

A REGENERAÇÃO MUSCULAR E O PAPEL DAS CÉLULAS SATÉLITES

Anderson Moreira Bernini*

Eneri Vieira de Souza Leite Mello**

BERNINI, A. M.; MELLO, E. V. S. L. A Regeneração Muscular e o Papel das Células Satélites. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 4(3): 259-262, 2000.

RESUMO: O conceito de células satélites, promovendo a regeneração muscular, é relativamente recente. Muitos fisioterapeutas, hoje atuantes, não o estudaram nos bancos escolares. No sentido de colaborar com a atualização destes profissionais, buscamos com este trabalho fazer uma revisão deste tema, bem como abordar alguns fatores de indução da proliferação das células satélites, otimizando assim o restabelecimento da integridade da fibra muscular.

PALAVRAS-CHAVE: células satélites; fisioterapia; regeneração muscular.

MUSCLE REGENERATION AND THE ROLE OF SATELLITE CELLS

BERNINI, A. M.; MELLO, E. V. S. L. Muscle Regeneration and the Role of Satellites Cells. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 4(3): 259-262, 2000.

ABSTRAC: The concept of satellite cells promoting muscle regeneration is relatively new. Many physical therapists who are exerting their profession haven't seen this subject when graduate students. Aiming at updating these subject and analyse some factors which induce satellite cells proliferation so as to reestablish muscle fiber integrity.

KEY WORDS: muscle regeneration; physical therapy; satellits cells.

Introdução

Analisando, após o tratamento fisioterápico, resultados de exames ultra-sonográficos de pacientes com diagnósticos de ruptura parcial de músculos esqueléticos, foi possível perceber que, em alguns casos, havia uma cicatriz de tecido conjuntivo fibroso e, em outros, o resultado observado através da ultrasonografia diagnosticava a inexistência de lesão, ou seja, musculatura normal. Esta constatação foi intrigante, pois, até então, o conceito aprendido nos bancos escolares era que fibras do músculo esquelético não se regeneravam. Segundo ROBINS (1983), a regeneração da fibra ocorre por brotamento através da proliferação de núcleos sarcolemais de sarcômeros preservados. Esta regeneração pode ser irregular e ao acaso, formando massas ovóides, redondas, de formas bizarras denominadas células gigantes musculares. Quando feixes de miofibras adjacentes são des-

truídos, a regeneração por brotamento raramente reproduz a disposição paralela das miofibras, mas, em vez disto, forma células musculares gigantes, de tamanho variável, no interior de considerável quantidade de tecido fibroso cicatricial. Com base nessas informações, surgiu a questão de como poderia o músculo recuperado estar com suas fibras íntegras. Conforme MOORE (1994), a primeira indicação do desenvolvimento muscular é o alongamento dos núcleos e corpos celulares das células mesenquimais para formar os mioblastos. Estas se fundem entre si e formam estruturas cilíndricas multinucleares e alongadas chamadas miotubos. No citoplasma dos miotubos aparecem filamentos especializados que levam o nome de miofibrila. ALBERTS *et al*, (1997) afirmou:

“ quando as miofibrilas se fundem, sofrem uma mudança dramática de fenótipo que de-

* Aluno do curso de Especialização em Mofofisiologia Humana Aplicada à Educação Corporal e a Reabilitação da Universidade Estadual de Maringá. Professor do Curso de Fisioterapia da Unipar - Paranavaí.

** Professora Assistente do Departamento de Ciências Morfofisiológicas da Universidade Estadual de Maringá
Endereço: Anderson Moreira Bernini Rua Santos Dumont, 3452. Centro. Maringá-PR - 87013-050.
E-mail: bernini@unipar.br

pende da ativação coordenada de uma bateria inteira de genes músculos-específicos. Uma vez que a fusão ocorreu, os núcleos nunca replicam seu DNA novamente”.

A descoberta e descrição, em separado, de certos tipos de células da musculatura esquelética adulta só foram possíveis com a descoberta do microscópio eletrônico (SCHULTZ & MCCORMICK, 1994). Katz *apud* SCHULTZ & MCCORMICK, 1994) descobriu, nos fusos dos músculos de uma rã, células isoladas associadas intimamente a fibras musculares. No mesmo ano, Mauro *apud* SCHULTZ & MCCORMICK, (1994) descreveu estas células e as denominou de células satélites. Este autor relata, ainda, que as células satélites participam do processo embriogênico de formação muscular e que são mioblastos dormentes que falharam durante a histogênese muscular.

Diante destas informações, traçamos, como objetivo deste trabalho, a busca de maiores informações sobre o papel das células satélites na regeneração muscular e quais os fatores que influenciam neste papel.

Desenvolvimento

Células satélites da musculatura esquelética são células mononucleadas indiferenciadas que existem entre a lâmina basal e o sarcolema (Mauro *apud* SCHULTZ & MCCORMICK, 1994). Geralmente são inativas no adulto, mas reentram no ciclo celular quando fibras musculares são danificadas, possibilitando uma resposta de liberação mitótica (Bischoff *apud* SCHULTZ & MCCORMICK, 1994). Durante a regeneração muscular, células satélites proliferam, fundem-se e diferenciam-se em novas fibras musculares (Schultz & Jarzyzak *apud* SCHULTZ & MCCORMICK, 1994). No adulto, contudo, uns poucos mioblastos persistem como células pequenas, achatadas e inativas, localizadas em íntimo contato com a célula muscular madura. Se o músculo é danificado, as células satélites são chamadas a proliferar e suas progênes podem fundir-se para formar novas células musculares (ALBERTS *et al*, 1997).

Embora este mecanismo de reparação opere bem em pequenos animais, como em camundongos, ele é menos eficiente em humanos. A resposta regenerativa é incapaz de acompanhar os passos do dano e as células musculares são eventualmente substituídas por tecido conjuntivo, bloqueando qualquer possibilidade posterior de regeneração (ALBERTS *et al*, 1997).

Não é sabido se todas as células satélites que estão ao redor da lesão são ativadas para que iniciem a mitose. A resposta ocorre algumas horas após a lesão (Grouds *et al apud* SCHULTZ & MCCORMICK 1994). Em ratos a ativação é de 24 horas (Shultz *apud* SCHULTZ & MCCORMICK, 1994). Estes trabalhos estão de acordo com o estudo de Bischoff *apud* SCHULTZ & MCCORMICK (1994), *in vitro*. O tempo da lesão e o início da proliferação das células são afetados por diversos fatores, tais como, espécie, tipo de lesão, corte ou amassamento e estado metabólico do músculo. Segundo Grants & Mc Geatrin *apud* SCHULTZ & MCCORMICK (1994), também pode haver uma variante genética no tempo de início da proliferação celular.

As células satélites servem para todo o tipo de músculo independente do seu fenótipo.

As células satélites são capazes de migrar dentro do músculo ou até entre eles. Porém, há dúvidas, nos estudos, sobre como as células satélites se comunicam com a fibra lesada. Parece que, após a lesão, fatores de crescimento são liberados através de atividades proteolíticas e iniciam, então, um processo de ativação através do qual estas células passam para a fase proliferativa (SCHULTZ & MCCORMICK, 1994).

Vários estudos foram e estão sendo feitos no sentido de descobrir uma maneira de se estimular a proliferação das células satélites e, conseqüentemente, otimizar a regeneração muscular dando origem a novas fibras musculares.

PEÑA *et al* (1995), utilizando ratos wistar, machos e adultos, injetou extrato muscular denervado (*dmex*) por um e dois dias. Após o sacrifício, o material coletado foi levado para análise morfológica e morfométrica. Os autores observaram que o *dmex* induziu à formação de novas fibras e que estruturas satélites foram as que mais apresentaram alterações em relação à formação de novas fibras, significando que elas foram ativadas. A microscopia eletrônica mostrou que estas estruturas estão associadas a uma evidente hipertrofia muscular.

JOUBERT & TOBIN (1995) mostraram que, durante a puberdade, em ratos machos, quando o nível de testosterona plasmática é alto, ocorre uma visível hipertrofia no músculo elevador da escápula. Esta hipertrofia é caracterizada por um aumento do diâmetro da fibra muscular, aumento do número de células satélites e um aumento do número de mionúcleos sem nenhum aumento do número de fibras musculares. Tal hipertrofia não é observada em fê-

meas, mas tratamento com testosterona em fêmeas adultas e fêmeas pré-púberes induziu à mesma hipertrofia que em machos. Estudos quantitativos indicaram que este tratamento leva a um aumento do número de células satélites entre 24 e 48 horas após administração de testosterona. Neste trabalho foi observado que células satélites se fundem com as fibras musculares maduras em torno de 33 horas após o tratamento com testosterona.

SUN *et al* (1996) provocaram um alongamento prolongado nos membros traseiros de coelhos e observaram, através de microscopia eletrônica, que havia um micro trauma na junção musculotendínea. Na região do microtrauma foi observada a presença de células satélites em grande número e formação de miofibrilas com miofilamentos em vários graus de maturação.

CRISONA *et al* (1998) realizaram um trabalho onde demonstraram que células satélites musculares em cultura responderam ao fator de crescimento fibroblástico (FGF) com aumento do seu índice mitótico. Esta resposta, em camundongos, é mais acentuada em células satélites de músculos mdx do que em músculos normais. Na distrofia mdx (camundongos), DMD (distrofia muscular de Duchene) em humanos, o músculo torna-se mais vulnerável a danos devido à descompensação entre os processos de degeneração e regeneração celular em função da ausência de distrofina muscular.

PASQUINI *et al* (1995), utilizando células satélites de músculos esqueléticos humanos em cultura (bíceps), observaram que um tratamento com dexametazona levou a um aumento do conteúdo de distrofina. Esta proteína é específica durante a diferenciação do mioblasto. Este aumento também se pode dar devido à ação da dexametazona de inibir a morte celular de miotubos maduros. Este efeito foi mais claramente observado em cultura de células satélites distróficas (DMD), podendo ser utilizado em processos de regeneração muscular.

GROSS & MORGAN (1999), utilizando músculos de camundongos mdx irradiados, observaram a formação de fibras musculares de origem doadora, após a implantação de células precursoras musculares (mpc): uma série de injeções de uma mitoxina, a netoxina, que destrói fibras musculares maduras, poupando células precursoras, foi feita em músculos injetados com mpc, deixando-se um intervalo para recuperação entre cada injeção. Novas fibras musculares de origem doadora foram formadas, mesmo com até 4 tratamentos por netoxina,

fornecendo evidências de que algumas células implantadas ficaram num estado indiferenciado, quiescente, de célula fonte e foram capazes de miogênese, após injúrias adicionais no músculo.

BIBIKOVA & ORON, num trabalho desenvolvido em 1994, realizaram cinco aplicações, em dias alternados, de irradiações laser de HeNe (31,2J/cm²) e Ga-As-diode (2,82Hz -0,005mW) no músculo gastrocnêmio de sapos. Após o quarto dia de lesão, foram feitos estudos histomorfométricos quanto ao número de células mononucleadas, miotubos e fibras degeneradas. No músculo irradiado com o laser HeNe, o número de células mononucleadas e miotubos foi significativamente menor que no músculo controle. Já o volume de miofibrilas jovens foi maior no músculo irradiado. A irradiação laser Ga-As diode também promoveu regeneração, mas foram observadas algumas alterações patológicas nas estruturas musculares recém-formadas.

As autoras concluíram que o processo de regeneração do músculo esquelético promovido por irradiação de laser de baixa energia depende do número, frequência e tipo de laser usado.

BIBIKOVA & ORON (1995) realizaram outro trabalho com laser HeNe (6,0mW,31,2J/cm²) onde irradiaram músculo gastrocnêmio de sapo, sete dias após denervação, sendo que o controle muscular recebeu luz vermelha de mesmo comprimento de onda. Nove dias após a denervação, foi provocada uma lesão muscular nos dois grupos de músculos. Quatorze dias após a injúria, os músculos foram removidos e processados histológica e histomorfometricamente para análise das células mononucleadas dos miotubos e miofibrilas jovens no local da lesão.

A conclusão do trabalho foi semelhante ao do ano anterior, mostrando que a aplicação de irradiação laser de HeNe provavelmente ativou as células satélites que foram recrutadas a participar do processo de regeneração.

Em 1999, BEM-DOV *et al* analisaram os efeitos da irradiação laser de HeNe na proliferação e diferenciação de células satélites *in vitro*. Utilizando timidina marcada, concluíram que a proliferação dessas células aumenta com a aplicação do referido laser, provavelmente por ativar os genes que regulam o ciclo celular, mas ocorre um declínio na diferenciação das mesmas.

Considerações Finais

Diante da literatura consultada, podemos concluir que o papel das células satélites na regeneração

muscular é de fundamental importância e que algumas formas de terapia, ainda em exploração, poderão ser utilizados para que esta regeneração seja otimizada. Entre as técnicas terapêuticas, algumas já são usadas no tratamento fisioterapêutico.

Esperamos então, com este trabalho, ter despertada a curiosidade para o assunto e que novas pesquisas possam ser realizadas no sentido de descobrir novos fatores que estimulem a proliferação de células satélites para que possamos, com um novo tratamento, devolver a integridade total da fibra muscular.

Referências bibliográficas

- ALBERTS, B *et al.* *Biologia Molecular da Célula*. 3.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p.
- BEM -DOV *et al.* Low-energy laser irradiation affects satellite cell proliferation and differentiation in vitro. *Biochim Biophys Acta*; 1448(3): 372-80, 1999. 11.
- BIBIKOVA, A; ORON, U. Attenuation of the process of muscle regeneration in the toad gastrocnemius muscle by low energy laser irradiation. *Laser Surg Med*; 14(4):355-61, 1994.
- BIBIKOVA, A; ORON, U. Regeneration in denervated toad (*bufo viridis*) gastrocnemius muscle and the promotion of the process by low energy laser irradiation. *The Anatomical Record* 241:123-128, 1995.
- CRISONA, N. J. *et al.* Muscle satellite cells from dystrophic (*mdx*) mice have elevated levels of heparan sulphate proteoglycan receptors for fibroblast growth factor. *Journal of muscle research and cell motility* 19, 43-51, 1998.
- GROSS, J. G.; MORGAN, J.E. Muscle precursor cells injected into irradiated *mdx* mouse muscle persist after serial injury. *Muscle & Nerve* 22: 174-185, 1999.
- JOUBERT, Y.; TOBIN, C. Testosterone treatment results in quiescent cells being activated and recruited into cell cycle in rat levator ani muscle. *Developmental biology* 169: 286-294, 1995.
- MOORE, K. L. & PERSAUD, T.V.N. *Embriologia Clínica*. 5 ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p 447
- PASQUINI *et al.* The effect of glucocorticoids on the accumulation of utrophin by cultured normal and dystrophic human skeletal muscle satellite cells. *Neuromusc. Disord.* 5 (2).105-114, 1995.
- PEÑA *et al.* New fiber formation in rat soleus muscle following administration of denervated muscle extract. *Journal of the Neurological Sciences*, 128: 14-21, 1995.
- ROBINS, S.L. & COTRAN, R.S. *Patologia Estrutural e Funcional*. 2.ed. São Paulo: Interamericana, 1983. p.1268
- SCHULTZ, E.; McCORMICK, K. M.. Skeletal Muscle Satellite Cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 123, 1994.
- SUN *et al.* Ultrastructural studies on myofibrillogenesis and neogenesis of skeletal muscles after prolonged traction in rabbits. *Histol. histopathol* 11: 285-292, 1996.

Recebido em: 25/05/2000

Aceito em: 22/12/2000