



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS



LEILA ZABANI

PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO NA FUNÇÃO DAS CÉLULAS SATÉLITES E REGENERAÇÃO MUSCULAR NA CONDIÇÃO DE OBESIDADE

Limeira

2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS



LEILA ZABANI

PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO NA FUNÇÃO DAS CÉLULAS SATÉLITES E REGENERAÇÃO MUSCULAR NA CONDIÇÃO DE OBESIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para a obtenção de título
de bacharel em Ciências do Esporte à
Faculdade de Ciências Aplicadas da
Universidade Estadual de Campinas

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigo Pauli

Limeira

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA *PROF. DR. DANIEL JOSEPH HOGAN* DA
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS

Z1p	Zabani, Leila Papel do exercício físico na função das células satélites e regeneração muscular na condição de obesidade / Leila Zabani. - Limeira, SP: [s.n.], 2014. 41 f. Orientador: José Rodrigo Pauli. Monografia (Graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Aplicadas 1. Distribuição da gordura corporal. 2. Músculo esquelético. 3. Celular - organelas. 4. Atividade física. I. Pauli, José Rodrigo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Aplicadas. III. Título.
-----	---

Título em inglês: Role of physical exercise in the function of satellite cells and muscle regeneration in obesity condition.

Keywords: - Distribution of body fat;

- Skeletal muscle;

- Cell - organelles;

- Physical Activity.

Titulação: Bacharel em Ciências do Esporte.

Banca Examinadora: Profa. Dra. Andrea Maculano Esteves.
Me. Rodolfo Marinho.

Data da defesa: 17/12/2014.

ZABANI, Leila. Papel do exercício físico na função das células satélites e regeneração muscular na condição de obesidade. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Ciências do Esporte) – Faculdade de Ciências Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas, Limeira, 2014.

RESUMO

As células satélites são células precursoras miogênicas localizadas entre a lâmina basal e o sarcolema, na periferia das células musculares. Elas têm função crucial na regeneração e manutenção deste tecido em resposta a estímulos como crescimento, remodelação ou trauma. As microlesões geradas com o exercício físico são capazes de ativar as células satélites a partir da liberação de fatores de crescimento, citocinas e hormônios, fazendo com que elas se proliferem e/ou se diferenciem, formando novo tecido muscular com novos mionúcleos. No entanto, a manutenção e regeneração do músculo esquelético estão prejudicadas na condição de obesidade, fato este relacionado, no mínimo em parte, ao acúmulo de lipídios intramiocelulares e à inflamação de baixo grau. Ao contrário, estudos na literatura apontam para o efeito positivo do exercício físico sobre a função da célula satélite e consequentemente na regeneração muscular. Contudo, os efeitos do exercício físico sobre as células satélites na condição de obesidade não estão completamente elucidados. Sendo o músculo esquelético essencial para o metabolismo intermediário e, portanto, na saúde em condição de excesso de tecido adiposo, foi objetivo do presente estudo realizar um levantamento bibliográfico através de revisão da literatura científica existente sobre o efeito do exercício físico sobre a função da célula satélite e regeneração muscular na condição de obesidade. Por fim, concluiu-se que o exercício físico pode ser indutor de adaptações celulares e hormonais como aumento de oxidação lipídica, menor acúmulo de metabólitos lipídicos no miócito e redução do processo inflamatório de baixo-grau, além de observar-se aumento dos níveis de IGF-I e da sinalização do eixo Akt/mTOR. Porém mais estudos são necessários para detalhar os tipos de exercício mais satisfatórios para tais respostas.

Palavras-chave: Distribuição da gordura corporal. Músculo esquelético. Celular - organelas. Atividade física.

ZABANI, Leila. Role of physical exercise in the function of satellite cells and muscle regeneration in obesity condition. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Ciências do Esporte) – Faculdade de Ciências Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas, Limeira, 2014.

ABSTRACT

Satellite cells are myogenic precursor cells located between the basal lamina and the sarcolemma, on the periphery of muscle cells. They have a crucial role in the maintenance and regeneration of muscles in response to stimuli such as growth, remodeling or trauma. The myotrauma caused by physical exercise activates satellite cells; release of growth factors, cytokines and hormones induce their proliferation and/or differentiation to generate new myofibers with new myonuclei. However, the maintenance and regeneration of skeletal muscle are impaired in obesity condition, at least in part to the intramiocelular lipid accumulation and low-grade inflammation. On the other way, studies point to the positive effect of exercise on satellite cell function and consequently in muscle regeneration. But the effects of physical exercise on the CS in obese condition are not fully elucidated. Skeletal muscle is essential for human metabolism and to health in obesity conditions, so it was objective of this paper to review the scientific literature searching for the effects of physical exercise on satellite cell function at obesity condition. Finally, it was concluded that physical exercise can induce cellular and hormonal adaptations such as increased lipid oxidation, less lipid metabolites accumulation in the myocyte and reduced low-grade inflammatory process, in addition to increase IGF-I levels and signaling of Akt/mTOR pathway. However, more studies are needed to detail the types of more satisfactory exercises for such answers.

Keywords: Distribution of body fat. Skeletal muscle. Cell – organelles. Physical Activity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Atividade celular das células satélites e expressão dos fatores regulatórios miogênicos após estímulo.....	14
Figura 2	Mecanismos que ligam a obesidade à regeneração muscular prejudicada.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Akt	Proteína Quinase B
CS	Células Satélites
DAG	Diacilglicerol
DGAT	Diacilglicerol-Aciltransferase
EGF	Fator de Crescimento Endotelial
EMCL	Lipídios Extramiocelulares
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos
GH	Hormônio do Crescimento
HGF	Fator de Crescimento de Hepatócito
IFN γ	Interferon-gama
IGF-I e II	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo I e II
I κ K	Ikappa Quinase
I κ B α/β	Ikappa Quinase Alfa/Beta
IL-10	Interleucina-10
IL-15	Interleucina 15
IL-1ra	Antagonista do Receptor de Interleucina-1
IL-1 α	Interleucina-1 Alfa
IL-1 β	Interleucina-1 Beta
IL-6	Interleucina-6
JNK	C-Jun N-terminal Quinase
IMCL	Lipídios Intramiocelulares
LPL	Lipase Lipoproteica
LZR	Ratos Zucker Magros
MEF2	Fator Potenciador de Miócito 2
mGPAT	Glicerol-3-fosfato

MNF (ou Foxk1)	Fator Nuclear de Miócito
MRF4	Fator Regulatório Miogênico 4
mTOR	Proteína Alvo da Rapamicina em Mamíferos
NCAM	Molécula de Adesão Celular Neural
NFκB	Fator Nuclear Kappa B
OZR	Ratos Zucker Obesos
PCR	Proteína C-Reativa
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
TAG	Triacilglicerol
TGF-β	Fator de Transformação do Crescimento Beta
TGF-β	Fator Transformador de Crescimento Beta
TNFsr	Receptor Solúvel de TNF
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VCAM-1	Molécula de Adesão Vascular-1
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
4.1 Células Satélites.....	14
4.2 Células Satélites e Obesidade.....	20
4.3 Exercício Físico, Obesidade e Células Satélites.....	25
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

Dados epidemiológicos mostram que mais de um bilhão de pessoas no mundo estão com sobrepeso, sendo que destas, 300 milhões são consideradas obesas. Além disso, a obesidade é associada com o desenvolvimento de diversas doenças como síndrome metabólica, diabetes tipo II, hipertensão, dislipidemias, aterosclerose, doenças cardiovasculares, doenças osteomusculares, entre outras (Organização Mundial de Saúde – OMS, 2008).

Desse modo, atrelado a obesidade, tem-se um quadro de condição metabólica extremamente incapacitante e de risco à saúde das pessoas. Em adição aos distúrbios metabólicos que desregulam o balanço energético, tem-se uma inflamação de baixo grau que induz diversas complicações e prejuízos em mecanismos cruciais ao controle da fome, homeostase da glicose, no *turnover* proteico, entre outros (MRAZ, M.; HALUZIK, M., 2014)

No indivíduo obeso, há um acúmulo excessivo de tecido adiposo, especialmente na região visceral e em outros tecidos como o músculo esquelético e o fígado, com consequências ao funcionamento e às estruturas presentes em cada um deles. Efeito que tem sido bastante estudado no contexto da sinalização do hormônio insulina. Reconhecidamente o acúmulo de gordura prejudica a transdução do sinal da insulina e interfere negativamente nas suas ações biológicas (CINTRA, D.; ROPELLE, E.; PAULI, J., 2011). Porém, o acúmulo de lipídios na musculatura esquelética também afeta os mecanismos envolvidos na manutenção e regeneração tecidual. Os mecanismos pelos quais isso ocorre não são completamente elucidados, mas a literatura científica atual permite sugerir que fatores como o acúmulo de lipídios e seus metabólitos, bem como, a inflamação de baixo grau corroboram para inibir a capacidade regenerativa na condição de obesidade (AKHMEDOV, D.; BERDEAUX, R., 2013)

No contexto da manutenção e regeneração muscular, destaca-se uma população de células denominadas células satélites. Como as células musculares são altamente diferenciadas e com pouca capacidade regenerativa, fica a cargo desta população de células a regeneração e manutenção muscular. Tal ação ocorrerá em resposta a estímulos como crescimento, remodelação ou trauma. As microlesões geradas com o exercício são capazes de ativar as células satélites, a

partir da liberação de fatores de crescimento, citocinas e hormônios, fazendo com que elas se proliferem e/ou se diferenciem, formando novo tecido muscular com novos mionúcleos (FOSCHINI, R.; RAMALHO, F.; BICAS, H., 2004).

Por outro lado, a manutenção e regeneração muscular podem estar prejudicadas na obesidade, sendo relevante conhecer se o exercício físico tem efeito positivo, atenuando ou revertendo tal distúrbio, bem como, quais os mecanismos envolvidos nesse processo. A partir da prática do exercício físico sistematizado verificam-se adaptações e melhoras nos sistemas orgânicos prejudicados na obesidade, incluindo-se a capacidade de regeneração do músculo esquelético e a atividade de trabalho das células satélites. Não obstante, é crucial avaliar se o exercício físico é capaz de modular o funcionamento das células satélites na condição de obesidade.

Uma área importante de investigação, então, é identificar os mecanismos envolvidos na regeneração muscular e se organismos obesos apresentam alterações e quais situações ou fatores disparadores induzem prejuízos nesse processo. Por fim, e não menos importante, verificar se o exercício físico é capaz de ter efeitos positivos no processo de regeneração muscular, já que esse tecido é essencial ao metabolismo intermediário e, portanto, à saúde e qualidade de vida das pessoas.

2. OBJETIVOS

O objetivo principal dessa revisão bibliográfica foi sinalizar a importância das células satélites no processo de regeneração muscular, além de documentar se o exercício físico desempenha papel relevante na atividade destas células na condição de obesidade.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo descritivo de revisão da literatura científica que aborda a temática das células satélites relacionada à condição de obesidade e ao exercício físico. A pesquisa foi realizada em periódicos indexados no banco de dados *Pubmed* e *Scielo*. As palavras-chave utilizadas foram: *satellite cells*, *obesity*, *exercise*, *células satélites*, *obesidade* e *exercício físico*. Os artigos encontrados foram publicados em inglês ou português e foram datados de 1977 até o presente ano, 2014. Foram incluídos tanto revisões de literatura como artigos com dados originais, que se utilizavam tanto de modelos animais como de modelos humanos.

Primeiro foram selecionados artigos que descreviam o funcionamento das células satélites e da regeneração muscular, depois, artigos que os relacionassem à obesidade e ao exercício físico. E por fim, com uma menor quantidade de artigos, que relacionassem o efeito do exercício físico nas células satélites na condição de obesidade.

Foram excluídos os artigos que não se encaixavam em tais critérios, em seguida foi feita a leitura e organização do material relevante para a composição desta revisão, que se apresenta a seguir.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Células Satélites

As células satélites (CS) foram descritas pela primeira vez em 1961 pelo professor da Rockefeller University, Alexander Mauro. Sendo portanto células miogênicas localizadas entre a lâmina basal e o sarcolema. Foi dada essa nomenclatura devido a sua localização anatômica na periferia de fibras musculares multinucleadas maduras. São células indiferenciadas e mononucleadas, cuja membrana basal está em continuidade com a membrana basal da fibra muscular (FOSCHINI, R.; RAMALHO F.; BICAS, H., 2004).

Elas fazem parte de uma população de células com grande atividade mitogênica que contribuem para o crescimento muscular pós natal, o reparo de fibras musculares danificadas e a manutenção do músculo esquelético adulto. Como as células musculares esqueléticas adultas são altamente diferenciadas, são as CS responsáveis e capazes de tais atividades. Enquanto o tecido muscular esquelético mantém-se livre de agressões, as CS permanecem em estado de quiescência (repouso). Entretanto, em resposta a estímulos como crescimento, remodelação ou trauma, as CS são ativadas, proliferam-se e expressam marcadores da linhagem miogênica. Neste estado, também são denominadas mioblastos (FOSCHINI, R.; RAMALHO, F.; BICAS, H., 2004)

Quando quiescentes, morfologicamente, as células satélites apresentam alta relação núcleo/citoplasma, com poucas organelas, tamanho nuclear menor e aumento da heterocromatina nuclear se comparados ao mionúcleo. Após sua ativação, ocorre redução da heterocromatina, aumento na relação citoplasma/núcleo e aumento no número de organelas intracelulares (SCHULTZ, E.; MCCORMICK, K., 1994). Em relação à sua distribuição, indivíduos jovens apresentam maior quantidade de CS em comparação a indivíduos idosos. As CS constituem 30% dos núcleos no músculo de ratos neonatos e decrescem para cerca de 4% no adulto e 2% no idoso (Snow, M., 1977). Há, ainda, aumento no número de mionúcleos e decréscimo no número de CS com o envelhecimento.

A atividade celular das células satélites é controlada de maneira temporal pela expressão dos fatores regulatórios miogênicos: MyoD, Myf5, miogenina e fator regulatório miogênico 4 (MRF4). Em resposta a estímulo externo, as células satélites

são ativadas, quando a expressão do MyoD é aumentada. Então as células começam a proliferar, expandindo o *pool* de mioblastos. Uma porção das células aumenta a expressão de Pax7, que regula negativamente a expressão de MyoD, e retorna ao estado quiescente para reabastecer a população de CS. Nas células que continuam a se diferenciar em mioblastos, a expressão de miogenina aumenta e as células saem do ciclo celular. Os mioblastos aumentam a expressão de MRF4 e se fundem em novas ou já existentes miofibrilas. (YABLONKA-REUVENI; RIVERA, 1994), como demonstrado na figura 1.

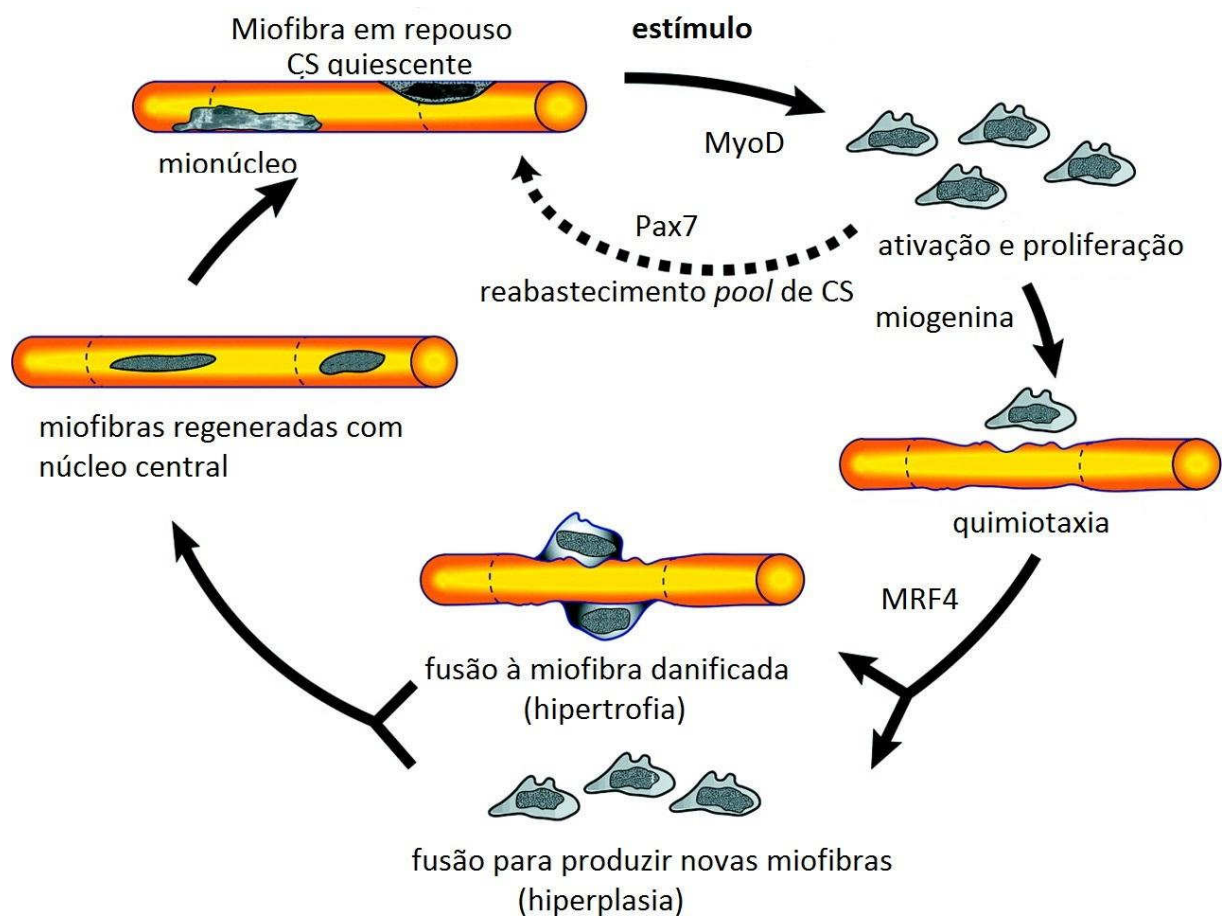


Figura 1 - Atividade celular das células satélites e expressão dos fatores regulatórios miogênicos após estímulo (microlesão).

Adaptado de Hawke e Garry (2001).

Apesar do perfil da expressão genética das células satélites, tanto em estado de quiescência quanto para as células ativas ou em estado proliferativo, não ser totalmente conhecido, alguns marcadores celulares já foram identificados. Fatores regulatórios de miogênese das famílias MyoD e MEF2 (fator potenciador de miócito 2) são expressos em CS ativas ou em proliferação. A expressão do MyoD ocorre

logo no início da ativação das células satélites, em torno de 6 horas após o dano muscular. O fator nuclear de miócito (MNF ou Foxk1) possui a isoforma β , que é principalmente expressa em células quiescentes, e a isoforma α que predomina em células em estado proliferativo após dano muscular (HAWKE, T.; GARRY, D., 2001).

O c-Met, receptor do fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e a M-Caderina, uma molécula de adesão celular dependente de cálcio, têm suas expressões observadas tanto em células quiescentes como em células ativas ou em proliferação. A molécula de adesão celular neural (NCAM) e a molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) também são marcadores das CS, aparecendo tanto em células quiescentes como em ativas e proliferativas. A NCAM é também expressa por miofibrilas, enquanto a VCAM-1 é majoritariamente expressa durante a embriogênese, porém é limitada às células satélites na musculatura adulta (HAWKE, T.; GARRY, D., 2001).

De acordo com o tipo de fibra muscular, também ocorre variação no número dessas células. As fibras oxidativas apresentam conteúdo de cinco a seis vezes maior que as fibras glicolíticas. Tal fato pode ser explicado por haver aumento na densidade de CS em associação à proximidade de capilares e motoneurônios, presentes em grande quantidade nas fibras do tipo I. Além disso, há maior densidade de CS associada à proximidade de mionúcleos (GIBSON, M.; SCHULTZ, E., 1982).

Essas células se fundem a fibras musculares já existentes ou se fundem a CS vizinhas para gerar novas fibras musculares. Há evidências de que as CS constituem uma população bastante heterogênea, visto que algumas podem sofrer diferenciação imediata, sem divisão prévia, enquanto outras primeiramente proliferam, gerando uma célula filha para diferenciação e outra para futura proliferação (RANTANEN, J., 1995). As rupturas do sarcolema e a liberação de fatores e citocinas induzem, por quimiotaxia, a migração dessas células até a região lesionada.

A fusão da célula satélite à fibra muscular, com consequente incorporação nuclear, proporciona um efeito de aumentar a capacidade de hipertrofia (NAGATA *et al.*, 2006). Segundo Hawke (2005), um modelo chamado domínio nuclear propõe que cada mionúcleo seja responsável pela homeostasia de uma região celular, ou

seja, cada mionúcleo é responsável por um domínio. A incorporação de novos núcleos proporcionada pela adesão de células satélites permite um aumento do volume celular total, pois cada mionúcleo pode ficar responsável por um domínio de volume igual ao inicial, sem prejuízo para a homeostasia da fibra (HAWKE, 2005).

O crescimento hipertrófico vai acontecer devido às microlesões geradas a partir do exercício físico através do processo de ativação, proliferação, quimiotaxia e fusão das células satélites. Se houver ruptura ou interrupção da lâmina basal, CS migrarão de miofibras adjacentes. Se não houver ruptura da lâmina basal, as CS migrarão da porção proximal intacta da miofibrila, abaixo da lâmina basal, até o local da lesão para participar do processo de reparação (SCHULTZ, E.; JARYSZAK, D.; VALLIERE, C., 1985).

O processo de recuperação tecidual depende da atuação da resposta imunológica e do processo inflamatório, sem os quais um processo de necrose pode atingir proporções maiores do que a necessária. Seja pela ação mecânica e/ou pela ação metabólica, as microlesões induzidas pelo exercício são responsáveis pelo disparo da resposta imunológica. Aumento na contagem de neutrófilos, monócitos e linfócitos são observados durante o exercício. Tal resposta induz a liberação de prostaglandinas, citocinas, histamina, Interleucina-6 (IL-6), Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), Fator de Crescimento Endotelial (EGF), entre outros. Todas estas biomoléculas desempenham papel importante na resposta muscular, na lesão e na resposta adaptativa ao treinamento através da ativação de fatores transcricionais da fibra muscular ou das células satélites (MACHADO, M., 2007).

A migração de macrófagos para a região danificada é resultado da ação do sistema imune. Após a resposta aguda, a infiltração de macrófagos tem seu pico em 48 horas (VIERCK J, *et al.*, 2000). Anteriormente, acreditava-se que sua função era limitada à fagocitose e digestão de fibras mionecrosadas, porém descobriram-se papéis adicionais para os macrófagos durante os primeiros estágios da reparação muscular. Eles orquestram o processo de reparação por secretarem citocinas que regulam o *pool* de células satélites (NATHAN, C., 1987). É importante notar que na ausência da resposta dos macrófagos, a regeneração muscular não acontece;

enquanto que na presença de uma resposta aumentada destes, há um aumento na proliferação e diferenciação das células satélites (LESCAUDRON, L., 1999).

Como resposta ao treinamento, as microlesões resultam na liberação de hormônios, fatores de crescimento e citocinas na tentativa de restabelecer a homeostasia perdida, os quais poderão, em parte, regular a população de células satélite durante a regeneração. Diversos estudos com cultura de CS foram realizados para examinar os efeitos desses fatores na biologia destas células. Hoje é de conhecimento que a ativação da célula satélite, proliferação, diferenciação e fusão são influenciadas por vários fatores como: hormônios, fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fator de crescimento semelhante à insulina I e II (IGF-I e IGF-II), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator transformador de crescimento-beta (TGF- β), interleucina-6 (IL-6) entre outros. A seguir são apresentados alguns destes fatores.

O exercício físico aumenta a síntese e a liberação do hormônio do crescimento (GH), o qual irá mediar a síntese e a liberação do IGF. Os IGF-I e II secretados pela musculatura esquelética são conhecidos pela importância na regulação do metabolismo da insulina, além de serem fatores de grande importância para a síntese proteica, transporte de aminoácidos e de glicose no tecido hepático e muscular. Em relação às células satélites, são importantes na regeneração da musculatura esquelética, pois aumentam sua proliferação e diferenciação, resultando em ganhos de massa muscular (CHAKRAVARTHY, M.; DAVIS, B.; BOOTH, F., 2000).

Outro fator de crescimento relacionado às CS é o fator de crescimento de hepatócitos (HGF), o qual é uma citocina com múltiplas funções, inicialmente descrita como mitógeno em hepatócitos maduros (MICHALOPOULOS GK., ZARNEGAV R., 1992). O HGF e seu receptor c-Met estão presentes nas células satélites e nas fibras adjacentes e sua expressão é proporcional ao grau do dano muscular. Ele é capaz de ativar e promover seletivamente a proliferação de células satélites e sua administração atenua a diferenciação delas, através da inibição da transcrição de fatores reguladores miogênicos (MyoD e miogenina, por exemplo) (ANDERMARCHER, E.; SURANI, M.; GHERARDI, E., 1995; GAL-LEVI, R. *et al.*, 1998).

O fator de crescimento de fibroblastos (FGF) possui nove isoformas, as quais controlam o crescimento e diferenciação de células mesenquimais, epiteliais e ectodérmicas. Os FGFs estimulam a síntese de tecido conjuntivo, induzem a proliferação de CS e suprimem a diferenciação miogênica. O FGF-1 caracteriza-se por exacerbar a atividade proliferativa de mioblastos. Os níveis dos FGF são proporcionais ao grau de expressão dos seus receptores. Quando ocorre um aumento na expressão dos receptores para o FGF, há aumento na proliferação e redução na diferenciação de CS (SCATA, K. *et al.*, 1999).

O fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) inibe a proliferação e diferenciação muscular, inibindo a transcrição de genes da família MyoD. Segundo Greene e Allen (1991), a combinação de IGF-I ou FGF ao TGF- β , não é capaz de alterar a atenuação da diferenciação nas células satélites, proveniente da ação do TGF, porém, ele possui pequeno efeito no aumento da proliferação mediado pelo IGF-I ou pelo FGF (GREENE, E.; ALLEN, R., 1991).

A interleucina-6 (IL-6) e o fator inibidor de leucemia (LIF) são membros da família de citocinas IL-6 produzidos por vários tipos de células, incluindo mioblastos e macrófagos. A regeneração muscular após dano em ratos com mutação no LIF é atenuada, enquanto sua administração exógena é capaz de aumentar o processo de regeneração e gerar miofibras maiores. (KUREK, J. *et al.*, 1997). A IL-6 promove a degradação do tecido em necrose, sincroniza o ciclo celular das células satélites e induz a apoptose dos macrófagos advindos da lesão muscular (CANTINI, M.; CARRARO F., 1996).

Vários outros fatores como o fator de crescimento endotelial (VEGF), óxido nítrico, IL15 e testosterona também demonstraram mediar a ação das células satélites. Esta ação acontece de uma determinada maneira, condicionada ao tempo e à concentração dos diversos fatores relacionados ao processo de regeneração.

Estudos de Garry *et al.* demonstraram que as células satélites se tornam ativas aproximadamente 6 horas após o dano muscular e a proliferação se dá de maneira substancial entre 2-3 dias após o dano. Aproximadamente 5 dias após a lesão, as células satélites cessam suas atividades: dando origem às novas células satélites ou formando mioblastos contendo um novo núcleo central. A arquitetura do músculo danificado é reestabelecida aproximadamente 10 dias após a lesão.

No entanto, na condição de obesidade, é sugerido que diversos marcadores relacionados à regeneração do músculo esquelético estejam prejudicados. Tal

conhecimento se torna relevante para o entendimento do papel do exercício físico em prevenir ou atenuar as disfunções celulares incluindo a função da célula satélite no estado de excesso de gordura corporal.

4.2 Células Satélites e Obesidade

A obesidade é caracterizada por um elevado acúmulo de gordura em depósitos adiposos subcutâneos e viscerais e em órgãos não-adiposos (ex.: fígado), onde ocorre um acúmulo anormal de lipídios. Além disso, indivíduos obesos apresentam uma circulação maior de ácidos graxos e um depósito anormal de lipídios na musculatura esquelética, resultado da captação de ácidos graxos advindos da circulação (AKHMEDOV, D.; BERDEAUX, R., 2013).

Os lipídios que ficam dentro da musculatura esquelética dividem-se em dois tipos: os que se localizam em células adiposas entre as miofibras são os lipídios extramiocelulares (EMCL); e os que se localizam dentro das células musculares, os lipídios intramiocelulares (IMCL). Embora o acúmulo de EMCL em indivíduos obesos esteja correlacionado com resistência à insulina e performance muscular reduzida (GOODPASTER *et. al*, 2000; HILTON *et. al*, 2001), este depósito de gordura não parece afetar a massa muscular (LEE *et. al*, 2012) e efeitos na regeneração muscular não foram detectados.

Os IMCL são compostos por triacilgliceróis (TAG) e ésteres de colesterol, em sua maioria localizados em gotículas lipídicas, e por metabólitos lipídicos como acyl CoAs de cadeia longa, diacilgliceróis e ceramidas. Elevados conteúdo de TAG e de gotículas de lipídio foram observadas em biopsias dos músculos de pessoas obesas (SIMONEAU *et al.*, 1995; MALENFANT *et al.*, 2001). Os metabólitos lipídicos acima citados se acumulam na musculatura de indivíduos obesos e afetam negativamente a sinalização celular e o metabolismo, esses efeitos são conhecidos como lipotoxicidade (LELLIOTT; VIDAL-PUIG, 2004; KUSMINSKI *et al.*, 2009).

Na figura 2 encontramos alguns dos principais mecanismos que emparelham a regeneração muscular na condição de obesidade, os quais serão descritos a seguir.

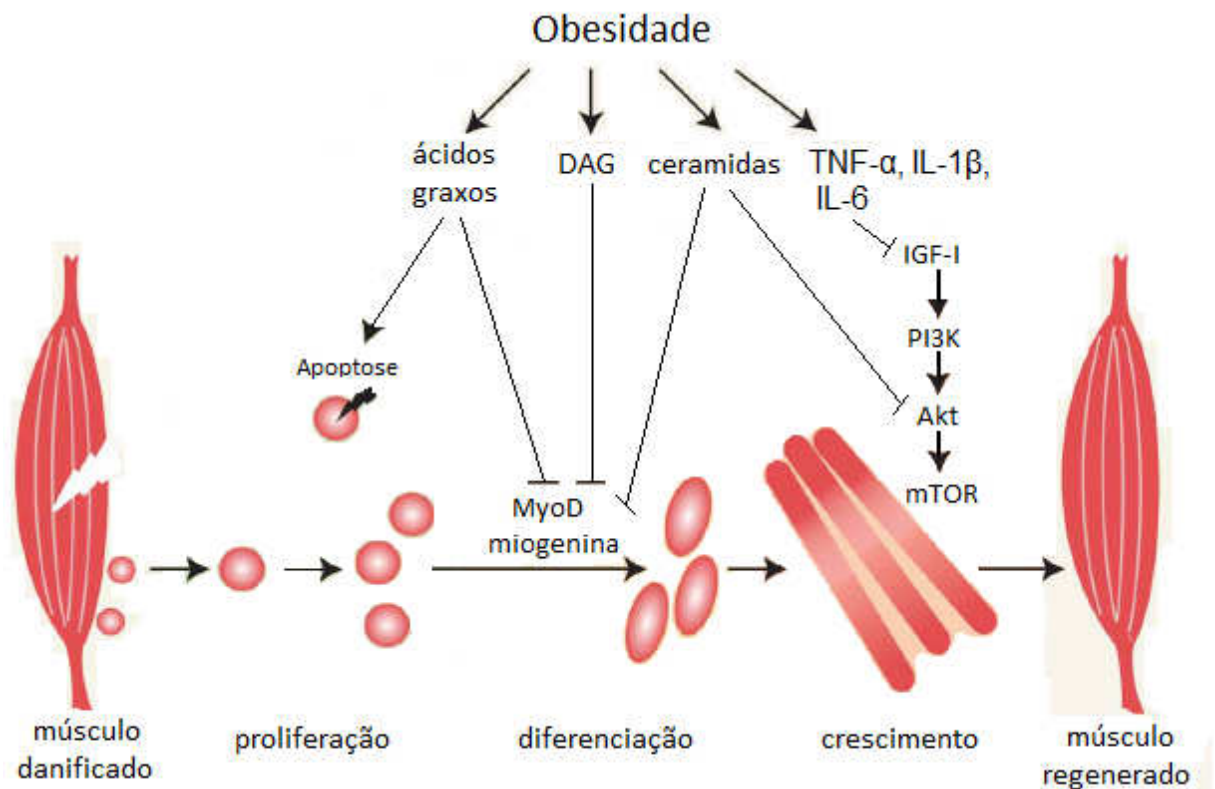


Figura 2 - Mecanismos que ligam a obesidade à regeneração muscular prejudicada. Adaptado de Akhmedov e Berdeaux (2013).

4.2.1 Lipotoxicidade na regeneração muscular e nas células satélites

Estudos demonstraram o efeito da lipotoxicidade em mioblastos incubando culturas de células satélites com ácidos graxos ou metabólitos de lipídios. Mebarek *et al.* (2007) demonstraram que durante a diferenciação de mioblastos L6, ceramidas exógenas diminuem a expressão do fator de transcrição miogênico miogenina (o qual induz a diferenciação dos mioblastos em miócitos), enquanto inibidores da síntese de ceramidas potencializaram a expressão desse mesmo fator e aceleraram a formação de miotubos. Além disso, o aumento destas ceramidas também resultou no aumento da apoptose de células musculares L6 e C2C12 (MEBAREK *et al.*, 2007). Estes achados sugerem que a elevada taxa de ácidos graxos na obesidade pode prejudicar as fibras musculares e células satélites diretamente.

Para testar o efeito do acúmulo intracelular de ácidos graxos livres na viabilidade dos mioblastos e na miogênese, estudo de Tamilarasan *et al.* (2012) utilizou células C2C12 estáveis, às quais foram transfectadas com lipase lipoproteica (LPL), aumentando a deposição de ácidos graxos e síntese de TAGs nestas células. Mesmo com aumento de aproximadamente dez vezes no ácido graxo livre

intracelular e TAGs, a viabilidade e proliferação celulares foram similares às das células controle. Porém, as células que expressavam a LPL apresentaram diferenciação defeituosa acompanhada por acentuada diminuição na expressão de MyoD, miogenina e miosina de cadeia pesada, assim como número reduzido de miotubos (TAMILARASAN *et al.*, 2012).

Em ratos, infusão aguda de triglicerídeos resultou em aumento nos níveis de ácidos graxos livres e diacilglicerol plasmáticos e aumento na atividade de caspase-3 (proteína que indica processo apoptótico) no músculo gastrocnêmio. Porém, no mesmo estudo, camundongos *ob/ob* (deficientes do gene *ob* e que não sintetizam leptina) e ratos alimentados com dieta rica em gordura por doze semanas não apresentaram aumento na apoptose, autofagia ou proteólise no músculo apesar das elevadas taxas de ácidos graxos livres, diacilgliceróis e ceramidas no plasma (TURPIN *et al.*, 2009).

Embora ácidos graxos e ceramidas induzam apoptose em células musculares *in vitro*, estudos *in vivo* não demonstraram que elevadas taxas de metabólitos lipídicos diminuam a viabilidade de células musculares. Estudos *in vitro* levantaram a possibilidade de que ácidos graxos e possivelmente outros metabólitos de lipídios interfiram na diferenciação miogênica, sugerindo que o processo de diferenciação durante a regeneração muscular poderia ser prejudicado em animais obesos (AKHMEDOV, D.; BERDEAUX, R., 2013).

Estudos envolvendo lesão na musculatura de ratos obesos ou diabéticos foram usados para avaliar a regeneração muscular nesta população. Hu *et al.* (2010) observou que ratos alimentados com dieta rica em gordura por oito meses apresentaram massa muscular reduzida no músculo tibial anterior após lesão por cardiotoxina, associada com miofibras menores, maior espaço intersticial e aumento no depósito de colágeno se comparados a ratos magros (HU *et al.*, 2010). Woo *et al.* (2011) verificaram que um breve período de dieta rica em gordura (três semanas) em ratos jovens (de três a seis semanas) resultou em um número menor de células satélites e regeneração diminuída do músculo tibial anterior após lesão induzida pelo frio (WOO *et al.*, 2011). Cabe salientar que músculos com predominância de fibras oxidativas contêm maior quantidade de células satélites por fibra, portanto a escolha da musculatura utilizada é de extrema relevância para o resultado dos estudos.

Efeitos da sobrecarga de lipídios sobre a regeneração do músculo esquelético foram especificamente avaliados em ratos transgênicos superexpressando LPL

neste tecido por Levak-Frank *et al.* (1995) e Tamilarasan *et al.* (2012). A superexpressão de LPL no músculo resultou em um aumento de aproximadamente oito vezes na atividade da LPL, aumento na absorção de ácidos graxos livres e aumento de três a quatro vezes na concentração de ácidos graxos livres e TAG no músculo gastrocnêmio. Com dois meses de idade, os ratos transgênicos desenvolveram miopatia grave, a qual foi detectada histologicamente como miofibras em regeneração com núcleos centrais, estrutura perturbada do sarcômero, estoque excessivo de glicogênio, aumento da degradação proteica e núcleos apoptóticos (LEVAK-FRANK *et al.*, 1995; TAMILARASAN *et al.*, 2012). Dez dias após a lesão por cardiotoxina, a área da secção transversal da miofibrila em ratos transgênicos LPL foi reduzida em comparação com ratos de tipo selvagem, indicando que o acúmulo intracelular de lipídios prejudica a regeneração do músculo (TAMILARASAN *et al.*, 2012), quer direta ou indiretamente. O defeito na regeneração pode ser resultado da reduzida diferenciação de células progenitoras, pois a superexpressão de LPL bloqueia a diferenciação miogênica de células C2C12 (TAMILARASAN *et al.*, 2012).

O pronunciado fenótipo degenerativo do músculo de rato com expressão de LPL é provavelmente explicada pela lipotoxicidade causada pelo aumento severo nas concentrações de ácidos graxos livres e TAG intracelulares. Em comparação, a alimentação com dieta rica em gordura resulta geralmente num aumento de 30-50% no TAG intramuscular em roedores. A extensão final da lipotoxicidade no músculo esquelético *in vivo*, dependerá provavelmente da extensão de infiltração de lipídios.

4.2.2 Inflamação

Sabe-se que ocorre inflamação após lesão na musculatura esquelética e que ela é coordenada com a diferenciação miogênica para que haja uma regeneração muscular eficiente. Já foi exposto que a resposta inflamatória, na qual há infiltração de macrófagos, irá remover o tecido mionecrosado, além de liberar citocinas que irão mediar diversas respostas, entre elas a ação das células satélites durante a regeneração muscular. Os macrófagos estimulam a proliferação e diferenciação das CS, mediados, ao menos em parte, por citocinas inflamatórias. As citocinas pro-inflamatórias TNF- α e IL-6 promovem a proliferação e migração dos mioblastos *in vitro*. (LI, 2003; TORRENTE *et al.*, 2003; WANG *et al.*, 2008; TOTH *et al.*, 2011). Apesar do TNF- α e da IL-1 α também prevenirem a diferenciação miogênica (LANGEN *et al.*, 2001), durante estágios posteriores da regeneração, o TGF- β e a

IL-10 secretados por macrófagos anti-inflamatórios do tipo M2 promovem essa diferenciação miogênica (ARNOLD *et al.*, 2007; DENG *et al.*, 2012).

Além da lipotoxicidade, há outra característica importante da obesidade que afeta negativamente a sinalização celular e o metabolismo das células musculares. A obesidade é reconhecida como um estado de inflamação crônica e de baixo grau. Acredita-se que o tecido adiposo seja o órgão de origem deste processo inflamatório subclínico. Resultados consistentes demonstraram que a ativação do programa pró-inflamatório no tecido adiposo ocorre a partir do recrutamento e da ativação de macrófagos. A ativação dos macrófagos resulta no aumento da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , IL-6 e IL-1 β (CINTRA, D., ROPELLE, E. e PAULI, J., 2011). Os efeitos desse aumento crônico das citocinas na manutenção, ativação e proliferação das células satélites não são bem conhecidos, porém a exposição crônica a essas citocinas parece ter efeitos distintos na proliferação e diferenciação dos mioblastos dos efeitos da exposição aguda.

Langen *et al.* (2006) testaram um modelo de inflamação crônica em ratos, no qual o TNF- α apresentava-se cronicamente elevado na circulação. A musculatura esquelética foi atrofiada e a proliferação e diferenciação dos mioblastos foram reduzidas em resposta a estímulo mecânico com carga (LANGEN *et al.*, 2006). Bodell *et al.* (2009) verificou que a exposição crônica de ratos jovens a IL-6 inibiu o crescimento muscular e estimulou a expressão de inibidores da proteína p21 (reguladora da transcrição da fase G1 para S no ciclo celular), sugerindo diminuição na proliferação de células satélites (BODELL *et al.*, 2009). É possível que na inflamação crônica as condições normais entre macrófagos e células satélites musculares estejam comprometidas e isso contribua para uma diminuição no funcionamento destas células.

As citocinas inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6 inibem a sinalização IGF-1/Akt e potencializam a atrofia na musculatura esquelética. (GLASS; ROUBENOFF, 2010). Assim, adicionalmente aos possíveis efeitos negativos na proliferação e diferenciação dos mioblastos, a circulação aumentada destas citocinas poderia agir contra o crescimento anabólico do músculo esquelético durante a regeneração em animais obesos. Por exemplo, o tratamento de mioblastos (C2C12) de humanos, porcos ou ratos com TNF- α ou IL-1 β impede a síntese proteica estimulada pelo IGF-1 (FROST *et al.*, 1997; BROUSSARD *et al.*, 2003, 2004). Em ratos, dezesseis

semanas de alimentação com dieta rica em gordura resultaram em diminuição da fosforilação da Akt e mTOR, proteínas estas envolvidas na via de sinalização de hipertrofia muscular e aumento da apoptose que foi correlacionada com a regulação positiva dos receptores de TNF- α no músculo (SISHI *et al.*, 2011). O tratamento com TNF- α aumenta a síntese de ceramidas em mioblastos C2C12 e miotubos L6, ceramidas exógenas causam atrofia em miotubos L6 (STRLE *et al.*, 2004; DE LARICHAUDY *et al.*, 2012). Em conjunto com a ideia de que ceramidas mediam o efeito do TNF- α nos miotubos, inibidores da síntese de ceramidas bloqueiam o efeito inibitório do TNF- α na síntese proteica estimulada pelo IGF-1 (STRLE *et al.*, 2004) e previnem a atrofia induzida pelo TNF- α (DE LARICHAUDY *et al.*, 2012). Portanto, é possível que, em animais obesos, níveis elevados de TNF- α diminuam a sinalização do IGF-1 e a regeneração muscular via ceramidas e intermediários de lipídios tóxicos, que também inibem diretamente a atividade das células satélites.

4.3 Exercício Físico, Obesidade e Células Satélites

Sabe-se que o exercício físico sistematizado realizado regularmente vai atuar de maneira benéfica no controle da massa corporal, diminuindo os estoques de gordura, podendo aumentar a massa muscular e a taxa metabólica basal. Um balanço energético negativo pode combater a obesidade, ocasionando uma melhora nas diversas comorbidades associadas.

O exercício físico se mostra capaz de reduzir os níveis de lipídios circulantes e presentes em diversos tecidos, combatendo a lipotoxicidade. Tal fato auxilia nos processos de regeneração muscular e saúde metabólica do organismo. Além disso, a diminuição dos depósitos de gordura colabora para melhora na inflamação de baixo grau, outro fator que afeta negativamente a regeneração muscular, atividade das células satélites, entre diversos outros mecanismos do corpo.

Os efeitos do exercício físico vão além dos sabidamente conhecidos sobre a massa adiposa, na qual sua diminuição resultará em benefícios para o indivíduo obeso. Foi demonstrado que uma única sessão de exercício físico aeróbio com duração de 90 minutos com intensidade de 65% do VO₂ máximo foi capaz de aumentar os níveis das enzimas glicerol-3-fosfato (mGPAT) e diacilglicerol-aciltransferase (DGAT), que catalisam etapas importantes na síntese de triacilglicerol, utilizando-se do diacilglicerol (DAG) e de moléculas de Acetil-CoA, reduzindo, portanto, os níveis de DAG e ceramida do meio intracelular, combatendo

a lipotoxicidade (SCHENK, S.; HOROWITZ, J., 2007). A redução destes metabólitos foi associada com menor expressão de proteínas pró-inflamatória no músculo esquelético. O exercício também é capaz de aumentar os níveis de citocinas de efeito anti-inflamatório, como a interleucina 10 (IL-10) e ter repercussão no processo de regeneração e função da célula satélite no músculo esquelético.

Para estudar as respostas do exercício físico agudo sobre o processo inflamatório, um grupo de pesquisadores criou um modelo de inflamação de baixo grau em humanos. Esses pesquisadores injetaram baixa dose de endotoxina, *Escherichia coli*, em voluntários saudáveis em repouso e pré-exercitados e avaliaram o processo inflamatório. Nos indivíduos que se mantiveram em repouso, a endotoxina aumentou em duas a três vezes os níveis circulantes de TNF- α . Em contrapartida, quando os indivíduos realizaram 3 horas de exercício de *endurance* em cicloergômetro e em seguida receberam a infusão da endotoxina, o aumento dos níveis de TNF- α não foi observado. Esses dados demonstram que uma única sessão de exercício físico foi capaz de proteger esses indivíduos de produzir a resposta inflamatória mediada pela endotoxina, caracterizando o efeito anti-inflamatório do exercício físico. Algumas evidências apontam que a resposta anti-inflamatória mediada pelo exercício seja conduzida pela ação de uma “miocina” produzida pela contração muscular, a interleucina-6 (IL-6). Embora seja conhecida como uma citocina pró-inflamatória, sabe-se que em determinadas situações a IL-6 assume papel anti-inflamatório, controlando a expressão de proteínas anti-inflamatórias como a interleucina-10 (IL-10), o antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1ra) e o receptor solúvel de TNF (TNFsr). A premissa de que a IL-6 seja responsável pela resposta anti-inflamatória ocorreu após a observação de que o pico de liberação de IL-6 durante o exercício precede a resposta anti-inflamatória (PEDERSEN B.; FEBBRAIO M., 2008).

Em experimento com humanos, uma sessão aguda de exercício físico se mostrou eficiente na redução da fosforilação da JNK e no bloqueio da via I κ K/NF κ B após perfusão de ácidos graxos, proteínas da via inflamatória ativada pelo TNF- α . O bloqueio da via I κ K/NF κ B também foi observado no músculo de pacientes diabéticos, e esse bloqueio ocorreu pela menor taxa de degradação do I κ B α e do I κ B β , impedindo que o fator de transcrição κ B (NF- κ B) iniciasse a transcrição de proteínas pró-inflamatórias. Dessa forma, o bloqueio dessa via inflamatória através

do exercício físico foi responsável por diminuir os níveis séricos de TNF- α nesses pacientes (SRIWIJITKAMOL *et al.*, 2007).

Em estudo com ratos Wistar adultos induzidos à obesidade com três semanas de dieta hiperlipídica, verificaram-se os efeitos de oito semanas de treinamento de força de alta intensidade/curta duração e do treinamento aeróbio de moderada intensidade/longa duração sobre a expressão gênica de TNF- α e IL-10, área de adipócitos e perfil lipídico. Os animais dos grupos de treinamento de força realizaram escaladas em uma escada vertical, com pesos atados às suas caudas. As sessões foram realizadas uma vez a cada três dias, com 4 a 9 escaladas com 8 a 12 movimentos dinâmicos por escalada. Os grupos de natação realizaram 60 min/dia, cinco dias por semana, com uma carga constante de peso de 5%. Os animais treinados em força apresentaram menores valores de área de adipócitos nos tecidos visceral e retroperitoneal, menor expressão de TNF- α no tecido adiposo visceral, expressão não alterada de IL-10 no mesmo tecido e benefícios no perfil lipídico. Os grupos de natação apresentaram menor área de adipócitos nos tecidos epididimal e retroperitoneal, menor expressão de TNF- α , maior expressão de IL-10 e benefícios no perfil lipídico (SPERETTA *et al.*, 2012).

Em estudos longitudinais, a resposta anti-inflamatória do exercício físico também foi claramente observada. Indivíduos submetidos a um longo período de treinamento físico apresentaram redução significativa dos níveis plasmáticos de proteína C-reativa (PCR). Em modelos experimentais, o treinamento físico também foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos do TNF- α e IL-6. Esses e outros resultados sugerem que tanto uma única sessão de exercício físico como o treinamento de longa duração apresentam capacidade de suprimir a inflamação sistêmica de baixo grau (CINTRA, D., ROPELLE, E. e PAULI, J., 2011).

Um estudo de revisão de Reed (2014) reuniu importantes achados a respeito da ação das citocinas inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6 na atividade das células satélites, tanto de maneira crônica como de maneira aguda.

O TNF- α é uma citocina que se encontra cronicamente elevada na inflamação de baixo-grau. Foi observado que tal elevação pode induzir perda de massa muscular e aumento no catabolismo proteico (LLOVERA *et al.*, 1998). Porém, é também uma citocina que se encontra elevada após o exercício físico de maneira

aguda. Em ratos, as concentrações circulantes de TNF- α aumentaram dentro de 5 horas pós-exercício e tiveram seu pico em torno de 24 horas após o exercício, cronologia que é paralela à ativação de células satélites seguida do exercício (LI, 2003). Os resultados de Li (2003) são coerentes com uma resposta aguda do TNF- α ao dano muscular e são possivelmente diferentes das respostas ao aumento crônico presente na obesidade.

Embora as concentrações de TNF- α aumentem transitoriamente após o exercício, concentrações aumentadas por um período de tempo prolongado resultam em inflamação e degradação muscular (MAGEE *et al.*, 2012). Estimulação *in vitro* de células satélites em proliferação com TNF- α aumentaram a síntese de DNA, proliferação celular e secreção de IL-6 (LI, 2003, PODBREGAR *et al.*, 2013).

Em contraste, estimulação de miotubos C2C12 diferenciados com TNF- α resultaram em um menor diâmetro da fibra muscular, indicando efeitos diferenciais do TNF- α em diferentes estágios da miogênese (TRENDELENBURG *et al.*, 2012). Portanto, os efeitos do TNF- α sobre a atividade das células satélites apresentam-se dependentes de fatores como o estágio do ciclo celular e duração da estimulação por esta citocina.

A Interleucina-1 β é produzida por macrófagos ativados e é um importante mediador da resposta inflamatória. Assim como o TNF- α , tem seus efeitos nas células satélites dependentes de fatores como ciclo celular e tempo de estimulação. Ela pode contribuir para atrofia muscular e inibição da diferenciação das CS por mecanismos ainda não bem elucidados. Estimulação de mioblastos de ratos com IL-1 β e IFN γ aumentaram a expressão de óxido nítrico, um potente ativador das células satélites (ADAMS *et al.*, 2001). Em mioblastos em proliferação, a IL-1 β aumentou a expressão de proteínas ciclina A e ciclina B, indicando mitose aumentada (GRABIEC *et al.*, 2013). Assim, sob condições apropriadas, a IL-1 β pode aumentar a proliferação de células satélites.

Evidências conflitantes existem a respeito dos efeitos da IL-1 β na diferenciação. Grabiec *et al.* (2013) reportaram aumento nos índices do conteúdo de DNA e fusão após 3 dias de diferenciação em mioblastos estimulados com IL-1 β , acoplada com aumento na síntese de proteínas no dia 2 para o 3 da diferenciação e aumento da expressão de MyoD, miogenina e MyHC (GRABIEC *et al.*, 2013).

Porém, Li *et al.* (2009) reportaram que a exposição crônica ao IL-1 β reduz o diâmetro do miotubo e o conteúdo proteico da miofibrila. Particularmente, a habilidade da IL-1 β de inibir a diferenciação em células satélites ou mioblastos deve depender da presença de fatores promotores de crescimento como o IGF-1. De fato, a síntese proteica estimulada pelo IGF-1, expressão de miogenina e desenvolvimento dos miotubos maduros multinucleados estão reduzidos na presença de IL-1 β sem indução de apoptose nas células satélites (BROUSSARD *et al.*, 2004). Porém, a presença de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, foi suficiente para restaurar a diferenciação de mioblastos induzida pelo IGF-1 reprimindo as ações inibitórias da IL-1 β no MyoD e na miogenina, indicando o efeito protetor da IL-10 (STRLE *et al.*, 2008). Assim, a presença de IL-1 β no músculo pode inibir a diferenciação celular, porém um ambiente anti-inflamatório aumentado pode ser suficiente para restaurar a miogênese adequada.

A interleucina-6 possui efeitos pleiotrópicos no músculo. Ela é secretada pelos mioblastos e miofibras e pode agir de maneira autócrina ou parácrina (JONSDOTTIR *et al.*, 2000; CARSON *et al.*, 2002). Quando expressada em quantidades muito aumentadas, a IL-6 pode causar atrofia muscular e aumentar a degradação proteica (TSUJINAKA *et al.*, 1996). Porém, a IL-6 também é liberada em resposta ao exercício, tanto resistido como de *endurance* (NIELSEN AND PEDERSEN, 2007; LIBURT *et al.*, 2010; KAWAI *et al.*, 2013; LANDERS-RAMOS *et al.*, 2014). Enquanto a super expressão da IL-6 tem efeitos negativos no tamanho da fibra muscular, a IL-6 é necessária para a proliferação das CS em vários modelos de crescimento e regeneração muscular. A proliferação de células satélites e a expressão de MyoD apresentaram-se diminuídas em ratos com deficiência na expressão de IL-6 durante hipertrofia compensatória nos músculos soleo e plantar, induzida pela secção cirúrgica de tendões do músculo gastrocnêmio (SERRANO *et al.*, 2008). Além disso, a incorporação de células satélites a fibras musculares foi reduzida e o tamanho da fibra muscular não foi aumentado devido à sobrecarga comparado a ratos do tipo selvagem (SERRANO *et al.*, 2008). Em um estudo similar, recuperação da atrofia foi prejudicada em ratos IL-6 *knockout*, resultando em massa reduzida do músculo gastrocnêmio na ausência de IL-6 (WASHINGTON *et al.*, 2011). Além disso, a expressão de MyoD e miogenina não foi aumentada durante o período inicial da recuperação em ratos *knockout* IL-6, indicando função debilitada das células

satélites. Aumento na expressão de IL-6 em resposta ao exercício resistido agudo foi associado a um aumento no número de células satélites em proliferação e em um aumento em genes regulando o ciclo celular como ciclina D1 e c-Myc em ratos (BEGUE *et al.*, 2013).

A IL-6 também apresenta um papel na incorporação de células satélites nas miofibras seguindo a proliferação e diferenciação em mioblastos. Serrano *et al.* (2008) reportou que houve aumento de 40% nos mionúcleos em resposta a sobrecarga compensatória em ratos do tipo selvagem, enquanto não foi observado aumento em ratos IL-6 *knockout*. Isto indica falha nas células satélites em se diferenciar na ausência de IL-6. Migração de células satélites para estabelecer contato com as fibras musculares também foi significativamente reduzida em ratos IL-6 *knockout*, mas a reposição com IL-6 recombinante atenuou este efeito. Contudo, grandes concentrações ou tratamento a longo prazo com IL-6 aumentou a proteólise em experimentos com células isoladas, característica de atrofia muscular (MUNOZ-CANOVES *et al.*, 2013). Ademais, o bloqueio da sinalização de IL-6 com um anticorpo do receptor de IL-6 diminuiu a hipertrofia muscular. Concentrações aumentadas de citocinas inflamatórias, como a IL-6, mantidas por muito tempo causaram inflamação local e inibiram a regeneração muscular (AL-SHANTI e STEWART, 2012). Mioblastos tratados com IL-6 por 48h apresentaram diminuídas a fusão, expressão de fatores regulatórios da miogênese e sinalização do IGF-I. Juntos, esses resultados indicam que tanto a falta como a super expressão de IL-6 podem impedir a proliferação e diferenciação das células satélites, e assim, a hipertrofia muscular.

Na área das ciências do esporte e da educação física, quando se trata de exercício físico sistêmico, deve-se atentar à duração e à intensidade do estímulo e ao intervalo de recuperação entre as séries e entre as sessões. O tempo de recuperação é tão importante quanto o estímulo do exercício, o qual disparará uma série de respostas, cuja recuperação pode ser ineficiente se um intervalo adequado não for respeitado, minimizando os benefícios ou gerando malefícios, desrespeitando o princípio da supercompensação. Tal questão pode ser exemplificada observando-se a resposta inflamatória gerada pelo exercício. Se o estímulo não for controlado adequadamente, a resposta pode ser débil e não gerar adaptação adequada, bem como, pode ser exacerbada a níveis que induzirão

prejuízos ao organismo. Para que os níveis das citocinas atinjam concentrações ótimas, um período adequado de recuperação também deve ser respeitado, havendo assim a regeneração muscular adequada.

Ainda tomando por base a resposta inflamatória, é possível observar, a partir dos estudos acima citados, que com a estimulação crônica das citocinas, os resultados, em geral, foram inflamação, diminuição da regeneração e atrofia muscular. Por outro lado, após estimulação aguda, de maneira geral, houve aumento na atividade das células satélites, seja na proliferação ou diferenciação, promovendo a regeneração muscular, mostrando que o efeito final vai depender, também, da fase do ciclo celular na qual as células se encontram. Uma mesma citocina pode causar diferentes efeitos no organismo, no caso, nas células satélites e na regeneração muscular.

A obesidade está associada a um estado inflamatório crônico de baixo grau que influencia negativamente a função da célula satélite e regeneração muscular. O exercício físico agudo ou crônico pode ter uma resposta positiva sobre as CS. Porém, tanto agudamente quanto cronicamente, o exercício extenuante está atrelado a um aumento da resposta inflamatória, isso poderia também exercer efeito negativo nas CS. Porém, quando realizado adequadamente, verifica-se um perfil anti-inflamatório aumentado e pró-inflamatório diminuído, favorecendo a atividade das CS e a regeneração muscular.

Um estudo de Jonathan *et al.* (2008) que analisou a musculatura e algumas características metabólicas em ratos OZR (modelo de síndrome metabólica) relacionadas ao exercício físico, oferece importantes observações e resultados sobre o funcionamento do tecido muscular e das células satélites nesta condição, a qual engloba a obesidade (JONATHAN *et al.*, 2008).

Os ratos obesos (OZR) apresentam menor massa muscular em comparação com os ratos magros (LZR). Porém, após vinte e um dias de sobrecarga compensatória no músculo plantar, devido a desnervação dos músculos soleo e gastrocnêmio, ocorreu aumento nessa massa muscular, tanto nos ratos magros, quanto nos ratos obesos. Esse aumento percentual na massa muscular foi maior nos ratos obesos. Tanto os ratos obesos quanto os magros apresentaram porcentagem similar de células satélites em relação aos mionúcleos. Porém, os ratos

obesos possuem menor número de mionúcleos, mostrando que não há uma perda preferencial de células satélites nesta população, mas que há uma diminuição proporcional no número de células satélites e no número de mionúcleos em comparação com os ratos magros (JONATHAN *et al.*, 2008).

Foi verificada menor proliferação de células satélites na musculatura que não foi exercitada dos ratos obesos, em comparação com a musculatura não exercitada dos ratos magros. Porém, a proliferação foi restituída com o exercício, os músculos exercitados demonstraram aumento na proliferação de CS em ambos os casos, com os dois grupos apresentando resultados similares. Também foi verificada diminuição nos níveis de MyoD e miogenina da musculatura controle dos ratos obesos em comparação com os ratos magros. Após sete dias de exercício, houve aumento nos níveis dessas proteínas de duas vezes nos ratos magros e de três vezes nos ratos obesos em relação aos grupos controle. Após vinte e um dias de exercício, não se verificou diferença na expressão para os ratos magros em relação aos membros controle. Nos ratos obesos, os níveis permaneceram elevados se comparados aos membros controle, embora menores que após sete dias. A expressão e conteúdo de Akt também se apresentaram menores em membros controle dos ratos obesos em comparação com ratos magros. Porém, com o exercício houve, aumento nos níveis de ambos os grupos (JONATHAN *et al.*, 2008).

Este estudo demonstra importantes fatores relacionados à musculatura e às células satélites na condição de obesidade e síndrome metabólica dos OZR. Nele, conclui-se que a hipertrofia não está diminuída se o estímulo for adequado. Em condições controle, há diminuição na proliferação das CS dos ratos obesos, a qual pode resultar numa diminuição no número total de mionúcleos e do conteúdo de ácido nucleico na musculatura, levando a uma menor massa muscular. Acreditava-se que por possuir níveis menores de Akt, que é um dos componentes principais que contribuem para a hipertrofia muscular, os OZR teriam menor hipertrofia em comparação aos LZR, porém não houve diminuição na hipertrofia nem na proliferação de CS após o exercício (JONATHAN *et al.*, 2008).

A hipertrofia gerada pelo exercício é acompanhada por aumento dos fatores miogênicos MyoD e miogenina (reduzidos pela baixa proliferação e atividade das células satélites em situação de síndrome metabólica e obesidade), cuja restauração

em seus níveis reflete em mudanças no número de mionúcleos e células satélites. Da mesma maneira que o aumento dos mionúcleos e da proliferação das células satélites aumentará os níveis de Myod e miogenina, promovendo a hipertrofia (JONATHAN *et al.*, 2008).

Na luz desses achados, parece que o exercício físico constitui-se numa importante estratégia na regulação e função das células satélites no contexto de obesidade.

5. Considerações finais

O exercício físico exerce papel importante na regeneração muscular e na função da célula satélite na condição de obesidade. Os efeitos positivos sobre a célula satélite advindos do exercício físico regular estão atrelados, no mínimo em parte, às adaptações celulares e hormonais observadas em organismos fisicamente ativos, como aumento da oxidação lipídica e menor acúmulo de metabólitos como ceramidas e diacilglicerol no miócito e redução do processo inflamatório de baixo grau. A atenuação da inflamação está associada ,dentre outros fatores, aos efeitos anti-inflamatórios do exercício físico vinculado ao aumento de interleucina-6 e 10 produzidas pelo músculo esquelético. Ademais, observa-se aumento dos níveis de IGF-1 e da sinalização do eixo Akt/mTOR favorecendo a síntese proteica e regeneração muscular durante a obesidade. No entanto, novos estudos são necessários para melhor definir qual tipo de exercício (aeróbio, resistido ou combinado) é capaz de induzir respostas mais satisfatórias sobre as células satélites e no processo de regeneração muscular na obesidade.

REFERÊNCIAS

ADAMS, V. *et al.* Differentially expressed genes in L6 rat skeletal muscle myoblasts after incubation with inflammatory cytokines. *Cytokine*, v. 13, p. 342-348, 2001.

AKHMEDOV, D.; BERDEAUX, R. The effects of obesity on skeletal muscle regeneration. *Frontiers in Physiology*, v. 4, a. 371, p. 1-12, 2013.

ANDERMARCHER, E.; SURANI, M.; GHERARDI, E. Co-expression of the HGF/SF and c-met genes during early mouse embryogenesis precedes reciprocal expression in adjacent tissues during organogenesis. *Dev Genet*, v. 18, p. 254-266, 1996.

BEGUE, G. *et al.* Early activation of rat skeletal muscle IL-6/STAT1/STAT3 dependent gene expression in resistance exercise linked to hypertrophy. *PLoS One*, 8:e57141, 2013.

BROUSSARD, S. *et al.* Cytokine-hormone interactions: tumor necrosis factor alpha impairs biologic activity and downstream activation signals of the insulin-like growth factor I receptor in myoblasts. *Endocrinology*, v. 144, p. 2988–2996, 2003.

BROUSSARD, S. *et al.* IL-1 beta impairs insulin-like growth factor I-induced differentiation and downstream activation signals of the insulin-like growth factor I receptor in myoblasts. *J. Immunol*, v. 172, p. 7713–7720, 2004.

CANTINI, M.; CARRARO, F. Control of cell proliferation by macrophage-myoblast interactions. *Basic Appl Myol*, v. 6, p. 485–489, 1996.

CARSON, J.; NETTLETON, D.; REECY, J. Differential gene expression in the rat soleus muscle during early work overload-induced hypertrophy. *FASEB J.* v. 16, p. 207-209, 2002.

CHAKRAVARTHY, M.; DAVIS, B.; BOOTH, F. IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle. *J Appl Physiol*, v. 89, p. 1365–1379, 2000.

CINTRA, D.; ROPELLE, E.; PAULI, J. *Obesidade e diabetes – Fisiopatologia e sinalização celular*. 1 ed., 2011.

DE LARICHAUDY, J. *et al.* TNF-alpha and tumor-induced skeletal muscle atrophy involves sphingo lipid metabolism. *Skelet.Muscle*, v. 2, p. 2, 2012.

DENG, B. *et al.* IL-10 triggers changes in macrophage phenotype that promote muscle growth and regeneration. *J. Immunol*, v. 189, p. 3669–3680, 2012.

FOSCHINI, R.; RAMALHO, F.; BICAS, H. Células Satélites Musculares. *Arq. Bras. Oftalmol*, v. 67(4), p. 681-687, 2004.

FROST, R.; LANG, C.; GELATO, M. Transient exposure of human myoblasts to tumor necrosis factor-alpha inhibits serum and insulin-like growth factor-I stimulated protein synthesis. *Endocrinology* v. 138, p. 4153–4159, 1997.

GAL-LEVI, R. *et al.* Hepatocyte growth factor plays a dual role in regulating skeletal muscle satellite cell proliferation and differentiation. *Biochim Biophys Acta* v. 1402, p. 39–51, 1998.

GARRY, D. *et al.* Myogenic stem cell function is impaired in mice lacking the forkhead/winged helix protein MNF. *Proc Natl Acad Sci USA* v. 97, p. 5416–5421, 2000.

GARRY, D. *et al.* Persistent expression of MNF identifies myogenic stem cells in postnatal muscles. *Dev Biol* v. 188, p. 280–294, 1997.

GIBSON, M.; SCHULTZ, E. The distribution of satellite cells and their relationship to specific fiber types in soleus and extensor digitorum longus muscles. *Anat Rec*, v. 202(3), p. 329-37, 1982.

GLASS, D.; ROUBENOFF, R. Recent advances in the biology and therapy of muscle wasting. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* v. 1211, p. 25–36, 2010.

GOODPASTER, B.; THAETE, F.; KELLEY, D. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am.J.Clin.Nutr.* v. 71, p. 885–892, 2000.

GRABIEC, K. *et al.* Interleukin-1beta stimulates early myogenesis of mouse C2C12 myoblasts: The impact on myogenic regulatory factors, extracellular matrix components, IGF binding proteins and protein kinases. *Pol. J. Vet. Sci*, v. 16, p. 255-264, 2013.

GREENE, E.; ALLEN R. Growth factor regulation of bovine satellite cell growth in vitro. *J Anim Sci*, v. 69, p. 146–152, 1991.

GREGOR, M.; HOTAMISLIGIL, G. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol*, v. 29, p. 415–445, 2011.

HAWKE, T. Muscle Stem Cells and Exercise Training. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 33, n. 2, p. 63-68, 2005.

HAWKE, T.; GARRY, D. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *Journal of Applied Physiology*, v. 91, n. 2, p. 534-551, 2001.

HILTON, T. *et al.* Excessive adipose tissue infiltration in skeletal muscle in individuals with obesity, diabetes mellitus, and peripheral neuropathy: association with performance and function. *Phys. Ther.* v. 88, p. 1336–1344, 2008.

HU, Z. *et al.* PTEN inhibition improves muscle regeneration in mice fed a high-fat diet. *Diabetes* v. 59, p. 1312–1320, 2010.

JONATHAN, M. *et al.* Satellite cell proliferation is reduced in muscles of obese Zucker rats but restored with loading. *Am J Physiol*, v. 295, p. 521-528, 2008.

JONSDOTTIR, I. *et al.* Muscle contractions induce interleukin-6 mRNA production in rat skeletal muscles. *J. Physiol*, v. 528, p. 157-163, 2000.

KAMI, K.; SENBA, E. Localization of leukemia inhibitory factor and interleukin-6 messenger ribonucleic acids in regenerating rat skeletal muscle. *Muscle Nerve* v. 21, p. 819–822, 1998.

KAWAI, M. *et al.* Muscle satellite cells are activated after exercise to exhaustion in thoroughbred horses. *Equine Vet*, v. 45, p. 512-517, 2013.

KUSMINSKI, C *et al.* Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis* v. 14, p. 1484–1495, 2009.

LANDERS-RAMOS, R. *et al.* Circulating angiogenic and inflammatory cytokine responses to acute aerobic exercise in trained and sedentary young men. *Eur. J. Appl. Physiol*, v. 114, p. 1377-1384, 2014.

LANGEN, R. *et al.* Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappa B. *FASEBJ*, v. 15, p. 1169–1180, 2001.

LANGEN, R. *et al.* Muscle wasting and impaired muscle regeneration in a murine model of chronic pulmonary inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* v. 35, p. 689–696, 2006.

LANGLEY, B. *et al.* Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into anti-inflammatory macrophages to support myogenesis. *J. Exp. Med.* v. 204, p. 1057–1069, 2007.

LEE, S. *et al.* Relationships between insulin sensitivity, skeletal muscle mass and muscle quality in obese adolescent boys. *Eur. J. Clin. Nutr.* v. 66, p. 1366–1368, 2012.

LELLIOTT, C.; VIDAL-PUIG, A. Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* v. 28(4), p. S22–S28, 2004.

LESCAUDRON, L. *et al.* Blood borne macrophages are essential for the triggering of muscle regeneration following muscle transplant. *Neuromuscul Disord*, v. 9, p. 72–80, 1999.

LI, Y. TNF-alpha is a mitogen in skeletal muscle. *American Journal of Physiology*, v. 285, p. 370-376, 2003.

LIBURT, N. *et al.* Exercise-induced increases in inflammatory cytokines in muscle and blood of horses. *Equine Vet. J. Suppl.* v. 38, p. 280-288, 2010.

LLOVERA, M. *et al.* Protein turnover in skeletal muscle of tumour-bearing transgenic mice overexpressing the soluble TNF receptor-1. *Cancer Letters*, v. 130, p. 19-27, 1998.

MACHADO, M. O Papel dos micro-traumas e das células satélites na plasticidade muscular. *Revista Eletrônica da Escola de Educação Física e Desportos UFRJ*, v. 3, n. 1, 2007.

MAGEE, P *et al.* PPARgamma as a molecular target of EPA anti-inflammatory activity during TNF-alpha-impaired skeletal muscle cell differentiation. *J. Nutr. Biochem.* v. 23, p. 1440-1448, 2012.

MALENFANT, P. *et al.* Fat content in individual muscle fibers of lean and obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* v. 25, p. 1316–1321, 2001.

MEBAREK, S. *et al.* Inhibition of de novo ceramide synthesis upregulates phospholipase D and enhances myogenic differentiation. *J. Cell. Sci.* v. 120, p. 407–416, 2007.

MICHALOPOULOS, G.; ZARNEGAV, R. Hepatocyte growth factor. *Hepatology* v. 15, p. 149–155, 1992.

MRAZ, M; HALUZIK, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*, v. 222, p. r113-r127, 2014.

NATHAN, C. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest.* v. 79, p. 319–326, 1987.

NIELSEN, A.; PEDERSEN, B. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* v. 32, p. 833-839, 2007.

PEDERSEN B.; FEBBRAIO M. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, v. 4, p. 1379-1406, 2008.

PETERSON, J.; BRYNER, R.; ALWAYS, S. Satellite cell proliferation is reduced in muscles of obese Zucker rats but restored with loading. *Am J Physiol Cell Physiol.* v. 295(2), p. C521–C528, 2008.

PODBREGAR, M. Cytokine response of cultured skeletal muscle cells stimulated with proinflammatory factors depends on differentiation stage. *Sci World J.* 617170, 2013.

RANTANEN, J. *et al.* Satellite cell proliferation and the expression of myogenin and desmin in regenerating skeletal muscle: evidence for two different populations of satellite cells. *Lab Invest.* v. 72(3), p. 341-347, 1995.

REED, S. *et al.* The aging horse: effects of inflammation on muscle satellite cells. *Journal of Animal Science*. Novembro 2014. Disponível em: <http://www.journalofanimalscience.org/content/early/2014/11/03/jas.2014-8448>.

Acesso em: 7 nov. 2014

SCATA, K. *et al.* FGF receptor availability regulates skeletal myogenesis. *Exp Cell Res*. v. 250(1), p. 10-21, 1999.

SCHEELE, C. *et al.*, Satellite Cells Derived from Obese Humans with Type 2 Diabetes and Differentiated into Myocytes In Vitro Exhibit Abnormal Response to IL-6. *PLoS ONE*, v. 7, Issue 6, e39657, 2012.

SCHENK, S.; HOROWITZ, J. Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*, v. 117(6), p. 1690-1698, 2007.

SCHULTZ, E.; JARYSZAK, D.; VALLIERE, C. Response of satellite cells to focal skeletal muscle injury. *Muscle Nerve*, v. 8, p. 217–222, 1985.

SCHULTZ, E.; MCCORMICK, K. Skeletal muscle satellite cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. v. 123, p. 213-257, 1994.

SERRANO, A. *et al.* Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metabolism*, v. 7, p. 33-44, 2008.

SIMONEAU, J. *et al.* Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *FASEBJ*, v. 9, p. 273–278, 1995.

SISHI, B. *et al.* Diet-induced obesity alters signaling pathways and induces atrophy and apoptosis in skeletal muscle in a pre diabetic rat model. *Exp. Physiol.*, v. 96, p. 179–193, 2011.

SNOW, M. The effects of aging on satellite cells in skeletal muscles of mice and rats. *Cell Tissue Res*, v. 185, p. 399–408, 1977.

SONG, Y. *et al.* The therapeutic potential of IGF-I in skeletal muscle repair. *Trends Endocrinol Metab*. v. 24(6), p. 310-319, 2013.

SPERETTA, G. *et al.* The effects of exercise modalities on adiposity in obese rats. *Clinics* (Sao Paulo), v. 67, p. 1469-1477, 2012.

SRIWIJITKAMOL, A. *et al.* Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study. *Diabetes.*, v. 56, p. 836-848, 2007.

STRLE, K. *et al.* Pro inflammatory cytokine impairment of insulin-like growth factor I-induced protein synthesis in skeletal muscle myoblasts requires ceramide. *Endocrinology*, v. 145, p. 4592–4602, 2004.

STRLE, K. *et al.* Prototypical anti-inflammatory cytokine IL-10 prevents loss of IGF-I-induced myogenin protein expression caused by IL-1 β . *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 294, p. 709-718, 2008.

TAMILARASAN, K. *et al.* Skeletal muscle damage and impaired regeneration due to LPL-mediated lipotoxicity. *Cell Death Dis.*, v. 3, e. 354, 2012.

TORRENTE, Y. *et al.* Tumor necrosis factor- α (TNF- α) stimulates chemotactic response in mouse myogenic cells. *Cell Transplant.*, v. 12, p. 91–100, 2003.

TOTH, K. *et al.* IL-6 induced STAT3 signalling is associated with the proliferation of human muscle satellite cells following acute muscle damage. *PLoS ONE*, 6:e17392, 2011.

TRENDELENBURG, *et al.*, TAK-1/p38/nNF κ B signaling inhibits myoblast differentiation by increasing levels of activin A. *Skelet Muscle*, v.2,p.3, 2012.

TSUJINAKA, T. *et al.* Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, v. 97, p. 244-249, 1996.

TURPIN, S. *et al.* Examination of 'lipotoxicity' in skeletal muscle of high-fat fed and ob/ob mice. *J. Physiol.*, v. 587, p. 1593–1605, 2009.

VIERCK, J. *et al.* Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell Biol Int*, v. 24, p. 263–272, 2000.

WANG, X. *et al.* Effects of interleukin-6, leukemia inhibitory factor, and ciliary neurotrophic factor on the proliferation and differentiation of adult human myoblasts. *Cell Mol. Neurobiol.*, v. 28, p. 113–124, 2008.

WASHINGTON, T. *et al.* Skeletal muscle mass recovery from atrophy in IL-6 knockout mice. *Acta Physiol. (Oxf)*., v. 202, p. 657-669, 2011.

WELLEN, K.; HOTAMISLIGIL, G. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.*, v. 115, p. 1111–1119, 2005.

WOO, M. *et al.* Early life nutrition modulates muscle stem cell number: implications for muscle mass and repair. *Stem Cells Dev.*, v. 20, p. 1763–1769, 2011.