

Activación farmacológica de ERR α / β / γ como mimético del ejercicio: Potenciales aplicaciones terapéuticas

Josivaldo de Souza-Lima^{1,2,*}, Benjamín Daniel Astrosa-Martin³, Camilo Arturo Galaz-Rodríguez³, Jorge Ernesto Silva-Bernal³, Luis Ignacio Orellana-Pizarro³, Carlos Alberto Mena-Díaz³.

Pharmacological Activation of ERR α / β / γ as an Exercise Mimetic: Potential Therapeutic Applications

RESUMEN

La falta de actividad física es un factor clave en el desarrollo de enfermedades crónicas. La activación de los receptores huérfanos relacionados con estrógenos (ERR α / β / γ) se ha propuesto como estrategia molecular para imitar los efectos beneficiosos del ejercicio. **Objetivo:** Sistematizar la evidencia disponible sobre los efectos fisiológicos, moleculares y clínicos de los agonistas sintéticos pan-ERR, especialmente SLU-PP-332 y SLU-PP-915, en modelos preclínicos y su potencial como miméticos del ejercicio. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de literatura científica publicada entre 2020 y 2024, incluyendo estudios experimentales en animales y células. Se analizaron los mecanismos moleculares involucrados, los efectos sobre metabolismo energético, función muscular, envejecimiento renal y síndrome metabólico. **Resultados:** Los agonistas pan-ERR inducen un programa de expresión génica similar al del ejercicio aeróbico agudo, dependiente de ERR α , con activación de genes como *Ddit4* y *Slc25a25*. Mejoran la oxidación de ácidos grasos, aumentan fibras musculares de tipo IIa (oxidativas-glycolíticas, con utilización mixta de sustratos como ácidos grasos y glucosa) y elevan la capacidad de resistencia. SLU-PP-332 y SLU-PP-915 reducen la adiposidad, mejoran el control glicémico y elevan el metabolismo basal en modelos de obesidad, sin efectos tóxicos evidentes. Además, restauran la función mitocondrial e inhiben la inflamación en riñones envejecidos. **Conclusiones:** La activación farmacológica de ERR α / β / γ representa una estrategia prometedora como mimético de ciertos beneficios del ejercicio, con

¹Facultad de Educación y Ciencias Sociales. Instituto del Deporte y Bienestar, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

²Facultad de Educación, Universidad de Granada. Granada, España.

³Facultad de Medicina y Ciencias de Salud, Especialidad Medicina del Deporte y La Actividad Física, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Josivaldo de Souza-Lima / josivaldo.desouza@unab.cl

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 16 de mayo de 2025.
Aceptado: 01 de septiembre de 2025.

posibles aplicaciones terapéuticas en enfermedades metabólicas, envejecimiento y patologías musculares. No obstante, se requieren estudios clínicos para validar su eficacia y seguridad en humanos.

Palabras clave: Envejecimiento; Mitocondrias; Obesidad; Receptores de estrógeno.

ABSTRACT

*Physical inactivity contributes to the development of chronic diseases. Activation of orphan nuclear receptors estrogen-related receptors (ERR α / β / γ) has emerged as a molecular strategy to mimic exercise-induced benefits. **Aim:** To systematically review the current evidence on the physiological, molecular, and clinical effects of synthetic pan-ERR agonists, especially SLU-PP-332 and SLU-PP-915, in preclinical models and their potential as exercise mimetics. **Methods:** A systematic review of scientific literature from 2020 to 2024 was conducted, including experimental studies in animals and cell models. Molecular mechanisms, effects on energy metabolism, muscle function, renal aging, and metabolic syndrome were analyzed. **Results:** Pan-ERR agonists induce a gene expression program like acute aerobic exercise, dependent on ERR α , including activation of *Ddit4* and *Slc25a25*. They enhance fatty acid oxidation, increase type IIa muscle fibers (oxidative-glycolytic, with mixed substrate utilization including fatty acids and glucose), and improve endurance. SLU-PP-332 and SLU-PP-915 reduce adiposity, improve glycemic control, and increase basal energy expenditure in obesity models, without evident toxicity. Additionally, they restore mitochondrial function and reduce inflammation in aging kidneys. **Conclusions:** Pharmacological activation of ERR α / β / γ is a promising strategy as an exercise mimetic, with potential therapeutic applications in metabolic diseases, aging, and muscle-related conditions. Clinical trials are needed to confirm their efficacy and safety in humans.*

Keywords: Aging; Mitochondria; Obesity; Receptors, Estrogen.

El ejercicio físico regular ha sido reconocido como una de las intervenciones más efectivas para la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles¹, incluyendo obesidad, diabetes tipo 2², enfermedades cardiovasculares³ y deterioro funcional asociado al envejecimiento⁴. Sin embargo, una proporción significativa de la población no realiza actividad física suficiente, ya sea por limitaciones de salud, acceso, o adherencia^{5,6}. Esto ha motivado el desarrollo de estrategias farmacológicas que imiten los efectos beneficiosos del ejercicio, denominadas "miméticos del ejercicio"⁷.

Diversos estudios recientes han planteado que los efectos del ejercicio físico a nivel celular y molecular pueden ser replicados mediante intervenciones farmacológicas dirigidas a vías metabólicas clave, incluyendo la señalización mitocondrial, la oxidación de ácidos grasos y la secreción de exerkinas⁸.

Entre los mecanismos moleculares involucrados en los beneficios del ejercicio, los receptores relacionados con estrógenos (ERR, por sus siglas en inglés: Estrogen-Related Receptors) han emergido como actores clave. ERR α , ERR β y ERR γ son subtipos de estos receptores nucleares huérfanos,

altamente expresados en tejidos con elevada demanda energética, como el músculo esquelético⁹, el miocardio¹⁰ y el riñón¹¹. Estos receptores regulan genes implicados en la biogénesis mitocondrial, la oxidación de ácidos grasos y el metabolismo de la glucosa¹². Su activación favorece un fenotipo muscular más oxidativo, mejora la tolerancia a la glucosa y potencia el rendimiento en ejercicios de resistencia (con énfasis en metabolismo oxidativo) inducen respuestas fisiológicas y transcripcionales comparables al entrenamiento de resistencia/endurance (oxidativo)¹³.

En este contexto, se han desarrollado agonistas sintéticos con acción pan-ERR, como SLU-PP-332 y SLU-PP-915, capaces de activar simultáneamente los tres subtipos ERR¹⁴. Estudios preclínicos han demostrado que estos compuestos inducen respuestas fisiológicas y transcripcionales comparables al ejercicio aeróbico, mejoran la función mitocondrial, promueven la oxidación de grasas, reducen la adiposidad, mejoran el control glicémico y restauran la función renal en modelos de envejecimiento¹⁵.

El objetivo de esta revisión sistemática es sintetizar la evidencia disponible sobre los efectos fisiológicos, moleculares y clínicos de los agonistas pan-ERR, destacando su potencial terapéutico como miméticos del ejercicio. Se incluirá una descripción metodológica de la selección de estudios, un análisis temático de los hallazgos, y una discusión sobre sus aplicaciones futuras y limitaciones actuales.

Métodos

La presente revisión sistemática narrativa se basó en literatura científica publicada entre enero de 2020 y abril de 2024. Se incluyeron estudios originales experimentales que evaluaran los efectos moleculares, fisiológicos o metabólicos de agonistas sintéticos de los receptores relacionados con estrógenos (ERR), con especial énfasis en los compuestos SLU-PP-332 y SLU-PP-915, considerados pan-agonistas capaces de activar simultáneamente ERR α , ERR β y ERR γ .

La estrategia de búsqueda se aplicó en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando combinaciones de palabras clave

relevantes: “Estrogen-Related Receptors”, “ERR agonists”, “exercise mimetics”, “SLU-PP-332”, “SLU-PP-915”, “mitochondria”, “metabolism”, “inflammation”, “aging”, “obesity” y “renal function”. Además, se realizó una búsqueda manual complementaria en las listas de referencias de los artículos identificados.

Los criterios de inclusión fueron: (1) estudios originales en modelos animales o líneas celulares que utilizaran agonistas ERR sintéticos; (2) análisis de expresión génica, función mitocondrial, metabolismo energético o capacidad de ejercicio; y (3) artículos publicados en inglés, revisados por pares y con acceso completo al texto. Se excluyeron estudios clínicos, revisiones no sistemáticas, reportes sin metodología experimental clara o sin acceso al texto completo.

Se identificaron 16 registros, de los cuales, tras la evaluación de títulos y resúmenes, se excluyeron cinco. Once artículos fueron analizados a texto completo, resultando en la inclusión de nueve estudios originales en el análisis temático. El proceso de selección de estudios se presenta en la figura 1 (diagrama PRISMA).

Se recopilaron datos sobre los mecanismos moleculares activados por los agonistas ERR, sus efectos fisiológicos y su potencial aplicación terapéutica en patologías como obesidad, síndrome metabólico, disfunción renal y deterioro funcional asociado al envejecimiento.

La calidad metodológica de los estudios in vivo fue evaluada mediante la guía ARRIVE 2.0 (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*), diseñada para promover la transparencia y reproducibilidad en investigación preclínica. Se consideraron aspectos como: descripción del modelo animal, número y características de los sujetos, grupos control, aleatorización, cegamiento, robustez del análisis estadístico y replicabilidad de los resultados. Se priorizó además la adecuada descripción de los procedimientos de inducción de enfermedad, la administración de los agonistas y la cuantificación de los efectos mediante biomarcadores moleculares y parámetros funcionales validados.

La siguiente tabla 1, resume la evaluación de calidad según ARRIVE.

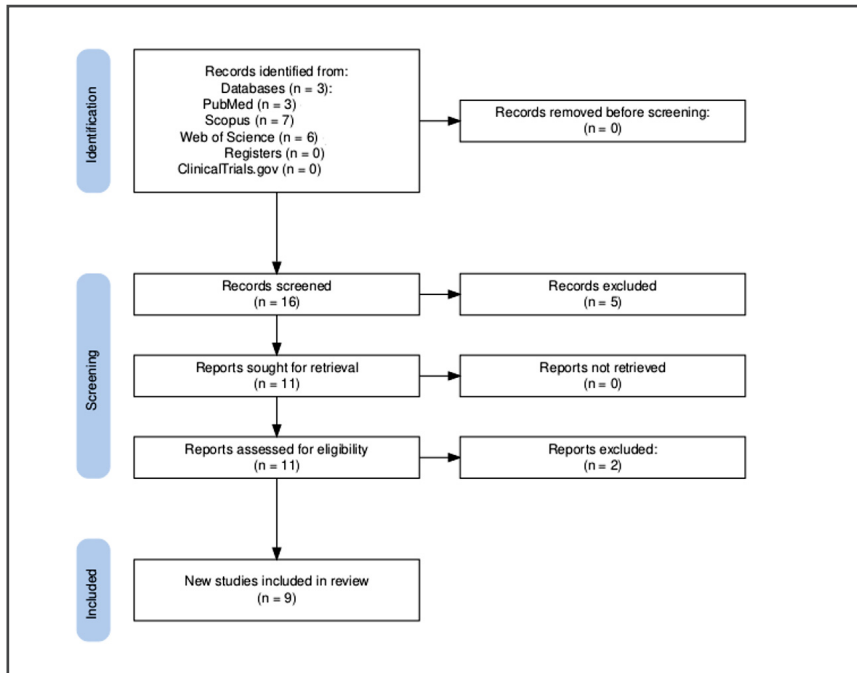


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA del proceso de identificación, selección e inclusión de estudios en la revisión.

Tabla 1. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos según la guía ARRIVE 2.0

Autor (Año)	Tipo de estudio	Evaluación calidad ARRIVE
Shahien et al. (2020)	In vitro	No aplica
Wakabayashi et al. (2021)	In vitro + cristalografía	No aplica
Billon et al. (2023)	In vivo	Alta
Hampton et al. (2023)	In vitro + In vivo	Alta
Wang et al. (2023)	In vivo + Multi-OMICS	Alta
Xu et al. (2024)	In vivo + In vitro	Alta
Billon et al. (2024)	In vivo	Alta
Hagiu (2024)	Hipótesis clínica	No aplica
Hegazy et al. (2025)	Simulación computacional (in silico)	No aplica

Resultados

Los compuestos SLU-PP-332 y SLU-PP-915 activan simultáneamente los receptores ERR α , ERR β y ERR γ , induciendo la transcripción de genes clave en el metabolismo energético. La activación de ERR α es fundamental para la expresión de genes como DDIT4, Slc25a25, PGC-1 α y MCAD, favoreciendo la biogénesis mitocondrial, la oxidación de ácidos grasos y la adaptación a la contracción muscular aeróbica.

La tabla 2 presenta las abreviaturas, acrónimos y

nombres de biomarcadores moleculares utilizados en el presente manuscrito. Estos términos corresponden a genes, proteínas, ensayos fisiológicos y parámetros metabólicos comúnmente evaluados en estudios preclínicos con agonistas ERR. Su inclusión permite mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares descritos, estandarizando el lenguaje técnico y evitando ambigüedades terminológicas. Se incluyen tanto componentes reguladores del metabolismo energético (como PGC-1 α , MCAD o NRF1), como

mediadores inflamatorios (TGF- β 1, TNF- α), así como enzimas clave en la oxidación mitocondrial y glucolítica (PDH, LDH-A).

En músculo esquelético, estos agonistas incrementaron la proporción de fibras de tipo IIa (oxidativas-glicolíticas, con preferencia por sustratos oxidativos como ácidos grasos para actividades de resistencia) y mejoraron el rendimiento en pruebas de resistencia en cinta rodante. Además, fueron capaces de inducir perfiles transcripcionales similares a los observados tras una sesión aguda de ejercicio de resistencia/endurance (oxidativo), incluso en sujetos sedentarios.

En modelos murinos con obesidad inducida por dieta (DIO) o genéticamente modificados (ob/ob, db/db), los agonistas pan-ERR redujeron la adiposidad corporal, mejoraron la tolerancia a la glucosa (GTT), disminuyeron los niveles de insulina en ayunas y aumentaron el gasto energético en reposo, sin afectar la ingesta calórica. A nivel hepático, promovieron la oxidación de lípidos y mejoraron la sensibilidad a la insulina.

Respecto al sistema cardiovascular, SLU-PP-332

y SLU-PP-915 restauraron la función mitocondrial en corazones con insuficiencia inducida, aumentando la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), con una mejora promedio del 34% respecto al grupo control (de 33,8% a 68,2%), resultado comparable al grupo sham sin lesión. En el riñón envejecido, SLU-PP-915 revirtió la disfunción mitocondrial, redujo la inflamación (TGF- β 1, TNF- α) y mejoró la actividad de enzimas como NRF1 y PDH.

Por último, un estudio teórico propuso el uso potencial de SLU-PP-332 como profiláctico contra COVID-19 y Long COVID, destacando su capacidad para modular ACE2, disminuir la inflamación sistémica y proteger la función mitocondrial.

La tabla 3 resume las características principales de cada estudio, incluyendo el modelo experimental, el tipo de agonista ERR utilizado, los beneficios fisiológicos o moleculares observados, los órganos diana y el tipo de estudio. Nueve estudios fueron preclínicos (*in vivo* o *in vitro*), mientras que uno corresponde a una hipótesis clínica publicada en una revista arbitrada.

Tabla 2. Abreviaturas y acrónimos empleados en el manuscrito para mayor claridad terminológica.

Abreviatura en inglés	Significado
ERR	Estrogen-Related Receptor.
ERR α , β , γ	Subtipos alfa, beta y gamma de ERR.
SLU-PP-332	Agonista pan-ERR sintético desarrollado en Saint Louis University.
SLU-PP-915	Segundo agonista pan-ERR desarrollado para mejorar farmacocinética.
PGC-1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha.
RER	Cociente respiratorio (Respiratory Exchange Ratio).
GTT	Prueba de tolerancia a la glucosa (Glucose Tolerance Test).
ITT	Prueba de tolerancia a la insulina (Insulin Tolerance Test).
DIO	Obesidad inducida por dieta (Diet-Induced Obesity).
CR	Restricción calórica (Caloric Restriction).
STING	Stimulator of Interferon Genes pathway.
MCAD	Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase.
NRF1	Nuclear Respiratory Factor 1.
TGF- β 1	Transforming Growth Factor beta 1.
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha.
PDH	Pyruvate Dehydrogenase.
LDH-A	Lactate Dehydrogenase A.

Tabla 3. Características de los estudios preclínicos y teóricos incluidos en la revisión sobre agonistas pan-ERR (SLU-PP-332 y SLU-PP-915).

Autor (Año)	Modelo	Agonista ERR	Beneficio reportado	Órgano o sistema principal	Tipo de estudio
Shahien et al. (2020)	Células HEK293 + C2C12	Varias nuevas moléculas (basadas en GSK4716, como el compuesto 24 y otros)	Activación de ERR α / β / γ , aumento de expresión génica (PGC-1 α , PGC-1 β , CPT1 α , PDK4), y validación de afinidad molecular	Músculo esquelético	In vitro
Wakabayashi et al. (2021)	Células C2C12, MG63 (humanas)	DS20362725 (3d), DS45500853 (5c)	Activación de ERR α , mejor transcripción sin activar PPAR γ ; inducción de cambios conformacionales específicos (5c)	Músculo esquelético / Metabolismo energético	In vitro + cristalografía
Billon et al. (2023)	Ratones C57BL6/J	SLU-PP-332	↑ Fibra oxidativa tipo IIa, ↑ resistencia al ejercicio, ↑ biogénesis mitocondrial, ↑ expresión génica	Músculo esquelético, riñón, corazón	In vivo
Hampton et al. (2023)	C2C12 + ratones	SLU-PP-915	↑ PGC1 α , PDK4 y LDHA; mejora ejercicio	Músculo esquelético	In vitro + In vivo
Wang et al. (2023)	Ratones envejecidos	SLU-PP-332	Mejora la función mitocondrial, disminuye inflamación y marcadores de senescencia	Riñón	In vivo + Multi-OMICS
Xu et al. (2024)	Ratones TAC + NRVMs	SLU-PP-332 y 915	Mejora función cardíaca, ↑ oxidación de ácidos grasos, ↑ capacidad mitocondrial, ↓ fibrosis y ↑ SV	Corazón In vitro	In vivo +
Billon et al. (2024)	Ratones C57BL/6J y ob/ob (DIO)	SLU-PP-332	Reducción de adiposidad, mejora de tolerancia a la glucosa, ↑ gasto energético, ↑ oxidación lipídica	Tejido adiposo blanco y marrón, hígado	In vivo
Hagiu (2024)	Artículo de hipótesis teórica	SLU-PP-332	Propuesta de prevención de COVID-19; protección mitocondrial, inmunomodulación	Sistémico (ACE2, inflamación, mitocondrias)	Hipótesis clínica
Hegazy et al. (2025)	Dinámica molecular (in silico)	SLU-PP-332	Descubrimiento de un nuevo sitio de unión en ERR α ; dinámica conformacional del ligando	ERR α (estructura proteica)	Simulación computacional (in silico).

Discusión

Los estudios revisados coinciden en destacar el potencial terapéutico de los agonistas pan-ERR como miméticos del ejercicio, particularmente por su capacidad de inducir respuestas transcripcionales comparables a las del entrenamiento de resistencia/endurance (oxidativo)^{13,16}. Estos compuestos permiten activar simultáneamente los tres subtipos ERR (α , β y γ), lo que conlleva una amplia respuesta génica asociada a la biogénesis mitocondrial, la oxidación de ácidos grasos y el metabolismo de la glucosa¹⁴. La activación coordinada de estos receptores favorece una mejora integral en la eficiencia energética celular y una adaptación metabólica semejante a la inducida por el ejercicio físico regular¹⁵.

En modelos de obesidad inducida por dieta o genéticamente modificados, SLU-PP-332 ha demostrado reducir significativamente la masa grasa, mejorar la tolerancia a la glucosa y aumentar el gasto energético basal¹⁵. Estos efectos metabólicos se correlacionan con la activación de genes en el tejido adiposo blanco y marrón, así como en el hígado, donde también se observa un incremento en la oxidación lipídica y una mejora en la sensibilidad a la insulina¹⁴. Estos hallazgos refuerzan su potencial aplicación en el tratamiento de enfermedades metabólicas como el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.

La exploración estructural reciente ha permitido identificar nuevas familias de agonistas específicos para ERR α . En particular, Wakabayashi et al. (2021) describieron los compuestos DS20362725 y DS45500853 como una clase novedosa de agonistas que inducen cambios conformacionales únicos en ERR α . A través de cristalografía de rayos X, se evidenció que estos ligandos promueven la activación transcripcional del receptor sin estimular PPAR γ , lo que representa una ventaja farmacológica relevante¹⁷.

Una revisión sistemática reciente de Giacomello et al. (2025) ha sintetizado la evidencia emergente sobre miméticos del ejercicio aplicables al envejecimiento, incluyendo agonistas pan-ERR como SLU-PP-332. Este trabajo resalta la acción de estos compuestos sobre vías mitocondriales y metabólicas claves, como AMPK y PGC-1 α , y plantea

su potencial en la prevención de comorbilidades asociadas al envejecimiento celular y funcional, lo que coincide con los hallazgos descritos en los estudios analizados en esta revisión¹⁸.

En el contexto del envejecimiento, SLU-PP-915 mostró eficacia al revertir alteraciones funcionales renales mediante la restauración de la bioenergética mitocondrial y la disminución de marcadores inflamatorios crónicos¹⁹. Esta intervención sobre el riñón envejecido sugiere que los pan-ERR pueden actuar como herramientas útiles para mitigar el deterioro progresivo asociado a la edad en órganos altamente dependientes del metabolismo oxidativo.

Asimismo, los efectos positivos sobre la función cardíaca observados en modelos de insuficiencia cardíaca refuerzan el valor de ERR como diana terapéutica para enfermedades cardiovasculares. SLU-PP-332 y SLU-PP-915 fueron capaces de restaurar la fracción de eyección ventricular izquierda y de inducir una reprogramación metabólica favorable en el miocardio, incluyendo un aumento en la capacidad oxidativa y una mejor utilización de ácidos grasos como fuente energética¹⁴.

Desde una perspectiva farmacológica, el desarrollo racional de estos agonistas se ha basado en estudios de modelado molecular que han permitido diseñar compuestos con alta afinidad por las tres isoformas de ERR¹⁶. Esta estrategia permite una modulación más eficaz de los efectos sistémicos del ejercicio, con un perfil farmacodinámico mejorado y alta especificidad en tejidos con alta demanda energética.

Cabe destacar la inclusión de una hipótesis teórica que propone el uso de SLU-PP-332 como estrategia preventiva contra el COVID-19 y el Long COVID²⁰. Aunque no cuenta con validación experimental directa, esta propuesta argumenta beneficios relacionados con la protección mitocondrial, la modulación de ACE2 y la reducción de citoquinas inflamatorias, lo que abre nuevas posibilidades de investigación sobre su aplicación en patologías infecciosas y sistémicas.

Además, otros estudios incluidos refuerzan distintos aspectos del potencial terapéutico de los pan-ERR. Hampton et al. (2023) demostraron

en un modelo combinado in vitro e in vivo que SLU-PP-915 incrementa la expresión de genes mitocondriales regulados por PGC-1 α , como PDK4 y LDHA, y mejora la capacidad oxidativa del músculo esquelético, lo cual coincide con las observaciones de mimetismo del ejercicio de resistencia/endorurance (oxidativo) en sujetos sedentarios^{21,22}.

Desde el enfoque computacional, Hegazy et al. (2025) identificaron por modelado molecular un sitio de unión profundo en el receptor ERR γ que permite la afinidad específica de SLU-PP-915, lo que sentó las bases estructurales para su desarrollo como pan-agonista²³. Anteriormente, Shahien et al. (2020) caracterizaron la transición desde agonistas selectivos a pan-agonistas, mejorando la versatilidad farmacológica de esta clase de compuestos²⁴.

Finalmente, el estudio de Shinozuka et al. (2021) evaluó agonistas selectivos de ERR α y observó efectos similares en la mejora de la expresión de genes mitocondriales en músculo esquelético, lo que sugiere que incluso la activación específica de una isoforma ERR puede inducir beneficios metabólicos relevantes.

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada utilizando los lineamientos del modelo ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments), el cual establece criterios rigurosos para la transparencia, reproducibilidad y calidad de los estudios preclínicos. Se priorizaron aquellos trabajos que reportaron el uso de grupos control adecuados, métodos de aleatorización, tamaño muestral justificado, análisis estadístico apropiado y replicabilidad de resultados. Esta evaluación permitió asegurar que los hallazgos discutidos se basan en evidencia preclínica robusta y confiable^{25,26}.

A pesar de los avances preclínicos, persisten desafíos relacionados con la seguridad, biodisponibilidad y regulación de estos compuestos, que deberán ser abordados en futuras investigaciones clínicas.

En conjunto, esta revisión sistemática proporciona una base robusta sobre los efectos multifacéticos de los agonistas pan-ERR, subrayando su versatilidad y potencial terapéutico en

contextos donde el ejercicio físico está limitado o contraindicado. Sin embargo, aún se requieren estudios clínicos que validen su eficacia, seguridad y biodisponibilidad en humanos antes de su aplicación terapéutica generalizada.

Agradecimientos

No aplica.

Referencias

1. Anderson E, Durstine JL. Physical activity, exercise, and chronic diseases: A brief review. *Sports medicine and health science*. 2019; 1(1): 3-10.
2. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2016; 39(11): 2065.
3. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *The lancet*. 2012; 380(9838): 219-29.
4. Paterson DH, Warburton DE. Physical activity and functional limitations in older adults: A systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines. *International journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2010; 7: 1-22.
5. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: A pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *The lancet global health*. 2018; 6(10): e1077-e86.
6. Chen M, Yerramalla MS, van Hees VT, Bloomberg M, Landré B, Fayosse A, et al. Individual barriers to an active lifestyle at older ages among Whitehall II study participants after 20 years of follow-up. *JAMA network open*. 2022; 5(4): e226379-e.
7. Gubert C, Hannan AJ. Exercise mimetics: Harnessing the therapeutic effects of physical activity. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021; 20(11): 862-879.
8. Walzik D, Wences Chirino TY, Zimmer P, Joisten N. Molecular insights of exercise therapy in disease prevention and treatment. *Signal transduction and targeted therapy*. 2024; 9(1): 138.
9. Audet-Walsh E, Giguère V. The multiple universes of estrogen-related receptor α and γ in metabolic control and related diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2015; 36(1): 51-61.
10. Rangwala SM, Wang X, Calvo JA, Lindsley L, Zhang Y, Deyneko G, et al. Estrogen-related receptor γ is a key regulator of muscle mitochondrial activity and oxidative capacity. *Journal of Biological Chemistry*. 2010; 285(29): 22619-22629.
11. Zhang Z, Teng CT. Interplay between estrogen-related receptor alpha (ERR α) and gamma (ERR γ) on the regulation of ERR α gene expression. *Molecular and cellular*

- endocrinology. 2007; 64(1-2): 128-141.
12. Giguère V. Transcriptional control of energy homeostasis by the estrogen-related receptors. *Endocrine reviews*. 2008; 29(6): 677-696.
 13. Plotkin DL, Roberts MD, Haun CT, Schoenfeld BJ. Muscle fiber type transitions with exercise training: Shifting perspectives. *Sports*. 2021; 9(9): 127.
 14. Xu W, Billon C, Li H, Wilderman A, Qi L, Graves A, et al. Novel pan-ERR agonists ameliorate heart failure through enhancing cardiac fatty acid metabolism and mitochondrial function. *Circulation*. 2024; 149(3): 227-250.
 15. Billon C, Schoepke E, Avdagic A, Chatterjee A, Butler AA, Elgendy B, et al. A synthetic ERR agonist alleviates metabolic syndrome. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2024; 388(2): 232-240.
 16. Billon C, Sitaula S, Banerjee S, Welch R, Elgendy B, Hegazy L, et al. Synthetic ERR α / β / γ agonist induces an ERR α -dependent acute aerobic exercise response and enhances exercise capacity. *ACS chemical biology*. 2023; 18(4): 756-771.
 17. Shinozuka T, Ito S, Kimura T, Izumi M, Wakabayashi K. Discovery of a novel class of ERR α agonists. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2021; 12(5): 817-821.
 18. Giacomello E, Nicoletti C, Canato M, Toniolo L. Exercise Mimetics in Aging: Suggestions from a Systematic Review. *Nutrients*. 2025; 17(6): 969.
 19. Wang XX, Myakala K, Libby AE, Krawczyk E, Panov J, Jones BA, et al. Estrogen-related receptor agonism reverses mitochondrial dysfunction and inflammation in the aging kidney. *The American Journal of Pathology*. 2023; 193(12): 1969-1987.
 20. Hagi B-A. Can SLU-PP-332 be a new drug to prevent COVID-19? *Medical Hypotheses*. 2024; 187: 111362.
 21. Hampton CS, Sitaula S, Billon C, Haynes K, Avdagic A, Wanninayake U, et al. Development and pharmacological evaluation of a new chemical series of potent pan-ERR agonists, identification of SLU-PP-915. *European journal of medicinal chemistry*. 2023; 258: 115582.
 22. Blaauw B, Schiaffino S, Reggiani C. Mechanisms modulating skeletal muscle phenotype. *Comprehensive Physiology*. 2013; (4): 1645-1687.
 23. Hegazy L. Uncovering a novel binding trench in ERR α : insights from molecular simulations. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2025; 12: 1523932.
 24. Shahien M, Elagawany M, Sitaula S, Goher SS, Burris SL, Sanders R, et al. Modulation of estrogen-related receptors subtype selectivity: Conversion of an ERR β / γ selective agonist to ERR α / β / γ pan agonists. *Bioorganic chemistry*. 2020; 102: 104079.
 25. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. The ARRIVE guidelines-Examples Animal Research: Reporting In Vivo Experiments. *National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research*, London. 2010.
 26. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2020; 40(9): 1769-1777.