

La importancia de las miokinas en las adaptaciones al ejercicio físico. Un mundo todavía por descubrir

Myokines relevance in exercise adaptations. A world still to be discovered

Alberto Pérez-López^{1,2}, Paola Gonzalo-Encabo¹

¹Departamento de Ciencias Biomédicas y Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Madrid.

²Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Isabel I. Burgos.

A día de hoy nadie duda de los beneficios que el ejercicio físico produce por todo el organismo, de hecho, su efectividad ha sido datada tanto a nivel preventivo como tratamiento en, al menos, 26 patologías diferentes¹. Sin embargo, se sabe muy poco de los mecanismos biomoleculares y neuroendocrinos responsables de tales efectos.

Es sabido que el ejercicio físico provoca la activación de una red de comunicación interna que permite al organismo conectar tejidos y órganos, próximos o alejados, promoviendo la estimulación o inhibición de diversos procesos. La presencia de esta red de comunicación queda patente en el estudio de Catoire *et al.*², en el cual 21 hombres adultos (44-56 años) pedalearon durante 1h con una única pierna al 50% W_{max} mientras la otra pierna permanecía en reposo. Las biopsias musculares obtenidas del vasto lateral de ambas piernas, antes y después de la sesión de ejercicio, mostraron cambios en la expresión génica no sólo de la pierna ejercitada, dónde hubo alteraciones en 938 genes, sino también en la pierna no ejercitada, la cual reveló alteraciones en 516 genes. Algunos de estos cambios génicos fueron comunes en la pierna ejercitada y no ejercitada, especialmente los relativos a genes relacionados con los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR), lo que reforzó la existencia y relevancia de factores circulantes capaces de conectar tejidos alejados, en este caso músculos, regulando las adaptaciones al ejercicio².

El músculo esquelético desempeña un papel fundamental en la red de comunicación que estos factores circulantes establecen en respuesta al ejercicio³⁻⁵. El músculo esquelético es un tejido con una gran capacidad de adaptación, preparado para responder a situaciones de estrés metabólico producidas por un estrés locomotor previo. Dependiendo del estrés locomotor producido, dicho de otro modo,

del ejercicio físico realizado, tendrán lugar un tipo de adaptaciones u otras en este tejido e incluso en tejidos y órganos adyacentes. En este sentido, un grupo de moléculas denominadas miokinas han mostrado ser los agentes principales en la red de comunicación que el músculo esquelético ejercitado es capaz de establecer con otros tejidos u órganos, próximos y alejados^{3,6}.

Aunque el estudio de las miokinas sigue siendo una temática novedosa, su descubrimiento no lo es tanto, al menos no en esencia, pues ya en 1961 Goldstein⁷, en un editorial de la revista *Diabetes*, especulaba sobre la posible existencia de lo que denominó: "factores humorales" o "factores de ejercicio" liberados por el músculo ejercitado, con la capacidad de regular la glucemia independientemente de la acción de la insulina. Aunque la hipótesis de Goldstein⁷ no era del todo correcta, pues actualmente sabemos que la glucemia no se encuentra regulada por un único factor, la supuesta capacidad endocrina del músculo para producir factores humorales que regulen las adaptaciones metabólicas al ejercicio no fue esclarecida. Esta idea permaneció en estado latente hasta la pasada década cuando Pedersen *et al.*³ relanzaron la búsqueda de los llamados factores de ejercicio, con sus investigaciones sobre la función de la interleuquina (IL)-6 en respuesta al ejercicio. La posterior confirmación de la IL-6 como factor de ejercicio permitió avalar la hipótesis del músculo esquelético como tejido con capacidad endocrina^{3,6,8,9} permitiendo, además, el cambio del término "factor humorales" por el de "miokina" para identificar a todas aquellas citoquinas y péptidos producidos, expresados y liberados por las fibras del músculo esquelético como consecuencia de contracciones musculares repetidas, con efectos endocrinos, paracrinos y/o autocrinos en otros tejidos u órganos^{3,6}.

Correspondencia: Alberto Pérez-López
E-mail: alberto_perez-lopez@hotmail.com

Los elegantes trabajos realizados por Pedersen *et al.*^{3,6,8,9} propiciaron el posterior descubrimiento y categorización como miokinas de muchas otras citoquinas y péptidos a lo largo de la última década. A continuación, se muestra el papel que algunas de estas miokinas, aquellas que cuentan con mayor aval científico, desempeñan en diferentes procesos metabólicos clave para las adaptaciones al ejercicio, así como la red de comunicación que parecen establecer entre órganos y tejidos:

Metabolismo de la glucosa:

- *Músculo – Músculo.* Tanto la IL-6 como la IL-15 estimulan la captación de glucosa, y su oxidación, en este tejido vía incremento y translocación de GLUT4. Además, la IL-13 ha sido relacionada con la síntesis y oxidación de glucógeno, mientras que el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21) parece mejorar la sensibilidad a la insulina.
- *Músculo – Hígado.* En el hígado, el FGF-21 y la IL-6 estimula la gluconeogénesis, mientras que la IL-6 e IL-13 regulan la producción de glucosa.
- *Músculo – Páncreas.* En el páncreas, la IL-6 estimulan la proliferación y mantenimiento de células beta, mientras que la quimioquina (C-X3-C motif) ligando 1 (CX3CL1) protege los islotes pancreáticos. Más recientemente, se ha observado que la apelina promueve la producción de insulina.

Metabolismo lipídico:

- *Músculo – Músculo.* El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la IL-6, y posiblemente la IL-15, están implicados en la lipólisis. Por otro lado, el receptor alfa de la IL-15 (IL-15R α) parece jugar un papel en la elección del sustrato energético a utilizar por las mitocondrias.
- *Músculo – Tejido Adiposo.* La irisina, apelina e IL-15 aumentan la lipólisis en los adipocitos. Además, la irisina e IL-15 tiene efectos anti-adipogénicos, y la propia irisina y el FGF-21 promueven el “pardeamiento” de los adipocitos blancos. Recientemente, se ha observado que la Nicotinamida N-metiltransferasa (NNMT) estimula la movilización de ácidos grasos en este tejido en situaciones de escasez energética.
- *Músculo – Hígado.* La presencia del FGF-21 aumenta la oxidación de ácidos grasos y evita la acumulación de los mismos en este órgano. También en el hígado, NNMT parece estimular la movilización de ácidos grasos cuando existe déficit energético en el organismo.

Metabolismo óseo:

- *Músculo – Hueso.* La osteogénesis se ve estimulada tanto por la irisina e IL-15R α que promueven la activación de osteoblastos, como por el factor inhibidor de la leucemia (LIF) que actúa fundamentalmente sobre el periostio.

Equilibrio anabólico/catabólico:

- *Músculo – Músculo.* Tanto la IL-6 como la decorina han sido asociadas con ganancias de masa muscular como adaptación al ejercicio de fuerza. De manera similar, la folistatina (FSTL1), al ser antagonista de la miostatina, también juega un papel en el equilibrio anabólico/catabólico. Por último, la IL-15 y el IL-15R α parecen tener efectos anti-atróficos, especialmente en presencia de patologías inmunológicas o metabólicas.

Sistema circulatorio:

- *Músculo – Endotelio.* Tanto la proteína angiopoietin tipo 4 (ANGPTL4), como la IL-8, IL-15 y FSTL1 parecen estimular la angiogénesis al

mismo tiempo que promueven el adecuado mantenimiento del endotelio.

Sistema inmunológico:

- *Músculo – Células inmunológicas.* La IL-6, el CX3CL1, la proteína 1 similar a la quitinasa 3 (CHI3L1), y posiblemente la FSTL1 y la IL-15, promueven efectos anti-inflamatorios cuando son producidas de manera aguda en respuesta al ejercicio. Parece lógico pensar que estas miokinas pudieran influir en el metabolismo de células inmunológicas (principalmente, linfocitos B o T), sin embargo, la conexión músculo – células inmunológicas todavía no ha sido probada.

Además de las miokinas mencionadas, en la actualidad se estima la existencia de ~3000 miokinas diferentes^{10,11}, lo cual revela la potencial capacidad de estas moléculas para establecer una compleja red de comunicación interna clave en las adaptaciones metabólicas al ejercicio con implicación más allá del rendimiento físico, habiendo adquirido ya relevancia en patologías metabólicas e inmunológicas. Sin embargo, la mayoría de las miokinas no han sido debidamente caracterizadas, como consecuencia del complejo y farragoso proceso que conlleva acometer este objetivo, que someramente se expone a continuación⁵. Inicialmente, resultará esencial confirmar que las células musculares son capaces de sintetizar la miokina objeto de estudio, vía transcriptómica y proteómica; no obstante, debe tenerse en cuenta que se desconoce el estímulo que provoca su síntesis y el momento en el que se expresan y producen estas proteínas, además, algunas miokinas han mostrado una falta de concordancia entre la expresión génica (ARNm) y proteica lo que dificulta la tarea de identificación de muchas de ellas. Seguidamente, podría plantearse el análisis de la expresión circulante post-ejercicio de la miokina objetivo, si bien primeramente deberá determinarse que el músculo es el tejido encargado de liberar a sangre dicha miokina, para lo cual el análisis de la diferencia arterio-venosa será clave. Por último, una vez caracterizada la expresión y producción de una miokina en músculo y su liberación a sangre, el siguiente paso consistirá en analizar la función que desempeña en los órganos y tejidos capaces de captarla del torrente sanguíneo. Para ello, será fundamental elaborar estudios en animales que permitan inhibir la expresión de cada miokina y analizar el metabolismo celular y tisular para descubrir la función que desempeña, estudios que posteriormente deberán ser avalados por investigaciones en humanos.

Desafortunadamente, el proceso anteriormente descrito y las diferentes consideraciones expuestas no siempre han sido tenidas en cuenta. Consecuentemente, el estudio de las miokinas cuenta en la actualidad con ciertas limitaciones. Por ejemplo, la identificación de algunas miokinas se ha realizado a partir de tejido muscular no ejercitado, por lo que la posibilidad de falsos negativos no debe descartarse y, por tanto, tampoco la existencia de factores de ejercicio no identificados. Otra de las limitaciones actuales en relación al conocimiento que tenemos de las miokinas es la escasez de trabajos en humanos que confirmen las evidencias mostradas por estudios *in vivo* o *ex vivo* de fibras musculares de diverso origen animal. A su vez, los estudios en humanos han mostrado un limitado incremento de la expresión muscular, y especialmente sistémica, de algunas miokina en respuesta al ejercicio. Sin embargo, al margen de diversos problemas de detección (por ejemplo, tiempo de medición o efectividad de los anticuerpos) es

necesario tener en cuenta que los efectos endocrinos y auto-paracrinos de las miokinas pueden ser relevantes incluso cuando estas son expresadas en pequeñas cantidades en respuesta al ejercicio. Añadiendo un grado más de complejidad, algunas citoquinas y péptidos propuestos como miokinas han mostrado desempeñar una función dual, en ocasiones antagónica, dependiendo del tejido que las produzca y del estímulo que induzca su expresión. Un ejemplo de ello es la IL-15¹², la elevación crónica de la expresión circulante de esta citoquina cuando es producida por las células T ha mostrado tener efectos pro-inflamatorios en diversos tejidos, mientras que el incremento agudo y temporal de los valores circulantes de esta miokina en respuesta al ejercicio promueve efectos beneficiosos en diversos órganos y tejidos.

En definitiva, las miokinas establecen una red de comunicación entre órganos y tejidos que facilita las adaptaciones al ejercicio físico por todo el organismo. Actualmente, estas moléculas están siendo objeto de estudio desde el prisma de diversas áreas de conocimiento, entre ellas la fisiología del ejercicio, dada la potencial aplicación que tienen en la mejora tanto del rendimiento deportivo, como para el tratamiento y recuperación del estado de salud, especialmente en relación a patologías metabólicas e inmunológicas. No cabe duda de que estas moléculas darán mucho que hablar en el futuro próximo, sin embargo, cabe recordar que el estudio de las miokinas está dando sus primeros pasos y dado el tremendo potencial que presentan, resultará esencial realizar estudios rigurosos que permitan descifrar adecuadamente la red de comunicación interna que establecen y su relevancia como agentes clave en las adaptaciones al ejercicio físico.

Bibliografía

1. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25 Suppl 3:1-72.
2. Catoire M, Mensink M, Boekschooten MV, Hangelbroek R, Muller M, Schrauwen P, et al. Pronounced effects of acute endurance exercise on gene expression in resting and exercising human skeletal muscle. *PLoS One*. 2012;7(11):e51066.
3. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2-3):113-9.
4. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):457-65.
5. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(10):719-29.
6. Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;103(3):1093-8.
7. Goldstein MS. Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Diabetes*. 1961;10:232-4.
8. Pedersen BK. The disease of physical inactivity - and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J Physiol*. 2009;587(Pt 23):5559-68.
9. Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem*. 2006;42:105-17.
10. Hartwig S, Raschke S, Knebel B, Scheler M, Irmiler M, Passlack W, et al. Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1844(5):1011-7.
11. Raschke S, Eckardt K, Bjorklund Holven K, Jensen J, Eckel J. Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells. *PLoS One*. 2013;8(4):e62008.
12. Perez-Lopez A, Valades D, Vazquez Martinez C, de Cos Blanco AI, Bujan J, Garcia-Hondurilla N. Serum IL-15 and IL-15Ralpha levels are decreased in lean and obese physically active humans. *Scand J Med Sci Sports*. 2018;28(3):1113-20.