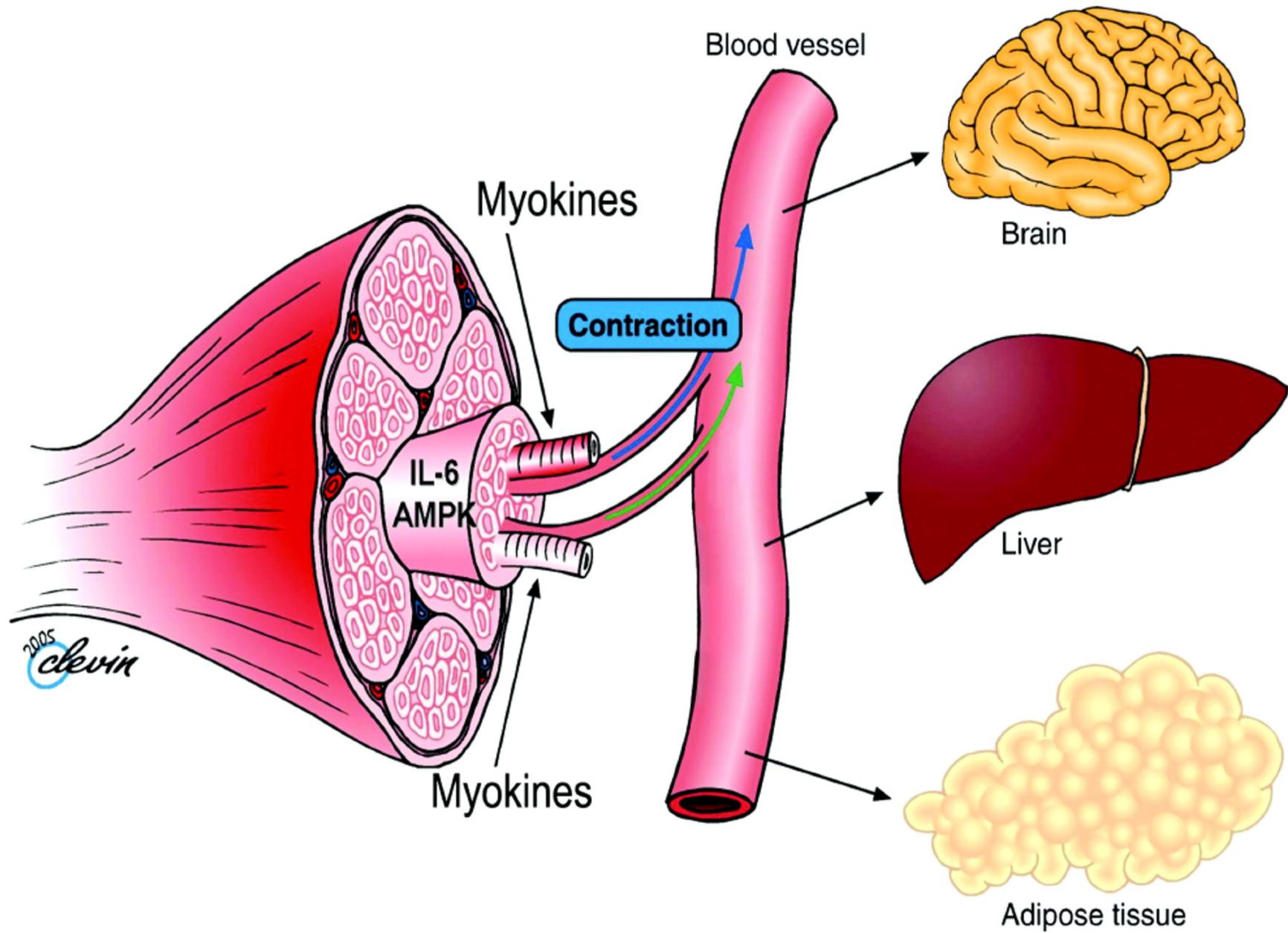


**Miochine: citochine secrete dal
muscolo scheletrico in
contrazione**



Il muscolo quale organo endocrino

Citochine, ormoni e fattori di crescita

Citochine: cyto= cellula; kinos= movimento

Struttura: piccole (glico)proteine (8-10 kDa)

- **Monomeriche (Interleuchina 1)**
- **Dimeriche (Interferoni)**
- **Trimeriche (TNF- α)**
- **Eterotrimeriche (linfotossine)**

Funzione: come gli ormoni regolano la risposta cellulare

- **crescita**
- **differenziamento**
- **sviluppo**
- **riparo cellulare**
- **regolazione metabolica**

Le citochine sono prodotte soprattutto da Macrofagi e Linfociti T

Citochine, ormoni e fattori di crescita (1)

Le citochine hanno proprietà comuni con gli ormoni da cui però si differenziano per diversi aspetti.

Gli **ormoni** sono prodotti da **cellule specializzate**, quali ad esempio le cellule β del pancreas che producono l'insulina.

L'insulina è rilasciata nel torrente circolatorio e va ad agire a distanza dal suo sito di produzione (**maniera endocrina**)

Le **citochine** possono essere prodotte da **qualsiasi tipo di cellula** esercitando la loro azione su cellule vicine (**azione paracrina**)

I livelli di ormoni circolanti sono facilmente misurabili nel siero o nel plasma a differenza dei livelli di citochine.

La variazione della concentrazione in seguito ad uno stimolo è nell'ordine di **nanomolare** (10^{-9} M) per gli **ormoni** e nell'ordine di **picomolare** (10^{-12} M) per le **citochine**. Per alcune citochine, la concentrazione plasmatica può aumentare anche di 100 volte in seguito ad uno stimolo.

Le proprietà dei **fattori di crescita** sono **intermedie** tra gli ormoni e le citochine.

Molti dei recettori dei fattori di crescita sono **CHINASI**.

Classificazione delle citochine

La classificazione delle citochine si basa sulla loro omologia **strutturale** o **funzionale**.

Su base **STRUTTURALE** si riscontrano 4 classi:

- famiglia delle ematopoietine (fattori di crescita es. Epo);
- famiglia del fattore di necrosi tumorale (TNF-alfa);
- famiglia delle chemochine;
- famiglia delle interleuchine (da IL-1 a IL-36).

Su base **FUNZIONALE** si riscontrano due classi:

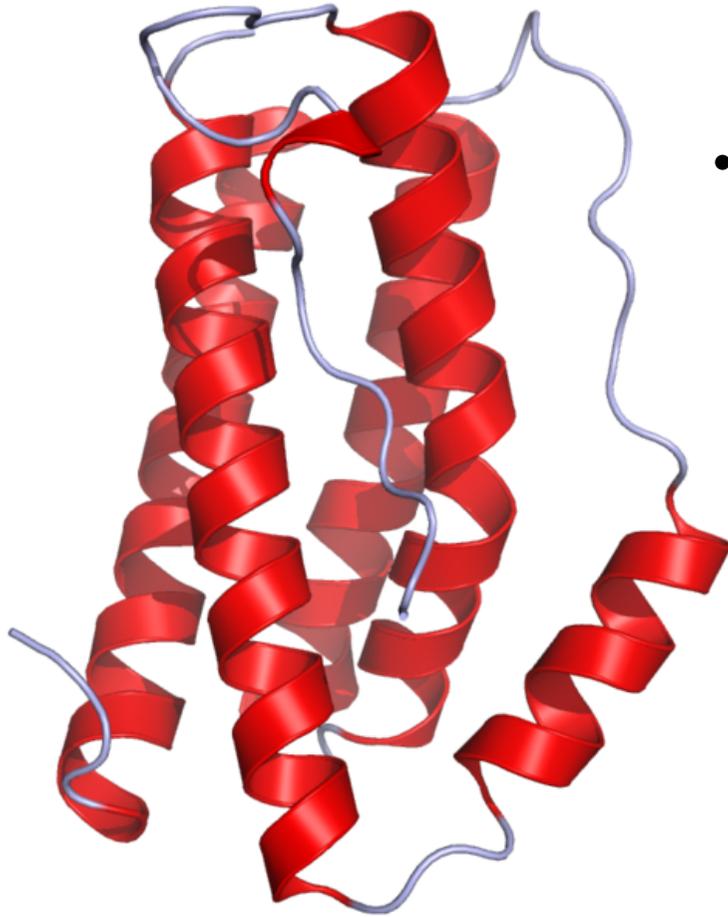
- citochine di tipo 1 (IFN- γ , TGF- β , etc.);
- favoriscono la risposta anticorpale.

Il muscolo scheletrico quale organo endocrino: produzione di MIOCHINE

Durante la contrazione muscolare, le fibre muscolari scheletriche rilasciano alcune citochine, definite **MIOCHINE**, quali **IL-6**, **IL-8** ed **IL-15**.

Le **MIOCHINE** mediano risposte immunitarie, cellulari ed **influenzano** il **metabolismo** intermedio dei **carboidrati** e dei **lipidi**.

L'Interleuchina-6 (IL-6)



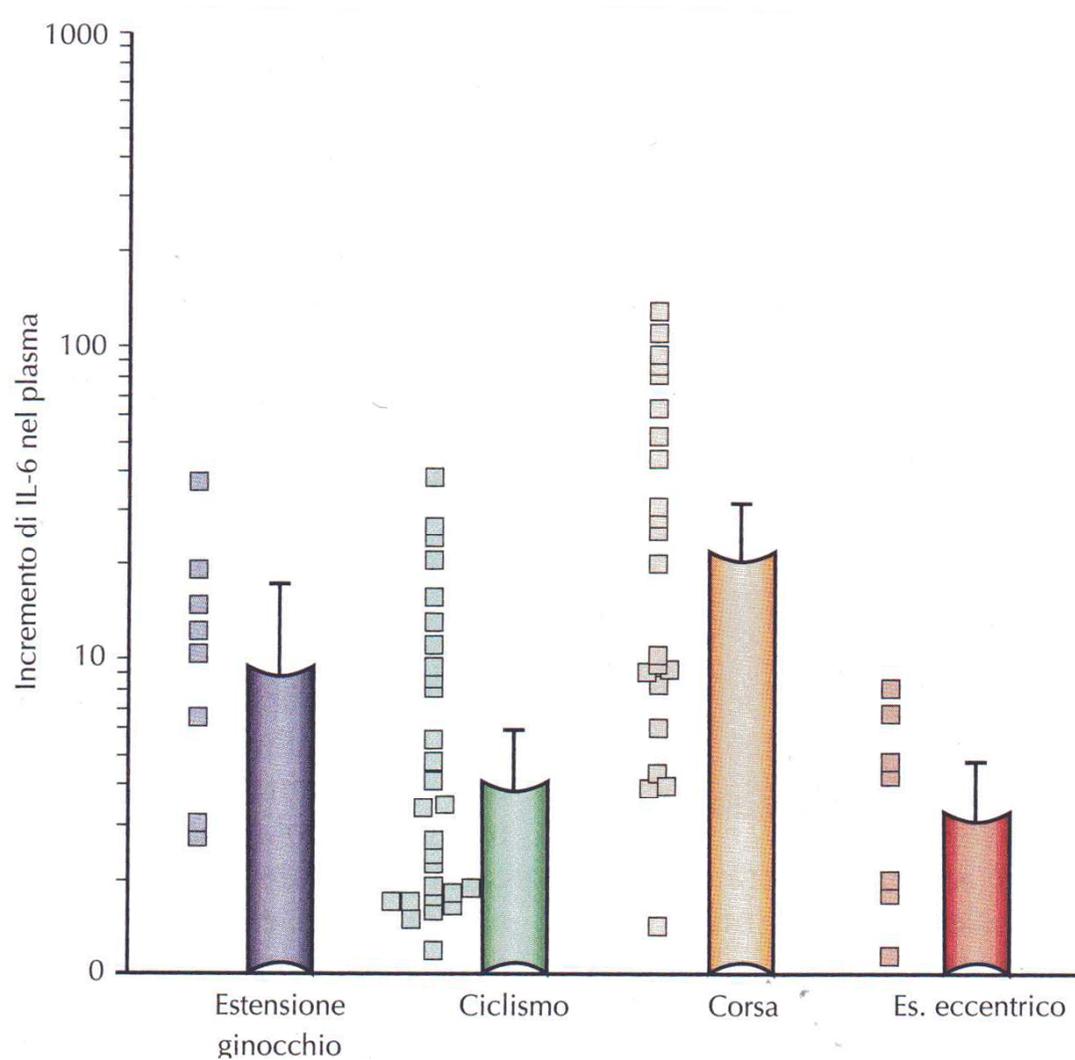
Modello della struttura
cristallografica dell'IL-6 umana

- L'IL-6 è stata la prima mioquina identificata.
- In seguito ad un **esercizio fisico**, i livelli di **IL-6** circolante aumentano (10-50 volte in dipendenza dal tipo di esercizio e soggetti arruolati per lo studio) per poi ritornare ai **valori basali** nella fase **post-esercizio**. L'**ampiezza** dell'incremento è **proporzionale** alla **massa muscolare** coinvolta nel lavoro meccanico, all'**intensità** ed alla **durata** dell'**esercizio**.
- Inoltre, nelle fibrocellule muscolari si verifica anche un **aumento** dell'espressione del **recettore per IL-6 (gp-130)**, (**funzionamento paracrino**).

Azioni e modulatori dell'IL-6

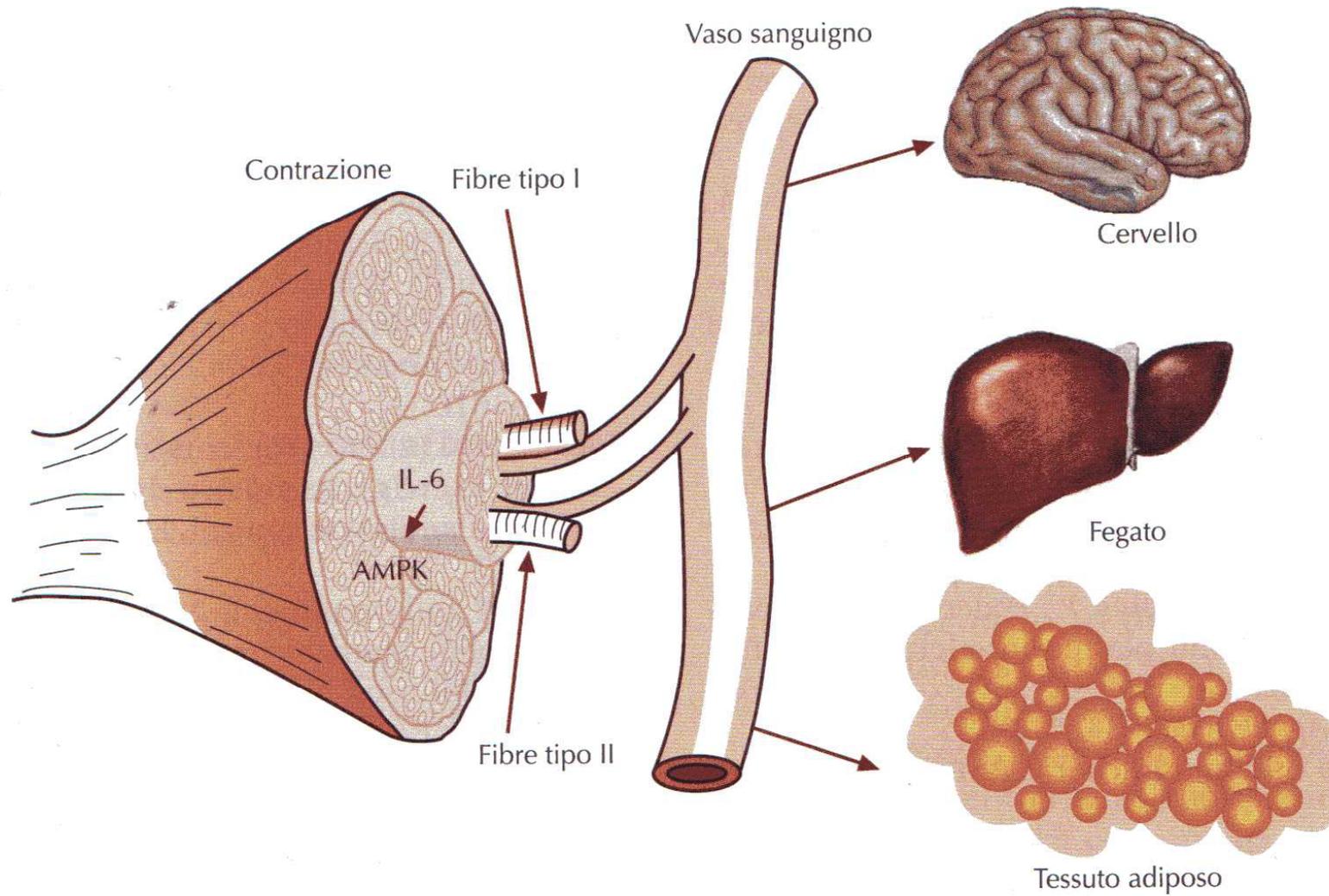
- Nella cellula muscolare, IL-6 agisce come sensore d'energia: infatti, nella cellula a riposo il gene codificante per IL-6 non è espresso, ma in seguito ad uno sforzo vi è un rapido aumento.
- L'azione di IL-6 sul metabolismo del glucosio coinvolge un incremento nella traslocazione sulla membrana del trasportatore del glucosio GLUT-4, a cui contribuisce anche l'Insulina.
- IL-6 media l'incremento della massa muscolare in seguito ad un esercizio, agendo sulla proliferazione delle cellule satelliti (ipertrofia muscolare, $VO_2\text{max} > 65\%$
- L'espressione del gene dell'IL-6 è modulata dalla disponibilità cellulare di carboidrati (glicogeno).
- Nel muscolo, oltre al glicogeno, anche l'ossido nitrico (NO) ed il Calcio (Ca^{++}) regolano la produzione e la secrezione dell'IL-6.

Effetti di differenti tipi di esercizio sul rilascio d'IL-6



- **Variazioni della concentrazione plasmatica di IL-6 in base al tipo di esercizio effettuato**

Azioni dell'IL-6 su tessuti bersaglio



Pedersen et al. 2001

Interleuchina-8 (IL-8)

- Inizialmente caratterizzata come prodotta dai neutrofili.
- Appartiene alla famiglia delle citochine con il motivo CXC, ossia con la presenza di due residui di cisteina (C) conservati nella regione amminoterminale, distanziati da un amminoacido generico (X).
- **FUNZIONI dell'IL-8: attrae i neutrofili ed è angiogenica.**
- **I livelli di IL-8 aumentano in seguito ad un esercizio fisico eccentrico (corsa veloce con $VO_2\text{max} > 70\%$) per un lungo periodo.**

Interleuchina-15 (IL-15)

IL-15 è strutturalmente simile ad IL-2, con 4 α -eliche

Ci sono 2 diverse isoforme con differente lunghezza:

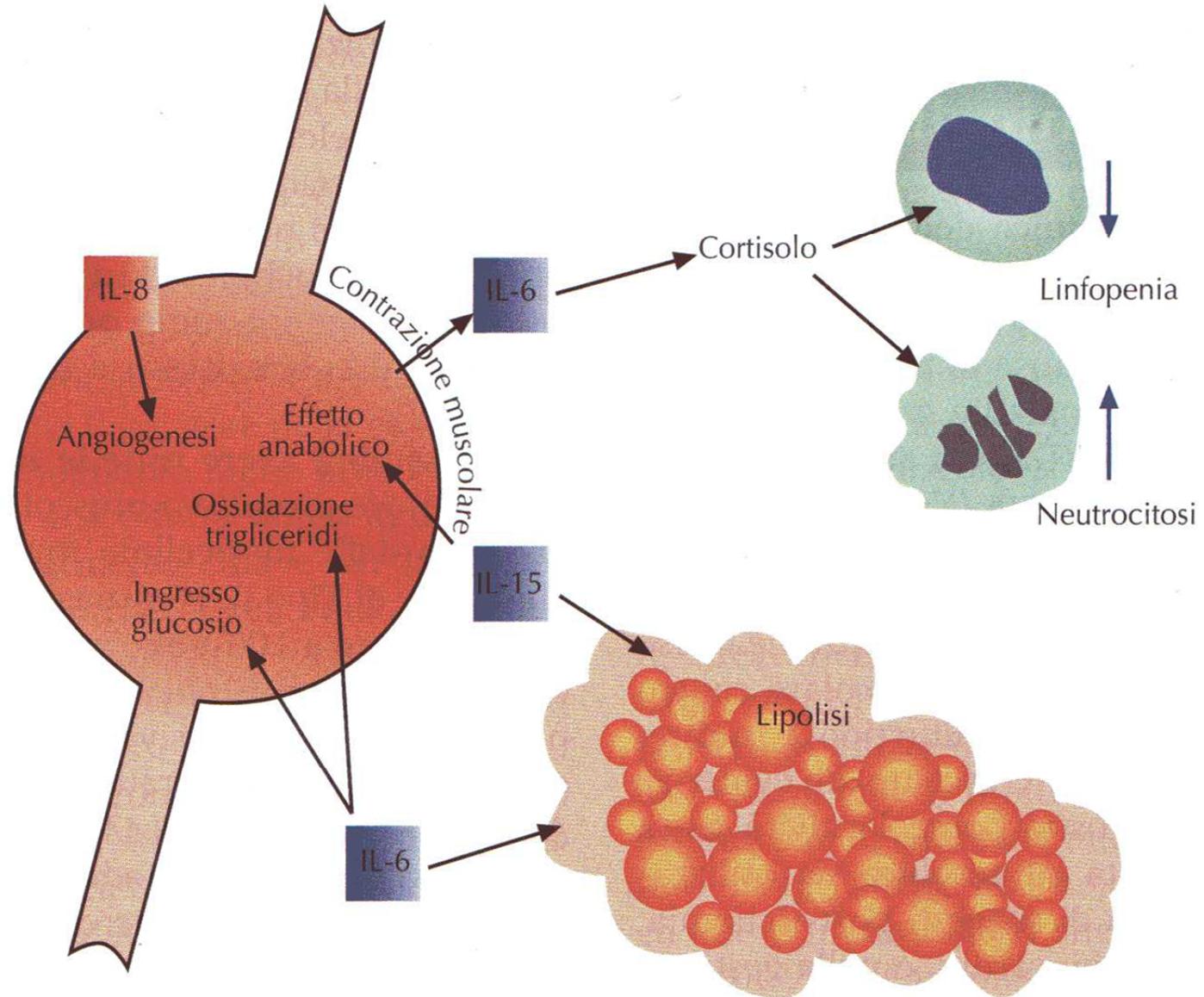
- **forma lunga di 48 aa che viene secreta,**
- **forma corta di 21 aa con localizzazione citoplasmatica**

Il recettore dell'IL-15 è un eterotrimerico costituito da una catena α , una catena β ed una catena γ . Questo recettore è espresso da diversi tipi cellulari

Funzioni dell'IL-15:

- **media l'interazione tra muscolo scheletrico e tessuto adiposo durante l'esercizio fisico;**
- **Induce un aumento della sintesi della catena pesante della miosina favorendone l'accumulo nelle miocellule differenziate**

Effetti biologici svolti dalle miochine 6, 8 e 15



Attività fisica e salute - ruolo delle miochine (1)

L'**attività fisica moderata** (VO_2max 60-70%) e **costante** (60 min 3 volte a settimana) **protegge** dalle cause di mortalità indotte da aterosclerosi e diabete mellito di tipo 2.

Tra i meccanismi alla base degli effetti benefici sulla salute indotti dall'esercizio fisico, sono stati identificati i seguenti effetti metabolici indotti dalle miochine:

- un **aumento dell'ingresso del glucosio** nel muscolo scheletrico, compensato dal suo rilascio nel torrente circolatorio da parte del fegato (**regolazione glicemia**);
- un **aumento del rilascio degli acidi grassi liberi** dal tessuto adiposo;
- Incremento del metabolismo intermedio del glucosio.

Attività fisica e salute: ruolo dell'IL-6

Durante l'esercizio fisico, la concentrazione ematica dell'**IL-6** aumenta di **circa 100 volte**, per poi ritornare ai valori basali al termine dell'esercizio.

IL-6 è considerata un **fattore protettivo** per le fibrocellule muscolari sia di tipo 1 che di tipo 2.

Effetti indotti dall'IL-6 come miochina:

- **Attivazione** della *proteina chinasi cAMP dipendente*
- **Aumento** della **ossidazione dei grassi** nel muscolo e nel fegato (**attivazione trasportatore mitocondriale**);
- **Riduzione** della lipogenesi (**inibizione enzima chiave**)
- **Aumento** reclutamento di **GLUT4** (aumento glicogenosintesi)
- Induzione del **differenziamento di mioblasti in miociti**
- **Rilascio** di citochine antinfiammatorie in altri tessuti

L'attività fisica e ruolo delle miochine

Scand J Med Sci Sports 2015; (Suppl. 3) 25: 1–72
doi: 10.1111/sms.12581

© 2015 The Authors. Scandinavian Journal of Medicine &
Science in Sports published by John Wiley & Sons Ltd

SCANDINAVIAN JOURNAL OF
MEDICINE & SCIENCE
IN SPORTS

Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases

B. K. Pedersen¹, B. Saltin²

Patologie croniche

Psichiatriche: depressione, ansia, stress, schizofrenia

Neurologiche: demenza, Parkinson, sclerosi multipla

Metaboliche: obesità, iper-lipidemia, sindrome metabolica, sindrome dell'ovario policistico, diabete di tipo I e II

Cardiovascolari: ipertensione, coronaropatie, ischemia cardiaca, apoplezia cerebrale, claudicatio intermittente

Polmonari: patologia polmonare ostruttiva cronica, asma, fibrosi cistica

Muscolo-scheletriche: osteoartrite, osteoporosi, mal di schiena, artrite reumatoide)

Cancro

Sono stati analizzati gli effetti dell'attività fisica su:

- patogenesi
- sintomi

Sono discussi i principali meccanismi d'azione

Meccanismi d'azione multifattoriali delle miochine

Tipo di attività fisica: aerobica e/o di resistenza (spesso una combinazione), da un'ora al giorno o per un minimo di 8 settimane oppure per 3 mesi fino a 1 anno

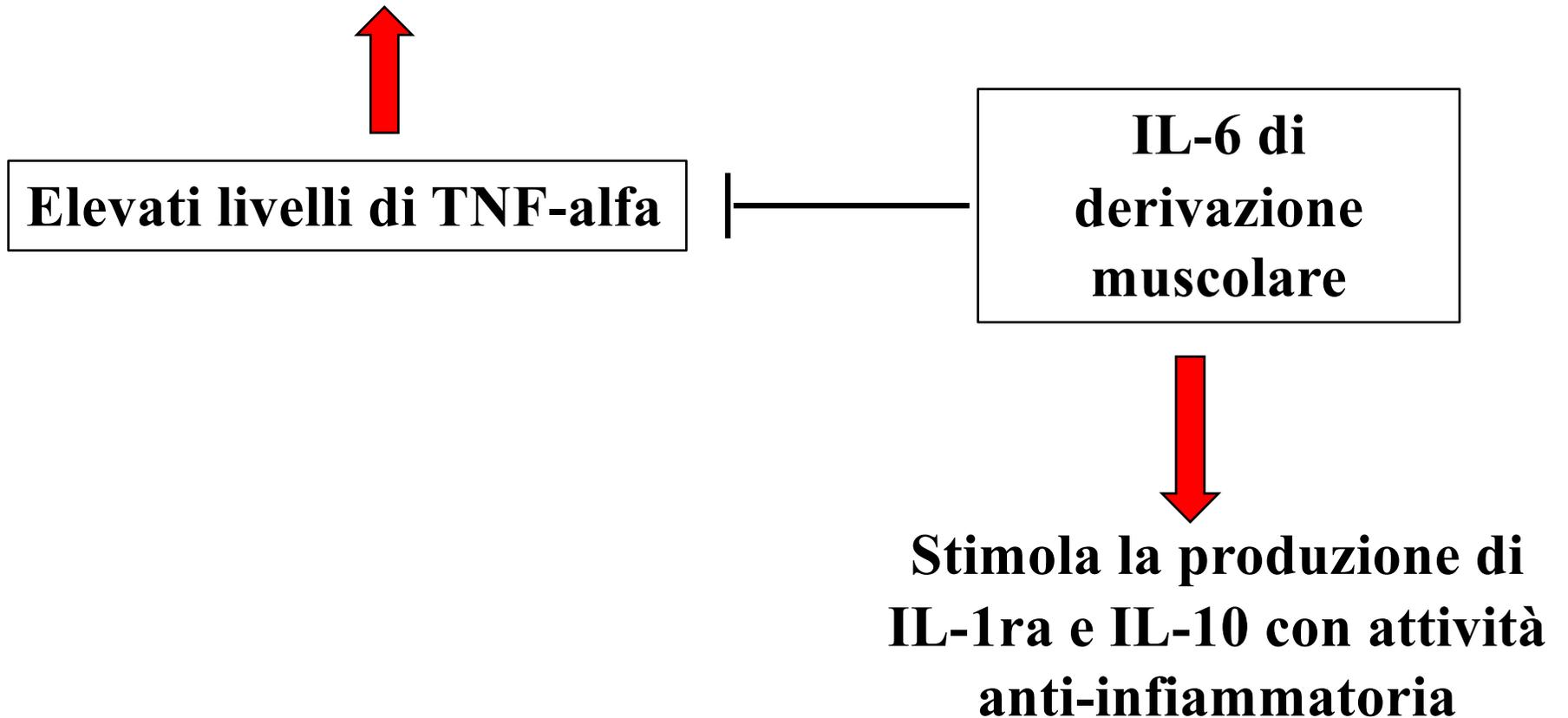
Patologie psichiatriche/neurologiche: attività fisica regolare aumenta il livello di BDNF nel cervello sangue e muscoli

Patologie metaboliche/cardiovascolari: attività fisica aumenta il dispendio energetico contrastando l'obesità, che è correlata ad ipertensione, iper-lipidemia ed insulino-resistenza (sindrome metabolica).

Attività fisica:

- riduce il livello plasmatico di TNF-alfa probabilmente mediante la produzione di IL-6 da parte del muscolo scheletrico. Nei soggetti con ovaio policistico sono stati riscontrati elevati livelli di TNF-alfa;
- riduce l'insulino-resistenza, caratteristica del diabete di tipo II) a migliora l'assorbimento del glucosio (aumento di GLUT4);
- Aumento di VEGF che contrasta le patologie cardio-vascolari.

Infiammazione cronica



Conclusioni

Attività fisica come approccio non farmacologico per la prevenzione e miglioramento di malattie correlate ad uno stile di vita sedentario e dismetaboliche