
Ciências Biológicas Noturno

MAÍRA DE SOUZA MONTEZEL

CÉLULAS SATÉLITE E REGENERAÇÃO MUSCULAR



Rio Claro
2009

Maíra de Souza Montezel

CÉLULAS SATÉLITE E REGENERAÇÃO MUSCULAR

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Anaruma

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Câmpus de Rio Claro, para obtenção do grau de Bacharel e Licenciado em Ciências Biológicas.

Rio Claro
2009

617.102 Montezel, Maíra de Souza
7 Células satélite e regeneração muscular / Maíra de Souza
M779c Montezel. - Rio Claro : [s.n.], 2009
41 f. : il., figs., tabs.

Trabalho de conclusão (Licenciatura e Bacharelado -
Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Biociências

Orientador: Carlos Alberto Anaruma

1. Medicina do esporte. 2. Fibra muscular. 3. Reparo. I.

Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP
Campus de Rio Claro/SP

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao meu orientador, Prof. Anaruma, por acreditar no trabalho, confiar em mim e me dar apoio.

Aos meus pais por me proporcionarem um ano mais “tranquilo” para poder fazer este trabalho e pela confiança que tem em mim, as vezes mais do que eu mesma.

A Carol Jones que me ajudou muito nas horas em que eu não aguentava mais ficar na frente do computador (nada que uns chocolates não pagassem). E a Mari, que sempre me incentivou.

Ao Mambo por me fazer companhia e me apoiar durante as muitas horas seguidas que ficava trabalhando no computador.

Ah, a ele, ou melhor, eles. Os computadores que usei, por manterem meu trabalho salvo, sem dar nenhum “piti” mais sério...apesar do Word não fazer o que a gente manda.

A todo o 5° CBN pela convivência...vocês são inesquecíveis.

Em especial as meninas da van, Adriana, Giovana e Rafaela. A Dri pela calma que só ela consegue ter nos momentos mais desesperadores. A Gi por me aguentar fazendo todo tipo de pergunta e comentário, sejam eles úteis ou fúteis. E a Rafa pelo seu humor inconfundível, no melhor do sotaque piracicabano que consegue tirar uma risada de qualquer um. Vocês são muito importantes para mim e não fazem idéia da falta que vai fazer não vê-las todos os dias.

Ao Marcelo, por aguentar minhas mudanças repentinas de humor e me trazer grandes doses de glicose as vezes...só acho que ele nunca vai ler isso.

A minha madrinha pelas dicas e momentos de desabafo e, claro, pela tequila.

Agradeço por existir tudo que me proporcionou momentos de descontração durante a confecção deste trabalho: aos jogos Guitar Hero e The Sims, seriados como Lost, Friends e House, entre outras coisas. Eu até esquecia que tinha um TCC para terminar...

Se esqueci de alguém me desculpe, sinta-se agradecido.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	1
1. INTRODUÇÃO.....	2
2. OBEJTIVOS.....	3
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	4
4. IDENTIFICAÇÃO.....	5
5. BIOLOGIA DAS CÉLULAS SATÉLITE.....	7
5.1 Estrutura.....	7
5.2 Distribuição e frequência.....	8
5.3 Marcadores moleculares para as células satélite.....	9
6. ORIGEM.....	11
7. PLASTICIDADE.....	13
8. CÉLULAS SATÉLITE PODEM MIGRAR E ATRAVESSAR A LÂMINA BASAL.....	15
9. FATORES DE CRESCIMENTO COMO REGULADORES DAS CÉLULAS SATÉLITE.....	16
10. MODELOS ANIMAIS DE LESÃO MUSCULAR.....	19
11. REGENERAÇÃO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO.....	21
11.1 Fases da regeneração.....	21
11.1.1 Fase inflamatória.....	21
11.1.2 Fase Proliferativa.....	22
11.1.3 Fase de Remodelagem.....	23
11.2 Ativação das células satélite durante a regeneração.....	24
11.3 Contribuição de outras células na regeneração.....	26
12. RESPOSTA DAS CÉLULAS SATÉLITE A ESTÍMULOS FISIOLÓGICOS.....	28
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

Resumo

Embora os núcleos das fibras musculares esqueléticas não se dividam, o músculo tem uma pequena capacidade de reconstituição. As células satélites são as responsáveis pela regeneração do músculo esquelético e ajustes induzidos pelo exercício.

Células satélites são pequenas células miogênicas mononucleadas, fusiformes, dispostas paralelamente às fibras musculares dentro da lâmina basal que envolve as fibras e só podem ser identificadas no microscópio eletrônico. Essas células contribuem para o crescimento do músculo no embrião e no período pós-natal e são quiescentes no adulto. Têm potencial para, quando ativadas, se diferenciarem em mioblastos, se duplicarem ou migrarem para região lesionada e fundirem-se às 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.

A regeneração é uma adaptação que ocorre no músculo esquelético em resposta ao traumatismo. Este processo tem sido descrito desde o final do século XIX, mas somente nos últimos trinta anos foi realmente compreendida a capacidade regenerativa das fibras musculares esqueléticas. O reparo tecidual é comum a todos os tecidos do organismo e envolve ações integradas entre células, matriz e mensageiros químicos, visando restaurar, no menor período de tempo possível, a integridade do tecido e o equilíbrio biológico. A regeneração pode ser dividida em três fases: fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelagem.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sobre as células satélite e seu papel na regeneração muscular a fim de sistematizar o que pesquisadores de diversas tem publicado sobre o tema atualmente.

1. Introdução

As células satélite foram primeiramente descritas em 1961 por Alexander Mauro como mioblastos adormecidos, localizados entre a lâmina basal muscular e o sarcolema da fibra muscular, que não sofreram total desenvolvimento embrionário e que são capazes de retomar esse programa de miogênese em resposta a uma lesão muscular. São encontradas em abundância durante o desenvolvimento e logo após o nascimento, quando contribuem para o crescimento do músculo. Porém, pouco tempo após o nascimento esse número começa a diminuir e continua a cair lentamente, na puberdade e idade adulta.

O músculo esquelético tem a capacidade de realizar regeneração rápida e extensa em resposta a lesões musculares devido a defeitos genéticos e atividade física intensa. A própria lesão induz a liberação de mediadores da resposta inflamatória no espaço extracelular e outras moléculas biologicamente ativas, além da proliferação das células satélites que estão intimamente ligadas ao processo de regeneração muscular. Elas se proliferam após o trauma sendo uma importante fonte de mionúcleos para as miofibras formadas, que, como na fase embrionária, sofrem diferenciação e se fusionam às fibras já existentes. Após a completa fusão das células miogênicas, as fibras aumentam de tamanho e o mionúcleo se move para a periferia da fibra. Sob condições normais o músculo regenerado não pode ser diferenciado morfológica e funcionalmente.

Todos esses fenômenos ainda não se encontram completamente esclarecidos, porém, estudos oriundos de diferentes laboratórios e publicados em periódicos de diversas áreas de conhecimento têm revelado ser um caminho promissor da ciência.

2. Objetivos

Esta revisão tem como objetivos descrever a morfologia e fisiologia das células satélite e seu papel na regeneração muscular, sistematizando os conhecimentos gerados pelos pesquisadores das diferentes áreas de estudo envolvidas no esclarecimento destes fenômenos.

3. Material e Métodos

O trabalho foi desenvolvido baseando a pesquisa em bancos de dados na Internet, publicações em periódicos nacionais e estrangeiros, dissertações de mestrado, teses de doutorado, livros e demais referências bibliográficas reunindo assim grande quantidade de material pertinente ao assunto.

4. Identificação

As células satélites foram inicialmente observadas em 1961 por Alexander Mauro, em fibras do músculo tibial de rãs, com um microscópio eletrônico. Posteriormente, foram identificadas em todos os vertebrados superiores (Chen; Goldhamer, 2003). Foram assim denominadas por sua localização anatômica na periferia de fibras musculares multinucleadas adultas.

Essas células estão intimamente ligadas ao processo de crescimento pós-natal e manutenção e regeneração do músculo esquelético adulto (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004). Sua descoberta foi muito importante para acelerar a compreensão dos processos que ocorrem durante a regeneração muscular.

As células satélites permanecem em estado de quiescência, porém em resposta a estímulos como crescimento, remodelação ou trauma, elas são ativadas, proliferam-se e expressam marcadores da linhagem miogênica. Assim elas se fundem às fibras musculares já existentes ou se fundem a células satélite vizinhas para gerar novas fibras musculares (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004).

Em humanos adultos, foi primeiramente identificada em músculo ileso, em estado quiescente. Após uma lesão fica mais difícil sua identificação, por não terem um marcador específico e pela presença de outras células que se proliferam no local da lesão (Bischoff, 1994).

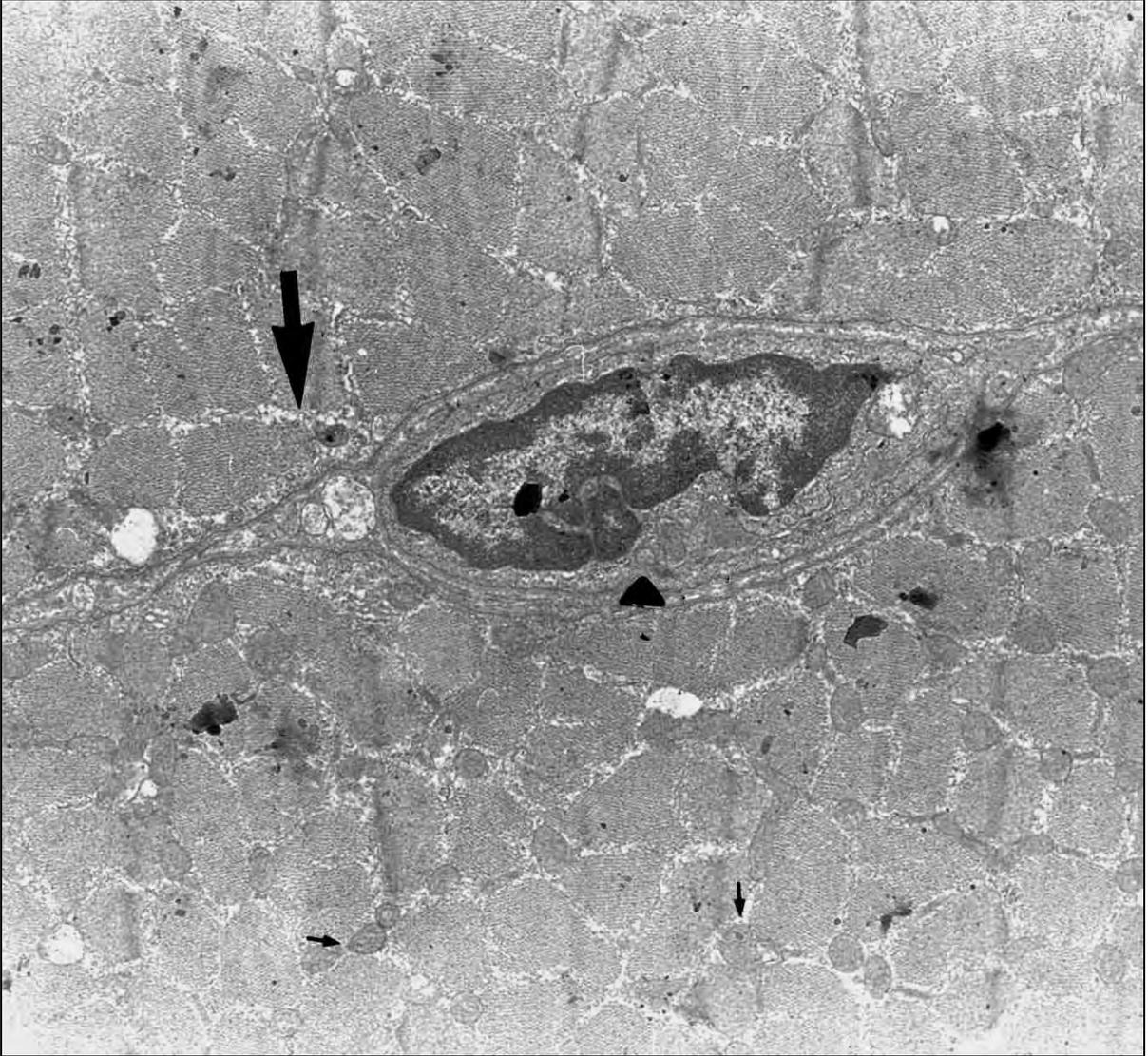


Figura 1 – Célula satélite. Corte transversal de músculo mostrando uma célula satélite entre duas miofibras.
Fonte: Anaruma, 2009.

5. Biologia das células satélites

5.1 Estrutura

As células satélites estão intimamente ligadas às fibras musculares maduras, localizando-se em um sulco ou depressão entre a lâmina basal muscular e o sarcolema da fibra (Bischoff, 1994). São células indiferenciadas e mononucleadas, cuja membrana basal esta em continuidade com a membrana basal da fibra muscular (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004). Apesar disso, não é relatado nenhum tipo de complexo juncional entre ambas.

O citoplasma das células satélite é escasso e possui as organelas usuais. Na sua superfície é possível encontrar algumas vesículas, com uma tendência de ocorrer com maior frequência do lado voltado para a lâmina basal. Essas vesículas medem cerca de 50 nanômetros, e a sua função ainda é incerta. O que se sabe é que não estão ligadas a processos de fagocitose ou pinocitose. Os centríolos são comumente observados nas células satélites, mas desaparecem após a fusão celular que acontece durante a miogênese (Bischoff, 1994).

O núcleo das células satélite quiescentes é oval, e muitas vezes esta alinhado com o núcleo da fibra muscular adjacente. Contém uma grande quantidade de heterocromatina, mais do que nos núcleos de células musculares. Quando ativadas, ocorre redução da heterocromatina, aumento na relação citoplasma/núcleo e aumento no número de organelas intracelulares. Essas características refletem que as células satélites são mitoticamente quiescentes e transcricionalmente menos ativas que as células miogênicas (Rudnicki; Chargé, 2004).

Em estudos com cultura de células, observou-se que as células satélites humanas movimentam-se e apresentam uma taxa constante de migração (Foschini;

Ramalho; Bicas, 2004). Um estudo de Rivera e Yablonka-Reuveni (1994), demonstrou que apenas 50% das células satélites que proliferam entram na fase final de diferenciação.

5.2 Distribuição e frequência

As células satélites estão presentes em quase todos os vertebrados, mas a frequência varia de acordo com a localização, tipo de músculo, idade e espécie. Como só podem ser identificadas de forma confiável *in situ* pelo microscópio eletrônico, fica difícil obter dados da frequência dessas células (Bischoff, 1994).

Algumas técnicas de coloração para o microscópio de luz foram desenvolvidas, mas não são muito utilizadas. Mesmo assim, o desenvolvimento de técnicas para se estudar as fibras musculares individuais e suas respectivas células satélites *in vitro*, tem permitido grandes avanços na compreensão desta população de células. Para o reconhecimento *in vivo* dessas células, os cientistas estão se concentrando na identificação de marcadores moleculares específicos (Rudnicki; Chargé, 2004).

As células satélites são mais abundantes durante o desenvolvimento pós-natal, quando elas contribuem para o crescimento muscular. Nesta fase, constituem cerca de 32% dos núcleos sublaminares, tanto em humanos, como em ratos. A frequência começa a declinar no período pós-natal se estabilizando de 1 a 5% na idade adulta. Essa queda reflete principalmente a fusão das células satélite com os mionúcleos durante o crescimento. A diminuição da proporção de células satélite em músculo esquelético de humanos com a idade pode explicar a diminuição na eficácia da regeneração muscular em indivíduos mais velhos. Essas células de tecido muscular velho exibem reduzida capacidade proliferativa, de fusão e uma tendência a acumular gordura, o que contribuem para a deterioração da capacidade de regeneração muscular (Chen; Goldhamer, 2003).

Existe diferença na frequência de células satélite dependendo do tipo de músculo. Em fibras musculares de contração rápida glicolítica, as células satélites representam de 1 a 4% dos núcleos dentro da lâmina basal, enquanto que nas fibras de contração lenta oxidativa esse número aumenta de 3 a 4 vezes. A diferença é ainda maior em termos do número de células satélite por unidade de volume da fibra

muscular. Por exemplo, o músculo sóleo adulto, um músculo de contração lenta, contem cerca de 5.000 células satélites/mm³ e no músculo tibial, de contração rápida, contem 900 células satélites/mm³. Os fatores que governam essa frequência das células satélite ainda não são bem conhecidos, mas provavelmente se expressam durante a maturação do músculo, já que no nascimento não existe muita diferença. O tamanho da fibra não é um fator determinante, nem mesmo o tipo da fibra, porque existem fibras glicolíticas e oxidativas com o mesmo número de células satélite (Bischoff, 1994).

Ao longo da fibra muscular ocorre uma tendência de maior frequência de células satélite próximo as regiões de junção mioneural, podendo ser até 20 vezes maior esta ocorrência (Bischoff, 1994).

5.3 Marcadores moleculares para as células satélites

Através da identificação de marcadores celulares, pesquisadores poderão tratar de questões sobre a origem do desenvolvimento das células satélite, o controle do seu ciclo celular e a regulação molecular dessa população de células durante o crescimento e regeneração. Vários marcadores celulares foram identificados e estão restritos a alguns dos estados das células satélites (quiescente, ativo, proliferativo), ou tem uma ação mais ampla (Hawke; Garry, 2001).

O MNF, também conhecido como Foxk1 é um fator de transcrição da família “winged helix”. Encontra-se presente nas células satélite. São conhecidas duas isoformas, o MNF- α e o MNF- β . O MNF- α é identificado predominantemente em células em proliferação após trauma, enquanto MNF- β é a principal isoforma expressa em células quiescentes. Uma ruptura do locus do MNF resulta em importante déficit de crescimento e grande dificuldade para regeneração muscular (Chen; Goldhamer, 2003; Foschini; Ramalho; Bicas, 2004).

Cornelison e Wold (1997) demonstraram que o c-Met, um gene que produz o receptor de superfície celular para o fator de crescimento do hepatócito (HGF), é um marcador de células satélites quiescentes e ativadas, capaz de identificar fibras musculares, mas não fibroblastos musculares. Embriões deficientes em c-Met falham na formação da musculatura esquelética dos membros, devido à falta de

células precursoras da linhagem miogênica.

A M-cadherin é uma molécula de adesão celular dependente de cálcio, cuja função está relacionada à mediação entre duas células, com importância para a manutenção da estrutura e morfogênese celular. Sua expressão ocorre em uma subpopulação de células satélite quiescentes, aumentando quando tornam-se ativas devido a um estímulo. Sua função não é muito clara, mas juntamente com outras moléculas de adesão celular, como a N-CAM (neural cell adhesion molecule) e a VCAM-1 (vascular adhesion molecule 1), que são proteínas marcadoras para as células satélite quiescentes, podem ajudar na adesão das células satélite à lâmina basal da miofibrila. Também podem participar na migração dessas células em resposta a um estímulo (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004; Hawke; Garry, 2001).

O Pax7 é um fator de transcrição “paired box” expresso em células quiescentes e em proliferação. Uma mutação no Pax7 leva à ausência de células satélite, mostrando que o Pax7 é extremamente importante para a especificação da população de células satélite (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004; Hawke; Garry, 2001; Zammit; Partridge; Yablonka-Reuveni, 2006).

MyoD é um fator de transcrição que pertence à família de proteínas “basic helix-loop-helix”. Essa família de proteínas, que também inclui outras proteínas como o Myf-5, miogenina e MRF-4, controla a diferenciação de células da linhagem miogênica. Células satélite MyoD negativas apresentam capacidade de diferenciação reduzida e retardada. O MyoD é um excelente marcador para as células satélite ativadas, sendo encontrado em altos níveis em músculo em regeneração e de neonatos (Seale; Rudnicki, 2000; Zammit; Partridge; Yablonka-Reuveni, 2006; Foschini; Ramalho; Bicas, 2004).

O Myf-5 (da mesma família do MyoD) marca as células satélite quiescentes e ativadas. Encontra-se em níveis elevados durante a fase de repouso (G0), decresce durante G1, reaparecendo ao final de G1, para se manter estável até ocorrer nova mitose (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004).

TABELA 1 – Marcadores moleculares para as células satélite.

Marcador Molecular	Expressão na célula satélite	
	Quiescente	Proliferativo
M-cadherin	+/-	+
c-Met	+	+
VCAM-1	+	+
NCAM	+	+
Desmin	-	-
Pax7	+	+
Myf5	+/-	+
MyoD	-	+
MNF	+	+

Fonte: Baseado em Charge; Rudinicki, 2004.

6. Origem

O músculo esquelético de vertebrados é formado a partir do mesoderma paraxial, o qual se segmenta em somitos em cada lado da notocorda e do tubo neural. A porção dorsal do somito originará os músculos dos membros e do tronco, enquanto alguns músculos da cabeça são originados da porção anterior não segmentada, mesoderma paraxial e mesoderma pré-cordal (Mesquita, 2007).

A miogênese é um processo que envolve uma cascata complexa de eventos. Inclui a especificação e a diferenciação das células precursoras ou mioblastos, que se fusionam para formar os miotubos primários e secundários e a subsequente maturação. Todos esses eventos se dão sob um controle genético restrito e envolve a migração de células precursoras. Genes da família Pax, caracterizados pela presença de um *homeobox* e um *paired box*, estão implicados na proliferação de várias linhagens de precursores (Chen; Goldhamer, 2003; Charge; Rudnicki, 2004). Pax-3 e Pax-7 possuem um papel importante durante o desenvolvimento do músculo esquelético (Hawke; Garry, 2001; Chen; Goldhamer, 2003; Charge; Rudnicki, 2004). Famílias de fatores de transcrição, como MRF (fatores regulatórios miogênicos) que pertencem à superfamília de fatores de transcrição bHLH (basic helix-loop-helix), estão implicados na formação do músculo esquelético (Charge; Rudnicki, 2004). A família MRF consiste de MyoD (Myf-3), Myf-5, miogenina (Myf-1) e MRF4 (Myf-6/Herculin) (Sabourin; Rudnicki, 2000). MyoD e o Myf-5 são os fatores primários e agem na determinação miogênica, enquanto a miogenina e o MRF4 são fatores de diferenciação. Camundongos deficientes em Myf-5 e MyoD não conseguem formar músculo esquelético devido a ausência de precursores de mioblastos (Rudnicki et al, 1993). Células miogênicas com proliferação positiva para MyoD e /ou Myf5 formam mioblastos que proliferam e saem do ciclo celular para se tornarem miócitos diferenciados.

Estes expressam as MRFs, miogenina e MRF4, e subseqüentemente genes musculares específicos como a cadeia pesada de miosina (MHC) e creatina quinase muscular (MCK). Durante o desenvolvimento muscular, uma população de mioblastos não se diferencia, permanecendo associada à superfície da fibra em desenvolvimento como células satélites musculares quiescentes (Charge; Rudnicki, 2004).

A origem das células satélite tem sido objeto de muitos estudos e ainda não está totalmente clara. Existem duas hipóteses: origem somítica e origem endotelial (Charge; Rudnicki, 2004).

A hipótese de origem somítica surgiu através de estudos de transplante realizados em aves, nos quais somitos de embriões de codorna (doador) foram introduzidos em embriões de galinha (hospedeiro). As células transplantadas do doador possuem características morfológicas distintas, e foram observadas migrando dos somitos para contribuir, tanto, para a formação de músculos dos membros, quanto para a população de células satélite no músculo esquelético do hospedeiro (Hawke; Garry, 2001; Charge; Rudnicki, 2004). E assim, conclui-se que as células precursoras das linhagens miogênicas dos mioblastos embrionários, mioblastos fetais e células satélite, são derivadas dos somitos:

No entanto, De Angelis et al, (1999), relataram que células pluripotentes de origem não somítica poderiam ser as precursoras das células satélites. Nesse estudo, células isoladas da aorta dorsal de embriões de rato, quando cultivadas in vitro, eram morfológicamente similares às células satélites, além de terem um perfil de expressão gênica próximo. Ademais, quando foi realizado transplante de células miogênicas derivadas da aorta em recém-nascidos, pode-se observar a participação dessa população de células no crescimento pós-natal muscular, regeneração e fusão com células satélite residentes. Os autores propuseram que as células satélites podem ser derivadas de células endoteliais, ou ambas tem um precursor comum.

As duas hipóteses de origem das células satélite, somítica ou não somítica, não precisam ser mutuamente exclusivas. De fato, durante o desenvolvimento embrionário, o endotélio aórtico e os somitos são adjacentes, sugerindo uma

proximidade na origem dessas duas linhagens. Dependendo do estado fisiológico e patológico, células miogênicas de diferentes origens podem contribuir para o reparo do tecido muscular. E o fato de as células satélite representarem uma população de células heterogênea pode ser o reflexo dessa dupla origem (Hawke; Garry, 2001; Charge; Rudnicki, 2004).

7. Plasticidade

Células-tronco de adultos são geralmente associadas com tecidos que se renovam, como por exemplo, medula e epiderme. A definição de células-tronco varia dependendo do tecido, mas todas possuem algumas propriedades básicas como proliferação, produção de uma linhagem especializada e auto-manutenção. Está claro que as células satélite têm a capacidade de proliferar e dar origem a uma linhagem especializada que se fundem com células pré-existentes e produzem proteínas específicas de músculos. A dúvida dos especialistas era quanto à capacidade de manter o seu número (Bischoff, 1994).

A auto-manutenção é um processo necessário senão a regeneração muscular iria rapidamente acabar com o número destas células satélite. Experimentos com marcadores radioativos demonstraram que células satélite ativadas contribuíram, tanto, para a formação de mionúcleos, como para a formação de células satélite após regeneração. Além disso, experimentos feitos em ratos em crescimento demonstraram a presença de duas populações de células satélite: uma representando aproximadamente 80% das células, se divide rapidamente e são responsáveis por fornecer mionúcleos para o crescimento muscular do rato; a segunda, chamada de “células de reserva”, se divide mais devagar e reabastece o pool de células satélite (Charge; Rudnicki, 2004).

Outros experimentos foram feitos in vivo e in vitro. A proliferação de células satélite in vivo foi experimentalmente provocada pela indução da regeneração por lesão ou pela injeção de anestésicos miotóxicos, como a bupivacaína, que mata a maioria das fibras musculares mas não as células satélites. Esta indução da regeneração era repetidas várias vezes, deixando apenas um intervalo entre elas para a recuperação do músculo. A frequência de células satélite não diminuiu após

vários ciclos de regeneração (Bischoff, 1994).

Para os experimentos *in vitro*, as células satélite foram liberadas através de enzimas que dissolvem a lâmina basal do músculo de adultos. Posteriormente eram estimuladas a se proliferarem com diversos fatores de crescimento (Bischoff, 1994).

Collins et al (2005) demonstraram que o transplante de apenas uma miofibrila contendo 7 células satélite pode gerar mais de 100 miofibrilas com cerca de 25.000 mionúcleos.

Com esses experimentos, ficou claro que as células satélite funcionam como células-tronco miogênicas e tem a capacidade de crescer e manter o seu número (Zammit; Partridge; Yablonka-Reuveni, 2006; Shi; Garry, 2005; Seale; Rudinicki, 2000).

Por muitos anos elas foram consideradas como monopotencias, ou seja, com a capacidade apenas de dar origem a células da linhagem miogênica (Seale; Rudinicki, 2000). Porém, estudos recentes demonstraram que as células satélite e outras populações de células progenitoras do músculo esquelético adulto são capazes de gerar outras linhagens derivadas de células da mesoderme (Shi; Garry, 2005).

Jackson, Mi e Goodell (1999) demonstraram que células progenitoras miogênicas são capazes de gerar outras linhagens incluindo derivados do sangue, componentes vasculares, osteoblastos e adipócitos em resposta a sinais específicos. Por exemplo, células satélites que são cultivadas na presença de proteínas morfogenéticas ósseas, expressam reguladores transcricionais osteogênicos.

Esses estudos podem melhorar o conhecimento sobre a regeneração muscular, além de que essa capacidade pluripotencial pode ser investigada para essas células serem usadas em terapias celulares para doenças que não sejam musculares (Shi; Garry, 2005).

8. Células satélite podem migrar e atravessar a lâmina basal

Muitos tipos de stress muscular provocam a migração das células satélite, e elas possuem uma extensa capacidade de mobilidade. Em circunstâncias envolvendo lesão e injúria, células satélite podem mover-se por longas distâncias abaixo da lâmina basal, em seguida abandonando a fibra muscular para migrar para outros músculos ou passar para fibras musculares adjacentes para participar da regeneração (Bischoff, 1994).

Porém, esse fenômeno é observado em animais jovens, pois a lâmina basal engrossa e se fortalece quando o indivíduo atinge a idade adulta. Além disso, em músculo normal, exceto por um movimento limitado durante o desenvolvimento, as células satélite permanecem em contato com a mesma fibra muscular durante toda a vida do animal (Bischoff, 1994).

9. Fatores de crescimento como reguladores das células satélite

O processo de regeneração muscular exige a influência de fatores de crescimento e uma sequência de eventos celulares que resultam na regulação da população das células satélite (Hawke; Garry, 2001).

Os estudos com fatores de crescimento foram feitos, em sua maioria, em cultura de células satélite, apresentando algumas limitações devido à falta de fatores permissivos ou repressivos que poderiam estar presentes *in vivo* influenciando a atividade celular (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004). A maioria das culturas de células satélites são derivadas de músculo esquelético neonatal, devido à abundância dessas células nessa fase de desenvolvimento quando comparadas com tecido de indivíduos mais velhos.

Para as culturas de células satélites são utilizadas algumas enzimas, como a tripsina, que dissolvem a lâmina basal das fibras musculares. A suspensão resultante fica contaminada com fibroblastos e outras células não miogênicas, mas podem ser removidos através de marcadores específicos ou centrifugação por gradiente de densidade. São feitas ainda culturas de células satélites associadas à fibra muscular. Esta preparação se aproxima mais das condições *in vivo* (Bischoff, 1994).

9.1 Insulin-like growth factors (IGF)

São proteínas importantes na regulação do metabolismo da insulina, além de regularem a regeneração muscular. O IGF-I é o mediador da ação do hormônio de crescimento, enquanto que IGF-II estimula a proliferação celular durante o desenvolvimento. Ambos estimulam a proliferação e diferenciação de células satélite

in vitro (Bischoff, 1994; Foschini; Ramalho; Bicas, 2004; Hawke; Garry, 2001).

Chakravarthy, Davis e Booth (2000) demonstraram que a administração de IGF-I em animais idosos e feridos estimula a proliferação das células satélite e aumenta a massa muscular.

Além disso, exercícios físicos intensos resultam em elevados níveis de IGF-I, aumentando o conteúdo de DNA (que sugere proliferação das células satélite), assim como, uma hipertrofia do músculo esquelético (Hawke; Garry, 2001).

9.2 Hepatocyte growth factor (HGF)

O HGF é uma glicoproteína com múltiplas funções, inicialmente descrita como um potente mitógeno para hepatócitos maduros. É capaz de ativar e induzir a proliferação de células satélite. Entretanto, o HGF reduz a diferenciação das células satélite por meio da inibição da transcrição de fatores reguladores da miogênese (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004; Hawke; Garry, 2001). Sua expressão é proporcional ao grau da lesão muscular (Cornelison; Would, 1997).

9.3 Fibroblast growth factors (FGF)

Os FGF constituem uma família de proteínas que controlam o crescimento e diferenciação de células mesenquimais, epiteliais e ectodérmicas. Estimulam a síntese de tecido conjuntivo, induzem a proliferação de células satélite e suprimem a diferenciação miogênica (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004).

Possuem 9 isoformas diferentes. Embora todas sejam amplamente expressas, FGF-6 é restrita ao músculo esquelético (Hawke; Garry, 2001). Sheehan e Allen (1999) estudaram em detalhe o papel da família FGF na proliferação das células satélite em cultura. Foi demonstrado que FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-6 e FGF-9 estimulam a proliferação celular e, quando testados juntamente com HGF, aumentavam ainda mais a proliferação de células satélite. Já o FGF-5, FGF-7 E FGF-8 não exercem nenhuma atividade mitogênica. Em contrapartida, a família dos FGF foi observada atenuando a diferenciação de células satélite em fibras musculares.

9.4 Transforming growth factors (TGF)

Os membros da família TGF, em especial o TGF- β geralmente inibem a proliferação e diferenciação musculares, inibindo a transcrição de genes da família MyoD (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004).

A combinação de TGF- β com IGF ou FGF foi incapaz de alterar o seu efeito na diferenciação celular, no entanto, teve pouco efeito na inibição da proliferação celular (Hawke; Garry, 2001). Ele mantém o estado quiescente das células satélite em indivíduos adultos e inibe continuidade de mitoses depois de finalizada a regeneração muscular.

Alguns estudos revelaram que o efeito na proliferação celular depende do tipo de célula e espécie de animal. Em experimentos com células de ovinos houve total proliferação das células satélite, enquanto que experimentos com células de suínos, bovinos e ratos houve apenas uma atenuação do efeito de TGF- β (Bischoff, 1994).

9.5 Leukemia inhibitory factor (LIF) and interleukin-6 (IL-6)

São membros da família das citocinas IL-6, produzida por muitas células diferentes, incluindo mioblastos e macrófagos. Essas citocinas compartilham um mesmo receptor, e suas ações são mediadas pela mesma via de sinalização. A regeneração do músculo esquelético, após lesão, em ratos mutantes para LIF é atenuada, enquanto que a administração exógena de LIF aumenta o processo de regeneração com a produção de novas fibras musculares. Ao contrário, IL-6 não aumenta a proliferação celular em músculo lesionado, ela promove a degradação de tecidos necrosados, sincroniza o ciclo celular das células satélite e induz a apoptose de macrófagos após lesão muscular (Hawke; Garry, 2001).

10. Modelos animais de lesão muscular

Os modelos animais de injúria muscular (mecânicos, físicos ou químicos) têm sido utilizados com o intuito de trazer uma melhor compreensão na dinâmica da lesão e reparo do tecido muscular (Hawke; Garry, 2001). O modelo de lesão muscular pelo esmagamento é muito utilizado para estudar fatores que influenciam a fibrose. Outros modelos utilizados são a denervação e indução de lesão por congelamento. Para estudar o processo de regeneração muscular de forma controlada e reproduzível utilizam-se as miotoxinas, entre elas a cardiotoxina (CTX), notexina (NTX) e bupivacaína (Mesquita, 2007). Essas toxinas têm uma ampla gama de atividades biológicas, que não são completamente conhecidas.

A cardiotoxina é um peptídeo extraído do veneno de cobra que induz a desorganização do sarcolema. NTX é uma fosfatase A2 neurotóxica também retirado do veneno de cobra que bloqueia a transmissão neuromuscular inibindo a liberação da acetilcolina. CTX induz uma forma bastante reproduzível de lesão muscular, porém ainda não são conhecidos os efeitos dessa toxina sobre os vários tipos de células musculares, incluindo as miogênicas progenitoras (Charge; Rudnicki, 2004). Bupivacaína, um anestésico muito utilizado em obstetrícia, induz um processo de regeneração muscular com etapas bem definidas de mionecrose e inflamação seguida de regeneração do tecido muscular. Neste modelo normalmente após 10 dias de indução da injúria ocorre estabilização da arquitetura tecidual (Hawke; Garry, 2001).

Modelos de animais de laboratório com degeneração anormal devido a desregulação espontânea ou artificial de genes específicos também são de grande interesse. Por exemplo, o camundongo mdx é comumente usado como modelo animal da distrofia muscular de Duchenne (DMD) e como um modelo alternativo de degeneração para estudo do reparo muscular (Mesquita, 2007). Existem ainda outros modelos com particularidades genéticas, onde se estuda a regeneração em

camundongos deficientes de genes miogênicos como Pax7 e MyoD e transgênicos para fatores sistêmicos com influência no crescimento muscular como IGF-1 (Charge; Rudnicki, 2004).

Existem vários métodos que são utilizados para determinar a lesão de um músculo, sendo eles diretos ou indiretos. As lesões que acometem os humanos são, na maioria, analisadas de forma indireta, através de indicadores sanguíneos de lesão muscular e da performance do músculo. A análise em animais experimentais envolve o método direto, no qual o músculo é retirado e analisado histologicamente (Ferrari et al, 2005).

11. Regeneração do músculo esquelético

O músculo esquelético possui uma alta capacidade de recuperação e que se inicia imediatamente após uma lesão. Contudo, a regeneração muscular humana é limitada e, se a lesão for extensa, a regeneração poderá não ocorrer, fazendo com que o músculo perdido seja substituído por tecido conectivo (Moura; Ricci, 2006)

A perda de mionúcleos nas fibras musculares esqueléticas, como resultado de uma lesão, pode ser reposta principalmente pela proliferação e fusão das células satélites (Bischoff, 1994).

O sucesso da regeneração depende da extensão e da natureza da lesão, porém, em todas as situações o processo envolve: revascularização, infiltração de células inflamatórias, remoção dos componentes celulares lesionados através da fagocitose, proliferação e, em seguida, fusão das células satélites para a formação de novos miotúbulos, fibras musculares e finalmente a reinervação e a recuperação da função muscular (Ferrari et al, 2005).

As lesões musculares ocorrem em uma variedade de circunstâncias, mas a maioria ocorre pela realização de esportes. Lesões desportivas, comumente causam a ruptura da fibra muscular e do tecido conectivo (Peng; Huard, 2004).

11.1 Fases da regeneração

O processo de regeneração após a lesão pode ser dividido em 3 fases: fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelagem (Jarvinen et al, 2005).

11.1.1 Fase Inflamatória

Primeiramente após a lesão, ocorre a ruptura do músculo (Jarvinen et al,

2005). A inflamação é a resposta imediata a uma lesão e seus sinais clínicos à presença inflamatória são o rubor, calor, dor e inchaço. Este período dura em média 7 dias, com seu pico máximo por volta do terceiro dia (Moura; Ricci, 2006).

A finalidade desta fase consiste na remoção de debris e tecido necrosado, e em destruir qualquer processo infeccioso, através da fagocitose. Os neutrófilos são as primeiras células inflamatórias a chegar ao local da lesão. Seu aumento é significativo no período de uma a seis horas após a lesão. Estas células liberam bradicinina, prostaglandina e histamina causando vasodilatação e aumento da permeabilidade de pequenos vasos. A infiltração dos neutrófilos até o tecido extravascular termina após cerca de dois dias (Ferrari et al, 2005).

Posteriormente, os monócitos migram do interior dos vasos até o espaço tecidual e rapidamente diferenciam-se em macrófagos. Estes, aproximadamente seis horas após a lesão, já podem ser visualizados, aumentando e sendo constituinte predominante após vinte e quatro horas no foco da lesão (Ferrari et al, 2005), estando presente abaixo da lâmina basal das fibras musculares lesadas (Faganello, 2003).

Os macrófagos fagocitam microorganismos patogênicos, debris teciduais e células em processo de morte (inclusive os neutrófilos), liberam fatores que atraem fibroblastos para a área incrementando a deposição de fibras colágenas, além de contribuir na regulação da atividade mitótica das células satélites (Ferrari et al, 2005).

A fagocitose das fibras lesadas é importante para a regeneração efetiva do músculo, sendo esta inibida pela persistência de tecido necrótico. Além disso, esse processo parece ser um pré-requisito para a ativação e proliferação de células satélites nas vizinhanças da área da lesão (Bassoli, 2003).

11.1.2 Fase Proliferativa

Depois da fase inflamatória, começa a fase proliferativa onde dois processos ocorrem concomitantemente, a regeneração das miofibras destruídas e a formação de um tecido cicatricial. Essas duas fases chegam a ser competitivas e o equilíbrio de ambas é pré-requisito para a ótima recuperação da função contrátil do músculo (Jarvinen et al, 2005). A principal característica dessa fase é a proliferação das

células satélite e dos fibroblastos (Moura; Ricci, 2006).

Os fibroblastos são responsáveis pela deposição da nova matriz e pela redução da ferida, passando a sintetizar ácido hialurônico, fibronectina e colágenos dos tipos I e III (Faganello, 2003).

No músculo lesado, a maior parte das células satélites está localizada na porção necrosada das miofibras rompidas, enquanto que poucas se localizam na região de fibras não lesadas e, ainda, situam-se a certa distância da área de lesão ou necrose (Bassoli, 2003). Após a ruptura do sarcolema e consequente necrose da fibra muscular, as células satélites são ativadas, se proliferam mitoticamente, transformam-se em mioblastos, em seguida, estes se fundem uns aos outros em miotúbulos, alinhando-se pela lâmina basal para formar novas fibras musculares (Ferrari et al, 2005; Pinto; Castilho, 1999).

Imediatamente após a lesão, forma-se uma lacuna entre as fibras musculares rompidas, que são preenchidas com um hematoma. Dentro do primeiro dia, células inflamatórias, incluindo células fagocíticas, invadem a região do hematoma e fagocitam o tecido necrosado. Começa a ser formado então, um tecido de granulação, com derivados do sangue e fibroblastos. Esses fibroblastos iniciam a síntese de proteínas e proteoglicanos para restaurar a integridade do tecido conjuntivo. Esse tecido conjuntivo dará origem ao tecido cicatricial. Essa região de tecido conjuntivo é o ponto mais fraco do músculo esquelético logo após a lesão, contudo, 10 dias após a lesão esse tecido já possui grande estabilidade mecânica, devido a formação constante de colágeno (Jarvinen et al, 2005).

Em casos de trauma grave do músculo, pode ocorrer uma grande proliferação de fibroblastos, resultando na formação de um denso tecido de cicatriz. Nesses casos a cicatriz pode criar uma barreira mecânica que atrasa consideravelmente ou mesmo restringe a regeneração muscular, comprometendo a recuperação funcional do músculo (Jarvinen et al, 2005).

Ainda nesta fase, ocorre a restauração do suprimento vascular da área lesada. É um processo de grande importância na regeneração, pois, assim o fornecimento de oxigênio para a área lesada não fica debilitado, possibilitando que as fibras musculares continuem realizando metabolismo aeróbio (Jarvinen et al, 2005).

11.1.3 Fase de remodelagem

Essa fase é caracterizada pela maturação das miofibras e por uma gradual recuperação das propriedades funcionais do músculo. Possui uma duração mínima de aproximadamente vinte e um dias (Faganello, 2003).

Ocorre a reinervação da área lesada do músculo, o volume de capilares diminui gradativamente, as fibras colágenas tipo I, sintetizadas pelos fibroblastos, se espessam e reorientam-se (Ferrari et al, 2005).

Eventualmente as fibras musculares produzem uma lâmina basal nova na regeneração, principalmente se ela também foi prejudicada pela lesão, pois a lâmina basal orientará o crescimento das fibras musculares (Moura; Ricci, 2006).

11.2 Ativação das células satélites durante a regeneração

Células satélites são ativadas em resposta a diversos estímulos, como lesão, denervação, exercício ou estiramento do músculo. No curso da regeneração, as células satélite primeiro deixam seu estado normal quiescente para começar a se proliferar. Todo o mecanismo molecular que leva a célula satélite a sair do estado quiescente e entrar novamente no ciclo celular não é totalmente conhecido. Contudo, alguns estudos recentes têm mostrado alguns mecanismos envolvidos na ativação das células satélites, como a resposta inflamatória e a liberação de fatores de crescimento. (Seale; Rudnicki, 2000; Charge; Rudnicki, 2004).

A regeneração muscular é parecida com a miogênese durante a fase embrionária, liberando diversos fatores de crescimento muscular (MRF) (Chen; Goldhamer, 2003).

Após a exposição ao estímulo, as células satélites começam a proliferar e passam a ser chamadas de células precursoras miogênicas (mpc) ou mioblastos adultos. A nível molecular, essa fase é caracterizada pela produção de dois MRFs, o Myf5 e o MyoD. Células satélites quiescente não possuem níveis detectáveis de MRFs. O MyoD começa a ser expresso após 12 horas de ativação das células satélite, e logo em seguida passa a expressar também o Myf5 (Charge; Rudnicki, 2004).

Foi proposto por alguns autores que a participação de leucócitos na ativação

das células satélites pode ser determinada com base na observação de que as células satélites quiescentes expressam moléculas de adesão molecular vascular-1 (VCAM1), enquanto que leucócitos infiltrados expressam o co-receptor específico VLA-4 (Seale; Rudnicki, 2000).

Linfócitos polimorfonucleados e macrófagos migram para as regiões do tecido danificado poucas horas após o trauma. Porém, macrófagos são as células imunes dominantes observadas em músculo em regeneração 48 horas após a lesão. O papel dos macrófagos na regeneração muscular é fagocitar as células necróticas, além de secretar um fator de crescimento (que ainda não é bem conhecido) que exerce um efeito específico na atividade mitogênica dos mioblastos (Seale; Rudnicki, 2000). A importância dos macrófagos na regeneração foi demonstrada pela destruição dessas células por irradiação. Dessa forma, as células necróticas persistem e ocorre inibição da regeneração (Bischoff, 1994).

As citocinas IL-6 e LIF estimulam a proliferação de mpcs em cultura. A expressão de LIF aumenta cerca de 3 horas após a lesão, sugerindo que o músculo danificado secreta LIF antes mesmo da infiltração de células imunes. IL-6 é secretado pelos macrófagos após sua infiltração que ocorre de 12 a 24 horas depois da lesão. LIF e IL-6 possivelmente são os fatores de crescimento secretados pelos macrófagos que induzem a proliferação das mpcs (Seale; Rudnicki, 2000).

HGF também estimula a ativação das células satélites através do seu receptor c-Met, que é expresso no estado quiescente dessas células. HGF pode ser produzido também por fibras musculares não danificadas em resposta a estímulos fisiológicos (Seale; Rudnicki, 2000).

Todos esses fatores de crescimento estão implicados na proliferação das mpcs, além do PDGF, FGF e IGF-I. Em seguida a fase de proliferação, mpcs entram na fase de diferenciação na formação dos miócitos, o que exige a proliferação de miogenina e MFR4, antes de fusão com novas ou já existentes fibras musculares. IGF-1 também induz a hipertrofia das fibras musculares, independente do seu papel na proliferação das mpcs (Seale; Rudnicki, 2000).

A figura a seguir sintetiza esses fenômenos envolvidos da ativação das células satélites durante a regeneração.

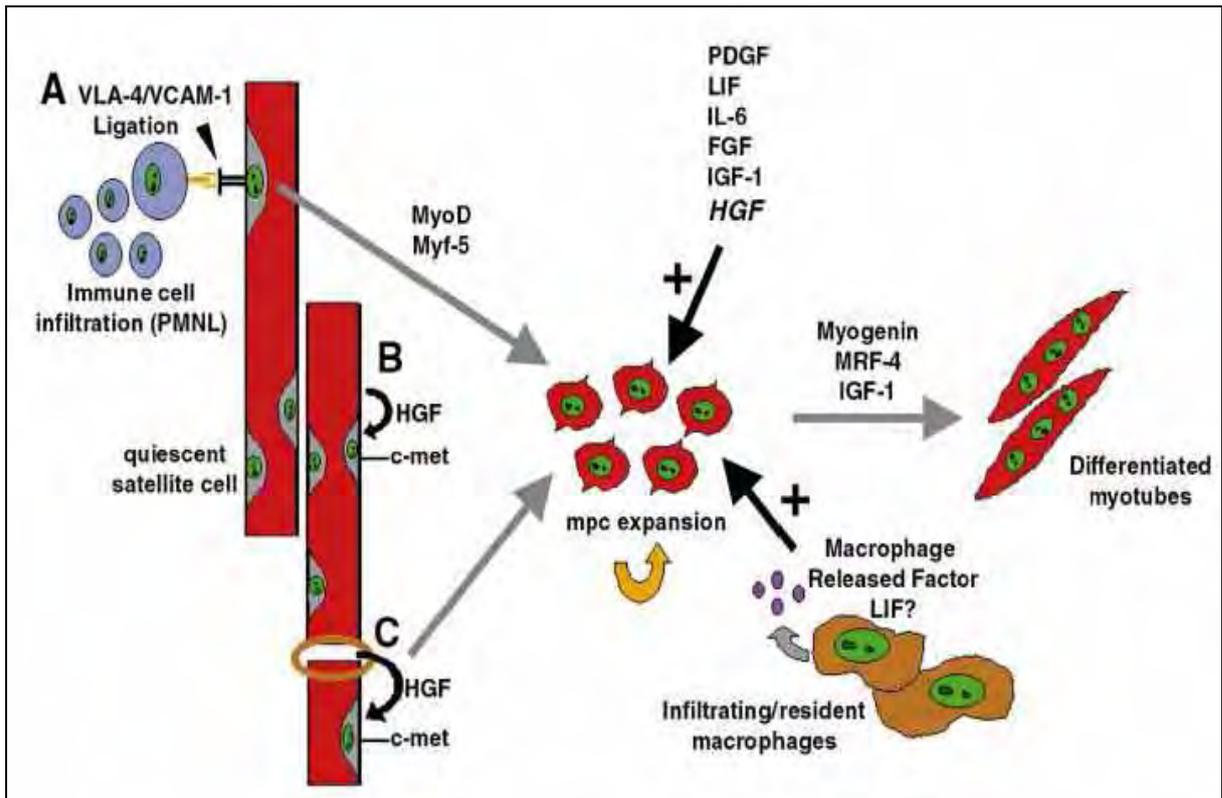


Figura 2 – Ativação das células satélite durante a regeneração
 Fonte: baseado em Seale e Rudinicki, 2000.

11.3 Contribuição de outras células na regeneração

Nos últimos anos, vários trabalhos têm mostrado que outras populações celulares podem participar da regeneração muscular. Os experimentos de Ferrari e colaboradores (1998) mostraram que após um transplante de medula óssea, células derivadas do doador são capazes de participar da regeneração do tecido muscular. Apesar das células derivadas da medula óssea contribuir bem menos que as células satélites, este experimento criou enorme interesse no potencial de diferenciação plástica e na possibilidade de novas estratégias terapêuticas. Essas populações residem no músculo esquelético ou podem ser recrutadas de compartimentos não musculares em resposta à injúria e regeneração.

As células periféricas (side population) constituem uma população de células progenitoras residentes nos tecidos adultos (medula óssea; músculo esquelético). Estas células aumentam em número após a injúria e participam na regeneração. Outros estudos são necessários para determinar se as células periféricas são

precursoras das células satélites, se são uma subpopulação delas, ou ainda, se são uma população de células tronco independente que também reside no tecido muscular esquelético (Foschini; Ramalho; Bicas, 2004).

Mais estudos precisam ser feitos para compreender a contribuição dessas outras populações de células na regeneração muscular. Porém, a maior contribuição continua sendo das células satélite.

12. Resposta das células satélite a estímulos fisiológicos

12.1 Hipertrofia

Exercícios de resistência ou com carga, promovem uma resposta hipertrófica, tanto em humanos, como em modelos animais. A hipertrofia muscular ocorre através de um processo de ativação, proliferação e migração das células satélites para contribuir com o crescimento do músculo (Machado, 2008).

Esses exercícios causam pequenos traumas no músculo, ocasionando a infiltração de macrófagos, e a liberação de fatores de crescimento que regularão a população de células satélites durante a regeneração. Em resposta aos sinais de hipertrofia, são liberados o IGF-1, LIF e TGF- β que irão promover a proliferação e fusão das células satélite (Hawke; Garry, 2001).

12.2 Atrofia

A atrofia do músculo esquelético resulta na perda de mionúcleos, e pode ser induzida por inúmeros fatores, como desnervação, desuso e desnutrição. A resposta das células satélites vai depender do tipo de atrofia (Hawke; Garry, 2001).

Experimentos com a suspensão ou a imobilização de certos músculos em modelos animais, mostram que na grande maioria dos casos ocorre uma diminuição no número de células satélite e ainda a perda da capacidade de regeneração do músculo. O mesmo acontece quando ocorre a desnervação do músculo. A diferença é que esse fenômeno é um estado patológico e não um estímulo fisiológico (Hawke; Garry, 2001).

12.3 Envelhecimento e doenças musculares

Com o envelhecimento, ocorre uma diminuição na capacidade de regeneração do músculo esquelético. Um decréscimo do número de células satélites e/ou da capacidade proliferativa são possíveis causas para esse fenômeno. Em humanos, a diminuição do número de células satélites acontece logo depois do período de crescimento, mas quando os indivíduos envelhecem as células satélites formam miofibras muito frágeis (Hawke; Garry, 2001).

Algumas doenças também reduzem a capacidade regenerativa do músculo esquelético, sendo a mais importante e a mais estudada a Distrofia Muscular de Duchene (DMD). Esta miopatia é ligada ao cromossomo X, provocada pela ausência de distrofina, a qual altera a integridade estrutural do sarcolema, induzindo a necrose e posterior regeneração da fibra muscular. É certo que a ausência de distrofina seja a responsável direta pela necrose das fibras musculares, entretanto, é possível que a perda da capacidade regenerativa esteja relacionada às células satélites. De acordo com trabalhos recentes, verificou-se que a redução da capacidade regenerativa das fibras está diretamente ligada à exaustão da capacidade miogênica das células satélites (Luz; Neto; Marques, 2003).

13. Considerações finais

O intuito do presente trabalho foi sistematizar os conhecimentos de diversas áreas sobre as células satélites e seu papel na regeneração muscular.

Diante do material consultado, pode-se concluir que o papel das células satélites na regeneração muscular é de fundamental importância. Porém, muitos mecanismos precisam ser totalmente elucidados, e esta área tem se revelado muito promissora para futuras pesquisas.

14. Referências bibliográficas

BERNINI, A. M.; MELLO, E. V. S. L. A regeneração muscular e o papel das células satélites. **Arquivo de Ciências e Saúde Unipar**, Paranaíba, v. 4, n. 3, p. 259-262, set-dez. 2000. Disponível em: <<http://revistas.unipar.br/saude/article/view/1038/902>>. Acesso em: 14 de Set. 2009.

BASSOLI, D. A. A importância das células satélites na regeneração de músculo esquelético. **Revista do Centro Universitário Claretiano**, Batatais, v. 1, n. 3, p. 166-174, jan-dez. 2003. Disponível em: <http://biblioteca.ricesu.com.br/ler.php?art_cod=989>. Acesso em: 12 de Out. 2009.

BISCHOFF, R. The satellite cell and muscle regeneration. In: ENGEL, A. G. **Miology: basic and clinical**. 2. ed. New York: McGraw-Hill. 1994. 1 v, p. 97-118.

CHAKRAVARTHY, M. V.; DAVIS, B. S.; BOOTH, F. W. IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 89, n. 4, p. 1365-1379, Out. 2000.

CHARGÉ, S. B. P.; RUDNICKI, M. A. Cellular and molecular regulation. **Physiological Reviews**, Baltimore, v. 84, p. 209-238, Jan. 2004.

CHEN, J. C. J.; GOLDHAMER, D. J. Skeletal muscle stem cells. **Reproductive Biology and Endocrinology**, Storrs, v. 1, p. 101-108, Nov. 2003.

COLLINS, C. A.; OLSEN, I.; ZAMMIT, P. S.; HESLOP, L.; PETRIE, A.; PARTRIDGE, T. A.; MORGAN, J. E. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. **Cell**, Cambridge, v. 122, p. 289-301, Jul. 2005.

CORNELISON, D. D. W.; WOLD, B. J. Single-cell analysis of regulatory gene expression in quiescent and activated mouse skeletal muscle satellite cells. **Developmental Biology**, San Diego, v. 191, p. 270-283, 1997.

De ANGELIS, L.; BERGHELLA, L.; COLETTA, M.; LATTANZI, L.; ZANCHI, M.; De ANGELIS, M. G. C.; PONZETTO, C.; COSSU, G. Skeletal myogenic progenitors originating from embryonic dorsal aorta coexpress endothelial and myogenic markers and contribute to postnatal muscle growth and regeneration. **The Journal of Cell Biology**, Stuttgart, v. 147, n. 4, p. 869-877, Nov. 1999.

FAGANELLO, F. R. **Ação do ultra-som terapêutico no processo de regeneração do músculo esquelético**. 2003. 99 f. Dissertação (Mestrado em Biodinâmica da Motricidade Humana) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2003.

FERRARI, G.; CUSELLE-De ANGELIS, G.; COLETTA, M.; PAOLUCCI, E.; STORNAIUOLO, A.; COSSU, G.; MAVILIO, F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. **Science**, v. 279, p. 1528-1530. 1998.

FERRARI, R. J.; PICCHI, L. D.; BOTELHO, A. P.; MINAMOTO, V. Processo de regeneração na lesão muscular: uma revisão. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v. 18, n. 2, p. 63-71, abr-jun. 2005. Disponível em: <www2.pucpr.br/reol/index.php/RFM?dd1=545&dd99=pdf>. Acesso em: 12 de Out. 2009.

FOSCHINI, R. M. S. A.; RAMALHO, F. S.; BICAS, H. E. A. Células satélites musculares. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, Ribeirão Preto, v. 67, n. 4, p. 681-687, ago. 2004. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/abo/v67n4/21421.pdf>. Acesso em: 14 de Set. 2009.

HAWKE, T. J.; GARRY, D. J. Myogenic satellite cells physiology. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 91, p. 534-551, 2001.

JACKSON, K. A.; MI, T.; GOODELL, M. A. Hematopoietic potencial of stem cells isolated from murine skeletal muscle. **Proceedings of National Academy of Science**, Stanford, v. 96, n. 25, p. 14482-14486, Dez. 1999.

JARVINEN, T. A. H.; JARVINEN, T. L. N.; KAARIAINEN, M.; KALIMO, H.; JARVINEN, M. Muscle Injuries: biology and treatment. **American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 33, n. 5, p. 745-764, 2005.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 153-181.

KALIMO, H.; RANTANEN, J.; JARVINEN, M. Muscle injuries in sports. **Clinical Orthopaedics**, Philadelphia, v. 2, p.1-24, 1997.

MACHADO, M. Atualidades em fisiologia do músculo esquelético: célula satélite e hipertrofia. **Perspectivas online**, Itaperuna, v. 5, n. 1, p. 116-120, 2008. Disponível em: <[http://www.perspectivasonline.com.br/revista/2008vol2n5/volume%20\(5\)%20artigo11.pdf](http://www.perspectivasonline.com.br/revista/2008vol2n5/volume%20(5)%20artigo11.pdf)>. Acesso em: 14 de Set. 2009.

MACHADO, M. O papel dos micro-traumas e das células satélites na plasticidade muscular. **Arquivos em movimento**, Itaperuna, v. 3, n. 1, p. 103-117, jan-jun, 2007. Disponível em: <www.boletimef.org/.../BoletimEF.org_Opapel-dos-micro-traumas-e-celulas-satelites-na-plasticidade-muscular.pdf>. Acesso em: 14 de Out. 2008.

MAURO, A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. **Journal of Biophysical, Biochemical and Cytology**, New York, v. 9, p. 493-495, 1961.

MESQUITA, I. C. **Lesão muscular induzida por bupivacaína em linhagens de camundongos predispostos a perfil distinto de citocinas**. 2007. 102 f. Dissertação (Mestrado em Neuroimunologia) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2007. Disponível em: <<http://www.qprocura.com.br/dp/66996/LesaomuscularinduzidaporBupivacaina-em-linhagens-de-Camundongos-predispostas-aperfildistintodeCitocinas.html>>. Acesso em: 14 de out. 2008.

MOURA, N. L.; RICCI, M. C. Estudo teórico do processo de regeneração do tecido muscular esquelético lesionado. In: ENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 10.; ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO, 6.; 2006, São José dos Campos. **Anais...**, São José dos Campos: Universidade do Vale de Paraíba, 2006. Disponível em: <http://www.ufpel.edu.br/fvet/oncovet/PBaulas20081/PB05_repara_musc.pdf>. Acesso em: 14 de Set. 2009.

PENG, H.; HUARD, J. Muscle-derived stem cells for musculoskeletal tissue regeneration and repair. **Transplant Immunology**, Pittsburgh, v. 12, p. 311-319, 2004.

PINTO, S. S.; CASTILLO, A. A. Lesão muscular: fisiopatologia e tratamento. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v. 12, n. 2, p. 23-36, mar. 1999. Disponível em: <<http://www2.pucpr.br/reol/index.php/RFM>>. Acesso em: 12 de Out. 2009.

RUDNICKI, M. A.; SCHNEGELSBERG, P. N.; STEAD, R. H.; BRAUN, T.; ARNOLD, H. H.; JAENISCH, R. MyoD or Myf5 is required for the formation of skeletal muscle. **Cell**, Cambridge, v. 75, n. 7, p. 1351-1359, Dez. 1993.

SABOURIN, L. A.; RUDNICKI, M. A. The molecular regulation of myogenesis. **Clinical Genetics**, Copenhagen, v. 57, n. 1, p. 16-25, Jan. 2000.

SEALE, P.; RUDNICKI, M. A. A new look at the origin, function, and "stem-cell" status of muscle satellite cells. **Developmental Biology**, San Diego, v. 218, n. 2, p. 115-124, Feb. 2000.

SHEEHAN, S. M.; ALLEN, R. E. Skeletal muscle satellite cell proliferation in response to members of the fibroblast growth factor family and hepatocyte growth factor. **Journal of Cellular Physiology**, Philadelphia, v. 181, n. 3, p. 499-506, Oct. 1999.

SHI, X.; GARRY, D. J. Muscle stem cells in development, regeneration, and disease. **Genes & Development**, Cold Spring Harbor, v. 20, p. 1692-1708, 2006.

TIDBALL, J. G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 288, p. R345-R353, Feb. 2005.

YABLONKA-REUVENI, Z.; RIVERA, A. J. Temporal expression of regulatory and structural muscle proteins during myogenesis of satellite cells on isolated adult rat fibers. **Developmental Biology**, San Diego, v. 164, n. 2, p. 588-603, Aug. 1994.

ZAMMIT, P. S.; PARTRIDGE, T. A.; YABLONKA-REUVENI, Z. The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, Baltimore, v. 54, n. 11, p. 1177-1191, Apr. 2006.