

ATUALIDADES EM FISIOLOGIA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO - CÉLULA SATÉLITE E HIPERTROFIA

Marco Machado

Especialista em Bioquímica pela UNESA

Mestre em motricidade humana pela UCB

Laboratório de Fisiologia e Biocinética, UNIG Campus V, Itaperuna, RJ, marcomachado@brjb.com.br

RESUMO

Células satélites são pequenas células miogénicas responsáveis pela regeneração muscular e pelos ajustes induzidos pelo exercício. Essas células têm potencial para, quando ativadas, se diferenciarem em mioblastos, se duplicarem ou migrarem para região lesionada e fundirem-se as células musculares acelerando o processo regenerativo. Vários são os fatores que estimulam essas funções (IGF-I, FGF, citocinas, etc.), sendo que o exercício pode potencializar a produção deles. O conhecimento do mecanismo de hipertrofia muscular passa pela compreensão da fisiologia e mecanismos moleculares destas células. Um dos modelos explicativos propostos é do domínio mionuclear, a administração de determinado volume celular ficaria a cargo de um mionúcleo, portanto o aumento do volume celular seria possibilitado pelo aumento do número de mionúcleos, estes sendo cedidos pelas células satélite. O objetivo desta breve revisão é atualizar as informações sobre a fisiologia do músculo esquelético com ênfase nas células satélite e seu envolvimento na resposta de ajuste e regeneração do músculo esquelético.

Palavras-chave: célula satélite, hipertrofia muscular, micro-lesão, IGF-I, mionúcleos, domínio nuclear

ABSTRACT

Satellite cells are myogenic cells responsible for muscle regeneration and adjustment induced by exercises. These cells, when activated, have the potential to differentiate in myoblasts and duplicate or migrate to the lesion site and fusion with the muscle cells accelerating the regeneration process. Many factors stimulate these functions (IGF-I, FGD, cytokines, etc). The exercise can increase the production of these factors. Knowing the hypertrophy process include the comprehension of physiology and the molecular mechanisms of those cells. One of the propose models to explain these event is the myonuclear domain, the support of some cell volume would be responsibility of one myonucleus, so the increase of the cell volume would be made by the incese of the number of myonucleus, donated by the satellites cells. The main objective of this revision is bring new information about muscle physiology highlighting the satellites cells role on muscle regeneration.

Keywords: satellite cells, muscle hypertrophy, micro injury, IGF-I, myonucleus, nucleus domain

INTRODUÇÃO

As células satélites são pequenas células miogénicas, em estado quiescente localizadas entre o sarcolema e a lamina basal das fibras musculares. Durante a vida extra-uterina estas células permanecem em estado de repouso (quiescente), porém dependendo de certos estímulos, como o mio-trauma, elas são ativadas, ou seja, sintetizam diversas proteínas que contribuem para modificar o status desta célula. A partir daí elas podem se diferenciar em mioblastos, dividir-se, migrar e fundir-se, contribuindo assim para a regeneração e/ou crescimento do tecido muscular (HILL e GOLDSPINK, 2003; PARTRIDGE, 2003; ANDERSON, 2006; BECCAFICO et al., 2007; TAJIKA et al., 2007).

Postula-se que essas células são protagonistas no processo de reconstituição do tecido muscular lesionado. Rupturas do sarcolema induzem a migração dessas células até a região lesionada onde elas podem fundir-se as fibras musculares ainda viáveis ou posicionar-se no tecido se diferenciando em células precursoras de células musculares denominadas mioblastos. A fusão da célula satélite com a conseqüente

cessão de seu núcleo permite um aumento na síntese de proteínas aumentando as chances de recuperação desta célula. Por sua vez a diferenciação em mioblastos contribui com o aparecimento de novas fibras preenchendo e recuperando a região lesionada (Figura 1) (VITELLO et al., 2004; DREYER et al., 2006; BAKER et al., 2007; MCFARLAND et al., 2007).

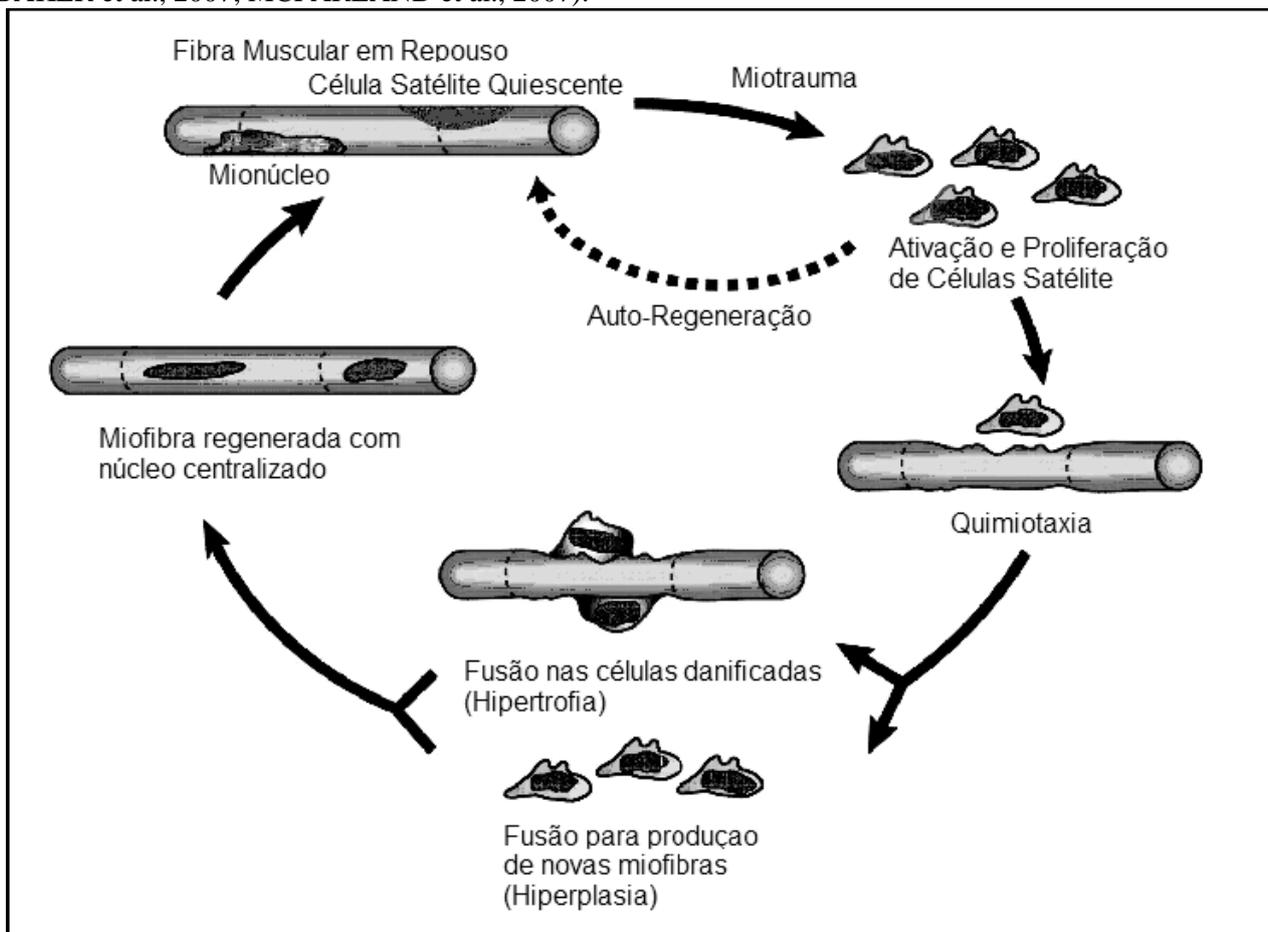


Figura 1 - Ativação, diferenciação e proliferação de células satélites na resposta a injúria muscular. Vários fatores liberados pelo exercício ou lesão ativam as células satélites fazendo com que estas deixem o estado quiescente. Neste estado as células podem proliferar e/ou migrar, nesse caso ao fundir-se aos miócitos “danificados”, contribuem para a regeneração da célula (adaptado de HAWKE e GARRY, 2001).

A proliferação, a diferenciação e a migração dependem de fatores externos às células satélites. O exercício é capaz de aumentar a produção e liberação do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-I), Fator de Crescimento dos Fibroblastos (FGF), IL-6, outras citocinas, etc. Estes fatores são responsáveis pelo disparo de várias cascatas de sinalização que contribuem para a ativação (diferenciação) das células satélites (HAWKE e GARRY, 2001; DEASY et al., 2002; VITELLO et al., 2004).

O IGF-I é um dos principais fatores de crescimento em mamíferos. Este hormônio peptídico é produzido primordialmente no fígado (efeitos endócrinos), podendo ser também produzido em outros tecidos para sinalização local (efeitos parácrino e autócrino). Verifica-se aumento na produção deste hormônio, e de seu mRNA, induzidos por exercício. Os efeitos deste hormônio são sinérgicos aos da insulina (ativação do transporte de glicose e aminoácidos, síntese de proteínas, síntese de lipídios, etc.). Além destes efeitos também estimulam a ativação, proliferação e fusão das células satélite. (DEASY et al., 2002; HILL e GOLDSPINK, 2003).

O FGF e o Fator de Crescimento de Hepatócitos (HGF) são importantes fatores estimuladores para as células satélites, mas parecem efetivos em diferentes épocas da vida. Estudos têm demonstrado que o FGF é um dos fatores determinantes na proliferação de células satélite em ratos de diversas idades, porém o HGF não demonstrou ser eficaz da mesma forma nos grupos jovens e idosos. Os ratos idosos foram mais beneficiados pela exposição ao HGF do que os ratos jovens (YABLONKA-REUVENI et al., 1999; HAWKE, 2005; SOLOMON & BOULOUX, 2006).

Diversos fatores pró e anti-inflamatórios são sintetizados durante e após a injúria do tecido muscular. Prostaglandinas, tromboxanas e leucotrienos são produzidos em resposta a injúria tecidual com

função pró-inflamatória e são dependentes da expressão e atividade da enzima ciclo-oxigenase (COX). Estas substâncias contribuem para a ativação das células satélite, principalmente as prostaglandinas, o que tem estimulado estudos com inibidores da atividade da COX e a regeneração muscular. Os resultados tem mostrado uma diminuição do reparo muscular na inibição da COX, tornando polêmica a utilização dos fármacos anti-inflamatórios (BONDESEN, et al., 2004; TIDBALL, 2005).

Já é bem descrito na literatura que no processo de regeneração muscular ocorre alta proliferação das células satélites e a conseqüente fusão destas as células danificadas. Adams (2006) relata que pode ocorrer fusão das células satélite independente das lesões, estímulos provocados pelo exercício como descrito anteriormente induzem migração, proliferação e principalmente a fusão mesmo na ausência de injúrias.

A cessão do núcleo proporciona um efeito de aumentar a capacidade de hipertrofia. Alguns autores defendem o conceito de domínio nuclear: cada mionúcleo seria responsável pela homeostasia de um determinado volume celular (domínio). O aumento do numero de núcleos proporcionado pela adesão das células satélites permite um aumento do volume celular total, pois cada mionúcleo pode ficar responsável por um domínio de volume igual ao inicial sem prejuízo para a homeostasia da fibra (figura 2) (HAWKE, 2005; ADAMS, 2006; KOSEK et al., 2006).

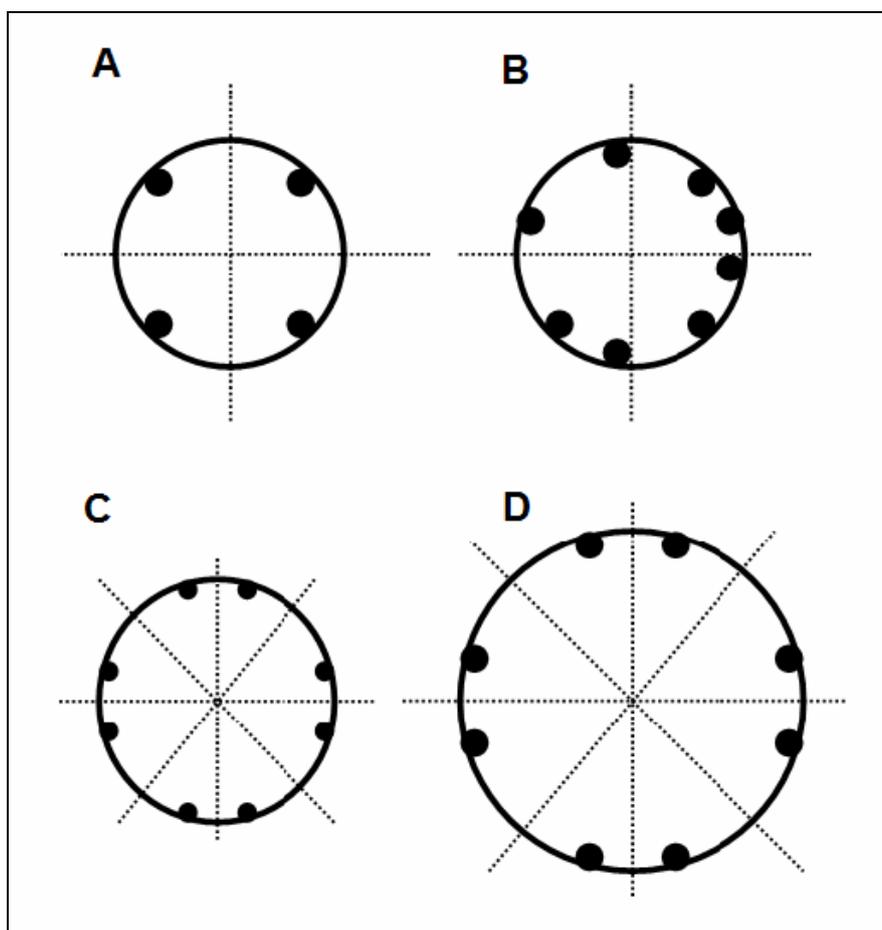


Figura 2 – Domínio mionuclear e hipertrofia. Modelo de hipertrofia muscular proposto para explicar o envolvimento das células satélites. (A) Fibra muscular multinucleada sofre ação mecânica, as linhas pontilhadas representam os limites de domínio para cada núcleo. (B) As células satélites migram e se fundem cedendo seus núcleos. (C) Cada mionúcleo passa a ser responsável por um domínio. (D) A síntese de proteínas aumenta o volume celular total, sendo cada mionúcleo responsável pelo mesmo volume celular de (A).

Alguns dos mecanismos aos quais estas células são ativadas ainda não estão totalmente esclarecidos, mas é consenso no meio científico a importância destas células para o ajuste do músculo esquelético ao exercício e ao trauma. Este consenso tem levado diversos pesquisadores à tentativa de aplicação dos conhecimentos obtidos em terapias para diversas doenças, síndromes e na própria sarcopenia induzida pelo envelhecimento. Técnicas da cultura de células satélites para posterior re-implante, têm sido desenvolvidas como meio para tratar doenças degenerativas como a Distrofia Muscular de Duchenne, mas os sucessos ainda são limitados (PARTRIDGE, 2003; VITELLO et al., 2004).

CONCLUSÃO

O papel das células satélite na homeostasia do tecido muscular submetido a estresse mecânico tem sido cada vez mais considerado de importância vital. Muitos estudos têm sido realizados e mais ainda são necessários para esclarecer a hipertrofia e a regeneração muscular, no entanto a participação das células satélites nesses processos é consenso e a real compreensão deles depende do conhecimento aprofundado das características e do funcionamento destas células.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, G.R. Satellite cell proliferation and skeletal muscle hypertrophy. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 31, p. 782-790, 2006.
- ANDERSON, J.E. The satellite cell as a companion in skeletal muscle plasticity: currency, conveyance, clue, connector and colander. **The Journal of Experimental Biology**, v. 209, p. 2276-2292, 2006.
- BAKER, B.A.; MERCER, R.R.; GERONILLA, K.B.; KASHON, M.L.; MILLER, G.R.; CUTLIP, R.G. Impact of repetition number on muscle performance and histological response. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 8, p. 1275-1281, 2007.
- BECCAFICO, S.; PUGLIELLI, C.; PIETRANGELO, T.; BELLOMO, R.; FANÒ, G.; FULLE, S. Age-Dependent Effects on Functional Aspects in Human Satellite Cells. **Annals of New York Academy of Sciences**. v. 1100, p. 345-352, 2007.
- BONDESEN, B.A.; MILLS, S.T.; KEGLEY, K.M.; PAVLATH, G.K. The COX-2 pathway is essential during early stages of skeletal muscle regeneration. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 287, p. C475-C483, 2004.
- DEASY, B.M.; QU-PETERSON, Z.; GREENBERGER, J.S.; HUARD, J. Mechanisms of Muscle Stem Cell Expansion with Cytokines. **Stem Cells**. v. 20, p. 50-60, 2002.
- DREYER, H.C.; BLANCO, C.E.; SATTLER, F.R.; SCHROEDER, E.T.; WISWELL, R.A.; Satellite Cell numbers in young and older men 24 hours after eccentric exercise. **Muscle and Nerve**, v. 33, p. 242-253, 2006.
- HAWKE, T. J. Muscle Stem Cells and Exercise Training. **Exercise and Sport Sciences Reviews**. v. 33, n. 2, p. 63-68, 2005.
- HAWKE, T.J. e GARRY, D.J. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. **Journal of Applied Physiology**. v. 91, n. 2, p. 534-551, 2001.
- HILL, M.; GOLDSPIK, G. Expression and splicing of the insulin-like growth factor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage. **Journal of Physiology**. v. 549, n. 2, p. 409-418, 2003.
- KOSEK, D.J.; KIM, J.; PETRELLA, J.K; CROSS, J.M.; BAMMAN, M.M. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanism in young vs. older adults. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, p. 531-544, 2006.
- MCFARLAND, D.C.; VELLEMAN, S.G.; PESALL, J.E.; LIU, C. The role of myostatin in chicken (*Gallus domesticus*) myogenic satellite cell proliferation and differentiation. **General and Comparative Endocrinology**, v. 151, p. 351-357, 2007.
- PARTRIDGE, T. The Role of Satellite Cells and Circulating Stem Cells in Regeneration of Skeletal Muscle. **Basic Applied Myology**. v. 13, n. 6, p. 277-280, 2003.
- PEDERSEN, B.K.; HOFFMANN-GOETZ, L. Exercise and immune System: Regulation, integration and adaptation. **Physiological Reviews**. v. 80, n. 3, p. 1055-1081, 2000.
- SOLOMON, A.M.; BOULOUX, P.M.G. Modifying muscle mass – the endocrine perspective. **Journal of Endocrinology**, v. 191, p. 349-360, 2006.

TAJIKA, Y.; SATO, M.; MURAKAMI, T.; TAKATA, K.; YORIFUJI, H. VAMP2 is expressed in muscle satellite cells and up-regulated during muscle regeneration. **Cell Tissue Res**, v. 328, p. 573-581, 2007.

TIDBALL, J.G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 288, p. R345-R353, 2005.

VITELLO, L.; RADU, C.; MALERBA, A.; SEGAT, D.; CANTINI, M. CARRARO, U.; BARONI, M.D. Enhancing Myoblast Proliferation by Using Myogenic Factors: A Promising Approach for Improving Fiber Regeneration in Sport Medicine and Skeletal Muscle Diseases. **Basic Applied Myology** v. 14, n. 1, p. 45-51, 2004.