

Regulação e ativação das células satélites durante a regeneração muscular

Regulation and activation of satellite cells during musculoskeletal regeneration

SOUZA, DK; OLIVEIRA, JR; RODRIGUES, H; COTA, NB; CARVALHO, MM; PRESTES, J; DURIGAN, JLQ; PEREIRA, ECL. Regulação e ativação das células satélites durante a regeneração muscular. **R. bras. Ci. e Mov** 2015;23(3):170-180.

RESUMO: Os avanços da biologia molecular, biologia celular e genética tem melhorado muito a nossa compreensão da biologia do músculo esquelético, demonstrando que as características biológicas das células satélites (CSs) são fundamentais no processo de regeneração muscular. O potencial terapêutico destas células vem sendo discutido pela literatura, por isso o entendimento do metabolismo e a regulação das células precursoras das fibras musculares merece atenção. Assim, o objetivo desta revisão narrativa é apresentar aspectos relacionados aos fatores de regulação das células satélites durante o processo de regeneração do músculo esquelético. A regeneração do músculo esquelético é um processo orquestrado que envolve a ativação e diferenciação das CSs. As interações celulares ocorrem com os diversos fatores miogênicos, de crescimento e hormonais. Entre eles destacam-se o HGF (fator de crescimento hepatocitário), IGF (fator de crescimento semelhante a insulina), MRFs (fatores regulatórios miogênicos), IL-6 (interleucina-6), VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), Myf5 (fator miogênico 5), MRF4 (fator miogênico 4), MyoD (fator miogênico 1), androgênicos e outros hormônios como a insulina. Todos estes fatores são dinâmicos e podem levar a uma maior compreensão da participação dessas células nos processos de regeneração tecidual. A interação com essas células promove ações positivas e negativas, levando a ativação ou inibição de suas atividades. O processo inflamatório e os fatores de crescimento atuam positivamente na diferenciação e proliferação celular. Entretanto, anti-inflamatórios, glicocorticoides e hormônios tireoidianos (T3) em excesso podem alterar o ciclo dessas células essenciais para o remodelamento tecidual. O entendimento de suas relações com as alterações fenotípicas e a sinalização que induzem modificações musculares é importante para o planejamento de estratégias de reabilitação e futuras terapias celulares.

Palavras-chave: Músculo Esquelético, Regeneração Muscular; Lesão Muscular; Fatores Miogênicos.

ABSTRACT: The advance of molecular biology, cell biology and genetics has greatly improved our understanding of skeletal muscle biology, demonstrating that the biological characteristics of satellite cells (SCs) are essential in muscle regeneration. The therapeutic potential of these cells has been discussed in the literature, so the understanding of metabolism and regulation of precursor cells of the muscle fibers requires attention. The aim of this narrative review is to show aspects related to the regulatory factors of satellite cells during the process of skeletal muscle regeneration. Regeneration of skeletal muscle is an orchestrated process involving the activation and differentiation of SCs. The cellular interactions occur with various myogenic factors, growth factors and hormones. Stand out from HGF (Hepatocyte growth factor), IGF (insulin-like growth factor), MRFs (myogenic regulatory factors), IL-6 (interleukin-6), VEGF (vascular endothelial growth factor), Myf5 (myogenic factor 5), MRF4 (myogenic factor 4), MyoD (myogenic factor 1), androgens and other hormones such as insulin. All these factors are dynamic and can lead to a greater understanding of the role of cells in tissue regeneration processes. The interaction with these cells promotes positive and negative actions, leading to activation or inhibition of its activities. The inflammation and growth factors act positively on cell differentiation and proliferation. However, anti-inflammatory, glucocorticoid and excess thyroid hormone (T3) may change the cycle of these cells essential to tissue remodeling. Understanding their relationship with the phenotypic changes and the signs inducing muscle changes is important for planning rehabilitation strategies and future cell therapies.

Key Words: Skeletal Muscle; Muscle Regeneration; Muscle Injury, Miogenic Factors.

Danielle Kaiser de Souza¹
Jamila Reis de Oliveira¹
Henrique Rodrigues¹
Natália Barreir Cota¹
Marcia Mendes Carvalho²
Jonato Prestes³
João Luiz Quagliotti Durigan¹
Elaine Cristina Leite Pereira¹

¹Universidade de Brasília -
Campus Ceilândia

²Uniceub

³Universidade Católica de
Brasília

Recebido: 26/05/2014

Aceito: 16/06/2015

Contato: Danielle Kaiser de Souza - dany.kaiser@gmail.com

Introdução

No músculo esquelético encontram-se dois tipos de células miogênicas, a célula satélite (CS) e uma célula tronco multipotente possível predecessor da célula satélite. A primeira é responsável pelo crescimento e regeneração muscular, enquanto a segunda, possui a capacidade de gerar vários tipos celulares diferentes¹. Em resposta à lesão muscular, as células satélites proliferam e diferenciam-se em mioblastos. Estes se juntam para formar miotúbulos multinucleados que se fundem às fibras musculares lesadas para reparar ou formar novos miofilamentos²⁻⁴. A lesão muscular pode ocorrer como consequência de doenças degenerativas como as distrofias musculares, exposição a agentes miotóxicos como lidocaína ou bupivacaína, lesões agudas como lacerações ou contusões, isquemia, exposição ao calor ou frio intensos e a própria contração muscular, principalmente, a contração excêntrica⁵⁻⁹. Como resultado das contrações excêntricas, o sistema contrátil da fibra muscular sofre uma lesão mecânica com rompimento dos miofilamentos nos sarcômeros e do sarcolema, com perda da integridade da fibra¹⁰⁻¹⁴. Na ausência destes estímulos, as CSs permanecem no seu estado indiferenciado e quiescente⁴.

A regeneração muscular é um processo coordenado por diversos fatores que contribuem para a progressão da resposta do tecido muscular à lesão. Destacam-se a expressão de genes musculares específicos, as células tronco, fatores tróficos, fatores glicoproteicos produzidos pela matriz extracelular e as células satélites^{15, 16}. A ativação das CSs é regulada por vários fatores e vias intrínsecas e extrínsecas incluindo fatores de regulação miogênica (como Myf5, MyoD e miogenina) e moléculas difusíveis de sinalização (como glicoproteínas WNT e NOTCH), bem como fatores ainda mal definidos fornecidos pela matriz extracelular ou fontes sistêmicas¹⁷. Sinalizadores como GH (hormônio do crescimento), IGF (fator de crescimento semelhante à insulina), HGF (fator de crescimento derivado de hepatócito), VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), MRFs (fatores regulatórios miogênicos), MGF (fator de crescimento mecânico) e citocinas, também são liberados após a lesão muscular, contribuindo

para a cascata de ativação celular¹⁸. A sinalização de alguns fatores de crescimento e citocinas, como a interleucina 6 (IL-6), aumenta após a realização de exercícios de força excêntricos, favorecendo o remodelamento tecidual em indivíduos idosos¹⁹.

Os avanços da biologia molecular, biologia celular e genética tem melhorado muito a nossa compreensão da biologia do músculo esquelético, demonstrando que as características biológicas das CSs são fundamentais no processo de regeneração muscular. Diversos estudos vêm apontando o potencial terapêutico destas células^{9,20}, por isso o metabolismo e a regulação das células precursoras das fibras musculares tem recebido atenção. Assim, o objetivo desta revisão é apresentar aspectos relacionados aos fatores de regulação das células satélites durante o processo de regeneração do músculo esquelético.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa narrativa. Para esta revisão foram pesquisados artigos em inglês e português nas bases de dados eletrônicas PubMed/MedLine, LILACS e SciELO com a seguinte estratégia de busca: células satélites, regeneração muscular, “satellite cells”, “muscle repair”, “muscle injury” e “muscle stem cells”. Buscas manuais foram feitas nas referências bibliográficas dos artigos encontrados.

A análise dos estudos encontrados foi feita de forma descritiva, incluindo material bibliográfico do período entre 1990 a 2014, entretanto não descartamos os trabalhos clássicos da área da biologia muscular. Como estratégia inicial foram selecionados artigos cujo delineamento do trabalho representasse pesquisas experimentais em animais e humanos, revisões críticas e sistemáticas, nas quais as palavras-chave utilizadas na busca aparecessem no título ou no resumo do artigo. Em uma segunda etapa, foram selecionados artigos que tratassem das funções das células satélites, do processo de regeneração do músculo esquelético e dos fatores de regulação das células satélites.

Células Satélites (CSs) e a Lesão Muscular

O tecido muscular esquelético corresponde a quase 40 a 50% do peso corporal total de indivíduos eutróficos e, além da função de locomoção e sustentação, possui papel metabólico essencial à homeostasia orgânica⁹. As fibras musculares, também chamadas de miócitos, são as unidades celulares contráteis fundamentais do músculo. Para formá-las várias células mioprogenitoras se fundem e adquirem vários núcleos periféricos, possuindo alta capacidade de síntese de proteínas contráteis, formando as miofibrilas²¹.

As CSs foram descritas pela primeira vez em 1961, quando as fibras musculares esqueléticas de rã foram observadas por microscopia eletrônica⁹. Encontram-se no estado quiescente podendo tornar-se ativas, dando origem a novos miócitos ou se dividir e originar um novo conjunto de CSs^{4,5,22}. As CSs são consideradas células-tronco que estão localizadas entre a lâmina basal e o sarcolema da fibra muscular²³ e formam uma população indiferenciada de células miogênicas. Sua membrana basal está em continuidade com a membrana basal da fibra muscular e possuem um grande núcleo com uma fina camada de citoplasma ao seu redor^{9,22}. Durante o desenvolvimento embrionário muscular há duas subpopulações de CSs, as de divisão rápida, responsáveis pelo crescimento da fibra e a de divisão lenta. Sugere-se que as CSs de divisão lenta possam ser a fonte das CSs de divisão rápida. O número de CSs de divisão rápida diminuem com a evolução do desenvolvimento muscular e a maioria das CSs do músculo adulto derivam das células de divisão lenta²⁴. As CSs não estão distribuídas igualmente pelo corpo. Em adultos, a quantidade de células satélites encontradas em fibras de contração lenta (tipo I), geralmente são maiores do que as encontradas nas fibras de contração rápida (tipo II)^{25,26}. Além disso, a quantidade de CSs no músculo possui maior predominância em regiões perisinápticas do que nas extrasinápticas e maior proximidade com regiões de capilares²⁵.

Os músculos esqueléticos de mamíferos adultos são estáveis em condições normais, com fusão esporádica de células satélites para repor as fibras perdidas pelo desgaste das contrações normais. No entanto, o músculo

esquelético tem uma notável capacidade de se regenerar após uma lesão. Em resposta à lesão, o músculo esquelético é submetido a um processo de degeneração e regeneração que ocorre no tecido em níveis celulares e moleculares, resultando na remodelação da inervação e vascularização do aparato contrátil¹⁸.

O processo de lesão muscular consiste em três fases: Degeneração, Reparo e Remodelação²⁷. A fase de degeneração do tecido é caracterizada por uma rápida necrose e formação de hematoma. A necrose é caracterizada pelo rompimento do sarcolema, resultando no aumento da permeabilidade da fibra muscular, consequentemente os níveis de proteínas musculares normalmente restritas ao sarcoplasma, como a creatina quinase (CK), miosina de cadeia pesada (MHC) e troponina estão aumentadas no plasma sanguíneo. Posteriormente à necrose, ocorre um intenso influxo de células inflamatórias¹⁶. Há a liberação de eicosanóides²⁷ que regulam a vasodilatação, a atividade quimiotática, aumento da permeabilidade do endotélio vascular²⁷⁻²⁹ e diapedese³⁰. O primeiro grupo de células inflamatórias a migrar para o local da lesão são os neutrófilos, liberando citocinas que atraem e ativam outras células imunes¹⁸ nas primeiras 6 horas. Após 48 horas, as células inflamatórias predominantes são os macrófagos que fagocitam e removem as estruturas lesadas, além de contribuir para a ativação do processo mitótico das CSs por meio da produção de (IL-6)^{18,31,32}. Assim, na fase de reparação, ocorre a fagocitose dos restos celulares e a regeneração das fibras musculares por ação das CSs. Quando a fusão das células miogênicas característica desta fase está completa, segue-se a fase de remodelação, na qual as fibras musculares crescem em diâmetro através do aumento da síntese proteica, os núcleos migram para periferia, o tecido conjuntivo, a vascularização e inervação se reorganizam, restaurando a capacidade contrátil²⁶.

A lesão muscular causada pelo exercício físico caracteriza-se pelo rompimento dos filamentos estruturais e organelas do músculo^{33,34}. Consequentemente encontramos grande quantidade de cálcio no sarcoplasma devido aos danos gerados no

retículo sarcoplasmático²⁶. O excesso de cálcio ativa proteases e hidrolases endógenas, bem como espécies reativas de oxigênio (EROs) que contribuem com o processo de degradação muscular^{35,36}. Nessas lesões ocorrem anormalidades mitocondriais no retículo sarcoplasmático e no sarcolema, além de desequilíbrio hidroeletrolítico e necrose celular^{34,35}. Já a lesão muscular³⁷, promovida por alterações mecânicas como estiramentos durante o exercício¹¹ pode levar a diferenciação celular a partir da sinalização de IL-6^{23,37,38}. As CSs se movem para o local da microlesão, onde sofrem proliferação, diferenciação e fusão dos mioblastos para regenerar a fibra muscular lesada ou substituí-la^{39,40}.

O tecido muscular reconhecidamente possui capacidade regenerativa, mesmo exposto há vários ciclos de lesões²⁰. Há evidências de que alguns tipos de CSs proliferam e se dividem assimetricamente, gerando outras CSs, mantendo estoques de CSs, e células-filha para diferenciação, que acabam por se fundir para reparar ou substituir as fibras musculares lesadas^{41,42, 26}. A região onde se encontram as CSs possuem um ambiente local (nicho das CSs) que permite sua quiescência por longo período e, após a lesão muscular, ocorre a modulação de fatores relacionados à ativação das CSs que visam, em última instância, restabelecer a integridade muscular^{40,43}.

Os sinais biológicos que regulam as atividades dessas células podem ser fatores tróficos produzidos por células locais (exemplo, células da microvasculatura), por células do sistema imune que chegam ao local da lesão muscular, hormônios produzidos em glândulas periféricas, como o hormônio do crescimento (GH), o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fatores regulatórios miogênicos (MRFs) e IL-6, que são liberadas durante o início do processo inflamatório^{16,26,44,45} (Figura 1). Alguns fatores de crescimento podem ser armazenados na matriz extracelular do músculo e são liberados para atuarem sobre as CSs após a lesão desse tecido podendo estimular ou inibir sua diferenciação^{15, 16,26, 44, 46, 47}.

Os fatores regulatórios miogênicos (MRFs)

Os fatores regulatórios miogênicos (MRFs) são uma superfamília de proteínas de transcrição hélice-alça-hélice (bHLH) capazes de promover a proliferação celular e diferenciação do músculo esquelético durante a miogênese, bem como seus processos adaptativos no músculo adulto. Fazem parte destes MRFs: a MyoD (ou fator miogênico 3 - Myf-3), a Myf-5, a miogenina (ou Myf-1) e MRF-4 ou Myf-6/herculina^{16, 26, 48}.

Na regeneração muscular, o processo de ativação e diferenciação das células satélites é similar ao desenvolvimento muscular embrionário, sendo que os MRFs possuem um importante papel nesse processo^{25,49}. Após a lesão muscular, as CSs quiescentes são ativadas e diferenciam-se em mioblastos, os quais se fundem para formar os miotubos. Esse processo é regulado pela expressão da MyoD e Myf5. Os MRFs não possuem atividade detectável quando as CSs em estado quiescente. Evidências sugerem que a MyoD e a Myf5 promovem a ativação das CSs e a sua diferenciação em mioblastos, enquanto a Miogenina e o MRF4 promovem a maturação da fibra muscular^{25,49}. Em camundongos mutantes nulos para miogenina, os somitos desenvolveram-se normalmente, formando as estruturas como dermomiótomo e esclerótomo. Porém, os indivíduos apresentaram imobilidade e morreram logo após o nascimento. Além disso, tiveram massa muscular reduzida e malformação das costelas^{50,51}. Durigan *et al.*⁴⁵ demonstraram que a expressão da MyoD estava aumentada 3 e 7 dias após lesão promovida pelo gelo no músculo tibial anterior (TA) em ratos adultos. Outro estudo demonstrou aumento da expressão da MyoD 12 horas após lesão no músculo sóleo, concomitantemente com outras proteínas relacionadas a diferenciação de células da linhagem miogênica, como desmina e miogenina⁴¹. A miostatina, previamente conhecida como fator de diferenciação e crescimento 8 (GDF-8), é um membro da superfamília do (TGF- β)⁵² conhecida como regulador negativo do crescimento do musculoesquelético. A miostatina é um regulador negativo da miogênese, por meio da inibição da proliferação das CSs durante a regeneração⁴⁹. Outros

achados sugerem que a miostatina promove a manutenção das CSs em estado quiescente e impede a sua renovação e ciclo celular por meio do aumento da p21, inibindo a atividade da ciclina Cdk2⁵³. Sugere-se que a miostatina iniba a diferenciação miogênica por meio da redução da expressão da MyoD, miogenina e Myf-5⁵⁴.

Yamanouchi *et al.*⁵⁵ observaram aumento da expressão da miostatina após 48 de lesão induzida pelo anestésico bupivacaina no músculo reto femoral de ratos. Alguns autores sugerem que a expressão da miostatina no início da regeneração tem como função realizar uma quimiotaxia para células inflamatórias. Após a maturação das células musculares a expressão da miostatina retorna a um nível normal⁵⁶. De maneira geral, a miostatina regula a ação dos fatores de crescimento, modulando a resposta da regeneração muscular por meio da inibição da proliferação dos mioblastos e crescimento das fibras musculares^{16,49,55}.

Sistema imune e a regulação da regeneração muscular

Após a lesão muscular ocorre atração de células imunes para o local. Nos primeiros 30 minutos até 4 horas após o evento, chegam neutrófilos/granulócitos. Após 4 a 6 horas, ocorre infiltração de macrófagos, que tornam-se o tipo celular em maior quantidade no tecido após 24 horas³⁸, atuando na ativação e proliferação das CSs. Os macrófagos produzem fatores que atuam sobre as CSs⁵⁷ e a supressão da atividade macrofágica impede a regeneração muscular parcial ou completamente^{58,59}. Entre os fatores secretados pelos macrófagos, destaca-se a interleucina 6 (IL-6), que é primariamente secretada após um lesão muscular ou processo inflamatório, e junto com outros fatores, sinaliza a diferenciação das CSs. Além disso, o próprio músculo pode produzir IL-6 precedendo rupturas de miofibrilas, além de regular a dor muscular tardia decorrente do exercício⁶⁰.

Os macrófagos atuam de duas formas sobre as CSs: através da produção de fatores que se difundem no meio intersticial, como a proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), a factalcalina, o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), o sistema urocina e quimiocina derivada de macrófagos, e através do contato

direto célula a célula com as células mioprogenitoras⁶¹. Com relação ao processo inflamatório relacionado à lesão muscular, após a infiltração de neutrófilos/granulócitos, são recrutados monócitos Ly-6C⁺ da circulação. Estes exibem perfil inflamatório e, em seguida, essas células adquirem um perfil anti-inflamatório e atividade fagocítica sobre os restos das células musculares lesadas. Após esse processo, os monócitos se proliferam e se diferenciam em macrófagos⁵⁹ que desencadeiam a regeneração muscular⁵⁷⁻⁵⁹. O papel dos macrófagos na regeneração muscular foi demonstrado *in vitro*. Neste estudo os macrófagos inflamatórios promoveram a proliferação das células miogênicas e reprimiram a sua diferenciação, enquanto os macrófagos antiinflamatórios estimularam a diferenciação das células miogênicas e a sua fusão⁵⁹.

Outros fatores de regulação da regeneração muscular

O fator de crescimento derivado do hepatócito (HGF) é uma glicoproteína com múltiplas funções, inicialmente descrita como um potente mitógeno para hepatócitos maduros. É um dos fatores de crescimento que estimula a mitose celular e pode ser liberado pela matriz extracelular das fibras musculares²⁶. Sua expressão é proporcional ao grau de lesão muscular⁶². O estiramento mecânico induz a ativação das CS em cultura, com liberação de HGF. Dessa forma, o HGF pode estar envolvido na ativação das CS após uma perturbação mecânica⁶³. Sua ação reside no controle da atividade das CSs durante a regeneração muscular, sendo relevante no início do processo de regeneração muscular e atuando como o fator primário a induzir proliferação das CSs, bem como atraindo outras CSs para o local da lesão²⁵. O HGF quando presente na matriz extracelular, ativa as metaloproteínas de matriz (MMPs), que atuam de forma coordenada, induzindo a proliferação de CSs²⁵.

O IGF-1 é um potente mitógeno produzido no fígado ou localmente, e induz a proliferação das CSs^{64,65} e sobrevida celular^{66,67} podendo ser considerado, inclusive, um dos principais fatores de regulação do crescimento e regeneração muscular²⁶. Uma de suas isoformas, o IGF – MGF (fator de crescimento mecânico) é produzida pelas

miofibrilas em resposta a uma sobrecarga, sendo seu aumento, um estímulo para os efeitos miogênicos que levam à hipertrofia⁶⁰. O IGF-1 também aumenta a relação citoplasma-núcleo, induzindo o aumento do tamanho da fibra pelo aumento do conteúdo proteico das miofibrilas⁶⁸. O IGF-1 estimula a proliferação, a diferenciação e a fusão das CSs nas fibras musculares lesadas^{69-71, 4}, sendo crítico para o crescimento e regeneração²⁶. Além disso, estudos *in vitro*, demonstraram que o IGF-1 e o IGF-2 são responsáveis por modular fatores regulatórios e promover a proliferação das CSs e a diferenciação dos mioblastos derivados das CSs^{49,72}..

O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) é um citocina de grande importância para a microvasculatura do músculo, de modo que a sua alta expressão pode estimular as CSs e regeneração de células musculares *in vivo*. Adicionalmente, durante a regeneração muscular, para a estabilização dos vasos, as células endoteliais interagem com precursores miogênicos e promovem o processo de miogênese e angiogênese^{25,73}. O VEGF também atua de forma autócrina, estimulando a migração, prevenindo a apoptose e promovendo a diferenciação. Estudo *in vitro* demonstrou que em cocultura, células endoteliais promovem proliferação de mioblastos através da secreção de diferentes fatores de crescimento, com destaque para IGF-1, HGF, VEGF e fator de crescimento de fibroblasto (FGF)⁷⁴. Estudos sugerem que a estimulação do VEGF possa ativar a via Akt e promover a hipertrofia muscular^{75,76}.

Os músculos de homens e mulheres diferem em massa, tamanho e outras propriedades fisiológicas. Essas diferenças são em parte devido às ações anabólicas dos andrógenos circulantes, principalmente a testosterona. As células satélites expressam receptores andrógenos (RA) nucleares, nos quais se ligam os andrógenos e através da sua translocação promove a ativação de genes transcricionais⁷⁷. A testosterona exógena aumenta o número de CSs através da via de sinalização Notch, levando a sua ativação e proliferação. Adicionalmente, a administração de andrógenos causa o aumento do volume no núcleo e hipertrofia muscular de maneira dose-dependente^{78,79}. Os principais mecanismos associados à

essa resposta são o aumento dos níveis de IGF-1 e o aumento do cálcio intracelular que afeta a via do IGF-1^{80,81}. A deficiência de andrógenos, como a testosterona, causa perda da massa muscular⁸² ao passo que esse hormônio anabólico esteróide está envolvido na regulação da remodelação muscular⁵⁴.

A administração de GH, aumenta o efeito no crescimento muscular e performance em humanos⁸³⁻⁸⁵ e em animais⁸⁶. Também já foi demonstrado que o aumento da massa e função musculares, hipertrofia do miócito e proliferação e diferenciação das CSs são induzidos pelo GH, mediado indiretamente pelo IGF-1^{72,87}.

Em bovinos, foi mostrado que a insulina é um potente mitógeno para as CSs, induzindo a proliferação e diferenciação celular⁸⁸. A insulina facilita a entrada de glicose e aminoácidos nas células⁸⁹⁻⁹¹, assim promove a transcrição proteica e atividade dos ribossomos⁹² que estimula o crescimento do músculo. Nas células satélites também foi observado que a insulina estimula a captação de glicose e a síntese proteica⁹³, reduz a degradação proteica *in vitro* e induz o processo de mitose e diferenciação dessas células provavelmente pela sua interação com receptores de IGF-1⁹⁴.

Hormônios tireoidianos podem inibir a proliferação das CSs. A triiodotironina (T3) altera a proliferação das CSs em bovinos, sendo a redução dose-dependente⁸⁸. O excesso de T3 afeta negativamente a regeneração muscular, prolongando a fase de replicação das CSs e promovendo atraso na fusão dos mioblastos⁹⁵. Outro estudo demonstrou a toxicidade do excesso de T3 no processo de regeneração em músculos de camundongos distróficos e controles, indicando redução da proliferação das CSs e indução prematura dos miotúbulos⁹⁶.

Os antiinflamatórios são comumente usados, com efeitos benéficos a curto prazo, enquanto que cronicamente, induzem respostas negativas sobre a regeneração muscular⁹⁷. Os AINEs são comumente prescritos para tratar lesões musculares⁹⁸ por inibirem a ação das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), enzimas que a partir de sucessivas reações do ácido araquidônico, sintetizam prostaglandinas⁹⁷.

Mendias *et al.*⁹⁹ mostraram que a inibição de COX-2 resulta em um decréscimo na proliferação das CSs e que a inibição de COX-1 e COX-2 ocasiona redução de proliferação e fusão, o que leva a diminuição de mionúcleos e menor capacidade de regeneração quando exposto aos AINEs. Além disso, estudos sugerem que os AINEs também podem atuar sobre os fatores que influenciam as CSs, no sentido de suprimir os fatores de crescimento, principalmente na via do IGF-1, gerando resultados negativos na adaptação muscular⁹⁷.

Os glicocorticóides estão associados a processos catabólicos, contribuindo para a perda de massa muscular. Além de estimularem a degradação proteica, podem induzir a supressão de CSs, inibir a secreção de GH e reduzir a atividade do IGF-1 nos tecidos-alvo¹⁰⁰. Segundo Dong *et al.*¹⁰¹, os glicocorticóides podem suprimir a atividade de CSs através da regulação da miostatina e inibição do gene AKIRIN-1, responsável pela ativação das CSs, onde, a partir desses eventos, ocorre supressão da expressão do fator miogênico MyoD e a participação das células satélites na reparação muscular. Dessa forma, surege-se que o uso de AINEs e glicocorticóides possa influenciar negativamente o processo de regeneração muscular por meio da inibição da ativação e diferenciação das CSs. Mais estudos são necessários para elucidar essa importante questão clínica⁹⁹⁻¹⁰¹.

Considerações Finais

Na presença de lesão muscular, as CSs no estado quiescente são ativadas pelos diferentes fatores de crescimento e proliferam. A proliferação é influenciada positivamente pelo HGF, IGF, androgênios, IL-6 e insulina. A diferenciação das CSs em mioblastos é estimulada pelos fatores miogênicos MyoD, Myf5 e VEGF. O MGF, miogenina e MRF4 estimulam a diferenciação dos mioblastos em miócitos, promovendo crescimento muscular. Entre os fatores que regulam negativamente o ciclo de proliferação das CSs estão os antiinflamatórios não esteroides e glicocorticóides, a miostatina e o T3.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse com o tema apresentado neste artigo.

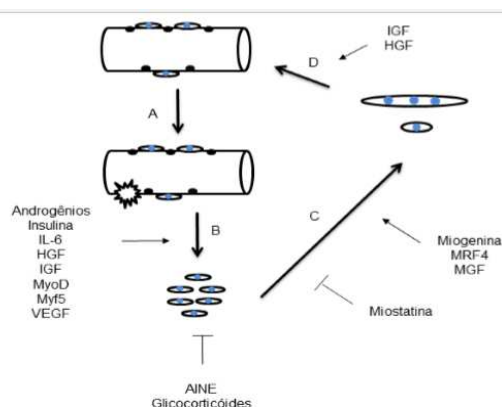


Fig 1. Representação dos eventos que regulam as células satélite de forma positiva (→) e negativa (—). Na presença de lesão muscular (A) as CSs no estado quiescente são ativadas por meio de fatores de crescimento e proliferam. A mitose celular ocorre por meio da influência dos fatores HGF, IGF, androgênios, insulina, IL-6, além da diferenciação das CSs pela ação dos fatores miogênicos MyoD e Myf5 e VEGF (B). Após a proliferação, ocorre diferenciação dos mioblastos em miócitos (C). Os miócitos são influenciados pelos fatores miogênicos como a miogenina, MGF e MRF4. As CSs promovem o crescimento na nova fibra muscular e retorno das características miofibrilares normais (D). A regulação negativa das CSs pode ocorrer por meio da presença de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e glicocorticóides, que podem alterar o ciclo de proliferação. Após essa fase, ocorre a diferenciação dos mioblastos em miócitos, porém, a miostatina pode inibir a diferenciação miogênica e alterar o processo de regeneração muscular. HGF (Fator de crescimento hepatocitário), IGF (fator de crescimento semelhante a insulina), MyoD (fator miogênico 1), Myf5 (fator miogênico 5), VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), AINE (não esteroidal), MRF4 (fator miogênico 4), MGF (fator de crescimento mecânico), IL-6(interleucina-6).

Referências

1. Usas A, Maciulaitis J, Maciulaitis R, Jakubonienė N, Miasius A, Huard J. Skeletal Muscle-Derived Stem Cells: Implications for Cell-Mediated Therapies. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47(9):469-79.
2. Irintchev A, Wernig A. Muscle damage and repair in voluntarily running mice: strain and muscle differences. *Cell Tissue Res* 1987; 249: 509-521.
3. Lefaucheur JP, Sebillle A. The cellular events of injured muscle regeneration depend on the nature of the injury. *Neuromuscul Disord* 1995; 5: 501-509.
4. Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol* 2001; 91: 534-551.
5. Campion, DR. The muscle satellite cell: a review. *Int Rev Cytol* 1984; 87: 225-51.
6. Camillo A C, Rocha RC, Chopard RP. Structural and microvascular study of soleus muscle of wistar rats after section of the sciatic nerve. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(3): 835-838.
7. Cooper RN *et al.* In vivo satellite cell activation via Myf5 and MyoD in regenerating mouse skeletal muscle. *J Cell Sci* 1999; 112: 2895-2901.
8. Morgan JE, Partridge TA. Muscle satellite cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35:1151-1156.
9. Yusuf F, Brand-Saberi B. Myogenesis and muscle regeneration. *Histochem Cell Biol* 2012; 138:187-199.
10. Armstrong RB. Initial events in exercise-induced muscular injury. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22: 429-435.
11. Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: S52-69.
12. Charge SB, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev* 2004; 84: 209-238.
13. Jones DA, Newham DJ, Round JM, Tolfree SE. Experimental human muscle damage: morphological changes in relation to other indices of damage. *J Physiol* 1986; 375: 435-448.
14. Friden J, Lieber RL. Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fiber components. *Acta Physiol Scand* 2001; 171(3): 321-6.
15. Shi X, Garry DJ. Muscle stem cells in development, regeneration, and disease. *Genes Dev* 2006; 20:1692-708.
16. Karalaki M, Fili S, Philippou A, Koutsilieris M. Muscle regeneration: cellular and molecular events. *In Vivo* 2009; 23(5): 779-96.
17. Marg A *et al.* Human satellite cells have regenerative capacity and are genetically manipulable. *J Clin Invest* 2014; 124(10): 4257-65.
18. Ferrari RJ, Picchi LD, Botelho AP, Minamoto V. Processo de regeneração na lesão muscular: uma revisão. *Fisiot Mov* 2005; 18(2): 63-71.
19. Carvalho TB, Yamada AK, Crepaldi MD, Souza JC, Prestes J, Verlengia R. Treinamento de força excêntrico em idosos: revisão acerca das adaptações fisiológicas agudas e crônicas. *R. bras. Ci. e Mov* 2012; 20(4): 112-121.
20. Zammit PS, Partridge TA, Yablonka-Reuveni Z. The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. *J Histochem Cytochem* 2006; 54(11): 1177-91.
21. Shenkman BS, Turtikova OV, Nemirovskaya TL, Grigoriev AI. Skeletal Muscle Activity and the Fate of Myonuclei. *Acta Naturae* 2010; 2(2): 59-66.
22. Foschini RMSA, Ramalho FS, Bicas HEA. Células satélites musculares. *Arq Bras Oftalmol* 2004; 67(4):681-687.
23. Tatsumi R, Sheehanb SM, Iwasakia H, Hattoria A, Allen RE. Mechanical Stretch Induces Activation of Skeletal Muscle Satellite cells *in vitro*. *Exper Cell Res* 2001; 267: 107-114.
24. Ceafalan LC, Popescu BO, Hinescu ME. Cellular Players in Skeletal Muscle Regeneration. *BioMed Res Intern* 2014; 2014: 1-21.
25. Yin, H.; Price, F.; Rudnicki, M.A. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol Rev* 2013; 93:23-67.
26. Broek RWT, Grefte S, Von Den Hoff JW. Regulatory factors and cell populations involved in skeletal muscle regeneration. *J Cell Physiol* 2010; 224: 7-16.
27. Smith L. L. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome? *J Strength Cond Res* 2004; 18:185-193.
28. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 2007; 103:693-699.
29. Tidball J. G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: 345-R353.
30. Silva FOC, Macedo DV. Exercício físico, processo inflamatório e Adaptação: Uma visão geral. *Rev Bras Cine Antropom Des Hum* 2011;13(4): 320-328.
31. Cantini M, Massimino ML, Brusson A, Catani C, Dalla Libera L, Carraro U. Macrophages regulate proliferation and differentiation of satellite cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202(3): 1688-1696.
32. Grounds, M.D. Phagocytosis of necrotic muscle in muscle isografts is influenced by the strain, age, and sex of host mice. *J Pathol* 1987; 153:71-82.
33. Faulkner JA, Brooks SV, Opiteck JA. Injury to skeletal muscle fibers during contractions: conditions of occurrence and prevention. *Phys Ther* 1993; 73(12):911-921.
34. Sverzut ACM, ChimelliL..O papel das células satélites nas respostas adaptativas do tecido muscular esquelético. *Ver Fisioter Univ São Paulo* 1999; 6(2):132-139.

35. Tidball JG. Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. *Compr Physiol* 2011; 1(4): 2029-62. Dias
36. Khairallah RJ *et al.* Microtubules underlie dysfunction in duchenne muscular dystrophy. *Sci Signal* 2012; 5(236): 1-21.
37. Shadrach JL, Wagers AJ. Stem cells for skeletal muscle repair. *Phil Trans R Soc B* 2011; 366: 2297-2306.
38. Dias R *et al.* Exercícios de força e parâmetros imunológicos: contagem leucocitária, inflamação e regeneração. *R. bras. Ci. e Mov* 2008;16(3):100-107.
39. Best TM, Hunter KD. Muscle injury and repair. *Phis Med RehabilClin N Am* 2000; 11: 251-266.
40. Macaluso F, Myburgh KH. Current evidence that exercise can increase the number of adult stem cells. *J Muscle Res Cell Motil* 2012; 33: 187-198.
41. Rantanen J, Hurme T, Lukka R, Heino J, Kalimo H. Satellite cell proliferation and the expression of myogenin and desmin in regenerating skeletal muscle: evidence for two different populations of satellite cells. *Lab Invest* 1995; 72(3):341-347.
42. Zammit PS, Golding JP, Nagata Y, Hudon V, Partridge TA, Beauchamp JR. Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal? *J Cell Biol* 2004; 166:347-357.
43. Kawiak J *et al.* Contribution of stem cells to skeletal muscle regeneration. *Folia Histochem Cytobiol* 2006; 44(2):75-79.
44. Grounds MD. Towards understanding skeletal muscle regeneration. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 1-22.
45. Durigan JL *et al.* Effects of alternagin-C from *Bothrops alternatus* on gene expression and activity of metalloproteinases in regenerating skeletal muscle. *Toxicon* 2008; 52: 687-94.
46. Relaix F, Zammit PS. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. *Development* 2012;139(16):2845-56.
47. Brzoska E, Ciemerych MA, Przewozniak M, Zimowska M. Regulation of muscle stem cells activation: the role of growth factors and extracellular matrix. *Vitam Horm* 2011;87:239-76.
48. Saborin LA, Rudnick MA. The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet* 2000; 57: 16-25.
49. Chargé SBP, Rudnicki MA. Cellular and Molecular Regulation of Muscle Regeneration. *Physiol Rev* 2004; 84: 209-238.
50. Hasty P *et al.* Muscle deficiency and neonatal death in mice with a targeted mutation in the myogenin gene. *Nature* 1993; 364 (6437): 501-506.
51. Nabeshima Y, Hanaoka K, Haysaka M, Esumi E, Li S, Nokaka I. Myogenin gene disruption results in perinatal lethality because of severe muscle defect. *Nature* 1993; 364: 532-534.
52. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature* 1997; 387(6628): 83-90.
53. McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *J Cell Biol* 2003; 162(6):1135-47.
54. Joulia D, Bernardi H, Garandel V, Rabenoelina F, Vernus B, Cabello G. Mechanisms involved in the inhibition of myoblast proliferation and differentiation by myostatin. *Exp Cell Res* 2003; 286:263-75.
55. Yamanouchi K, Soeta C, Naito K, Tojo H. Expression of myostatin gene in regenerating skeletal muscle of the rat and its localization. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270, 510-516.
56. Kirk S, Oldham J, Kambadur R, Sharma M, Dobbie P, Bass J. Myostatin regulation during skeletal muscle regeneration. *J Cell Physiol* 2000; 184: 356-363.
57. Robertson A, Maley MA, Grounds MD, Papadimitriou JM. The role of macrophages in skeletal muscle regeneration with particular reference to chemotaxis. *Exp Cell Res* 1993; 207:321-331.
58. Segawa M *et al.* Suppression of macrophage functions impairs skeletal muscle regeneration with severe fibrosis. *Exp Cell Res* 2008; 314(17):3232-44.
59. Arnold L *et al.* Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med* 2007; 204(5):1057-69.
60. Prestes J, Donatto FF, Dias R, Frolinni AB, Cavaglieri CR. Papel da Interleucina-6 como um sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício físico. *Fit Perform J* 2006; 5(6): 348-353.
61. Chazaud B *et al.* Satellite cells attract monocytes and use macrophages as a support to escape apoptosis and enhance muscle growth. *J Cell Biol* 2003; 163(5):1133-43.
62. Cornelison DD, Wold BJ. Single-cell analysis of regulatory gene expression in quiescent and activated mouse skeletal muscle satellite cells. *Dev Biol* 1997;191(2):270-83.
63. Tatsumi R, Sheehan SM, Iwasaki H, Hattori A, Allen RE. Mechanical stretch induces activation of skeletal muscle satellite cells in vitro. *Exp Cell Res* 2001;267(1):107-14.
64. Adams GR, Haddad F. The relationships among IGF-1, DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. *J App Physiol* 1996; 81: 2509-2516.
65. Adams GR, Mccue SA. Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats. *J App Physiol* 1998;84:1716-1722.
66. Alessi DR, Cohen P. Mechanism of activation and function of protein kinase B. *Cur Opin Genet* 1998; 8:55-62.
67. Lawlor MA, Rotwein P. Insulin-like growth factor-mediated muscle cell survival: central roles for Akt and cyclin-dependent kinase inhibitor p21. *Mol Cell Biol* 2000; 20:8983-8995.
68. Barton-Davis ER, Shorturma DI, Sweeney KL. Contribution of satellite cells to IGF-1 induced hypertrophy of skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1999; 167:301-305.

69. Florinl JR, Ewton DZ, Coolican SA. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endoc Rev* 1996;17: 481–517.
70. Schultz E, McCormick KM. Skeletal muscle satellite cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1994; 123:213–257.
71. Kadi F, Thornell LE. Concomitant increases in myonuclear and satellite cell content in female trapezius muscle following strength training. *Histochem Cell Biol* 2000; 113:99–103.
72. Solomon AM, Bouloux PMG. Modifying muscle mass – the endocrine perspective. *J Endocrinol* 2006; 191:349–360.
73. Arsic N *et al.* Vascular Endothelial Growth Factor Stimulates Skeletal Muscle Regeneration *In Vivo*. *Mol Ther* 2004; 10: 844–854.
74. Christov C *et al.* Muscle satellite cells and endothelial cells: close neighbors and privileged partners. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 1397–1409.
75. Bryan BA *et al.* Coordinated vascular endothelial growth factor expression and signaling during skeletal myogenic differentiation. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 994–1006.
76. Takahashi A *et al.* Myogenic Akt signaling regulates blood vessel recruitment during myofiber growth. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 4803–4814.
77. Chen Y, Zajac JD, MacLean HE. Androgen regulation of satellite cell function. *J Endocrinol* 2005; 186: 21–31.
78. Sinha-Hikim I, Roth SM, Lee MI, Bhasin S. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: 197–205.
79. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, Lee ML, Bhasin S. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community- dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3024–3033.
80. Doumit, M. E.; Cook D. R.; Merkel R. A. Testosterone up-regulates androgen receptors and decreases differentiation of porcine myogenic satellite cells in vitro. *Endocrinol* 1996; 137:1385–1394.
81. Jourbert Y, Tobim C. Testosterone treatment results in quiescent satellite cells being activated and recruited into cell cycle in rate Lavator Any muscle. *Dev Biol* 1995; 169:286–294.
82. Katznelson L *et al.* Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4358–4365.
83. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. *J Appl Physiol* 1991; 70:688–694.
84. Lucidi P *et al.* A dose-response study of growth hormone (GH) replacement on whole body protein and lipid kinetics in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 83:353–357.
85. Mauras N, Martinez V, Rini A, Guevara-Aguirre J. Recombinant human insulin-like growth factor I has significant anabolic effects in adults with growth hormone receptor deficiency: studies on protein, glucose, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3036–3042.
86. Molon-Noblot S *et al.* Effect of chronic growth hormone administration on skeletal muscle in dogs. *ToxicolPathol.* 1998; 26: 207–212.
87. Kim, H.; Barton, E.; Muja, N.; Yakar, S.; PennisI, N.; Leroith, D. Intact insulin and insulin-like growth factor-1 receptor signaling is required for growth hormone effects on skeletal muscle growth and function in vivo. *Endocrinol* 2005.146(4): 1772–1779.
88. Cassar-Malek I, Langlois N, Picard B, Geay Y. Regulation of bovine satellite cell proliferation and differentiation by insulin and triiodothyronine. *Domest Anim Endocrino* 1999;17(4):373–378.
89. Kahn RC, Goldfine AB. Molecular determinants of insulin action. *J Diabet Comp.* 1993;7: 92–105,
90. Koyama K, Chen G, Lee Y, Unger RH. Tissue triglycerides, insulin, resistance and insulin production: implications for hiperinsulinemia of obesity. *Am J Physiol* 1997; 273: 708–713.
91. Shearer J.D, Coulter CF, Engeland WC, Roth RA, Caldwell MD. Insulin is degraded extracellularly in wounds by insulin-degrading enzyme (EC 3.4.24.56). *Am J Physiol* 1997; 273:657–664.
92. Jefferson L. Role of insulin in the regulation of protein synthesis. *Diabetes* 1980; 29:487–496.
93. McFarland DC *et al.* Comparison of in vitro properties of satellite cells derived from the pectoralis major and biceps femoris muscles of growing turkeys. *Basic Appl. Myol* 1995; 5:27–31.
94. Vierck J *et al.* Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell Biol Intern* 2000; 24(5):263–272.
95. McIntosh LM, Anderson JE. Hypothyroidism prolongs and increases mdx muscle precursor proliferation and delays myotube formation in normal and dystrophic limb muscle. *Biochem Cell Biol* 1995; 73(3–4): 181–90.
96. Pernitsky AN, McIntosh LM, Anderson JE. Hyperthyroidism impairs early repair in normal but not dystrophic mdx mouse tibialis anterior muscle. An in vivo study. *Biochem Cell Biol* 1996; 74(3): 315–24.
97. Mackey A. Does an NSAID a day keep satellite cells at bay? *J Appl Physiol* 2013; 115(6):900–8.
98. Beiner JM, Jokl P. Muscle contusion injuries: current treatment options. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9:227–237.
99. Mendias CL, Tatsumi R, Allen RE. Role of ciclooxigenase-1 and -2 in satellite cell proliferation, differentiation and fusion. *Muscle Nerve* 2004; 30:497–500.

100. Satchek JM, Ohtsuka A, McLary SC, Goldberg AL. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287(4): 591-601.
101. Dong Y, Pan JS, Zhang L. Myostatin Suppression of Atrogin1 Mediates Glucocorticoid-Induced Satellite Cell Dysfunction. *PLoS ONE* 2013; 8(3): e58554.