

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΥΟΚΙΝΩΝ
ΣΤΗΝ
ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ**

***ΕΑΡΙΝΕΣ ΗΜΕΡΕΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ 2022
ΠΟΡΟΣ - 14 ΜΑΙΟΥ 2022***

***ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΔΙΚΑΙΟΥ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ***

ΚΑΜΙΑ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Η άσκηση ως αντιφλεγμονώδης θεραπεία για τα ρευματικά νοσήματα

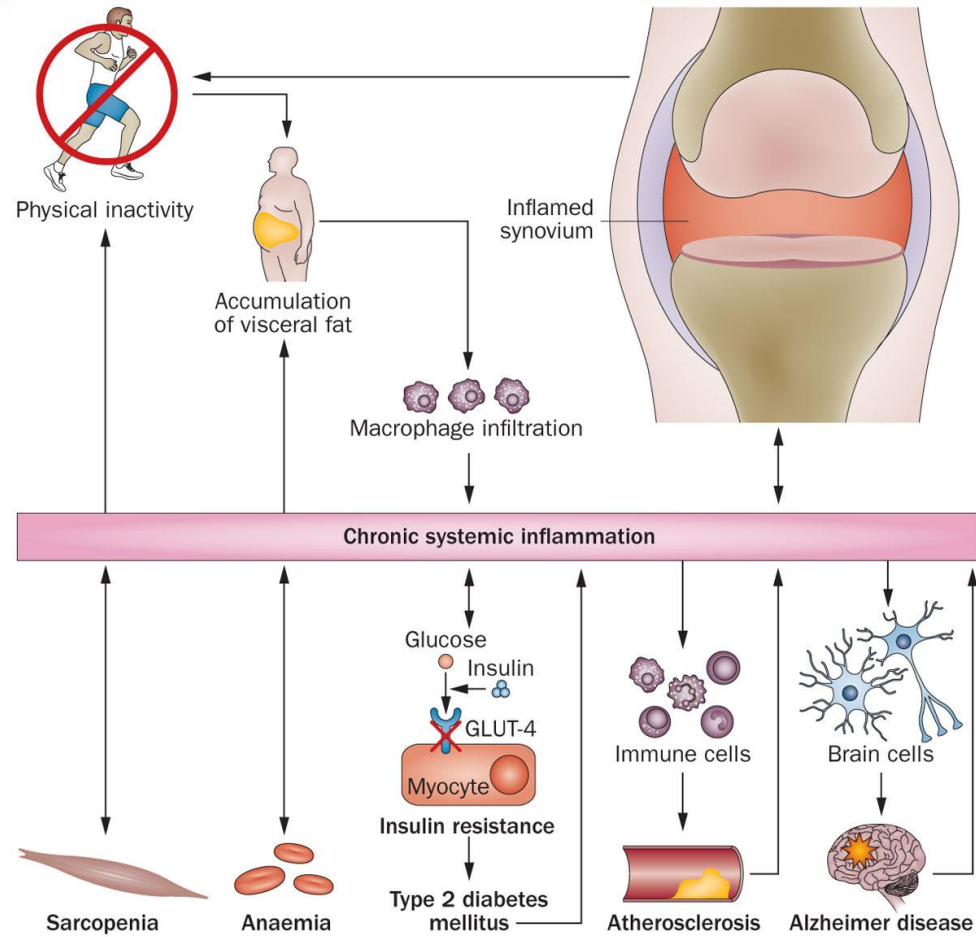
Ρύθμιση μέσω μυοκινών

Η επίμονη συστηματική φλεγμονή:

- Είναι τυπικό χαρακτηριστικό των φλεγμονωδών ρευματικών νοσημάτων (πχ. ΡΑ ΚΑΙ ΣΕΛ).
- Σχετίζεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο
- Προδιαθέτει σε μεταβολικές διαταραχές και απώλεια μυϊκού ιστού
- Μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία, ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, εξάρσεις της φλεγμονής και δημιουργία δικτύου χρόνιων νόσων

“Φαύλος κύκλος” χρόνιας φλεγμονής

Figure 1 The vicious cycle of chronic inflammation



Benatti, F. B. & Pedersen, B. K. (2014) Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation

Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2014.193

Ο ρόλος της άσκησης στα ρευματικά νοσήματα

- Η άσκηση ως θεραπεία στα ρευματικά νοσήματα μελετάται τα τελευταία 20 χρόνια.
- Η άσκηση δεν θεωρείται πλέον ότι επιδεινώνει την φλεγμονή
- Η άσκηση θεωρείται σήμερα ως αντιφλεγμονώδης θεραπεία για τα ρευματικά νοσήματα.

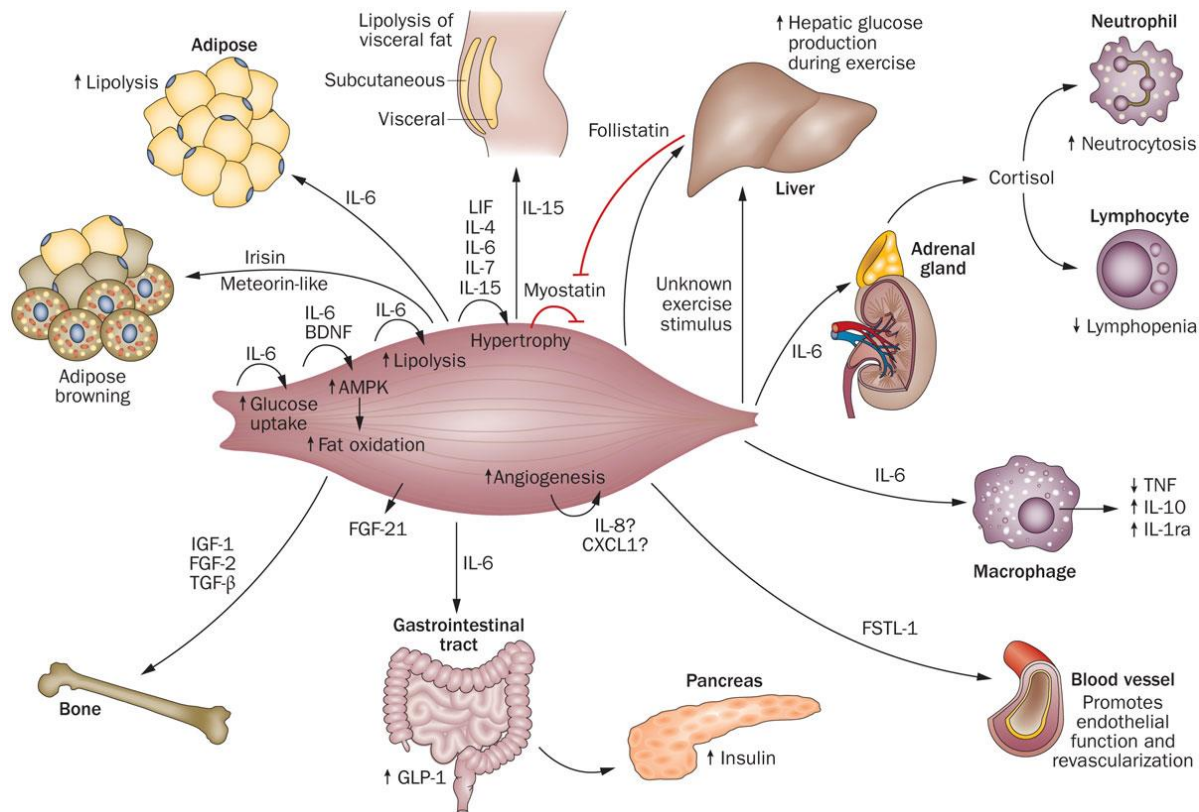
Μυοκίνες

- Ανακάλυψη των “ Μυοκινών”, αποτελεί σημαντικό εύρημα.
- Είναι πρωτεΐνες , **κυτοκίνες ή άλλες πρωτεΐνες**, που εκκρίνονται από τους σκελετικούς μυς κατά την άσκηση (μυική σύσπαση) : **Muscle secretome**
- Έχουν δράση **αυτοκρινή, παρακρινή ή ενδοκρινή** (μερικές από αυτές)
- Αποτελούν τρόπο **επικοινωνίας των μυών** με άλλα όργανα, όπως λιπώδης ιστός, ήπαρ, πάγκρεας, οστά και εγκέφαλο
- Έχουν:
 - άμεσο αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα με κάθε σύντομη περίοδο έντονης δραστηριότητας (bout of exercise)
 - και
 - έμμεσο αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα ,βελτιώνοντας τις συννοσηρότητες

Μυοκίνες

- **IL- 6**
- IL -15
- IL-4
- IL-17
- LIF (leukemia inhibitory factor)
- Myostatin
- IGF-1 (insulin-like growth factor)
- FGF-2 (fibroblast growth factor 2)
- TGF- β (transforming growth factor β)
- FSTL-1 (follistatin-related protein 1)
- BDNF (brain-derived neurotrophic factor)
- Meteorin-like
- Irisin
- Decorin

Figure 2 Skeletal muscle is a secretory organ



Adapted with permission obtained from Macmillan Publishers Ltd, *Nat. Rev. Endo.* 8, 457–465 (2012)

Benatti, F. B. & Pedersen, B. K. (2014) Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation

Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2014.193

Παράδοξη δράση IL 6

Προφλεγμονώδης και αντιφλεγμονώδης δράση

Προφλεγμονώδης δράση IL 6

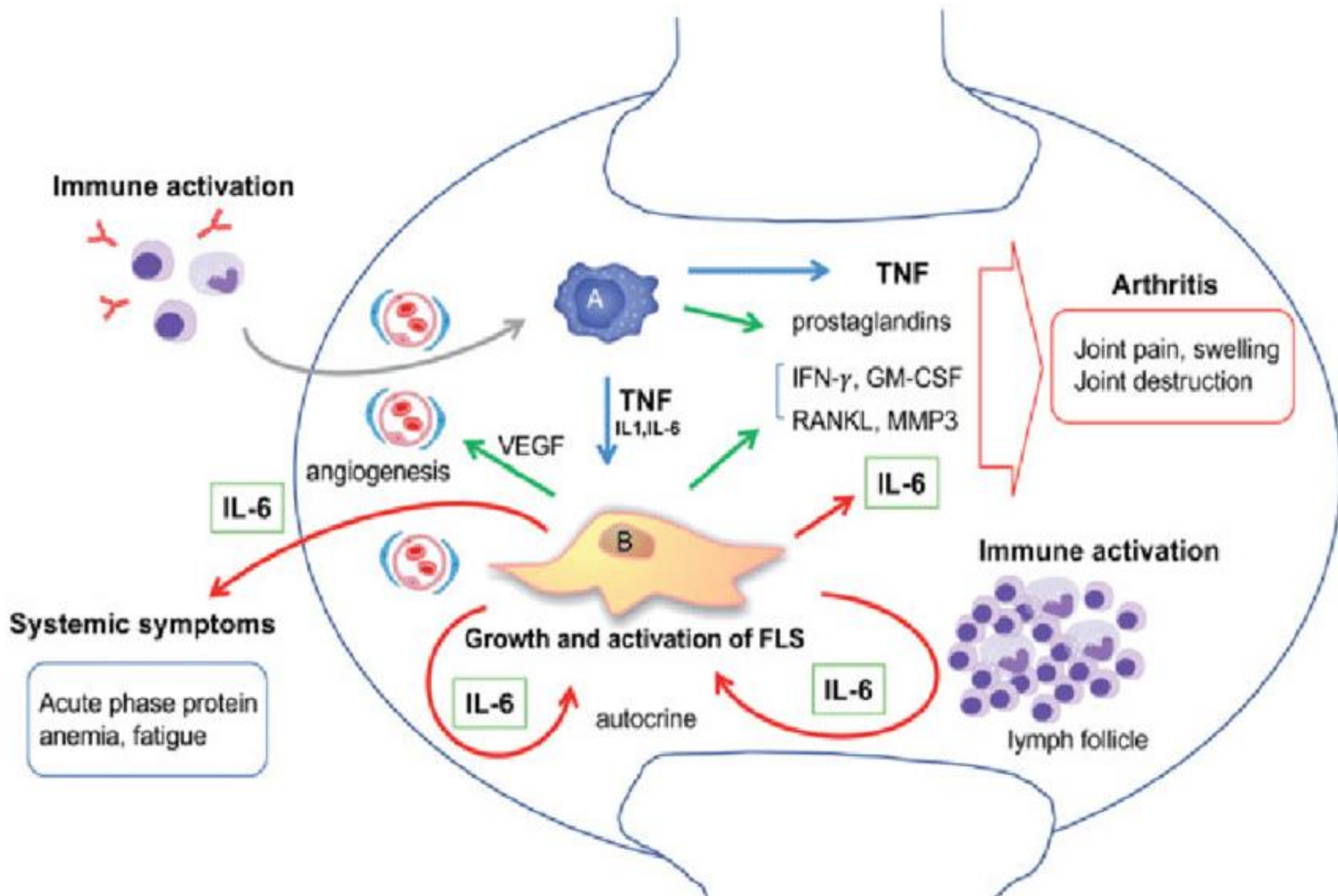
- Παράγεται από μακροφάγα στις θέσεις της αρχικής φλεγμονής
- Κύρια **προφλεγμονώδης κυτοκίνη**
- Προκαλεί έναρξη σηματοδότησης προφλεγμονώδους διαδικασίας
- Προκαλεί αύξηση παραγωγής ουδετεροφίλων και διαφοροποίηση B κυττάρων για παραγωγή αντισωμάτων
- Ισχυρή συσχέτιση με παθογενετικούς μηχανισμούς και συννοσηρότητες φλεγμονωδών ρευματικών νοσημάτων
- Συσχετίζεται με ενεργότητα νόσου και καταστροφή αρθρώσεων
- Προκαλεί αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως (CRP κλπ)

TNF

- Σημαντική κυτοκίνη που εμπλέκεται στην ανοσοπαθογένεια της φλεγμονής των ρευματικών νοσημάτων.
- Άμεση ανασταλτική δράση στο signaling της ινσουλίνης (in vitro μελέτες)
- TNF χορήγηση σε υγιείς προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη στους σκελετικούς μυς
- Αυξάνει την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από λιπώδη ιστό
- Αυξάνει την σύνθεση ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων από το ήπαρ
- Υψηλά επίπεδα TNF προδιαθέτουν σε δυσλειτουργία ενδοθηλίου και εν συνεχεία αθηροσκλήρυνση.

Προφλεγμονώδης δράση IL 6

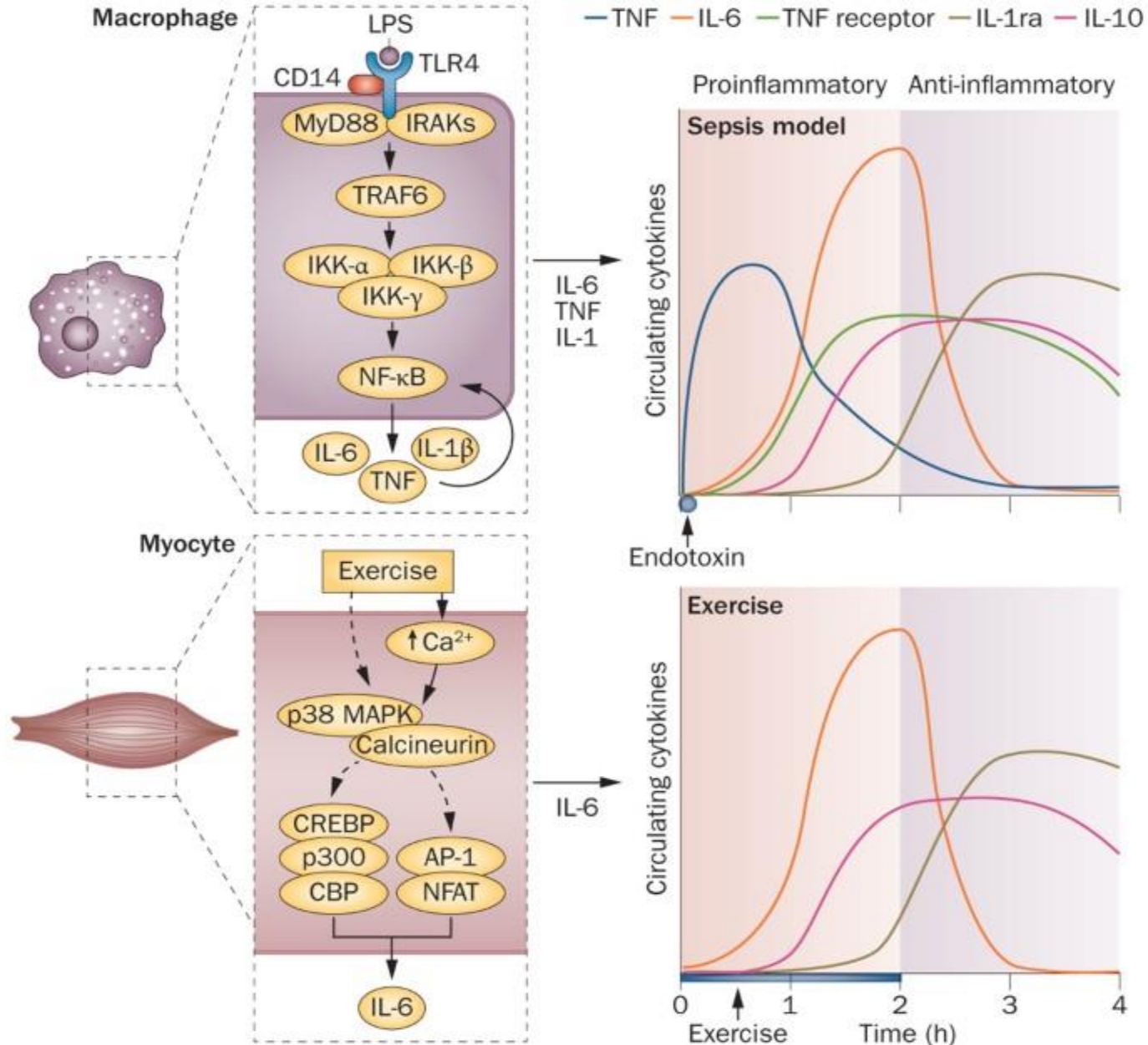
(*Atsushi Ogataa et al. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. MODERN RHEUMATOLOGY, 2018*)



Αντιφλεγμονώδης δράση IL 6

- **IL 6 πρώτη μυοκίνη** που παράγεται κατά την σύσπαση από τα μυϊκά κύτταρα (muscle -derived IL 6) και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος
- Τιμές IL 6 >100 των φυσιολογικών κατά την οξεία άσκηση
- Σταδιακή πτώση κατά την χαλάρωση (recovery period)
- Δράση ανεξάρτητη του TNF
- Διεγείρει την παραγωγή των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών: IL-1ra και IL 10
- **Ο συνδυασμός του είδους της άσκησης, της έντασης και της διάρκειας προσδιορίζει το μέγεθος της αύξησης της IL 6 στο αίμα.**

Sepsis and macrophages versus exercise and muscle



LPS : Lipopolysaccharide (endotoxine)

NF-κB : nuclear factor kappa-light-chain- enhancer (ενισχυτής) B cells

Ρυθμίζει πολλά γονίδια που εμπλέκονται στην φλεγμονή

Παραμένει χρονίως ενεργός σε πολλά χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα πχ. αρθρίτιδες

Cytosolic Ca : ενδοκυττάριο σύστημα σηματοδότησης

Η αύξηση του ενεργοποιεί την calcineurin

p38 MAPK : mitogen-activated protein kinase

Ενεργοποιείται από πλήθος ερεθισμάτων, όπως φλεγμονώδεις κυτοκίνες, lipopolysaccharides κλπ.

IL 10 και IL 1-RA

IL 10

- Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
- Dysregulation της IL 10 σχετίζεται με αύξηση κινδύνου ανάπτυξης αυτοανόσων νοσημάτων

IL 1-RA (IL 1 receptor antagonist)

- Αναστέλλει την προφλεγμονώδη δράση της IL 1-β
- Δεσμεύει τον κυτταρικό υποδοχέα IL 1-R
- Μπλοκάρει την έναρξη σηματοδότησης της IL 1 στο κύτταρο και αναστέλλει την φλεγμονώδη διαδικασία

IL 15

- Ενισχύει την αύξηση της μυϊκής μάζας
- Ελαττώνει τον λιπώδη ιστό (white adipose tissue)
- Έχει σημαντικό ρόλο στην επικοινωνία μυϊκού ιστού και λιπώδους ιστού

IRISIN

- Μυοκίνη
- Έχει ανακαλυφθεί πρόσφατα
- Έχει πολλαπλούς ρόλους, όπως αντιφλεγμονώδη δράση καταστέλλοντας την έκκριση του NFκβ (nuclear factor κβ), του TNF-α, IL-6 και άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα μακροφάγα και τα κύτταρα του λιπώδους ιστού
- Μελετάται τελευταία στα χρόνια φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα

IRISIN και ρευματικά νοσήματα

- Ασθενείς με ΡΑ : χαμηλά επίπεδα irisin στον ορό (+απώλεια μάζας σώματος και αύξηση λίπους)

J.Silva et al: Ann Rheum Dis /2018/EULAR/7214

- Ασθενείς με ΑΣ: χαμηλά επίπεδα irisin στον ορό (χαμηλότερες τιμές σε ασθενείς με σοβαρότερα συμπτώματα)

B.Nam et al: Ann Rheum Dis/2020/eular/5034

Ασθενείς με Behcet: χαμηλά επίπεδα irisin στον ορό (πιθ. συσχέτιση με αυξημένη insulin resistance και δυσλειτουργία ενδοθηλίου)

A. Icli et al: J Investig Med/2016.64(4) 875-881

Decorin

- Πρωτεογλυκάνη
- Συστατικό συνδετικού ιστού
- Δεσμεύεται με ινίδια κολλαγόνου τύπου I
- Παίζει ρόλο στην σταθερότητα εξωκυττάριου χώρου
- Τελευταία θεωρείται μια από τις μυοκίνες και προκαλεί μυϊκή υπερτροφία δεσμεύοντας την myostatin

Exercise is medicine

- Διακόπτει τον “ φαύλο κύκλο” χρόνιας φλεγμονής
με
άμεσες αντιφλεγμονώδεις δράσεις (μετά από κάθε άσκηση)
και

έμμεσες αντιφλεγμονώδεις δράσεις (βελτιώνοντας την φυσική ικανότητα, τις συννοσηρότητες και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο)
Μελέτες (τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες) σε ασθενείς με :

ΡΑ

ΣΕΛ

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ

ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ ή ΆΛΛΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Exercise is medicine – Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Προγράμματα με ασκήσεις αντίστασης ή αεροβικής άσκησης

- Βελτίωση **φυσικής ικανότητας** (physical capacity): αύξηση μυϊκής δύναμης και λειτουργικής ικανότητας, βελτίωση κόπωσης και ποιότητας ζωής
- Βελτίωση **σύστασης σώματος** (body composition) : αύξηση μυϊκής μάζας , ελάττωση λιπώδους μάζας
- Βελτίωση **καρδιαγγειακής λειτουργίας**
- Βελτίωση **δεικτών ενεργότητας νόσου** (TKE, CRP)
- Ελαφρά βελτίωση **προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών**

Exercise is medicine – ΣΕΛ

Προγράμματα με ασκήσεις αντίστασης ή αεροβικής άσκησης

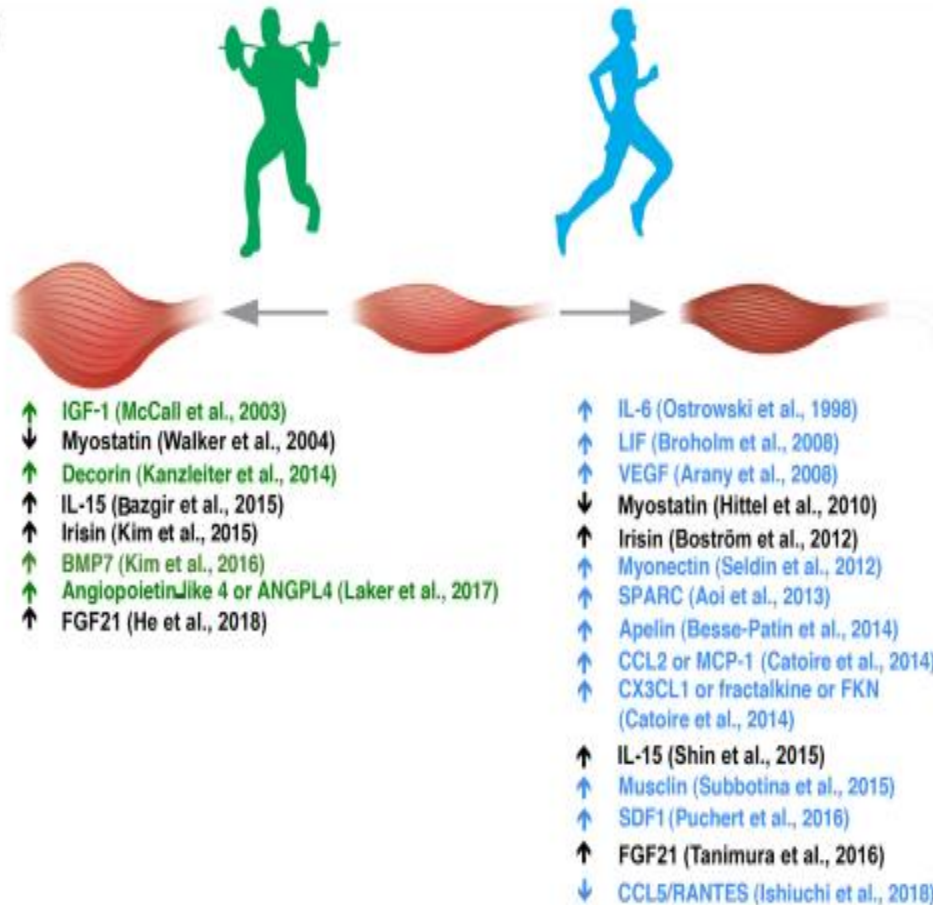
- Βελτίωση **φυσικής ικανότητας** : αύξησης μυϊκής δύναμης και λειτουργικότητας, βελτίωση ποιότητας ζωής
- Βελτίωση **σύστασης σώματος** : αύξηση μάζας σώματος
- Βελτίωση **καρδιαγγειακής λειτουργίας**: βελτίωση λειτουργίας ενδοθηλίου και λιπιδαιμικού προφίλ
- Καμία αλλαγή στους δείκτες ενεργότητας νόσου
- Βελτίωση **προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και διαλυτών υποδοχέων** σε ηρεμία και μετά από άσκηση

Μυοκίνες και είδος άσκησης

Piccinillo Rosanna. *Exercise-Induced Myokines With Therapeutic Potential for Muscle Wasting.*
Front. Physiol., 29 March 2019

Αναερόβια άσκηση : **πράσινο** Αερόβια άσκηση : **μπλέ**
Αναερόβια + αερόβια άσκηση : **μαύρο**

A



Βιβλιογραφία

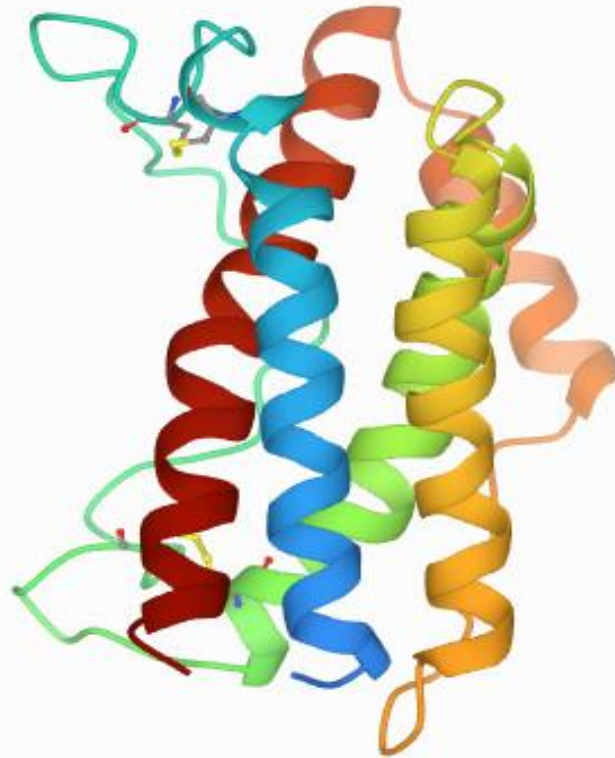
- Bennati FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokines regulation. **Nat Rev Rheumatol.**2015: 11:86-97
- Metsios G, Lahart M Ian. Exercise as medicine in rheumatoid arthritis. **Mediterr J of Rheumatology** 2015;26(2):54-61
- Brandt C and Petersen B. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. **J of Biomedicine and Biotechnology.** 2010
- Pal M el. From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. **Immunology and Cell Biology** 2014; 92, 331-339
- Lightfoot Adam, Cooper G. Robert. The role of myokines in muscle health and disease. **Current Opinion in Rheumatology** .Nov 2016: vol 28:p 661-666
- *Piccinillo Rosanna. Exercise-Induced Myokines With Therapeutic Potential for Muscle Wasting. Front. Physiol., 29 March 2019*
- Severinsen Mai et al. Muscle-organ crosstalk: The emerging roles of myokines. **Endocr Rev.** 2021 Jan 28;42(1):97-99.
- Nara H et al. Anti-inflammatory effect of muscle-derived Interleukin 6 and its involvement in lipid metabolism. **Int J of Molecular Sciences.** 2021, 22, 9889
- Rogeri S P et al. Crosstalk between skeletal muscle and immune system : which roles do IL6 and glutamine play? **Front in Physiology.** Oct 2020
- Little J et al. Interpreting ‘anti-inflammatory’ cytokine responses to exercise: focus on interleukin-10. **The J of Physiol.** Oct 2021.

Συμπεράσματα

- **Άσκηση** : μοναδικός φυσιολογικός παράγοντας που επηρεάζει όλα τα κύτταρα, τους ιστούς και τα όργανα
- **Άσκηση**: Βελτιώνει την λειτουργία των **μυών, του καρδιαγγειακού, του ανοσοποιητικού και τον μεταβολισμό**
- **Άσκηση**: *Αποτελεί σημαντική παράμετρο στην θεραπεία των φλεγμονωδών ρευματικών νοσημάτων*

- Η έρευνα των τελευταίων ετών έχει οδηγήσει στην κατανόηση των ευεργετικών αποτελεσμάτων της άσκησης σε μοριακό επίπεδο και της λειτουργίας των σκελετικών μυών ως **εκκριτικό όργανο**
- *Σημαντική η ανακάλυψη των μυοκινών : τρόπος επικοινωνίας με τα άλλα όργανα*
- Σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα φαίνεται ότι η άσκηση δημιουργεί **αντιφλεγμονώδες περιβάλλον**, όπως π.χ. η παραγόμενη από τους μύς IL 6 αναστέλλει την παραγωγή του TNF και διεγείρει την παραγωγή IL 1ra και IL 10.
- Στα φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα φαίνεται να έχει **άμεσες και έμμεσες αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω των μυοκινών**
- **Μελλοντικές μελέτες** χρειάζονται με επικέντρωση στα εξειδικευμένα αποτελέσματα της άσκησης στην συστηματική και τοπική φλεγμονή για κάθε φλεγμονώδες ρευματικό νόσημα με σκοπό να επιβεβαιωθούν τα αισιόδοξα ευρήματα των μέχρι τώρα μελετών.

Structure of human IL 6



Ευχαριστώ

για την

προσοχή σας