

MECANISMOS DE FORMACIÓN DE NUEVAS FIBRAS EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

MECHANISMS OF NEW FIBERS FORMATION IN SKELETAL MUSCLE

INTRODUCCIÓN

El músculo esquelético posee la capacidad para adaptarse a situaciones de mayor demanda funcional, a pesar de tratarse de un órgano con un elevado grado de organización y especialización de sus componentes. Así, el músculo puede sufrir cambios en su fenotipo por transformación de tipos de fibras¹ o incrementar su tamaño hipertrofiándose².

La hipertrofia muscular está considerada como el aumento en el área transversal de las fibras existentes; pero hay evidencias que sugieren que el aumento en el número de fibras musculares (hiperplasia) es otro componente del agrandamiento muscular³ y, aunque puede ocurrir bajo ciertas condiciones, el efecto sobre el área total transversal y volumen muscular no parece ser muy notable⁴. Esta última posibilidad continúa siendo materia de debate⁵, entre otros motivos por los resultados contradictorios que se obtienen y que posiblemente obedecen a factores como el tipo de ejercicio aplicado, la especie animal estudiada, el tipo de músculo analizado y los distintos métodos empleados para valorar la hiperplasia, junto con la dificultad metodológica que imposibilita hacer comparaciones fidedignas⁶.

En cualquier caso, existen evidencias claras de que el músculo esquelético adulto posee capacidad para formar nuevas fibras musculares y, aunque no están definitivamente aclarados y

comprendidos, se han propuesto tres mecanismos (Figura 1): 1. por fenómenos de rajamiento o escisión longitudinal de la fibra muscular adulta, 2. por proliferación, diferenciación y fusión de células satélites y 3. por diferenciación hacia la línea miogénica de otras células diferentes a las células satélites. Hay que resaltar que estos tres mecanismos de formación de nuevas fibras musculares no son excluyentes entre sí, ya que incluso ha sido referida la implicación de más de uno en diferentes estudios experimentales.

El objetivo de esta breve revisión es la de analizar estos mecanismos de neoformación de fibras que posee el músculo esquelético adulto.

RAJAMIENTO LONGITUDINAL DE FIBRAS MUSCULARES ADULTAS

El rajamiento (*splitting*) o escisión longitudinal de fibras musculares maduras ha sido implicado como responsable de la formación de nuevas fibras musculares en animales experimentales sometidos a diferentes modelos de ejercicio⁷⁻⁹, aunque también se observa frecuentemente en fibras hipertróficas de biopsias musculares humanas¹⁰⁻¹².

El proceso consiste en la invaginación de la membrana plasmática y lámina basal de la fibra, que en microscopía óptica adquiere la imagen de una

Marzo Edir Da Silva¹

José Peña²

¹Licenciado en Educación Física
Doctorando en Ciencias Morfofuncionales del Deporte
²Profesor Titular de Histología
Departamento de Ciencias Morfológicas
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba

CORRESPONDENCIA:

José Peña Amaro. U.D. de Histología. Facultad de Medicina. Av. Menéndez Pidal s/n. 14071. Córdoba (España).
Tel: 957218264 - Fax. 957218246. E-mail: cm1peamj@uco.es.

Aceptado: 21-10-2004 / Revisión n.º 178

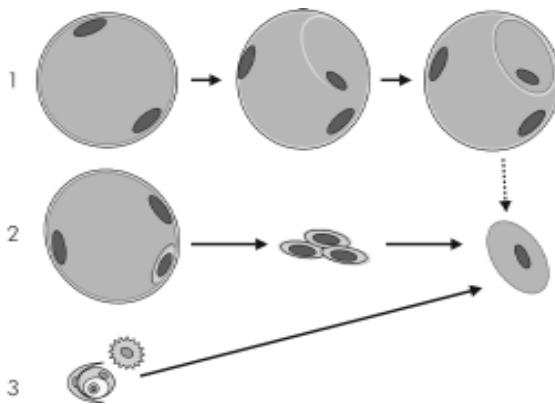


FIGURA 1.-
Esquema que resume
los tres mecanismos
de neoformación de
fibras en el músculo
esquelético adulto

1. Fibra muscular sufriendo un proceso de rajamiento que conduce a la formación aparente de una nueva fibra. 2. Las células satélite, asociadas a las fibras musculares, migrarían al espacio extracelular fusionándose entre sí y originando una nueva fibra. 3. A partir de la diferenciación miogénica de otros tipos celulares (células indiferenciadas del tejido conectivo, pericitos, células endoteliales vasculares y células que viajan por el torrente circulatorio).

"fisura" (*split*) que se extiende desde la periferia de la fibra hacia su interior, y en cuya vecindad es habitual encontrar un mionúcleo internalizado^{12,13}. También es frecuente observar capilares alojados en la hendidura¹⁴. Puesto que el rajamiento no ocurre a lo largo de toda la longitud de la fibra, se originan bifurcaciones que dan lugar a segmentos completamente separados, como se observa tras la disección microscópica, lo que determina que algunos autores se refieran a ellas como fibras ramificadas (*branched fibers*)¹⁵.

Cuando se realizan cortes o secciones seriadas, las fibras que sufren rajamiento se encuentran completamente separadas originado dos o más fibras que muestran contornos complementarios unas con otras, de tal manera que el número de fibras por sección transversal se ve incrementado. Éstas son del mismo tipo histológico, están rodeadas de membrana basal y muestran componentes ultraestructurales bien constituidos y organizados^{12,16}, aunque en otras ocasiones las áreas de rajamiento contienen mitocondrias, ribosomas y miofibrillas desorganizadas^{14,17}. Además, al afectar el rajamiento a fibras hipertróficas, se establece un descenso en el área transversal de cada fibra, ya que las fibras rajadas tienen lógicamente un menor diámetro, aunque la masa muscular pueda estar aumentada⁹. El hecho de que estas pequeñas fibras no

presenten rasgos tintoriales que indiquen un aumento en la síntesis proteica (p.e. basofilia) ni expresen marcadores relacionados con su inmadurez (p.e. miosina embrionaria o neonatal) argumentan en contra de su carácter de neofibras¹⁸.

¿Es por tanto el mecanismo de rajamiento longitudinal de fibras musculares un verdadero mecanismo de neoformación de fibras? Probablemente no. Existen autores que señalan que si la hiperplasia ocurre, como por ejemplo en el caso de músculos sobrecargados, descartan que sea consecuencia de una mayor incidencia de fibras rajadas o ramificadas^{19,20}. Posiblemente el proceso de rajamiento longitudinal de las fibras musculares responda más bien a un mecanismo adaptativo que hiperplásico.

Se trataría de un dispositivo con tendencia a disminuir el riesgo de un compromiso en la vascularización de la fibra muscular hipertrófica que pudiera ocasionar su hipoxia, un deterioro en su metabolismo⁹ y, por tanto, su lesión. Como es bien conocido cada fibra muscular se encuentra rodeada por un número concreto de capilares que se encargan de suministrar oxígeno y nutrientes²¹. Al aumentar la fibra muscular su diámetro se incrementan también las distancias de difusión de los capilares que la rodean²²; es decir, la distancia que tiene que recorrer el oxígeno desde el capilar hasta el interior de la fibra^{23,24}. Esto implica que una fibra hipertrófica puede sufrir degeneración al comprometer su óptima oxigenación¹¹, ya que si bien el número de capilares que la rodean pueden aumentar en número, esto no reduce las distancias de difusión al centro de la fibra²⁵. Un mecanismo que resolvería este compromiso de suministro sanguíneo sería la aproximación de los capilares al interior de la fibra minimizando así la distancia de difusión. Esto justificaría que a nivel de las fisuras de las fibras rajadas se localicen capilares, rasgo morfológico denominado como internalización capilar^{11,26}.

Otros procesos que han sido referidos como causantes de imágenes de fibras rajadas son, por una parte, la fusión incompleta de miotubos regenerativos^{27,28} y, por otra, la activación de

células satélites que forman miotubos atrapados en la membrana basal de la fibra^{9,10}. En ambos casos no se trataría de un mecanismo de aumento de número de fibras sino de anomalías en el proceso regenerativo de fibras que han sufrido necrosis previa.

PROLIFERACIÓN, DIFERENCIACIÓN Y FUSIÓN DE CÉLULAS SATÉLITES

Las nuevas fibras musculares también pueden originarse a partir de la proliferación, diferenciación y fusión de células satélites. Éstas constituyen una población de células indiferenciadas asociadas a las fibras musculares y que reciben su nombre por su localización entre la membrana plasmática y la lámina basal de la fibra muscular. Dado que los mionúcleos de la fibra muscular carecen de la capacidad de dividirse, la existencia de las células satélites garantiza que las fibras musculares adultas puedan regenerar tras lesión así como que incrementen la dotación de mionúcleos durante el crecimiento postnatal y la hipertrofia²⁹.

Como es bien conocido, las fibras musculares son multinucleadas y sus mionúcleos son responsables de mantener o gobernar un volumen limitado de citoplasma, lo que se conoce como unidad de ADN o dominio mionuclear³⁰. Esto plantea que en aquellos procesos de crecimiento que afectan a la fibra muscular se precise de un aumento en el número de mionúcleos proporcional al incremento de volumen de la fibra, lo que ocurre en el crecimiento postnatal del músculo esquelético³¹, en el crecimiento de las fibras musculares regenerativas³² y en la hipertrofia de las fibras musculares maduras³³⁻³⁵. En estos casos las células satélites proliferan y se fusionan con la fibra muscular a la que se asocian aumentando así la dotación de mionúcleos, aunque recientes estudios plantean también la posibilidad de que pueda ocurrir hipertrofia, al menos en algún grado, sin el reclutamiento de las células satélites^{36,37}.

En el caso de la regeneración tras la lesión, las células satélites proliferan y se fusionan entre sí, una vez que los macrófagos han fagocitado

los restos necróticos, dentro de los límites de la lámina basal de la fibra muscular formando miotubos o fibras regenerativas. Sin embargo, resulta conveniente aclarar que las nuevas fibras que se forman tras la lesión sustituyen a fibras preexistentes que han sufrido necrosis previa, por lo que no deben confundirse con la neoformación de miofibras que, en ausencia de lesión, incrementaría el número de fibras musculares existentes conduciendo a una hiperplasia.

Tanto en la regeneración como en la hipertrofia de la fibra muscular, la célula satélite desarrolla su función dentro de los límites de la lámina basal que rodea a la fibra muscular a la que se asocia. Por el contrario, en el caso de la neoformación de fibras musculares se requiere que la célula satélite abandone su ubicación entre las membranas plasmática y basal de la fibra muscular, se sitúe en el intersticio y se fusione con otros mioblastos para crear las nuevas miofibras. Si bien se ha referido que las células satélites tienen capacidad de movilidad, existe muy poca evidencia morfológica de éstas atravesando la lámina basal de la fibra muscular²⁹. A pesar de esto, la mayoría de los autores que defienden el fenómeno de la hiperplasia señalan a la célula satélite como el origen más probable de las nuevas fibras musculares tanto en músculo humano^{38,39} como en músculo de animales experimentales^{18,34,40-42}, si bien las señales que ponen en marcha su activación no son bien comprendidas entre otras razones por la complejidad y diversidad de los factores que la regulan⁴³⁻⁴⁶, lo que conduce a que aún no exista una idea integrada del papel y la regulación de este tipo celular⁴⁷.

En diferentes modelos experimentales, como son la carrera en *treadmill*⁴⁸⁻⁵⁰, levantamiento de peso²⁰ y tenotomía de músculos sinergistas⁵¹ tiene lugar un aumento en el número de células satélites que podría estar ligada a la formación de nuevas fibras ya que, además, observan en el intersticio pequeñas células que contienen miofilamentos y miofibrillas inmaduras. Sin embargo, en estos modelos ocurren también lesiones a nivel de las fibras musculares, por lo que la activación de las células satélites podría obede-

cer a una respuesta reparativa⁵². Por ejemplo, se ha observado que tras la inyección de miotóxicos las células satélites de fibras no lesionadas se activan frente a la lesión de fibras musculares próximas⁵³. Puesto que el ejercicio puede inducir cambios degenerativos en el músculo que son seguidos de regeneración^{20,54-56}, o pequeñas microlesiones⁴⁸, podría ocurrir también la liberación de algún factor difusible generado en el músculo⁵⁷ que estimule a la población de células satélites. En este sentido Tamaki, *et al.*²⁰ sostiene que la lesión de las fibras musculares en ratas sometidas a un ejercicio de levantamiento de peso pone en marcha no sólo la respuesta de activación de las células satélites en las fibras dañadas, sino que estimula a células satélites en fibras aparentemente no dañadas. Este hecho, junto con la evidencia ultraestructural de aparición en el intersticio de pequeñas células con rasgos morfológicos de inmadurez, sugieren que la hiperplasia ocurre simultáneamente con la reparación de fibras dañadas. Así, se admite que si la formación de fibras es superior a la pérdida de éstas, estaríamos ante un fenómeno de hiperplasia⁵⁸.

Si la hiperplasia está en íntima relación con la lesión, también podría explicarse que los músculos rojos tuvieran una mayor capacidad para formar nuevas fibras, ya que es conocido que el porcentaje de fibras degeneradas tras el ejercicio es significativamente mayor en el músculo sóleo que en otros tipos de músculos⁵⁹. El simple hecho de que los músculos con predominio de fibras tipo 1 posean un mayor porcentaje de células satélites que los músculos con mayoría de fibras tipo 2⁶⁰ indica, al menos en principio, que un músculo rojo tendría mayor potencial para formar nuevas fibras que un músculo blanco⁶¹. También es posible que los distintos músculos respondan de manera diferente a las señales que inducen hiperplasia⁴⁰, como se ha puesto de manifiesto en estudios empleando extractos musculares *in vitro*^{62,63} e *in vivo*⁶⁴. La capacidad de neoformación de fibras en músculos con diferentes fenotipos podría además verse ligada a los factores reguladores de la miogénesis (Myf5, MyoD, miogenina y MRF4), ya que curiosamente los músculos lentos acu-

mulan mayores niveles de MyoD mientras que los músculos blancos lo hacen de miogenina⁶⁵. Si bien los factores reguladores de la miogénesis no se expresan en células satélites de músculo esquelético adulto normal, sí juegan un papel fundamental en su activación y diferenciación⁶⁶, por lo que se sobreexpresan en procesos como denervación y regeneración confiriendo al músculo un fenotipo embrionario⁶⁷. Sin embargo, no se conoce si estarían implicados directa o indirectamente en la diferente capacidad hiperplásica de los músculos rojos y blancos.

DIFERENCIACIÓN HACIA LA LÍNEA MIOGÉNICA DE OTROS TIPOS CELULARES DISTINTOS A LAS CÉLULAS SATÉLITES

Si bien parece clara la participación de la célula satélite en la formación de nuevas fibras musculares en diferentes modelos de hipertrofia, los mismos estudios también apuntan la posibilidad de que las neofibras pudieran surgir por diferenciación miogénica de células residentes en el tejido conectivo^{17,18,20,40,68}. Esta vía ha sido también referida en el crecimiento postnatal del músculo esquelético^{69,70}. Varios estudios sostienen la existencia de células madre en el tejido conectivo del músculo adulto normal⁷¹.

Las evidencias sobre el reclutamiento de estas células se basan en estudios sobre regeneración muscular, donde las necesidades de las células madre miogénicas es muy elevada y, probablemente, la población residente de células satélites puede no ser suficiente⁷². Así se han implicado a células provenientes de la médula ósea^{73,74}, células mioides del timo⁷⁵, células endoteliales y pericitarias⁷⁶, células musculares lisas vasculares⁷⁷, aunque su contribución no parece significativa. Incluso, dado que el origen de las propias células satélites es incierto, la expresión de marcadores comunes con otros tipos celulares hace pensar que algunas de las células referidas anteriormente puedan ser origen de células satélites o participar en su renovación en el músculo adulto^{66,78}.

Si bien en el proceso de regeneración muscular parece cada vez más claro que existen fuentes complementarias capaces de suministrar precursores de células miogénicas, ¿está limitada esta contribución al proceso regenerativo, o por el contrario también podrían ser reclutadas en procesos de hipertrofia e hiperplasia? No existen datos que indiquen que células diferentes a la células satélites se incorporen a la fibra muscular para incrementar la dotación de mionúcleos en la hipertrofia de la fibra muscular, aunque la posibilidad no puede ser excluida⁷⁹. Otra cuestión es si pueden participar en la hiperplasia, es decir en la formación de nuevas fibras musculares. En este caso los resultados obtenidos por Tamaki, *et al.*⁶⁹ en músculo de rata durante el crecimiento postnatal muestran que células intersticiales son positivas para Myo-D y miogenina, dos marcadores de células satélites, lo que sugiere en principio que éstas hayan migrado desde la fibra al espacio extracelular. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las células satélites, las células intersticiales no se tiñeron con M-caderina (un marcador de células satélites) y sí con CD34 (un marcador de células madre hematopoyéticas), lo que indica que son diferentes a las células satélites⁷⁰. En cualquier caso, hay que dejar claro que existen muchos datos contradictorios en cuanto al comportamiento de las células

de los satélites con los diferentes marcadores disponibles, por lo que no pueden extraerse aún conclusiones definitivas en su relación concreta con otras poblaciones posibles de precursores de células miogénicas.

RESUMEN

Parece bastante evidente que el músculo esquelético adulto puede sufrir un proceso de hiperplasia, aunque ésta capacidad varíe dependiendo de los modelos empleados para inducir el crecimiento muscular y su grado de contribución no sea muy notable en el aumento de la masa muscular. Mientras que el rajamiento de fibras musculares adultas no parece corresponderse con un proceso de neoformación fibrilar, el mecanismo generalmente aceptado se centra en la activación de la población de células satélites. Sin embargo, en la actualidad la posibilidad de que otros tipos celulares diferentes puedan también actuar, bajo determinadas condiciones, como precursores de células miogénicas podría representar un mecanismo alternativo para la formación de nuevas fibras musculares.

Palabras clave: Músculo esquelético. Hiperplasia. Célula satélite. Neoformación de fibras.

B I B L I O G R A F I A

1. Pette D, Staron RS. Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. *Int Rev Cytol* 1997;170:143-223.
2. Timson BE. Evaluation of animal models for the study of exercise-induced muscle enlargement. *J Appl Physiol* 1990;69:1935-45.
3. Rehfeldt C, Stickland NC, Fiedler I, Wegner J. Environmental and genetic factors as sources of variation in skeletal muscle fibre number. *Basic Appl Myol* 1999;9:235-53.
4. Abernethy PJ, Jürimäe J, Logan PA, Taylor AW, Thayer RE. Acute and chronic response of skeletal muscle to resistance exercise". *Sports Med* 1994;17:22-38.
5. Reggiani C, Kronnie T. Hyperplasia in exercise-induced muscle growth? *Basic Appl Myol* 1999;9:235-53.
6. Peña J, Roldán R, Vaamonde R. Adaptación morfológica de las fibras musculares al ejercicio: hipertrofia e hiperplasia. *Arch Med Dep* 1985; II:7-10.
7. Antonio J, Gonyea WG. Skeletal muscle hyperplasia. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:1333-45.
8. Antonio J, Gonyea WG. Role of muscle fiber hypertrophy and hyperplasia in intermittently stretched avian muscle. *J Appl Physiol* 1993;74:1893-8.
9. Antonio J, Gonyea WG. Progressive stretch overload of skeletal muscle results hypertrophy before hyperplasia. *J Appl Physiol* 1993;75:1263-71.
10. Schmalbruch H. Muscle fiber splitting and regeneration in diseased human muscle. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1976;2:3-16.

11. Sulaiman AR, Zinder DS. Vascularized muscle fiber: etiopathogenesis and clinical significance. *J Neurol Sci* 1989;92:37-54.
12. Swash M, Schwartz MS, Sargeant MK. Pathogenesis of longitudinal splitting of muscle fibres in neurogenic disorders and in polymyositis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1978;44:99-115.
13. Riley DA, Slocun GR, Bain JL, Sedlak FR, Sowa TE, Melender JW. Rat hindlimb unloading: soleus histochemistry, ultrastructure and electromyography. *J Appl Physiol* 1990;69:58-66.
14. Ho KW, Roy RR, Tweedle CD, Heusner WW, Vanhuss WD, Carrow RE. Skeletal muscle fibers splitting with weight-lifting exercise in rats. *Am J Anat* 1980;157:433-40.
15. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:881-6.
16. Snow MH. A quantitative ultrastructural analysis of satellite cells in denervated fast and slow muscles of the mouse. *Anat Rec* 1983;207:593-604.
17. Peña J, Jimena I, Luque E, Vaamonde R. New fiber formation in rat soleus muscle following administration of denervated muscle extract. *J Neurol Sci* 1995;128:14-21.
18. McCormick KM, Schultz E. Mechanisms of nascent fiber formation during avian skeletal muscle hypertrophy. *Dev Biol* 1992;150:319-34.
19. Johnson TL, Klueber KM. Skeletal muscle following tonic overload: functional and structural analysis. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:49-55.
20. Tamaki T, Akatsuka A, Tokunaga M, Kazuto I, Uchiyama S, Shiraishi T. Morphological and biochemical evidence of muscle hyperplasia following weight-lifting exercise in rats. *Am J Physiol* 1997;273:C246-C256.
21. Kubínová L, Janáček J, Ribaric S, Cebasek V, Erzen I. Three-dimensional study of the capillary supply of skeletal muscle fibres using confocal microscopy. *J Muscle Res Cell Motil* 2001;22:217-27.
22. Peeze-Binkhorst FM, Kuipers H, Heymans J, Frederik PM, Slaaf DW, Tangelder GJ, et al. Exercise-induced focal skeletal muscle fiber degeneration and capillary morphology. *J Appl Physiol* 1989;66:2857-65.
23. Snyder GK. Estimating diffusion distances in muscle. *J Appl Physiol* 1987;63:2154-8.
24. Snyder GK. Capillarity and diffusion distances in skeletal muscle in birds. *J Comp Physiol B* 1990;160:583-91.
25. Snyder GK. Capillary growth and diffusion distance in muscle. *Comp Biochem Physiol* 1987;87A:859-61.
26. Wolf R, Goebel HH, Gutmann L, Scochet S. Capillaries within human skeletal muscle fiber. *Pathol Res Pract* 1991;187:857-63.
27. Irintchev A, Wernig A. Muscle damage and repair in voluntarily running mice. Strain and muscle differences. *Cell Tissue Res* 1987;249:509-21.
28. Smith HK, Pyley MJ, Rodgers CD, Mckee NH. Expression of developmental myosin and morphological characteristics in adult rat skeletal muscle following exercise-induced injury. *Eur J Appl Physiol* 1999;80:84-91.
29. Bischoff R. The satellite cell and muscle regeneration. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology. Basic and Clinical*. New York: McgrawHill, 1994;97-133.
30. Roy RR, Monke SR, Allen DL, Edgerton VR. Modulation of myonuclear number in functionally overload and exercised rat plantaris fibers. *J Appl Physiol* 1999;87:634-42.
31. Schultz E. Satellite cell proliferative compartments in growing skeletal muscles. *Dev Biol* 1996;175:84-94.
32. Luque E, Peña J, Salas P, Jimena I, Martín JD. Changes in satellite cell population associated with regenerating muscle fibers in rats. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1996;28:305-11.
33. Allen DL, Monke SR, Talmadge RJ, Roy RR, Edgerton VR. Plasticity of myonuclear number in hypertrophied and atrophied mammalian skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol* 1995;78:1969-76.
34. Phelan JN, Gonyea WJ. Effect of radiation on satellite cell activity and protein expression in overload mammalian skeletal muscle. *Anat Rec* 1997;247:179-88.
35. Rosenblatt JD, Young D, Parry DJ. Satellite cell activity is required for hypertrophy of overloaded adult rat muscle. *Muscle Nerve* 1994;17:608-13.
36. Komulainen J, Kalliokoski R, Koskiken SOA, Drost MR, Hesselink KC. Controlled lengthening or shortening contraction-induced damage is followed by fiber hypertrophy in rat skeletal muscle. *Int J Sport Med* 2000;21:107-12.
37. Lowe DA, Always SE. Stretch-induced myogenin, MyoD, and MRF4 expression and acute hypertrophy in quail slow-tonic muscle are not dependent upon satellite cell proliferation. *Cell Tissue Res* 1999;269:531-9.
38. Appell HJ, Fosberg S, Hollmann H. Satellite cell activation in human skeletal muscle after training: evidence for muscle fiber neof ormation. *Int J Sport Med* 1988;9:296-8.

39. Kadi F. Adaptation of human skeletal muscle to training and anabolic steroids. *Acta Physiol Scand* 2000;168S:19-32.
40. Kennedy JM, Eisenberg BR, Reid SK, Sweeney LJ, Zak R. Nascent muscle fiber appearance in overload chicken slow-tonic muscle. *Am J Anat* 1988;181:203-15.
41. Umnova MM, Seene TP. The effect of increase functional load on the activation of satellite cells in the skeletal muscle of adult rats. *Int J Sport Med* 1991;12:501-4.
42. Yamada S, Buffinger N, Dimario J, Strohman RC. Fibroblast growth factor is stored in fiber extracellular matrix and plays a role in regulating muscle hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21: S173-S180.
43. Grounds MD. Towards understanding skeletal muscle regeneration. *Pathol Res Pract* 1991;187:1-22.
44. Grounds MD, White JD, Rosenthal N, Bogoyevith A. The role of stem cells in skeletal and cardiac muscle repair. *J Histochem Cytochem* 2002;50:589-610.
45. Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol* 2001;91:534-51.
46. Vierck J, O'reilly B, Hossner K, Antonio J, Byrne K, Bucci L, Dodson M. Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell Biol Int* 2000;24:263-72.
47. Dodson MV. Are we making progress in defining the role and regulation of myogenic satellite cells? *Basic Appl Myol* 2000;10:201-2.
48. Darr KC, Schultz E. Exercise-induced satellite cell activation in growing and mature skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1987;63:1816-21.
49. Jacobs SCJM, Wokke JHJ, Bär PR, Bootsma AL. Satellite cell activation after muscle damage in young and adult rats. *Anat Rec* 1995;242:329-36.
50. McCormick KM, Thomas DP. Exercise-induced satellite cell activation in senescent soleus muscle. *J Appl Physiol* 1992;72:888-93.
51. Snow MH. Satellite cell response in rat soleus muscle undergoing hypertrophy due to surgical ablation of synergists. *Anat Rec* 1990;227:437-46.
52. Taylor NAS, Wilkinson JG. Exercise-induced skeletal muscle growth. Hypertrophy or hyperplasia? *Sport Med* 1986; 3:190-200.
53. Klein-Ogus C, Harris JB. Preliminary observations of satellite cells in undamaged fibers of the rat soleus muscle assaulted by snake venom toxin. *Cell Tissue Res* 1983;230: 671-6.
54. Martín JD, Luque E, Peña J. Lesiones en el músculo tibial anterior inducidas por un ejercicio exhaustivo. *Arch Med Dep* 1989;4:379-83.
55. Peña J, Luque E, Vaamonde R. Estudio experimental de la miopatía por ejercicio. *Neurología* 1987;2:216-20.
56. Salminen A, Vihko V. Susceptibility of mouse skeletal muscles to exercise injuries. *Muscle Nerve* 1983;6:596-601.
57. Bär PRD, Reijneveld JC, Wokke JHJ, Jacobs SCJM, Bootsma AL. Muscle damage induced by exercise: nature, prevention and repair". En: Salmans, S. *Muscle damage*. Oxford: Oxford University Press, 1997;1-27.
58. Kadi F, Thornell LE. Concomitant increases in myonuclear and satellite cell content in female trapezius muscle following strength training. *Histochem Cell Biol* 2000;113: 99-103.
59. Smith HK, Plyley MJ, Rodgers CD, Mckee NH. Skeletal muscle damage in the rat hindlimb following single or repeated daily bouts of downhill exercise. *Int J Sports Med* 1997;18:94-100.
60. Schultz E. Satellite cell behavior during skeletal muscle growth and regeneration. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21: S181-S186.
61. White TP, Esser KA. Satellite cell and growth factors involvement in skeletal muscle growth. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21:158-63.
62. Matsuda R, Spector D, Strohman RC. There is selective accumulation of a growth factor in chicken skeletal muscle. I. Transferrin accumulation in adult anterior latissimus dorsi. *Dev Biol* 1984;103:267-75.
63. Matsuda R, Spector D, Micou-Eastwood J, Strohman RC. There is selective accumulation of a growth factor in chicken skeletal muscle. II. Transferrin accumulation in dystrophic fast muscle. *Dev Biol* 1984;103:276-84.
64. Peña J, Luque E, Agüera E, Jimena I, Vaamonde. Expresión de desmina en músculo esquelético de ratas adultas tratadas con extracto de músculo denervado. *Neurología* 2002; 17:570.
65. Hughes SM, Taylor JM, Tapscott SJ, Gurley CM, Carter WJ, Peterson ChA. Selective accumulation of MyoD and myogenin mRNAs in fast and slow adult skeletal muscle is controlled by innervation and hormones. *Development* 1993;118:1137-47.
66. Seale P, Rudnicki MA. A new look at the origin, function, and "stem cell" status of muscle satellite cells. *Dev Biol* 2000;218:115-24.
67. Buonanno A, Cheng J, Venepally P, Weis J, Calvo S. Activity-dependent regulation of muscle genes: repressive and

- stimulatory effects of innervation. *Acta Physiol Scand* 1998; 163:S17-S26.
68. Russell B, Dix DJ, Haller DL, Jacobs-El J. Repair of injured skeletal muscle: a molecular approach. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:189-96.
69. Tamaki T, Akatsuka A, Yoshimura S, Roy RR, Edgerton VR. New fiber formation in the interstitial spaces of rat skeletal muscle during postnatal growth. *J Histochem Cytochem* 2002;50:1097-111.
70. Tamaki T, Akatsuka A, Ando K, Nakamura Y, Matsuzawa H, Hotta T, *et al.* Identification of myogenic-endothelial progenitor cells in the interstitial spaces of skeletal muscle. *J Cell Biol* 2002;157:571-7.
71. Young HE, Mancini ML, Wright RP, Smith JC, Black AC, Reagan CR, *et al.* Mesenchymal stem cells reside within the connective tissues of many organs. *Dev Dyn* 1995;202: 137-44.
72. Cossu G. Unorthodox myogenesis: possible developmental significance and implications for tissue histogenesis and regeneration. *Histol Histopathol* 1997;12:755-60.
73. Bittner RE, Schöfer CH, Weispoltshammer K, Ivanova S, Streubel B, Hauser E, *et al.* Recruitment of bone-marrow-derived cells by skeletal and cardiac muscle in adult dystrophic mdx mice. *Anat Embryol* 1999;199:391-396.
74. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Polucci E, Stornoiuolo A, Cossu G, Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998;279:1528-30.
75. Wong A, Garret KL, Anderson JE. Myoid cell density in the thymus is reduced during mdx dystrophy and after muscle crush. *Biochem Cell Biol* 1999;77:33-40.
76. Cossu G, Mavilio F. Myogenic stem cells for the therapy of primary myopathies: wishful thinking or therapeutic perspective? *J Clin Invest* 2000;105:1669-74.
77. Graves DC, Yablonka-Reuveni Z. Vascular smooth muscle cells spontaneously adopt a skeletal muscle phenotype: a unique Myf5-/MyoD+ myogenic program. *J Histochem Cytochem* 2000;448:1173-93.
78. Buckingham M, Bajard L, Chang T, Daubas P, Hadchouel J, Meilhac S, *et al.* The formation of skeletal muscle: from somite to limb. *J Anat* 2003;202:59-68.
79. Allen DL, Roy RR, Edgerton VR. Myonuclear domains in muscle adaptation and disease. *Muscle Nerve* 1999;22: 1350-60.