maciça em altas densidades nas condições hipóxicas pela soma de rapamicina. Essas células tratadas com rapamicina mostram níveis elevados de trifosfato de adenosina (ATP) e níveis moderados de glicose nas condições hipóxicas do que as células não tratadas (Hamanaka *et al.*, 2005). A autofagia também pode contribuir para essa sobrevivência, mas não depende do mecanismo para que esse resultado indique que pode haver mudanças específicas de tecido ou espécie na resposta ao tratamento em condições de estresse celular. Possivelmente, existem classes de células que o crescimento é completamente dependente da regulação do Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa (HIF-1A), mediada por mTOR, e se essas células são células cancerígenas ou células estromas, o que contribuem para o crescimento de tumores. Na atualidade, existem indicativos reunidos de que as ações inibidoras de tumor das rapamicinas podem ser em parte devido à atividade antiangiogênica (Easton e Houghton, 2006). Sendo assim, a inibição do mTOR pode ter resultados diretos nas células tumorais, manifestadas pela lentidão da proliferação, acréscimo da apoptose ou inibição do fator de desenvolvimento endotelial vascular derivado de tumor (VEGF), ou resultados indiretos nas células tumorais, visando a parte direta da proliferação e sobrevivência dos músculos lisos vasculares e células estromas (Easton e Houghton 2006).

**Considerações Finais:** O treinamento de força estimula a ativação do mTORC1 e está associado ao aumento da síntese proteica, exercendo papel importante na hipertrofia muscular induzida por sobrecarga. Quando avaliado em relação ao tratamento de doenças altamente catabólicas como em diversos tipos de cânceres, o mTOR controla a autofagia, apoptose, a regeneração tecidual e se apresenta como imprescindível para a eficácia de terapias farmacológicas.

## REFERÊNCIAS

- Atherton PJ, Babraj J, Smith K, Singh J, Rennie MJ, Wackerhage H. 2005. Selective activation of AMPK-PGC-1 $\alpha$  or PKB-TSC2-mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance training-like electrical muscle stimulation. *The FASEB Journal*. 19(7):786-788.
- Baar K, Esser K. 1999. Phosphorylation of p70S6K correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *American Journal of Physiology*. 276:120-127.

- Bursch W, Ellinger A, Kienzl H, Török L, Pandey S, Sikorska M, Walker R, Hermann RS. 1996. Active cell death induced by the anti-estrogens tamoxifen and ICI 164 384 in human mammary carcinoma cells (MCF-7) in culture: the role of autophagy. *Carcinogenesis*. 17(8): 1595-1607.
- Coffey VG, Shield A, Canny BJ, Carey KA, Cameron-Smith D, Hawley JA. 2006. Interaction of contractile activity and training history on mRNA abundance in skeletal muscle from trained athletes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and metabolism*. 290(5):849-855.
- Coffey VG, Zhong Z, Shield A, Canny BJ, Chibalin AV, Zierath JR, Hawley JA. 2005. Early signaling responses to divergent exercise stimuli in skeletal muscle from well-trained humans. *The FASEB Journal*. 20:190-192.
- Connolly E, Braunstein S, Formenti S, Schneider RJ. 2006. Hypoxia Inhibits Protein Synthesis through a 4E-BP1 and Elongation Factor 2 Kinase Pathway Controlled by mTOR and Uncoupled in Breast Cancer Cells. *Molecular and Cellular Biology*. 26(10):3955-3965.
- Deldicque L, Atherton P, Patel R, Theisen D, Nielens H, Rennie MJ, Francaux M. 2008. Decrease in Akt/PKB signalling in human skeletal muscle by resistance exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 104(1):57-65.
- Deldicque L, Theisen M, Francaux M. 2005. Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle. *European Journal of Applied Physiology*. 94:1-2.
- Dreyer HC, Fujita S, Cadenas JG, Chinkes DL, Volpi E, Rasmussen BB. 2006. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 576(2):613-624.
- Easton JB, Houghton PJ. 2006. mTOR and cancer therapy. *Oncogene*. 25:6436-6446.
- Eng CP, Sehgal SN, Vezina C. 1984. Activity of rapamycin (AY-22, 989) against transplanted tumors. *The Journal of Antibiotics*. 37(10):1231-1237.
- Enoka RM. 1988. Muscle Strength and Its Development. *Sports Medicine*. 6:146-168.
- Guertin DA, Stevens DM, Thoreen CC, Burds AA, Kalaany NY, Moffat J, Brown M, Fitzgerald KJ, Sabatini DM. 2006. Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKC $\alpha$ , but not S6K1. *Developmental Cell*. 11(6):859-871.
- Hamanaka Y, Mukai M, Shimamura M, Kitagawa T, Nishida T, Isohashi F, Inoue M. (2005). Suppression of PI3K/mTOR pathway rescues LLC cells from cell death induced by hypoxia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 330(1):318-326.
- Ide BN, Carvalho PS, Lopes CR, Sarraipa MF, Dechechi CJ, Lazarim FL, Brenzikofer R, Macedo DV. (2010). Treinamento de força versus treinamento de endurance. existe compatibilidade? *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*. 4(21):263-269.
- Kanzawa T, Germano IM, Komata T, Ito H, Kondo Y, Kondo S. (2004). Role of autophagy in temozolomide-induced cytotoxicity for malignant glioma cells. *Cell Death and Differentiation*. 11:448-457.
- Kim DH, Sarbassov DD, Ali SM, Latek RR, Guntur KV, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Sabatini DM. (2003). G $\beta$ L, a Positive Regulator of the Rapamycin-Sensitive Pathway Required for the Nutrient-Sensitive Interaction between Raptor and mTOR. *Molecular Cell*. 11:895-904.
- Léger B, Cartoni R, Praz M, Lamon S, Dériaz O, Crettenand A, Gobelet C, Rohrer P, Konzelmann M, Luthi F, Russel AP. (2006). Akt signalling through GSK-3 $\beta$ , mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *The Journal of Physiology*. 576(3):923-933.
- Levine B, Klionsky DJ. (2004). Development by Self-Digestion. *Developmental Cell*. 6(4):463-477.
- Li DM, Sun H. (1997). TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Research*. 57(11):2124-2129.
- Li L, Nieves WB. (2006). Normal Stem Cells and Cancer Stem Cells: The Niche Matters. *Cancer Research*. 66(9):4553-4557.
- Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, Levine B. (1999). Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature*. 402(6762):672-676.
- Lourenço TF, Tessutti LS, Martins LEB, Brenzikofer R, Macedo DV. (2007). Metabolic interpretation of ventilatory parameters during maximal effort test and their applicability to sports. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*. 9(3):303-310.
- Martín ME, Pérez MI, Redondo C, Álvarez MI, Salinas M, Fando JL. (2000). 4E binding protein 1 expression is inversely correlated to the progression of gastrointestinal cancers. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 32(6):633-642.
- Noda T, Ohsumi Y. (1998). Tor, a Phosphatidylinositol Kinase Homologue, Controls Autophagy in Yeast. *Journal of Biological Chemistry*. 273(7):3963-3966.
- Ohanna M, Sobering AK, Lapointe T, Lorenzo L, Praud C, Petroulakis E, Sonenberg N, Kelly PA, Sotiropoulos A, Pende M. (2005). Atrophy of S6K1(-/-) skeletal muscle cells reveals distinct mTOR effectors for cell cycle and size control. *Nature Cell Biology*. 7(3):286-294.
- Paglin S, Hollister T, Delohery T, Hackett N, McMahon M, Sphicas E, Domingo D, Yahalom J. (2001). A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles. *Cancer Research*. 61(2):439-444.
- Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, Barrett JC. (1997). PTEN/MMAC1 Mutations in Endometrial Cancers. *American Association for Cancer Research*. 57:4736-4738.
- Ruvinsky IOM. (2006) Ribosomal protein S6 phosphorylation: from protein synthesis to cell size. *Trends in Biochemical Sciences*. 31(6):342-348.
- Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Yan H, Gazdar A, Powell SM, Riggins GJ, Wilson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. (2004). High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*. 304(5670):554.
- Shayesteh L, Lu Y, Kuo WL, Baldocchi R, Godfrey T, Collins C, Gray JW. (1999). PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. *Nature Genetics*. 21(1):99-102.
- Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WKA, Lin H, Ligon AH, Tavtigian SV. (1997). Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nature Genetics*. 15(4):356-362.
- Terzis G, Georgiadis G, Stratakos G, Vogiatzis I, Kavouras S, Manta P, Mascher H, Blomstrand E. (2008). Resistance exercise-induced increase in muscle mass correlates with

- p70S6 kinase phosphorylation in human subjects. *European Journal of Applied Physiology*. 102(2): 145-152.
- Wilkinson SB, Phillips SM, Atherton PJ, Patel R, Yarasheski KE, Tarnopolsky MA, Rennie MJ. (2008). Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle. *The Journal of Physiology*. 586(15):3701–3717.
- Wilmore JH, Costill DL. 2001. Physical energy: Fuel metabolism. *Nutrition Reviews*. 59(1).
- Wu W, Gao Y, Bienenstock E, Donoghue JP, Black MJ. 2006. Bayesian Population Decoding of Motor Cortical Activity Using a Kalman Filter. *Neural Computation*. 18(1):80–118.
- Yamada AK, Voltarelli VA, Pertille A, Bueno Júnior CR. 2017. Treinamento de força/sobrecarga mecânica e sinalização do complexo 1 do alvo da rapamicina em mamíferos na hipertrofia muscular em diferentes modelos experimentais: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Movimento*. 25(1):168-182.

\*\*\*\*\*