

Compromiso miogénico de las células satélites en las distrofias musculares

Myogenic compromise of satellites cells in muscular dystrophies

Sara H Vélez-Caballero,^{*,‡} Luis J Cano-Martínez,^{*} Ramón M Coral-Vázquez^{*,§}

Palabras clave:

células satélites, regeneración muscular, distrofias musculares.

Keywords:

satellites cells, muscle regeneration, muscular dystrophies.

Resumen

Las células satélites componen un grupo heterogéneo que incluye células troncales y células progenitoras del músculo esquelético. Estas células musculares especializadas tienen un papel clave en la regeneración muscular. Durante un proceso de daño grave en la fibra muscular se pone en marcha la maquinaria de regeneración muscular en la que participan varias vías de señalización que llevan a la activación de las células satélites. Lo anterior encamina al músculo a llevar un mecanismo de reparación ordenado. Sin embargo, se ha propuesto que la reducción o pérdida de la capacidad de reparación muscular después de una lesión, con la disminución concomitante del compromiso miogénico de las células satélites, podrían ser la causa del daño observado en varias formas de distrofia muscular. El compromiso miogénico de las células satélites se puede ver afectado por diferentes mecanismos, como el estado de inflamación crónica, la desregulación de los progenitores fibroadipogénicos o el proceso de senescencia. Todo esto resulta en una disminución de la capacidad regenerativa muscular y una mayor degeneración muscular. El propósito de esta revisión es describir algunos de los mecanismos más relevantes que alteran el compromiso miogénico de las células satélites y cómo éstos influyen en la disminución de la reparación muscular en músculos afectados por distrofia muscular.

Abstract

Satellites cells make up a heterogeneous group of cells that includes stem cells and skeletal muscle progenitor cells. These specialized muscle cells play a key role in muscle regeneration. During a process of severe damage to the muscle fiber, the muscle regeneration machinery is launched, involving several signaling pathways that lead to the activation of satellites cells. The above directs the muscle to carry out an orderly repair mechanism. However, it has been proposed that the reduction or loss of muscle repair capacity after injury, with a concomitant decrease in myogenic commitment of satellites cells, could be the cause of the damage observed in various forms of muscular dystrophy. The myogenic commitment of satellites cells can be affected by different mechanisms, such as the state of chronic inflammation, the deregulation of fibro-adipogenic progenitors or the senescence process. All of this results in a decrease in muscle regenerative capacity and further muscle degeneration. The purpose of this review is to describe some of the most relevant mechanisms that alter the myogenic commitment of satellites cells and how these influence the decrease in muscle repair in muscles affected by muscular dystrophy.

* Sección de Estudios de Postgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

‡ Programa de Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

§ Subdirección de Enseñanza e Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Sara H Vélez-Caballero

E-mail: saravelezc291099@gmail.com

Recibido: 15 de Junio 2023

Aceptado: 5 de Octubre del 2023



INTRODUCCIÓN

El músculo esquelético es un tejido muy estructurado que comprende en promedio 40% de nuestra masa corporal.¹ Está compuesto por miofibrillas que se integran en fibras musculares (miofibras), su conjunto forma un sincicio lo que lleva a conformar haces llamados fascículos, y haces de fascículos forman el tejido muscular que

Citar como: Vélez-Caballero SH, Cano-Martínez LJ, Coral-Vázquez RM. Compromiso miogénico de las células satélites en las distrofias musculares. Invest Discapacidad. 2024; 10 (1): 54-60. <https://dx.doi.org/10.35366/113830>



son envueltos por la matriz extracelular.² Algunos otros elementos constituyen parte del músculo esquelético como son los núcleos que están en la periferia de las fibras musculares y debajo del sarcolema (membrana plasmática de la fibra muscular), también están rodeadas por vasos sanguíneos y células satélite.³

Gracias a los componentes del músculo esquelético, este tejido participa en el mantenimiento de la temperatura corporal, en el almacenamiento de nutrientes y en la estabilización de las articulaciones.⁴ Además, según el tipo de fibras musculares presentes en los músculos esqueléticos, son las propiedades contráctiles y metabólicas que les permite convertir la energía química en energía mecánica para generar fuerza, mantener la postura y producir movimientos.⁵ Teniendo en cuenta el papel que desempeña, el músculo puede estar sujeto a distintos tipos de daño, como los adquiridos o los crónicos, y depende de la actividad de las células satélite para su regeneración.^{6,7} Los daños adquiridos se caracterizan por no ser hereditarios y pueden presentarse a cualquier edad.⁸ Por el contrario, dentro del daño crónico se encuentran las distrofias musculares, éstas son enfermedades hereditarias que causan la degeneración progresiva del músculo esquelético, y en sustitución se infiltra tejido adiposo y tejido conectivo (constituido de modo principal de fibras de colágeno); a esta última condición patológica se le conoce como fibrosis.⁹ No obstante, al dañarse la fibra muscular (sin importar la causa), se activan mecanismos de reparación, los cuales constan de varias etapas donde participan diferentes factores de regulación miogénicos encargados de coordinar este proceso.⁹ Estos mecanismos se ven comprometidos si existe un daño crónico, como son las distrofias musculares, hasta el punto de que la degeneración predomina sobre la reparación, lo que conduce a un deterioro progresivo del tejido y su función.¹

En este tipo de ambiente, las células satélite son modificadas por diferentes factores que afectan su compromiso miogénico, por lo que el objetivo de esta revisión es describir algunos de los factores más relevantes que participan en la reparación muscular y cómo influyen éstos en la disminución del compromiso miogénico de las células satélite en músculos afectados por distrofia muscular.

DESARROLLO DE LA REVISIÓN

Se utilizaron las plataformas de PubMed y Google Scholar para la búsqueda de los artículos. Se inclu-

yeron en su mayoría artículos originales, seguido de revisiones más recientes. Los términos clave usados fueron los siguientes: células satélite, distrofias musculares, plasticidad celular, regeneración/reparación muscular, TGF- β , FAPs, células senescentes, inflamación crónica. Para estos términos se hicieron combinaciones con los operadores booleanos: «AND», «OR» y «NOT».

CÉLULAS SATÉLITES EN LA REGENERACIÓN MUSCULAR

Dentro de lo que se ha estudiado en general en modelos murinos y cultivos celulares, en condiciones de homeostasis, las células satélite (CS) se encuentran en estado quiescente, y se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Paired Box 7 (Pax7) y permanecen ancladas a la membrana plasmática de las miofibras maduras a lo largo de la edad adulta.^{10,11} Posterior a una lesión que induce necrosis de las miofibras dañadas, se inician respuestas inflamatorias junto con el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos.⁷ Estas células secretan citocinas inflamatorias, como el factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β), que activan a las células satélite mediante una proliferación asimétrica y, a su vez, controlan su migración y diferenciación.¹² De esta división, un grupo de células retoma el estado de quiescencia para mantener el número adecuado en el nicho; otras, migran al sitio de la lesión para iniciar la regeneración (obtienen un compromiso muscular).^{13,14} En esta etapa, las células satélite comprometidas se denominan mioblastos y expresan los marcadores miogénicos Pax7 y/o Myf5 y/o MyoD.^{11,15-17} Después de la fase proliferativa, los mioblastos salen del ciclo celular y se diferencian en miocitos maduros (disminución de la expresión de Pax7 y Myf5); en este punto, la miogenina (MyoG) incrementa su expresión, mientras que la cadena pesada de miosina y otras proteínas contráctiles comienzan a expresarse (los niveles de MyoD se reducen).¹⁸⁻²⁰ Al final, éstos mioblastos se unen a la fibra muscular dañada para su reparación a través de la participación de *myomaker*, una proteína de fusión que es activada por β -catenina^{1,21,22} (Figura 1). El equilibrio entre los diferentes factores de regulación miogénica es fundamental para controlar el destino celular.⁶

Por otro lado, también se encuentra la participación de los progenitores fibroadipogénicos (FAPs); éstos son clave tanto para la regulación del mantenimiento homeostático como de la regeneración del músculo esquelético.^{23,24}

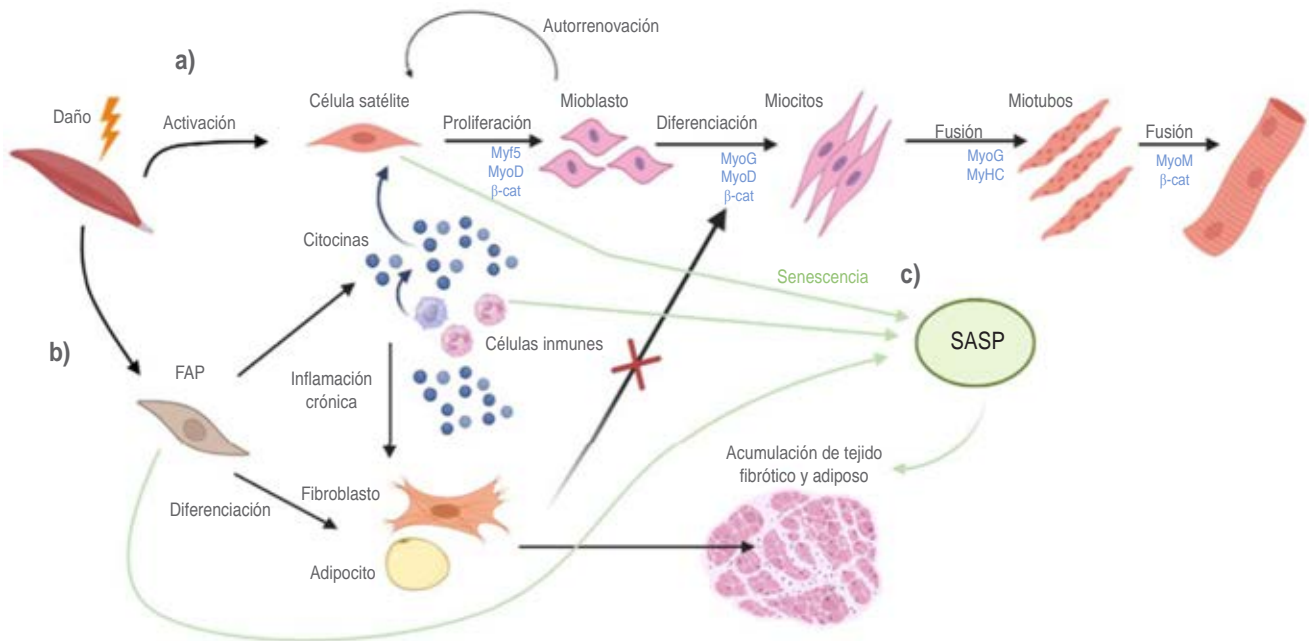


Figura 1: Resumen de reparación muscular en la salud y enfermedad. Posterior a una lesión de daño agudo, los FAPs secretan citocinas proinflamatorias que reclutan células inmunes, como neutrófilos y macrófagos, que se encargan de eliminar el tejido dañado. Estos estímulos del entorno activan a las células satélite que se dividen asimétricamente (para autorrenovarse), lo que da lugar a células satélite comprometidas denominadas mioblastos; en esta etapa se expresan Myf5 y MyoD (activado por β -catenina con anterioridad). Después se diferencian a miocitos con la participación de MyoG y MyoD; a continuación, estos miocitos van a fusionarse y formar miotubos que expresan la MyHC correspondiente. Al final, estos van a fusionarse a la fibra muscular dañada para su reparación, a través de MyoM que es activado por β -catenina. Por otro lado, en las distrofias musculares los FAPs se desregulan, lo que provoca la aparición constante de células inmunes, en consecuencia, el ambiente de inflamación es persistente en el músculo. Este proceso favorece la diferenciación de los FAPs en fibroblastos y adipocitos, los cuales se infiltran como tejido fibroadipogénico en sustitución de músculo esquelético. El proceso de senescencia (representado con flechas verdes) afecta a células satélite, miocitos y a los FAPs, donde secretan los SASP. Sin embargo, su acumulación contribuye a procesos de inflamación y fibrosis, afectando el proceso de regeneración muscular en lesiones de daño agudo o crónico.

β -cat = β -catenina; MyoD = proteína 1 de diferenciación miogénica; Myf5 = factor miogénico 5; MyoG = miogénina; MyHC = isoforma de la cadena pesada de miosina; MyoM = myomaker; FAPs = progenitor fibroadipogénico; SASP = fenotipo secretor asociado a la senescencia.

Esta figura fue creada con el servicio de Biorender (<https://www.biorender.com/>)

En estado de reposo los FAPs constituyen el nicho de las células satélite por medio de proteínas de la matriz extracelular como colágenos, laminina y fibronectina y desempeñan un papel importante en su autorrenovación.^{24,25} La eliminación de los FAPs en modelos murinos PDGFR α ^{CreER} Knockin ha mostrado el desarrollo de atrofia muscular y pérdida de células satélite en condiciones de homeostasis, lo que indica que se requieren FAPs para el mantenimiento tanto del músculo esquelético como del conjunto de células satélite.²⁶ Por otra parte, el estímulo constante de FAPs durante dos días en cultivo de CS junto con LY2090314, un inhibidor de la vía

GSK3 (participa en la fosforilación de β -catenina), evidenció un incremento en la diferenciación de CS en miotubos multinucleados en comparación con los FAPs tratadas con sólo el vehículo.²⁷ En conclusión, en caso de una lesión en la fibra muscular, los estímulos de los FAPs son esenciales para la diferenciación de las CS.

Un regulador clave del funcionamiento de los FAPs que se ha estudiado en modelos murinos es TGF- β , incluso se correlaciona con la cantidad de estas células y de depósito de matriz extracelular durante la reparación y regeneración muscular, lo que controla así su destino celular.^{28,29}

Ahora bien, mediante un análisis de secuenciación de ARN unicelular, se observó que, durante la fase temprana de la regeneración muscular, los FAPs expresan altos niveles de quimiocinas (como Ccl17, Cxcl5 y Ccl2) y citocinas (IL-6 o IL-10, entre otras) que regulan la acumulación y función de células inflamatorias, como los monocitos y los neutrófilos, lo que demuestra la fuerte interacción celular en el transcurso del proceso regenerativo³⁰ (Figura 1). Del mismo modo, para mantener el equilibrio homeostático en el daño agudo del músculo esquelético, los macrófagos inflamatorios infiltrados regulan de manera directa la apoptosis de los FAPs a través de su expresión del factor de necrosis tumoral.³¹

En particular, tras el daño muscular, la citocina IL-10 comienza a producir el cambio fenotípico proinflamatorio a antiinflamatorio (aumentan los niveles TGF- β) en los subconjuntos de macrófagos, que a su vez secretan factores que promueven la diferenciación y fusión de células miogénicas.³² Por consiguiente, la ablación de las células diferenciadas de los FAPs (fibroblastos) durante la regeneración muscular en modelos murinos *Tcf4^{CreERT2/+}*, conduce a la diferenciación prematura de las células satélite, por ende, el agotamiento de éstas y la reducción del tamaño de las miofibras en regeneración.³³ En conjunto se demuestra la importancia de los FAPs en condiciones de homeostasis, formando parte integral del nicho de células satélite, y en su regulación durante la regeneración muscular.

Por otro lado, está la participación de las células endoteliales, encargadas de vascularizar el tejido recién formado después de la regeneración. Estas células, en conjunto con las células miogénicas, promueven la miogénesis y la angiogénesis por medio de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).³⁴ El VEGF es esencial para regular la capilaridad en la edad adulta y, por tanto, en el mantenimiento de la microvasculatura del músculo esquelético adulto, ya que ratones modificados con deficiencia de esta proteína en el músculo esquelético (*mVEGF^{-/-}*) desarrollaron intolerancia al ejercicio aeróbico, al disminuir 39% de la densidad capilar en las fibras musculares en el músculo gastrocnemio;³⁵ incluso en cultivo celular se observó que VEGF participa en la diferenciación miogénica a través de su regulación por el factor de transcripción MyoD.³⁶ También se ha visto en cultivo de células endoteliales y miocitos transfectadas con β -catenina que VEGF aumenta, lo que conlleva proliferación y protección de apoptosis en ambos tipos de células, por ende, favorece la angiogénesis y la miogénesis.³⁶

REPARACIÓN MUSCULAR EN CONDICIONES PATOLÓGICAS: DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares son enfermedades genéticas que afectan a proteínas con distintas funciones del músculo esquelético.³⁷ Mutaciones en estos genes pueden causar la pérdida parcial o completa de estas proteínas; por ejemplo, la pérdida parcial de la proteína distrofina, proteína subsarcolemal que interacciona con el citoesqueleto en células musculares, causa un fenotipo de distrofia muscular menos grave conocida como Becker; por el contrario, la pérdida completa resulta en la distrofia muscular de Duchenne, fenotipo más grave.³⁸ La pérdida o deficiencia de alguna proteína causada por mutaciones, induce fragilidad y deterioro progresivo de la célula debido al daño ocasionado por el proceso de contracción muscular,³⁷ induciendo respuestas inflamatorias diferentes a las derivadas por una lesión aguda, y ésta se vuelve crónica con la presencia continua de células inmunes.^{39,40} Se ha estudiado, principalmente en modelos murinos de distrofia muscular Duchenne (*mdx*) o envejecidos, que los estados de inflamación crónica se convierten en uno de los principales contribuyentes en disminuir la capacidad proliferativa de las células satélite en la enfermedad muscular, y puede promover la fibrosis e inhibir la miogénesis.⁴¹⁻⁴⁵

La gravedad de estas enfermedades depende en gran medida del modificador genético que induce a la alta actividad de TGF- β , puesto que se ha comprobado, en modelos murinos con distrofia grave (*DBA/2J-mdx*), que el aumento de TGF- β conduce a una mayor acumulación de los FAPs y fallos en la miogénesis regenerativa;⁴⁶ así como la administración de TGF- β en cultivo celular de los FAPs induce la alteración de los componentes de la matriz extracelular y se forman fibroblastos con fenotipo profibrótico.⁴⁷ También se ha confirmado, *in vivo* en ratones *mdx*, la expresión de altos niveles de TGF- β 1, lo que conlleva una reducción de apoptosis de los FAP y se induce su diferenciación en células fibróticas.³¹ Además, en ratones rastreadores genéticamente modificados, se encontró que la vía mediada por TGF- β impulsa la diferenciación de las células satélite y células endoteliales a células de naturaleza fibroadipogénica, del mismo modo la ganancia de características de células progenitoras mesenquimatosas.⁴⁸ En conjunto, estos resultados indican que el control de la expresión de TGF- β es decisiva para mantener el destino celular.

Como se mencionó antes, dentro de los factores que alteran a las células satélite se encuentra la

desregulación de la actividad de los FAPs, que está asociada con la acumulación de tejido fibroadiposo en diferentes patologías, de inicio, en distrofias musculares^{23,49} (Figura 1). Evidencia actual ha mostrado que una de las vías de regulación del destino de los FAPs se modula con la señalización de Hedgehog, que es crucial para controlar los depósitos de grasa intramuscular;⁵⁰ por lo tanto, el aumento de tejido fibroadipogénico en condiciones patológicas es responsable de la proliferación y diferenciación descontrolada de los FAPs a tejido adiposo y fibroso,⁵¹ además de la resistencia a la muerte celular debido a la expresión disminuida de factores de senescencia.⁵²

Sin embargo, aunque la senescencia tiene efectos positivos al controlar la proliferación celular (supresores de tumores),⁵³ su acumulación reprime la regeneración en respuesta a distintos tipos de lesiones (agudas o crónicas).⁵⁴ En apoyo a esto, en modelos murinos *mdx*, se ha observado una expresión elevada de marcadores de senescencia en células mieloides, FAPs y CS, en ese orden de abundancia.⁵⁵ Además, en este estudio se identificó un alto grado de inflamación y fibrosis durante la regeneración muscular que también son propias de una mayor secreción de factores proinflamatorios, fenómeno conocido como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP)⁵⁵ (Figura 1). Por otro lado, se ha comprobado que la eliminación de macrófagos senescentes en ratones *mdx*, por medio de senolíticos como la fisetina, es capaz de rescatar la función, mejorar la miogénesis, aumentar la proliferación de las CS, así como, disminuir la fibrosis.⁵⁶ Por lo que, en general, la ablación de las células senescentes es importante para mejorar el fenotipo del músculo con distrofia.

En resumen, todos los mecanismos están relacionados de manera estrecha,⁵⁷ ya que, posterior a una lesión, varios tipos de células, como las células mieloides y los FAPs, regulan al alza las características senescentes: genes de la vía de la senescencia, los factores SASP y la actividad β -galactosidasa asociada a la senescencia;⁵⁸ no obstante, la aparición de las células senescentes es perjudicial para la regeneración, ya sea de manera transitoria o persistente; es por este motivo que estas células están implicadas en las enfermedades crónicas como las distrofias musculares.⁵⁵

Por otra parte, contrario a lo que se podría pensar, en modelos murinos *mdx*, se ha visto que un proceso de degeneración avanzada en el músculo esquelético no se asocia a una disminución de las CS en su nicho natural. Ni tampoco pierden su capacidad proliferativa ni regenerativa; aun así, las nuevas fibras son inma-

das y no previenen la degeneración muscular.⁵⁹ Sin embargo, se ha estudiado que la activación crónica de las células satélite, en modelos murinos *mdx* y de distrofia muscular de cintura por deficiencia del gen delta-sarcoglicano, empeora la enfermedad ya que desestabiliza el sarcolema y lo hace más susceptible al daño inducido por la contracción debido a la expresión del factor de transcripción miogénico MyoD y al programa de genes fetales de la fibra muscular para su reparación.⁶⁰ Por lo que, a pesar de que no hay disminución de las células satélite en las distrofias musculares, su activación constante favorece el daño muscular en estas patologías.

Cabe hacer mención que los estudios de las diferentes distrofias musculares se han realizado en principio en modelos animales que asemejan en lo más posible al fenotipo que se ha observado en humanos, entre ellos el grado de fibrosis, inflamación, atrofia muscular, pérdida de deambulación, entre otros. Dicho esto, los estudios en conjunto ofrecen nuevas dianas terapéuticas al ayudar a comprender los mecanismos por los que esta enfermedad ocurre.

CONCLUSIÓN

La regulación homeostática de las vías de regeneración muscular en un daño agudo mencionadas en esta revisión (incremento de TGF- β , regulación de los FAPs y de la senescencia, etcétera), es decisiva para mantener la integridad de las células troncales a largo plazo y el destino celular. No obstante, en las distrofias musculares, el compromiso miogénico de las células satélite se ve afectado por una serie de factores como la inflamación crónica, la fibrosis ocasionada por la desregulación de los FAPs o la resistencia a la apoptosis de células senescentes, lo que resulta en una disminución de la capacidad de regeneración muscular y una mayor degeneración muscular. Por tanto, identificar los mecanismos funcionales que subyacen a los factores mencionados en esta revisión ayudará encontrar nuevos enfoques terapéuticos para que las células satélite cumplan su compromiso miogénico durante la regeneración muscular en las distrofias musculares.

Referencias

1. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int.* 2015; 96 (3): 183-195.
2. Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: a review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2020; 12 (1): e1462.

3. Murach KA, Fry CS, Kirby TJ, Jackson JR, Lee JD, White SH et al. Starring or supporting role? Satellite cells and skeletal muscle fiber size regulation. *Physiology* (Bethesda). 2018; 33 (1): 26-38.
4. McCuller C, Jessu R, Callahan AL. *Physiology, skeletal muscle*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
5. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*. 2013; 7 (2): 162-184.
6. Kallabis S, Abraham L, Müller S, Dzialis V, Türk C, Wiederstein JL et al. High-throughput proteomics fiber typing (ProFiT) for comprehensive characterization of single skeletal muscle fibers. *Skelet Muscle*. 2020; 10 (1): 7.
7. Sousa-Victor P, García-Prat L, Muñoz-Cánoves P. Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022; 23 (3): 204-226.
8. Deprez A, Orfi Z, Rieger L, Dumont NA. Impaired muscle stem cell function and abnormal myogenesis in acquired myopathies. *Biosci Rep*. 2023; 43 (1): BSR20220284.
9. Mercuri E, Bonnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019; 394 (10213): 2025-2038.
10. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, Rudnicki MA. Satellite cells and skeletal muscle regeneration. *Compr Physiol*. 2015; 5 (3): 1027-1059.
11. Schmidt M, Schüler SC, Hüttner SS, von Eyss B, von Maltzahn J. Adult stem cells at work: regenerating skeletal muscle. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76 (13): 2559-2570.
12. Feige P, Brun CE, Ritso M, Rudnicki MA. Orienting muscle stem cells for regeneration in homeostasis, aging, and disease. *Cell Stem Cell*. 2018; 23 (5): 653-664.
13. Yanay N, Rabie M, Nevo Y. Impaired regeneration in dystrophic muscle-new target for therapy. *Front Mol Neurosci*. 2020; 13: 69.
14. Zammit PS, Golding JP, Nagata Y, Hudon V, Partridge TA, Beauchamp JR. Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal? *J Cell Biol*. 2004; 166 (3): 347-357.
15. Olguin HC, Olwin BB. Pax-7 up-regulation inhibits myogenesis and cell cycle progression in satellite cells: a potential mechanism for self-renewal. *Dev Biol*. 2004; 275 (2): 375-388.
16. Günther S, Kim J, Kostin S, Lepper C, Fan CM, Braun T. Myf5-positive satellite cells contribute to Pax7-dependent long-term maintenance of adult muscle stem cells. *Cell Stem Cell*. 2013; 13 (5): 590-601.
17. Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol Rev*. 2013; 93 (1): 23-67.
18. Olguin HC, Yang Z, Tapscott SJ, Olwin BB. Reciprocal inhibition between Pax7 and muscle regulatory factors modulates myogenic cell fate determination. *J Cell Biol*. 2007; 177 (5): 769-779.
19. Zammit PS. Function of the myogenic regulatory factors Myf5, MyoD, Myogenin and MRF4 in skeletal muscle, satellite cells and regenerative myogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2017; 72: 19-32.
20. Whalen RG, Harris JB, Butler-Browne GS, Sesodia S. Expression of myosin isoforms during notexin-induced regeneration of rat soleus muscles. *Dev Biol*. 1990; 141 (1): 24-40.
21. Leikina E, Gamage DG, Prasad V, Goykhberg J, Crowe M, Diao J et al. Myomaker and myomerger work independently to control distinct steps of membrane remodeling during myoblast fusion. *Dev Cell*. 2018; 46 (6): 767-780.e7.
22. Millay DP, Sutherland LB, Bassel-Duby R, Olson EN. Myomaker is essential for muscle regeneration. *Genes Dev*. 2014; 28 (15): 1641-1646.
23. Molina T, Fabre P, Dumont NA. Fibro-adipogenic progenitors in skeletal muscle homeostasis, regeneration, and diseases. *Open Biol*. 2021; 11 (12): 210110.
24. Schüler SC, Liu Y, Dumontier S, Grandbois M, Le Moal E, Cornelison D et al. Extracellular matrix: Brick and mortar in the skeletal muscle stem cell niche. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 1056523.
25. Li EW, McKee-Muir OC, Gilbert PM. Cellular biomechanics in skeletal muscle regeneration. *Curr Top Dev Biol*. 2018; 126: 125-176.
26. Wosczyzna MN, Konishi CT, Perez Carbajal EE, Wang TT, Walsh RA, Gan Q et al. Mesenchymal stromal cells are required for regeneration and homeostatic maintenance of skeletal muscle. *Cell Rep*. 2019; 27 (7): 2029-2035.e5.
27. Reggio A, Rosina M, Palma A, Cerquone Perpetuini A, Petrilli LL, Gargioli C et al. Adipogenesis of skeletal muscle fibro/adipogenic progenitors is affected by the WNT5a/GSK3/β-catenin axis. *Cell Death Differ*. 2020; 27(10): 2921-2941.
28. Xu X, Zheng L, Yuan Q, Zhen G, Crane JL, Zhou X et al. Transforming growth factor-β in stem cells and tissue homeostasis. *Bone Res*. 2018; 6: 2.
29. Contreras O, Cruz-Soca M, Theret M, Soliman H, Tung LW, Groppa E et al. Cross-talk between TGF-β and PDGFRα signaling pathways regulates the fate of stromal fibro-adipogenic progenitors. *J Cell Sci*. 2019; 132 (19): jcs232157.
30. Oprescu SN, Yue F, Qiu J, Brito LF, Kuang S. Temporal dynamics and heterogeneity of cell populations during skeletal muscle regeneration. *iScience*. 2020; 23 (4): 100993.
31. Lemos DR, Babaeijandaghi F, Low M, Chang CK, Lee ST, Fiore D et al. Nilotinib reduces muscle fibrosis in chronic muscle injury by promoting TNF-mediated apoptosis of fibro/adipogenic progenitors. *Nat Med*. 2015; 21 (7): 786-794.
32. Malecova B, Gatto S, Etxaniz U, Passafaro M, Cortez A, Nicoletti C et al. Dynamics of cellular states of fibro-adipogenic progenitors during myogenesis and muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 3670.

33. Murphy MM, Lawson JA, Mathew SJ, Hutcheson DA, Kardon G. Satellite cells, connective tissue fibroblasts and their interactions are crucial for muscle regeneration. *Development*. 2011; 138 (17): 3625-3637.
34. Abou-Khalil R, Mounier R, Chazaud B. Regulation of myogenic stem cell behavior by vessel cells: the “ménage à trois” of satellite cells, periendothelial cells and endothelial cells. *Cell Cycle*. 2010; 9 (5): 892-896.
35. Olfert IM, Howlett RA, Tang K, Dalton ND, Gu Y, Peterson KL et al. Muscle-specific VEGF deficiency greatly reduces exercise endurance in mice. *J Physiol*. 2009; 587 (Pt 8): 1755-1767.
36. Kim KI, Cho HJ, Hahn JY, Kim TY, Park KW, Koo BK et al. Beta-catenin overexpression augments angiogenesis and skeletal muscle regeneration through dual mechanism of vascular endothelial growth factor-mediated endothelial cell proliferation and progenitor cell mobilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26 (1): 91-98.
37. Earle N, Bevilacqua JA. Distrofias musculares en el paciente adulto. *Revista Médica Clínica las Condes*. 2018; 29 (6): 599-610.
38. Poyatos-García J, Martí P, Liquori A, Muelas N, Pitarch I, Martínez-Dolz L et al. Dystrophinopathy phenotypes and modifying factors in DMD exon 45-55 deletion. *Ann Neurol*. 2022; 92 (5): 793-806.
39. Chen W, You W, Valencak TG, Shan T. Bidirectional roles of skeletal muscle fibro-adipogenic progenitors in homeostasis and disease. *Ageing Res Rev*. 2022; 80: 101682.
40. Cappellari O, Mantuano P, De Luca A. “The Social Network” and muscular dystrophies: the lesson learnt about the niche environment as a target for therapeutic strategies. *Cells*. 2020; 9 (7): 1659.
41. Mashinchian O, Pisconti A, Le Moal E, Bentzinger CF. El nicho de las células madre musculares en la salud y la enfermedad. *Miogénesis en el desarrollo y la enfermedad*. 2018; 126: 23-65.
42. Mahdy MAA. Skeletal muscle fibrosis: an overview. *Cell Tissue Res*. 2019; 375 (3): 575-588.
43. Porter JD, Khanna S, Kaminski HJ, Rao JS, Merriam AP, Richmonds CR et al. A chronic inflammatory response dominates the skeletal muscle molecular signature in dystrophin-deficient *mdx* mice. *Hum Mol Genet*. 2002; 11 (3): 263-272.
44. Mann CJ, Perdiguero E, Kharraz Y, Aguilar S, Pessina P, Serrano AL et al. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle. *Skelet Muscle*. 2011; 1 (1): 21.
45. Carlson ME, Conboy MJ, Hsu M, Barchas L, Jeong J, Agrawal A et al. Relative roles of TGF-beta1 and Wnt in the systemic regulation and aging of satellite cell responses. *Aging Cell*. 2009; 8 (6): 676-689.
46. Mázala DA, Novak JS, Hogarth MW, Nearing M, Adusumalli P, Tully CB et al. TGF- β -driven muscle degeneration and failed regeneration underlie disease onset in a DMD mouse model. *JCI Insight*. 2020; 5 (6): e135703.
47. Zanotti S, Gibertini S, Mora M. Altered production of extra-cellular matrix components by muscle-derived Duchenne muscular dystrophy fibroblasts before and after TGF-beta1 treatment. *Cell Tissue Res*. 2010; 339 (2): 397-410.
48. Pessina P, Kharraz Y, Jardí M, Fukada S, Serrano AL, Perdiguero E et al. Fibrogenic cell plasticity blunts tissue regeneration and aggravates muscular dystrophy. *Stem Cell Reports*. 2015; 4 (6): 1046-1060.
49. Michele DE. Mechanisms of skeletal muscle repair and regeneration in health and disease. *FEBS J*. 2022; 289: 6460-6462.
50. Yao L, Tichy ED, Zhong L et al. Gli1 defines a subset of fibro-adipogenic progenitors that promote skeletal muscle regeneration with less fat accumulation. *J Bone Miner Res*. 2021; 36 (6): 1159-1173.
51. Smith LR, Barton ER. Regulation of fibrosis in muscular dystrophy. *Matrix Biol*. 2018; 68-69: 602-615.
52. Saito Y, Chikenji TS, Matsumura T et al. Exercise enhances skeletal muscle regeneration by promoting senescence in fibro-adipogenic progenitors. *Nat Commun*. 2020; 11: 889.
53. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G. What is and what is not cell senescence. *Postepy Biochem*. 2018; 64 (2): 110-111.
54. Walter LD, Orton JL, Fong EHH, Maymi VI, Rudd BD, Elisseff JH et al. Single-cell transcriptomic analysis of skeletal muscle regeneration across mouse lifespan identifies altered stem cell states associated with senescence. *BioRxiv [Preprint]*. 2023: 2023.05.25.542370.
55. Moiseeva V, Cisneros A, Sica V et al. Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration. *Nature*. 2023; 613 (7942): 169-178.
56. Liu L, Yue X, Sun Z, Hambright WS, Feng Q, Cui Yet al. Senolytic elimination of senescent macrophages restores muscle stem cell function in severely dystrophic muscle. *Aging (Albany NY)*. 2022; 14 (19): 7650-7661.
57. Saito Y, Chikenji TS. Diverse roles of senescence in skeletal muscle inflammation, regeneration, and therapeutics. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 739510.
58. Young LV, Wakelin G, Cameron AWR et al. Muscle injury induces a transient senescence-like state that is required for myofiber growth during muscle regeneration. *FASEB J*. 2022; 36 (11): e22587.
59. Ribeiro AF Jr, Souza LS, Almeida CF, Ishiba R, Fernandes SA, Guerrieri DA et al. Muscle satellite cells and impaired late stage regeneration in different murine models for muscular dystrophies. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 11842.
60. Boyer JG, Huo J, Han S, Havens JR, Prasad V, Lin BL et al. Depletion of skeletal muscle satellite cells attenuates pathology in muscular dystrophy. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 2940.