Miokiny jako mediatory komunikacji mięśniowej - czy typ włókien mięśniowych ma znaczenie?

STRESZCZENIE

Mięśnie szkieletowe stanowią dynamiczną tkankę odpowiedzialną nie tylko za funkcje mechaniczne, lecz także aktywnie uczestniczącą w regulacji procesów metabolicznych i immunologicznych. Wykazano, że wydzielają one różnorodne cząsteczki sygnałowe, tzw. miokiny, działające autokrynnie, parakrynnie oraz endokrynnie. Miokiny wpływają nie tylko na funkcjonowanie mięśni szkieletowych, lecz także oddziałują na inne tkanki, odgrywając kluczową rolę w komunikacji między narządami. Do najlepiej poznanych miokin należą miostatyna, IL-6, IL-15, FGF-21 czy iryzyna. Cząsteczki te uczestniczą w regulacji masy i siły mięśni, wspomagają angiogenezę, kontrolują homeostazę glukozowo-lipidową, a także uczestniczą w odpowiedzi immunologicznej i przeciwnowotworowej. Ich aktywność uzależniona jest zarówno od lokalnych jak i ogólnoustrojowych warunków fizjologicznych oraz od rozwoju stanów chorobowych. Co istotne, wydzielanie niektórych miokin jest związane z typem włókien mięśniowych, co determinuje specyfikę ich działania biologicznego. Zrozumienie mechanizmów regulujących sekrecję i działanie miokin może przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych m.in. w medycynie regeneracyjnej, onkologii i leczeniu chorób metabolicznych.

dr hab. Małgorzata Zimowska✉

Zakład Cytologii, Instytut Biologii Rozwoju i Nauk Biomedycznych, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

https://doi.org/10.18388/pb.2021_629

✉Autor korespondencyjny: m.zimowska-wyp@uw.edu.pl

słowa kluczowe: miokiny, mięśnie szkieletowe, włókna mięśniowe

WSTĘP

Mięśnie szkieletowe to tkanka stanowiąca około 40% całkowitej masy ciała, odpowiedzialna za generowanie siły oraz umożliwianie ruchu [1]. Jej zadaniem jest m.in. utrzymanie i zmiana pozycji ciała oraz poruszanie się, przy czym różne grupy mięśni pełnią odmienne funkcje w zależności od ich lokalizacji, jak i zróżnicowanego składu włókien mięśniowych. Podczas rozwoju embrionalnego komórki mięśniowe (mioblasty) rozwijają się z komórek prekursorowych pochodzących z mezodermy. Specyficzne sygnały powodują zatrzymanie ich podziałów i rozpoczęcie różnicowania [2]. Proces ten pozostaje pod kontrolą miogenicznych czynników regulatorowych (ang. *myogenic regulatory factors*), należących do rodziny czynników transkrypcyjnych bHLH (ang. *basic helix-loop-helix*). W skład rodziny miogenicznych czynników regulatorowych wchodzą: MyoD (*ang. myogenic differentiation 1*, znany również jako Myf-3), Myf-5 (ang. *myogenic factor 5*), miogenina oraz MRF4 (ang. *myogenic regulatory factor 4*, określany również jako Myf-6 lub herkulina, ang. *herculin*). W początkowych etapach, miogeneza pozostaje pod kontrolą czynników MyoD i Myf-5, natomiast miogenina oraz MRF4 odgrywają kluczową rolę w końcowym etapie różnicowania mięśni [3, 4]. Różnicowanie wiąże się z syntezą specyficznych mięśniowych białek enzymatycznych i strukturalnych, towarzyszącą fuzji jednojądrowych mioblastów w wielojądrowe miotuby. Prowadzi to do przekształcenia struktur cytoszkieletowych w wyspecjalizowaną jednostkę zaprojektowaną do skurczu i ruchu - sarkomer. Jego formowanie jest wyjątkowym procesem, podczas którego różne klasy białek tj. np. miozyna, aktyna, tityna, nebulina, czy tropomiozyna łączą się w ściśle uporządkowany sposób. W wyniku tej precyzyjnej organizacji białka te współdziałają ze sobą, umożliwiając przekształcenie mikroskopowego ruchu aktyny i miozyny w makroskopowy skurcz mięśnia [5]. Dojrzałe mięśnie szkieletowe zbudowane są z odpowiedzialnych za skurcz, zróżnicowanych włókien mięśniowych oraz towarzyszących im, pozostających w stanie uśpienia, komórek satelitowych (ang. *satellite cells*) - mięśniowych komórek macierzystych. Komórki te, ulokowane pomiędzy błoną komórkową włókna mięśniowego (sarkolemmą), a błoną podstawną mięśnia, zachowują zdolność do podziałów oraz różnicowania i uczestniczą we wzroście mięśni szkieletowych lub naprawie ich uszkodzeń przez całe życie [1].

MIOKINY: MEDIATORY SYGNALIZACJI MIĘŚNIOWEJ

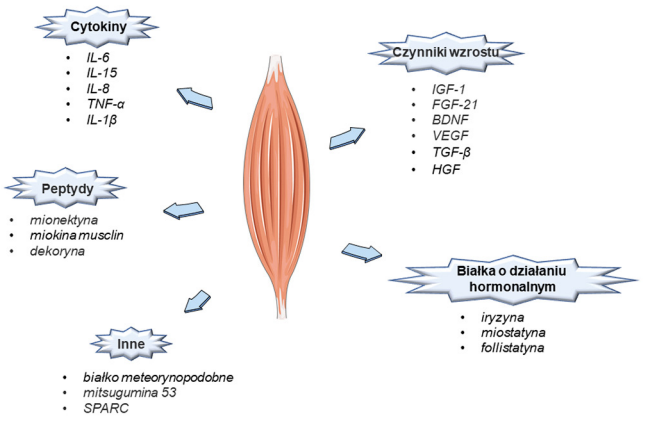
Mięśnie szkieletowe pełnią istotną rolę w gospodarce białkowej organizmu, uczestnicząc w utrzymaniu proteostazy (tzn. utrzymywaniu równowagi białkowej w komórce) m.in. poprzez zdolność do degradacji białek i uwalniania aminokwasów do krwiobiegu w warunkach wysiłku, stresu, postu lub choroby

[6-8]. Procesy zachodzące w mięśniach, od miogenezy po regenerację, są regulowane przez liczne czynniki, spośród których kluczową rolę odgrywają cytokiny oraz czynniki wzrostu. Ich źródłem mogą być zarówno komórki towarzyszące tkance mięśniowej, takie jak fibroblasty czy naciekające komórki układu odpornościowego, jak i same włókna mięśniowe oraz towarzyszące im komórki satelitowe. Czynniki syntetyzowane i uwalniane przez mięśnie szkieletowe zostały nazwane miokinami [9-11]. Wydzielanie miokin jest procesem ewolucyjnie konserwowanym u różnych gatunków: od *Drosophila melanogaster* (muszka owocowa) [12], przez *Danio rerio* (danio pręgowany) [13], aż po ssaki [14]. Obecnie opisano ponad 3 000 miokin [15], a wśród nich czynniki takie jak: ANGPTL4 (ang. *angiopoetyn-like 4*), apelina, BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*), MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*), czynniki z rodziny fibroblastowych czynników wzrostu (ang. *fibroblast growth factors,* FGFs), interleukiny, iryzyna, czynnik hamujący białaczkę (ang. *leukemia inhibitory factor,* LIF), meteorina (ang. *meteorin-like protein*, Metrnl), miostatyna czy SPARC (ang. *secreted protein acidic and rich in cysteine*) [16-18].

Jedną z najlepiej poznanych miokin jest miostatyna. Należąca do dużej rodziny czynników wzrostu TGF-β (ang. *transforming growth factor beta*) miostatyna, znana również jako czynnik różnicowania wzrostu 8 (ang. *growth differentiation factor 8,* GDF-8), ulega ekspresji i jest wydzielana głównie przez mięśnie szkieletowe, hamując ich wzrost [19]. Efekty działania miostatyny są związane ze ścieżką przekazywania sygnałów zależną od białek Smad. Poprzez receptor typu II (ang. *activin receptor type IIB,* ActRIIB) dochodzi do aktywacji białka Smad2 i Smad3, które są fosforylowane, co umożliwia im tworzenie kompleksu z białkiem Smad4. Kompleks ten następnie przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie stymuluje transkrypcję zależną od czynnika FoxO. FoxO1 i FoxO3 stanowią kluczowe czynniki transkrypcyjne z rodziny FoxO, odgrywając zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy masy i funkcji mięśni szkieletowych. FoxO1 wykazuje nieco szersze spektrum działania, obejmujące regulację zaniku mięśni, regulację procesów metabolicznych oraz specyfikacji typu włókien mięśniowych. FoxO3 jest natomiast głównym regulatorem katabolicznych szlaków degradacji białek, w tym układu ubikwityno-proteasomalnego i autofagicznego, i uznawany jest za szczególnie istotny czynnik w indukcji autofagii w mięśniach [20, 21]. Aktywacja w mięśniach szlaku Smad przez miostatynę hamuje również syntezę białek, działając poprzez supresję szlaku sygnałowego Akt/mTOR [17, 21].

Inną cytokiną wydzielaną przez mięśnie szkieletowe jest interleukina-6 (ang. *interleukin-6,* IL-6). Należy ona do szerokiej rodziny cytokin obejmującej m.in. IL-11, IL-27, IL-31, rzęskowy czynnik neurotroficzny (ang. *ciliary neurotrophic factor,* CNTF), kardiotrofinę-1 (ang. *cardiotrophin-1*), cytokinę kardiotrofinopodobną (ang. *cardiotrophin-like cytokine,* CLC), LIF, neuropoetynę oraz onkostatynę M (ang. *oncostatin M*, OSM). IL-6 jest najbardziej znana jako cytokina zaangażowana w aktywację układu immunologicznego, inicjację procesów regeneracyjnych, regulację metabolizmu oraz utrzymanie homeostazy kostnej [22]. W klasycznej ścieżce sygnalizacyjnej IL-6 wiąże się z błonowym receptorem, który następnie tworzy kompleks z białkiem sygnałowym gp130 (ang. *glycoprotein 130*). Dimeryzacja gp130 prowadzi do aktywacji JAK (ang. *janus kinases*) i fosforylacji reszt tyrozynowych w cytoplazmatycznej domenie gp130. To z kolei aktywuje szlak z udziałem fosfatazy SHP-2 (ang. *Src homology region 2-containing protein tyrosine phosphatase-2*) oraz kinaz aktywowanych mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinase,* MAPK) lub białek Ras/Raf. W efekcie dochodzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych, takich jak STAT (ang. *signal transducer and activator of transcription*), które po fosforylacji ulegają dimeryzacji, translokacji do jądra komórkowego i aktywują ekspresję genów docelowych. Co ciekawe, sygnalizacja IL-6 może również zachodzić za pośrednictwem zlokalizowanego w cytoplazmie rozpuszczalnego receptora IL-6 (ang. *soluble interleukin-6 receptor*). Ponieważ większość komórek nie wykazuje ekspresji błonowego receptora IL-6, ale wszystkie posiadają gp130 na swojej powierzchni, ten alternatywny mechanizm umożliwia szersze działanie IL-6 [23].

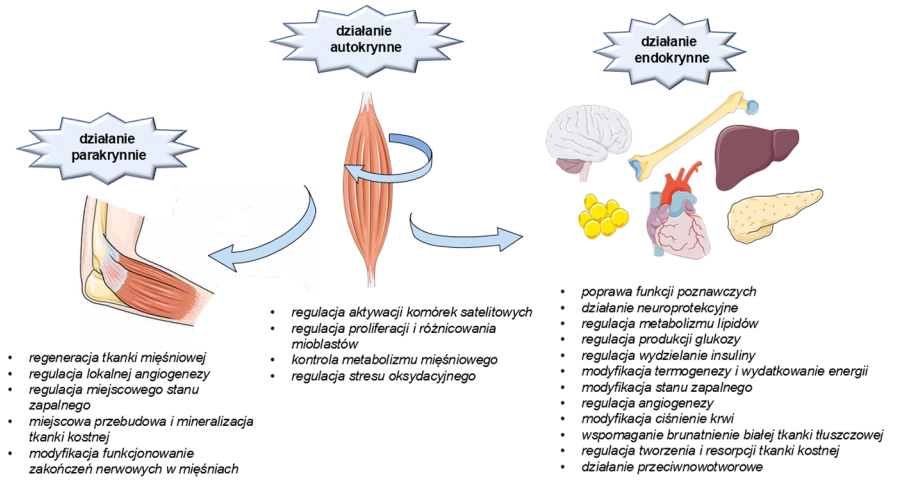
Miokinami są również czynniki z rodziny fibroblastowych czynników wzrostu [24]. FGFs są kluczowymi regulatorami wielu procesów komórkowych, takich jak proliferacja, różnicowanie, metabolizm, morfogeneza oraz regeneracja tkanek. Główne szlaki sygnałowe aktywowane przez FGFs w mięśniach szkieletowych obejmują przede wszystkim szlak RAS/MAPK czy PI3K/Akt/mTOR [25, 26]. Jeden z członków rodziny FGF - FGF-21, syntetyzowany w mięśniach po wysiłku fizycznym reguluje proliferację i różnicowanie komórek satelitowych poprzez PI3K/Akt/mTOR [27, 28], natomiast FGF-2 i FGF-6 regulują funkcje komórek satelitowych poprzez aktywację ERK/MAPK. Dodatkowo, czynniki wzrostu z rodziny FGFs aktywują szlaki zależne od PLCγ (ang. *phospholipase C gamma*), które odgrywają rolę w różnicowaniu mioblastów oraz szlak STAT, zaangażowany w różne funkcje komórkowe, w tym proliferację i różnicowanie. Mechanizmy regulacyjne obejmują wiązanie FGFs z ich receptorami tyrozynowymi (ang. *fibroblast growth factor receptor,* FGFR), co prowadzi do fosforylacji specyficznych reszt tyrozynowych i aktywacji wymienionych szlaków sygnałowych. Regulacja sygnalizacji FGFs jest również zależna od obecności proteoglikanów takich jak syndekan-4 czy glikoprotein takich jak fibronektyna, które są niezbędne dla



Rycina 1. Wybrane przykłady miokin reprezentujących klasy cząsteczek o różnej aktywności biologicznej.

prawidłowej odpowiedzi komórek satelitowych na sygnały FGFs [26,28].

Do innych kluczowych miokin należą insulinopodobne czynniki wzrostu (ang. *insulinlike growth factor 1 and insulinlike growth factor 2*, IGF-1 i IGF-2). W mięśniach IGF-1 przekazuje sygnał głównie przez receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1R), aktywując dwie kluczowe ścieżki: PI3K/Akt/mTOR, promującą wzrost, syntezę białek i hamowanie degradacji białek mięśniowych oraz MAPK/ERK, odpowiadającą za proliferację i różnicowanie komórek mięśniowych. Trzecim istotnym szlakiem jest ścieżka PI3K/Akt/GSK3β, w której inhibicja kinazy GSK3β przez IGF-1 prowadzi zarówno do wzrostu syntezy białek, jak i do hamowania ich degradacji na drodze zależnej od ubikwityny. Dodatkowo, mTOR reguluje transkrypcję IGF-2 podczas różnicowania mioblastów w sposób niezależny od swojej aktywności kinazy, a proces ten odbywa się za pośrednictwem szlaku PI3K-Akt. IGF-1 może również blokować ekspresję genów odpowiadających za atrofię mięśni, takich jak MuRF1 i MAFbx, poprzez hamowanie szlaków sygnałowych NF-κB, co dodatkowo chroni mięśnie przed degradacją [29, 30, 31]. Lista znanych miokin stanowiących zróżnicowaną grupę cząsteczek stale się wydłuża, a jej przedstawicieli zebrano na Rycinie 1. Wybrane miokiny należą do najlepiej scharakteryzowanych przedstawicieli swojej grupy, a jednocześnie reprezentują różne mechanizmy działania.



Rycina 2. Wybrane przykłady funkcji biologicznych pełnionych przez miokiny w zależności od zasięgu ich oddziaływania.

AUTOKRYNNE DZIAŁANIE MIOKIN

Miokiny mogą działać autokrynnie (cząsteczka sygnałowa wiąże się z receptorami na tej samej komórce, która ją wydzieliła wywołując określone działanie), parakrynnie (cząsteczka sygnałowa oddziałuje na komórki znajdujące się w pobliżu) lub endokrynnie (cząsteczka sygnałowa jest wydzielana przez komórki i transportowana przez krwiobieg do odległych tkanek i narządów, gdzie wywołuje określone działanie), pełniąc rolę kluczowych pośredników w komunikacji między mięśniami a innymi organami i wpływając na liczne procesy biologiczne (Rycina 2). W mięśniach szkieletowych miokiny działają lokalnie, oddziałując bezpośrednio na te same komórki, które je wydzielają. Odgrywają istotną rolę w homeostazie mięśni szkieletowych, m.in. poprzez regulację metabolizmu, kontrolę proliferacji i różnicowania komórek mięśniowych oraz udział w regeneracji tkanki mięśniowej [10, 11, 32]. Działając autokrynnie, miokiny wpływają na metabolizm komórek mięśniowych, między innymi poprzez zwiększenie wychwytu glukozy i nasilenie utleniania kwasów tłuszczowych. Uczestniczą także w procesach wzrostu i regeneracji mięśni, działając jako elementy sprzężenia zwrotnego, które dostosowują odpowiedź tkanki mięśniowej do wysiłku fizycznego. W ten sposób przyczyniają się zarówno do naprawy uszkodzonych włókien, jak i do rozwoju hipertrofii mięśni. Istotną autokrynną funkcją miokin jest również udział w utrzymaniu homeostazy wewnątrz mięśni oraz modulacja lokalnych odpowiedzi zapalnych.

Do najlepiej poznanych miokin wykazujących działanie autokrynne należy miostatyna - miokina hamująca nadmierny wzrost mięśni poprzez ograniczanie proliferacji i różnicowania komórek satelitowych. Miostatyna hamuje ich proliferację, różnicowanie oraz syntezę białek mięśniowych we wczesnym okresie rozwoju pourodzeniowego [33]. W fazie proliferacji mioblastów miostatyna obniża poziom Cdk2 i Cdk4 (ang. *cyclin-dependent kinase 2 and 4)* oraz zwiększa poziom białka p21 (inhibitora Cdk), co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego. Ponadto, miostatyna hamuje aktywację komórek satelitowych poprzez tłumienie ekspresji czynnika transkrypcyjnego Pax7 (ang. *paired box 7*), a także kontroluje program różnicowania miogenicznego poprzez hamowanie ekspresji miogenicznych czynników regulatorowych, takich jak MyoD i Myf5 [34, 35]. Zwiększony poziom miostatyny oraz jej analoga, aktywiny A, przyczynia się również do rozwoju atrofii mięśni szkieletowych [36]. Natomiast inaktywacja genu kodujacego miostatynę prowadzi do drastycznego przerostu mięśni, objawiającego się hypertrofią u myszy, bydła oraz u ludzi [37, 38].

Również inni przedstawiciele rodziny TGF-β wykazują autokrynny wpływ na procesy zachodzące w tkance mięśniowej. Prekursor całej rodziny, czynnik TGF-β1, jest inhibitorem różnicowania miogenicznego *in vitro*. Wykazano, że TGF-β1 negatywnie wpływa na różnicowanie mioblastów, hamując ekspresję miogenicznych czynników regulatorowych: MyoD oraz miogeniny [39, 40]. Oprócz hamowania różnicowania mioblastów, TGF-β1 jest również znany jako czynnik wywołujący apoptozę komórek satelitowych [41]. W efekcie, TGF-β1 wpływa na różnicowanie mioblastów za pośrednictwem różnych szlaków sygnałowych, a jego zahamowanie poprawia zarówno regenerację mięśni *in vivo*, jak i różnicowanie komórek mięśniowych *in vitro* [42-44]. Dwaj inni członkowie rodziny TGF-β, blisko spokrewnieni z miostatyną: aktywina A oraz GDF11 ulegają również ekspresji w komórkach mięśniowych i hamują różnicowanie miogenne [45, 46]. Działając poprzez receptory ActRIIB i ALK4/5, aktywują szlak SMAD2/3, co prowadzi do zahamowania

tego procesu. Ich działanie jest antagonizowane przez folistatynę, która wiążąc te ligandy, uniemożliwia im interakcję z receptorem i tym samym znosi ich efekt hamujący [47].

Innym ważnym przykładem miokiny wykazującej działanie autokrynne jest interleukina 6. W autokrynnej regulacji metabolizmu mięśni szkieletowych sygnalizacja IL-6 jest przede wszystkim związana z pobudzaniem miogenezy i hipertroficznego wzrostu mięśni poprzez regulację zdolności proliferacyjnych mięśniowych komórek macierzystych [22, 48, 49]. Dodatkowo, korzystne działanie IL-6 obejmuje regulację metabolizmu energetycznego, polegającą na zwiększeniu utleniania tłuszczów, poprawie wychwytu glukozy przez mięśnie oraz aktywacji szlaku AMPK, co wspiera utrzymanie równowagi energetycznej organizmu, zwłaszcza w warunkach wysiłku lub stresu metabolicznego. Paradoksalnie, IL-6 wykazuje również działanie szkodliwe - aktywacja zależnego od niej szlaku sygnałowego może promować atrofię i utratę masy mięśniowej [23]. Zatem IL-6 pełni wieloaspektową rolę w funkcjonowaniu mięśni szkieletowych, działając zarówno jako promotor regeneracji i wzrostu mięśni, jak i potencjalny czynnik przyczyniający się do ich degradacji w stanach patologicznych. Jej złożone działanie zależy od kontekstu czynnościowego i lokalnego środowiska komórkowego. Warto również zaznaczyć, że brak mięśniowej swoistości IL-6, jak i wielu innych miokin, może dodatkowo utrudniać pełne zrozumienie ich roli w komunikacji międzykomórkowej.

Działanie autokrynne zostało również opisane w przypadku interleukiny-15 (ang. *interleukin-15*, IL-15)**.** Jest ona cytokiną, która początkowo została scharakteryzowana jako czynnik wzrostu dla komórek T [50, 51]. W późniejszych badaniach wykazano, że regularne ćwiczenia treningowe prowadzą do gromadzenia się IL-15 w mięśniach szkieletowych [52, 53]. Poziom mRNA kodującego IL-15 wzrasta również podczas różnicowania mioblastów [24, 53]. Ekspozycja komórek na IL-15 lub jej nadekspresja sprzyja różnicowaniu mioblastów i zwiększa masę mięśniową mysich mioblastach linii C2 [54, 55]. Jednak zaobserwowano także, że IL-15 może indukować zanik mięśni szkieletowych u gryzoni w warunkach przewlekłego, ogólnoustrojowego stanu zapalnego [56]. IL-15 zwiększa pobór glukozy w komórkach mięśniowych poprzez aktywację szlaków Jak3/STAT3 [57] oraz AMPK [58]. Ponieważ wykazuje ona różnorodne działanie zależne od stanu fizjologicznego organizmu, konieczne są dalsze badania wyjaśniające czynniki kształtujące tę zmienność [17].

Istotną rolę w utrzymaniu i naprawie mięśni szkieletowych, szczególnie poprzez aktywację komórek satelitowych, odgrywają przedstawiciele rodziny FGF [27]. W kontekście regeneracji mięśni, członkowie rodziny FGF, a szczególnie FGF-2 i FGF-6, odgrywają kluczową rolę, stymulując migrację komórek mięśniowych [59, 60]. Także FGF-21 odgrywa ważną rolę w mięśniach szkieletowych wpływając na regulację masy i funkcji mięśni. Wydaje się zatem, że FGFs mogą odgrywać podwójną rolę w regeneracji mięśni - promować ekspansję komórek satelitowych i hamować różnicowanie miogeniczne [61].

Inną wartą wspomnienie miokiną o istotnym znaczeniu dla wzrostu, regeneracji i regulacji metabolizmu mięśni jest czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor,* HGF). Jest on plejotropową cytokiną odgrywającą różnorodne role w wielu procesach fizjologicznych. HGF jest produkowany i wydzielany przez włókna mięśniowe, a jego działanie obejmuje kluczową rolę w aktywacji i wczesnym podziale komórek satelitowych po urazie. HGF wiążąc się ze swoim receptorem c-MET aktywuje kilka wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych, w tym PI3-K/Akt stymulując proliferację komórek prekursorowych, jednocześnie początkowo hamując ich różnicowanie, co umożliwia naprawę i wzrost mięśni. HGF chroni również prekursory miogenne przed apoptozą, zwiększając ich zdolność do fuzji i wspomagając różnicowanie mięśniowe. Dodatkowo HGF zwiększa transport glukozy w mięśniach szkieletowych, poprawiając homeostazę glukozy i wrażliwość na insulinę [62].

Zatem miokiny odgrywają kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych związanych z funkcjonowaniem mięśni szkieletowych. Mogą stymulować wzrost, wpływać na kurczliwość poprzez regulację mechanizmów skurczu, a także kontrolować zdolność mięśni do generowania siły i utrzymywania aktywności przez określony czas, przy jednoczesnym efektywnym wykorzystaniu dostępnej energii. W odpowiedzi na uszkodzenia mięśni, miokiny są wydzielane, inicjując procesy regeneracji i naprawy tkanek mięśniowych. Dodatkowo uczestniczą w regulacji metabolizmu energetycznego, modulując zarówno zużycie energii, jak i magazynowanie energii w postaci glikogenu, co jest niezbędne dla utrzymania efektywnej funkcji mięśniowej. Autokrynny wpływ wybranych czynników uwalnianych przez mięśnie szkieletowe zebrano w Tabeli 1.

WPŁYW MIOKIN NA INNE TKANKI - DZIAŁANIE PARA- I ENDOKRYNNE

Funkcje autokrynne miokin ograniczają się do tych samych komórek mięśniowych, które je wydzielają, koncentrując się na wewnętrznych procesach komórkowych, takich jak metabolizm i wzrost. Miokiny pełnią także funkcje parakrynne, oddziałując na komórki znajdujące się w pobliżu, w obrębie tkanki mięśniowej oraz endokrynne, rozprzestrzeniając wpływ miokin na odległe narządy i przyczyniając się do ogólnoustrojowych korzyści zdrowotnych [11, 63]. W kontekście sygnalizacji parakrynnej ich wpływ na metabolizm, wzrost, stan zapalny i strukturę mięśni czyni je istotnymi cząsteczkami nie tylko w fizjologii wysiłku, ale także w kontekście terapii chorób metabolicznych i mięśniowych [64]. Jednym z podstawowych procesów regulowanych przez miokiny na drodze parakrynnej jest metabolizm energetyczny. Cząsteczki te zwiększają zdolność mięśni do utleniania glukozy i kwasów tłuszczowych, co przekłada się na efektywniejsze wykorzystanie energii, szczególnie w czasie wysiłku fizycznego. Przykładowo, FGF-21 aktywuje mechanizmy produkcji energii, wspierając jednocześnie wrażliwość tkanek na insulinę [65, 66]. Miokiny wpływają również na wzrost i różnicowanie komórek mięśniowych. Miostatyna hamuje hipertrofię mięśni, podczas gdy dekoryna przeciwdziała jej działaniu, wspomagając tym samym

Tabela 1. Wybrane przykłady autokrynnego działania miokin.

czynnik	działanie
aktywina A	hamowanie proliferacji i różnicowania mioblastów
BDNF	rozwój i różnicowanie włókien mięśniowych i mioblastów regeneracja mięśni wyjście z cyklu komórkowego
BMP4	modyfikacja miogenezy hamowanie włóknienia ochrona przed atrofią hamowanie wyjście z cyklu komórkowego hamowanie różnicowania
dekoryna	promowanie proliferacji mioblastów promowanie formowania miotub
GDF15	modyfikacja proliferacji mioblastów hamowanie różnicowania mioblastów
HGF	aktywacja komórek satelitowych promowanie proliferacji mioblastów
IGF-1, IGF-2	promowanie proliferacji i różnicowania mioblastów
IL-1	promowanie proliferacji hamowanie różnicowania mioblastów
IL-12	promowanie różnicowania mioblastów
IL-15	promowanie różnicowania mioblastów
IL-4	promowanie dojrzewanie miotub
IL-6	promowanie proliferacji, migracji i różnicowania mioblastów
IL-7	promowanie migracji hamowanie różnicowania mioblastów
LIF	indukcja proliferacji mioblastów zapobieganie przedwczesnemu różnicowaniu
miostatyna	hamowanie wzrostu i rozwoju mięśni szkieletowych
NGF	promowanie aktywacji komórek satelitowych i proliferacji mioblastów indukcja angiogenezy
PDGF	promowanie proliferacji hamowanie różnicowania mioblastów
Shh	promowanie aktywacji i proliferacji komórek satelitowych
TNFα	hamowanie aktywację komórek satelitowych hamowanie wyście z cyklu komórkowego
TGF-β1	Indukowanie fibrozy i atrofii mięśni hamowanie regeneracji
miokina musclin	modyfikacja metabolizmu lipidów oddziaływania z peptydami natriuretycznymi (regulacja gospodarki wodno-elektrolitowej oraz ciśnienia krwi)
FGF	modulacja metabolizmu glukozy regulacja pobierania glukozy regulacja metabolizmu lipidów

wzrost masy mięśniowej Zachowanie właściwej równowagi między tymi cząsteczkami jest kluczowe dla utrzymania prawidłowej struktury i funkcji mięśni [67-69]. Innym istotnym aspektem działania miokin w kontekście parakrynnym jest proces tworzenia naczyń krwionośnych, niezbędny do zapewnienia odpowiedniego ukrwienia aktywnych mięśni oraz transportu tlenu i składników odżywczych [70-72]. Miokiny biorą również udział w regulacji stanu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej. Wspomagają kontrolę lokalnych procesów zapalnych, co jest szczególnie istotne w kontekście regeneracji mięśni po intensywnym wysiłku lub urazie [11]. Nie mniej ważna jest ich rola w regulacji składu i przebudowy macierzy pozakomórkowej. TGF-β1 stanowi kluczowy przykład takiego działania. Cytokina ta wpływa na aktywność fibroblastów i mioblastów, stymuluje syntezę kolagenu oraz innych składników macierzy, a także reguluje procesy ich degradacji [42, 44]. Odpowiednie oddziaływanie miokin na ten element strukturalny tkanki mięśniowej zapewnia jej integralność, elastyczność i zdolność adaptacyjną [24, 71]. Do najważniejszych przykładów miokin działających lokalnie należą m.in. IL-6, wydzielana w czasie skurczu mięśni i wspierająca dostarczanie substratów energetycznych [73], FGF-21, który wspomaga metabolizm energetyczny [74, 75], oraz iryzyna, wpływająca na wychwyt glukozy i gęstość mineralną kości [76, 77].

Miokiny wykazują również działanie ogólnoustrojowe. Dzięki działaniu endokrynnemu mogą one oddziaływać na odległe narządy i tkanki, odgrywając istotną rolę w regulacji wielu funkcji fizjologicznych. Jednym z kluczowych obszarów działania miokin jest regulacja metabolizmu. Wpływają one na gospodarkę glukozowo-lipidową, wspomagając utrzymanie homeostazy energetycznej oraz poprawiając wrażliwość na insulinę. Przykładowo, miokiny takie jak iryzyna, miostatyna czy białko podobne do meteoriny modyfikują brunatnienie białej tkanki tłuszczowej i termogenezę przyczyniając się do regulacji masy ciała. Jednak efekty wywierane przez iryzynę i miostatynę są przeciwstawne: iryzyna działa pozytywnie, promując brunatnienie i zwiększając wydatkowanie energii, podczas gdy miostatyna ma raczej negatywny wpływ, hamując te procesy [78]. Iryzyna jest również znana z pełnienia funkcji ochronnych w nerkach. Badania wskazują, że wspomaga ochronę nerek przed uszkodzeniami, m.in. poprzez modulację procesów zapalnych, poprawę funkcji komórek nerkowych i wsparcie regeneracji tkanki. Jej działanie jest związane zarówno z efektami metabolicznymi, jak i adaptacyjnymi wynikającymi z aktywności fizycznej [79]. Miokiny odgrywają również ważną rolę w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego [80]. Niektóre z nich, takie jak IL-6 i BDNF, regulują neurogenezę i plastyczność synaptyczną u osób dorosłych, wspierają funkcje poznawcze oraz mogą chronić przed chorobami neurodegeneracyjnymi. Regularna aktywność fizyczna, dzięki działaniu miokin, może więc odgrywać istotną rolę w profilaktyce i wspomaganiu leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak depresja, lęk czy choroba Alzheimera [81]. Miokiny mogą wzajemnie oddziaływać, współdziałając w modulowaniu funkcji układu nerwowego i procesów neuroprotekcyjnych. Wykazano na przykład, że katepsyna B, wydzielana przez mięśnie podczas wysiłku, może zwiększać poziom BDNF, co wiązano z poprawą funkcji poznawczych [82].

Miokinom przypisuje się również działanie przeciwnowotworowe [83, 84]. Coraz więcej dowodów wskazuje, że niektóre z nich mogą hamować wzrost i rozwój guzów, co czyni je potencjalnymi celami terapeutycznymi w leczeniu nowotworów. U szczurów z chorobą nowotworową, IL-15 łagodzi wyniszczenie mięśni szkieletowych poprzez hamowanie zależnej od ubikwityny degradacji białek [85]. IL-6, onkostatyna M, SPARC oraz iryzyna mogą bezpośrednio wpływać na tkankę zmienioną nowotworowo, regulując procesy takie jak proliferacja komórek, apoptoza, oporność na leki, przemiany metaboliczne oraz transformacja nabłon-

kowo-mezenchymalna (EMT, ang. *epithelial-to- mesenchymal transition*). W kontekście onkologii ważną kwestią pozostaje kacheksja nowotworowa, która dotyka nawet do 80% pacjentów z zaawansowanym nowotworem i odpowiada za 22-30% zgonów. To złożony stan obejmujący ogólnoustrojowy stan zapalny oraz postępującą utratę masy mięśniowej. Miokiny indukowane wysiłkiem mogą odegrać istotną rolę w przeciwdziałaniu kacheksji. W szczególności IL-6, miostatyna, IL-15, iryzyna, FGF-21 oraz miokina musclin (ang. *musclin*) są analizowane jako potencjalne czynniki regulujące ten stan. Co więcej, niektóre miokiny mogą wpływać na mikrośrodowisko guza, regulując angiogenezę i odpowiedź immunologiczną [84, 86]. Miokiny takie jak np. IL-6 uczestniczą również w modulacji odporności i stanu zapalnego [87, 88]. Wpływają na obniżenie ogólnoustrojowego, przewlekłego stanu zapalnego, co przynosi korzyści w leczeniu schorzeń metabolicznych, takich jak otyłość i cukrzyca typu 2. IL-6, IL-8, IL-15, BDNF i iryzyna uczestniczą również w przeciwdziałaniu rozwoju stanu zapalnemu związanemu z otyłością - poprzez stymulację lipolizy, czy zwiększenie wychwytu glukozy [89, 90]. Parakrynny wpływ czynników uwalnianych przez mięśnie szkieletowe zebrano w Tabeli 2.

Tabela 2. Wybrane przykłady endokrynnego działania miokin.

czynnik	działanie
BDNF	hamowanie rozwoju chorób neurodegeneracyjnych wzrost insulinowrażliwości zmiany w funkcjonowaniu komórek β wspieranie przeżycia i aktywności komórek β
mionektyna	obniżenie poziomu wolnych kwasów tłuszczowych obniżenie poziomu akumulacji lipidów w tkance tłuszczowej modyfikacja metabolizmu glukozy
dekoryna	hamowanie angiogenezy hamowanie nowotworzenia
FGF-2	poprawa tworzenia i zrastania się kości
FGF-21	ochrona przed indukowaną dietą otyłością i insulinoopornością regulacja homeostazy energetycznej, glikemii i metabolizmu lipidów
IGF-1	poprawa procesu przebudowy kości poprawa funkcji nerwowych
IL-15	właściwości przeciwzapalne zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej i odkładania lipidów
IL-6	regulacja metabolizmu glukozy modyfikacja rozwoju procesów zapalnych
IL-7	hamowanie osteogenezy
iryzyna	indukcja przekształcenia białej tkanki tłuszczowej w brunatną stymulacja wychwytu glukozy i metabolizm lipidów promowanie różnicowanie osteoblastów
LIF	stymulacja różnicowanie osteoblastów hamowanie różnicowanie adipocytów tworzenia płytek krwi proliferacja komórek krwiotwórczych tworzenie kości tworzenie i przeżycie nerwów indukcja ostrej fazy w hepatocytach
miostatyna	modulacja funkcji i zawartości masy tkanki tłuszczowej
SPARC	regulacja metabolizmu glukozy hamowanie adipogenezy działanie przeciwzapalne nasilanie osteogenezy hamowanie progresji nowotworowej
VEGF	regulacja angiogenezy regulacji odpowiedzi immunologicznej wspomaganie regeneracji tkanek właściwości neuroprotekcyjne
meteorina	regulacja homeostazy energetycznej poprawa insulinowrażliwości regulacja stanu zapalnego

MIOKINY A WŁÓKNA GLIKOLITYCZNE I OKSYDACYJNE

Funkcjonalną jednostką mięśni szkieletowych jest długie, wielojądrowe, cylindryczne włókno mięśniowe. Włókna mięśniowe różnią się jednak pod względem ich morfologicznych, biochemicznych i fizjologicznych właściwości. Ze względu na te różnice dokonano klasyfikacji włókien. Obecnie najczęściej używana jest klasyfikacja w oparciu o wartość pH, przy której aktywna jest ATPaza, charakterystyczna dla poszczególnych typów włókien. Włókna mięśniowe wykazują również różnice w aktywności oksydatywnej i glikolitycznej, z czym związane są różnice w ich fizjologicznych właściwościach. Czas skurczu zależny jest od czułości na jony Ca^{2+} aparatu kurczliwego i wydajności Ca^{2+} zmagazynowanego w retikulum endoplazmatycznym. Kolejnym czynnikiem wpływającym na efektywność skurczu jest wydajność aparatu miozynowego, który zbudowany jest z różnych izoform białek w różnych mięśniach. Różnice te wpływają na tempo skurczu, które odmiennie przebiega w różnych typach włókien dzieląc je na wolno- i szybkokurczące się. Włókna typu I, zwane wolnokurczącymi się, charakteryzują się dużą wytrzymałością oraz odpornością na zmęczenie. Ich metabolizm opiera się głównie na procesach tlenowych, dzięki czemu świetnie sprawdzają się podczas długotrwałych aktywności, takich jak biegi maratońskie czy jazda na rowerze. Włókna te zawierają liczne mitochondria oraz krople lipidowe, które wspierają efektywną produkcję energii. Z kolei włókna typu II, czyli szybkokurczące się, cechują się mniejszą odpornością na zmęczenie w porównaniu z włóknami typu I. Pośród nich można wyróżnić podtypy: IIa, IIx i IIb. Włókna typu IIa łączą cechy włókien oksydatywnych i glikolitycznych, co pozwala im uczestniczyć zarówno w obciążeniach wytrzymałościowych, jak i siłowych. Włókna IIx i IIb mają charakter glikolityczny i są przystosowane do krótkotrwałych, intensywnych wysiłków, takich jak sprinty, jednak szybko ulegają zmęczeniu. Metabolizm tych włókien opiera się głównie na procesach beztlenowych, a liczba mitochondriów jest w nich znacznie mniejsza.

Dojrzałe mięśnie są mozaiką szybko- i wolnokurczących się włókien. Mięśnie wolne (wytrzymałościowe) składają się głównie z włókien typu I. Kurczą się one wolno, ale mogą utrzymywać skurcz przez długi czas. Są również bardziej odporne na zmęczenie i łatwiej się adaptują do treningu wytrzymałościowego. Mięśnie szybkie (siłowe) składają się głównie z włókien typu II. Kurczą się szybko, ale mogą utrzymywać skurcz przez krótki czas. Są bardziej podatne na zmęczenie i łatwiej się adaptują do treningu siłowego

[91, 92]. Dane literaturowe wskazują, że różne typy włókien mięśniowych budujące mięśnie różnią się pod względem wrażliwości na różne schorzenia. Oznacza to, że niektóre choroby przede wszystkim wpływają na włókna wolnokurczące się, podczas gdy inne łatwiej atakują mięśnie z przewagą włókien szybkokurczących się. Przykładem może być dystrofia mięśniowa Duchenne'a, w której włókna szybkokurczące typu IIx ulegają degeneracji w pierwszej kolejności, prowadząc do stopniowego osłabienia mięśni [93, 94]. Podobnie w przypadku dystrofii mięśniowej typu FSHD (ang. *facioscapulohumeral muscular dystrophy*), charakteryzującej się osłabieniem i zanikiem mięśni twarzy oraz ramion, zmniejszona jest maksymalna siła generowana przez włókna typu II, co sugeruje ich większą podatność na tę chorobę [95, 96]. Nawet typowe zmiany związane z wiekiem przebiegają różnie w zależności od rodzaju włókien. Spadek masy mięśniowej wraz z wiekiem wynika głównie ze zmniejszenia rozmiaru oraz utraty włókien typu II [97]. Wydaje się, że miokiny odgrywają istotną rolę w tych procesach.

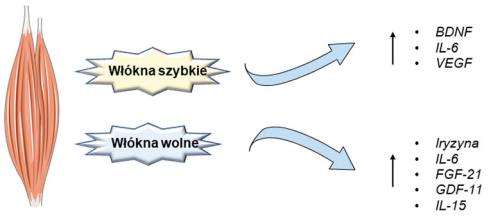
Skurcze mięśni szkieletowych powodują uwalnianie miokin przez włókna mięśniowe, a typ włókien mięśniowych oraz rodzaj aktywności wpływają na wydzielanie miokin i cząsteczek regulujących adaptację mięśni. Wykazano, że różne typy włókien reagują odmiennie: skurcze koncentryczne silniej wpływały na ekspresję np. IL-15, sugerując jej powiązanie głównie z włóknami wolnokurczącymi się [98]. Z drugiej strony, badania dotyczące wpływu długotrwałej bezczynności na funkcję mięśni wykazały pogorszenie wydolności mięśni, spadek siły i zmianę cech włókien mięśniowych przy równoczesnym spadku ekspresji miokin. Jednak analiza włókien mięśniowych wykazała, że np. iryzyna działała ochronnie na mięśnie w warunkach bezczynności. Efekty jej działania były najbardziej widoczne w przypadku włókien wolnokurczących się [99].

Wykazano również, że niektóre miokiny wydzielane są preferencyjnie przez włókna glikolityczne: np. miokina musclin [100, 101], osteoprotegeryna i angiogenina [102], podczas gdy inne przez włókna oksydacyjne: np. mionektyna [103]. Wolnokurczące się włókna typu I wykazują zazwyczaj wyższą ekspresję Fndc5/iryzyny w porównaniu do szybkokurczących się włókien typu II [104]. Wydzielanie IL-6 przez mięśnie szkieletowe jest również specyficzne dla typu włókien mięśniowych - mięśnie z przewagą włókien wolnokurczących się i szybkokurczących się różnią się pod względem jej syntezy [105]. Eksperymenty *ex vivo* (na wyizolowanych mięśniach) wykazały, że mięśnie bogate w włókna typu I wydzielają większe ilości IL-6 niż mięśnie z przewagą włókien typu II [106]. Równocześnie wykazano, że poziom IL6 jest podwyższony u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a oraz w mięśniach myszy mdx, stanowiącego model dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Zahamowanie sygnalizacji IL-6 za pomocą przeciwciała neutralizującego receptor IL-6 łagodzi objawy dystrofii mięśniowej, ograniczając degenerację włókien mięśniowych, przewlekły stan zapalny oraz nadmierną akumulację tkanki włóknistej i adipocytów [107]. Podobnie, podawanie IL-15 poprawia wytrzymałość przepony, zwiększając przekrój włókien mięśniowych i redukując akumulację kolagenu w mięśniach dystroficznych myszy mdx [108].

Najnowsze badania sugerują, że same właściwości włókien mięśniowych są regulowane przez miokiny. Na przykład, BDNF wpływa na kształtowanie fenotypu włókien typu II. Włókna typu I w mięśniu płaszczkowatym (łac. *musculus soleus*) wykazują około dwukrotnie wyższą ekspresję mRNA dla BDNF w porównaniu do włókien typu II. BDNF, który jest intensywnie syntetyzowany we włóknach typu I, hamuje różnicowanie miotub we włókna mięśniowe typu II [109]. Myszy z usuniętym genem kodującym BDNF wykazywały przesunięcie proporcji włókien mięśniowych z typu IIb na IIx, co było związane ze zwiększoną ekspresją genów charakterystycznych dla wolnokurczących się włókien mięśniowych. Brak BDNF prowadził do zmniejszenia objętości płytek motorycznych, bez wpływu na integralność złącza nerwowo-mięśniowego. Myszy z usuniętym genem kodującym BDNF wykazywały zmniejszoną aktywność spontaniczną oraz spowolniony chód, co wskazuje na osłabioną funkcję mięśniową i większą odporność na zmęczenie wywołane skurczami. Nadekspresja BDNF w mięśniach szkieletowych myszy prowadziła natomiast do zwiększenia liczby włókien mięśniowych typu II, co sugeruje, że BDNF promuje ekspresję genów charakterystycznych dla tego typu włókien mięśniowych [110].

Wspominana wcześniej IL-15 również odgrywa rolę w determinowaniu fenotypu mięśni u myszy. Zablokowanie działania IL-15Rα (ang. *interleukin15 receptor alpha*) sprzyja przekształceniu włókien szybkokurczących się (typ II) mięśni szkieletowych, przesuwając ich fenotyp w kierunku bardziej oksydacyjnym. Podobnie, Rspondyna 3 (ang. *R-spondin 3*), znana jako aktywator szlaków sygnałowych zależnych od Wnt, jest miokiną, która wpływa na różnicowanie mioblastów, prekursorów włókien mięśniowych, w kierunku włókien typu I. R-spondyna 3 jest również specyficznie syntetyzowana we włóknach typu I i działa na komórki satelitowe w sposób parakrynny. Ta miokina może odgrywać istotną rolę w adaptacji mięśni do wysiłku wytrzymałościowego oraz w ich regeneracji [111].

Wydaje się zatem, że włókna wolnokurczące się odgrywają główną rolę w wydzielaniu miokin o działaniu metabolicznym i regeneracyjnym, takich jak iryzyna, FGF-21, GDF-11 i IL-15, podczas gdy włókna szybkokurczące się przeważnie uwalniają miokiny o działaniu prozapalnym i immunomodulacyjnym, takie jak BDNF, IL-6, i VEGF (Rycina 3). Różnice te odzwierciedlają różne funkcje metaboliczne i adaptacyjne wolno- i szybkokurczących się włókien mięśniowych. Aktywność fizyczna stymuluje syntezę miokin w obu typach włókien, ale rodzaj wysiłku wpływa na



Rycina 3. Zależność wydzielania wybranych miokin od typu włókien mięśniowych.

ich profil wydzielanych. Aktywność fizyczna o niskiej intensywności, taka jak chodzenie lub bieganie w wolnym tempie, stymuluje syntezę miokin w wolnokurczących się włóknach mięśniowych. Aktywność fizyczna o wysokiej intensywności, taka jak sprint, stymuluje natomiast syntezę miokin w szybkokurczących się włóknach mięśniowych. Jednak w większości przypadków są one wydzielane przez wszystkie typy włókien. Zrozumienie profilu miokin wydzielanych przez różne typy włókien mięśniowych może pomóc w lepszym poznaniu ich roli w stanach zarówno fizjologicznych jak i podczas rozwoju chorób. Badania te mogą prowadzić do opracowywania terapii ukierunkowanych na konkretne typy włókien mięśniowych, z uwzględnieniem wydzielanych przez nie miokin.

PODSUMOWANIE

Mięśnie szkieletowe funkcjonują jako narząd endokrynny, wydzielając cząsteczki sygnałowe, zwane miokinami. Stanowią one kluczowe mediatory komunikacji mięśniowej, a ich działanie wykracza daleko poza tkankę mięśniową, wpływając na metabolizm, odporność czy homeostazę całego organizmu. Wydzielanie miokin odzwierciedla nie tylko stan fizjologiczny organizmu, lecz także zróżnicowanie strukturalne samych mięśni. Włókna o odmiennej charakterystyce metabolicznej i funkcjonalnej różnią się, w pewnym stopniu, pod względem profilu i ilości wydzielanych miokin, co przekłada się na specyfikę ich działania biologicznego. Zrozumienie tych zależności pozwoli na lepsze zrozumienie mechanizmów regulujących procesy metaboliczne, immunologiczne oraz regeneracyjne, otwierając nowe perspektywy w opracowywaniu ukierunkowanych terapii w chorobach metabolicznych, regeneracyjnych czy w onkologii.

PIŚMIENNICTWO

1. Frontera WR, Ochala J (2015) Skeletal muscle: a brief review of structure and function. Calcif Tissue Int 96(3): 183-195
2. Sabourin LA, Rudnicki MA (2000) The molecular regulation of myogenesis. Clin Genet 57(1): 16-25
3. Buckingham M, Bajard L, Chang T, Daubas P, Hadchouel J, Meilhac S, Montarras D, Rocancourt D, Relaix F (2003) The formation of skeletal muscle: from somite to limb. J Anat 202(1): 59-68
4. Borycki AG, Emerson CP (1997) Muscle determination: another key player in myogenesis? Curr Biol 7(10): R620-623
5. Gregorio CC, Granzier H, Sorimachi H, Labeit S (1999) Muscle assembly: a titanic achievement? Curr Opin Cell Biol 11(1): 18-25
6. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodriguez-Mañas L (2016) Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. J Am Med Dir Assoc 17(9): 789-796
7. Weigl LG (2012) Lost in translation: regulation of skeletal muscle protein synthesis. Curr Opin Pharmacol 12(3): 377-382
8. Joshi AS, da Silva MT, Kumar S, Kumar A (2025) Signaling networks governing skeletal muscle growth, atrophy, and cachexia. Skelet Muscle 15(1): 29
9. Febbraio MA, Pedersen BK (2005) Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? Exerc Sport Sci Rev 33(3): 114-119
10. Pedersen BK (2011) Muscles and their myokines. J Exp Biol 214(2): 337-346
11. Whitham M (2017) Skeletal muscle as an endocrine organ. Clin Endocrinol (Oxf) 86: 5-6
12. Zhao X, Karpac J (2017) Muscle Directs Diurnal Energy Homeostasis through a Myokine-Dependent Hormone Module in. Curr Biol 27(13): 1941-1955
13. Rovira M, Arrey G, Planas JV (2017) Exercise-Induced Hypertrophic and Oxidative Signaling Pathways and Myokine Expression in Fast Muscle of Adult Zebrafish. Front Physiol 8: 1063
14. Demontis F, Piccirillo R, Goldberg AL, Perrimon N (2013) Mechanisms of skeletal muscle aging: insights from and mammalian models. Dis Model Mech 6(6): 1339-1352
15. Whitham M, Febbraio MA (2016) The ever-expanding myokinome: discovery challenges and therapeutic implications. Nat Rev Drug Discov 15(10): 719-729
16. Catoire M, Kersten S (2015) The search for exercise factors in humans. FASEB J 29(5): 1615-1628
17. Lee JH, Jun HS (2019) Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. Front Physiol 10: 42
18. Yi J, Chen JY, Yao XL, Zhao ZH, Niu XX, Li X, Sun JC, Ji YN, Shang TX, Gong LL, Chen BQ, Sun HL (2025) Myokine-mediated muscle--organ interactions: Molecular mechanisms and clinical significance. Biochem Pharmacol 242: 117326
19. Leel SJ (2023) Myostatin: A Skeletal Muscle Chalone. Annu Rev Physiol 85: 269-291
20. Burks TN, Cohn RD (2011) Role of TGF-β signaling in inherited and acquired myopathies. Skelet Muscle 1: 19
21. Han HQ, Zhou XL, Mitch WE, Goldberg AL (2013) Myostatin/activin pathway antagonism: Molecular basis and therapeutic potential. Int J Biochem Cell Biol 45(10): 2333-2347
22. Belizário JE, Fontes-Oliveira CC, Borges JP, Kashiabara JA, Vannier E (2016) Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. Springerplus 5: 619
23. Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL (2013) Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? Febs J 280(17): 4131-4148
24. Pedersen BK, Febbraio MA (2012) Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol 8(8): 457-465
25. Ji KQ, Zheng JF, Lv JW, Xu JW, Ji XB, Luo YB, Li W, Zhao YY, Yan CZ (2015) Skeletal muscle increases FGF-21 expression in mitochondrial disorders to compensate for energy metabolic insufficiency by activating the mTOR-YY1-PGC1α pathway. Free Radic Biol Med 84: 161-170
26. Arias-Calderón M, Casas M, Balanta-Melo J, Morales-Jiménez C, Hernández N, Llanos P, Jaimovich E, Buvinic S (2023) Fibroblast growth factor 21 is expressed and secreted from skeletal muscle following electrical stimulation extracellular ATP activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. Front Endocrinol 14: 1059020
27. Pawlikowski B, Vogler TO, Gadek K, Olwin BB (2017) Regulation of skeletal muscle stem cells by fibroblast growth factors. Dev Dyn 246(5): 359-367
28. Yun YR, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W, Jo H, Jang JH, Shin US, Kim HW (2010) Fibroblast Growth Factors: Biology, Function, and Application for Tissue Regeneration. J Tissue Eng 1(1): 218142
29. Yoshida T, Delafontaine P (2020) Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. Cells 9(9): 1970
30. Sasai N, Agata N, Inoue-Miyazu M, Kawakami K, Kobayashi K, Sokabe M, Hayakawa K (2010) Involvement of PI3K/AKT/TOR pathway in stretch-induced hypertrophy of myotubes. Muscle Nerve 41(1): 100-106
31. Jiao S, Ren HX, Li Y, Zhou JF, Duan CM, Lu L (2013) Differential regulation of IGF-I and IGF-II gene expression in skeletal muscle cells. Mol Cell Biochem 373(1-2): 107-113
32. Das DK, Graham ZA, Cardozo CP (2020) Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives. Acta Physiol (Oxf) 228(2): e13367
33. Gao F, Kishida T, Ejima A, Gojo S, Mazda O (2013) Myostatin acts as an autocrine/paracrine negative regulator in myoblast differentia-

tion from human induced pluripotent stem cells. Biochem Biophys Res Commun 431(2): 309-314

34. Ahima RS, Park HK (2015) Connecting Myokines and Metabolism. Endocrinol Metab 30(3): 235-245
35. Chen PR, Lee K (2016) INVITED REVIEW: Inhibitors of myostatin as methods of enhancing muscle growth and development. J Anim Sci 94(8): 3125-3134
36. Morvan F, Rondeau JM, Zou C, Minetti G, Scheufler C, Scharenberg M, Jacobi C, Brebbia P, Ritter V, Toussaint G, Koelbing C, Leber X, Schilb A, Witte F, Lehmann S, Koch E, Geisse S, Glass DJ, Lach--Trifilieff E (2017) Blockade of activin type II receptors with a dual anti-ActRIIA/IIB antibody is critical to promote maximal skeletal muscle hypertrophy. Proc Natl Acad Sci U S A 114(47): 12448-12453
37. McPherron AC, Lee SJ (1997) Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. Proc Natl Acad Sci U S A 94(23): 12457-12461
38. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ (1997) Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature 387(6628): 83-90
39. Goulding M, Lumsden A, Paquette AJ (1994) Regulation of Pax-3 expression in the dermomyotome and its role in muscle development. Development 120(4): 957-971
40. Brennan TJ, Edmondson DG, Li L, Olson EN (1991) Transforming growth factor beta represses the actions of myogenin through a mechanism independent of DNA binding. Proc Natl Acad Sci U S A 88(9): 3822-3826
41. Cencetti F, Bernacchioni C, Tonelli F, Roberts E, Donati C, Bruni P (2013) TGFβ1 evokes myoblast apoptotic response a novel signaling pathway involving S1P transactivation upstream of Rho-kinase-2 activation. FASEB J 27(11): 4532-4546
42. Zimowska M, Duchesnay A, Dragun P, Oberbek A, Moraczewski J, Martelly I (2009) Immunoneutralization of TGFbeta1 Improves Skeletal Muscle Regeneration: Effects on Myoblast Differentiation and Glycosaminoglycan Content. Int J Cell Biol 2009: 659372
43. Zimowska M, Kasprzycka P, Bocian K, Delaney K, Jung P, Kuchcinska K, Kaczmarska K, Gladysz D, Streminska W, Ciemerych MA (2017) Inflammatory response during slow- and fast-twitch muscle regeneration. Muscle Nerve 55(3): 400-409
44. Delaney K, Kasprzycka P, Ciemerych MA, Zimowska M (2017) The role of TGF-beta1 during skeletal muscle regeneration. Cell Biol Int 41(7): 706-715
45. Link BA, Nishi R (1997) Opposing effects of activin A and follistatin on developing skeletal muscle cells. Exp Cell Res 233(2): 350-362
46. Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, Meyer A, Nelson HN, Swalley SE, Mallozzi C, Jacobi C, Jennings LL, Clay I, Laurent G, Ma S, Brachat S, Lach-Trifilieff E, Shavlakadze T, Trendelenburg AU, Brack AS, Glass DJ (2015) GDF11 Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration. Cell Metab 22(1): 164-174
47. Rodino-Klapac LR, Haidet AM, Kota J, Handy C, Kaspar BK, Mendell JR (2009) Inhibition of Myostatin with Emphasis on Follistatin as a Therapy for Muscle Disease. Muscle Nerve 39(3): 283-296
48. Zhang C, Li Y, Wu Y, Wang L, Wang X, Du J (2013) Interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway is essential for macrophage infiltration and myoblast proliferation during muscle regeneration. J Biol Chem 288(3): 1489-1499
49. Jo C, Kim H, Jo I, Choi I, Jung SC, Kim J, Kim SS, Jo SA (2005) Leukemia inhibitory factor blocks early differentiation of skeletal muscle cells by activating ERK. Bba-Mol Cell Res 1743(3): 187-197
50. Wu Z, Xue HH, Bernard J, Zeng R, Issakov D, Bollenbacher-Reilley J, Belyakov IM, Oh S, Berzofsky JA, Leonard WJ (2008) The IL-15 receptor α chain cytoplasmic domain is critical for normal IL-15Rα function but is not required for -presentation. Blood 112(12): 4411-4419
51. Epron G, Ame-Thomas P, Le Priol J, Pangault C, Dulong J, Lamy T, Fest T, Tarte K (2012) Monocytes and T cells cooperate to favor normal and follicular lymphoma B-cell growth: role of IL-15 and CD40L signaling. Leukemia 26(1): 139-148
52. Pedersen BK (2011) Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. Brain Behav Immun 25(5): 811-816
53. Brunelli DT, Chacon-Mikahil MPT, Gáspari AF, Lopes WA, Bonganha V, Bonfante ILP, Bellotto ML, Libardi CA, Cavaglieri CR (2015) Combined Training Reduces Subclinical Inflammation in Obese Middle-Age Men. Med Sci Sports Exerc 47(10): 2207-2215
54. Quinn LS, Anderson BG, Drivdahl RH, Alvarez B, Argilés JM (2002) Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy. Implications for treatment of muscle wasting disorders. Exp Cell Res 280(1): 55-63
55. Quinn LS, Haugk KL, Grabstein KH (1995) Interleukin-15 - a Novel Anabolic Cytokine for Skeletal-Muscle. Endocrinology 136(8): 3669-3672
56. Pistilli EE, Alway SE (2008) Systemic elevation of interleukin-15 promotes apoptosis in skeletal muscles of young adult and aged rats. Biochem Biophys Res Commun 373(1): 20-24
57. Krolopp JE, Thornton SM, Abbott MJ (2016) IL-15 Activates the Jak3/STAT3 Signaling Pathway to Mediate Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells. Front Physiol 7: 626
58. Gray SR, Kamolrat T (2011) The effect of exercise induced cytokines on insulin stimulated glucose transport in C2C12 cells. Cytokine 55(2): 221-228
59. Zofkie W, Southard SM, Braun T, Lepper C (2021) Fibroblast growth factor 6 regulates sizing of the muscle stem cell pool. Stem cell reports 16(12): 2913-2927
60. Velleman SG, Li X, Coy CS, McFarland DC (2008) The effect of fibroblast growth factor 2 on the in vitro expression of syndecan-4 and glypican-1 in turkey satellite cells. Poult Sci 87(9): 1834-1840
61. Waldemer-Streyer RJ, Kim D, Chen J (2022) Muscle cell-derived cytokines in skeletal muscle regeneration. FEBS J 289(21): 6463-6483
62. Anderson JE (2016) Hepatocyte Growth Factor and Satellite Cell Activation. Growth Factors and Cytokines in Skeletal Muscle Development, Growth, Regeneration and Disease 900: 1-25
63. Huh JY (2018) The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. Arch Pharm Res 41(1): 14-29
64. Ahsan M, Garneau L, Aguer C (2022) The bidirectional relationship between AMPK pathway activation and myokine secretion in skeletal muscle: How it affects energy metabolism. Front Physiol 13: 1040809
65. Kharitonenkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ, Li DS, Mehrbod F, Jaskunas SR, Shanafelt AB (2005) FGF-21 as a novel metabolic regulator. J Clin Invest 115(6): 1627-1635
66. Camporez JPG, Jornayvaz FR, Petersen MC, Pesta D, Guigni BA, Serr J, Zhang DY, Kahn M, Samuel VT, Jurczak MJ, Shulman GI (2013) Cellular Mechanisms by Which FGF-21 Improves Insulin Sensitivity in Male Mice. Endocrinology 154(9): 3099-3109
67. El Shafey N, Guesnon M, Simon F, Deprez E, Cosette J, Stockholm D, Scherman D, Bigey P, Kichler A (2016) Inhibition of the myostatin/Smad signaling pathway by short decorin-derived peptides. Exp Cell Res 341(2): 187-195
68. Kishioka Y, Thomas M, Wakamatsu JI, Hattori A, Sharma M, Kambadur R, Nishimura T (2008) Decorin enhances the proliferation and differentiation of myogenic cells through suppressing myostatin activity. J Cell Physiol 215(3): 856-867
69. Miura T, Kishioka Y, Wakamatsu J, Hattori A, Hennebry A, Berry CJ, Sharma M, Kambadur R, Nishimura T (2006) Decorin binds myostatin and modulates its activity to muscle cells. Biochem Biophys Res Commun 340(2): 675-680
70. Yeo NH, Woo J, Shin KO, Park JY, Kang S (2012) The effects of different exercise intensity on myokine and angiogenesis factors. J Sports Med Phys Fitness 52(4): 448-454
71. Hoffmann C, Weigert C (2017) Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations. Csh Perspect Med 7(11): :a029793
72. Mancinelli R, Checcaglini F, Coscia F, Gigliotti P, Fulle S, Fanò-Illic G (2021) Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging. Int J Mol Sci 22(16): 8520

73. Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, Keller C, Fischer C, Hiscock N, van Hall G, Plomgaard P, Febbraio MA (2003) Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. Pflug Arch Eur J Phy 446(1): 9-16

74. Rosales-Soto G, Diaz-Vegas A, Casas M, Contreras-Ferrat A, Jaimovich E (2020) Fibroblast growth factor-21 potentiates glucose transport in skeletal muscle fibers. J Mol Endocrinol 65(3): 85-95

75. Markan KR, Naber MC, Ameka MK, Anderegg MD, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Mohammadi M, Potthoff MJ (2014) Circulating FGF-21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. Diabetes 63(12): 4057-4063

76. Colaianni G, Sanesi L, Storlino G, Brunetti G, Colucci S, Grano M (2019) Irisin and Bone: From Preclinical Studies to the Evaluation of Its Circulating Levels in Different Populations of Human Subjects. Cells 8(5): 451

77. Lee HJ, Lee JO, Kim N, Kim JK, Kim HI, Lee YW, Kim SJ, Choi JI, Oh Y, Kim JH, Suyeon-Hwang, Park SH, Kim HS (2015) Irisin, a Novel Myokine, Regulates Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells via AMPK. Mol Endocrinol 29(6): 873-881

78. Shan TZ, Liang XR, Bi PP, Kuang SH (2013) Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPK-PGC1α-Fndc5 pathway in muscle. FASEB J 27(5): 1981-1989

79. Cialowicz M, Wozniewski M, Murawska-Cialowicz E, Dziegiel P (2025) The Influence of Irisin on Selected Organs-The Liver, Kidneys, and Lungs: The Role of Physical Exercise. Cells 14(16): 1228

80. Kostka M, Morys J, Malecki A, Nowacka-Chmielewska M (2024) Muscle-brain crosstalk mediated by exercise-induced myokines - insights from experimental studies. Front Physiol 15: 1488375

81. Kim S, Choi JY, Moon S, Park DH, Kwak HB, Kang JH (2019) Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. Pflug Arch Eur J Phy 471(3): 491-505

82. De la Rosa A, Solana E, Corpas R, Bartrés-Faz D, Pallàs M, Vina J, Sanfeliu C, Gomez-Cabrera MC (2019) Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. Sci Rep 9: 3337

83. Huang QR, Wu ML, Wu XY, Zhang YW, Xia Y (2022) Muscle-to--tumor crosstalk: The effect of exercise-induced myokine on cancer progression. Bba-Rev Cancer 1877(5): 188761

84. Park SY, Hwang BO, Song NY (2023) The role of myokines in cancer: crosstalk between skeletal muscle and tumor. BMB Rep 56(7): 365-373

85. Carbó N, López-Soriano J, Costelli P, Busquets S, Alvarez B, Baccino FM, Quinn LS, López-Soriano FJ, Argilés JM (2000) Interleukin-15 antagonizes muscle protein waste in tumour-bearing rats. Br J Cancer 83(4): 526-531

86. Buss LA, Dachs GU (2020) Effects of Exercise on the Tumour Microenvironment. Tumor Microenvironment: Recent Advances 1225: 30-50

87. Aliyu M, Zohora FT, Anka AU, Ali K, Maleknia S, Saffarioun M, Azizi G (2022) Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. Int Immunopharmacol 111: 109130

88. Hirano T (2021) IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. Int Immunol 33(3): 127-148

89. Raschke S, Eckel J (2013) Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. Mediators Inflamm 2013: 320724

90. Han MS, White A, Perry RJ, Camporez JP, Hidalgo J, Shulman GI, Davis RJ (2020) Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. Proc Natl Acad Sci U S A 117(6): 2751-2760

91. Zhao J, Du X, Fang W, Zhu HX, Yue BL (2025) Architecture and molecular machinery of skeletal myofibers: a systematic review of the structure-function relationships. Front Cell Dev Biol 13: 1602607

92. Schiaffino S, Chemello F, Reggiani C (2025) The Diversity of Skeletal Muscle Fiber Types. Csh Perspect Biol 17(8): a041477

93. Pedemonte M, Sandri C, Schiaffino S, Minetti C (1999) Early decrease of IIx myosin heavy chain transcripts in Duchenne muscular dystrophy. Biochem Biophys Res Commun 255(2): 466-469

94. Webster C, Silberstein L, Hays AP, Blau HM (1988) Fast Muscle-Fibers Are Preferentially Affected in Duchenne Muscular-Dystrophy. Cell 52(4): 503-513

95. Tawil R, van der Maarel SM, Tapscott SJ (2014) Facioscapulohumeral dystrophy: the path to consensus on pathophysiology. Skelet Muscle 4: 12

96. Lassche S, Ottenheijm CAC, Voermans NC, Westeneng HJ, Janssen BH, van der Maarel SM, Hopman MT, Padberg GW, Stienen GJM, van Engelen BGM (2013) Determining the role of sarcomeric proteins in facioscapulohumeral muscular dystrophy: a study protocol. Bmc Neurol 13: 144

97. Nilwik R, Snijders T, Leenders M, Groen BBL, van Kranenburg J, Verdijk LB, van Loon LJC (2013) The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. Exp Gerontol 48(5): 492-498

98. Sabouri M, Taghibeikzadehbadr P, Shabkhiz F, Izanloo Z, Shaghaghi FA (2022) Effect of eccentric and concentric contraction mode on myogenic regulatory factors expression in human vastus lateralis muscle. J Muscle Res Cell Motil 43(1): 9-20

99. D'Amuri A, Sanz JM, Lazzer S, Pisot R, Biolo G, Zuliani G, Gasparini M, Narici M, Grassi B, Reggiani C, Dalla Nora E, Passaro A, Simunic B (2022) Irisin Attenuates Muscle Impairment during Bed Rest through Muscle-Adipose Tissue Crosstalk. Biology-Basel 11(7): 999

100. Banzet S, Koulmann N, Sanchez H, Serrurier B, Peinnequin A, Bigard AX (2007) Musclin gene expression is strongly related to fast-glycolytic phenotype. Biochem Biophys Res Commun 353(3): 713-718

101. Subbotina E, Sierra A, Zhu ZY, Gao Z, Koganti SRK, Reyes S, Stepniak E, Walsh SA, Acevedo MR, Perez-Terzic CM, Hodgson-Zingman DM, Zingman LV (2015) Musclin is an activity-stimulated myokine that enhances physical endurance. Proc Natl Acad Sci U S A 112(52): 16042-16047

102. Rutti S, Dusaulcy R, Hansen JS, Howald C, Dermitzakis ET, Pedersen BK, Pinget M, Plomgaard P, Bouzakri K (2018) Angiogenin and Osteoprotegerin are type II muscle specific myokines protecting pancreatic beta-cells against proinflammatory cytokines. Sci Rep 8(1): 10072

103. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei ZK, Wong GW (2012) Myonectin (CTRP15), a Novel Myokine That Links Skeletal Muscle to Systemic Lipid Homeostasis. J Biol Chem 287(15): 11968-11980

104. Lavi G, Horwitz A, Einstein O, Zipori R, Gross O, Birk R (2022) Fndc5/irisin is regulated by myogenesis stage, irisin, muscle type and training. Am J Transl Res 14(10): 7063-7079

105. Liang AP, Drazick AT, Gao HB, Li YF (2018) Skeletal muscle secretion of IL-6 is muscle type specific: evidence. Biochem Biophys Res Commun 505(1): 146-150

106. Jia WH, Wang NQ, Yin L, Chen X, Hou BY, Wang JH, Qiang GF, Chan CB, Yang XY, Du GH (2020) Effects of fasting on the expression pattern of FGFs in different skeletal muscle fibre types and sexes in mice. Biol Sex Differ 11(1): 9

107. Wada E, Tanihata J, Iwamura A, Takeda S, Hayashi YK, Matsuda R (2017) Treatment with the anti-IL-6 receptor antibody attenuates muscular dystrophy via promoting skeletal muscle regeneration in dystrophin-/utrophin-deficient mice. Skelet Muscle 7: 23

108. Harcourt LJ, Holmes AG, Gregorevic P, Schertzer JD, Stupka N, Plant DR, Lynch GS (2005) Interleukin-15 administration improves diaphragm muscle pathology and function in dystrophic mice. Am J Pathol 166(4): 1131-1141

109. Hu T, Furuichi Y, Manabe Y, Yamada K, Katakura K, Aoki Y, Tang K, Sakai T, Fujii NL (2024) Myokine BDNF highly expressed in Type I fibers inhibits the differentiation of myotubes into Type II fibers. Mol Biol Rep 51(1): 1143

110. Delezie J, Weihrauch M, Maier G, Tejero R, Ham DJ, Gill JF, Karrer--Cardel B, Rüegg MA, Tabares L, Handschin C (2019) BDNF is a mediator of glycolytic fiber-type specification in mouse skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci U S A 116(32): 16111-16120

111. Mita Y, Zhu HN, Furuichi Y, Hamaguchi H, Manabe Y, Fujii NL (2022) R-spondin3 is a myokine that differentiates myoblasts to type I fibres. Sci rep 12(1): 13020

Myokines as mediators of muscle communication – does muscle fiber type matter?

Małgorzata Zimowska✉

✉Corresponding author: m.zimowska-wyp@uw.edu.pl

Department of Cytology, Institute of Developmental Biology and Biomedical Sciences, Faculty of Biology, University of Warsaw

Keywords: myokines, skeletal muscles, muscle fibers

Skeletal muscle is a dynamic tissue that plays a central role not only in mechanical movement but also in the regulation of metabolic and immune functions. It actively secretes signaling molecules known as myokines, which act through autocrine, paracrine, and endocrine pathways, thereby influencing both muscle physiology and the function of distant organs and tissues. Among the best-characterized myokines are myostatin, interleukin-6, interleukin-15 , fibroblast growth factor 21, and irisin. These molecules regulate muscle mass and strength, promote angiogenesis, maintain glucose and lipid homeostasis, and contribute to immune modulation and anti-tumor responses. The secretion and activity of myokines are influenced by both local and systemic physiological as well as pathological conditions. Importantly, myokine expression varies according to muscle fiber type, which contributes to the diversity of their biological actions. A deeper understanding of the mechanisms controlling myokine secretion and function may facilitate the development of novel therapeutic strategies in regenerative medicine, oncology, and the treatment of metabolic disorders.

