

Tomaž Marš¹

Regeneracija skeletne mišičnine – mehanizmi, satelitske celice in dejavniki vpliva

Skeletal Muscle Regeneration – Mechanisms, Satellite Cells, Factors Involved

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: skeletne mišice, mišična regeneracija, satelitske celice, trofični dejavniki

Skeletna mišičnina je eno od najobsežnejših tkiv v človeškem telesu, saj lahko pri zdravem odraslem predstavlja kar 40 % telesne teže. V organizmu skeletne mišice s krčenjem ali kontrakcijo ustvarijo silo, ki omogoča organizmu gibanje, vzdrževanje telesne drže, stabilizacijo sklepov in nastajanje toplote, vse to pa organizmu omogoča hiter in učinkovit odgovor na spremembe v okolju, komunikacijo in obvladovanje okolice. Ker so skeletne mišice, kadar se krčijo, eno od metabolno najbolj aktivnih tkiv, se ob mišičnih kontrakcijah v mišičnih vlaknih pojavijo številne mehanske in metabolne poškodbe. Za ohranitev mišične mase in kontraktilne sposobnosti mišic je bistven proces regeneracije, ki je do neke mere ponovitev miogeneze embrionalnega razvoja in je zelo usklajen in kompleksen proces. Mišična regeneracija vključuje celo vrsto neposrednih interakcij med celicami in trofičnih interakcij. Za razumevanje procesa mišične regeneracije je zato ključno razumevanje miogeneze.

ABSTRACT

KEY WORDS: skeletal muscle, muscle regeneration, satellite cells, trophic factors

Skeletal muscle is the most abundant of the human body's tissues and it represents a substantial percentage of body mass. Its main function is contraction, which produces force for different types of movement. It also includes the contraction of skeletal muscles that enables locomotion, joint stabilization, posture maintenance and production of body heat. Overall, skeletal muscles play an important role in the body's long-term survival and are crucial for fast and efficient response to changes in the external environment, as well as for communication and command of the environment. The unique features of skeletal muscle morphology and function reflect its special embryonic development. Skeletal muscles are constantly exposed to metabolic and mechanical injuries, particularly due to the high metabolic rate during contractions. Efficient regeneration is a prerequisite for the maintenance of skeletal muscle mass and function, and it is essentially a recapitulation of embryonic myogenesis. In addition, muscle regeneration is a complex and multistep process which includes intricate direct and indirect cellular and trophic interactions.

¹ Doc. dr. Tomaž Marš, dr. med., univ. dipl. biol., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; tomaz.mars@mf.uni-lj.si

UVOD

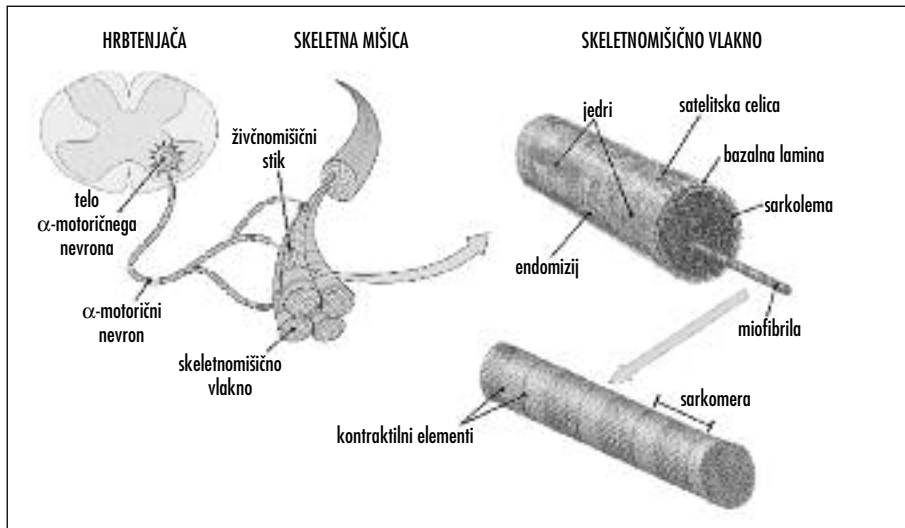
Skeletna mišičnina je eno od najboljšežnejših tkiv v človeškem telesu, saj lahko pri zdravem odraslem predstavlja kar 40 % telesne teže (1, 2). Skeletne mišice v organizmu s krčenjem ali kontrakcijo ustvarijo silo, ki organizmu omogoča gibanje, vzdrževanje telesne drže, stabilizacijo sklepov in nastajanje toplote, vse to pa organizmu omogoča hiter in učinkovit odgovor na spremembe v okolju, sporazumevanje in obvladovanje okolice (3, 4). Za normalno delovanje skeletnih mišic je poleg krčenja bistvena tudi ustrezna sprostitvev ali relaksacija, ki sledi ciklusu krčenja (3).

ZGRADBA IN NALOGE SKELETNE MIŠIČNINE

Skeletne mišice so grajene iz vzporedno potekajočih mišičnih vlaken, med katerimi se nahajajo vezivno tkivo z bogatim prepletom krvnih žil s kapilarami in živčna vlakna. Vsako posamezno skeletnomišično vlakno pa obdaja še posebna vezivna ovojnica – endomizij. Med endomizijem in membrano vlakna pa je tanka plast zunajceličnega matriksa, ki tvori t. i.

bazalno membrano. Bazalno membrano sestavljajo številne molekule proteoglikanov in različnih beljakovin, kot so laminini, kolageni in distroglikani (v strokovni literaturi se za bazalno membrano skeletnomišičnega vlakna pogosto uporablja tudi izraz bazalna lamina, ki sicer pomeni zunanjo plast bazalne membrane). Bazalna membrana ima pomembno vlogo pri razvoju, vzdrževanju normalne funkcije in regeneraciji skeletnomišičnega vlakna (slika 1) (5).

Skeletnomišična vlakna so večjedrne celice, nekatere celične strukture in organeli so zaradi posebnosti v zgradbi in notranji ureditvi poimenovane s posebnimi imeni in drugače kot pri drugih celicah (slika 1). Celično membrano, ki obdaja mišično vlakno, tako imenujemo sarkolema. V sarkolemi mišičnega vlakna se nahajajo številne membranske beljakovine, ki povezujejo celični skelet z beljakovinami bazalne lamine in imajo pomembno vlogo pri stabilizaciji sarkoleme. Notranjost skeletnomišičnega vlakna napolnjujejo na poseben način organizirane kontraktilne beljakovine, t. i. miofilamenti, med katerimi večino predstavljajo aktinski in miozinski fila-



Slika 1. Prikaz zgradbe mišičnega vlakna. Skeletne mišice sestavljajo snopi vzporedno potekajočih skeletnomišičnih vlaken. Vsako vlakno oživčuje po en končič aksona α -motoričnega nevrona, katerega telo se nahaja v hrbtenjači. Živčnomišični stiki so mesta, kjer poteka prenos dražljajev med aksonom α -motoričnega nevrona in vlaknom. Vlakno obdaja ovojnica – endomizij, med endomizijem in sarkoplazmo je tanka plast zunajceličnega matriksa, t. i. bazalna lamina. Med bazalno lamino in sarkoplazmo se nahajajo satelitske celice. V notranjosti vlakna so na poseben način urejeni miofilamenti, ki tvorijo miofibrile (8).

menti. Miofilamenti se združujejo v vzdolžno potekajoča mišična vlakna – miofibrile. Osnovna morfološka in funkcionalna enota te posebne ureditve je sarkomera (slika 1). Skeletne mišice delujejo pod nadzorom motoričnega živčevja, ki je del somatskega živčevja. Prenos dražljajev in informacij poteka preko posebnih sinaps med aksoni α -motoričnega nevrona in mišičnim vlaknom, ki jih imenujemo živčnomišični stiki ali motorične ploščice (6). Motorični nevroni γ oživčujejo posebna, med skeletnomišičnimi vzporedno potekajoča vlakna, t. i. intrafuzalna mišična vlakna, ki so del mišičnih vreten – posebnih struktur znotraj mišic. Končna posledica prenosa dražljaja iz aksona α -motoričnega nevrona preko živčno-mišičnega stika v notranjost skeletnomišičnega vlakna je sproščanje kalcijevih ionov v sarkolemo iz znotrajceličnih zalog v sarkoplazemskem retikulumu, kar sproži premik miofilamentov po t. i. mehanizmu drsečih filamentov in kontrakcijo, celoten proces pa imenujemo tudi mehanizem sklopitve vzdraženja (nastanka akcijskega potenciala) s kontrakcijo mišičnega vlakna (angl. *excitation-contraction coupling*) (7, 8).

RAZVOJ SKELETNOMIŠIČNIH VLAKEN – MIOGENEZA

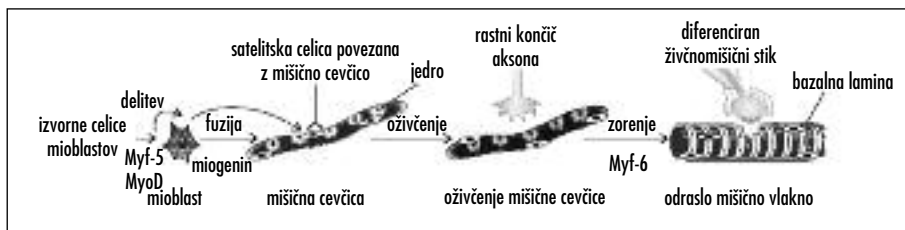
Nekatere posebnosti tako v zgradbi in delovanju kot v procesu regeneracije skeletnomišičnih vlaken izhajajo v veliki meri iz posebnosti v njihovem embrionalnem razvoju, zato je za razumevanje procesa regeneracije bistveno razumevanje embrionalnega razvoja skeletne mišičnine. Skeletna mišičnina je mezodermalnega izvora (9). Skeletne mišice se razvijejo iz prekurzorskih celic skeletne mišičnine – to so enojedrne mioblasti, ki izhajajo iz mioblastnih matičnih celic – izvornih celic, ki se razvijejo na mestu miotomov embrija (10). Izvorne celice mioblastov se v embrionalnem razvoju človeka pojavijo med 4. in 5. tednom embrionalnega razvoja.

Razvoj mišic od matičnih celic (mioblastov) do mišičnega vlakna poteka prek več stopenj, na katere vplivajo tako zunanji (pozitivni in negativni signali okolnih tkiv) kot notranji dejavniki. Notranji dejavniki so številne regulatorne beljakovine, ki so produkti mišično specifičnih genov, t. i. mio-genov (*Myf-5*, *Myf-6*,

MyoD, *miogenin* in drugi) (11, 12). Produkti mio-genov delujejo kot transkripcijski dejavniki in tako v zgodnjih stopnjah razvoja usmerjajo diferenciacijo celic v skeletnomišično vrsto, kasneje pa vplivajo na končno diferenciacijo in zorenje skeletnomišičnih vlaken (slika 2) (13).

Ena izmed ključnih stopenj v razvoju skeletne mišičnine je intenzivna mitotična delitev mioblastov in migracije na primarna mesta nastanka mišic (10). Po obdobju intenzivnih delitev, in ko se doseže dovolj veliko število mioblastov, le-ti preidejo v proces zlivanja celic – fuzijo, ki vodi do nastanka večjedrnih mišičnih cevok (mišični sincicij) (slika 2). Kot kaže, je za prehod izvornih celic v mioblaste odgovorna vključitev prepisovanja gena *MyoD*, za začetek fuzije pa vključitev prepisovanja gena za miogenin. Po zlitju celic se prične dolgotrajen proces razvoja oziroma zorenja mišične cevčice v končno funkcionalno obliko mišičnega vlakna. V razvoju človeškega skeletnomišičnega vlakna je ključen dogodek oživčenje mišične cevčice z aksoni α -motoričnega nevrona (slika 2). Sprva nastane na površini posamezne mišične cevčice več preprostih stikov. Že takoj po vzpostavitvi prvega stika med rastnim končičem aksona α -motoričnega nevrona in diferencirajočo se mišično celico pride med njima do intenzivne izmenjave signalov, kar omogoči nadaljnjo diferenciacijo in nastanek visoko specializirane strukture na mestu stika – nastanek živčnomišičnega stika (14, 15).

Del mioblastnih celic ne preide v proces fuzije (slika 2). Te celice ostanejo na razvojni stopnji mioblastne celice in so vse življenje tesno povezane z mišičnim vlaknom. Te enojedrne celice imenujemo satelitske celice (16). V odraslem skeletnomišičnem vlaknu se nahajajo v ozkem prostoru – v niši med sarkolemo vlakna in bazalno lamino. S pripadajočim skeletnomišičnim vlaknom si delijo skupno bazalno lamino. Satelitske celice se kot posebna populacija mioblastov pri človeku pojavijo v 10.-14. tednu embrionalnega razvoja (17). Čeprav so satelitske celice metabolno neaktivne, ohranijo zmožnost delitve in migracij ter imajo pomembno vlogo pri obnovi – regeneraciji mišičnih vlaken v primeru različnih poškodb (18–21). Število in populacija satelitskih celic se razlikuje glede na tip mišičnih



Slika 2. Shematski prikaz razvoja skeletnomišičnih vlaken. Razvoj skeletnomišičnega vlakna je kompleksen večstopenjski proces, ki se prične z diferenciacijo izvornih celic v mioblaste, nadaljuje pa z njihovo intenzivno delitvijo in fuzijo v večjedrne mišične cevčice. Mišične cevčice nato zorijo v odraslo, polno funkcionalno mišično vlakno, v procesu zorenja je ključen dogodek ožvčenje. *Myf5*, *Myf6*, *MyoD* – mišično specifični geni.

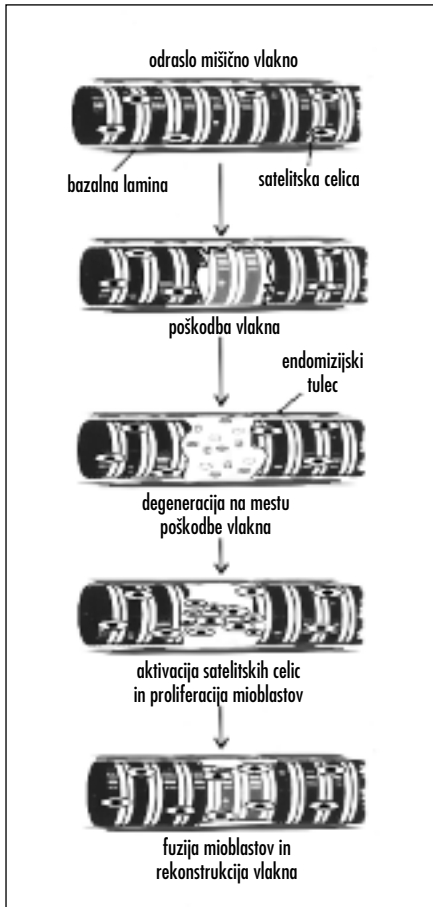
vlakna, več satelitskih celic na vlakno najdemo v počasnem tipu vlaken v primerjavi z manjšim številom v hitrem tipu vlaken (22). Število satelitskih celic se spreminja tudi s starostjo, največje število satelitskih celic imamo v prvih devetih letih življenja, nakar njihovo število s starostjo upada, kar pomeni, da imajo pri starejših skeletne mišice manjšo sposobnost regeneracije (23). Značilno za satelitske celice je specifično izražanje gena *Pax7*, ki ima pomembno vlogo pri preživetju, samovzdrževanju populacije celic in pri vzdrževanju proliferativnih sposobnosti satelitskih celic (24, 25). Poleg teh dejavnikov na njihovo preživetje in aktivnost vplivajo tudi drugi dejavniki, med katerimi so najpomembnejši rastni dejavniki fibroblastov (angl. *fibroblast growth factor*, FGF) in inzulinu podoben rastni dejavnik (angl. *insulin-like growth factor*, IGF).

REGENERACIJA SKELETNE MIŠIČNINE IN VLOGA SATELITSKIH CELIC

Skeletne mišice so, kadar se krčijo, eno izmed metabolno najbolj aktivnih tkiv. Pri mišičnih kontrakcijah nastanejo v mišičnih vlaknih številne mehanske in metabolne poškodbe, do poškodb mišic pa lahko pride tudi zaradi posrednih vzrokov (npr. nevrološke motnje, genetske bolezni). Zato je za ohranitev mišične mase in kontraktilne sposobnosti mišic bistven proces regeneracije. Proces regeneracije mišičnine je zelo usklajen in kompleksen proces, ki vključuje celo vrsto neposrednih interakcij med celicami in trofičnih interakcij. Do neke mere je regeneracija skeletnih mišic

v bistvu ponovitev njihovega embrionalnega razvoja.

Proces mišične regeneracije lahko razdelimo v dve stopnji. Prva stopnja je degenerativna, sledi ji regenerativna stopnja (slika 3). Degenerativna stopnja se prične takoj po nastanku poškodbe, ko pride do vdora kalcijevih ionov in porušena homeostaza kalcija v poškodovanem vlaknu. Temu sledi lokalni razpad na mestu poškodbe in razgradnja miofibril in sarkoleme (26–28). V večini primerov ostaneta endomizij in bazalna membrana nepoškodovana in tvorita t. i. endomizijski tulec, znotraj katerega potekajo tako procesi degeneracije kot tudi regeneracije (slika 3). Pomembno vlogo v degenerativni stopnji mišične regeneracije imajo vnetne celice (predvsem nevtrofilci in kasneje še makrofagi), ki izločajo številne signalne molekule in trofične dejavnike (29). Degenerativni stopnji sledi regenerativna stopnja. Za to stopnjo je značilna aktivacija satelitskih celic v mioblaste, intenzivna delitev mioblastov, ki ji sledi zlivanje in diferenciacija, in v primeru nekaterih poškodb tudi ponovno ožvčenje. Nato sledi razmeroma dolgo trajno zorenje regeneriranih mišičnih vlaken v polno funkcionalna vlakna (30). Tako kot v razvoju skeletnih mišic je tudi v procesu mišične regeneracije ključen proces zlivanja mioblastov. V procesu mišične regeneracije se novo nastali mioblasti zlijejo bodisi v nove mišične cevčice ali pa poteče zlivanje mioblastov z že obstoječimi mišičnimi vlakni, s čimer mioblasti prispevajo k rekonstrukciji in obnovi poškodovanega vlakna (31). Histološke študije so pokazale, da proces zlivanja mioblastov ne poteka difuzno vzdolž poškodovanega vlakna, ampak je v večini pri-



Slika 3. Shematski prikaz regeneracije poškodovanega mišičnega vlakna. Poškodba mišičnega vlakna sproži proces regeneracije, ki se prične z degenerativno stopnjo in nadaljuje z regenerativno stopnjo. Ključno vlogo v procesu regeneracije imajo satelitske celice. Če poškodba vlakna ni preobsežna, je regeneracija uspešna in vlakno znova postane polno funkcionalno.

merov omejen le na mesto poškodbe (32). Domneva se, da procesa aktivacije satelitskih celic in proliferacije mioblastov od določene stopnje dalje sodelujeta tudi pri procesu mišične hipertrofije, ki je značilna za zadnjo stopnjo mišične regeneracije, in poleg fuzije mioblastov s poškodovanimi vlakni vključuje tudi pospešeno sintezo beljakovin (33–35). V procesu zorenja in hipertrofije regeneriranih vlaken poteka tudi premik novih jeder iz centralnega dela na periferijo vlakna, kar je značilna razporeditev jeder v odraslem funk-

cionalnem mišičnem vlaknu. Del mioblastov po intenzivnih delitvah ne vstopi v proces zlivanja in se ob zaključku regeneracije preoblikuje v satelitske celice in umesti v nišo med sarkolemo in bazalno membrano, na ta način pa se populacija satelitskih celic ob regeneraciji do določene mere obnovi (36). S starostjo se število satelitskih celic na vlakno postopoma zmanjšuje, vzrok za postopno zmanjševanje števila satelitskih celic na posamezno mišično vlakno pa je predvsem zmanjšana sposobnost delitve celic in staranje (37, 38).

Vloga rastnih in drugih dejavnikov v mišični regeneraciji

Mišična regeneracija je kompleksen, natančno uravnavan in usklajen proces, na katerega vplivajo številni notranji in zunanji dejavniki, pomembno vlogo pa imajo tudi interakcije med celicami in med celicami in komponentami bazalne lamine. Pomembno vlogo pri aktivaciji satelitskih celic, delitvi ter zlivanju mioblastov imajo rastni dejavniki in nekateri citokini, med njimi so najpomembnejši: FGF, hepatocitni rastni dejavnik (angl. *hepatocyte growth factor*, HGF), IGF, transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor beta*, TGF- β), interleukin 6 (IL-6), tumorje nekrotizirajoči dejavnik α (angl. *tumor necrosis factor-alpha*, TNF- α) in dušikov oksid (30). Omenjeni rastni dejavniki so pomembni za vzdrževanje ravnotežja med proliferacijo, rastjo in diferenciacijo satelitskih celic ter za vzdrževanje normalne strukture in funkcije mišičnih vlaken (39).

Izražanje in sproščanje FGF, zlasti FGF tipa 6, se značilno poveča med mišično regeneracijo, FGF deluje tudi kot močan aktivator proliferacije prekurzorskih celic mioblastov, ugodni pa naj bi bili tudi njegovi učinki na revaskularizacijo (40, 41).

HGF je eden ključnih dejavnikov mišične regeneracije. Številne študije so pokazale, da ima pomembno vlogo v zgodnji stopnji mišične regeneracije predvsem pri aktivaciji spečih satelitskih celic, v kasnejših stopnjah pa pospešuje migracijo satelitskih celic (42, 43).

TGF- β spada v skupino citokinov, ki imajo v mišični regeneraciji vlogo predvsem v pospeševanju fuzije mioblastov (44). Za miostatin, dejavnik iz skupine TGF- β , pa je znano,

da pospešuje hipertrofijo vlaken in zavira proliferacijo satelitskih celic (45).

Kompleksno vlogo v procesu mišične regeneracije imata tudi citokina IL-6 in levkemijo inhibirajoči dejavnik (angl. *leukemia inhibitory factor*, LIF), IL-6 se kot protivnetni dejavnik sprošča iz mišičnih vlaken, ki se krčijo, ob večjih telesnih naporih, pripisujejo mu vlogo pospeševalca proliferacije mioblastov, od tod pa izvira tudi njegovo prvotno ime mio-kin (46–48).

LIF prav tako kot IL-6 pospešuje proliferacijo mioblastov, pomemben pa je tudi njegov vpliv na rast mišičnih vlaken, preživetje motoričnih nevronov in reinervacijo po poškodbah (49–52).

Dejavniki iz skupine IGF delujejo v miogenezi in v mišični regeneraciji kot transkripcijski dejavniki in uravnavajo izražanje genov iz skupine miogenov in na ta način vplivajo na proliferacijo, diferenciacijo in zlivanje mioblastov ter posredno na prehodno hipertrofijo vlaken po regeneraciji (53, 54).

LITERATURA

- Engel AG. Myology: Volume I. New York: McGraw-Hill; 2004.
- Huard J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84 (5): 822–32.
- Apkon M. Cellular physiology of skeletal, cardiac, and smooth muscle. In: Baron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology*. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2005. p. 230–54.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill; 2000.
- Sanes JR. The basement membrane/basal lamina of skeletal muscle. *J Biol Chem*. 2003; 278 (15): 12601–4.
- Sanes JR, Lichtman JW. Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu Rev Neurosci*. 1999; 22: 389–442.
- Huxley AF. Cross-bridge action: present views, prospects, and unknowns. *J Biomech*. 2000; 33 (10): 1189–95.
- Moczydlowski EG. Synaptic transmission and neuromuscular junction. In: Baron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology*. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2005. p. 204–29.
- Asakura A, Rudnicki MA. Cellular and molecular mechanisms regulating skeletal muscle development. In: *Mouse Development*. Orlando: Academic Press; 2002. p. 253–78.
- Emerson CP jr, Hauska SD. Embryonic origin of skeletal muscle. In: *Myology – Volume I*. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 3–44.
- Gilbert SF. *Developmental biology*. 6th edition. Sunderland: Sinauer Associates; 2000.
- Sabourin LA, Rudnicki MA. The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet*. 2000; 57 (1): 16–25.
- Kassar-Duchossoy L, Gayraud-Morel B, Gômès D, et al. Mrf4 determines skeletal muscle identity in Myf5: Myod double-mutant mice. *Nature*. 2004; 431 (9): 466–71.
- Hall ZW, Sanes JR. Synaptic structure and development: the neuromuscular junction. *Cell*. 1993; 72 (1): 99–121.
- Burden SJ. Building the vertebrate neuromuscular synapse. *J Neurobiol*. 2002; 53 (4): 501–11.
- Mauro A. Satellite cells of skeletal muscle fibres. *J Biophys Biochem Cytol*. 1961; 9 (2): 493–5.
- Cossu G, Cicinelli P, Fieri C, et al. Emergence of TPA-resistant 'satellite' cells during muscle histogenesis of human limb. *Exp Cell Res*. 1985; 160 (2): 403–11.
- Snow MH. The effects of aging on satellite cells in skeletal muscles of mice and rats. *Cell Tissue Res*. 1977; 185 (3): 399–408.
- Bischoff R, Franzini-Armstrong C. Satellite and stem cells in muscle regeneration. In: Engel AG, ed. *Myology: Volume I*. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 66–86.
- Shi X, Garry DJ. Muscle stem cells in development, regeneration, and disease. *Genes Dev*. 2006; 20 (13): 1692–708.
- Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, et al. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *J Clin Invest*. 2010; 120 (1): 11–9.
- Gibson MC, Schultz E. The distribution of satellite cells and their relationship to specific fiber types in soleus and extensor digitorum longus muscles. *Anat Rec*. 1982; 202 (3): 329–37.
- Chargé SB, Brack AS, Hughes SM. Aging-related satellite cell differentiation defect occurs prematurely after Ski-induced muscle hypertrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002; 283 (4): C1228–41.
- Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, et al. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell*. 2000; 102 (6): 777–86.

25. Chi N, Epstein JA. Getting your Pax straight: Pax proteins in development and disease. *Trends Genet.* 2002; 18 (1): 41-7.
26. Armstrong RB, Warren GL, Warren JA. Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med.* 1991; 12 (3): 184-207.
27. Rudnicki MA, Le Grand F, McKinnell I, et al. The molecular regulation of muscle stem cell function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2008; 73: 323-31.
28. Alderton JM, Steinhardt RA. How calcium influx through calcium leak channels is responsible for the elevated levels of calcium-dependent proteolysis in dystrophic myotubes. *Trends Cardiovasc Med.* 2000; 10 (6): 268-72.
29. Tidball JG. Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27 (7): 1022-32.
30. Chargé SB, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev.* 2004; 84 (1): 209-38.
31. Snow MH. An autoradiographic study of satellite cell differentiation into regenerating myotubes following transplantation of muscles in young rats. *Cell Tissue Res.* 1978; 186 (3): 535-40.
32. Blaveri K, Heslop L, Yu DS, et al. Patterns of repair of dystrophic mouse muscle: studies on isolated fibers. *Dev Dyn.* 1999; 216 (3): 244-56.
33. Adams GR, Caiozzo VJ, Haddad F, et al. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002; 283 (4): C1182-95.
34. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, et al. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab.* 2008; 7 (1): 33-44.
35. Verdijk LB, Gleeson BG, Jonkers RA, et al. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fiber type-specific increase in satellite cell content in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64 (3): 332-9.
36. Schultz E. Satellite cell proliferative compartments in growing skeletal muscles. *Dev Biol.* 1996; 175 (1): 84-94.
37. Decary S, Mouly V, Hamida CB, et al. Replicative potential and telomere length in human skeletal muscle: implications for satellite cell-mediated gene therapy. *Hum Gene Ther.* 1997; 8 (12): 1429-38.
38. Decary S, Hamida CB, Mouly V, et al. Shorter telomeres in dystrophic muscle consistent with extensive regeneration in young children. *Neuromuscular Disord.* 2000; 10 (2): 113-20.
39. Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol.* 2001; 91 (2): 534-51.
40. Düsterhöft S, Pette D. Evidence that acidic fibroblast growth factor promotes maturation of rat satellite-cell-derived myotubes in vitro. *Differentiation.* 1999; 65 (3): 161-9.
41. Lefaucheur JP, Gjata B, Lafont H, et al. Angiogenic and inflammatory responses following skeletal muscle injury are altered by immune neutralization of endogenous basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta 1. *J Neuroimmunol.* 1996; 70 (1): 37-44.
42. Tatsumi R, Anderson JE, Nevoret CJ, et al. HGF/SF is present in normal adult skeletal muscle and is capable of activating satellite cells. *Dev Biol.* 1998; 194 (1): 114-28.
43. Suzuki J, Yamazaki Y, Li G, et al. Involvement of Ras and Ral in chemotactic migration of skeletal myoblasts. *Mol Cell Biol.* 2000; 20 (13): 4658-65.
44. McLennan IS, Koishi K. The transforming growth factor-betas: multifaceted regulators of the development and maintenance of skeletal muscles, motoneurons and Schwann cells. *Int J Dev Biol.* 2002; 46 (4): 559-67.
45. Carlson CJ, Booth FW, Gordon SE. Skeletal muscle myostatin mRNA expression is fiber-type specific and increases during hindlimb unloading. *Am J Physiol.* 1999; 277 (8): R601-6.
46. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005; 98 (4): 1154-62.
47. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 520258.
48. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008; 88 (4): 1379-406.
49. Austin L, Bower JJ, Bennett TM, et al. Leukemia inhibitory factor ameliorates muscle fiber degeneration in the mdx mouse. *Muscle Nerve.* 2000; 23 (11): 1700-5.
50. Kurek J, Bower J, Romanella M, et al. Leukaemia inhibitory factor treatment stimulates muscle regeneration in the mdx mouse. *Neurosci Lett.* 1996; 212 (3): 167-70.
51. Kurek JB, Nouri S, Kannourakis G, et al. Leukemia inhibitory factor and interleukin-6 are produced by diseased and regenerating skeletal muscle. *Muscle Nerve.* 1996; 19 (10): 1291-301.
52. Marš T. Effects of LIF on neuromuscular junction formation in co-cultures of rat spinal cord explant and human muscle. *Croat Chem Acta.* 2008; 81 (1): 177-82.
53. Coleman ME, DeMayo F, Yin KC, et al. Myogenic vector expression of insulinlike growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice. *J Biol Chem.* 1995; 270 (20): 12109-16.
54. Engert JC, Berglund EB, Rosenthal N. Proliferation precedes differentiation in IGF-I-stimulated myogenesis. *J Cell Biol.* 1996; 135 (2): 431-40.