

Efectos anti-inflamatorios del Ejercicio

Beneficios Inmunológicos Potenciales en VIH/SIDA

Beatriz Parra Patiño Ph.D

VIREM-Virus Emergentes y Enfermedad-D. Microbiología



Universidad
del Valle

Virem

Virus Emergentes y Enfermedad

C O L O M B I A

Universidad del Valle

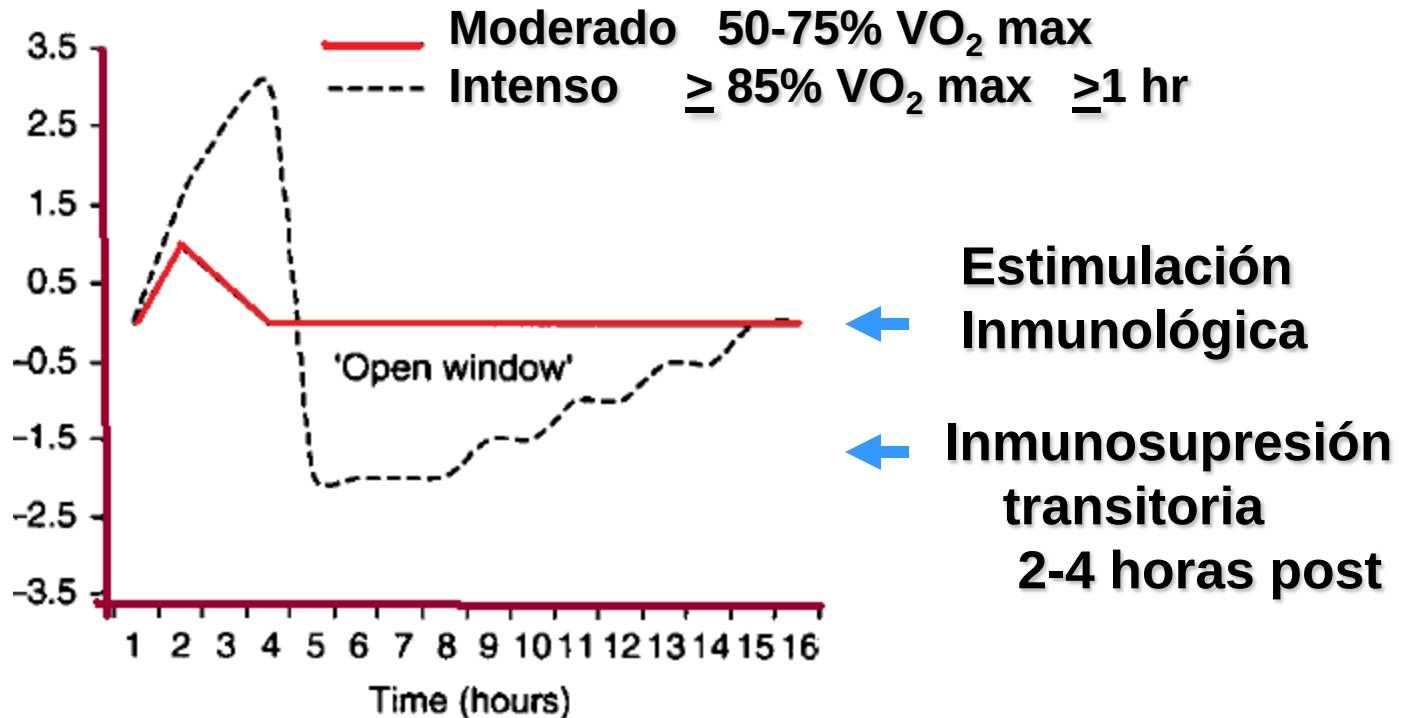
beatrizp@univalle.edu.co



Temas

- **Efectos agudos pro-inflamatorios y anti-inflamatorios del ejercicio**
- **Efectos crónicos del ejercicio sobre la respuesta inmune**
- **Posibles beneficios anti-inflamatorios en VIH/SIDA**

Efecto agudo del ejercicio intensivo prolongado



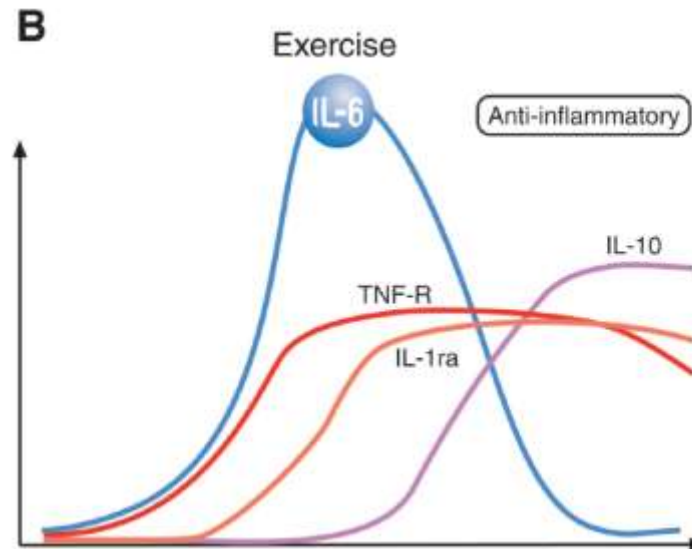
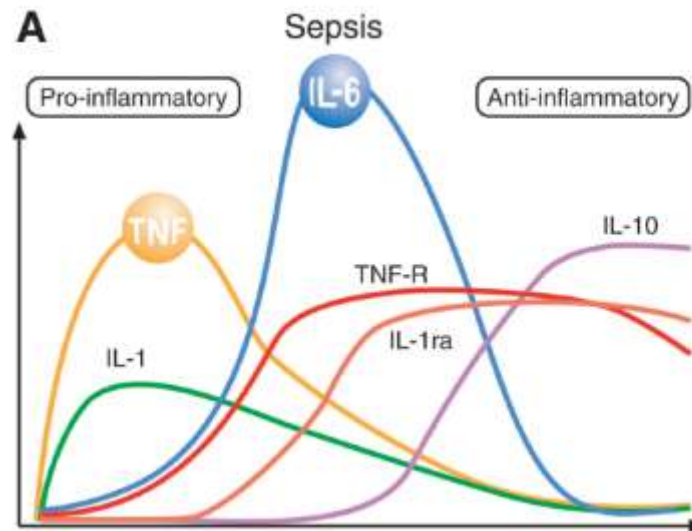
“Open window” = 3-72 horas

Efecto agudo del Ejercicio intensivo & Sistema inmune

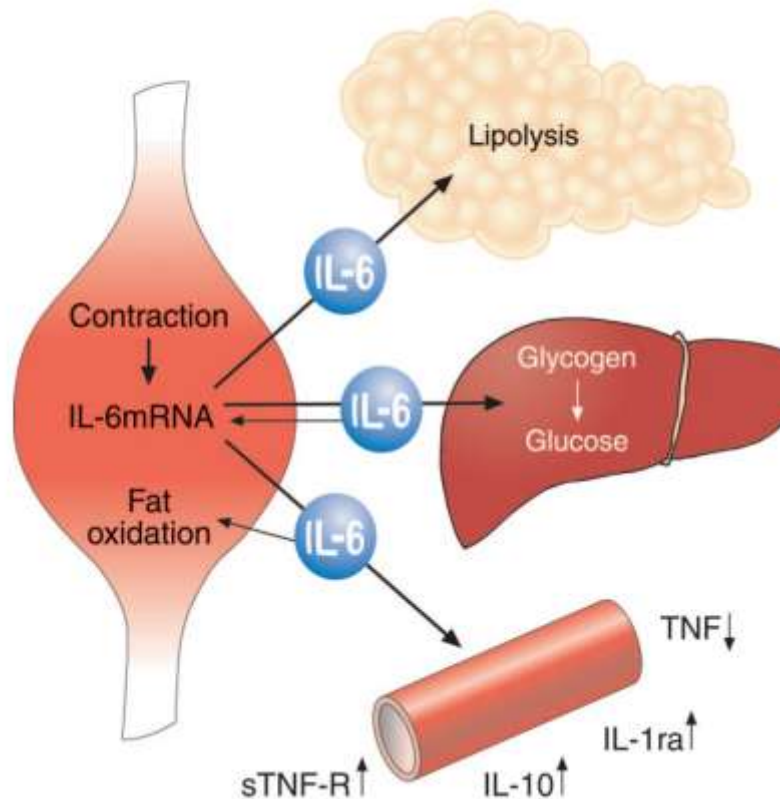
$\geq 85 \text{ VO}_2 \text{ max}$

		<i>EFEECTO GLOBAL</i>
Neutrofilos	↑	Inflamatorio
Fagocitosis	↓	anti-inflamatorio
Linfocitos	↓	Inmunosupresion
proliferacion a mitogenos	↓	Inmunosupresion
NK	↓	anti-inflamatorio
Citotoxicidad	↓	anti-inflamatorio
DTH	↓	Inmunosupresion
Citoquinas	↑	Inflamatorio y anti-inflamatorio
TNF- α	↓	anti-inflamatorio
IL-6	↑	Inflamatorio y anti-inflamatorio
IL-1 α	↑	anti-inflamatorio
sTNFR	↑	anti-inflamatorio
IL-10	↑	anti-inflamatorio
IgA saliva y nasal	↓	Inmunosupresor
MHC tipo II en macrofagos	↓	Inmunosupresor

Citoquinas & Ejercicio



Mecanismos anti-inflamatorios del ejercicio



- **Neuroendocrinos y metabólicos**

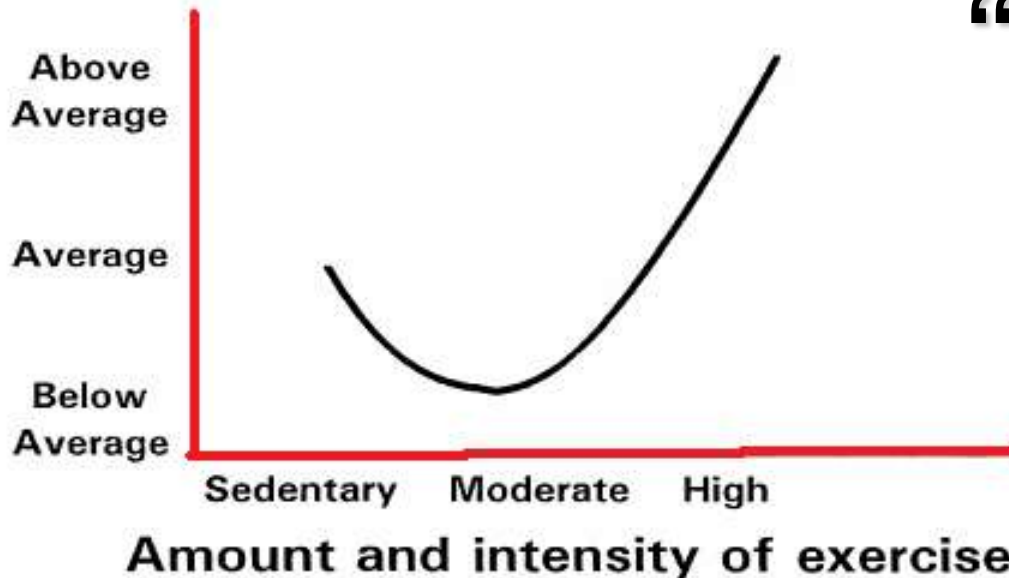
↑ **Cortisol** ↑ **GH**

↑ **Epinefrina**

- **Daño muscular: induce IL-6**

Ejercicio extenuante & Riesgo de IRA e infecciones virales en Atletas

Risk of URTI



No existe suficiente evidencia epidemiológica para el modelo

Efectos crónicos en el sistema inmune

- Respuesta inmune en Atletas es similar a la de No atletas
- Inmunidad Innata en Atletas vs No atletas:
 - ↑ Actividad de NK
 - ↓ actividad fagocítica y Estrés oxidativo de PMN (períodos de entrenamiento)

Ejercicio & Inflamación sistémica crónica

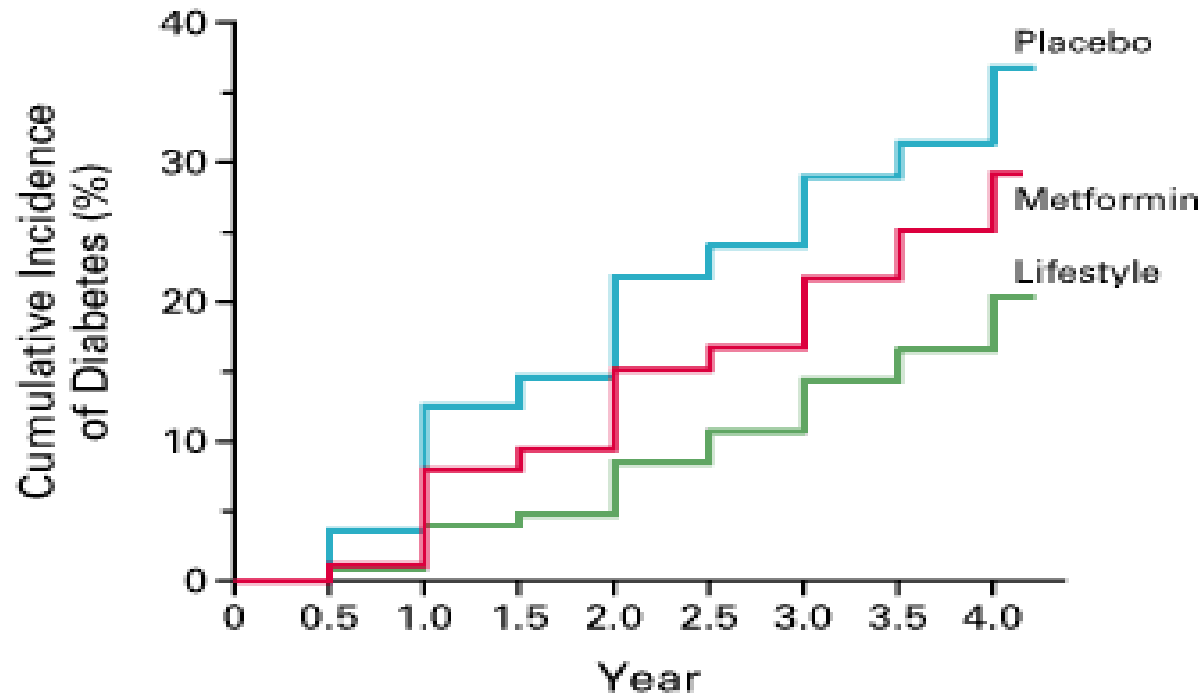
La actividad física regular disminuye el riesgo de:

- **Enfermedad coronaria**
- **Diabetes Mellitus tipo II**
- **Cáncer**

La fisiopatología de estas enfermedades está asociada con un componente inflamatorio crónico

Actividad Física & Riesgo disminuido

Diabetes Mellitus Tipo II

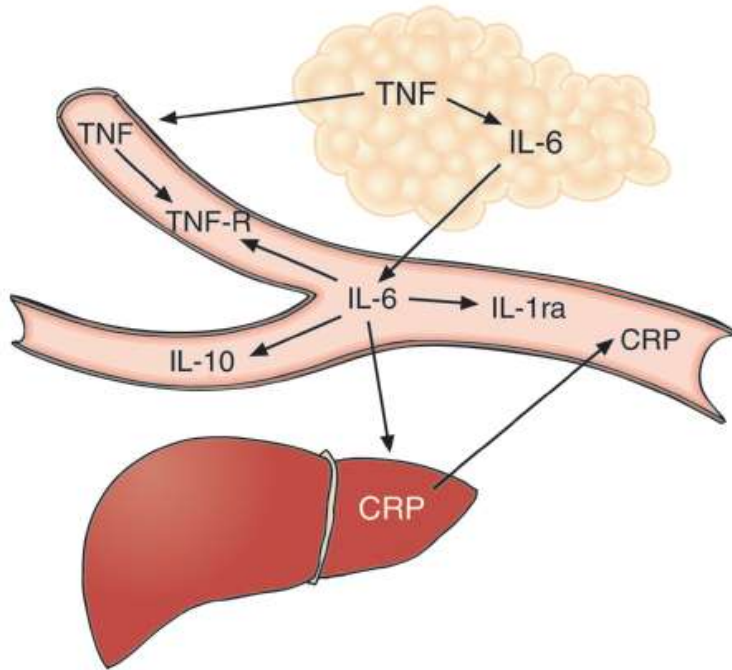


N Eng J Med 2002; 346:393-403

Actividad Física ↓ incidencia 6- 48%

Kelly, David et al.. Med Sci. Sports. Exerc. 33:S495, 2001.

Enfermedades crónicas & biomarcadores de inflamación



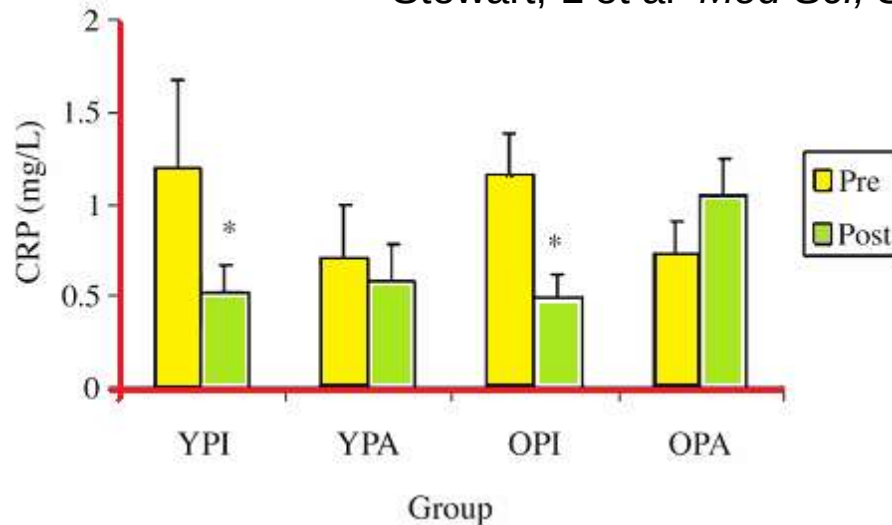
- Enfermedad cardiovascular: **CRP**
- Diabetes Mellitus tipo II : **TNF- α**

Efecto protector del Ejercicio mediado a través de ↓ inflamación?

Ejercicio & Niveles de CRP

- 12 sem. Aeróbico & Resistencia ↓ 58% CRP

Stewart, L et al *Med Sci, Sport Exerc.* 39:1714, 2007



Y = 18-35 años

O = 65-85 años

I = inactivo

A = Activo

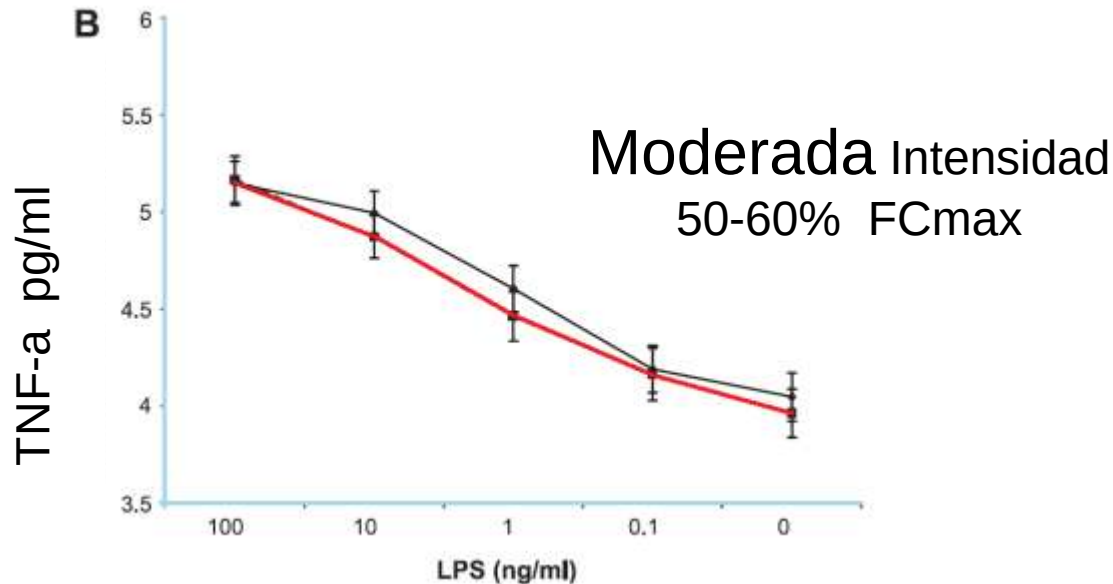
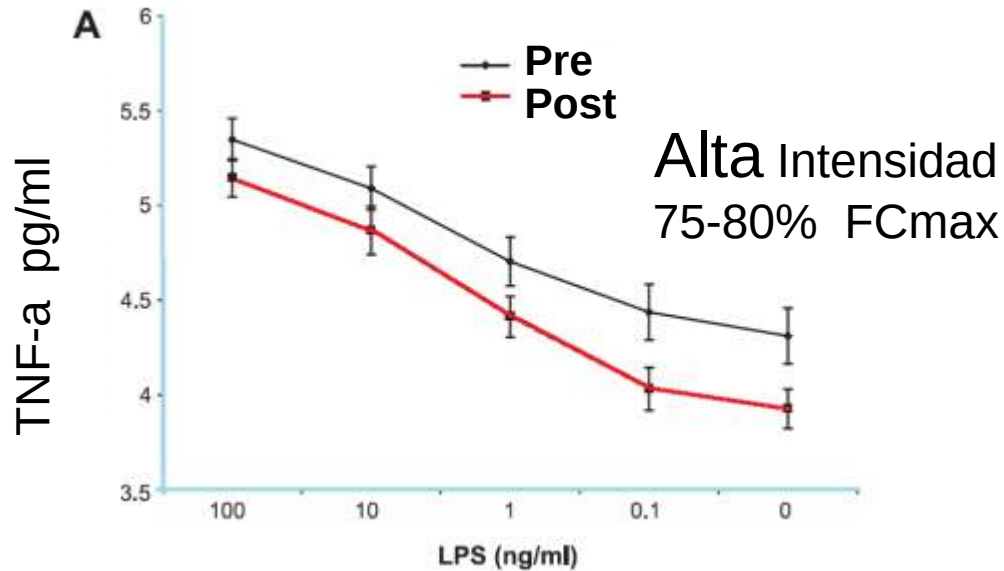
- No efecto en individuos sanos: meta-análisis

Kelley & Kelley. *Metabolism*, 55:1500, 2006

- ↓ CRP a niveles de bajo riesgo en obesos + IGT

Diabetologia, 52:433, 2009

Entrenamiento Aeróbico & TNF-a



El entrenamiento aeróbico vigoroso por 12 semanas atenúa la producción de TNF-a por los monocitos de individuos sedentarios

Ejercicio & VIH

- **Retarda el progreso de la enfermedad? CD4 y Carga Viral**
- **Atenúa o Modifica la disfunción inmunológica característica de VIH/SIDA?**

Ejercicio & Marcadores VIH/SIDA



Criterios de Inclusión:

Ejercicio aeróbico

≥ 3 veces/semana/4 semanas

Aleatorizado y controlado

10 estudios incluidos (total 1658)

N=332

18-66 años

100 a >1000 CD4

Con o sin ART

Table 3. Results of meta-analyses.

Outcomes	Sub-group comparisons of meta-analysis	Individual studies included in meta-analysis	Number of participants included in meta-analysis	Weighted mean difference	95% confidence interval	P value of overall effect	I ² statistic and P value for heterogeneity	Interpretation
Immunological /virological status								
CD4 count (cells/mm ³)	Combined PRE and aerobic exercise compared with non-exercise	Rigsby (1992) Grinspoon (2000) Dolan (2006)	84	24.83 cells/mm ³	-23.70, 73.36	0.32	I ² =0% 0.46	No difference in change in CD4 count among exercisers compared with non-exercisers. Confidence interval indicates a positive trend towards an improvement in CD4 count among exercisers.
	PRE or combined PRE and aerobic exercise compared with non-exercise	Rigsby (1992) Lox (1995) Grinspoon (2000) Dolan (2006)	106	38.51 cells/mm ³	-7.54, 84.56	0.10	I ² =8.1% 0.35	No difference in change in CD4 count among exercisers compared with non-exercisers. Confidence interval indicates a positive trend towards an improvement in CD4 count among exercisers.
	PRE plus Testosterone or Combined PRE and aerobic exercise plus Testosterone compared with Testosterone only	Sattler (1999) Grinspoon (2000)	51	-32.13 cells/mm ³	-56.96, -7.30	0.01*	I ² =0% 0.96	Statistically significant decrease in CD4 count among exercisers taking testosterone compared with testosterone only. Note this does not indicate a clinically important difference in CD4 count. ^a
Viral load (log10copies)	Combined PRE and aerobic exercise compared with non-exercise	Grinspoon (2000) Dolan (2006)	60	0.31 log ¹⁰ copies	-0.13, 0.74	0.17	I ² =0% 0.77	No difference in change in viral load among exercisers compared with non-exercisers.
Cardiopulmonary status								
Submaximum heart rate (HR) (beats/min)	PRE or combined PRE and aerobic exercise compared with non-exercise	Lox (1995) Rigsby (1992)	46	-13.02 beats/min	-26.67, 0.64	0.06	I ² =91.8% 0.0005**	Non-significant decrease in submaximum HR among aerobic exercisers compared with non-exercisers. Confidence interval indicates a trend towards a potential clinically important improvement in submaximum HR among exercisers. ^b

Ejercicio & adultos VIH/SIDA

El ejercicio aeróbico constante o combinado con resistencia progresiva:

- **Es seguro en individuos VIH+ médicamente estables**
- **No tiene efectos clínicamente significativos en el número o % de LT CD4⁺ o en la carga viral**
- **Mejora calidad de vida: disminuye ansiedad y estrés, aumenta la capacidad cardiopulmonar y mejora los parámetros psicológicos**

Ejercicio & VIH

- **Podría atenuar o modificar la disfunción inmunológica característica de VIH/SIDA?**

Disfunción inmunológica & Progreso VIH/SIDA

- **Activación inmunológica**



Disminución progresiva de LT CD4+

- **Alteración en la inmunidad de mucosas**

Agotamiento de LTCD4+ en mucosa intestinal



Traslocación bacteriana

Niveles plasmáticos aumentados de LPS:

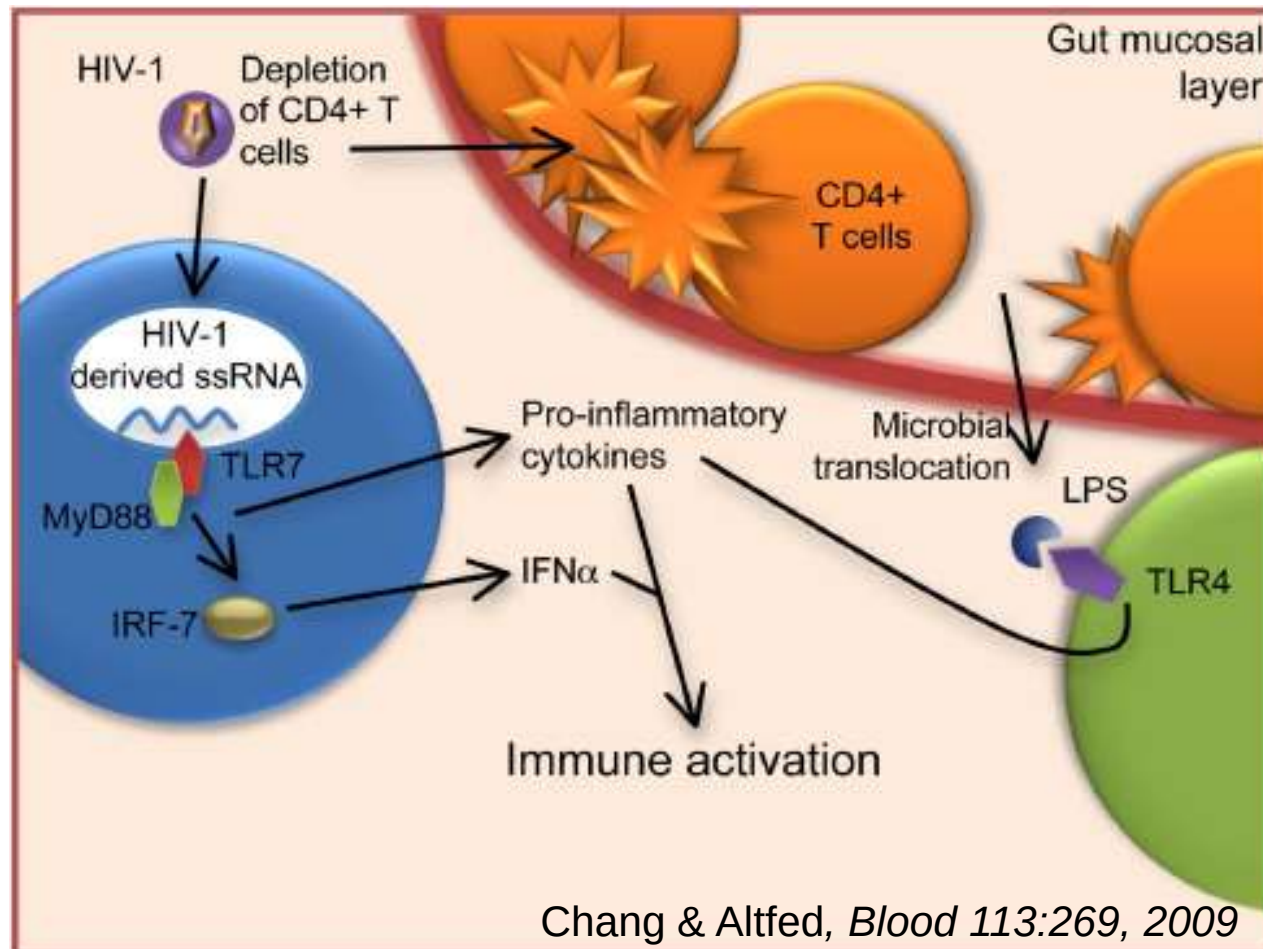
Correlacionan con HIV-demencia TNF- α

Ancuta P et al PLoS ONE. 2008 Jun 25;3(6):e2516.

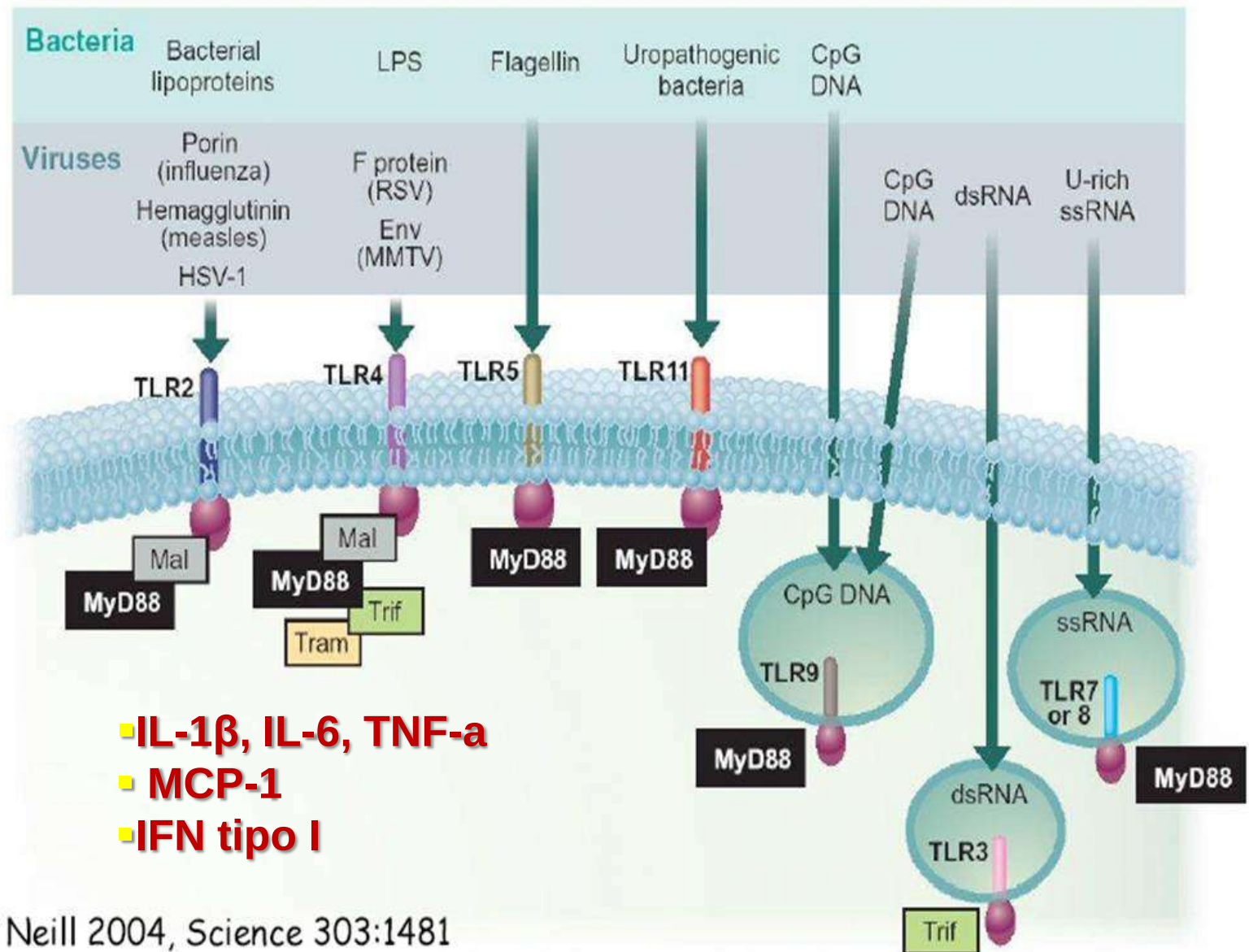
- Asociados al progreso de VIH/SIDA : activación inmune y $\downarrow$ LT CD4⁺ (HAART)

Brenchley et al. Nat Med 12 (12): 1365–71. 2006

Receptores tipo Toll (TLR) & Activación inmune VIH/SIDA

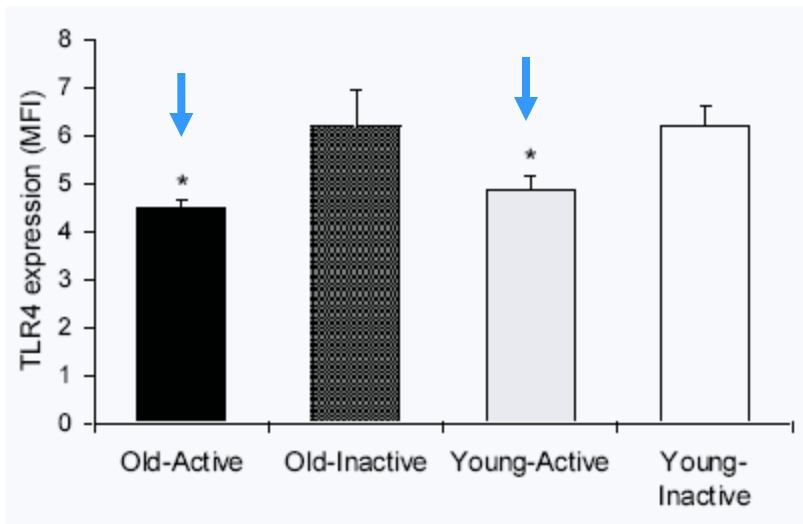


TLRs tiene una función central en la activación temprana del sistema de defensa antimicrobiano



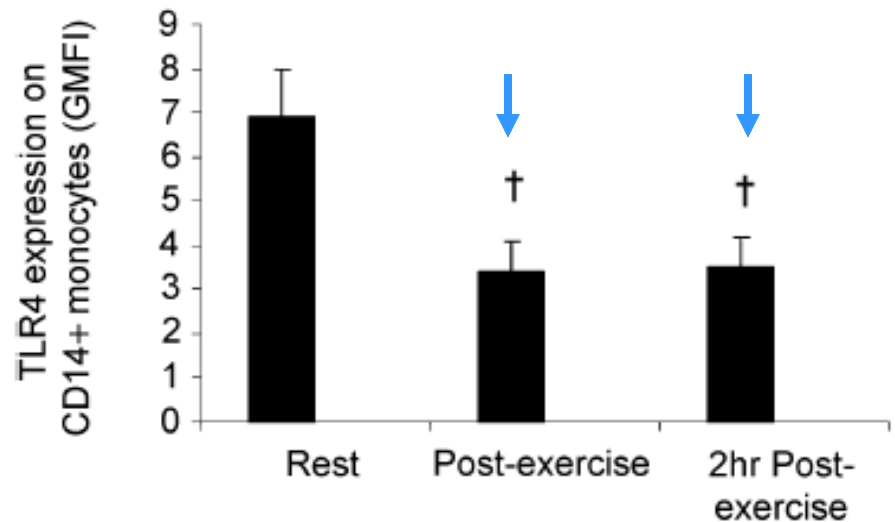
Ejercicio & Receptores tipo Toll (TLR)

Ejercicio regular



Gleeson M et al *Exerc. Immunol. Rev.* 12, 2006: 34-53

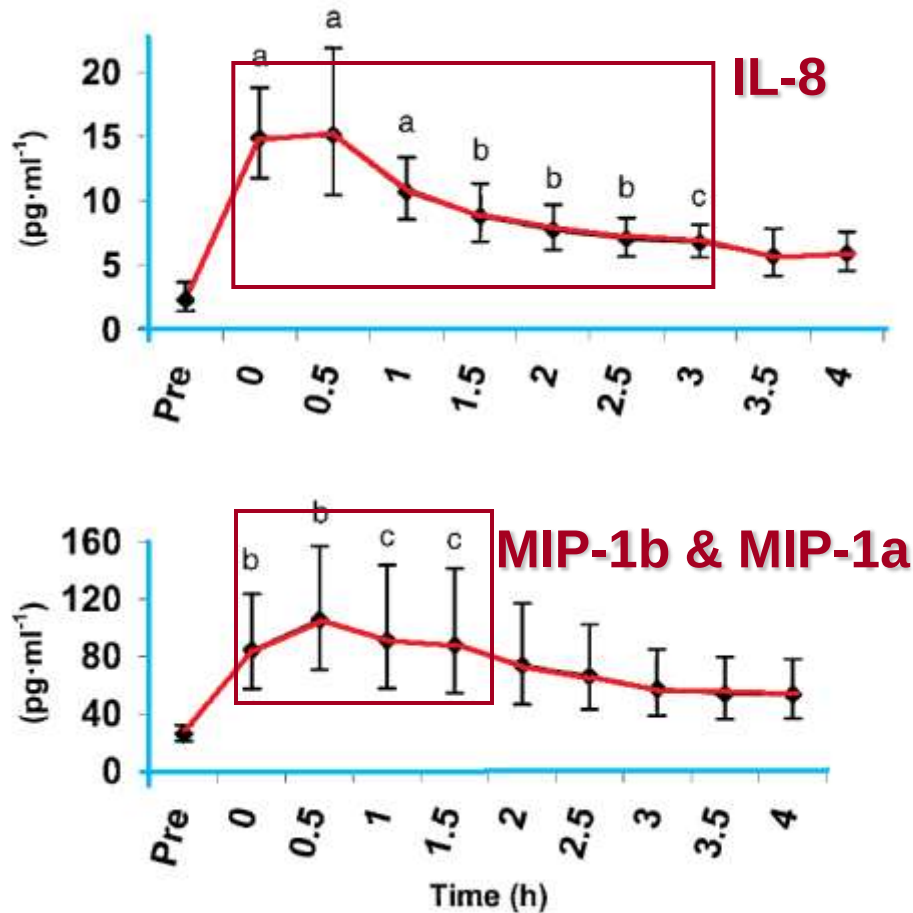
1.5hr 60 VO₂ max



Lamcaster G et al *J Physiol* 563:945, 2005

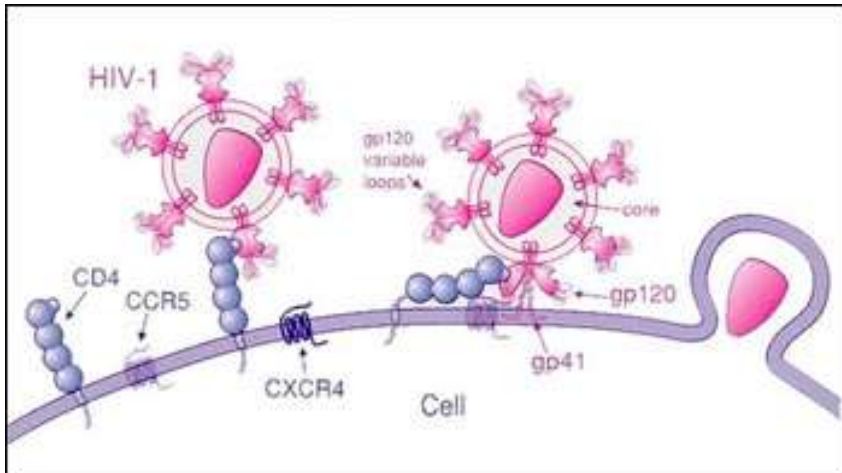
Flynn & MacFarlin Toll-Like Receptor 4: Link to the Anti-Inflammatory Effects of Exercise? *Exerc. Sport Sci. Rev.*, Vol. 34, No. 4, pp. 176 Y 181, 2006

Ejercicio aeróbico vigoroso & quimioquinas



Quimioquinas & VIH

Efecto benéfico potencial del aumento de quimioquinas mediado por ejercicio



- **Altos niveles protegen del progreso a SIDA:**
bloqueo de los co-receptores del VIH

Zagury et al *Proc Natl Acad Sci U S A.*
1998 Mar 31;95(7):3857-61

Disminución de reservorios virales ?
Sinergia de IL-6 (activa VIH latente) y quimioquinas (bloquean)

Beneficio potencial de la Actividad física en el sistema inmune en VIH/SIDA

Es seguro en individuos clínicamente estables.

- **Atenuación de la activación inmunológica mediada por receptores tipo Toll (TLR):**

↓ citoquinas pro-inflamatorias ↓ activación inmunológica y apoptosis linfocitos

- **Acumulación de quimioquinas e inhibición de la infección a nuevas células**

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

MUCHAS GRACIAS