

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 23/08/2025.



**Identificação de Moléculas de Comunicação e Interação Celular no
Músculo Esquelético em Resposta ao Exercício, Condições Catabólicas
e Envelhecimento Utilizando Dados Transcriptômicos**

Jakeline Santos Oliveira

Botucatu – São Paulo

2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

**Identificação de Moléculas de Sinalização Celular em Resposta ao
Exercício, Condições Catabólicas e Envelhecimento do Músculo
Esquelético Utilizando Dados Transcriptômicos**

Discente: Me. Jakeline Santos Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Robson Francisco Carvalho

Co-Orientador: Prof. Dr. Geysson Javier Garcia Fernandez

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,
Universidade Estadual Paulista, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Doutor
pelo Programa de Pós- Graduação em
Ciências Biológicas (Genética).

Botucatu – São Paulo

2023

O48i

Oliveira, Jakeline Santos

Identificação de Moléculas de Sinalização Celular em Resposta ao Exercício, Condições Catabólicas e Envelhecimento do Músculo Esquelético Utilizando Dados Transcriptômicos / Jakeline Santos Oliveira.

-- Botucatu, 2023

194p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Prof. Dr. Robson Francisco Carvalho

Coorientador: Prof. Dr. Geysson Javier Garcia Fernandez

1. Genética Humana e Bioinformática. 2. Músculo esquelético. 3. Transcriptoma. 4. Exercício Físico. 5. Doenças Crônicas e Envelhecimento. I. Título

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Identificação de Moléculas de Comunicação e Interação Celular no Músculo Esquelético em Resposta ao Treinamento Físico, em Condições Catabólicas e no Envelhecimento, Utilizando Dados Transcriptômicos

AUTORA: JAKELINE SANTOS OLIVEIRA

ORIENTADOR: ROBSON FRANCISCO CARVALHO

COORIENTADOR: GEYSSON JAVIER FERNANDEZ GARCIA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Ciências Biológicas (Genética), pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. ROBSON FRANCISCO CARVALHO (Participação Presencial)
Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP

Prof. Dr. TIAGO FERNANDES (Participação Virtual)
Depto. de Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano / Escola de Educação Física e Esporte - Universidade de São Paulo - USP - São Paulo

Profa. Dra. CAMILA RENATA CORREA CAMACHO (Participação Presencial)
Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) / Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Profa. Dra. FRANCIS LOPES PACAGNELLI (Participação Virtual)
Pesquisa e Extensão- Curso de Fisioterapia / Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE

Profa. Dra. PAULA SCHMIDT AZEVEDO GAIOLLA (Participação Presencial)
Departamento de Clínica Médica / Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Botucatu, 28 de agosto de 2023



Documento assinado digitalmente

FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO

Data: 08/09/2023 14:03:44 -0300

Verifique em <https://validar.br.gov.br>

FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO
Técnico Administrativo Substituto da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP

Instituto de Biociências - Câmpus de Botucatu -
Rua Doutor Antonio Celso Wagner Zanin, s/nº, 13618-900
<http://www.ibb.unesp.br/pos-graduacao/ciencias-biologicas/genetica/CNPJ-480219180002259>

Dedicatória

À Deus, *in memoriam* de Edvaldo Rodrigues de Oliveira e Maria Pires de Oliveira,
dedico.

Agradecimentos

A minha filha amada, *Maria Liz Oliveira Lima*.

Ao amor da minha vida e amigo, *Rômulo Pedro Macêdo Lima*.

Aos meus queridos pais *Gildásio Pires de Oliveira* e *Eliane Santos Oliveira*.

As minhas queridas irmãs *Elaine Santos Oliveira*, *Tamiris Santos Oliveira*. A minha amada sobrinha *Maria Fernanda Oliveira Souza*. Ao meu querido cunhado *Lucas da Silva Oliveira*.

Aos meus preciosos avós *José Francisco Sobrinho filho* e *Regina Alves dos Santos*.

Aos meus filhos pets *Kiara* e *Nino*.

Aos meus queridos familiares, familiares do meu companheiro e aos meus amigos.

A todos os professores que contribuíram e iluminaram a minha caminhada, especialmente a minha primeira professora *Lucimaria*.

Aos meus amigos de laboratório, *Sarah Santilory Cury*, *Amanda Schnepfer*, *Victória Schmidt*, *Ana Luiza Bonaldo*, *Caio Mussatto*, *Fernando Leite*, *Iago Silveira*, *Isabeli Francischini*, *Mateus Diniz* e *Pedro Augusto Nunes*.

Aos parceiros de Laboratório de Biologia do Músculo Estriado (LBME) *Bruna Zanella*, *Jéssica Silvino*, *Érika Perez* e professora *Maeli Dal Pai*.

Aos colaboradores desse trabalho.

Aos membros da banca de avaliação da qualificação e tese do doutorado: *Dr. Phablo Sávio Abreu Teixeira*, *Prof. Dr. Danillo Pinhal*, *Prof. Dr. Ivan Vechetti*, *Profa. Dra. Camila Renata Correa Camacho*, *Profa. Dra. Francis Lopes Pacagnelli*, *Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla*, *Prof. Dr. Tiago Fernandes*, *Prof. Dr. Rafael Henrique Nóbrega*, *Dra. Paula Paccielli Freire Barguil* e *Profa. Dra. Maeli Dal Pai*.

Aos funcionários, docentes e alunos do Departamento de Biologia Estrutural e Funcional do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) – UNESP.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética) do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) – UNESP.

Aos funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) – UNESP.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro concedido para a realização desse trabalho.

Ao meu querido co-orientador, *Prof. Dr. Geysson Javier Fernandez*, por todo auxílio, dedicação e conselhos para a realização desse trabalho.

Ao meu querido orientador e amigo, *Prof. Dr. Robson Francisco Carvalho*, por toda dedicação, conselhos, orientações e suporte para a realização desse trabalho. Agradeço imensamente por se preocupar em desenvolver bem mais que um profissional. Agradeço o exemplo de profissional e ser humano que você nos inspira a ser.

Epígrafe

*“A coisa mais indispensável para alguém é reconhecer o uso que deve
fazer do seu próprio conhecimento.”*

Platão

Resumo (Comunicação Científica)

Entender o músculo esquelético no contexto de exercício físico, doenças crônicas e envelhecimento é essencial porque esse tecido vai além da movimentação corporal — ele tem um papel central na saúde geral e na regulação do organismo. A comunicação entre o músculo e outros órgãos, mediada por moléculas específicas, é fundamental para processos vitais, como a vascularização, controle inflamatório e manutenção da massa muscular. No contexto do exercício físico, o músculo é ativado de forma a melhorar essas interações, fortalecendo não apenas os músculos, mas também o sistema cardiovascular e outros órgãos. Isso resulta em benefícios como maior força, resistência e melhor qualidade de vida. Nas doenças crônicas, como diabetes e câncer, o músculo sofre mudanças que afetam essa comunicação, levando a perda de massa muscular e, conseqüentemente, à piora da saúde geral. Na caquexia, por exemplo, há uma ativação inflamatória intensa, que acelera a degradação muscular, complicando ainda mais o quadro clínico. No envelhecimento, o músculo passa por um processo natural de perda de massa e força (sarcopenia), que impacta diretamente a mobilidade e aumenta o risco de quedas e lesões. A falta de estímulo por meio do exercício físico pode acelerar esse processo, levando a complicações que afetam a independência e a qualidade de vida. Compreender o funcionamento do músculo nesses três contextos oferece insights sobre como prevenir ou minimizar as conseqüências de doenças crônicas e do envelhecimento, e como o exercício pode ser uma ferramenta poderosa na preservação da saúde muscular e na prevenção de complicações.

Resumo

O músculo esquelético é responsivo a diversos estímulos e desempenha um papel crucial em diversos aspectos da saúde humana. O exercício físico exerce no músculo respostas adaptativas benéficas, como manutenção e aumento da massa muscular, aumento da capacidade e liberação de mioquinas. Condições catabólicas como caquexia tumoral, diabetes, desuso, envelhecimento e sarcopenia afetam negativamente o músculo esquelético, reduzindo a síntese proteica, aumento da degradação proteica, comprometimento do funcionamento das células musculares e redução da capacidade de regeneração. O objetivo deste trabalho foi investigar o papel do secretoma e do interactoma muscular no exercício físico e em condições catabólicas. O sequenciamento de RNA de conjuntos de dados de músculo esquelético em humanos foi usado para identificar e prever genes diferencialmente expressos (DEGS) presentes no secretoma humano. Nós caracterizamos a comunicação celular em conjuntos de dados de músculo esquelético de humanos e camundongos, por predição das interações entre ligantes e receptores. Utilizamos conjunto de dados de sequenciamento de células únicas (scRNA-Seq) de músculo esquelético para identificarmos os tipos celulares das respectivas interações (LxR). Os resultados demonstram diferenças no secretoma do exercício físico, envelhecimento e sarcopenia. A comunicação celular do músculo aponta para interações entre componentes MEC, componentes do endotélio e do sistema imunológico. O exercício aumenta a expressão de moléculas que estão envolvidas no crescimento e na reparação muscular, enquanto o envelhecimento diminui a expressão dessas moléculas. Em condições que geram a atrofia muscular a comunicação celular aponta para o papel de componentes do sistema imunológico na regeneração muscular. Esse estudo fornece novos *insights* sobre novas terapias que direcionem o secretoma e o interactoma muscular para prevenir e tratar a atrofia muscular.

Abstract

Skeletal muscle is responsive to various stimuli and plays a crucial role in various aspects of human health. Physical exercise elicits beneficial adaptive responses in the muscle, such as maintenance and increase of muscle mass, enhanced capacity, and release of myokines. Catabolic conditions like tumor cachexia, diabetes, disuse, aging, and sarcopenia negatively affect skeletal muscle, reducing protein synthesis, increasing protein degradation, impairing muscle cell function, and diminishing regenerative capacity. The aim of this study was to investigate the role of muscle secretome and interactome in physical exercise and catabolic conditions. Bulk RNA-Seq of human skeletal muscle datasets was utilized to identify and predict differentially expressed genes (DEGs) present in the human secretome. We characterized cell communication in human and mouse skeletal muscle datasets by predicting interactions between ligands and receptors. We used single-cell sequencing datasets (scRNA-Seq) of skeletal muscle to identify cell types involved in respective ligand-receptor interactions (LxR). The results demonstrate differences in the secretome of physical exercise, aging, and sarcopenia. Muscle cell communication highlights interactions between extracellular matrix components, endothelial components, and the immune system. Exercise enhances the expression of molecules involved in muscle growth and repair, while aging reduces the expression of these molecules. Under conditions leading to muscle atrophy, cell communication points to the role of immune system components in muscle regeneration. This study provides new insights into potential therapies targeting the muscle secretome and interactome to prevent and treat muscle atrophy.

Sumário

Resumo (Comunicação Científica).....	8
Resumo	9
Abstract	10
Introdução	13
Tecido Muscular Esquelético: Estrutura, Função e Respostas Adaptativas.....	13
Papel do Microambiente Muscular na Regeneração e Homeostase Muscular	15
Funções dos Componentes da Matriz Extracelular na Estrutura e Função Muscular.....	17
Componentes do Sistema Imunológico na Regeneração e Homeostase Muscular.....	18
Interação entre Células Endoteliais e Células Satélites na Regeneração Muscular	19
Principais Mecanismos Moleculares de Atrofia Muscular.....	20
Sarcopenia: Impacto do Envelhecimento na Massa e Função Muscular.....	23
Exercício Físico na Saúde Humana: Benefícios, Adaptações Musculares e suas Vias de Sinalização	25
Músculo Esquelético como Órgão Secretor e suas Implicações Metabólicas	29
O Secretoma Humano e a Comunicação Celular: <i>Insights</i> para a Biologia do Músculo.....	30
Objetivo Geral.....	35
Objetivos específicos.....	35
Capítulo 1: Extracellular matrix components are fundamental in cell-cell communication during muscle regeneration in response to physical exercise in young individuals.	36
Capítulo 2: Interactome-transcriptomics-based analysis in multiple models of muscle atrophy	77
Capítulo 3: Transcriptomic profiling of the secretome and interactome of skeletal muscles during aging and sarcopenia	118
Considerações finais.....	171
Conclusões	173
Referências Bibliográficas	175
Materiais suplementares	194

Introdução

Tecido Muscular Esquelético: Estrutura, Função e Respostas Adaptativas

O tecido muscular estriado esquelético é responsável pela locomoção, respiração, termogênese, postura e equilíbrio corpóreo. Ele representa cerca de 40-50% da massa total de um indivíduo com peso corpóreo saudável¹ e cerca de 50-75% das reservas totais corporais de proteínas, lipídeos e carboidratos^{2,3}. Deste modo, em condições extremas, como a fome ou jejum, o tecido muscular é capaz de sintetizar glicose, uma adaptação crucial para manter a homeostase energética e nutricional⁴. Do ponto de vista mecânico, a função primordial do músculo esquelético é transformar a energia química em energia mecânica, resultando na geração de força e impulso, que desempenham um papel central na biomecânica do organismo⁵.

O músculo esquelético é um tecido altamente organizado e composto por vasos sanguíneos, nervos, tecido conjuntivo e fibras musculares esqueléticas, conferindo-lhe uma arquitetura complexa e altamente funcional⁶. As fibras musculares, unidades fundamentais dessa estrutura, se destacam como células alongadas e cilíndricas de natureza heterogênea, especializadas na contração muscular⁷. As fibras musculares apresentam no seu citoplasma as miofibrilas - estruturas longas e finas compreendidas por miofilamentos de actina e miosina⁸. Os miofilamentos de actina e miosina são dispostos em uma estrutura regular que permite que a contração das fibras musculares^{7,9}. A miosina é uma proteína composta por duas proteínas pesadas (MHC, do inglês *Myosin Heavy Chains*) e duas cadeias leves (MLC, do inglês *Myosin Light Chains*), a qual determinam a natureza da mecânica ação executada¹⁰. A unidade funcional do músculo esquelético é caracterizada como a unidade motora. Cada unidade motora tem a capacidade de inervar um número variável de fibras musculares, sendo essa distribuição determinada de acordo com a sua dimensão¹¹. As fibras musculares de contração lenta

são inervadas por unidades motoras pequenas, enquanto as fibras musculares de contração rápida são inervadas por unidades motoras maiores¹⁰.

As fibras musculares apresentam amplo espectro da heterogeneidade devido ao tipo de contração (rápida vs. lenta) e metabolismo energético (aeróbico vs. anaeróbico)¹². São definidos três tipos principais de fibras musculares: (1) As fibras oxidativas são caracterizadas pela contração lenta, demonstram resistência à fadiga, apresentam baixa capacidade de geração mecânica e sustentam um metabolismo aeróbico altamente ativo⁷; (2) As fibras glicolíticas rápidas, em contraste, são facilmente fatigáveis, com alta taxa de produção mecânica e um metabolismo glicolítico predominante; (3) As fibras oxidativas intermediárias rápidas são caracterizadas por combinar a alta potência mecânica e notável resistência à fadiga⁷. Cada um desses três tipos de fibras musculares apresenta padrões específicos de ativação das unidades motoras, viabilizando, assim, a sua identificação¹³. Além disso, a proporção da composição de fibras lentas e/ou rápidas é variável quanto ao subtipo de músculo esquelético¹².

Os músculos esqueléticos vastos lateral, tibial, gastrocnêmio e sóleo são comumente utilizados em pesquisas em camundongos e seres humanos, para avaliar a composição e função dos tipos de fibra muscular em diferentes contextos fisiológicos^{14–16}. O vasto lateral cujo nome em latim "*Vastus lateralis*" significa “grande lateral”, é um dos músculos que compõem o quadríceps femoral, um grupo muscular localizado na região anterior da coxa. O vasto lateral é composto por fibras musculares do tipo de contração rápida e lenta¹⁷. O gastrocnêmio, denominado em latim "*Gastrocnemius*", que se traduz como “músculo da barriga da perna”, ocupa a região posterior da perna e é composto predominantemente fibras musculares rápidas¹⁸. Todos os músculos esqueléticos apresentam capacidade adaptativa, o que significa que são capazes de modificar suas estruturas em respostas a estímulos e condições externas¹⁰.

A plasticidade muscular está associada às alterações prolongadas e funcionais na estrutura das fibras musculares¹⁷. Além disso, inclui modificações nas proporções da população de fibras musculares em um músculo ou grupo muscular específico⁷. Nesse contexto, as respostas adaptativas das fibras musculares são reguladas por vias de sinalização subcelulares, as quais são influenciadas por estímulos mecânicos e bioquímicos¹⁹. Diante disso, estímulos e condições como exercício físico, desuso, diabetes, caquexia associada ao câncer, envelhecimento e sarcopenia, exercem no músculo esquelético respostas adaptativas na estrutura quanto nas propriedades funcionais das fibras musculares^{3,20-22}. Essas mudanças ocorrem com a participação de várias células que compõem o microambiente muscular.

Papel do Microambiente Muscular na Regeneração e Homeostase Muscular

O microambiente que envolve as fibras musculares é uma mistura complexa de moléculas, fibroblastos, células imunológicas, vasos sanguíneos e nervos, que sustentam a função e homeostase muscular²³. Esse microambiente muscular desempenha importantes papéis na fisiologia muscular, uma vez que é capaz de modular respostas moleculares adaptativas a estímulos específicos⁶. No músculo esquelético homeostático, as células-tronco musculares, denominadas de células satélites, estão quiescentes e em íntima associação com as fibras musculares, residindo entre o sarcolema das fibras musculares e a lâmina basal que circunda essas fibras²⁴.

Em resposta ao estresse ou lesão, as células satélites são capazes de proliferar, fundir e formar novas miofibras para reparar o tecido danificado⁶. As células satélites em seu estado quiescente são caracterizadas pela expressão dos fatores de transcrição *PAX7* (*Paired Box 7*) e *FOXO* (*forkhead box*)²⁵. Quando ativadas, durante o processo de regeneração muscular, as células satélites expressam fatores de transcrição denominados fatores reguladores miogênicos (MRFs) que incluem *MYOD1* (*Myogenic Differentiation*

1), *MYF5* (*Myogenic Factor 5*), *MRF6* (*Myogenic Factor 6*) e miogenina (*MYOG*)^{26,27}. O microambiente lesionado libera sinais para ativar células satélites para permitir a tradução de *MYF5* e *MYOD1*, e bloqueando o fator de transcrição *FOXO*²⁸. Em seguida, as células satélites ativadas (*PAX7*, +*MYF5*+, *MYOD*+) se expandem por divisão simétrica²⁸. A fase de diferenciação terminal dos mioblastos, caracterizada pela regulação positiva de *MYOG* e *MYF6* e perda da expressão de *PAX7* e *MYF5*, gera miócitos e, finalmente, fibras musculares, através da fusão para gerar mionúcleos suficientes para apoiar a síntese de proteínas, ou fusão de mioblastos para a formação de miotubos que evoluem para fibras musculares maduras^{27,29,30}.

O nicho em que as células satélites estão inseridas permitem que seja mantido seu estado quiescente, fornece a capacidade de proliferar, migrar, autorrenovar, progredir através da linhagem miogênica e se diferenciar para reparar o tecido danificado⁶. No processo de regeneração muscular é exigido a ação coordenada de células inflamatórias, fibroblastos, células mesenquimais e células satélites, para garantir a restauração completa da vasculatura, nervos e fibras musculares²⁹. As células satélites são o foco da maioria dos estudos em regeneração muscular, devido ao papel crucial nesse processo²³. No entanto, pesquisas atuais vêm mostrando o papel dos demais componentes presentes no microambiente muscular e o respectivo potencial de ativar as células satélites, bem como o auxílio orquestrado durante a regeneração e reparo do músculo lesionado⁶.

Atualmente, impulsionado pelo avanço de técnicas como o sequenciamento de RNA de células únicas (do inglês *Single-cell RNA sequencing* (scRNA-Seq)), a caracterização e função de células bem como potenciais identificação de moléculas sinalizadoras no microambiente muscular vem sendo detalhado durante processos como regeneração muscular em resposta ao exercício físico, doenças crônicas e envelhecimento^{31,32}.

Funções dos Componentes da Matriz Extracelular na Estrutura e Função Muscular

A matriz extracelular (MEC) consiste em uma malha de componentes colagenosos, bem como uma mistura de outras macromoléculas, como várias glicoproteínas e proteoglicanos³³. As fibras musculares estão envolvidas pela ECM no nicho muscular. Nos últimos anos, estudos têm evidenciado o papel da ECM no desenvolvimento³⁴, crescimento³⁵, reparo muscular³⁶, e na propagação de força muscular³⁷.

A MEC no músculo esquelético é uma malha complexa de colágenos, glicoproteínas, proteoglicanos e elastina³⁸. Os colágenos formam uma rede de tecido conjuntivo intramuscular. No músculo esquelético, o tecido conjuntivo intramuscular é organizado em três camadas: o endomísio, camada mais interna que envolve as fibras musculares; o perimísio a camada que circunda determinado agrupamento de fibras musculares e o epimísio, camada que envolve todo o tecido muscular³³. O endomísio que está estritamente associado às fibras musculares é composto principalmente por colágeno do tipo I, III e integrinas³³.

Recentemente, o papel de componentes da MEC, como moléculas de colágenos e integrinas, têm recebido considerável atenção nos processos de regeneração muscular^{39–41}. Especificamente, componentes da MEC, como colágeno do tipo V, apresentam respostas adaptativas na ativação das células satélites⁴². Enquanto colágenos do tipo I e III estão implicados na redução da força muscular no envelhecimento e no desuso⁴³. De fato, estudos têm evidenciado a importância dos componentes de MEC para o músculo esquelético, no entanto a maioria dos estudos são revisões sistemática ou meta-análises, que possuem como objetivo principal fornecer uma visão ampla sobre os aspectos dos componentes de ECM na remodelagem muscular, e poucos abordam as interações moleculares e comunicação celular^{6,33,39,42}.

Componentes do Sistema Imunológico na Regeneração e Homeostase Muscular

O microambiente muscular é um ambiente dinâmico e componentes do sistema imunológico desempenham papel fundamental na manutenção da integridade e resposta imunológica do tecido muscular⁴⁴. Os macrófagos, neutrófilos e linfócitos T e B desempenham importante papel na homeostase e regeneração muscular⁴⁵. Os macrófagos são células fagocitárias que desempenham ampla resposta a processos biológicos como na eliminação de patógenos, liberação de citocinas, reparo de lesões e regeneração tecidual²⁸. Podem ser classificados em macrófagos M1 (ativados classicamente) e macrófagos M2 (ativados alternativamente)⁴⁶. Os macrófagos M1, caracterizados como pró-inflamatórios, são ativados por diferentes moléculas, sendo a citocina interferon gama (IFN- γ) e o lipopolissacarídeo (LPS) da parede bacteriana as principais moléculas envolvidas nessa ativação²⁸. A ativação dos macrófagos M2, caracterizados como anti-inflamatórios, pró-regenerativos ou pró-fibróticos, é regulada por várias citocinas e fatores de crescimento, incluindo interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13), que são citocinas anti-inflamatórias²⁸.

Durante a regeneração do músculo esquelético, os macrófagos, montam uma resposta inflamatória enquanto exercem funções tróficas nas células-tronco musculares e mesenquimais⁴⁷. Os macrófagos pró-inflamatórios passam a ser anti-inflamatórios, desencadeando a resolução da inflamação no músculo esquelético⁴⁷. Na fase de restauração, os macrófagos amenizam a inflamação, e ao mesmo tempo promove diferenciação das células-tronco, a angiogênese e a remodelação da matriz⁴⁷.

Assim, como os macrófagos, os neutrófilos também são relevantes no microambiente muscular⁴⁸. Os neutrófilos são células envolvidas nos mecanismos de defesa do organismo contra infecção bacteriana. Os neutrófilos apresentam papel significativo na regulação dos processos iniciais da inflamação muscular, especialmente

através da liberação de mediadores pro-inflamatórios e da interação com outras células imunes presentes no tecido muscular⁴⁸.

Durante a regeneração muscular, os neutrófilos são as primeiras células inflamatórias que infiltram o músculo lesionado⁴⁹. Os neutrófilos fagocitam detritos musculares e liberam espécies reativas de oxigênio (ROS), proteases e citocinas pro-inflamatórias^{50,51}. A ausência de neutrófilos durante a lesão aguda do músculo esquelético prejudica a fagocitose do tecido necrótico e retarda a sua regeneração⁵².

Conjunto de dados de scRNA-Seq do músculo esquelético de camundongo por integração, tem apontado o papel central de células imunes, como macrófagos e neutrófilos, bem como outros tipos celulares durante a regeneração muscular⁵³. Devido ao papel crucial e complexo das células do sistema imune inato e adaptativo no processo de regeneração muscular, além das interações das células imunes com as demais células presentes no microambiente muscular^{48,54}. Uma maior compreensão dessas interações celulares abrirá caminho para novas estratégias terapêuticas⁵⁴.

Interação entre Células Endoteliais e Células Satélites na Regeneração Muscular

O músculo esquelético é altamente vascularizado e as miofibras são entrelaçadas com uma densa microvasculatura⁵⁵. A microvasculatura é essencial para fornecer nutrientes e oxigênio às células musculares, bem como para remover produtos residuais do metabolismo celular⁵⁶.

As células endoteliais da microvasculatura e as células miogênicas compartilham a mesma origem embrionária, o dermomiótomo⁵⁷. Portanto, as relações e interações entre células satélites e as células endoteliais têm sido cada vez mais elucidadas⁵⁸. Evidências *in vitro* e *in vivo* têm mostrado que as células endoteliais e as

células precursoras miogênicas interagem, acoplando a miogênese e a angiogênese na regeneração do músculo esquelético⁵⁵.

Através de uma meta-análise de diversos conjuntos de dados publicados, foi identificado o fator VEGFA, derivado das células satélites, auxilia na manutenção da expressão de *DLL4* nas células endoteliais⁵⁸. A comunicação entre as células endoteliais e as células satélites também foi estudada em células humanas *in vitro*, onde foi observado que a co-cultura dessas células aumenta a proliferação das células satélites, bem como na formação de capilares⁵⁸. Recentemente, fatores secretados que possibilitam o acoplamento entre miogênese e angiogênese vem sendo identificados, incluindo apelina (*APLN*) das células endoteliais, periostina (*POSTN*) de células perivasculares (FAPs) e oncostatina M (*OSM*) de macrófagos anti-inflamatórios⁵⁸. Entretanto, várias lacunas sobre a relação entre as células satélites e endoteliais na regeneração muscular, ainda não estão elucidadas^{55,58}.

Principais Mecanismos Moleculares de Atrofia Muscular

A manutenção da homeostase muscular é vital para a saúde⁵. Em doenças crônicas, as mudanças metabólicas nos músculos esqueléticos podem afetar a massa, força, flexibilidade muscular e levar fadiga que reduz a qualidade de vida elevando o risco de fraturas e morte^{1,59}. Consequentemente, essas perturbações na homeostase muscular também constituem um importante preditor de mortalidade⁵⁹.

A atrofia muscular é definida como a perda de massa muscular⁶⁰. Em adultos, a massa e o desempenho muscular se adaptam às diferentes condições, como exercício físico e fisiopatológicas, por meio da ativação de vias de crescimento muscular e vias distintas que regulam o *turnover* proteico⁶¹. Em condições fisiopatológicas, estudos apontam para a redução da ativação das células satélites⁶², mudanças da composição das

fibras musculares⁶⁰ e perturbações na via de sinalização atrofica e do metabolismo de poliaminas para fibras glicólicas, que alteram a denervação muscular⁶³.

As condições fisiopatológicas apresentam variações nos mecanismos subjacentes à atrofia muscular, elucidando diferentes cenários de alterações musculares. Em modelos de diabetes do tipo 2, ocorre uma sensibilização à insulina pelas células, consequentemente, ocorre uma redução na captação de glicose mediada pela insulina reduzindo a quantidade de fibras musculares oxidativas⁶⁴. Além disso, camundongos *knockout* para o receptor de insulina muscular apresentam fibras musculares glicolíticas significativamente menores do que as dos camundongos selvagens⁶⁵. Na caquexia relacionada ao câncer, pacientes com câncer estão em um balanço energético negativo, o que faz com que ocorra um aumento da liberação de aminoácidos dos músculos⁶⁶. Além disso, ocorre uma cascata de liberação de proteínas pró-inflamatórias pelo tumor para os tecidos do hospedeiro, ativando vias de degradação de proteínas musculares⁶⁷. Já na atrofia muscular por desuso, ocorrem alterações em resposta a uma diminuição na atividade muscular, reduzindo a síntese de proteínas musculares⁶⁸. Essas diferentes condições fisiopatológicas ilustram os diversos caminhos que podem levar à atrofia muscular, com mecanismos específicos em cada caso.

Há mais de uma década, foi descoberto um conjunto de genes, cuja expressão ao nível do mRNA se alterava de forma semelhante em diferentes situações catabólicas⁶⁹. Os atrogenes, ou seja, genes relacionados com a atrofia, desempenham papel central nos mecanismos associados à perda de proteínas musculares⁵⁹, considerados como genes marcadores de atrofia muscular⁶⁹. A maioria dos atrogenes foram associados aos principais sistemas de degradação celular, a ubiquitina-proteassoma e a autofagia-lisossoma⁵⁹.

O sistema de ubiquitina-proteassoma é um mecanismo intracelular importante para a degradação de proteínas danificadas, desdobradas e inúteis⁷⁰. Desempenha um papel importante na mediação da perda de massa muscular⁷¹. Os atrogenes, os *Fbxo32* (Atrogin-1/MAFbx) e *Trim63* (MuRF1) são ligases do sistema do ubiquitina-proteossoma relacionadas com a perda de massa durante a atrofia muscular^{72,73}. A MuRF1 é responsável pela ubiquitinação de várias proteínas estruturais musculares, incluindo troponina I, proteínas de cadeias pesadas de miosina, actina, proteína C ligante de miosina e cadeias leves de miosina 1 e 2⁵⁹. Por outro lado, os substratos de Atrogin-1 parecem estar envolvidos em processos relacionados ao crescimento ou vias de sobrevivência⁵⁹.

A autofagia é um mecanismo homeostático altamente conservado usado para a degradação e reciclagem de proteínas de vida longa e organelas, por meio da maquinaria lisossômica⁷⁴. A falha na autofagia pode resultar em degeneração e fraqueza muscular⁷⁴. Isso porque, o sistema proteolítico da autofagia, é ativado em condições catabólicas, e é controlado pela transcrição de genes relacionados à autofagia, como os ATG (do inglês, *autophagy-related genes*). Alguns dos ATG, especialmente aqueles envolvidos no comprometimento de membranas e reconhecimento de carga, fazem parte da lista dos atrogenes⁵⁹. Estudos em camundongos *knockout* específicos para proteínas relacionadas à autofagia, como Atg5 (*Autophagy Related 5*) e ULK2 (*Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 2*) apresentaram fenótipo de degeneração e fraqueza muscular⁷⁵⁻⁷⁷. Em estudos que correlacionam a autofagia a condições como sarcopenia e envelhecimento, a deleção específica de Atg7 (*Autophagy Related 7*) ou a superexpressão de TSC2 (*TSC Complex Subunit 2*) recapitula características como aumento do estresse oxidativo, acúmulo de mitocôndrias disfuncionais e denervação de fibras musculares^{59,78,79}.

A compreensão dos mecanismos que geram a atrofia muscular em diferentes condições fisiopatológicas é crucial para a identificação de alvos específicos para o

desenvolvimento de tratamentos mais eficazes a perda muscular^{59,80}. Além disso, diante da importância da composição e homeostase do músculo esquelético, isso pode ajudar a prevenir ou retardar a progressão da atrofia muscular e melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas⁸⁰.

Sarcopenia: Impacto do Envelhecimento na Massa e Função Muscular

À medida que a sociedade envelhece, aumenta a incidência de limitações do desempenho físico⁸¹. Nas últimas décadas, a população idosa global tem aumentado significativamente; projetando-se uma estimativa de 2,1 bilhões de indivíduos acima de 60 anos até 2050⁸². Estima-se que cerca de 42% de pessoas com mais de 60 anos de idade têm dificuldades em realizar alguma atividade física diária⁸¹. A inatividade física está diretamente relacionada à diminuição do desempenho do músculo esquelético⁸¹.

O processo de envelhecimento, repouso absoluto, inatividade física, desnutrição, doenças crônicas e tratamentos farmacológicos são alguns dos fatores que contribuem para a perda de músculo esquelético⁸³. No processo de envelhecimento, há uma perda de cerca de 5% da massa muscular até à idade de 50 anos⁸⁴. Após os 50 anos de idade, há uma redução de 1-2% a cada ano na massa muscular⁸⁴. A partir dos 80 anos a perda da massa muscular chegará a 30 %⁸⁵. Aproximadamente 30% da população de indivíduos idosos é acometida com a sarcopenia⁸⁶.

O termo "sarcopenia" deriva do grego, onde "*sarx*" significa carne e "*penia*" se refere à perda, com consequente redução da qualidade de vida, aumento da incapacidade física, risco a doenças crônicas e morte⁸³. A sarcopenia apresenta origem complexa, envolvendo fatores hormonais, acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), citocinas pró-inflamatórias, alterações na autofagia e disfunção das células satélites⁸⁷. Mudanças dependentes da idade tanto no microambiente tecidual quanto na população de células progenitoras musculares, parecem estar envolvidas no início e progressão dessa

condição⁸⁸. Entretanto, as alterações do músculo esquelético na sarcopenia também podem ocorrer antes do declínio das células satélites⁸⁹. Essa perda de massa muscular na sarcopenia se manifesta pela atrofia das fibras musculares das fibras de contração rápida (tipo II)⁸⁷. Portanto, essas características da sarcopenia apontam para a importância de uma abordagem multifatorial na compreensão e tratamento da condição⁸⁵.

Vários fatores de risco estão associados à sarcopenia. Entre eles, o avanço da idade cronológica é um dos principais⁸⁵, afetando uma parte substancial da população idosa⁸⁶. À medida que a idade avança, o risco de desenvolver sarcopenia aumenta. Por exemplo, a prevalência de sarcopenia é estimada em cerca de 13% entre pessoas de 60-70 anos de idade, e esse número aumenta para aproximadamente 50% em indivíduos com mais de 80 anos⁸³. O gênero também desempenha um papel nessa condição, com uma prevalência mais alta em homens idosos em comparação com mulheres idosas⁸⁶. Aproximadamente 1,5% das mulheres idosas são afetadas, contrastando com uma taxa significativamente maior de cerca de 14,3% em homens idosos⁸⁶. Além disso, tabagismo, inatividade física e o índice de massa corporal (IMC), são fatores de risco como com resultados estatisticamente significativos ($p < 0,005$)⁹⁰.

A definição e critérios de diagnóstico da sarcopenia diferem entre os principais grupos de pesquisa em todo o mundo⁹¹. O *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) definiu em 2010 a sarcopenia como “uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa e força muscular esquelética com risco de resultados adversos, como incapacidade física, má qualidade de vida e morte”. Além disso, recomendam combinar baixa massa muscular com baixa função muscular como critério diagnóstico⁹². Em 2018, a EWGSOP2 revisou a definição da sarcopenia para ser uma doença com código de diagnóstico ICD-10-MC, e o critério diagnóstico foi atualizado para priorizar a baixa força muscular como principal indicador

de sarcopenia. Consequentemente, a força muscular é reconhecida atualmente como a medida mais confiável da função muscular⁹².

O *Asia Working Group for Sarcopenia* (AWGS) definiu a sarcopenia como "perda de massa muscular relacionada à idade, além de baixa força muscular e/ou baixo desempenho físico"⁹³. No entanto, o AWGS atualizou essa definição em 2019 atualização, incorporando novos conhecimentos e diretrizes. Embora a definição anterior de sarcopenia tenha sido mantida, foram revisados o algoritmo de diagnóstico, protocolos e alguns critérios de força e desempenho⁹³.

O *International Working Group on Sarcopenia* (IWGS) define a sarcopenia como “a perda involuntária de massa e funcionalidade do músculo esquelético relacionada à idade”, estabelecendo como critério diagnóstico o parâmetro de massa livre de gordura (MLG)⁹⁴. A *Society for Sarcopenia Cachexia and Wasting Disorders* (SCWD) apoia o consenso da sarcopenia como a “baixa de massa muscular junto com baixa da função muscular” e estabelece também como critério diagnóstico o questionário medição da força de prensão ou se levantar da cadeira junto com estimativa da Avaliação da Composição Corporal (DXA) da massa muscular apendicular⁹⁴.

Apesar dos esforços para uma definição e diagnóstico plausíveis, a sarcopenia continua pouco conhecida e subdiagnosticada⁹⁵. O tratamento da sarcopenia é abordado por meio de suplementação dietética, intervenções hormonais e exercícios físicos⁸⁷.

Exercício Físico na Saúde Humana: Benefícios, Adaptações Musculares e suas Vias de Sinalização

O exercício físico é um componente fundamental para a saúde humana⁹⁶. O *American College of Sports Medicine* (ACSM) define exercício físico como “movimento corporal planejado, estruturado e repetitivo feito para melhorar ou manter um ou mais

componentes da aptidão física" (*ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 11th Edition*). De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS) e o ACMS, é recomendado que indivíduos adultos façam pelo menos 150 minutos de exercício aeróbica de intensidade moderada ou 75 minutos de exercício aeróbica de alta intensidade⁹⁷.

Os benefícios do exercício físico são cumulativos à saúde corpórea⁹⁸. A prática regular de exercício físico poderá reduzir o risco de doenças crônicas, como diabetes do tipo 2, doenças cardíacas, derrames e alguns tipos de cânceres. Isso se deve ao controle da glicose circulante, fortalecimento do sistema cardiorrespiratório, redução da pressão arterial, manutenção do peso, redução de inflamação, melhoria do sono e manutenção da força e massa e muscular⁹⁹. Há evidências de que o exercício regular pode minimizar os efeitos fisiológicos do sedentarismo, aumentando a expectativa de vida ativa e limitando o desenvolvimento e a progressão de doenças crônicas^{100,101}. O exercício físico também favorece benefícios psicológicos e cognitivos significativos em adultos¹⁰⁰, reduzindo os sintomas de depressão e ansiedade, elevando o humor, a autoestima e reduzindo o estresse¹⁰². Dessa forma, profissionais da saúde reconhecem e recomendam o exercício físico como prevenção ao surgimento de diversas doenças crônicas e mentais.

Existem diferentes tipos de exercício físico. O exercício aeróbico está associado ao aumento da frequência cardíaca e respiratória. Caminhar, correr, andar, nadar são alguns exemplos de exercício aeróbico¹⁰³. O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) é caracterizado por intercalações breves de atividades vigorosas, seguidas de intervalos de repouso ou atividade de baixa intensidade¹⁰⁴. O treino resistido, por sua vez, é definido pela sobrecarga progressiva aos músculos esqueléticos, visando o aumento de força e que, frequentemente, resulta em hipertrofia¹⁰⁵.

A resposta adaptativa do músculo esquelético é dependente do tipo de estímulo de exercício físico, magnitude do volume e intensidade do treinamento empregado¹⁰⁶. O exercício promove diversas mudanças nas propriedades moleculares e estruturais do músculo esquelético, incluindo alterações na biogênese mitocondrial, metabolismo e proteoma¹⁰⁷. Além de maior capilarização muscular e a modulação do conteúdo das fibras musculares¹⁰⁸.

Em exercício aeróbico, há o aumento da capacidade oxidativa no músculo esquelético. Consequentemente, o músculo esquelético apresenta maior resistência à fadiga devido às mudanças fisiológicas como aumento da biogênese mitocondrial, uma remodelação dinâmica e degradação controlada, conhecida como mitofagia^{106,109}. As mitocôndrias são organelas dinâmicas responsáveis pela síntese de moléculas de ATP (*adenosina trifosfato*). Para atender alterações na demanda de energia, as mitocôndrias se adaptam ativando inúmeras vias relacionadas ao estresse, que suportam alterações em processos biológicos relacionados ao metabolismo, crescimento e regeneração mitocondrial¹⁰⁹. No contexto do exercício resistido, são observadas alterações que levam ao aumento da massa muscular, devido a adaptação das fibras musculares, aumento da síntese de proteínas, aumento nos núcleos das miofibras e na extensão das unidades motoras¹¹⁰.

A remodelação muscular se inicia por estímulos extracelulares que atingem os receptores de membrana, ativando diversas vias de sinalização intracelulares¹⁰⁸. Esses sinais são propagados no interior da célula, com consequente alterações na transcrição de genes e modulação do proteoma muscular^{59,108}. A caracterização fundamental da hipertrofia do músculo esquelético reside no aumento da síntese proteica que, consequentemente, aumenta as fibras musculares¹¹¹. Também ocorre um aumento

concomitante do número de mionúcleos, bem como a geração de miofibras, os quais dependem das células satélites¹¹².

O exercício físico gera um estresse e impõe uma resposta sistêmica, gerando diversas alterações metabólicas e hormonais no organismo⁹⁸. Dentre essas alterações, destaca-se o aumento da liberação de hormônios, incluindo o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e a insulina¹¹¹. Tanto a insulina quanto o IGF são potentes fatores anabólicos no músculo, ao se ligar aos seus receptores específicos (receptor de insulina e receptor de IGF1) ocorre uma ativação em cascata da fosforilação que, por sua vez, exerce uma influência regulatória sobre proteínas, enzimas e fatores de transcrição, modulando assim positiva ou negativamente processos essenciais^{113,114}.

A via de sinalização insulina/IGF1-AKT-mTOR é uma das principais vias de sinalização responsável pela promoção de hipertrofia muscular¹¹⁴. Essa via controla diversos processos celulares, incluindo a regulação da síntese proteica, degradação, proliferação celular e sobrevivência celular, bem como a captação de glicose e a produção de energia¹¹¹. Após a ligação de insulina ou IGF aos seus receptores, ocorre fosforilação e ativação de *Akt* (*Protein kinase B*) e consequente supressão do fator de transcrição *Foxo* (*Forkhead box*), inibindo assim as vias de degradação proteica ubiquitina-proteassoma e autofágica lisossomal¹¹⁵. Elemento central dessa via para a síntese e degradação de proteínas é a quinase mTOR⁵⁹. A mTOR integra múltiplos estímulos provenientes de hormônios, citocinas, nutrientes, relação ATP/AMP e sinais para a maquinaria de tradução via p70S6K1⁵⁹. Através desta via, a mTOR exerce controle sobre a proteína ribossomal S6 e a proteína 1 de ligação ao fator 4E (*4EBP1*), as quais regulam o fator iniciador de tradução eucariótica ribossômica 4E5¹¹⁶. Simultaneamente, a mTOR inibe a quebra de proteínas bloqueando a autofagia via ULK1 (*Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1*)¹¹⁷. A mTOR interage com várias proteínas para formar dois complexos diferentes. O

complexo TORC1 (*the target of rapamycin kinase complex 1*) sensível à rapamicina e composto por Raptor, e o complexo TORC2 (*the evolutionarily conserved target of Rapamycin complex-2*) insensível à rapamicina, que contém Rictor⁵⁹.

Em adição, as vias de sinalização musculares se conectam às funções autócrinas, parácrinas e endócrinas desse tecido. A comunicação autócrina ocorre quando as células musculares liberam sinais que afetam diretamente as próprias células, regulando processos intracelulares¹¹⁸. A comunicação parácrina se refere à influência desses sinais em células vizinhas, permitindo a coordenação de atividades locais¹¹⁹. A sinalização endócrina, por sua vez, envolve a liberação de substâncias como miocinas na corrente sanguínea, alcançando órgãos distantes e desempenhando funções sistêmicas¹²⁰. Portanto, as vias de sinalização e as miocinas desempenham papéis interligados na coordenação das respostas musculares, metabólicas e fisiológicas, influenciando o equilíbrio entre crescimento, degradação e interações sistêmicas^{119,120}.

Músculo Esquelético como Órgão Secretor e suas Implicações Metabólicas

O músculo esquelético também tem sido reconhecido como um órgão endócrino, com a capacidade de liberar várias moléculas bioativas, conhecidas como miocinas, em resposta ao exercício físico¹²¹. Os papéis biológicos das miocinas incluem efeitos sobre cognição, metabolismo de lipídios e glicose, escurecimento da gordura branca, formação óssea, alteração da função da célula endotelial, hipertrofia, estrutura da pele e crescimento tumoral em humanos¹²². Dessa forma, as miocinas podem ser biomarcadores chaves em diversas doenças crônicas como por exemplo, câncer, diabetes, doenças degenerativas, fratura e sarcopenia¹²²⁻¹²⁴.

As miocinas apresentam regulação dependente ou independente da contração muscular¹²⁵. Isso porque, as miocinas podem ser liberadas devido a contração muscular em resposta ao estresse gerado pelo exercício físico¹²⁶, bem como as miocinas também

são secretadas em repouso, independentemente da contração muscular, como resultado da sinalização das células basais^{125,127}. Dentre as vias mais estudadas na liberação e ativação das miocinas, destaca-se a via AMPK (proteína quinase ativada por AMP) e a via p38 MAPK (proteína quinase ativada por mitógenos)¹²⁵.

A AMPK (Proteína quinase ativada por AMP) é uma molécula de sinalização crítica central para o metabolismo da glicose e lipídios, síntese de proteínas e autofagia^{128,129}. Encontra-se ativada quando os níveis de adenosina monofosfato (AMP) aumentam, o que ocorre quando a célula não tem energia suficiente¹³⁰. A AMPK então fosforila proteínas que regulam diferentes vias metabólicas, levando a uma série de efeitos benéficos, como aumento da sensibilidade à insulina, diminuição da inflamação e proteção contra doenças cardíacas^{131–133}. A IL-6 (*Interleukin 6*) é uma miocina amplamente investigada e conhecida como mediadora da homeostase energética, sendo sugerida a liberação da IL-6 pela ativação da AMPK por decorrência do exercício físico^{125,134}.

No entanto, são poucos os estudos que elucidam o envolvimento das miocinas no metabolismo energético em vias de sinalização que ativa a AMPK durante o exercício físico, bem como em outras vias metabólicas no músculo esquelético¹²⁵. Dessa forma, a investigação do secretoma muscular em resposta ao exercício físico poderá fornecer informações sobre possíveis caminhos de investigação em estudos de doenças e terapias¹²⁵.

O Secretoma Humano e a Comunicação Celular: *Insights* para a Biologia do Músculo

As proteínas secretadas pelas células em humanos são referidas como secretoma humano. São fundamentais para a compreensão básica da biologia humana, bem como identificação de alvos potenciais para futuros diagnósticos e terapias¹³⁵. O secretoma

humano é um conjunto de proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e pequenas moléculas, que são ativamente transportadas dentro da via secretora para destinos fora do citoplasma e do núcleo da célula¹³⁵. O secretoma é extremamente dinâmico, e a alteração da expressão de proteínas ocorre durante o desenvolvimento do órgão, maturação, em várias doenças e estímulos ambientais¹³⁶.

O secretoma é transcolado parcial ou completo por meio da membrana do retículo endoplasmático em eucariotos¹³⁷. As proteínas direcionadas para a secreção recebem a sequência de sinal, chamado de peptídeo de sinal, que é uma sequência N-terminal hidrofóbica curta, inserida na membrana do retículo endoplasmático e subsequentemente separada da proteína¹³⁵. A translocação das proteínas ocorre pela formação de um complexo heterotrimérico de membrana-proteínas conservadas¹³⁷. Dependendo dos parceiros de ligação do canal, os polipeptídeos são movidos por reconhecimento realizado por proteínas específicas¹³⁷. As sequências de sinal do retículo endoplasmático são reconhecidas por proteínas chaperonas que guiam os ribossomos sintetizadores para o retículo endoplasmático rugoso, onde ocorre a translocação da sequência de proteína em um complexo denominado *translocon*¹³⁵. Dentro do retículo endoplasmático, as chaperonas garantem o dobramento, montagem correta das proteínas, além da adição de pontes de dissulfeto, carboidratos e clivagens proteolíticas no ambiente do retículo endoplasmático¹³⁵. Após a inspeção do controle de qualidade realizado no retículo endoplasmático, as proteínas são transportadas via vesículas para o aparelho de *Golgi*, onde são posteriormente modificadas em processos importantes como glicosilação e fosforilação, e então liberadas para o espaço extracelular¹³⁵.

As proteínas secretadas desempenham funções essenciais na sinalização célula-célula, intercomunicação e crescimento celular^{135,136}. Além disso, devido à sua capacidade de refletir diferentes estágios de condições patológicas, elas representam uma

fonte promissora para a investigação de biomarcadores e novas descobertas científicas¹³⁵. Isso porque, as proteínas secretadas pelas células em resposta a vários estímulos são provavelmente secretados no sangue, a identificação e pré-seleção de biomarcadores de proteínas candidatas a partir do secretoma celular com posterior validação de sua presença em níveis mais elevados no sangue é uma estratégia promissora na medicina regenerativa¹³⁸.

O *The Human Protein Atlas* (<https://www.proteinatlas.org/>), é uma plataforma atualizada com predição de proteínas presente no corpo humano em diferentes tecidos, facilitando para os pesquisadores o entendimento e caracterização do secretoma humano¹³⁵. O estudo de Uhlén e colaboradores (2015)¹³⁵ buscou identificar as proteínas secretadas ativamente em humanos com base em sua origem de expressão e localização final no corpo. As proteínas foram classificadas em três categorias principais: proteínas do sangue, proteínas secretadas localmente e proteínas intracelulares. Os resultados são apresentados em uma versão atualizada do *The Human Protein Atlas*, na qual cada gene que codifica uma proteína do secretoma é anotado para fornecer um recurso de conhecimento de acesso aberto do secretoma humano¹³⁵.

A análise integrada entre proteoma (secretoma), expansão de banco de dados de integração proteína-proteína e avanços em dados transcriptômicos, também pode fornecer informações relevantes sobre a sinalização intercelular¹³⁹. A comunicação celular coordena a atividade de vários tipos de células, como respostas imunológicas¹⁴⁰, crescimento celular¹⁴¹ e homeostase¹⁴², no entanto a interação entre ligantes e receptores se limitavam a ensaios laboratoriais. O estudo de Ramilowski *et al.*, (2015)¹⁴³ forneceu amplo *draft* sistemático sobre a interação ligante-receptor utilizando perfis de expressão de 642 ligantes e 589 receptores e suas respectivas interações, com suporte na literatura em um painel de 144 tipos de células primárias em humanos¹⁴³. A partir de então,

diferentes estudos têm visado responder questões sobre a comunicação celular em interação ligantes-receptores de tecidos^{144,145} e microambiente tumoral¹⁴⁶.

As interações célula-célula orquestram o desenvolvimento dos organismos, a homeostase tecidual e funções unicelulares¹³⁹. Estudos sobre as interações entre ligantes e receptores celulares avançaram bastante à medida que os dados de sequenciamento de RNA e sequenciamento de células únicas se tornaram comuns e bem caracterizados na literatura^{139,147,148}. Desta forma, as interações entre ligantes e receptores podem ser usados para inferir a comunicação intercelular a partir da expressão coordenada de seus genes cognatos em diferentes contextos como inferência da comunicação autócrina/parácrina do músculo esquelético em respostas adaptativas ao exercício físico e condições fisiopatológicas associadas a atrofia muscular em dados de sequenciamento de RNA e sequenciamento de células únicas¹³⁹. Plataformas *onlines* como o CellPhoneDB (<https://www.cellphonedb.org/>) fornecem o repositório de ligantes, receptores e suas respectivas interações, para a investigar do *crosstalk* de diferentes tipos de células em distintos contextos de processos fisiológicos¹⁴⁹. Além disso, essa plataforma fornece informações sobre interações entre ligantes e receptores presentes em diferentes organismos como camundongos e humanos¹⁴⁹.

Desta forma, essa estratégia de análise do secretoma e interação ligante e receptor “*in silico*” tem grande potencial para revelar mediadores, biomarcadores e alvos para tratamento da atrofia muscular durante diferentes condições catabólicas e no processo de envelhecimento do músculo esquelético. Desta forma, é fundamental compreendermos o papel da comunicação do secretoma do músculo esquelético em condições fisiológicas em resposta ao exercício físico, e contrapor com condições catabólicas e envelhecimento muscular, no intuito de buscar caracterizar as moléculas secretadas pelo músculo e compreensão da sinalização celular e antagonismo a atrofia muscular. Até o presente

momento, não existem estudos que se utilizam de informações de bancos de dados públicos que correlacionem dados do secretoma humano e interactoma de ligantes e receptores na sinalização autócrina/endócrina em dados transcriptômicos do músculo esquelético em respostas adaptativas ao exercício físico, condições fisiopatológicas e no envelhecimento.

A hipótese desse trabalho é de que a análise do perfil transcricional do músculo esquelético estriado em resposta adaptativa ao exercício físico, desuso, diabetes, caquexia associada ao câncer, envelhecimento e sarcopenia pode prever o perfil secretome e a composição de moléculas sinalizadoras autócrina/parácrina que atuam como mediadoras na regeneração muscular.

9. Reid, K. F. & Fielding, R. A. Skeletal muscle power: A critical determinant of physical functioning in older adults. *Exerc Sport Sci Rev* **40**, (2012).
10. Bruton, A. Muscle plasticity: Response to training an detraining. *Physiotherapy* **88**, (2002).
11. Dideriksen, J. L., Negro, F., Enoka, R. M. & Farina, D. Motor unit recruitment strategies and muscle properties determine the influence of synaptic noise on force steadiness. *J Neurophysiol* **107**, (2012).
12. Talbot, J. & Maves, L. Skeletal muscle fiber type: using insights from muscle developmental biology to dissect targets for susceptibility and resistance to muscle disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology* vol. 5 Preprint at <https://doi.org/10.1002/wdev.230> (2016).
13. Lambert, D. G. & Thomas, G. D. α -Adrenoceptor constrictor responses and their modulation in slow-twitch and fast-twitch mouse skeletal muscle. *Journal of Physiology* **563**, (2005).
14. Hamilton, M. T., Hamilton, D. G. & Zderic, T. W. A potent physiological method to magnify and sustain soleus oxidative metabolism improves glucose and lipid regulation. *iScience* **25**, (2022).
15. Sandercock, T. G., Wei, Q., Dhaher, Y. Y., Pai, D. K. & Tresch, M. C. Vastus lateralis and vastus medialis produce distinct mediolateral forces on the patella but similar forces on the tibia in the rat. *J Biomech* **81**, (2018).
16. Miller, S. C., Korff, T., Waugh, C., Fath, F. & Blazevich, A. J. Tibialis anterior moment arm: Effects of measurement errors and assumptions. *Med Sci Sports Exerc* **47**, (2015).
17. Becker, I., Baxter, G. D. & Woodley, S. J. The vastus lateralis muscle: An anatomical investigation. *Clinical Anatomy* **23**, (2010).
18. Dalmau-Pastor, M., Fargues-Polo, B., Casanova-Martínez, D., Vega, J. & Golanó, P. Anatomy of the triceps surae: A pictorial essay. *Foot and Ankle Clinics* vol. 19 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2014.08.002> (2014).
19. Lieber, R. L., Roberts, T. J., Blemker, S. S., Lee, S. S. M. & Herzog, W. Skeletal muscle mechanics, energetics and plasticity Daniel P Ferris. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0318-y> (2017).
20. Fujimaki, S. *et al.* Publisher Correction: The endothelial Dll4–muscular Notch2 axis regulates skeletal muscle mass (Nature Metabolism, (2022), 4, 2, (180-189), 10.1038/s42255-022-00533-9). *Nature Metabolism* vol. 4 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00560-6> (2022).
21. Kaiser, M. S. *et al.* Dual roles of mTORC1-dependent activation of the ubiquitin-proteasome system in muscle proteostasis. *Commun Biol* **5**, (2022).
22. Larsson, L. *et al.* Sarcopenia: Aging-related loss of muscle mass and function. *Physiol Rev* **99**, (2019).

23. Talbert, E. E. & Guttridge, D. C. Impaired regeneration: A role for the muscle microenvironment in cancer cachexia. *Seminars in Cell and Developmental Biology* vol. 54 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.09.009> (2016).
24. MAURO, A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* **9**, (1961).
25. García-Prat, L. *et al.* FoxO maintains a genuine muscle stem-cell quiescent state until geriatric age. *Nat Cell Biol* **22**, (2020).
26. Segalés, J., Perdiguero, E. & Muñoz-Cánoves, P. Epigenetic control of adult skeletal muscle stem cell functions. *FEBS Journal* **282**, (2015).
27. Hernández-Hernández, J. M., García-González, E. G., Brun, C. E. & Rudnicki, M. A. The myogenic regulatory factors, determinants of muscle development, cell identity and regeneration. *Seminars in Cell and Developmental Biology* vol. 72 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.11.010> (2017).
28. Wang, X. & Zhou, L. The Many Roles of Macrophages in Skeletal Muscle Injury and Repair. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.952249> (2022).
29. Nguyen, J. H., Chung, J. D., Lynch, G. S. & Ryall, J. G. The Microenvironment Is a Critical Regulator of Muscle Stem Cell Activation and Proliferation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* vol. 7 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00254> (2019).
30. Massenet, J., Gardner, E., Chazaud, B. & Dilworth, F. J. Epigenetic regulation of satellite cell fate during skeletal muscle regeneration. *Skeletal Muscle* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13395-020-00259-w> (2021).
31. Lovrić, A. *et al.* Single-cell sequencing deconvolutes cellular responses to exercise in human skeletal muscle. *Commun Biol* **5**, (2022).
32. Zhang, X. *et al.* Characterization of cellular senescence in aging skeletal muscle. *Nat Aging* **2**, (2022).
33. Csapo, R., Gumpenberger, M. & Wessner, B. Skeletal Muscle Extracellular Matrix – What Do We Know About Its Composition, Regulation, and Physiological Roles? A Narrative Review. *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00253> (2020).
34. Thorsteinsdottir, S., Deries, M., Cachaço, A. S. & Bajanca, F. The extracellular matrix dimension of skeletal muscle development. *Developmental Biology* vol. 354 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2011.03.015> (2011).
35. Fry, C. S., Kirby, T. J., Kosmac, K., McCarthy, J. J. & Peterson, C. A. Myogenic Progenitor Cells Control Extracellular Matrix Production by Fibroblasts during Skeletal Muscle Hypertrophy. *Cell Stem Cell* **20**, (2017).
36. Calve, S., Odelberg, S. J. & Simon, H. G. A transitional extracellular matrix instructs cell behavior during muscle regeneration. *Dev Biol* **344**, (2010).
37. Street, S. F. Lateral transmission of tension in frog myofibers: A myofibrillar network and transverse cytoskeletal connections are possible transmitters. *J Cell Physiol* **114**, (1983).

38. Halper, J. & Kjaer, M. Basic Components of Connective Tissues and Extracellular Matrix: Elastin, Fibrillin, Fibulins, Fibrinogen, Fibronectin, Laminin, Tenascins and Thrombospondins. in (2014). doi:10.1007/978-94-007-7893-1_3.
39. Mavropalias, G. *et al.* Exercise builds the scaffold of life: muscle extracellular matrix biomarker responses to physical activity, inactivity, and aging. *Biological Reviews* **98**, (2023).
40. Ahmad, K., Choi, I. & Lee, Y. H. Implications of skeletal muscle extracellular matrix remodeling in metabolic disorders: Diabetes perspective. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms21113845> (2020).
41. Elango, J. *et al.* The Molecular Interaction of Collagen with Cell Receptors for Biological Function. *Polymers* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.3390/polym14050876> (2022).
42. Kritikaki, E. *et al.* Exercise training-induced extracellular matrix protein adaptation in locomotor muscles: A systematic review. *Cells* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cells10051022> (2021).
43. Sinha, U. *et al.* Role of the Extracellular Matrix in Loss of Muscle Force With Age and Unloading Using Magnetic Resonance Imaging, Biochemical Analysis, and Computational Models. *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00626> (2020).
44. VanderVeen, B. N., Murphy, E. A. & Carson, J. A. The Impact of Immune Cells on the Skeletal Muscle Microenvironment During Cancer Cachexia. *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01037> (2020).
45. Rogeri, P. S. *et al.* Crosstalk Between Skeletal Muscle and Immune System: Which Roles Do IL-6 and Glutamine Play? *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.582258> (2020).
46. Martinez, F. O., Gordon, S., Locati, M. & Mantovani, A. Transcriptional Profiling of the Human Monocyte-to-Macrophage Differentiation and Polarization: New Molecules and Patterns of Gene Expression. *The Journal of Immunology* **177**, (2006).
47. Chazaud, B. Inflammation and Skeletal Muscle Regeneration: Leave It to the Macrophages! *Trends in Immunology* vol. 41 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.04.006> (2020).
48. Pillon, N. J., Bilan, P. J., Fink, L. N. & Klip, A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **304**, 453–465 (2013).
49. Tidball, J. G. & Villalta, S. A. Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* vol. 298 Preprint at <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00735.2009> (2010).
50. Tidball, J. G. Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. *Compr Physiol* **1**, (2011).

51. Wang, X., Zhao, W., Ransohoff, R. M. & Zhou, L. Infiltrating macrophages are broadly activated at the early stage to support acute skeletal muscle injury repair. *J Neuroimmunol* **317**, (2018).
52. Toumi, H., F'guyer, S. & Best, T. M. The role of neutrophils in injury and repair following muscle stretch. *Journal of Anatomy* vol. 208 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2006.00543.x> (2006).
53. McKellar, D. W. *et al.* Large-scale integration of single-cell transcriptomic data captures transitional progenitor states in mouse skeletal muscle regeneration. *Commun Biol* **4**, (2021).
54. Ziemkiewicz, N., Hilliard, G., Pullen, N. A. & Garg, K. The role of innate and adaptive immune cells in skeletal muscle regeneration. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 22 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms22063265> (2021).
55. Latroche, C. *et al.* Coupling between Myogenesis and Angiogenesis during Skeletal Muscle Regeneration Is Stimulated by Restorative Macrophages. *Stem Cell Reports* **9**, (2017).
56. Joannis, S., Nederveen, J. P., Snijders, T., McKay, B. R. & Parise, G. Skeletal Muscle Regeneration, Repair and Remodelling in Aging: The Importance of Muscle Stem Cells and Vascularization. *Gerontology* vol. 63 Preprint at <https://doi.org/10.1159/000450922> (2016).
57. Latroche, C. *et al.* Skeletal muscle microvasculature: A highly dynamic lifeline. *Physiology* vol. 30 417–427 Preprint at <https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2015> (2015).
58. Relaix, F. *et al.* Perspectives on skeletal muscle stem cells. *Nature Communications* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20760-6> (2021).
59. Sartori, R., Romanello, V. & Sandri, M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nature Communications* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20123-1> (2021).
60. Fanzani, A., Conraads, V. M., Penna, F. & Martinet, W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: An update. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* vol. 3 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0074-6> (2012).
61. Sartorelli, V. & Fulco, M. Molecular and Cellular Determinants of Skeletal Muscle Atrophy and Hypertrophy. *Sci Signal* **2004**, re11–re11 (2004).
62. Etienne, J., Liu, C., Skinner, C. M., Conboy, M. J. & Conboy, I. M. Skeletal muscle as an experimental model of choice to study tissue aging and rejuvenation. *Skeletal Muscle* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13395-020-0222-1> (2020).
63. D'Ercole, C. *et al.* Spatially resolved transcriptomics reveals innervation-responsive functional clusters in skeletal muscle. *Cell Rep* **41**, (2022).
64. Albers, P. H. *et al.* Human muscle fiber type-specific insulin signaling: Impact of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* **64**, (2015).

65. O'Neill, E. D. *et al.* Absence of insulin signalling in skeletal muscle is associated with reduced muscle mass and function: Evidence for decreased protein synthesis and not increased degradation. *Age (Omaha)* **32**, (2010).
66. Hasselgren, P. O. & Fischer, J. E. Muscle cachexia: Current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation. *Annals of Surgery* vol. 233 Preprint at <https://doi.org/10.1097/00000658-200101000-00003> (2001).
67. Acharyya, S. *et al.* Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *Journal of Clinical Investigation* **114**, (2004).
68. Bodine, S. C. Disuse-induced muscle wasting. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* vol. 45 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.011> (2013).
69. Taillandier, D. & Polge, C. Skeletal muscle atrogenes: From rodent models to human pathologies. *Biochimie* vol. 166 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.07.014> (2019).
70. Zhao, L., Zhao, J., Zhong, K., Tong, A. & Jia, D. Targeted protein degradation: mechanisms, strategies and application. *Signal Transduction and Targeted Therapy* vol. 7 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00966-4> (2022).
71. Bilodeau, P. A., Coyne, E. S. & Wing, S. S. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: Roles and regulation. *Am J Physiol Cell Physiol* **311**, (2016).
72. Bodine, S. C. & Baehr, L. M. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* vol. 307 Preprint at <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00204.2014> (2014).
73. Hunt, L. C. *et al.* Integrated genomic and proteomic analyses identify stimulus-dependent molecular changes associated with distinct modes of skeletal muscle atrophy. *Cell Rep* **37**, (2021).
74. Sandri, M. Protein breakdown in muscle wasting: Role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* vol. 45 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.04.023> (2013).
75. Fuqua, J. D. *et al.* ULK2 is essential for degradation of ubiquitinated protein aggregates and homeostasis in skeletal muscle. *FASEB Journal* **33**, (2019).
76. Nemazanyy, I. *et al.* Defects of Vps15 in skeletal muscles lead to autophagic vacuolar myopathy and lysosomal disease. *EMBO Mol Med* **5**, (2013).
77. Bujak, A. L. *et al.* AMPK activation of muscle autophagy prevents fasting-induced hypoglycemia and myopathy during aging. *Cell Metab* **21**, (2015).
78. Carnio, S. *et al.* Autophagy Impairment in Muscle Induces Neuromuscular Junction Degeneration and Precocious Aging. *Cell Rep* **8**, 1509–1521 (2014).
79. Castets, P. *et al.* Sustained activation of mTORC1 in skeletal muscle inhibits constitutive and starvation-induced autophagy and causes a severe, late-onset myopathy. *Cell Metab* **17**, (2013).
80. Yin, L. *et al.* Skeletal muscle atrophy: From mechanisms to treatments. *Pharmacological Research* vol. 172 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105807> (2021).

81. Tieland, M., Trouwborst, I. & Clark, B. C. Skeletal muscle performance and ageing. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.1002/jcsm.12238> (2018).
82. Zhu, Q., Tao, C., Ding, Y. & Chute, C. G. Time-related patient data retrieval for the case studies from the pharmacogenomics research network. *J Med Syst* **36 Suppl 1**, (2012).
83. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* **43**, 48–759 (2014).
84. Hughes, V. A., Frontera, W. R., Roubenoff, R., Evans, W. J. & Fiatarone Singh, M. A. Longitudinal changes in body composition in older men and women: Role of body weight change and physical activity. *American Journal of Clinical Nutrition* **76**, (2002).
85. Ali, S. & Garcia, J. M. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options. *Gerontology* **60**, 294–305 (2015).
86. Wu, L. C., Kao, H. H., Chen, H. J., Huang, P. F. & Kato, G. Preliminary screening for sarcopenia and related risk factors among the elderly. *Medicine (United States)* **100**, (2021).
87. Huo, F., Liu, Q. & Liu, H. Contribution of muscle satellite cells to sarcopenia. *Frontiers in Physiology* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.892749> (2022).
88. Zhou, Y. *et al.* The Impact of Age on Skeletal Muscle Progenitor Cell Survival and Fate after Injury. *Tissue Eng Part C Methods* **23**, 1012–1021 (2017).
89. Sousa-Victor, P. *et al.* Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature* **506**, 316–321 (2014).
90. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* vol. 48 16–31 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169> (2019).
91. Giovannini, S. *et al.* Sarcopenia: Diagnosis and management, state of the art and contribution of ultrasound. *Journal of Clinical Medicine* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm10235552> (2021).
92. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **39**, 412–423 (2010).
93. Chen, L. K. *et al.* Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association* vol. 15 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.11.025> (2014).
94. Chumlea, W. C. *et al.* International working group on Sarcopenia. *Journal of Nutrition, Health and Aging* **15**, (2011).
95. Dhillon, R. J. S. & Hasni, S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine* vol. 33 17–26 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.002> (2017).
96. Warburton, D. E. R., Nicol, C. W. & Bredin, S. S. D. Health benefits of physical activity: The evidence. *CMAJ* vol. 174 Preprint at <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351> (2006).

97. Bull, F. C. *et al.* World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine* vol. 54 1451–1462 Preprint at <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955> (2020).
98. Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J. & Zierath, J. R. Integrative biology of exercise. *Cell* **159**, 738–749 (2014).
99. Bowden Davies, K. A. *et al.* Physical Activity and Sedentary Time: Association with Metabolic Health and Liver Fat. *Med Sci Sports Exerc* **51**, (2019).
100. Chodzko-Zajko, W. J. *et al.* Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise* vol. 41 Preprint at <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c> (2009).
101. Stott, J. *et al.* Associations between psychological intervention for anxiety disorders and risk of dementia: a prospective cohort study using national health-care records data in England. *Lancet Healthy Longev* **4**, (2023).
102. Wanjau, M. N. *et al.* Physical Activity and Depression and Anxiety Disorders: A Systematic Review of Reviews and Assessment of Causality. *AJPM Focus* **2**, (2023).
103. Patel, H. *et al.* Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system . *World J Cardiol* **9**, (2017).
104. Chin, E. C. *et al.* Low-frequency HIIT improves body composition and aerobic capacity in overweight men. *Med Sci Sports Exerc* **52**, (2020).
105. Bird, S. P., Tarpenning, K. M. & Marino, F. E. Designing resistance training programmes to enhance muscular fitness: A review of the acute programme variables. *Sports Medicine* **35**, (2005).
106. Dickinson, J. M. *et al.* Transcriptome response of human skeletal muscle to divergent exercise stimuli. *J Appl Physiol* (2018) doi:10.1152/jappphysiol.00014.2018.
107. Hargreaves, M. & Spriet, L. L. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature Metabolism* vol. 2 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0251-4> (2020).
108. Petriz, B. A. *et al.* The Effects of Acute and Chronic Exercise on Skeletal Muscle Proteome. *J Cell Physiol* **232**, (2017).
109. Philp, A. M., Saner, N. J., Lazarou, M., Ganley, I. G. & Philp, A. The influence of aerobic exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle. *Journal of Physiology* **599**, (2021).
110. Jones, D. A., Rutherford, O. M. & Parker, D. F. PHYSIOLOGICAL CHANGES IN SKELETAL MUSCLE AS A RESULT OF STRENGTH TRAINING. *Quarterly Journal of Experimental Physiology* **74**, (1989).
111. Fukada, S. ichiro, Higashimoto, T. & Kaneshige, A. Differences in muscle satellite cell dynamics during muscle hypertrophy and regeneration. *Skeletal Muscle* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13395-022-00300-0> (2022).

112. Lepper, C., Partridge, T. A. & Fan, C. M. An absolute requirement for pax7-positive satellite cells in acute injury-induced skeletal muscle regeneration. *Development* **138**, (2011).
113. Stitt, T. N. *et al.* The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* (2004) doi:10.1016/S1097-2765(04)00211-4.
114. Schiaffino, S. & Mammucari, C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: Insights from genetic models. *Skeletal Muscle* vol. 1 Preprint at <https://doi.org/10.1186/2044-5040-1-4> (2011).
115. Sandri, M. *et al.* Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* **117**, (2004).
116. Liu, G. Y. & Sabatini, D. M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* vol. 21 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y> (2020).
117. Kim, Y. M. *et al.* MTORC1 phosphorylates UVRAG to negatively regulate autophagosome and endosome maturation. *Mol Cell* **57**, (2015).
118. Adams, G. R. Exercise effects on muscle insulin signaling and action invited review: Autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. *J Appl Physiol* **93**, (2002).
119. Hargreaves, M. & Spriet, L. L. Author Correction: Skeletal muscle energy metabolism during exercise (Nature Metabolism, (2020), 2, 9, (817-828), 10.1038/s42255-020-0251-4). *Nature Metabolism* vol. 2 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00290-7> (2020).
120. Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. (2008) doi:10.1152/physrev.90100.2007.-Skeletal.
121. Ostrowski, K., Rohde, T., Zacho, M., Asp, S. & Pedersen, B. K. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *Journal of Physiology* (1998) doi:10.1111/j.1469-7793.1998.949bp.x.
122. Severinsen, M. C. K. & Pedersen, B. K. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews* vol. 41 Preprint at <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAA016> (2020).
123. Oh, S. & Lee, J. Sarcopenia and blood myokine levels as prognostic biomarkers in patients with liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* **26**, (2020).
124. Coelho-Junior, H. J., Picca, A., Calvani, R., Uchida, M. C. & Marzetti, E. If my muscle could talk: Myokines as a biomarker of frailty. *Experimental Gerontology* vol. 127 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110715> (2019).
125. Ahsan, M., Garneau, L. & Aguer, C. The bidirectional relationship between AMPK pathway activation and myokine secretion in skeletal muscle: How it affects energy metabolism. *Frontiers in Physiology* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1040809> (2022).

126. Garneau, L. *et al.* Plasma Myokine Concentrations After Acute Exercise in Non-obese and Obese Sedentary Women. *Front Physiol* **11**, (2020).
127. Aguer, C., Loro, E. & Di Raimondo, D. Editorial: The Role of the Muscle Secretome in Health and Disease. *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01101> (2020).
128. Yun, C. L. & Zierath, J. R. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *Journal of Clinical Investigation* vol. 116 Preprint at <https://doi.org/10.1172/JCI29044> (2006).
129. Kjøbsted, R. *et al.* AMPK in skeletal muscle function and metabolism. *FASEB Journal* vol. 32 Preprint at <https://doi.org/10.1096/fj.201700442R> (2018).
130. Kim, J., Yang, G., Kim, Y., Kim, J. & Ha, J. AMPK activators: Mechanisms of action and physiological activities. *Experimental and Molecular Medicine* vol. 48 Preprint at <https://doi.org/10.1038/emm.2016.16> (2016).
131. Hunter, R. W., Treebak, J. T., Wojtaszewski, J. F. P. & Sakamoto, K. Molecular mechanism by which AMP-activated protein kinase activation promotes glycogen accumulation in muscle. *Diabetes* **60**, (2011).
132. Jørgensen, S. B. *et al.* The α 2-5' AMP-activated protein kinase is a site 2 glycogen synthase kinase in skeletal muscle and is responsive to glucose loading. *Diabetes* **53**, (2004).
133. Jeon, S. M. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Experimental and Molecular Medicine* vol. 48 Preprint at <https://doi.org/10.1038/EMM.2016.81> (2016).
134. MacDonald, C., Wojtaszewski, J. F. P., Pedersen, B. K., Kiens, B. & Richter, E. A. Interleukin-6 release from human skeletal muscle during exercise: Relation to AMPK activity. *J Appl Physiol* **95**, (2003).
135. Uhlén, M. *et al.* Tissue-based map of the human proteome. *Science* (1979) (2015) doi:10.1126/science.1260419.
136. Doroudgar, S. & Glembotski, C. C. The cardiokine story unfolds: Ischemic stress-induced protein secretion in the heart. *Trends in Molecular Medicine* vol. 17 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.12.003> (2011).
137. Rapoport, T. A. Protein translocation across the eukaryotic endoplasmic reticulum and bacterial plasma membranes. *Nature* vol. 450 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nature06384> (2007).
138. Stastna, M. & Van Eyk, J. E. Secreted proteins as a fundamental source for biomarker discovery. *Proteomics* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.1002/pmic.201100346> (2012).
139. Armingol, E., Officer, A., Harismendy, O. & Lewis, N. E. Deciphering cell–cell interactions and communication from gene expression. *Nature Reviews Genetics* vol. 22 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00292-x> (2021).

140. Sallusto, F., Mackay, C. R. & Lanzavecchia, A. The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. *Annual Review of Immunology* vol. 18 Preprint at <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.593> (2000).
141. Baes, M. & Denef, C. Evidence that stimulation of growth hormone release by epinephrine and vasoactive intestinal peptide is based on cell-to-cell communication in the pituitary. *Endocrinology* **120**, (1987).
142. Balthasar, N. *et al.* Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron* **42**, (2004).
143. Ramilowski, J. A. *et al.* A draft network of ligand-receptor-mediated multicellular signalling in human. *Nat Commun* **6**, (2015).
144. Hrvatin, S. *et al.* Single-cell analysis of experience-dependent transcriptomic states in the mouse visual cortex. *Nat Neurosci* **21**, (2018).
145. Farbehi, N. *et al.* Single-cell expression profiling reveals dynamic flux of cardiac stromal, vascular and immune cells in health and injury. *Elife* **8**, (2019).
146. Puram, S. V. *et al.* Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer. *Cell* **171**, (2017).
147. Zepp, J. A. *et al.* Distinct Mesenchymal Lineages and Niches Promote Epithelial Self-Renewal and Myofibrogenesis in the Lung. *Cell* **170**, (2017).
148. Sheikh, B. N. *et al.* Systematic Identification of Cell-Cell Communication Networks in the Developing Brain. *iScience* **21**, (2019).
149. Efremova, M., Vento-Tormo, M., Teichmann, S. A. & Vento-Tormo, R. CellPhoneDB: inferring cell–cell communication from combined expression of multi-subunit ligand–receptor complexes. *Nat Protoc* **15**, (2020).
150. Egan, B. & Zierath, J. R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab* **17**, 162–184 (2013).
151. Robinson, M. M. *et al.* Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans Clinical and Translational Report Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adapta. *Cell Metab* **25**, 581–592 (2017).
152. Karstoft, K. & Pedersen, B. K. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **19**, 270–275 (2016).
153. Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology* Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49> (2012).
154. Giudice, J. & Taylor, J. M. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Current Opinion in Pharmacology* vol. 34 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.05.005> (2017).
155. Wang, C. *et al.* A Preclinical Systematic Review of the Effects of Chronic Exercise on Autophagy-Related Proteins in Aging Skeletal Muscle. *Frontiers in Physiology* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.930185> (2022).

156. Grevendonk, L. *et al.* Impact of aging and exercise on skeletal muscle mitochondrial capacity, energy metabolism, and physical function. *Nat Commun* **12**, (2021).
157. Létocart, A. J. *et al.* Muscles adaptation to aging and training: architectural changes – a randomised trial. *BMC Geriatr* **21**, (2021).
158. Brett, J. O. *et al.* Exercise rejuvenates quiescent skeletal muscle stem cells in old mice through restoration of Cyclin D1. *Nat Metab* **2**, (2020).
159. Schultz, E., Gibson, M. C. & Champion, T. Satellite cells are mitotically quiescent in mature mouse muscle: An EM and radioautographic study. *Journal of Experimental Zoology* **206**, (1978).
160. Quarta, M. *et al.* Bioengineered constructs combined with exercise enhance stem cell-mediated treatment of volumetric muscle loss. *Nat Commun* **8**, (2017).
161. Brightwell, C. R. *et al.* A glitch in the matrix: the pivotal role for extracellular matrix remodeling during muscle hypertrophy. *American journal of physiology. Cell physiology* vol. 323 Preprint at <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00200.2022> (2022).
162. Lu, P., Takai, K., Weaver, V. M. & Werb, Z. Extracellular Matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **3**, (2011).
163. Boerckel, J. D., Ubrig, B. A., Willett, N. J., Huebsch, N. & Guldberg, R. E. Mechanical regulation of vascular growth and tissue regeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, (2011).
164. Muñoz-Cánoves, P., Neves, J. & Sousa-Victor, P. Understanding muscle regenerative decline with aging: new approaches to bring back youthfulness to aged stem cells. *FEBS Journal* vol. 287 Preprint at <https://doi.org/10.1111/febs.15182> (2020).
165. Torre, D., Lachmann, A. & Ma'ayan, A. BioJupies: Automated Generation of Interactive Notebooks for RNA-Seq Data Analysis in the Cloud. *Cell Syst* **7**, 556-561.e3 (2018).
166. Harding, S. D. *et al.* The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2018: Updates and expansion to encompass the new guide to IMMUNOPHARMACOLOGY. *Nucleic Acids Res* **46**, (2018).
167. Kuleshov, M. V. *et al.* Enrichr: a comprehensive gene set enrichment. *Nucleic Acids Res* (2016).
168. Stuart, T. *et al.* Comprehensive Integration of Single-Cell Data. *Cell* **177**, (2019).
169. Metsalu, T. & Vilo, J. ClustVis: A web tool for visualizing clustering of multivariate data using Principal Component Analysis and heatmap. *Nucleic Acids Res* **43**, (2015).
170. Starrau, J., De Back, W., Brusch, L. & Deutsch, A. Morpheus: A user-friendly modeling environment for multiscale and multicellular systems biology. *Bioinformatics* **30**, (2014).
171. Shannon, P. *et al.* Cytoscape: A software Environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res* **13**, (2003).
172. Krzywinski, M. *et al.* Circos: An information aesthetic for comparative genomics. *Genome Res* **19**, (2009).

173. Murphy, R. M., Watt, M. J. & Febbraio, M. A. Metabolic communication during exercise. *Nature Metabolism* vol. 2 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0258-x> (2020).
174. Vechetti, I. J., Valentino, T., Mobley, C. B. & McCarthy, J. J. The role of extracellular vesicles in skeletal muscle and systematic adaptation to exercise. *Journal of Physiology* vol. 599 Preprint at <https://doi.org/10.1113/JP278929> (2021).
175. Lee, J. H. & Jun, H. S. Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Frontiers in Physiology* Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042> (2019).
176. Miyamoto-Mikami, E. *et al.* Gene expression profile of muscle adaptation to high-intensity intermittent exercise training in young men. *Sci Rep* (2018) doi:10.1038/s41598-018-35115-x.
177. Hjorth, M. *et al.* The effect of acute and long-term physical activity on extracellular matrix and serglycin in human skeletal muscle. *Physiol Rep* **3**, (2015).
178. Kritikaki, E. *et al.* Exercise training-induced extracellular matrix protein adaptation in locomotor muscles: A systematic review. *Cells* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cells10051022> (2021).
179. Amar, D. *et al.* Time trajectories in the transcriptomic response to exercise - a meta-analysis. *Nat Commun* **12**, (2021).
180. Ubaida-Mohien, C. *et al.* Physical activity associated proteomics of skeletal muscle: Being proteomics of skeletal muscle: Being physically active in daily life may protect skeletal muscle from aging. *Front Physiol* **10**, (2019).
181. Gattazzo, F., Urciuolo, A. & Bonaldo, P. Extracellular matrix: A dynamic microenvironment for stem cell niche. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* vol. 1840 2506–2519 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.01.010> (2014).
182. Zhang, W., Liu, Y. & Zhang, H. Extracellular matrix: an important regulator of cell functions and skeletal muscle development. *Cell and Bioscience* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00579-4> (2021).
183. McKee, T. J., Perlman, G., Morris, M. & Komarova, S. V. Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* **9**, (2019).
184. Ross, M., Kargl, C. K., Ferguson, R., Gavin, T. P. & Hellsten, Y. Exercise-induced skeletal muscle angiogenesis: impact of age, sex, angiocrines and cellular mediators. *European Journal of Applied Physiology* vol. 123 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00421-022-05128-6> (2023).
185. Landers-Ramos, R. Q. & Prior, S. J. The Microvasculature and Skeletal Muscle Health in Aging. *Exerc Sport Sci Rev* **46**, (2018).
186. Olfert, I. M., Baum, O., Hellsten, Y. & Egginton, S. Advances and challenges in skeletal muscle angiogenesis. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* vol. 310 Preprint at <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00635.2015> (2016).
187. Cheresch, D. A. & Stupack, D. G. Regulation of angiogenesis: Apoptotic cues from the ECM. *Oncogene* vol. 27 Preprint at <https://doi.org/10.1038/onc.2008.304> (2008).

188. Pang, X. *et al.* Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* vol. 8 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01259-6> (2023).
189. Perruzzi, C. A. *et al.* Functional overlap and cooperativity among α v and β 1 integrin subfamilies during skin angiogenesis. *Journal of Investigative Dermatology* **120**, (2003).
190. Carlson, T. R., Hu, H., Braren, R., Kim, Y. H. & Wang, R. A. Cell-autonomous requirement for β 1 integrin in endothelial cell adhesion, migration and survival during angiogenesis in mice. *Development* **135**, (2008).
191. Liu, Y. xiao *et al.* Dissecting cell diversity and connectivity in skeletal muscle for myogenesis. *Cell Death Dis* **10**, (2019).
192. Rozo, M., Li, L. & Fan, C. M. Targeting β 1-integrin signaling enhances regeneration in aged and dystrophic muscle in mice. *Nat Med* **22**, (2016).
193. Bayer, M. L. *et al.* Influence of the integrin alpha-1 subunit and its relationship with high-fat diet upon extracellular matrix synthesis in skeletal muscle and tendon. *Cell Tissue Res* **381**, (2020).
194. Duband, J. L., Belkin, A. M., Syfrig, J., Thiery, J. P. & Koteliansky, V. E. Expression of α 1 integrin, a laminin-collagen receptor, during myogenesis and neurogenesis in the avian embryo. *Development* **116**, (1992).
195. Clarke, D. J. B. *et al.* EXpression2Kinases (X2K) Web: Linking expression signatures to upstream cell signaling networks. *Nucleic Acids Res* **46**, (2018).
196. Jackman, R. W. & Kandarian, S. C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* vol. 287 Preprint at <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00579.2003> (2004).
197. Ji, Y. *et al.* Inflammation: Roles in Skeletal Muscle Atrophy. *Antioxidants* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3390/antiox11091686> (2022).
198. Webster, J. M., Kempen, L. J. A. P., Hardy, R. S. & Langen, R. C. J. Inflammation and Skeletal Muscle Wasting During Cachexia. *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.597675> (2020).
199. Prame Kumar, K., Nicholls, A. J. & Wong, C. H. Y. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell and Tissue Research* vol. 371 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2753-2> (2018).
200. Chapman, M. A. *et al.* Skeletal Muscle Transcriptomic Comparison between Long-Term Trained and Untrained Men and Women. *Cell Rep* **31**, (2020).
201. Atherton, P. J. *et al.* Control of skeletal muscle atrophy in response to disuse: Clinical/preclinical contentions and fallacies of evidence. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* vol. 311 Preprint at <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00257.2016> (2016).
202. Morgan, J. & Partridge, T. Skeletal muscle in health and disease. *DMM Disease Models and Mechanisms* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.1242/dmm.042192> (2020).

203. Blackwell, T. A. *et al.* Transcriptomic analysis of the development of skeletal muscle atrophy in cancer-cachexia in tumor-bearing mice. *Physiol Genomics* **50**, (2018).
204. Fujimaki, S. *et al.* The endothelial Dll4–muscular Notch2 axis regulates skeletal muscle mass. *Nat Metab* **4**, (2022).
205. Ham, D. J. *et al.* The neuromuscular junction is a focal point of mTORC1 signaling in sarcopenia. *Nat Commun* **11**, (2020).
206. Torre, D., Lachmann, A. & Ma'ayan, A. BioJupies: Automated Generation of Interactive Notebooks for RNA-Seq Data Analysis in the Cloud. *Cell Syst* **7**, 556-561.e3 (2018).
207. Jagoe, R. T., Lecker, S. H., Gomes, M. & Goldberg, A. L. Patterns of gene expression in atrophying skeletal muscles: response to food deprivation. *The FASEB Journal* **16**, (2002).
208. Shao, X. *et al.* CellTalkDB: A manually curated database of ligand-receptor interactions in humans and mice. *Brief Bioinform* **22**, (2021).
209. Franceschini, A. *et al.* STRING v9.1: Protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration. *Nucleic Acids Res* **41**, (2013).
210. Cohen, S., Nathan, J. A. & Goldberg, A. L. Muscle wasting in disease: Molecular mechanisms and promising therapies. *Nature Reviews Drug Discovery* vol. 14 58–74 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrd4467> (2014).
211. Ebert, S. M. *et al.* Stress-induced skeletal muscle Gadd45a expression reprograms myonuclei and causes muscle atrophy. *Journal of Biological Chemistry* **287**, (2012).
212. Sacheck, J. M. *et al.* Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle wasting during systemic diseases. *The FASEB Journal* **21**, (2007).
213. Oh, J. *et al.* The Preventive Effect of Specific Collagen Peptides against Dexamethasone-Induced Muscle Atrophy in Mice. *Molecules* **28**, (2023).
214. Ley, K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends in Molecular Medicine* vol. 9 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(03\)00071-6](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(03)00071-6) (2003).
215. Steeber, D. A., Campbell, M. A., Basit, A., Ley, K. & Tedder, T. F. Optimal selectin-mediated rolling of leukocytes during inflammation in vivo requires intercellular adhesion molecule-1 expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, (1998).
216. Tan, B. H. L. *et al.* P-selectin genotype is associated with the development of cancer cachexia. *EMBO Mol Med* **4**, (2012).
217. Yago, T. *et al.* E-selectin engages PSGL-1 and CD44 through a common signaling pathway to induce integrin $\alpha\text{L}\beta 2$ -mediated slow leukocyte rolling. *Blood* **116**, (2010).
218. Chen, M. & Geng, J. G. P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* vol. 54 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00005-006-0010-6> (2006).

219. Liou, J. T. *et al.* P-selectin is required for neutrophils and macrophage infiltration into injured site and contributes to generation of behavioral hypersensitivity following peripheral nerve injury in mice. *Pain* **154**, (2013).
220. Taha, I. M., Allah, A. M. A. & El Gayed, E. M. A. Expression of toll-like receptor 4 and its connection with type 2 diabetes mellitus. *Cell Mol Biol* **64**, (2018).
221. Sears, D. D. & Kim, J. J. TLR4 and insulin resistance. *Gastroenterology Research and Practice* Preprint at <https://doi.org/10.1155/2010/212563> (2010).
222. Alibashe-Ahmed, M., Brioudes, E., Reith, W., Bosco, D. & Berney, T. Toll-like receptor 4 inhibition prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Sci Rep* **9**, (2019).
223. Yang, L., Li, P., Fu, S., Calay, E. S. & Hotamisligil, G. S. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metab* **11**, (2010).
224. Waltz, T. B. *et al.* Sarcopenia, Aging and Prospective Interventional Strategies. *Curr Med Chem* **25**, (2017).
225. Demontis, F., Piccirillo, R., Goldberg, A. L. & Perrimon, N. The influence of skeletal muscle on systemic aging and lifespan. *Aging Cell* vol. 12 943–949 Preprint at <https://doi.org/10.1111/accel.12126> (2013).
226. Brown, M. & Rose, S. J. The effects of aging and exercise on skeletal muscle. *Top Geriatr Rehabil* **1**, (1985).
227. Distefano, G. & Goodpaster, B. H. Effects of exercise and aging on skeletal muscle. *Cold Spring Harb Perspect Med* **8**, (2018).
228. Sousa-Victor, P. & Muñoz-Cánoves, P. Regenerative decline of stem cells in sarcopenia. *Molecular Aspects of Medicine* vol. 50 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.02.002> (2016).
229. Shefer, G., Van de Mark, D. P., Richardson, J. B. & Yablonka-Reuveni, Z. Satellite-cell pool size does matter: Defining the myogenic potency of aging skeletal muscle. *Dev Biol* (2006) doi:10.1016/j.ydbio.2006.02.022.
230. Biferalli, B., Proietti, D., Mozzetta, C. & Madaro, L. Fibro–Adipogenic Progenitors Cross-Talk in Skeletal Muscle: The Social Network. *Frontiers in Physiology* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01074> (2019).
231. Verma, M. *et al.* Muscle Satellite Cell Cross-Talk with a Vascular Niche Maintains Quiescence via VEGF and Notch Signaling. *Cell Stem Cell* **23**, 530-543.e9 (2018).
232. Gilbert, P. M. *et al.* Substrate elasticity regulates skeletal muscle stem cell self-renewal in culture. *Science (1979)* **329**, (2010).
233. Conboy, I. M. *et al.* Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* **433**, (2005).
234. Hamrick, M. W. The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle–bone crosstalk. *Bonekey Rep* (2012) doi:10.1038/bonekey.2012.60.
235. Hamrick, M. W. The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle–bone crosstalk. *Bonekey Rep* **1**, 1–5 (2012).

236. M.W., H. The skeletal muscle secretome: An emerging player in muscle-bone crosstalk. *Bonekey Rep* (2012) doi:10.1038/bonekey.2012.60 LK - <http://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=20476396&id=doi:10.1038%2Fbonekey.2012.60&atitle=The+skeletal+muscle+secretome%3A+An+emerging+player+in+muscle-bone+crosstalk&stitle=BoneKEy+Rep.&title=BoneKEy+Reports&volume=1&issue=1&spage=&epage=&aulast=Hamrick&aufirst=Mark+W.&auinit=M.W.&aufull=Hamrick+M.W.&coden=&isbn=&pages=-&date=2012&auinit1=M&auinitm=W>.
237. Hoffmann, C. & Weigert, C. Skeletal muscle as an endocrine organ: The role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med* **7**, (2017).
238. Han, L., Wu, S. & Hu, P. The functions of sarcopenia related myokines. *Translational Medicine of Aging* vol. 2 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.tma.2018.08.001> (2018).
239. Curcio, F. *et al.* Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Experimental Gerontology* vol. 85 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.09.007> (2016).
240. Perez, K. *et al.* Single nuclei profiling identifies cell specific markers of skeletal muscle aging, frailty, and senescence. *Aging* **14**, (2022).
241. Studenski, S. A. *et al.* The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* **69 A**, (2014).
242. Metsalu, T. & Vilo, J. ClustVis: A web tool for visualizing clustering of multivariate data using Principal Component Analysis and heatmap. *Nucleic Acids Res* **43**, W566–W570 (2015).
243. Starruß, J., de Back, W., Brusch, L. & Deutsch, A. Morpheus: a user-friendly modeling environment for multiscale and multicellular systems biology. *Bioinformatics* **30**, 1331–2 (2014).
244. Lachmann, A. *et al.* Geneshot: search engine for ranking genes from arbitrary text queries. *Nucleic Acids Res* **47**, (2019).
245. Ogata, H. *et al.* KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Research* Preprint at <https://doi.org/10.1093/nar/27.1.29> (1999).
246. Wiedmer, P. *et al.* Sarcopenia – Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Research Reviews* vol. 65 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101200> (2021).
247. Mizushima, N. & Komatsu, M. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell* vol. 147 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.026> (2011).
248. Rubinsztein, D. C., Mariño, G. & Kroemer, G. Autophagy and aging. *Cell* Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.030> (2011).
249. Jiao, J. & Demontis, F. Skeletal muscle autophagy and its role in sarcopenia and organismal aging. *Current Opinion in Pharmacology* vol. 34 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.03.009> (2017).
250. Gambarotto, L. *et al.* Ambra1 deficiency impairs mitophagy in skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **13**, 2211–2224 (2022).

251. Lang, F. *et al.* Dynamic changes in the mouse skeletal muscle proteome during denervation-induced atrophy. *DMM Disease Models and Mechanisms* **10**, 881–896 (2017).
252. L'hôte, C. *et al.* Identification of new biomarkers for sarcopenia and characterization of cathepsin D biomarker. *JCSM Rapid Commun* **4**, (2021).
253. Memme, J. M., Oliveira, A. N. & Hood, D. A. p53 regulates skeletal muscle mitophagy and mitochondrial quality control following denervation-induced muscle disuse. *Journal of Biological Chemistry* **298**, (2022).
254. Fan, J. *et al.* Autophagy as a Potential Target for Sarcopenia. *Journal of Cellular Physiology* vol. 231 Preprint at <https://doi.org/10.1002/jcp.25260> (2016).
255. Vainshtein, A. & Sandri, M. Signaling pathways that control muscle mass. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms21134759> (2020).
256. Hong, X. *et al.* Stem cell aging in the skeletal muscle: The importance of communication. *Ageing Research Reviews* vol. 73 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101528> (2022).
257. Leuchtmann, A. B., Adak, V., Dilbaz, S. & Handschin, C. The Role of the Skeletal Muscle Secretome in Mediating Endurance and Resistance Training Adaptations. *Frontiers in Physiology* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709807> (2021).
258. Lo, J. H. tung, U, K. P., Yiu, T., Ong, M. T. yun & Lee, W. Y. wai. Sarcopenia: Current treatments and new regenerative therapeutic approaches. *Journal of Orthopaedic Translation* vol. 23 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.04.002> (2020).
259. Garg, K. & Boppart, M. D. Influence of exercise and aging on extracellular matrix composition in the skeletal muscle stem cell niche. *Journal of Applied Physiology* vol. 121 Preprint at <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00594.2016> (2016).
260. Rodrigues, C. J., Rodrigues, A. J. & Bohm, G. M. Effects of aging on muscle fibers and collagen content of the diaphragm: A comparison with the rectus abdominis muscle. *Gerontology* **42**, (1996).
261. Gumpenberger, M. *et al.* Remodeling the skeletal muscle extracellular matrix in older age—effects of acute exercise stimuli on gene expression. *Int J Mol Sci* **21**, (2020).
262. Baumert, P. *et al.* Variations of collagen-encoding genes are associated with exercise-induced muscle damage. *Physiol Genomics* **50**, (2018).
263. Dell'Orso, S. *et al.* Single cell analysis of adult mouse skeletal muscle stem cells in homeostatic and regenerative conditions. *Development (Cambridge)* **146**, (2019).
264. Franchini, M. Hemostasis and aging. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* vol. 60 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.06.004> (2006).
265. Woodman, C. R., Price, E. M. & Harold Laughlin, M. Aging induces muscle-specific impairment of endothelium-dependent dilation in skeletal muscle feed arteries. (2002) doi:10.1152/japplphysiol.00461.2002.-We.

266. Arrigoni, C. *et al.* Differential angiogenesis of bone and muscle endothelium in aging and inflammatory processes. *Commun Biol* **6**, (2023).
267. Wang, H. *et al.* Apoptosis in capillary endothelial cells in ageing skeletal muscle. *Aging Cell* **13**, (2014).
268. Rastogi, C. *et al.* Counteracting age-related VEGF signaling insufficiency promotes healthy aging and extends life span. *Science (1979)* **373**, (2021).
269. Deasy, B. M. *et al.* Effect of VEGF on the regenerative capacity of muscle stem cells in dystrophic skeletal muscle. *Molecular Therapy* **17**, (2009).
270. Moyle, L. A. *et al.* Ret function in muscle stem cells points to tyrosine kinase inhibitor therapy for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Elife* **5**, (2016).

Acknowledgments

To study collaborators and CAPES.

Data Availability Statement: Publicly archived datasets analyzed herein are available at the Gene Expression Omnibus (GEO) under accession numbers GSE167186.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Supplementary Figure legends

Referências Bibliográficas

1. Baskin, K. K., Winders, B. R. & Olson, E. N. Muscle as a ‘mediator’ of systemic metabolism. *Cell Metabolism* vol. 21 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.021> (2015).
2. Grgic, J., Schoenfeld, B. J. & Mikulic, P. Effects of plyometric vs. resistance training on skeletal muscle hypertrophy: A review. *Journal of Sport and Health Science* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.06.010> (2021).
3. Smith, J. A. B., Murach, K. A., Dyar, K. A. & Zierath, J. R. Exercise metabolism and adaptation in skeletal muscle. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00606-x> (2023).
4. Wolfe, R. R. The underappreciated role of muscle in health and disease. *American Journal of Clinical Nutrition* vol. 84 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.3.475> (2006).
5. Huang, L. et al. Potential Therapeutic Strategies for Skeletal Muscle Atrophy. *Antioxidants* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3390/antiox12010044> (2023).
6. Loreti, M. & Sacco, A. The jam session between muscle stem cells and the extracellular matrix in the tissue microenvironment. *npj Regenerative Medicine* vol. 7 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41536-022-00204-z> (2022).
7. Blaauw, B., Schiaffino, S. & Reggiani, C. Mechanisms modulating skeletal muscle phenotype. *Compr Physiol* 3, (2013).
8. Schiaffino, S. Fibre types in skeletal muscle: A personal account. *Acta Physiologica* vol. 199 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02130.x> (2010).

9. Reid, K. F. & Fielding, R. A. Skeletal muscle power: A critical determinant of physical functioning in older adults. *Exerc Sport Sci Rev* 40, (2012).
10. Bruton, A. Muscle plasticity: Response to training an detraining. *Physiotherapy* 88, (2002).
11. Dideriksen, J. L., Negro, F., Enoka, R. M. & Farina, D. Motor unit recruitment strategies and muscle properties determine the influence of synaptic noise on force steadiness. *J Neurophysiol* 107, (2012).
12. Talbot, J. & Maves, L. Skeletal muscle fiber type: using insights from muscle developmental biology to dissect targets for susceptibility and resistance to muscle disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology* vol. 5 Preprint at <https://doi.org/10.1002/wdev.230> (2016).
13. Lambert, D. G. & Thomas, G. D. α -Adrenoceptor constrictor responses and their modulation in slow-twitch and fast-twitch mouse skeletal muscle. *Journal of Physiology* 563, (2005).
14. Hamilton, M. T., Hamilton, D. G. & Zderic, T. W. A potent physiological method to magnify and sustain soleus oxidative metabolism improves glucose and lipid regulation. *iScience* 25, (2022).
15. Sandercock, T. G., Wei, Q., Dhaher, Y. Y., Pai, D. K. & Tresch, M. C. Vastus lateralis and vastus medialis produce distinct mediolateral forces on the patella but similar forces on the tibia in the rat. *J Biomech* 81, (2018).
16. Miller, S. C., Korff, T., Waugh, C., Fath, F. & Blazeovich, A. J. Tibialis anterior moment arm: Effects of measurement errors and assumptions. *Med Sci Sports Exerc* 47, (2015).

17. Becker, I., Baxter, G. D. & Woodley, S. J. The vastus lateralis muscle: An anatomical investigation. *Clinical Anatomy* 23, (2010).
18. Dalmau-Pastor, M., Fargues-Polo, B., Casanova-Martínez, D., Vega, J. & Golanó, P. Anatomy of the triceps surae: A pictorial essay. *Foot and Ankle Clinics* vol. 19 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2014.08.002> (2014).
19. Lieber, R. L., Roberts, T. J., Blemker, S. S., Lee, S. S. M. & Herzog, W. Skeletal muscle mechanics, energetics and plasticity Daniel P Ferris. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0318-y> (2017).
20. Fujimaki, S. et al. Publisher Correction: The endothelial Dll4–muscular Notch2 axis regulates skeletal muscle mass (*Nature Metabolism*, (2022), 4, 2, (180-189), 10.1038/s42255-022-00533-9). *Nature Metabolism* vol. 4 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00560-6> (2022).
21. Kaiser, M. S. et al. Dual roles of mTORC1-dependent activation of the ubiquitin-proteasome system in muscle proteostasis. *Commun Biol* 5, (2022).
22. Larsson, L. et al. Sarcopenia: Aging-related loss of muscle mass and function. *Physiol Rev* 99, (2019).
23. Talbert, E. E. & Guttridge, D. C. Impaired regeneration: A role for the muscle microenvironment in cancer cachexia. *Seminars in Cell and Developmental Biology* vol. 54 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.09.009> (2016).
24. MAURO, A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* 9, (1961).
25. García-Prat, L. et al. FoxO maintains a genuine muscle stem-cell quiescent state until geriatric age. *Nat Cell Biol* 22, (2020).

26. Segalés, J., Perdiguero, E. & Muñoz-Cánoves, P. Epigenetic control of adult skeletal muscle stem cell functions. *FEBS Journal* 282, (2015).
27. Hernández-Hernández, J. M., García-González, E. G., Brun, C. E. & Rudnicki, M. A. The myogenic regulatory factors, determinants of muscle development, cell identity and regeneration. *Seminars in Cell and Developmental Biology* vol. 72 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.11.010> (2017).
28. Wang, X. & Zhou, L. The Many Roles of Macrophages in Skeletal Muscle Injury and Repair. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.952249> (2022).
29. Nguyen, J. H., Chung, J. D., Lynch, G. S. & Ryall, J. G. The Microenvironment Is a Critical Regulator of Muscle Stem Cell Activation and Proliferation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* vol. 7 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00254> (2019).
30. Massenet, J., Gardner, E., Chazaud, B. & Dilworth, F. J. Epigenetic regulation of satellite cell fate during skeletal muscle regeneration. *Skeletal Muscle* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13395-020-00259-w> (2021).
31. Lovrić, A. et al. Single-cell sequencing deconvolutes cellular responses to exercise in human skeletal muscle. *Commun Biol* 5, (2022).
32. Zhang, X. et al. Characterization of cellular senescence in aging skeletal muscle. *Nat Aging* 2, (2022).
33. Csapo, R., Gumpenberger, M. & Wessner, B. Skeletal Muscle Extracellular Matrix – What Do We Know About Its Composition, Regulation, and Physiological Roles? A

Narrative Review. *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00253> (2020).

34. Thorsteinsdottir, S., Deries, M., Cachaço, A. S. & Bajanca, F. The extracellular matrix dimension of skeletal muscle development. *Developmental Biology* vol. 354 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2011.03.015> (2011).

35. Fry, C. S., Kirby, T. J., Kosmac, K., McCarthy, J. J. & Peterson, C. A. Myogenic Progenitor Cells Control Extracellular Matrix Production by Fibroblasts during Skeletal Muscle Hypertrophy. *Cell Stem Cell* 20, (2017).

36. Calve, S., Odelberg, S. J. & Simon, H. G. A transitional extracellular matrix instructs cell behavior during muscle regeneration. *Dev Biol* 344, (2010).

37. Street, S. F. Lateral transmission of tension in frog myofibers: A myofibrillar network and transverse cytoskeletal connections are possible transmitters. *J Cell Physiol* 114, (1983).

38. Halper, J. & Kjaer, M. Basic Components of Connective Tissues and Extracellular Matrix: Elastin, Fibrillin, Fibulins, Fibrinogen, Fibronectin, Laminin, Tenascins and Thrombospondins. in (2014). doi:10.1007/978-94-007-7893-1_3.

39. Mavropalias, G. et al. Exercise builds the scaffold of life: muscle extracellular matrix biomarker responses to physical activity, inactivity, and aging. *Biological Reviews* 98, (2023).

40. Ahmad, K., Choi, I. & Lee, Y. H. Implications of skeletal muscle extracellular matrix remodeling in metabolic disorders: Diabetes perspective. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms21113845> (2020).

41. Elango, J. et al. The Molecular Interaction of Collagen with Cell Receptors for Biological Function. *Polymers* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.3390/polym14050876> (2022).
42. Kritikaki, E. et al. Exercise training-induced extracellular matrix protein adaptation in locomotor muscles: A systematic review. *Cells* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cells10051022> (2021).
43. Sinha, U. et al. Role of the Extracellular Matrix in Loss of Muscle Force With Age and Unloading Using Magnetic Resonance Imaging, Biochemical Analysis, and Computational Models. *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00626> (2020).
44. VanderVeen, B. N., Murphy, E. A. & Carson, J. A. The Impact of Immune Cells on the Skeletal Muscle Microenvironment During Cancer Cachexia. *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01037> (2020).
45. Rogeri, P. S. et al. Crosstalk Between Skeletal Muscle and Immune System: Which Roles Do IL-6 and Glutamine Play? *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.582258> (2020).
46. Martinez, F. O., Gordon, S., Locati, M. & Mantovani, A. Transcriptional Profiling of the Human Monocyte-to-Macrophage Differentiation and Polarization: New Molecules and Patterns of Gene Expression. *The Journal of Immunology* 177, (2006).
47. Chazaud, B. Inflammation and Skeletal Muscle Regeneration: Leave It to the Macrophages! *Trends in Immunology* vol. 41 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.04.006> (2020).

48. Pillon, N. J., Bilan, P. J., Fink, L. N. & Klip, A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 304, 453–465 (2013).
49. Tidball, J. G. & Villalta, S. A. Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* vol. 298 Preprint at <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00735.2009> (2010).
50. Tidball, J. G. Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. *Compr Physiol* 1, (2011).
51. Wang, X., Zhao, W., Ransohoff, R. M. & Zhou, L. Infiltrating macrophages are broadly activated at the early stage to support acute skeletal muscle injury repair. *J Neuroimmunol* 317, (2018).
52. Toumi, H., F'guyer, S. & Best, T. M. The role of neutrophils in injury and repair following muscle stretch. *Journal of Anatomy* vol. 208 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2006.00543.x> (2006).
53. McKellar, D. W. et al. Large-scale integration of single-cell transcriptomic data captures transitional progenitor states in mouse skeletal muscle regeneration. *Commun Biol* 4, (2021).
54. Ziemkiewicz, N., Hilliard, G., Pullen, N. A. & Garg, K. The role of innate and adaptive immune cells in skeletal muscle regeneration. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 22 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms22063265> (2021).

55. Latroche, C. et al. Coupling between Myogenesis and Angiogenesis during Skeletal Muscle Regeneration Is Stimulated by Restorative Macrophages. *Stem Cell Reports* 9, (2017).
56. Joannis, S., Nederveen, J. P., Snijders, T., McKay, B. R. & Parise, G. Skeletal Muscle Regeneration, Repair and Remodelling in Aging: The Importance of Muscle Stem Cells and Vascularization. *Gerontology* vol. 63 Preprint at <https://doi.org/10.1159/000450922> (2016).
57. Latroche, C. et al. Skeletal muscle microvasculature: A highly dynamic lifeline. *Physiology* vol. 30 417–427 Preprint at <https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2015> (2015).
58. Relaix, F. et al. Perspectives on skeletal muscle stem cells. *Nature Communications* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20760-6> (2021).
59. Sartori, R., Romanello, V. & Sandri, M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nature Communications* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20123-1> (2021).
60. Fanzani, A., Conraads, V. M., Penna, F. & Martinet, W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: An update. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* vol. 3 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0074-6> (2012).
61. Sartorelli, V. & Fulco, M. Molecular and Cellular Determinants of Skeletal Muscle Atrophy and Hypertrophy. *Sci Signal* 2004, re11–re11 (2004).
62. Etienne, J., Liu, C., Skinner, C. M., Conboy, M. J. & Conboy, I. M. Skeletal muscle as an experimental model of choice to study tissue aging and rejuvenation. *Skeletal Muscle* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13395-020-0222-1> (2020).

63. D'Ercole, C. et al. Spatially resolved transcriptomics reveals innervation-responsive functional clusters in skeletal muscle. *Cell Rep* 41, (2022).
64. Albers, P. H. et al. Human muscle fiber type-specific insulin signaling: Impact of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 64, (2015).
65. O'Neill, E. D. et al. Absence of insulin signalling in skeletal muscle is associated with reduced muscle mass and function: Evidence for decreased protein synthesis and not increased degradation. *Age (Omaha)* 32, (2010).
66. Hasselgren, P. O. & Fischer, J. E. Muscle cachexia: Current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation. *Annals of Surgery* vol. 233 Preprint at <https://doi.org/10.1097/00000658-200101000-00003> (2001).
67. Acharyya, S. et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *Journal of Clinical Investigation* 114, (2004).
68. Bodine, S. C. Disuse-induced muscle wasting. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* vol. 45 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.011> (2013).
69. Taillandier, D. & Polge, C. Skeletal muscle atrogenes: From rodent models to human pathologies. *Biochimie* vol. 166 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.07.014> (2019).
70. Zhao, L., Zhao, J., Zhong, K., Tong, A. & Jia, D. Targeted protein degradation: mechanisms, strategies and application. *Signal Transduction and Targeted Therapy* vol. 7 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00966-4> (2022).
71. Bilodeau, P. A., Coyne, E. S. & Wing, S. S. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: Roles and regulation. *Am J Physiol Cell Physiol* 311, (2016).

72. Bodine, S. C. & Baehr, L. M. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogin-1. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* vol. 307 Preprint at <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00204.2014> (2014).
73. Hunt, L. C. et al. Integrated genomic and proteomic analyses identify stimulus-dependent molecular changes associated with distinct modes of skeletal muscle atrophy. *Cell Rep* 37, (2021).
74. Sandri, M. Protein breakdown in muscle wasting: Role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* vol. 45 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.04.023> (2013).
75. Fuqua, J. D. et al. ULK2 is essential for degradation of ubiquitinated protein aggregates and homeostasis in skeletal muscle. *FASEB Journal* 33, (2019).
76. Nemazanyy, I. et al. Defects of Vps15 in skeletal muscles lead to autophagic vacuolar myopathy and lysosomal disease. *EMBO Mol Med* 5, (2013).
77. Bujak, A. L. et al. AMPK activation of muscle autophagy prevents fasting-induced hypoglycemia and myopathy during aging. *Cell Metab* 21, (2015).
78. Carnio, S. et al. Autophagy Impairment in Muscle Induces Neuromuscular Junction Degeneration and Precocious Aging. *Cell Rep* 8, 1509–1521 (2014).
79. Castets, P. et al. Sustained activation of mTORC1 in skeletal muscle inhibits constitutive and starvation-induced autophagy and causes a severe, late-onset myopathy. *Cell Metab* 17, (2013).
80. Yin, L. et al. Skeletal muscle atrophy: From mechanisms to treatments. *Pharmacological Research* vol. 172 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105807> (2021).

81. Tieland, M., Trouwborst, I. & Clark, B. C. Skeletal muscle performance and ageing. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.1002/jcsm.12238> (2018).
82. Zhu, Q., Tao, C., Ding, Y. & Chute, C. G. Time-related patient data retrieval for the case studies from the pharmacogenomics research network. *J Med Syst* 36 Suppl 1, (2012).
83. Cruz-Jentoft, A. J. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 43, 48–759 (2014).
84. Hughes, V. A., Frontera, W. R., Roubenoff, R., Evans, W. J. & Fiatarone Singh, M. A. Longitudinal changes in body composition in older men and women: Role of body weight change and physical activity. *American Journal of Clinical Nutrition* 76, (2002).
85. Ali, S. & Garcia, J. M. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options. *Gerontology* 60, 294–305 (2015).
86. Wu, L. C., Kao, H. H., Chen, H. J., Huang, P. F. & Kato, G. Preliminary screening for sarcopenia and related risk factors among the elderly. *Medicine (United States)* 100, (2021).
87. Huo, F., Liu, Q. & Liu, H. Contribution of muscle satellite cells to sarcopenia. *Frontiers in Physiology* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.892749> (2022).
88. Zhou, Y. et al. The Impact of Age on Skeletal Muscle Progenitor Cell Survival and Fate after Injury. *Tissue Eng Part C Methods* 23, 1012–1021 (2017).

89. Sousa-Victor, P. et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature* 506, 316–321 (2014).
90. Cruz-Jentoft, A. J. et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* vol. 48 16–31 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169> (2019).
91. Giovannini, S. et al. Sarcopenia: Diagnosis and management, state of the art and contribution of ultrasound. *Journal of Clinical Medicine* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm10235552> (2021).
92. Cruz-Jentoft, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 39, 412–423 (2010).
93. Chen, L. K. et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association* vol. 15 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.11.025> (2014).
94. Chumlea, W. C. et al. International working group on Sarcopenia. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 15, (2011).
95. Dhillon, R. J. S. & Hasni, S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine* vol. 33 17–26 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.002> (2017).
96. Warburton, D. E. R., Nicol, C. W. & Bredin, S. S. D. Health benefits of physical activity: The evidence. *CMAJ* vol. 174 Preprint at <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351> (2006).

97. Bull, F. C. et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine* vol. 54 1451–1462 Preprint at <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955> (2020).
98. Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J. & Zierath, J. R. Integrative biology of exercise. *Cell* 159, 738–749 (2014).
99. Bowden Davies, K. A. et al. Physical Activity and Sedentary Time: Association with Metabolic Health and Liver Fat. *Med Sci Sports Exerc* 51, (2019).
100. Chodzko-Zajko, W. J. et al. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise* vol. 41 Preprint at <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c> (2009).
101. Stott, J. et al. Associations between psychological intervention for anxiety disorders and risk of dementia: a prospective cohort study using national health-care records data in England. *Lancet Healthy Longev* 4, (2023).
102. Wanjau, M. N. et al. Physical Activity and Depression and Anxiety Disorders: A Systematic Review of Reviews and Assessment of Causality. *AJPM Focus* 2, (2023).
103. Patel, H. et al. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World J Cardiol* 9, (2017).
104. Chin, E. C. et al. Low-frequency HIIT improves body composition and aerobic capacity in overweight men. *Med Sci Sports Exerc* 52, (2020).
105. Bird, S. P., Tarpenning, K. M. & Marino, F. E. Designing resistance training programmes to enhance muscular fitness: A review of the acute programme variables. *Sports Medicine* 35, (2005).

106. Dickinson, J. M. et al. Transcriptome response of human skeletal muscle to divergent exercise stimuli. *J Appl Physiol* (2018) doi:10.1152/japplphysiol.00014.2018.
107. Hargreaves, M. & Spriet, L. L. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature Metabolism* vol. 2 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0251-4> (2020).
108. Petriz, B. A. et al. The Effects of Acute and Chronic Exercise on Skeletal Muscle Proteome. *J Cell Physiol* 232, (2017).
109. Philp, A. M., Saner, N. J., Lazarou, M., Ganley, I. G. & Philp, A. The influence of aerobic exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle. *Journal of Physiology* 599, (2021).
110. Jones, D. A., Rutherford, O. M. & Parker, D. F. PHYSIOLOGICAL CHANGES IN SKELETAL MUSCLE AS A RESULT OF STRENGTH TRAINING. *Quarterly Journal of Experimental Physiology* 74, (1989).
111. Fukada, S. ichiro, Higashimoto, T. & Kaneshige, A. Differences in muscle satellite cell dynamics during muscle hypertrophy and regeneration. *Skeletal Muscle* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13395-022-00300-0> (2022).
112. Lepper, C., Partridge, T. A. & Fan, C. M. An absolute requirement for pax7-positive satellite cells in acute injury-induced skeletal muscle regeneration. *Development* 138, (2011).
113. Stitt, T. N. et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* (2004) doi:10.1016/S1097-2765(04)00211-4.

114. Schiaffino, S. & Mammucari, C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: Insights from genetic models. *Skeletal Muscle* vol. 1 Preprint at <https://doi.org/10.1186/2044-5040-1-4> (2011).
115. Sandri, M. et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 117, (2004).
116. Liu, G. Y. & Sabatini, D. M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* vol. 21 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y> (2020).
117. Kim, Y. M. et al. MTORC1 phosphorylates UVRAG to negatively regulate autophagosome and endosome maturation. *Mol Cell* 57, (2015).
118. Adams, G. R. Exercise effects on muscle insulin signaling and action invited review: Autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. *J Appl Physiol* 93, (2002).
119. Hargreaves, M. & Spriet, L. L. Author Correction: Skeletal muscle energy metabolism during exercise (*Nature Metabolism*, (2020), 2, 9, (817-828), 10.1038/s42255-020-0251-4). *Nature Metabolism* vol. 2 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00290-7> (2020).
120. Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. (2008) doi:10.1152/physrev.90100.2007.-Skeletal.
121. Ostrowski, K., Rohde, T., Zacho, M., Asp, S. & Pedersen, B. K. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *Journal of Physiology* (1998) doi:10.1111/j.1469-7793.1998.949bp.x.

122. Severinsen, M. C. K. & Pedersen, B. K. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews* vol. 41 Preprint at <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAA016> (2020).
123. Oh, S. & Lee, J. Sarcopenia and blood myokine levels as prognostic biomarkers in patients with liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 26, (2020).
124. Coelho-Junior, H. J., Picca, A., Calvani, R., Uchida, M. C. & Marzetti, E. If my muscle could talk: Myokines as a biomarker of frailty. *Experimental Gerontology* vol. 127 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110715> (2019).
125. Ahsan, M., Garneau, L. & Aguer, C. The bidirectional relationship between AMPK pathway activation and myokine secretion in skeletal muscle: How it affects energy metabolism. *Frontiers in Physiology* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1040809> (2022).
126. Garneau, L. et al. Plasma Myokine Concentrations After Acute Exercise in Non-obese and Obese Sedentary Women. *Front Physiol* 11, (2020).
127. Aguer, C., Loro, E. & Di Raimondo, D. Editorial: The Role of the Muscle Secretome in Health and Disease. *Frontiers in Physiology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01101> (2020).
128. Yun, C. L. & Zierath, J. R. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *Journal of Clinical Investigation* vol. 116 Preprint at <https://doi.org/10.1172/JCI29044> (2006).
129. Kjøbsted, R. et al. AMPK in skeletal muscle function and metabolism. *FASEB Journal* vol. 32 Preprint at <https://doi.org/10.1096/fj.201700442R> (2018).

130. Kim, J., Yang, G., Kim, Y., Kim, J. & Ha, J. AMPK activators: Mechanisms of action and physiological activities. *Experimental and Molecular Medicine* vol. 48 Preprint at <https://doi.org/10.1038/emm.2016.16> (2016).
131. Hunter, R. W., Treebak, J. T., Wojtaszewski, J. F. P. & Sakamoto, K. Molecular mechanism by which AMP-activated protein kinase activation promotes glycogen accumulation in muscle. *Diabetes* 60, (2011).
132. Jørgensen, S. B. et al. The α 2-5' AMP-activated protein kinase is a site 2 glycogen synthase kinase in skeletal muscle and is responsive to glucose loading. *Diabetes* 53, (2004).
133. Jeon, S. M. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Experimental and Molecular Medicine* vol. 48 Preprint at <https://doi.org/10.1038/EMM.2016.81> (2016).
134. MacDonald, C., Wojtaszewski, J. F. P., Pedersen, B. K., Kiens, B. & Richter, E. A. Interleukin-6 release from human skeletal muscle during exercise: Relation to AMPK activity. *J Appl Physiol* 95, (2003).
135. Uhlén, M. et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science* (1979) (2015) doi:10.1126/science.1260419.
136. Doroudgar, S. & Glembotski, C. C. The cardiokine story unfolds: Ischemic stress-induced protein secretion in the heart. *Trends in Molecular Medicine* vol. 17 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.12.003> (2011).
137. Rapoport, T. A. Protein translocation across the eukaryotic endoplasmic reticulum and bacterial plasma membranes. *Nature* vol. 450 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nature06384> (2007).

138. Stastna, M. & Van Eyk, J. E. Secreted proteins as a fundamental source for biomarker discovery. *Proteomics* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.1002/pmic.201100346> (2012).
139. Armingol, E., Officer, A., Harismendy, O. & Lewis, N. E. Deciphering cell–cell interactions and communication from gene expression. *Nature Reviews Genetics* vol. 22 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00292-x> (2021).
140. Sallusto, F., Mackay, C. R. & Lanzavecchia, A. The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. *Annual Review of Immunology* vol. 18 Preprint at <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.593> (2000).
141. Baes, M. & Denef, C. Evidence that stimulation of growth hormone release by epinephrine and vasoactive intestinal peptide is based on cell-to-cell communication in the pituitary. *Endocrinology* 120, (1987).
142. Balthasar, N. et al. Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron* 42, (2004).
143. Ramilowski, J. A. et al. A draft network of ligand-receptor-mediated multicellular signalling in human. *Nat Commun* 6, (2015).
144. Hrvatin, S. et al. Single-cell analysis of experience-dependent transcriptomic states in the mouse visual cortex. *Nat Neurosci* 21, (2018).
145. Farbehi, N. et al. Single-cell expression profiling reveals dynamic flux of cardiac stromal, vascular and immune cells in health and injury. *Elife* 8, (2019).
146. Puram, S. V. et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer. *Cell* 171, (2017).

147. Zepp, J. A. et al. Distinct Mesenchymal Lineages and Niches Promote Epithelial Self-Renewal and Myofibrogenesis in the Lung. *Cell* 170, (2017).
148. Sheikh, B. N. et al. Systematic Identification of Cell-Cell Communication Networks in the Developing Brain. *iScience* 21, (2019).
149. Efremova, M., Vento-Tormo, M., Teichmann, S. A. & Vento-Tormo, R. CellPhoneDB: inferring cell–cell communication from combined expression of multi-subunit ligand–receptor complexes. *Nat Protoc* 15, (2020).