



**Universidad**  
Zaragoza

# TRABAJO FIN DE GRADO

---

## SECRECIÓN Y FUNCIONES DE IL-6 EN RELACIÓN AL EJERCICIO FÍSICO

---

SECRETION AND FUNCTIONS OF IL-6 IN  
RELATION WITH PHYSICAL EXERCISE

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Autora

**Claudia Beatriz Urgel Royo**

Directora

**María Soledad Soria Aznar**

Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina legal y Forense | Facultad de Medicina

Zaragoza

2021

## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
PALABRAS CLAVE.....	3
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>4</b>
KEY WORDS .....	4
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
EL EJERCICIO FÍSICO.....	5
LA INTERLEUQUINA-6.....	5
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>14</b>
INFLUENCIA DE IL-6 EN EL MÚSCULO ESTRIADO .....	14
<i>Estímulos que favorecen la producción de IL-6.....</i>	<i>15</i>
<i>IL-6 y caquexia.....</i>	<i>16</i>
PAPEL DE IL-6 EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA .....	18
INFLUENCIA DE IL-6 EN LA GRASA CORPORAL.....	20
<i>Adipoquinas y mioquinas.....</i>	<i>20</i>
<i>Grasa blanca y grasa parda.....</i>	<i>22</i>
<i>Influencia de IL-6 en la lipólisis.....</i>	<i>23</i>
INTERLEUQUINA 6 Y SU PAPEL EN EL SISTEMA NERVIOSO.....	24
<i>Regulación del peso y el apetito.....</i>	<i>25</i>
INFLUENCIA DEL EJERCICIO E IL-6 EN LOS LINFOCITOS NK .....	26
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>30</b>

## RESUMEN

---

IL-6 es una de las citoquinas inflamatorias más importantes del organismo, que se encuentra elevada de manera crónica en enfermedades metabólicas y autoinmunes. Sus efectos perjudiciales son bien conocidos, sin embargo, en los últimos años se ha descubierto que puede tener efectos beneficiosos para el organismo. Se han encontrado dos vías de señalización a través de las cuales actúa IL-6. Una de ellas se denomina señalización clásica y parece tener efectos anti-inflamatorios, mientras que la otra se llama trans-señalización y contribuye a la inflamación. Esta diferencia puede ser la base del comportamiento pleiotrópico de esta interleuquina y sus efectos radicalmente opuestos en función de la situación.

El ejercicio físico produce un pico de IL-6 que favorece los efectos beneficiosos de esta interleuquina. El músculo es capaz de secretarla como respuesta a la contracción, comportándose como un verdadero órgano endocrino capaz de enviar señales al resto del organismo. Se ha visto que la producción de esta interleuquina durante el ejercicio participa en procesos como la miogénesis, la lipólisis o la activación de las células NK. Además, diversos estudios han puesto de manifiesto que los efectos beneficiosos del ejercicio sobre la resistencia a la insulina requieren de la presencia de IL-6 secretada a nivel muscular.

Por otra parte, IL-6 juega un papel controvertido en patologías graves como el cáncer. Su elevación crónica favorece la aparición de caquexia, sin embargo su secreción debida a la práctica regular de ejercicio parece combatir el estado inflamatorio que se produce en presencia de un tumor, así como a mejorar la regeneración muscular.

### PALABRAS CLAVE

IL-6, ejercicio físico, mioquinas, señalización, inflamación, anti-inflamación.

## ABSTRACT

---

IL-6 is one of the most important inflammatory cytokines in the organism, which is chronically elevated in metabolic and autoimmune diseases. Its harmful effects are well known. However, in the last years new discoveries have pointed out that it might have benefits on the organism. Two signalling paths through which IL-6 acts on the target cells have been found. One of them is called classic signalling and appears to have anti-inflammatory effects while the other is known as trans-signalling and contributes to systemic inflammation. This difference might be the reason of the pleiotropic behaviour of this interleukin and its radically opposed effects depending on the situation.

Physical exercise induces an IL-6 increase that promotes the positive effects of this interleukin. Muscle actively secretes it as a response to muscular contractions, behaving as a truly endocrine organ able to send signals to the rest of the organism. It's been observed that production of IL-6 during exercise is required for processes such as myogenesis, lipolysis or NK cells activation. Furthermore, several experiments have shown that muscle-secreted IL-6 is needed for the beneficial effects that exercise has on insulin resistance.

Moreover, IL-6 plays a controversial role in severe pathologies such as cancer. Its chronic elevation exacerbates and aggravates cachexia. However, the secretion of IL-6 due to regular exercise appears to counteract the inflammatory state favored by tumors as well as improves muscle regeneration.

### KEY WORDS

Interleukin-6, physical exercise, myokine, signaling, inflammation, anti-inflammation.

## INTRODUCCIÓN

---

### EL EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico tiene múltiples beneficios, entre los que se encuentra la reducción del riesgo cardiovascular, la disminución de la grasa visceral, aumento de la fuerza y la resistencia, etc. Las ventajas de llevar una vida activa se conocen desde hace siglos, pero los mecanismos por los cuales el ejercicio resulta beneficioso se han ido descubriendo a lo largo de los últimos años. Su influencia en el organismo tiene relación con el grado de inflamación del medio interno.

El ejercicio físico provoca de forma aguda un estado de inflamación debido a la liberación inmediata de citoquinas pro-inflamatorias, entre las cuales se encuentran TNF- $\alpha$ , IL- $1\beta$  e IL-6. Esta situación se resuelve rápidamente una vez la actividad física ha terminado ya que descienden en sangre las interleuquinas mencionadas. Posteriormente, se produce la segregación de interleuquinas anti-inflamatorias como IL-10 o IL-1ra (IL-1 receptor antagonist), que reduce la respuesta inmune. Se ha demostrado que una actividad física moderada realizada de forma regular, con periodos de descanso adecuados, genera un estado de anti-inflamación crónica en el organismo que reduce el riesgo de ciertas enfermedades<sup>1</sup>.

Este mecanismo no es el único por el cual se produce un estado de anti-inflamación. El incremento de otras sustancias como la adrenalina, el cortisol o la hormona de crecimiento también tiene relevancia. Por otro lado, los efectos del ejercicio contrarrestan el grado bajo de inflamación que produce el exceso de masa grasa, responsable del síndrome metabólico<sup>2</sup>.

### LA INTERLEUQUINA-6

Las citoquinas o interleuquinas (IL) son glicoproteínas de pequeño tamaño (15-20 kDa) y vida media corta cuya función es la comunicación intercelular paracrina, autocrina y endocrina entre los diferentes componentes del sistema inmune<sup>3</sup>. En conjunto, las citoquinas orquestan la activación o inhibición de la respuesta inmunitaria en función de los requerimientos. Son múltiples los estímulos que participan en la regulación del sistema inmune, entre los cuales se encuentra el ejercicio físico.

La interleuquina 6 es una proteína de cuatro hélices formada por 184 aminoácidos. Se ha considerado una de las citoquinas con actividad inflamatoria más importantes, cuyos niveles se ven incrementados en la obesidad, enfermedades autoinmunes y en procesos tumorales malignos<sup>4</sup>. Tal es su papel en algunas patologías que se ha comercializado un anticuerpo monoclonal llamado tocilizumab que inhibe su actividad, indicado en artritis reumatoides severas o resistentes a fármacos de primera línea. Sin embargo, hay numerosos estudios que indican que no es una interleuquina exclusivamente inflamatoria, sino que su acción se ve modulada por ciertos receptores. Uno de los estímulos que han demostrado favorecer la acción anti-inflamatoria de IL-6 es el ejercicio físico. Las diferencias en sus efectos dependen de la vía de señalización celular que se siga.

IL-6 ejerce su función uniéndose al receptor de membrana IL-6R $\alpha$ , menos comúnmente llamado CD126, formando un complejo. Éste se asocia a la proteína transmembrana gp130, que no ha mostrado ninguna afinidad hacia IL-6 o ILR $\alpha$  individualmente, únicamente al complejo mencionado. Esta unión induce la dimerización de gp130 iniciando una cascada de reacciones intracelulares vía JAK/STAT (janus kinase/ signal traducer and activator of transcription). Se ha observado que esta vía de señalización tiene especial importancia para preservar un estado de anti-inflamación en el organismo. A pesar de ello, esta vía de señalización (vía clásica) parece tener grandes limitaciones, puesto que IL-6R $\alpha$ , está presente exclusivamente en la

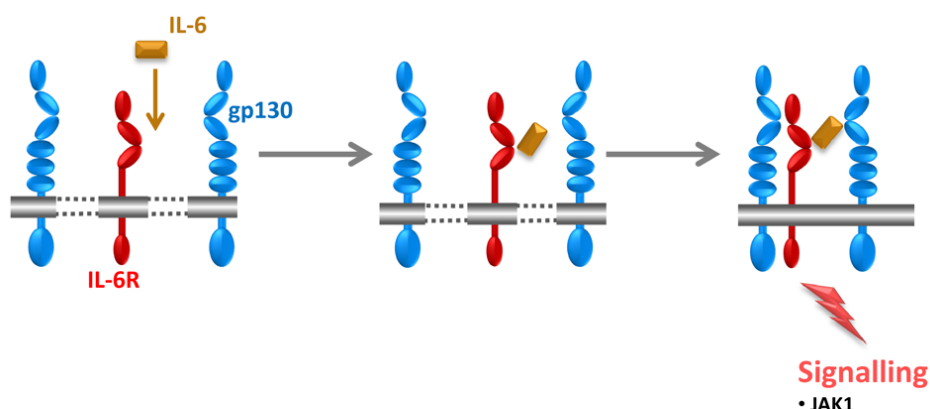


Ilustración 1. Vía clásica de señalización.

Imagen deRose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease. *F1000Research*. 2020;9:1-9.

membrana de algunas células como los hepatocitos, los monocitos/macrófagos y algunos linfocitos<sup>5</sup>.

Por otra parte, existe una forma soluble de IL-6R $\alpha$ , ya que esta proteína puede ser escindida de la membrana a través de la metaloproteasa ADAM17 (a disintegrin and metalloprotease 17). Esta forma soluble se ha denominado sIL-6R y se ha encontrado en fluidos como la sangre o la orina<sup>6</sup>. Esta proteína es capaz de unirse a IL-6 formando un complejo con afinidad por gp130 y provocar su dimerización, a pesar de que la célula no exprese IL-R6 $\alpha$ . Se ha denominado a este proceso trans-señalización. Esta vía amplía el espectro de acción de IL-6 porque, a pesar de que IL-R6 $\alpha$  se encuentra en un número reducido de células, gp130 se expresa en la superficie de membrana de todas las células del organismo, por lo que el complejo IL-6-sIL-6R puede desencadenar reacciones en cualquier parte del cuerpo. Sin embargo, se ha observado que esta vía aumenta el estado de inflamación del organismo, al contrario que la vía clásica.

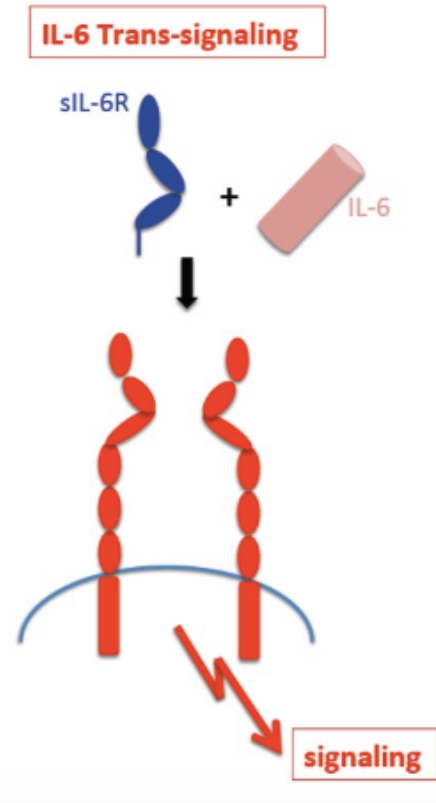


Ilustración 2: vía de trans-señalización.

Imagen de Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1237-47.

Por otro lado, existe una forma soluble de la proteína 130 (sp130) que sólo es capaz de unirse a sIL-6R. Esta interacción impide la unión del receptor soluble a IL-6, por lo que es una forma de inhibir la vía de trans-señalización sin afectar en absoluto a la vía de señalización clásica<sup>7</sup>. En condiciones normales, en plasma hay unos niveles de IL-6 de 2-6 pg/ml. La concentración de sIL-6R es de 75 mg/ml, y la de spg130 de entre 250 y 400 ng/ml. Por lo tanto, en una situación de homeostasis la vía de trans-señalización está inhibida ya que las grandes concentraciones de spg130 en comparación con IL-6 impiden que sIL-6R se una a éstas<sup>6</sup>. Sin embargo, en condiciones adversas en las que se requiere

un ambiente inflamatorio IL-6 puede elevarse hasta cien de veces por encima de sus valores normales, permitiendo que la vía de trans-señalización se lleve a cabo.

Además, la actividad de esta interleuquina está regulada a través de un mecanismo de retroalimentación negativa mediada por factores como el SOCS3 (suppressor of cytokine signaling) o SHP2 (SH2-domain containing protein tyrosine phosphatase 2). De esta manera, se regula su acción evitando los efectos nocivos de la exposición prolongada a esta interleuquina.

Los receptores solubles y de membrana se descubrieron a principios de este siglo, estableciendo claramente dos vías diferentes de señalización. Los diferentes elementos que participan en estas vías han sido esenciales para el estudio de sus efectos. Aumentando o inhibiendo las sustancias previamente mencionadas se han observado qué cambios se producían. Destaca la síntesis de una proteína que simulaba el complejo IL-6- sIL-6R que se denominó hiper-IL-6, con el fin de simular los efectos de la trans-señalización, que se reconoció inflamatoria. Por otra parte, se ha utilizado sp130 como herramienta para inhibir la trans-señalización y poder observar exclusivamente los efectos de la vía clásica. En ratones con modelos de enfermedades autoinmunes, la inyección de sgp130 frenó su avance, esclareciendo la actividad inflamatoria de la trans-señalización y los efectos positivos de la vía clásica<sup>6</sup>. Por último, destacar el uso de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe los efectos de IL-6, para descubrir si ésta tiene un papel en ciertos procesos que tienen lugar después del ejercicio físico, como por ejemplo la lipólisis.

Gracias a sus diferentes vías de señalización IL-6 es una citoquina muy pleiotrópica cuyos efectos pueden ser radicalmente opuestos en función del contexto. Grosso modo, se pueden diferenciar dos situaciones; por un lado, la inflamación crónica propia de algunas enfermedades en las que IL-6 está permanentemente elevada y predomina la trans-señalización. Por otro lado, la elevación aguda propia del ejercicio que se reduce rápidamente al finalizar la actividad, favoreciendo la vía clásica y reduciendo la inflamación. En la ilustración 3 aparecen las funciones de esta interleuquina en sus diferentes contextos<sup>3</sup>.



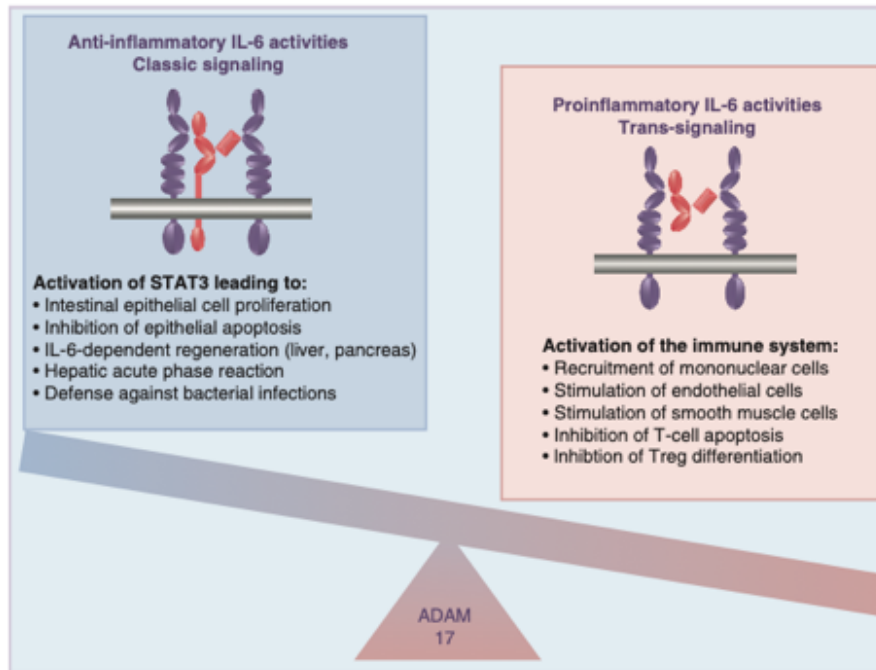


Ilustración 3: funciones de IL-6 en relación a su vía de señalización. funciones de IL-6 en relación a su vía de señalización.

Imagen de Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(2):1-18.

## OBJETIVOS

---

Este trabajo de fin de grado tiene como objetivo principal recopilar, valorar y sintetizar la evidencia científica de calidad acerca de la relación entre el ejercicio físico y la interleuquina 6. Haciendo hincapié en los efectos que tiene esta interacción en el organismo, se han establecido los siguientes objetivos secundarios:

- Revisar los mecanismos moleculares, receptores y rutas intracelulares a través de los cuales IL-6 ejerce su actividad.
- Identificar cómo el ejercicio produce un aumento de los niveles de IL-6.
- Verificar si el ejercicio físico, a través de IL-6, tiene influencia sobre la activación del sistema inmune.
- Investigar el papel de IL-6 en los beneficios del ejercicio físico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

La elaboración de este Trabajo de Fin de Grado comenzó con una búsqueda inicial en Pubmed, una de las principales bases de datos médicas. Se emplearon las palabras clave “physical exercise” AND “immune system” para evaluar el número de publicaciones y si había que plantearse acotar el año de publicación y seleccionar un tema más concreto. En este sentido, se limitó la búsqueda a las publicaciones realizadas entre los años 2016 y 2021, es decir, los últimos 5 años. Se encontraron 305 artículos, de los cuales 220 eran revisiones.



*Ilustración 4- Resultados de la búsqueda "immune system" AND "physical exercise" en PubMed.*

Se seleccionaron aquellos artículos que ofrecían información más relevante en cuanto a la relación entre el ejercicio físico, la inflamación y las células del sistema inmune. Todos coincidían en los beneficios que la actividad tiene a largo plazo, especialmente en patologías de curso crónico, como la obesidad o las enfermedades autoinmunes.

El primer análisis de la bibliografía evidenció el interés en la investigación de las citoquinas como uno de los mediadores principales entre el ejercicio físico y sus consecuencias sobre el sistema inmune. Entre ellas destacaba IL-6, ya que numerosos artículos apuntaban a que los efectos de su secreción durante el ejercicios eran particulares y los conocimientos sobre ella, escasos. Por tanto, se acotó el tema y se llevó a cabo una búsqueda más concreta sobre el papel de la interleuquina 6 en el ejercicio físico.

### Términos de búsqueda y fuentes de información:

Los términos utilizados en la búsqueda fueron: “IL- 6”, “physical exercise”, “myokine”, “interleukine - 6”, “ exercise”. Se hizo uso de los operadores booleanos AND y OR para delimitar la búsqueda.

Las bases de datos utilizadas fueron Pubmed y Scopus. Posteriormente, se trasladaron esas búsquedas a AlcorZe para localizar los recursos facilitados por la universidad de Zaragoza.

### Criterios de selección

#### - Criterios de inclusión

- Fecha: estudios publicados en los últimos cinco años.  
Los artículos incluidos cuya fecha de publicación es anterior a 2016 se han tenido en cuenta debido a que la información que aportan sigue vigente o establece las bases científicas requeridas para los estudios en este campo.
- Participantes: seres humanos y animales de experimentación
- Diseño del estudio: ensayos controlados aleatorizados.
- Calidad de los estudios: realizados por entidades y organizaciones de rigor científico y revistas con un alto índice de impacto.
- Idiomas: inglés y otros.

#### - Criterios de exclusión.

- Fecha: artículos publicados antes de 2016 cuya información no esté ya vigente o requiera ser actualizada.
- Diseño del estudio: se excluyeron casos clínicos, por el bajo grado de evidencia científica que aporta.
- Calidad de los estudios: artículos carentes de rigor científico o publicados por entidades de interés comercial.

### Selección de estudios

Inicialmente se eliminaron los artículos repetidos, después se excluyeron según el título y el abstract, y por último se procedió a la lectura del texto completo. Todo esto según los criterios de elegibilidad establecidos. Después de aplicar los criterios de

inclusión y exclusión se seleccionaron finalmente 37 artículos, todos ellos en inglés. De entre estos, 15 fueron revisiones, 2 revisiones sistemáticas y 20 estudios de investigación. Debido al interés suscitado por los efectos beneficiosos del ejercicio sobre el sistema inmune, 23 de los artículos empleados para realizar este trabajo se han publicado en los últimos 5 años. Sin embargo, se han incluido algunos más antiguos cuyos datos siguen vigentes hoy en día.

## DISCUSIÓN

### INFLUENCIA DE IL-6 EN EL MÚSCULO ESTRIADO

El músculo estriado ha sido objeto de estudio durante los últimos años. Se ha comprobado que su función no es únicamente dar soporte del cuerpo y permitir su movimiento, sino que a través de la secreción de sustancias es capaz de enviar señales al resto del organismo. Por ejemplo, si el músculo lo requiere aumenta la producción de glucosa por parte del hígado. Entre las sustancias que el músculo puede secretar se encuentran algunas citoquinas, que cuando se producen en dicho órgano durante el ejercicio se han denominado mioquinas. Se definen como toda citoquina o péptido producido, expresado y liberado por las fibras musculares, ejerciendo un papel paracrino, autocrino o endocrino<sup>8</sup>. IL-6 fue la primera sustancia cuyo aumento como consecuencia directa de la contracción muscular se vio en sangre. Fue un descubrimiento de Steenberg en el año 2000, introduciendo a IL-6 en esta clasificación<sup>9</sup>.

Debido a la presencia de IL-6 en estados inflamatorios como enfermedades autoinmunes, en un principio se creyó que su producción durante el ejercicio era una respuesta a lesiones en las fibras musculares. Sin embargo, se ha demostrado que se libera por la contracción muscular y su secreción es completamente independiente de las lesiones. Por otro lado, la concentración

plasmática de IL-6 es directamente proporcional a la intensidad y duración del ejercicio; cuanto más intenso y más duradero, mayor es la secreción de IL-6<sup>8</sup>. Esta secreción se produce mientras dura el ejercicio y desciende rápidamente y al finalizar el mismo. Este patrón de secreción parece ser la clave de sus efectos beneficiosos. El ejercicio físico regular se asocia a niveles bajos de IL-6 de manera basal, mientras que en el sedentarismo los niveles de IL-6 están más elevados de forma crónica.

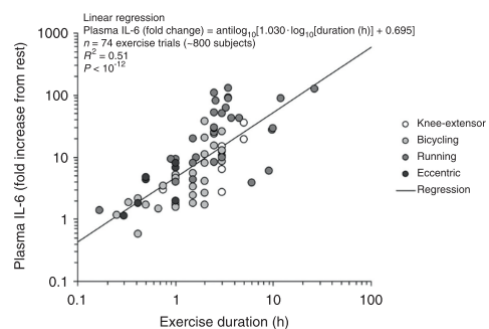


Ilustración 5: la secreción muscular de IL-6 es proporcional a la duración e intensidad del ejercicio.

Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1337-62.

## Estímulos que favorecen la producción de IL-6

El músculo se somete a unos niveles de estrés durante el ejercicio que otros órganos no serían capaces de soportar, como el desequilibrio energético, la hipertermia o la hipoxia. Estos estresores actúan estimulando la región promotora del gen de IL-6, aumentando la transcripción de su ARN mensajero y por tanto su producción. De esta manera, los miocitos responden a las señales de estrés secretando IL-6, que ayuda a mantener la homeostasis del medio<sup>10</sup>.

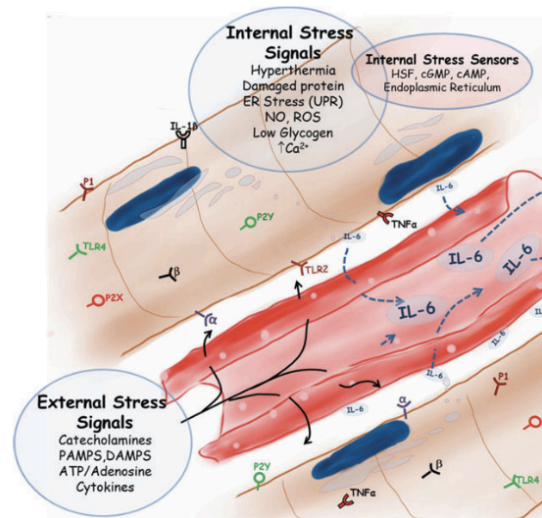


Ilustración 6: Señales de estrés en el músculo. Welc SS, Clanton TL. The regulation of interleukin-6 implicates skeletal muscle as an integrative stress sensor and endocrine organ. *Exp Physiol.* 2013;98(2):359–71.

Durante la actividad física de gran intensidad el músculo puede llegar a una temperatura de 41°. Este órgano es muy buen sensor del calor ya que se expone a un amplio rango de temperaturas en una situación fisiológica como es el ejercicio. Como respuesta a la hipertermia se producen HSF (heat shock factors) que actúan en la región promotora del gen de IL-6 y aumentan la transcripción de su ARN mensajero. Esta relación se ha comprobado usando inhibidores de los HSF, que reducen la producción de IL-6<sup>10</sup>.

Por otra parte, el músculo está ampliamente distribuido por el cuerpo y sus contracciones requieren mucha energía. Por este motivo existen depósitos de glucógeno intramusculares que actúan como almacén. Cuando estas reservas están bajas, aumenta la secreción de IL-6 por parte del músculo. Ésta actúa a distancia, en el hígado, estimulando su producción de glucosa y su posterior liberación en el torrente sanguíneo<sup>11</sup>. De esta manera, se proporciona al músculo la glucosa requerida para llevar a cabo sus funciones, además de mejorar la entrada de ésta en la célula, lo que será explicado con más detalle en el apartado "Papel de IL-6 en la resistencia a la insulina". Por lo tanto, el músculo es capaz de actuar como un sensor de energía, utilizando IL-6

como mediador a nivel endocrino para mantener el aporte de glucosa en los niveles adecuados.

Además, independientemente de su acción durante el ejercicio, el músculo puede responder a sustancias procedentes del torrente sanguíneo como catecolaminas o patrones moleculares asociados a patógenos gracias a sus receptores de membrana. Participa en la respuesta del organismo frente al estrés secretando IL-6. Por ejemplo, en una infección, contribuye aumentando los marcadores de inflamación que ayudan con la movilización del sistema inmune<sup>10</sup>.

### IL-6 y caquexia

IL-6 se encuentra elevada en múltiples enfermedades crónicas, entre ellas el cáncer. En este contexto, los niveles elevados de esta interleuquina se han asociado a la aparición de caquexia. Podemos definirla como una pérdida de peso corporal de más de 5% en situaciones de enfermedad grave, con importante astenia y una gran reducción de la masa muscular. Parece ser que dicha interleuquina actúa como mediadora en el proceso de proteólisis que induce a la caquexia, aunque su producción no tenga lugar a nivel local en el músculo<sup>12</sup>. En esta patología IL-6 aumenta de manera crónica generando un ambiente inflamatorio que favorece la pérdida de masa muscular. Además, su grado de elevación se ha correlacionado con la mortalidad de los tumores. Este hecho se ha comprobado en roedores con diversos modelos tumorales, en los que la inhibición de esta interleuquina ha reducido la caquexia significativamente. La implicación de la vía de trans-señalización en este proceso está clara, puesto que promueve el crecimiento tumoral<sup>13</sup>.

En contraposición, se ha visto que IL-6 puede tener efectos beneficiosos sobre la caquexia, particularmente cuando se secreta durante el ejercicio. En primer lugar, las mioquinas secretadas por el músculo al contraerse contrarrestan la inflamación que produce la masa tumoral. Por otra parte, IL-6 favorece la movilización de los linfocitos NK, las células inmunitarias encargadas de la defensa tumoral, lo que se explicará en más profundidad en el apartado ``Influencia del ejercicio e IL-6 en los linfocitos NK``.



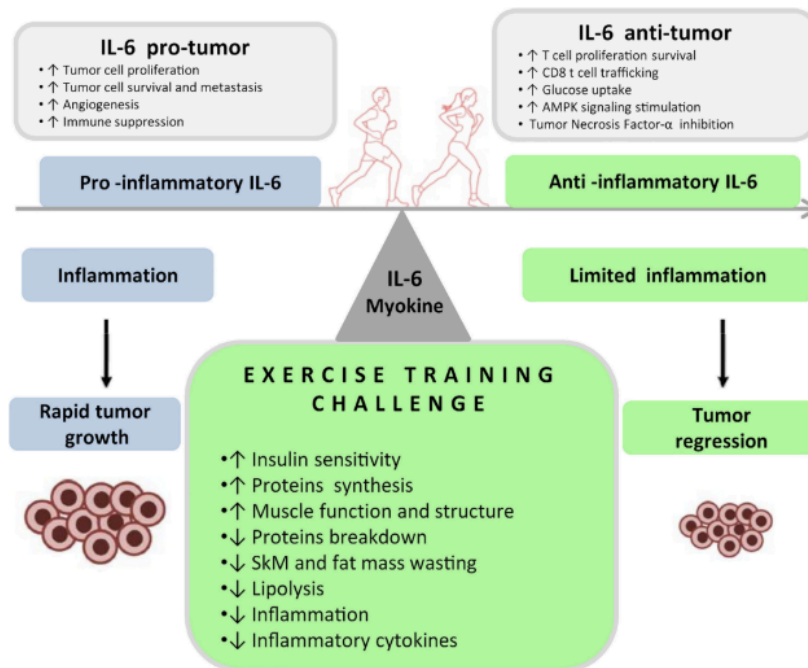


Ilustración 7: Beneficios y desventajas de IL-6 en presencia de un tumor.

Daou HN. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: A focus on interleukin-6 regulation. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2020;318(2):R296-310.

Por otro lado, IL-6 ha sido implicada en el proceso de miogénesis. Las stem cells presentes en el músculo se llaman células satélite y son las encargadas de la proliferación y regeneración de los miocitos. Reciben este nombre porque están situadas en la periferia del músculo y se mantienen en un estado de quiescencia. A través de señales externas se activan, diferenciándose y multiplicándose. Para ello se requiere la presencia de IL-6, que ha demostrado participar en la miogénesis regulando la expresión de genes como la ciclina D1<sup>14</sup>. Esto se ha puesto en evidencia por las investigaciones de Daou<sup>13</sup>, quien realizó un estudio en ratones carentes de esta interleuquina que demostraron que su ausencia impide la correcta proliferación de los núcleos musculares. Por lo tanto, la secreción de IL-6 en el músculo durante el ejercicio actúa a nivel autocrino, favoreciendo la hipertrofia y la regeneración y reduciendo, en consecuencia, la caquexia.

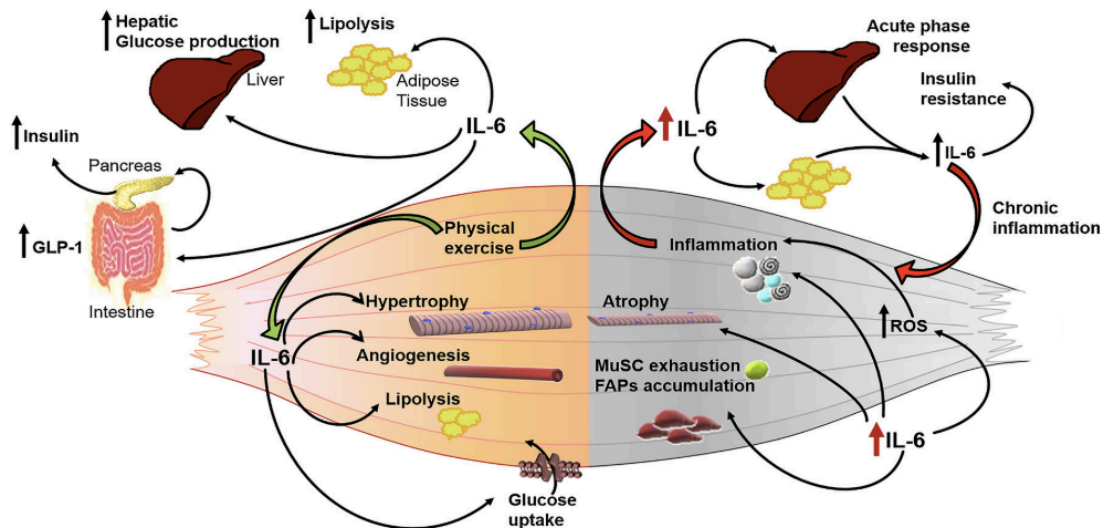


Ilustración 8: acción de IL-6 sobre el músculo. Forcina L, Miano C, Musarò A. The physiopathologic interplay between stem cells and tissue niche in muscle regeneration and the role of IL-6 on muscle homeostasis and diseases. Cytokine Growth Factor Rev 2018;41(April):1-9.

## PAPEL DE IL-6 EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La diabetes mellitus tipo II es una enfermedad cuya prevalencia en los países desarrollados ha ido en aumento durante los últimos años a causa a los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo. Esta patología se debe a una resistencia a los efectos de la insulina y, como consecuencia, a un aumento de la glucemia. Para su tratamiento son esenciales las medidas higiénico-dietéticas que pueden resumirse en una dieta saludable, ejercicio físico y abandono del hábito tabáquico. IL-6 se ha asociado a la resistencia a la insulina ya que su secreción aumenta mucho en los sujetos obesos, favoreciendo la inflamación crónica. Sin embargo, con el paso de los años, se ha visto que la secreción de esta interleuquina puede ser un mecanismo de adaptación a la obesidad en un intento del organismo de combatir la resistencia a la insulina<sup>15</sup>.

Se ha hipotetizado que la secreción de IL-6 durante el ejercicio pueda ser beneficiosa para el metabolismo de la glucemia. Ya en 2006, Carey et al <sup>16</sup> se plantearon esta posibilidad, realizando un estudio en el que se inyectó IL-6 recombinante humana en sujetos y se realizó una prueba de clamp hiperinsulinémico euglucémico. Los resultados fueron significativos: IL-6 mejora la sensibilidad de la insulina sin suprimir la producción endógena de glucosa. Además, el transportador GLUT4 se expresa más en la membrana de los miofibrillos. También se vio un aumento la actividad AMPK (AMP-activated

protein kinase) in vitro, por lo que parece ser que esta es la vía a través de la cual IL-6 participa en el metabolismo de glúcidos y lípidos.

Sin embargo, el mecanismo por el cual IL-6 favorece el metabolismo de la glucosa era incierto. Se ha visto en ratones que el aumento de IL-6 después del ejercicio favorece la estimulación de GLP-1 (Glucagon like-peptide-1). Esta hormona en condiciones fisiológicas participa en el efecto incretina, un fenómeno por el cual la glucosa oral genera picos de insulina mayores que la intravenosa. El GLP-1 actúa estimulando la secreción de la insulina en las células  $\beta$  del páncreas y una disminución del glucagón en las células  $\alpha$ . Recientemente, Ellingsgaard et al<sup>17</sup>, realizaron un estudio con el objetivo de descubrir si en los humanos también se requiere la presencia de IL-6 secretada debido al ejercicio para que este proceso tenga lugar. Para ello, aleatorizaron dos grupos de personas que realizaron ejercicio durante 12 semanas, inhibiendo el efecto de IL-6 con tocilizumab en uno de ellos. Sus resultados demostraron IL-6 participa en la regulación de GLP-1 después del ejercicio. Esta línea de investigación podría obtener resultados prometedores en cuanto a conocer los mecanismos por los que el ejercicio mejora el metabolismo de la glucosa.

Por otra parte, el vaciamiento gástrico tiene relevancia en el pico de glucosa postprandial. Cuando más rápido es el vaciamiento gástrico mayor es la glucemia, lo que favorece la aparición de resistencia a la insulina. En base a esto se ha investigado si la presencia de IL-6 favorece la motilidad gástrica, y por lo tanto es una de las maneras en las que contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina. Para ello, se inyectó IL-6 en sujetos que ingirieron un paracetamol en la comida<sup>18</sup>. Respecto al grupo control, en estos individuos se

retrasó la aparición de dicho fármaco en sangre, confirmando la teoría de que IL-6

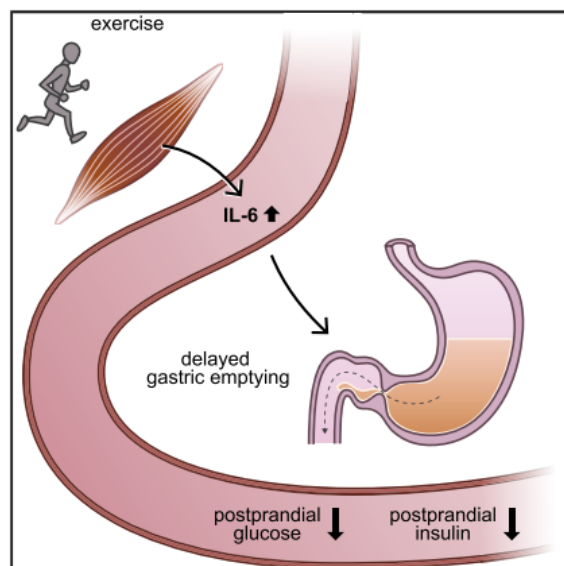


Ilustración 9: efectos de la secreción de IL-6 durante el ejercicio sobre el vaciamiento gástrico.

Lang Lehrskov L, Lyngbaek MP, Soederlund L, Legaard GE, Ehses JA, Heywood SE, et al. Interleukin-6 Delays Gastric Emptying in Humans with Direct Effects on Glycemic Control. *Cell Metab*. 2018;27(6):1201-1211.e3.

enlentece el vaciamiento gástrico. Posteriormente se trató de discernir si IL-6 actuaba a través de GLP-1, para lo que se usó un antagonista del receptor de esta sustancia y se repitió el proceso anterior. Los resultados fueron los esperados; en aquellos individuos en los que la acción de GLP-1 estaba inhibida el paracetamol apareció en sangre más rápidamente. Cabe destacar que, a pesar de usar un antagonista de GLP-1, IL-6 retrasó más la aparición del paracetamol que en el grupo con placebo, por lo que no toda su acción no es completamente dependiente de dicha sustancia.

Por último, en este experimento se estudio si la secreción fisiológica de IL-6 durante el ejercicio tenía efectos similares a los obtenidos. Se confirmó que la actividad física reduce el vaciamiento gástrico. En los sujetos en los que se inhibió la actividad de IL-6 con tocilizumab después del ejercicio el paracetamol apareció mucho antes en sangre respecto al grupo control. Por lo tanto, el aumento de IL-6 durante el ejercicio físico sí confiere efectos beneficiosos en el metabolismo de la glucosa a través de la ralentización del vaciamiento gástrico<sup>18</sup>.

## INFLUENCIA DE IL-6 EN LA GRASA CORPORAL

### Adipoquinas y mioquinas

El tejido adiposo es capaz de actuar, al igual que el músculo, como un órgano endocrino secretando sustancias que actúan a distancia. Las citoquinas que segrega se han denominado adipoquinas y provocan una inflamación crónica de bajo grado. Ésta se caracteriza por un ligero incremento de sustancias inflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , sTNFR1 y proteína C reactiva<sup>19</sup>. Esta situación se asocia al sedentarismo, independientemente del índice de masa corporal del individuo<sup>20</sup>. Esta ligera inflamación se asocia a patologías crónicas como la aterosclerosis o la diabetes tipo II, así como a enfermedades neurodegenerativas<sup>21</sup>.

Los efectos de las adipoquinas y las mioquinas son opuestos y por lo tanto se contrarrestan entre sí, ya que unos son pro-inflamatorios y otros anti-inflamatorios. Tanto es así que ya en 2003 Van Hall et al<sup>22</sup> demostraron que la IL-6, una de las mioquinas más estudiadas, promueve la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos. De ello concluyeron que el ejercicio reduce los efectos nocivos del tejido adiposo. Para demostrarlo, inyectaron IL-6 recombinante humana a una dosis similar a la que se

consigue realizando ejercicio físico prolongado (a dosis bajas) y durante las infecciones (a dosis altas) y se comparó con un grupo control. Sólo hubo efectos secundarios en los sujetos que recibieron IL-6 a dosis altas: tiritona y malestar general que duró entre 30 y 60 minutos.

En los individuos que recibieron IL-6 a dosis bajas la lipólisis se estimuló y aumentó la oxidación de los ácidos grasos sin causar hipertrigliceridemia. Además, los efectos de esta interleuquina persistieron horas después de detener su infusión, lo que sugiere que la influencia de IL-6 en el metabolismo del tejido adiposo es alta. También comprobaron y compararon con otros estudios que estos efectos son dosis dependientes hasta 140 pg/ml. Por encima de estos valores de IL-6 la lipólisis y la oxidación deja de aumentar y se mantiene constante.

Sin embargo, se ha visto también que el tejido adiposo es capaz de producir IL-6 como respuesta al ejercicio aunque en cantidades ínfimas en comparación con el músculo<sup>23</sup>. Castellani et al diseñaron un estudio en ratones con el objetivo de discernir si el aumento de IL-6 en la grasa se debía al ejercicio o a la inflamación aguda que éste produce. También se evaluó si había diferencias en la respuesta al ejercicio en el tejido adiposo entre ratones ejercitados y sedentarios.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: el ejercicio aumentó la producción de IL-6 en el tejido adiposo en ambos grupos con independencia de la inflamación. Además, los niveles de esta citoquina en sangre fueron similares en los dos grupos. A pesar de esta similitud, se observó que la vía de señalización de IL-6 en los ratones previamente ejercitados aumentó. Se achacó este hecho a la mayor expresión de gp180 y IL-6R $\alpha$  en la membrana de los adipocitos, que favorece la señalización clásica.

Sin embargo, estos resultados han sido cuestionados puesto que el aumento de IL-6 circulante debido al ejercicio es más que suficiente para activar su señalización en el tejido adiposo. En cambio, su producción en el tejido graso es escasa y no se conoce aún su verdadera relevancia a nivel autocrino.

## Grasa blanca y grasa parda

No todo el tejido adiposo es igual. Podemos diferenciar dos tipos de masa grasa: la blanca y la parda, cuyas funciones no son las mismas.

La grasa blanca tiene como fin acumular el exceso de energía en forma de triacilglicerol. Se distribuye por todo el cuerpo aunque predomina en el tejido celular subcutáneo y a nivel intraabdominal. Esta energía se reserva para casos en los que se reduzca la ingesta calórica. Éste tipo de grasa es la que tiene efectos perjudiciales sobre el metabolismo y favorece la inflamación sistémica.

La grasa parda es multilocular y rica en mitocondrias. Predomina en el periodo perinatal y su función es mantener la temperatura corporal en caso de exposición al frío. Para ello posee la proteína desacopladora mitocondrial (UCP1) que evita que se produzca ATP en la fosforilación oxidativa, generando calor en su lugar. Esta grasa se reduce conforme el individuo crece, estando presente en los adultos principalmente en la región interescapular. En roedores se ha visto que su activación favorece la acción de la insulina y reduce los ácidos grasos.

Existe un tercer tipo de grasa, denominada grasa beige que se encuentra entre las células de grasa blanca. Morfológicamente es similar a ésta, sin embargo es potencialmente capaz de participar en la termogénesis al igual que la grasa parda<sup>24</sup>.

Se ha observado en ratones que la secreción durante el ejercicio de IL-6 favorece la transformación de la grasa blanca en grasa parda. Los estudios demuestran que esta interleuquina es necesaria para la expresión de UCP1 en la grasa blanca, favoreciendo la termogénesis<sup>24</sup>. Del mismo modo, la grasa parda parece requerir la presencia de IL-6 en el organismo para ejercer su papel en el metabolismo.

Sin embargo, no hay suficientes estudios para afirmar que IL-6 participa en la diferenciación de la grasa en humanos. Abdullahi et al han asociado IL-6 a la diferenciación de la grasa en grandes quemados<sup>25</sup>, pero estos estudios no son suficientes para concluir que su secreción fisiológica durante el ejercicio tiene un papel relevante en este proceso.

## Influencia de IL-6 en la lipólisis

Puesto que se ha demostrado que la interleuquina 6 favorece la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos, Wedell-Neergaard et al realizaron recientemente un estudio para dilucidar la influencia de dicha citoquina en la grasa visceral. Para ello, separaron a los participantes, todos ellos obesos, en cuatro grupos diferentes: tocilizumab + ejercicio, tocilizumab + sedentarismo, placebo + ejercicio y placebo + sedentarismo. Los grupos que debían practicar actividad física realizaron ejercicio en sesiones de 45 minutos durante 12 semanas. Posteriormente, se midió la grasa

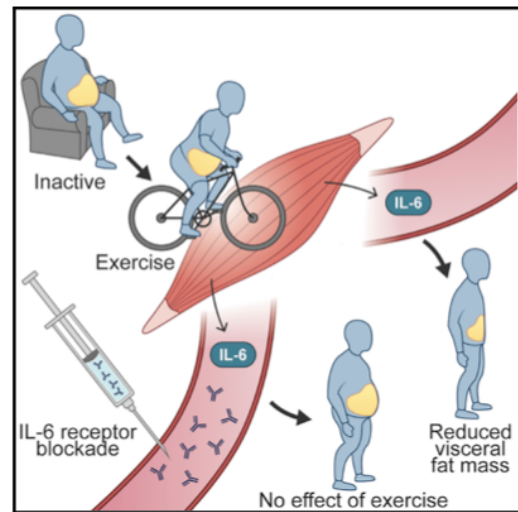


Ilustración 10: esquema del estudio realizado por Wedell-Neergaard.

Wedell-Neergaard AS et al. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab.* 2019;29(4):844-855.e3.

visceral de todos los sujetos y se obtuvieron los siguientes resultados: se vio una reducción significativa de la grasa visceral de los individuos que recibieron placebo y realizaron ejercicio respecto a los sedentarios. Sin embargo, esta reducción se vio abolida por el efecto del tocilizumab a pesar de realizar ejercicio, de lo que se concluye que IL-6 juega un papel importante en la reducción de la grasa. Además, en los dos grupos que recibieron tocilizumab se vio un incremento del colesterol, pero su relación con IL-6 aún no está clara<sup>26</sup>.

Christensen et al realizaron un estudio similar meses después en el que midieron la grasa pericárdica y epicárdica en 52 sujetos obesos. Se los dividió en dos grupos, recibiendo tocilizumab y placebo respectivamente. Ambos realizaron 3 sesiones semanales de 45 minutos de ejercicio durante 12 semanas. La reducción de la grasa fue notablemente mayor en el grupo que estaba con placebo. También la masa ventricular creció significativamente más. Por el contrario, el tocilizumab abolió casi completamente los efectos del ejercicio, coincidiendo con los resultados obtenidos por Wedell-Neergaard et al<sup>27</sup>.

Por otro lado, cabe destacar que la grasa epicárdica se redujo más como respuesta al ejercicio que la pericárdica. El grupo de investigación achacó este resultado a la mayor expresión de receptores de IL-6 en la grasa epicárdica respecto a la pericárdica, sin embargo esto aún no se ha demostrado<sup>27</sup>.

## INTERLEUQUINA 6 Y SU PAPEL EN EL SISTEMA NERVIOSO

Las células de la glía son las encargadas de dar soporte a las neuronas y componer la matriz interneural. Entre ellas se encuentra la microglía, una célula del sistema inmune que ejerce su función en el SNC. Entre sus actividades destaca la fagocitosis y el mantenimiento de la homeostasis del medio. También tiene importancia en la recuperación del tejido después de un traumatismo. En condiciones normales está latente, teniendo una morfología ramificada. Cuando se expone a estímulos patológicos se activa, pierde sus prolongaciones y se vuelve indiferenciable de los macrófagos<sup>28</sup>. Las citoquinas pro-inflamatorias son uno de los estímulos que activan a estas células, mientras que interleuquinas como IL-10 o IL-1Ra, que aumentan después del ejercicio, favorecen el estado de latencia de la microglía, reduciendo la inflamación en el SNC.

Dentro del tejido nervioso, IL-6R $\alpha$  se expresa únicamente en la membrana de la microglía, por lo que es el único tipo de celular capaz de seguir la vía clásica de señalización. En los oligodendrocitos y los astrocitos no se ha encontrado este receptor de membrana pero sí el ARN mensajero que lo traduce<sup>29</sup>. Se cree que estas células secretan sIL-6R al exterior celular, motivo por el cual no expresan IL-6R $\alpha$  en su membrana a pesar de haber detectado su ARN en el citoplasma. Por tanto, solo son capaces de responder a la vía de trans-señalización<sup>29</sup>.

Para discernir los efectos de las vías de señalización de IL-6 en el SNC, Campbell et al realizaron un estudio en roedores<sup>30</sup> comparando dos tipos de ratones transgénicos. Los astrocitos de los ratones del primer grupo producían grandes cantidades de IL-6, mientras que los del segundo grupo segregaban IL-6 y además sp130. La vía de trans-señalización de este último grupo quedaba inhibida, de manera que todos los efectos que se observaran se debieran a la vía clásica de señalización.

Los resultados fueron los siguientes: en los ratones cuya vía de trans-señalización estaba inhibida se redujo la microgliosis y la astrogliosis, la neurogénesis mejoró y



permeabilidad de la barrera hemato-encefálica se redujo. Las diferencias más grandes en la respuesta celular de ambos grupos se vieron en los astrocitos, mientras que las diferencias en la microglía o el endotelio cerebrovascular fueron menos significativas. Se achacó esta diferencia a que los astrocitos responden únicamente a la vía de trans-señalización, por lo que su inhibición produce grandes cambios. Por lo tanto, IL-6 tiene efectos tanto perjudiciales como beneficiosos en el tejido nervioso en función de la vía de señalización que siga.

Sin embargo, a pesar de los efectos nocivos que tiene la vía de trans-señalización la activación de la microglía, estudios recientes demuestran que esta vía es esencial para la recuperación del tejido después de una lesión. Al parecer, el proceso de reparación de lesiones después de eventos agudos como un traumatismo sigue esta vía de señalización, aunque su activación crónica conlleva efectos perjudiciales<sup>31</sup>.

### Regulación del peso y el apetito

IL-6 ha demostrado participar en la regulación del peso corporal. Se comprobó comparando un grupo de ratones transgénicos cuyos astrocitos sobreproducían IL-6 con un grupo control<sup>32</sup>. El exceso de esta interleuquina en el sistema nervioso central redujo el incremento del peso en ratones con una dieta alta en grasa. Además, el aumento de IL-6 en el cerebro fomentó la gliosis, la infiltración de células inflamatorias, la respuesta de fase aguda y la neurodegeneración. Esta situación se ha comparado con situaciones de infección en los que IL-6 aumenta como respuesta. En estos casos hay una reducción del peso corporal a pesar de que la ingesta sea la habitual.

Por otra parte, IL-6 también parece participar en la regulación del peso corporal a través de la saciedad. Se ha visto en ratones que la inyección de IL-6 en el cerebro reduce la ingesta de alimento y mejora la sensibilidad a la glucosa. Además, en los ratones obesos que padecen resistencia a la leptina, la acción de IL-6 en el SNC no solo no disminuye sino que puede llegar a aumentar para intentar controlar la ingesta.<sup>15</sup> Sin embargo, las inyecciones periféricas de esta interleuquina no han dado los mismos resultados. Se tuvo que cuadruplicar la dosis inyectada en el SNC para obtener resultados similares en la ingesta de los ratones. Por lo tanto, se requieren altas dosis de IL-6 para que atraviese la barrera hematoencefálica. Se cree que se debe practicar ejercicio de

gran intensidad y tiempo prolongado para segregar suficiente IL-6 como para conseguir estos efectos<sup>33</sup>.

Puesto que la leptina actúa reduciendo el apetito a través del hipotálamo y éste expresa IL-R6 $\alpha$ , se hipotetizó que la vía clásica era esencial en este proceso. Para comprobarlo, se crearon ratones transgénicos cuyo hipotálamo no expresara este receptor y se inyectó IL-6 en el SNC. Curiosamente, no hubo cambios en la regulación del apetito ni en el peso corporal de estos ratones respecto al grupo control. Vistos estos resultados, se inhibió la trans-señalización inyectando simultáneamente sgp130 e IL-6. La reducción de la ingesta se inhibió por completo. Los investigadores concluyeron que la vía clásica no tiene ningún papel en este proceso, sólo se requiere la trans-señalización para regular la saciedad en el hipotálamo, a pesar de que se ha visto que tiene efectos nocivos sobre el SNC <sup>15</sup>.

#### INFLUENCIA DEL EJERCICIO E IL-6 EN LOS LINFOCITOS NK

Las células NK o 'natural killers' son linfocitos citotóxicos que pertenecen a la respuesta inmune innata. Tienen la capacidad de reconocer a células que no expresan el MHC-I del organismo al que pertenecen, como células tumorales o infectadas por virus. Las eliminan a través de gránulos citolíticos y/o de la activación de los receptores de muerte celular programada. Además de defender al organismo de dichas células, tienen la capacidad de segregar citoquinas que a su vez regulan la respuesta inmune adaptativa<sup>34</sup>.

Con el objetivo de descubrir si IL-6 ejerce un rol en la movilización y activación de los linfocitos NK, y por tanto en la defensa contra los tumores malignos, se han realizado diversas investigaciones en ratones. Pedersen et al<sup>35</sup> trataron de dilucidar los efectos del ejercicio físico en ratones con modelo de melanoma B16. En este estudio, observaron que los ratones ejercitados corriendo en la rueda durante cuatro semanas presentaron una reducción significativa del crecimiento tumoral respecto a los ratones sedentarios. Esta información ha sido contrastada en otros estudios que han analizado diferentes tipos tumorales y también han dado resultados significativos. Por otro lado, el mismo estudio puso de manifiesto que el ejercicio favoreció el aumento del número basal de células NK y su infiltración en las células tumorales. Pedersen et al realizaron el mismo

experimento en ratones atímicos obteniendo resultados similares, concluyendo que los linfocitos T no participan en la reducción del crecimiento tumoral al realizar ejercicio.

Posteriormente, estos investigadores inhibieron la actividad de IL-6 con tocilizumab en los ratones ejercitados y se observó una ausencia de respuesta por parte de las células NK, sugiriendo que esta interleuquina tiene un rol importante en este proceso. Sin embargo, las inyecciones aisladas de IL-6 en los ratones sedentarios no emularon los resultados producidos por la actividad física. Los autores concluyeron que la presencia de IL-6 no tiene los mismos efectos si no ha sido producida por el ejercicio.

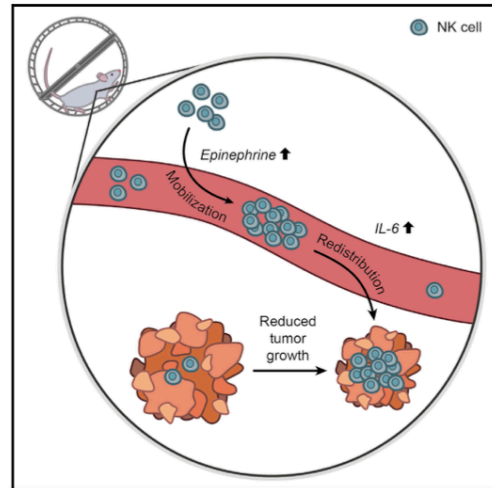


Ilustración 11: esquema del estudio realizado por Pedersen et al.

En la misma investigación se observó que la epinefrina parece actuar como un mediador entre IL-6 y la célula NK, ya que favorece la expresión de IL-6R $\alpha$  en la superficie celular de los linfocitos NK<sup>35</sup>.

*Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. Cell Metab. 2016;23(3):554–62.*

Más tarde, Valencia-Sánchez et al trataron de ver los efectos del ejercicio moderado crónico en las células del bazo. Se observó que la capacidad de división de los linfocitos NK aumentó, a pesar de que su número se mantuvo estable<sup>36</sup>.

Posteriormente, en el Centre for Physical Activity Research (Copenhague), se realizó un estudio en humanos en el que se aleatorizó a dos grupos de personas obesas. A uno de ellos se le administró tocilizumab, inhibiendo así la actividad de IL-6, y al otro placebo. Ambos grupos realizaron ejercicio físico durante 12 semanas, con el objetivo de ver si había diferencias significativas entre ellos.

Antes de recibir ningún fármaco, ambos grupos realizaron actividad física y sus niveles de NK circulantes aumentaron. Posteriormente, los individuos que recibieron tocilizumab sufrieron una disminución significativa de esta respuesta al ejercicio aunque sus NK no bajaron por debajo de la normalidad. Una vez finalizado el estudio los niveles de linfocitos NK volvieron a ser los habituales. Sin embargo, las células dendríticas, que

también habían disminuido en el grupo con tocilizumab, se mantuvieron bajas. De este hecho se puede concluir que, a pesar de que ambos tipos celulares sufrieran los efectos de este fármaco, parece ser que fue por vías diferentes.

Puesto que se había visto previamente una interacción positiva entre la actividad de IL-6 durante el ejercicio con las catecolaminas, se midieron también los niveles de epinefrina en los pacientes que recibieron tocilizumab. No se observaron cambios en los niveles de estas sustancias en los pacientes que llevaban este fármaco. Se concluyó finalmente que la inhibición de IL-6 reduce la movilización de las células NK durante el ejercicio, pero el papel de las catecolaminas no se ve afectado<sup>37</sup>.

A pesar de estos estudios, el rol de IL-6 en la defensa tumoral es aún controvertido. Niveles altos de esta interleuquina en pacientes con cáncer se asocian a peor pronóstico. Al parecer, sus efectos beneficiosos están asociados a su secreción durante el ejercicio. Se ha estipulado que la vía de señalización que siga puede tener relevancia, puesto que hasta un 25% de las células NK del bazo expresan el receptor IL-6R $\alpha$ , favoreciendo la vía clásica<sup>35</sup>.

## CONCLUSIÓN

---

1. IL-6 es una interleuquina muy pleiotrópica que puede tener tanto efectos pro-inflamatorios como anti-inflamatorios.

2. Existen dos vías de señalización intracelular de esta interleuquina: la vía de señalización clásica y la trans-señalización. La primera parece producir los efectos anti-inflamatorios, mientras que la segunda los inflamatorios.

3. La elevación de IL-6 de manera crónica se relaciona con un ambiente inflamatorio y ciertas patologías, mientras que el ejercicio físico produce un pico de esta interleuquina de manera aguda pero sus niveles basales disminuyen favoreciendo el efecto anti-inflamatorio.

4. Durante el ejercicio físico, el músculo produce IL-6 como respuesta a la contracción.

5. La producción de IL-6 debido a la actividad física favorece los efectos beneficiosos de la misma, entre los que se encuentran la mejora de la resistencia a la insulina, el enlentecimiento del vaciamiento gástrico, la miogénesis, la lipólisis y la movilización de los linfocitos NK.

6. La práctica de ejercicio físico en individuos con patologías como el cáncer parece tener un efecto beneficioso para la caquexia, a pesar de que IL-6 esté elevada de forma crónica en este tipo de enfermedades.

7. Se requieren más estudios para conocer a fondo los efectos de las vías de señalización, así como para buscar nuevas dianas terapéuticas para tratar patologías como la diabetes tipo II o la caquexia.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Cerqueira É, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O. Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise—A Systematic Review. *Front Physiol.* 2020;1:1–14.
2. Scheffer DDL, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165823.
3. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(2):1–18.
4. Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease. *F1000Research.* 2020;9:1–9.
5. Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: A double-edged sword? *FEBS J.* 2013;280(17):4131–48.
6. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1237–47.
7. Jostock T, Müllberg J, Özbek S, Atreya R, Blinn G, Voltz N, et al. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur J Biochem.* 2001;268(1):160–7.
8. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1337–62.
9. Adam Steensberg, Gerrit van Hall, Takuya Osada, Massimo Sacchetti BS and BKP. Physical exercise induces the release of a cascade of cytokines. *J Physiol.* 2000;529(1):237–42.
10. Welc SS, Clanton TL. The regulation of interleukin-6 implicates skeletal muscle as an integrative stress sensor and endocrine organ. *Exp Physiol.* 2013;98(2):359–71.
11. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, Van Hall G, Saltin B, et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol.* 2001;537(2):633–9.
12. Belizário JE, Fontes-Oliveira CC, Borges JP, Kashiabara JA, Vannier E. Skeletal

muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. Springerplus. 2016;5(1).

13. Daou HN. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: A focus on interleukin-6 regulation. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2020;318(2):R296–310.

14. Kurosaka M, Machida S. Interleukin-6-induced satellite cell proliferation is regulated by induction of the JAK2/STAT3 signalling pathway through cyclin D1 targeting. *Cell Prolif*. 2013;46(4):365–73.

15. Timper K, Denson JL, Steculorum SM, Heilinger C, Engström-Ruud L, Wunderlich CM, et al. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Rep*. 2017;19(2):267–80.

16. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2006;55(10):2688–97.

17. Ellingsgaard H, Seelig E, Timper K, Coslovsky M, Soederlund L, Lyngbaek MP, et al. GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2020;63(2):362–73.

18. Lang Lehrskov L, Lyngbaek MP, Soederlund L, Legaard GE, Ehses JA, Heywood SE, et al. Interleukin-6 Delays Gastric Emptying in Humans with Direct Effects on Glycemic Control. *Cell Metab*. 2018;27(6):1201-1211.e3.

19. Leal LG, Lopes MA, Batista ML. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: A review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases. *Front Physiol*. 2018;9(SEP):1–17.

20. Wedell-Neergaard AS, Eriksen L, Grønbæk M, Pedersen BK, Krogh-Madsen R, Tolstrup J. Low fitness is associated with abdominal adiposity and low-grade inflammation independent of BMI. *PLoS One*. 2018;13(1):1–11.

21. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):463-9.

22. Van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al.

Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3005–3010.

23. Castellani L, Perry CGR, MacPherson REK, Root-McCaig J, Huber JS, Arkell AM, et al. Exercise-mediated IL-6 signaling occurs independent of inflammation and is amplified by training in mouse adipose tissue. *J Appl Physiol.* 2015;119(11):1347–54.

24. Severinsen MCK, Schéele C, Pedersen BK. Exercise and browning of white adipose tissue – a translational perspective. *Curr Opin Pharmacol.* 2020;52:18–24.

25. Abdullahi A, Chen P, Stanojcic M, Sadri A, Coburn N, Jeschke MG, et al. IL-6 signal from the bone marrow is required for the browning of white adipose tissue post burn injury. 2018;47(1):33–9.

26. Wedell-Neergaard AS, Lang Lehrskov L, Christensen RH, Legaard GE, Dorph E, Larsen MK, et al. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metab.* 2019;29(4):844-855.e3.

27. Christensen RH, Lehrskov LL, Wedell-Neergaard AS, Legaard GE, Ried-Larsen M, Karstoft K, et al. Aerobic exercise induces cardiac fat loss and alters cardiac muscle mass through an interleukin-6 receptor-dependent mechanism. *Circulation.* 2019;140(20):1684–6.

28. Mee-inta, Zhao, Kuo. Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation. *Cells.* 2019;8(7):691.

29. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2016;1863(6):1218–27.

30. Campbell IL, Erta M, Lim SL, Frausto R, May U, Rose-John S, et al. Trans-signaling is a dominant mechanism for the pathogenic actions of interleukin-6 in the brain. *J Neurosci.* 2014;34(7):2503–13.

31. Willis EF, MacDonald KPA, Nguyen QH, Garrido AL, Gillespie ER, Harley SBR, et al. Repopulating Microglia Promote Brain Repair in an IL-6-Dependent Manner. *Cell.* 2020;180(5):833-846.e16.

32. Hidalgo J, Florit S, Giralt M, Ferrer B, Keller C, Pilegaard H. Transgenic mice with



astrocyte-targeted production of interleukin-6 are resistant to high-fat diet-induced increases in body weight and body fat. *Brain Behav Immun.* 2010;24(1):119–26.

33. Pedersen BK. Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(7):383–92.

34. Rumpf C, Proschinger S, Schenk A, Bloch W, Lampit A, Javelle F, et al. The Effect of Acute Physical Exercise on NK-Cell Cytolytic Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med.* 2021;51(3):519–30.

35. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metab.* 2016;23(3):554–62.

36. Valencia-Sanchez S, Nava-Castro KE, Palacios-Arreola MI, Prospero-Garcia O, Morales-Montor J, Drucker-Colin R. Chronic exercise modulates the cellular immunity and its cannabinoid receptors expression. *PLoS One.* 2019;14(11):1–17.

37. Bay ML, Heywood S, Wedell-Neergaard AS, Schauer T, Lehrskov LL, Christensen RH, et al. Human immune cell mobilization during exercise: effect of IL-6 receptor blockade. *Exp Physiol.* 2020;105(12):2086–98.