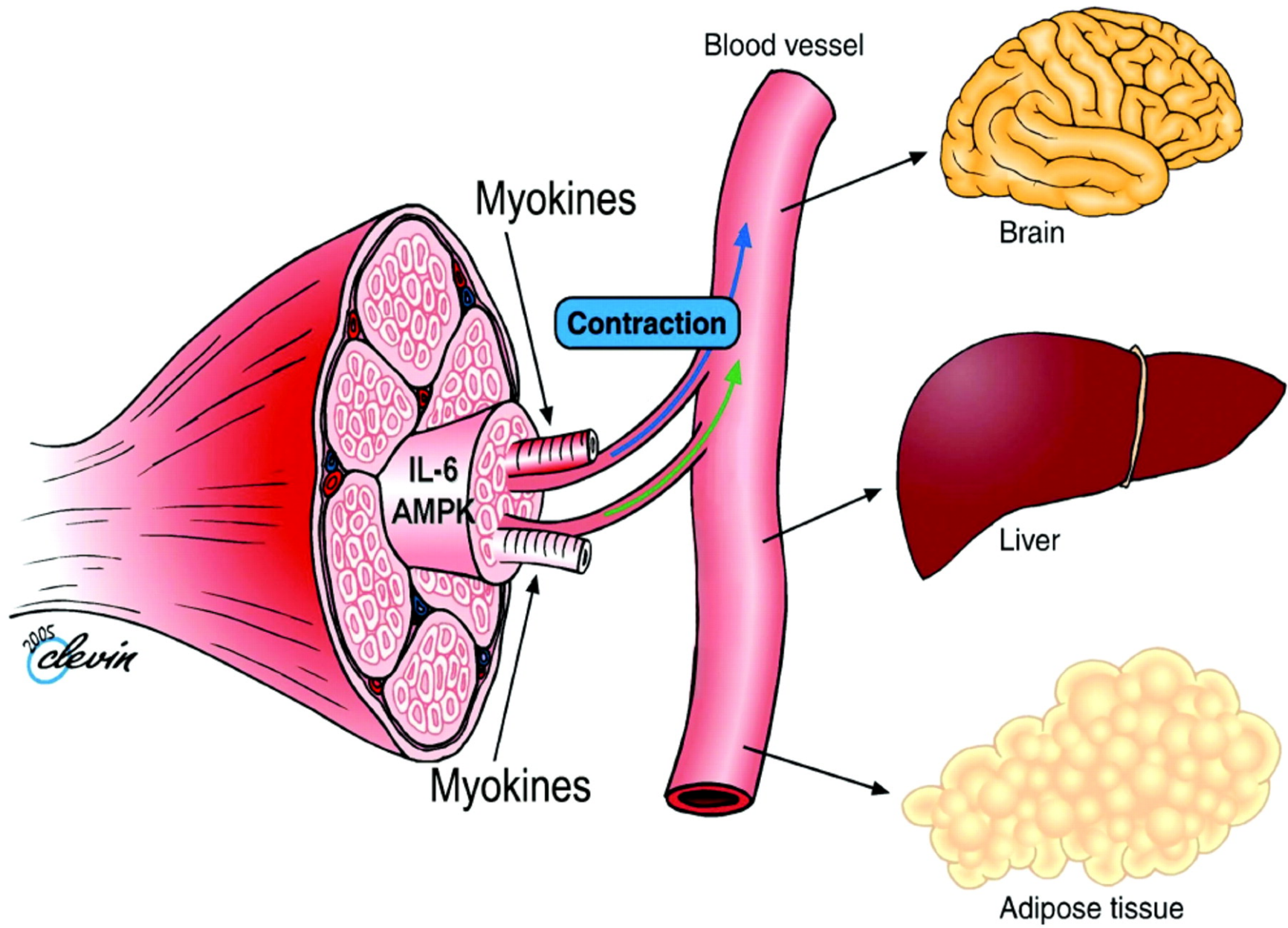


**Miochine: citochine  
secrete dal muscolo  
scheletrico in contrazione**



# **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- $\alpha$ )**
- **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  $\beta$  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**.

# Differenze e proprietà comuni tra ormoni e citochine

Citochine	Ormoni
<b>Differenze</b>	
<i>Citochine</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- Agiscono localmente</li><li>- Prodotte da differenti cellule</li><li>- Prodotte in maniera transiente dopo stimolazione della cellula</li><li>- Inattivi in siero/plasma</li></ul>	<i>Ormoni</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- Agiscono a distanza</li><li>- Prodotti da cellule specializzate</li><li>- Prodotti costitutivamente</li><li>- Attivi in siero/plasma</li></ul>
<b>Proprietà comuni</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Recettori <i>omologhi</i></li><li>- Potenti segnali cellulari</li></ul>	

Adattato da: Oppenheim J.J. and Marc Feldmann (2000).



# 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).

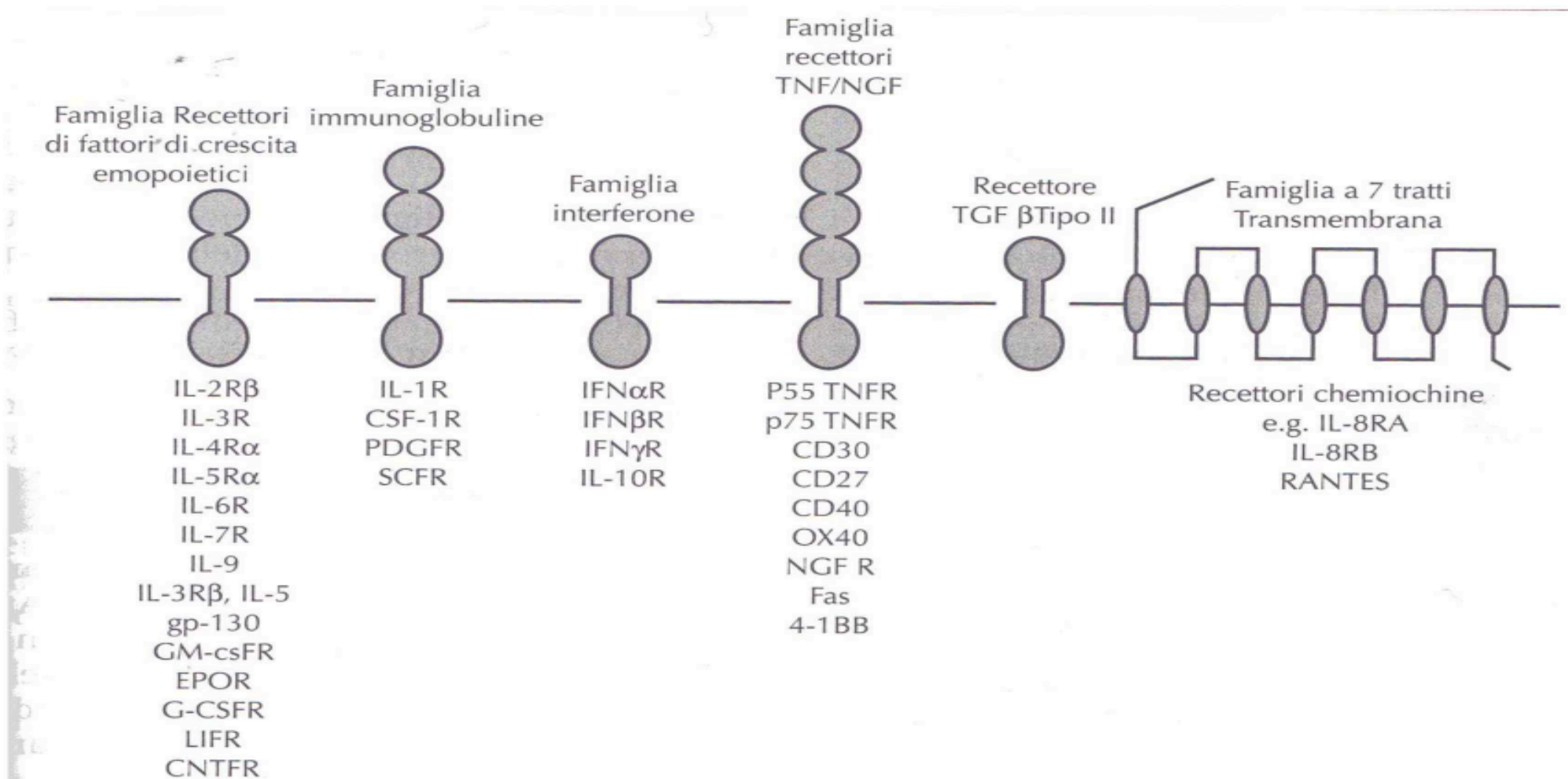
Su base **FUNZIONALE** si riscontrano due classi:

- ✓ Citochine di tipo 1 (IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , etc.)
- ✓ Citochine di tipo 2 tra cui l'IL-4, l'IL-10 e l'IL-13 che favoriscono la risposta anticorpale.

# Recettori delle citochine (1)

L'attività indotta dalle citochine deriva dalla loro interazione con uno specifico recettore.

Tali recettori si classificano in base alla loro struttura tridimensionale: si riscontrano 6 categorie



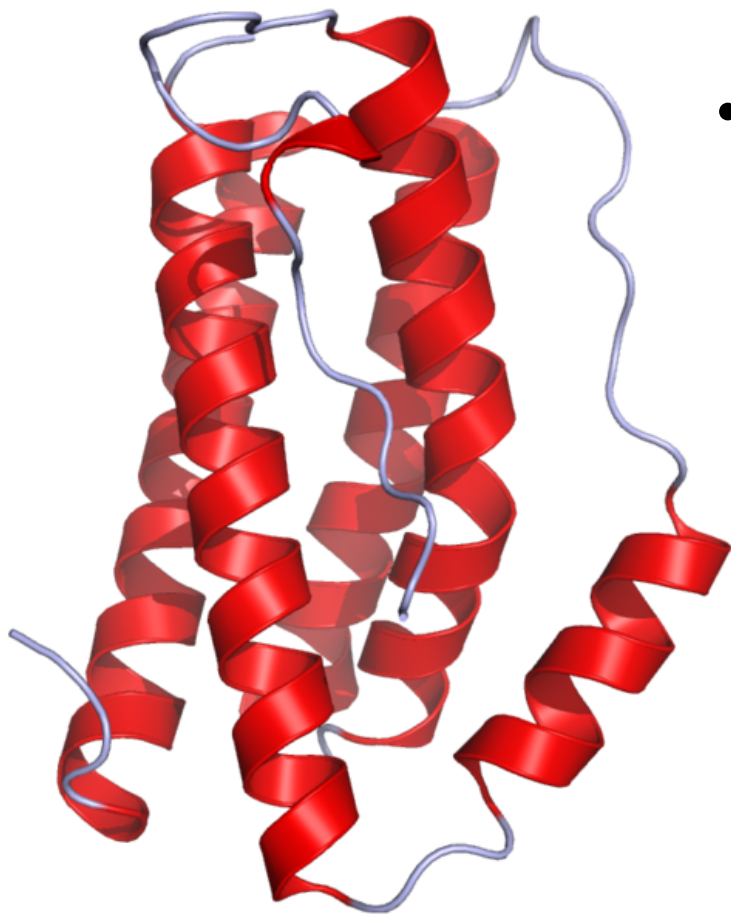
# **Il muscolo scheletrico quale organo endocrino: MIOCHINE**

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

**Queste MIOCHINE mediano risposte immunitarie ed influenzano il metabolismo intermedio dei carboidrati e dei lipidi.**



# L'Interleuchina-6 (IL-6)



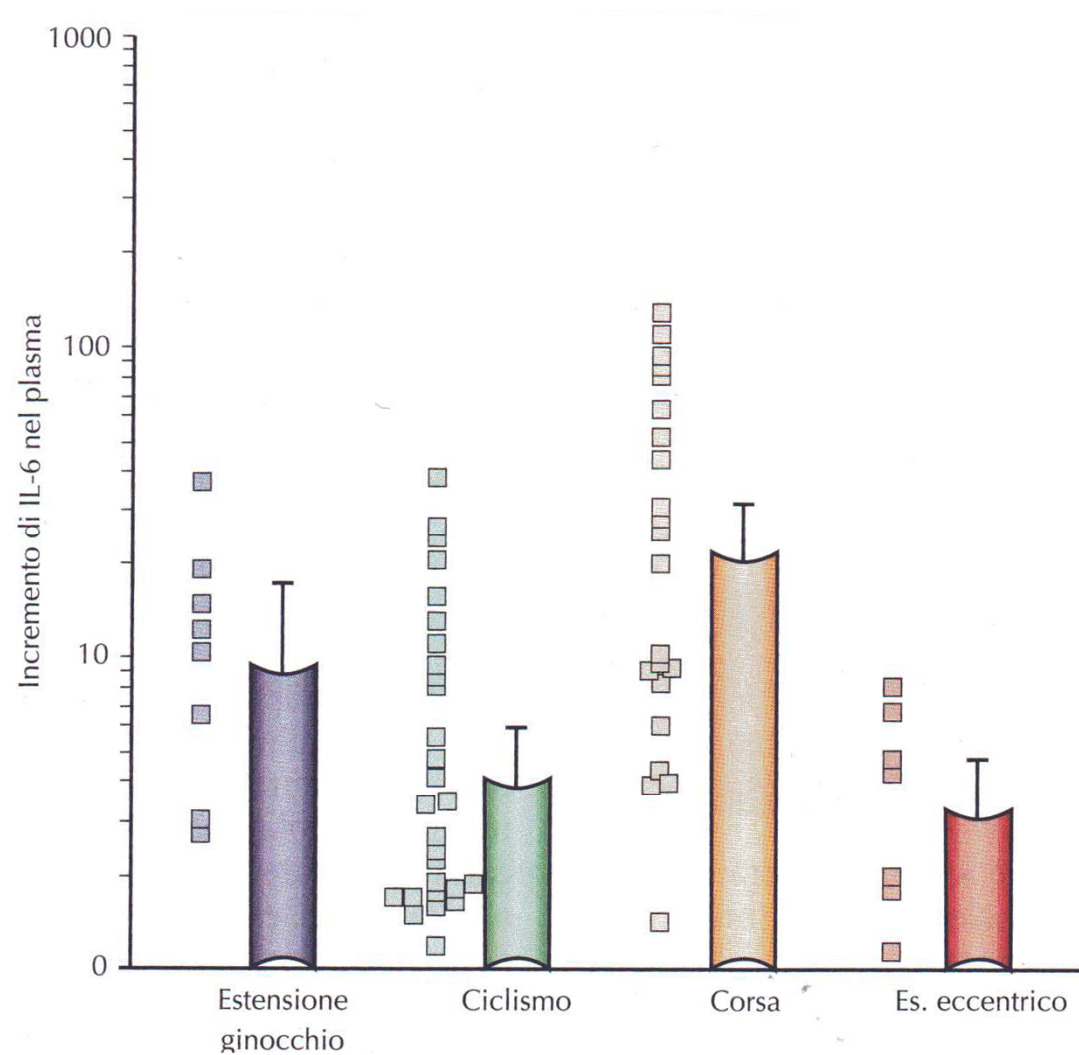
Modello della struttura  
cristallografica dell'IL-6  
umana

- 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

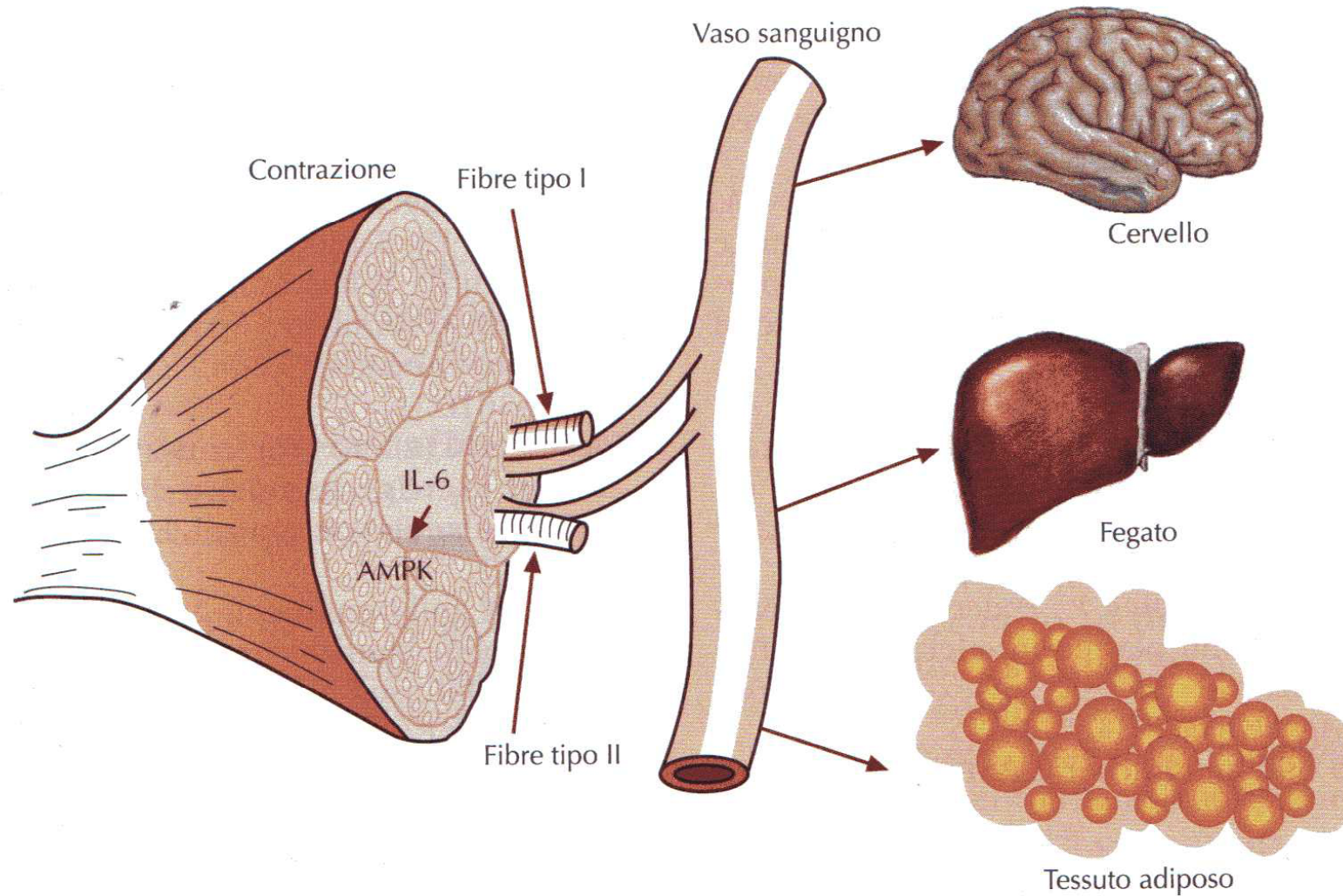
- Nella cellula muscolare, IL-6 agisce come sensore d'energia: infatti, nella cellula a riposo il gene codificante per IL-6 non è espresso, ma in seguito ad uno sforzo vi è un rapido aumento.
- L'azione di IL-6 sul metabolismo del glucosio coinvolge un incremento nella traslocazione sulla membrana del 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)**

**Strutturalmente simile ad IL-2, con 4  $\alpha$ -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**

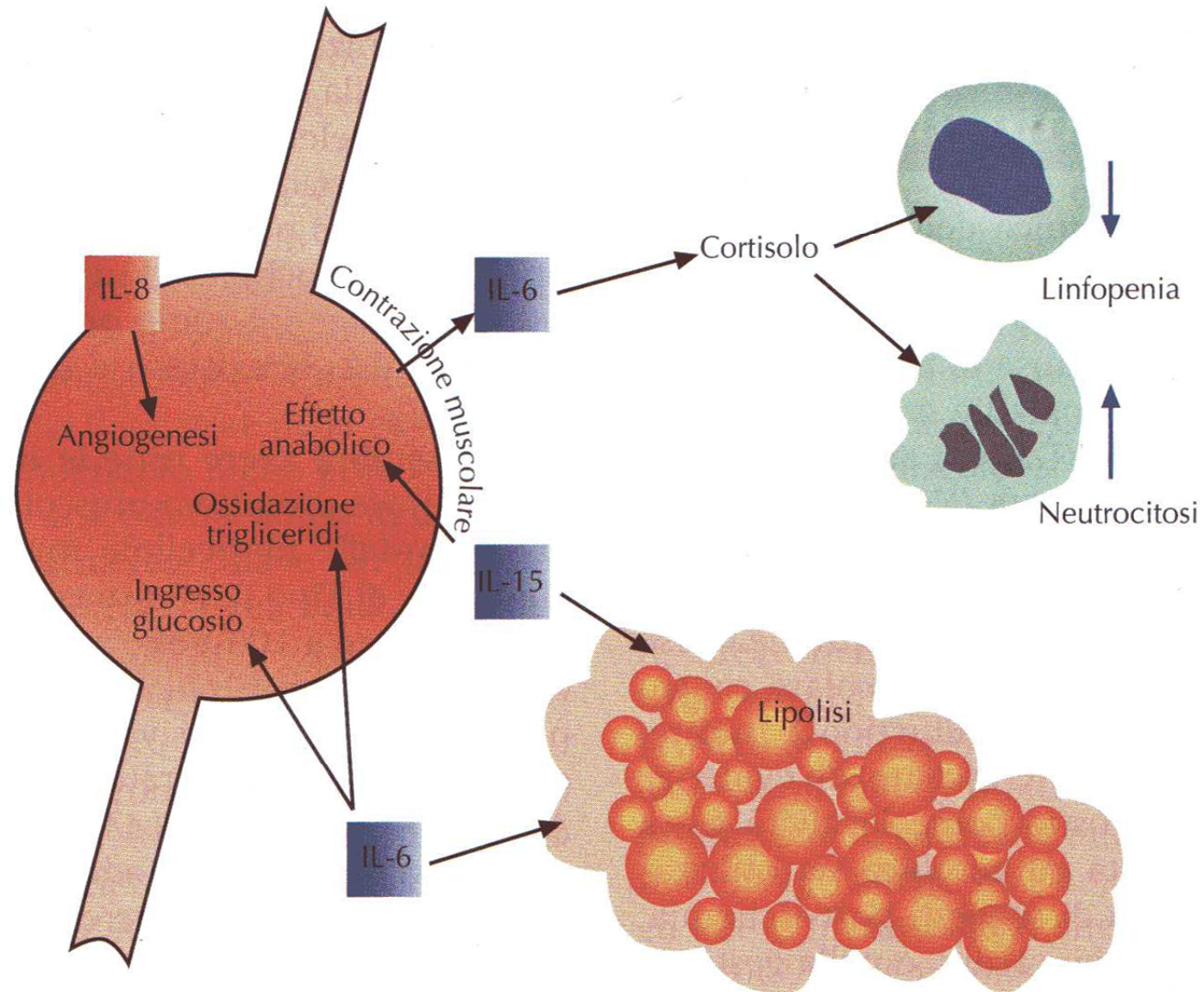
**Il recettore per IL-15 è un eterotrimerico costituito da una catena  $\alpha$ , una catena  $\beta$  ed una catena  $\gamma$ . Questo recettore è espresso da diversi tipi cellulari**

**L'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 miocchine 6, 8 e 15



## **Attività fisica e salute - ruolo delle miochine (1)**

**L'attività fisica moderata** ( $\text{VO}_2\text{max}$  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 che correlano la contrazione muscolare con i benefici della salute, sono stati identificati i seguenti fenomeni**

- ✓ **Un aumento dell'ingresso del glucosio** nel muscolo scheletrico, compensato dal suo rilascio nel torrente circolatorio da parte del fegato (**regolazione glicemia**);
- ✓ **Rilascio dei grassi liberi** dal tessuto adiposo
- ✓ **Metabolismo intermedio del glucosio**
- ✓ **Azione delle miochine** (*fattore di esercizio*)

# Attività fisica e salute: ruolo di IL-6

Durante la contrazione muscolare, la concentrazione di **IL-6** aumenta di **oltre 100 volte** per poi ritornare ai valori basali durante la fase di recupero.

Viene considerato un **fattore protettivo** per le fibrocellule muscolari sia di tipo 1 che di tipo 2.

- ✓ **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. Pedersen<sup>1</sup>, B. Saltin<sup>2</sup>

# 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**

**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

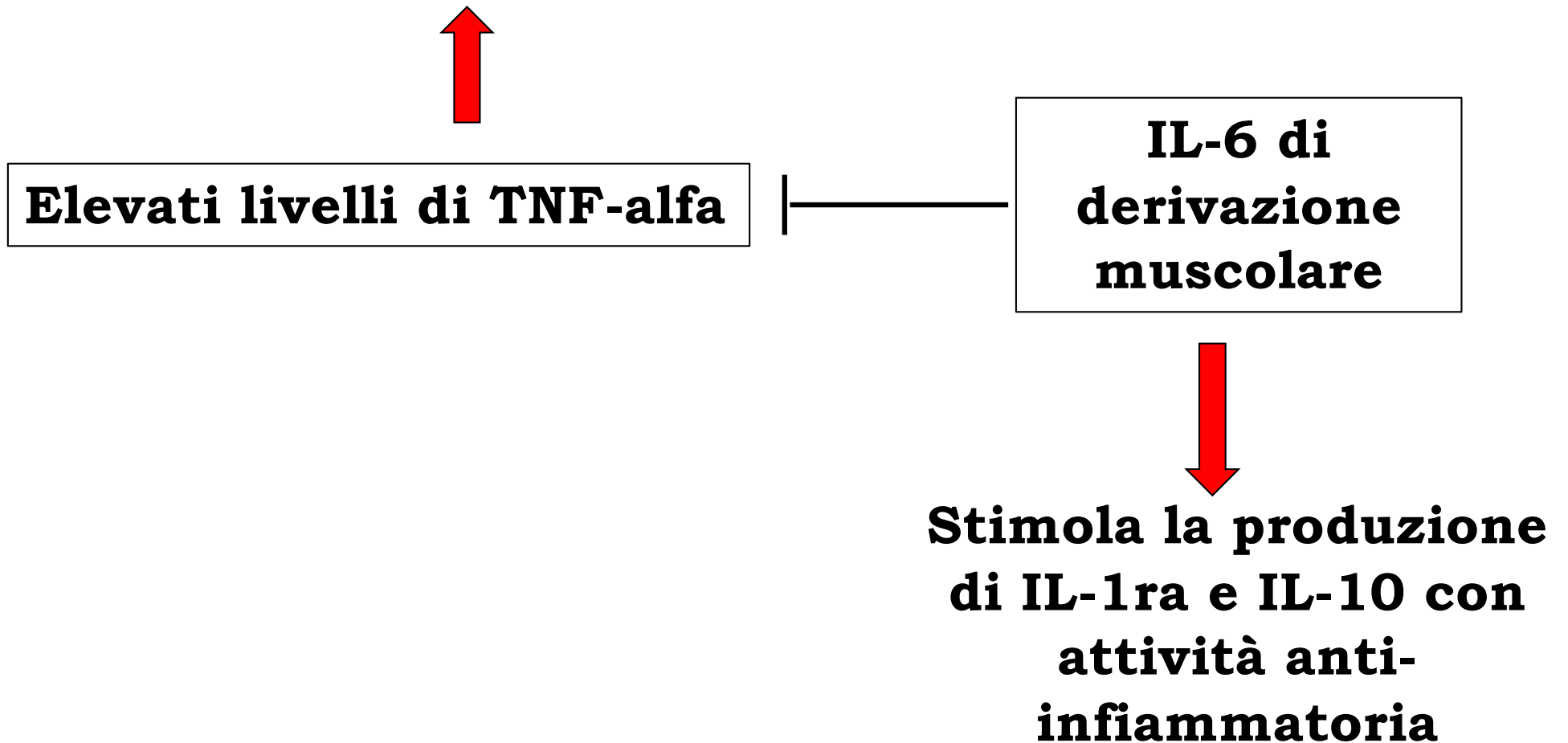
**Patologie metaboliche/cardiovascolari:** attività fisica aumenta il dispendio energetico contrastando l'obesità, che è correlata ad ipertensione, iper-lipidemia ed insulino-resistenza (sindrome metabolica).

### **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



# **Inflammation cronica**



# **Conclusioni**

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