



**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

**Facultad de Enfermería de Soria**



Facultad de Enfermería de Soria

# **GRADO EN ENFERMERÍA**

**Trabajo Fin de Grado**

**Función de las células satélite y capacidad de  
regeneración en el músculo sarcopénico**

Estudiante: Joseba Aingeru Villalta Ortega

Tutelado por: Dr. Diego Fernández Lázaro

Soria, 12 de Julio del 2019



## RESUMEN

**Introducción:** La Sarcopenia sigue constituyendo uno de los principales síndromes geriátricos que supone resultados negativos como la discapacidad física, empeoramiento de calidad de vida e incluso la muerte. Debido al aumento de la esperanza de vida de la población, la cifra de mayores de 60 años que padecerán éste síndrome geriátrico aumentará a 1.200 millones para el año 2025. Las Células satélite (CS) son las células madre del músculo, éstas se activan por lesión o estrés. A medida que avanza la edad, se produce una disminución en la eficacia de la respuesta regenerativa del músculo esquelético al daño.

Una de las herramientas que permite detener esta situación es el ejercicio físico a corto y largo plazo, utilizando también alimentos nutracéuticos. Además, en un futuro próximo, la terapia celular representará un importante avance en el tratamiento del músculo Sarcopénico.

**Justificación y objetivos:** Las bases histológicas actuales diagnostican alteraciones etiopatológicas que contribuyen a resultados clínicos negativos en la salud, alteraciones intrínsecas por los mecanismos de regulación epigenéticos que alteran la funcionalidad de las CS y el exceso o defecto de los biomarcadores que provocan la senescencia celular en el músculo.

Con este trabajo se pretende conocer la importancia que tiene el funcionamiento de las CS en músculo Sarcopénico, para establecer su impacto en el organismo y conseguir realizar mejores tratamientos de prevención e intervención que pueda desempeñar la enfermería, realizando así un posterior seguimiento del paciente.

**Metodología:** Para la elaboración de este trabajo se realizó una búsqueda limitada de artículos en inglés y castellano publicados entre 2005 y 2019 en las bases de datos electrónicas: Pubmed, Scielo y Google académico; para un total de 41 referencias bibliográficas.

**Resultados y discusión:** El contenido celular representa un factor clave en los cambios de ejercicios de resistencia aumentando los mionúcleos, el tamaño del pool CS y su contenido para que las fibras tipo II se hipertrofien.

Los nutracéuticos mejoran la función de las CS en el proceso de envejecimiento promoviendo una mejor supervivencia de las CS y sus células hijas en los músculos, y esto puede contribuir a una mejor recuperación muscular después de períodos de desuso.

Por otra parte el trasplante de células miogénicas es una estrategia en fase experimental destinada al tratamiento de patologías del músculo esquelético y cardíaco.

**Conclusiones:** Con este trabajo se pretende aportar nuevas intervenciones en el campo de la regeneración muscular.

Cabe destacar la importancia que tiene la continua actualización de conocimientos en la enfermería para mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

**Palabras clave:** Sarcopenia, células satélite, músculo esquelético y epigenética.

## ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. FACTORES AMBIENTALES .....	1
1.2. FACTORES HORMONALES.....	1
1.3. FACTORES NEUROLÓGICOS.....	2
1.4. FACTORES GENÉTICOS.....	2
1.5. FACTORES MUSCULARES.....	2
2. JUSTIFICACIÓN.....	7
3 OBJETIVOS .....	8
4 MATERIAL Y MÉTODOS .....	8
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
5.1 FASES FISIOLÓGICAS DE LAS CS .....	9
5.2 VÍAS DE SEÑALIZACIÓN .....	11
5.3 REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA FUNCIÓN DE CS.....	12
5.4 FUNCIÓN DE LAS CS Y CAPACIDAD DE REGENERACIÓN EN EL ENVEJECIMIENTO ...	13
5.5 IMPACTO DEL EJERCICIO EN EL MÚSCULO SARCOPÉNICO .....	15
5.5.1 PROCESO DE REGENERACIÓN MUSCULAR TRAS EL EJERCICIO .....	15
5.5.2 EFECTOS DEL ENTRENAMIENTO.....	15
5.5.3 EFECTOS DE EJERCICIO FÍSICO A LARGO PLAZO .....	16
5.5.4 EFECTOS DEL ENTRENAMIENTO A CORTO PLAZO.....	16
5.6 EFECTO NUTRACÉUTICO.....	17
5.6.1 RESVERATROL.....	17
5.6.2 EPIGALLOCATECHIN GALATO (EGCG).....	17
5.6.3 B-HIDROXI-B-METILBUTIRATO (HMB).....	17
5.6.4 REGULACIÓN DE LAS SEÑALES DE MUERTE NUCLEAR MEDIANTE NUTRACÉUTICOS .....	18
.....	
5.7 TERAPIA CELULAR.....	18
5.7.1 CÉLULAS PROGENITORAS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO .....	18
5.7.2 CÉLULAS DE LA MÉDULA ÓSEA: CÉLULAS MADRE MESENQUIMATOSAS .....	18
5.7.3 MESOANGIOBLASTOS.....	18
5.7.4 IMPLANTE LOCAL.....	19
6 CONCLUSIONES .....	20

7 BIBLIOGRAFÍA .....	21
8 ANEXOS .....	I
ANEXO I: Bases de datos utilizadas y palabras clave empleadas para cada una de las búsquedas. Fuente: Elaboración propia.....	I
ANEXO II: Artículos encontrados en las diferentes bases de datos. Fuente: Elaboración propia. ....	II

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: factores etiopatológicos de la Sarcopenia.....	3
---	---

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Características histológicas.....	6
Figura 2: Fases de la de regeneración del musculo esquelético .....	10
Figura 3: Papel del eje p16INK4a/Bmi1 que regula la transición de la inactividad a la senescencia en el envejecimiento.....	14
Figura 4: Terapias para restaurar el músculo Sarcopénico .....	15

## **ABREVIATURAS**

- ADN:** Ácido Desoxirribonucleico.
- ADNmt:** Ácido Desoxirribonucleico mitocondrial.
- ARNm:** Ácido Ribonucleico mensajero.
- ATP:** Adenosin trifosfato.
- CS:** células satélites.
- ECA:** Enzima conversora de angiotensina.
- EGCg:** Epigallocatechin galato.
- FGF:** Factor de crecimiento del fibroblasto.
- GO:** Gene Ontology.
- GH:** Hormona de crecimiento.
- HAT:** Acetiltransferasas de histonas.
- HDACs:** Histona deacetilasas.
- HMB:**  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato.
- HKMT:** Histona lisina metiltransferasa.
- IGF1:** Crecimiento insulínico tipo 1.
- IL:** Interleucina.
- IPA:** Ingenuity Core Pathway.
- MAPK:** Proteína quinasas activadas por mitógenos.
- MRF:** Reguladores miogénicos.
- MyoD:** Proteína de diferenciación miogénica.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- PcG:** Grupo de proteínas Polycomb.
- PRB:** Proteína del retinoblastoma.
- REDOX:** Reacción oxidación reducción.
- ROS:** Especies reactivas de oxígeno.
- RS:** Retículo sarcoplasmático.
- RT-PCR:** Cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.
- SPRY1:** Protein sprouty homolog 1.
- Suv39H1:** histona-lisina N-metiltransferasa.
- TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa.
- TrxG:** Proteínas del grupo rithorax.
- VO2 máx:** Consumo máximo de oxígeno.

## **1 INTRODUCCIÓN**

Los seres humanos a medida que envejecen sufren cambios en los diferentes sistemas y aparatos del organismo. Uno de los cambios más conocidos por sus importantes consecuencias es la pérdida de masa muscular esquelética que se produce con la edad. Este proceso fue descrito por Irwin Rosenberg en el año 1989, denominándolo Sarcopenia. En la actualidad, se considera que forma parte de los cambios normales que se producen por el paso de los años aunque si prevalece con otras enfermedades puede agravarse (1). Recientemente, El Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EWGSOP) la definen como «un síndrome caracterizado por una progresiva y generalizada pérdida de masa y fuerza muscular esquelética con riesgo de resultados negativos como discapacidad física, peor calidad de vida y muerte» (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2000 existían cerca de 600 millones de personas mayores de 60 años y esta cifra aumentará a 1.200 millones para el año 2025(4). La Sarcopenia es un síndrome geriátrico multifactorial que se incrementa con la edad. La masa y fuerza muscular comienzan a disminuir de forma lenta, aproximadamente un 3-8% a partir de la tercera década de vida, pero en la quinta década se produce una aceleración en su descenso. En varones el descenso es progresivo, mientras que en las mujeres presenta un descenso brusco con la menopausia (1).

Al igual que en el proceso fisiológico del envejecimiento, existen numerosos factores etiopatológicos que contribuyen al desarrollo de la Sarcopenia (1).

### **1.1. FACTORES AMBIENTALES**

La disminución de la ingesta de alimentos supone niveles importantes de desnutrición proteica dando lugar a la anorexia en el envejecimiento. La anorexia, está relacionada con el desgaste muscular y puede llegar a producir un deterioro funcional progresivo. Evitar la malnutrición puede revertir esta situación. También, el sedentarismo o la baja actividad física disminuyen la masa y fuerza muscular. La combinación de realizar actividades aeróbicas por ejemplo, andar, nadar o montar en bicicleta y ejercicios de resistencia supone una mejor calidad muscular, un incremento de fuerza y mejora la síntesis proteica en el músculo esquelético (1),(3).

Por otra parte, el uso de los fármacos como: los glucocorticoides, betabloqueantes, inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasa o antiinflamatorios no esteroideos por los adultos mayores tienen efectos secundarios en el músculo como alteraciones mitocondriales, toxicidad y atrofia muscular (1).

### **1.2. FACTORES HORMONALES**

La disminución de ciertas hormonas anabólicas que se producen con la edad, la hormona de crecimiento (GH) y hormonas esteroideas (Estrógenos y testosterona) provocan pérdida de masa y fuerza muscular produciendo por lo tanto pérdida de la capacidad funcional. La disminución de insulina provoca un descenso en la síntesis proteica muscular, lo que conlleva a no poder realizar una correcta respuesta biológica en las células denominándose insulinoresistencia. Por otra parte, Los bajos niveles de vitamina D y la falta de activación de la



proteincinasa C pueden tener efecto sobre la síntesis proteica y el paso del calcio al citosol, produciendo pérdida en el desarrollo, en el crecimiento muscular y en la capacidad funcional (1).

A medida que aumenta la edad, se produce un aumento hormonal de cortisol. Este aumento provoca catabolismo muscular dando lugar a disminución funcional (1).

### **1.3. FACTORES NEUROLÓGICOS**

Los cambios que se producen en el sistema nervioso causados por el envejecimiento, provoca una disminución de las unidades motoras. Cada unidad motora está formada por una motoneurona  $\alpha$  (10). La pérdida de estas motoneuronas  $\alpha$  de la médula espinal y la falta de conducción del impulso nervioso a las fibras musculares de tipo II, provoca alteraciones de la capacidad contráctil y la disminución en el número de capilares. Esto, origina una disminución en la habilidad y el movimiento (1),(4).

### **1.4. FACTORES GENÉTICOS**

La apoptosis, es una muerte fisiológica programada de las células para mantener homeostasis entre éstas y los tejidos musculares. La destrucción del factor de transcripción NRF2 dependiente de la reacción de reducción-oxidación (REDOX) activa 2 vías. La vía intrínseca que interviene en la mitocondria por la activación de citocromo C y la vía extrínseca, que en cambio, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) se une a un receptor de muerte que activa la caspasa 8 (caspasa de señalización), que a su vez activa las caspasas 3 y 7 que son las ejecutoras de la apoptosis. La atrofia muscular se produce por denervación y por el sistema proteolítico apoptótico mitocondrial, incluyendo proteosomas y lisosomas que están relacionados con la destrucción de las células musculares. El proceso de apoptosis, depende fundamentalmente de la activación de las caspasas (familia de la cisteína-proteasas) y la disminución mitocondrial que producen la muerte celular y la pérdida para la regeneración músculo esquelético (4),(5).

La miostatina actúa como agente inhibidor del crecimiento del tejido muscular, sin embargo, en el envejecimiento se produce un bloqueo completo de este gen causando retroalimentación negativa muscular, originando en el organismo atrofia muscular de las fibras rápidas y limitaciones de movimiento (6),(7).

Por último, el incremento de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) produce mayores niveles de angiotensina II y menores de bradicinina en el tejido. La unión sobre receptores de vitamina D tiene consecuencias sobre el músculo estriado, dando lugar a enfermedades cardiacas, por ejemplo, enfermedades coronarias, hipertrofia ventricular etc.(1).

### **1.5. FACTORES MUSCULARES**

Las células del tejido muscular llamadas miocitos causan acumulaciones de daños en el ADN mitocondrial (ADNmt), que afecta de manera negativa en la síntesis de proteínas, productora de adenosin trifosfato (ATP) y en el metabolismo causando senescencia muscular (1).

El envejecimiento, ocasiona un aumento de los valores circulantes de TNF- $\alpha$  siendo un potente estimulante en la proteólisis que activa la vía ubiquitín-proteasa. Por esta razón, se produce un aumento de citocinas proinflamatorias (IL-1 y IL-6) cuyo resultado es la degradación muscular debido al incremento del catabolismo proteico miofibrilar y la disminución de síntesis

proteica. Además, este aumento del catabolismo produce una disminución de otros factores anabólicos (GH o factor de crecimiento insulínico tipo 1 IGF1). El incremento de citocinas provoca ciertas enfermedades prevalentes en edades avanzadas, por ejemplo, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca (1),(8).

El aumento del estrés oxidativo en el envejecimiento, provoca un desequilibrio entre los agentes oxidantes y la respuesta de los antioxidantes en la célula. Este desequilibrio, es el resultado del incremento de la señalización catabólica y deterioro de la señalización anabólica. Además, se produce una acumulación en la transformación de especies de oxígeno reactivo (ROS) que conducen al daño oxidante de las biomoléculas causando daño en el músculo esquelético. Por ello, el estrés oxidativo en edad avanzada origina acumulación de mutaciones a nivel de ADNmt, es decir, la disminución de la síntesis proteica y ATP causando la muerte de la fibra muscular (1),(8).

A continuación, se añade una tabla de factores etiopatológicos de la Sarcopenia:

*Tabla 1: factores etiopatológicos de la Sarcopenia: De menor a mayor importancia: (+) menos importante, (++) Importante, (+++) muy importante. Fuente: elaboración propia.*

Factores	Causas	Consecuencias	Importancia	Impacto salud	Referencia
<b>Ambientales</b>					
Nutrición	Desnutrición	Pérdida y desgaste en la masa muscular Disminución de proteínas deterioro funcional progresivo	+	Anorexia	(1), (3)
Actividad física	Sedentarismo	Pérdida de fuerza y masa muscular	+	Dependencia	(1), (3)
Polifarmacia	Efectos secundarios	Atrofia muscular Alteraciones mitocondriales Toxicidad directa	+	Enfermedad cardíaca	(1)

Factores	Causas	Consecuencias	Importancia	Impacto salud	Referencia
<b>Hormonales</b>					
Hormona de crecimiento (GH)	Disminución de la función anabólica	Pérdida de masa muscular	+	Fracturas, problemas cardiacos e inmunológicos	(1)
Hormonas sexuales esteroideas	Disminución testosterona y estrógenos	Incremento de globulina fijadora de hormonas sexuales SHBG (testosterona). Niveles de estradiol estables en varones y disminuyen en mujeres. Disminución de fuerza y masa muscular.	+	Fatiga	(1)
Insulina	Disminución insulina	Disminución de síntesis proteica a nivel muscular Insulinorresistencia	+	Diabetes, obesidad, dislipemia	(1)
Cortisol	Aumento de cortisol	Catabolismo muscular	+	Estrés crónico	(1)
Vitamina D	inactivación de proteincinasa C	Disminución de síntesis proteica	+	Fracturas	(1)
<b>Neurológicos</b>					
Neuromotora	Disminución de motoneuronas $\alpha$	Pérdida para conducir el impulso nervioso a fibras musculares tipo II	+	Pérdida de habilidad, destreza y movimientos	(5)

Factores	Causas	Consecuencias	Importancia	Impacto salud	Referencia
<b>Genéticos</b> Apoptosis	Destrucción del factor transcripción NRF2 por redox	Activación de las caspasas 3,7 produciendo destrucción de células musculares y disminución de la regeneración muscular.	++	Pérdida capacidad funcional	(3),(8)
Miostatina	Bloqueo del gen Miostatina	Regulación negativa de la masa muscular Atrofia muscular de las fibras rápidas	++	Limitación de movimiento	(6)
Enzima convertora angiotensina (ECA)	Incremento ECA	Aumento de los niveles de angiotensina II y disminución de bradicinina sobre el tejido muscular Efecto sobre el músculo estriado	++	Enfermedad coronaria Hipertrofia ventricular Disminución actividad física	(1)
<b>Musculares</b> Estrés oxidativo	Predominio de agentes oxidantes	Acumulación de mutaciones a nivel de ADN Mitocondrial Reducción adenosín trifosfato (ATP) Reducción síntesis proteica Muerte de la fibra muscular	+++	Enfermedades crónicas músculo esquelético	(1),(2),(8)
Citocinas	Aumento Proteólisis (TNFalfa)	Activación de citocinas proinflamatorias (IL-1,IL-6) Aumento del catabolismo proteico miofibrilar Disminución la a síntesis proteica Degradación muscular	+++	Cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardiaca	(1),(8)
Acumulación de daños en el ADNmt	Miocitos	Afectación síntesis proteica, producción ATP y la tasa metabólica Senescencia fibras muscular	+++	Fragilidad muscular	(3)

El músculo esquelético está innervado por numerosas fibras musculares. Cada fibra muscular contiene subunidades más pequeñas. La mayoría de las fibras están innervadas por terminaciones nerviosas. El Sarcolema es la membrana plasmática de la fibra muscular y en su parte externa está formada por fibrillas de colágeno. La capa superficial del Sarcolema se fusiona con una fibra tendinosa que a su vez se agrupan en haces para formar los tendones musculares que después se insertan en los huesos. Cada fibra muscular contiene miofibrillas y cada miofibrilla está formada por filamentos delgados de actina (bandas claras) y filamentos gruesos de miosina (bandas oscuras) produciéndose la contracción muscular. Las fibras musculares son

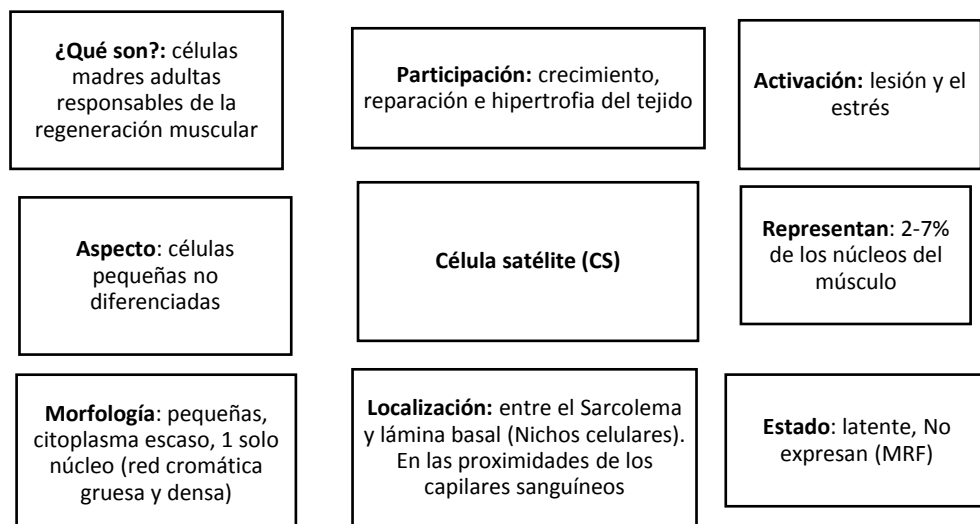
dependientes de la función de la actividad de ATPasa de las isoformas de las cadenas pesadas de miosina (9).

Las fibras musculares de tipo I (fibras rojas): aportan grandes cantidades de oxígeno debido a su vascularización y amplia red capilar, tiene un número elevado de mitocondrias para mantener el metabolismo oxidativo y grandes cantidades de mioglobina. Su función es la contracción lenta que produce un aumento en la resistencia y fatiga muscular (9).

Las fibras musculares tipo II (fibras blancas) tienen grandes cantidades de enzimas glucolíticas para la liberación rápida de energía y menor número de mitocondrias, por lo tanto, tiene elevada capacidad oxidativa. Su función principal es generar contracción rápida (9).

Dentro de las fibras musculares mencionadas anteriormente se encuentran las células madre específicas del músculo, denominadas células satélites (CS) que se definen como células madre miógenas multipotenciales que reparan el músculo esquelético a nivel tisular, celular y molecular (10).

Figura 1: Características histológicas. Fuente: Elaboración propia.



Las CS (figura 1) son células madres adultas responsables de la regeneración muscular. Son células pequeñas no diferenciadas, tienen un citoplasma escaso, residen en las proximidades de los capilares sanguíneos, poseen un sólo núcleo con una red cromática gruesa. Se localizan entre el Sarcolema y lámina basal formados en nichos celulares, permanecen latentes hasta que la fibra muscular sufre un daño, en ese momento se activan y reingresan en el ciclo celular que comienza a expresar reguladores miogénicos (MRF) para originar mioblastos nuevos. Estos mioblastos se fusionan dentro de la lámina externa para formar miotubos (elementos multinucleados alargados) que aumentan el volumen hasta reconstruir la fibra muscular. Por el contrario, si la lámina externa se destruye, los fibroblastos reparan el tejido lesionado (10),(11).

Las CS tienen capacidad para autorrenovarse, es decir, proliferan y se fusionan entre sí. Reparar pequeñas lesiones de la fibra muscular. Reemplazan segmentos lesionados de la fibra muscular produciéndose la regeneración. Se fusionan con la fibra muscular aumentando los

miotubos produciendo hipertrofia muscular. Las CS también tienen capacidad para formar nuevas fibras musculares produciendo hiperplasia muscular. Intervienen en el crecimiento postnatal del músculo esquelético, aumenta el número de mionúcleos proporcional al incremento del volumen de la fibra (9),(12).

Las alteraciones que se producen en el tejido muscular con la edad, dan lugar a enfermedades con mayor prevalencia en pacientes geriátricos, insuficiencia obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca (1).

La ausencia de estímulos adecuados en el tejido muscular producen una disminución en el número de CS (16). Debido a este deterioro progresivo del tejido muscular se originan ciertas enfermedades asociadas al músculo esquelético: distrofias musculares, trastornos neuromusculares y Sarcopenia (9).

A lo largo de la vida adulta, las CS entran en un estado de reposo, permaneciendo como células madre latentes. Las CS se activan por señales ambientales inducidas por lesiones o estrés, que a su vez, sufren una división celular asimétrica que mantienen la población de éstas dando lugar a células miogénicas. A medida que avanza la edad, se produce una disminución en la eficacia de la respuesta regenerativa del músculo esquelético al daño. Esto es debido al músculo envejecido y al envejecimiento de las CS que disminuye su capacidad funcional y su población(13). Además, se produce un proceso catabólico llamado autofagia, que está involucrada en el envejecimiento y en el desarrollo de patologías mencionadas anteriormente. Se confirmó en varios estudios el impacto de la autofagia en la actividad de las CS y el envejecimiento. El equipo Passegue, Muñoz-Canoves, García Patret y Hoet demostraron que el inhibidor de la autofagia es un inhibidor de la autLas CEHs que provoca una metilación alterada en el ácido Desoxirribonucleico (ADN). Esta evidencia, sugiere que los cambios mediados por la autofagia es consecuencia de una reprogramación epigenética que altera la expresión génica en las CEHs y amplifica los cambios en la transcripción aguas abajo (cerca del extremo 3) (14).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Las bases histológicas actuales diagnostican alteraciones etiopatológicas que contribuyen a resultados clínicos negativos en la salud, alteraciones intrínsecas por los mecanismos de regulación epigenéticos que alteran la funcionalidad de las CS y el exceso o defecto de los biomarcadores que provocan la senescencia celular en el músculo de los adultos mayores. Para detener esta situación, el ejercicio físico cumple con estos requisitos. Esto supone un reto complejo, a nivel celular, tisular y clínico; por el cual enfermería debe estar actualizada para poder colaborar en el diagnóstico y tratamiento del músculo sarcopénico.

Los alimentos nutraceuticos y la medicina regenerativa están teniendo un mayor auge, que en un futuro cercano, pueden ser un buen aliado con el ejercicio físico para revertir esta situación.

Con este trabajo se pretende conocer la importancia que tiene el funcionamiento de las CS en músculo Sarcopénico, para establecer su impacto en el organismo y conseguir realizar mejores tratamientos de prevención e intervención que pueda desempeñar la enfermería, realizando así un posterior seguimiento del paciente.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GENERAL**

- Adquirir conocimiento sobre las bases histológicas de las CS, así como las líneas de investigación para la restauración del músculo Sarcopénico.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Conocer las bases biológicas de las CS.
- Adquirir una visión sobre posibles aplicaciones clínicas de las CS en el músculo Sarcopénico.
- Establecer la utilidad del ejercicio físico para retrasar la Sarcopenia.
- Conocer la funcionalidad de las CS en el músculo.
- Describir los reguladores epigenéticos más importantes que intervienen en las CS.
- Adquirir los conocimientos necesarios sobre el músculo Sarcopénico que serán actividades independientes de enfermería.

### **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la realización de este trabajo, se realizó una revisión bibliográfica (no sistemática) entre los meses de noviembre de 2018 y abril de 2019, con el objetivo de analizar y contrastar aspectos epigenéticos en la función de las CS y la capacidad de regeneración del músculo esquelético en el envejecimiento.

#### Estrategia de búsqueda:

Se ha realizado varias búsquedas manuales en diferentes bases de datos electrónicas: PUBMED, Scielo y Google académico. Además, se emplearon dos libros: El primero de Guyton y Hall tratado de Fisiología Médica y el segundo de Ross Pawlina de Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular.

Se utilizaron varios términos y el operador booleano que se utilizó fue “AND” como nexos de búsqueda. Las palabras se seleccionaron teniendo en cuenta los objetivos que se pretenden conseguir con la realización del trabajo.

Como palabras clave se utilizaron términos Mesh con diferentes combinaciones:

Sarcopenia (Sarcopenia), Muscle Skeletal (músculo esquelético), Aging (envejecimiento), Myostatin (Miostatina), Regeneration (regeneración), factores de transcripción (Transcription Factors), Estrés Oxidativo (Oxidative Stress), Sistema de Señalización de MAP Quinasas (MAP Kinase Signaling System), Cromatina (Chromatin), Proteínas del Grupo Polycomb (Polycomb-Group Proteins), Genoma Humano (Genome, Human), retinoblastoma (Retinoblastoma), exercise (ejercicio), Represión epigenética ( Epigenetic Repression).

Con el objetivo de reducir el número de artículos se aplicaron los siguientes filtros:

- Realizados en humanos.
- Estudios publicados en los últimos 14 años para los artículos científicos.

Tras realizar la búsqueda en las diferentes bases de datos con las palabras clave seleccionadas, se obtuvo un total de 612 artículos, se procedió a leer el título de cada artículo y a aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Documentos relacionados con la Sarcopenia y CS.
- Documentos cuya fecha de publicación fuera menos de 14 años de antigüedad.
- Publicaciones en inglés o castellano.
- Publicaciones cuyo sujeto de estudio sean humanos y animales.
- Libros o artículos publicados en cualquier país.

Criterios de exclusión:

- Publicaciones no relacionadas con CS.
- Documentos duplicados.
- Publicaciones en Portugués.
- Artículos con más de 15 años de antigüedad.

Durante el proceso de recogida de datos se incluyeron los resultados y los hallazgos de los estudios seleccionados, centrándose en los aspectos epigenéticos en la función de las CS.

Los puntos de datos clave incluyeron información sobre el tipo de biomarcador que provoca la senescencia celular. Además, se incluyó diferentes estrategias de recuperación para el músculo sarcopénico. Este proceso incluyó la revisión de los sesgos en el diseño del estudio, los hallazgos, las suposiciones y la manera en que se utilizaron los resultados para determinar las conclusiones. A continuación, se procedió a leer el abstract con el fin de reducir más la búsqueda y seleccionar los artículos válidos, siendo un total de 41. Los artículos fueron analizados y examinados, realizando una lectura crítica para establecer su relación o no sobre el tema.

## **5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1 FASES FISIOLÓGICAS DE LAS CS**

El músculo esquelético tiene una gran capacidad de mantener la homeostasis y de regenerar el propio tejido. La reparación del músculo esquelético adulto es un proceso complejo y sincronizado, que comienza con la necrosis de las fibras dañadas y termina con la formación de nuevas fibras musculares (figura 2). Además, puede intervenir el proceso de cicatrización dependiendo del volumen del daño que haya sufrido el tejido muscular (15).



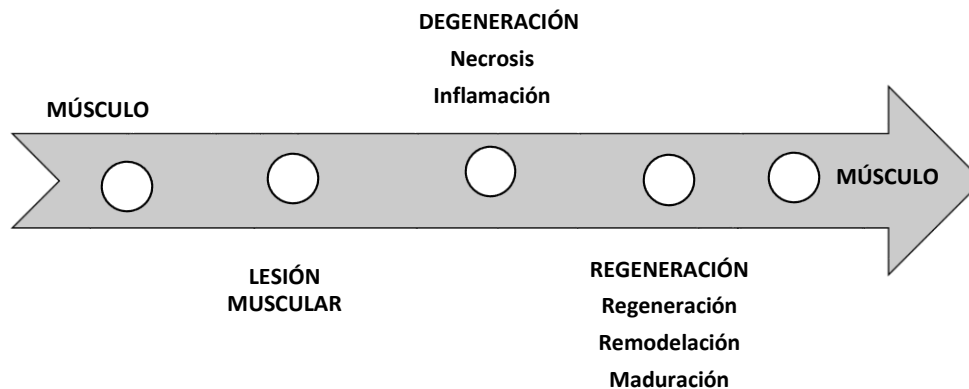


Figura 2: Fases de la de regeneración del músculo esquelético. Fuente: Elaboración propia.

La primera fase es la degeneración muscular, que comienza con la necrosis de las fibras musculares dañadas. Esta fase se inicia con la disolución del Sarcolema aumentando la permeabilidad de la fibra y liberando compuestos como creatina cinasa y miR-133a al plasma. Además, también se produce la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático (RS) que activa la proteólisis produciéndose la rotura de proteínas contráctiles y la degradación de otros orgánulos celulares. Todo ello provoca a la activación en cascada de complemento e induce a la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos son las primeras células en infiltrarse y son atraídas por quimiotaxis al músculo dañado seguidas de monocitos y de la infiltración de dos subpoblaciones de macrófagos. El primer subtipo M1 con marcador CD68 es responsable de la fagocitosis de los desechos celulares que secreta citoquinas proinflamatorias (Tnf- $\alpha$ ) e (IL-1). El segundo subtipo M2 que se caracteriza por el marcador CD163 secreta citoquinas antiinflamatorias y además, favorece la proliferación de las CS, dando paso a la segunda fase de regeneración (14).

En la fase de la regeneración muscular, las CS se activan por la señalización miogénica para la reparación muscular. Las CS quiescentes se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Pax7 y el factor de transcripción Pax3 para determinados músculos, estos factores regulan la entrada de las CS en la miogénesis. El factor de la regulación miogénica (MRFs), establece la progresión de la CS hacia la proliferación, diferenciación y autorrenovación. Inicialmente, las CS activadas acceden al ciclo celular, produciéndose la proliferación y propagación de la población miogénica. Estas células proliferativas, llamadas mioblastos, expresan los factores miogénicos Myf5 y MyoD1 (16), (17).

La siguiente fase es la diferenciación, se origina por la disminución de la expresión de los genes proliferativos y los factores Pax3 y Pax7, produciéndose la expresión del factor miogénico (Mrf4) y miogenina, que están relacionados con la fusión de los mioblastos entre sí o con las fibras preexistentes. Las CS activadas se diferencian tras la fase proliferativa, una pequeña población de células renuevan la población original de células madre musculares, conservando una población reserva de células madre para hacer frente a futuros desequilibrios del tejido (16),(17).

En la fase de remodelación se producen modificaciones en la matriz extracelular, red vascular y nervios, que garantizan la recuperación morfológica y funcional del músculo. Por último, en la fase de maduración de estas fibras musculares, las CS que se asocian a ellas también varían en número y características morfológica (11).

En la fase de la regeneración muscular del músculo envejecido, se produce el reemplazo de CS por células adipogénicas en las regiones lesionadas del tejido contráctil de los músculos, causando la ausencia del factor de transcripción Pax7. También es importante señalar que las células madre no miógenas son incapaces de reparar el músculo lesionado. Por último, gran parte de CS envejecidas pasan de un estado de reposo irreversible a un estado de senescencia, lo que impide la proliferación y renovación de la reserva de CS (18).

## 5.2 VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

Las fases de proliferación y diferenciación son procesos excluyentes de la miogénesis. El cese de la proliferación está regulada con la disminución de ciclina D1 y la desfosforilación de la proteína pRb siendo necesarios para iniciar la expresión génica para la diferenciación muscular (19).

Para iniciar la fase de diferenciación, se necesita unir factores de transcripción bHLH MyoD con proteínas E, produciéndose la unión de los heterodímeros de proteína MyoD/E a las cajas E de los promotores del gen muscular. Esta unión, permite mantener los altos niveles de proliferación necesitando: el inhibidor de diferenciación (Id), factores de transcripción (BHLH) Myf5 y MyoD, una proteína HLH que carece de dominio básico de ADN. La asociación de la Id con las proteínas MyoD o E da lugar a la formación de heterodímeros no funcionales de la proteína E/Id y MyoD/Id que son incapaces de unirse a las cajas E, para evitar la diferenciación miogénica anticipada. La disminución de la expresión Id permite la formación de heterodímeros funcionales y la expresión génica específica de la diferenciación muscular. Otras proteínas (como los factores HLH Twist, MyoR y Myst-1, y las proteínas ZEB e I-mfa) también son represores de las MRF que se asocian o se produce un bloqueo de las proteínas (20).

El inicio de la diferenciación comienza en la vía MAPK p38, que regula la actividad de los factores de transcripción y los reguladores epigenéticos en los loci musculares produciéndose una serie de fosforilaciones y formando: heterodímeros MyoD/E47, complejo de remodelación de la cromatina, actividad transcripcional del MEF2 y el reclutamiento del complejo TrxG/Ash2L del grupo Trithorax. Además, se produce una fosforilación dependiente de p38 del factor KSRP que promueve el ARNm y controla la estabilidad de transcripciones miogénicas específicas. La regulación epigenética responde a las señales ambientales e influye en la maquinaria transcripcional clásica a través de la señalización p38 MAPK y la enzima AKT. Por lo tanto, en los loci miogénicos, estas vías de señalización fusionan la conexión entre los factores de transcripción y las actividades de la cromatina (20),(21).

Las CS en el nicho envejecido no son proliferativas, expresan Sprouty1 (spry1), un inhibidor de la señalización del factor de crecimiento del fibroblasto (FGF) que reduce la regeneración muscular inducida por CS durante condiciones de desgaste muscular. Se cree que el aumento de la señalización FGF en las CS mediante la regulación de spry1 resultaría en una pérdida de quietud. Por lo tanto, las CS envejecidas pueden promover activamente la inactividad a través de la regulación, lo que hace que sea más fácil activar estas células induciendo a una reducción de la proliferación CS y a la incapacidad de producir mioblastos en respuesta a una

lesión muscular. Otros factores que contribuyen potencialmente a la Sarcopenia a través de sus acciones sobre las CS podrían incluir la reducción de factores IGF-I, las citoquinas pro-inflamatorias y la alteración del metabolismo muscular. Las mitocondrias son los principales productores de especies reactivas de oxígeno (ROS). Sin embargo, se cree que los niveles excesivos de ROS en el músculo inactiva las CS contribuyendo al deterioro de su función. Además, también se produce interrupciones mediadas por ROS que afecta a la señalización celular, el metabolismo, la actividad transcripcional, la función mitocondrial y una mayor activación de las vías apoptóticas (18).

### **5.3 REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA FUNCIÓN DE CS**

Durante la miogénesis se ha descubierto una capa de control epigenética sobre la maquinaria transcripcional específica del metabolismo basal. Se puede afirmar, que la activación de las CS está causada por una combinación de procesos genéticos y epigenéticos. Estos procesos, se inician desde la modificación covalente de las histonas y de los factores de transcripción, hasta la remodelación de la cromatina, que en conjunto impulsa el programa completo de expresión génica específica de los músculos (22). La cromatina reprimida y los cambios en su estructura son necesarios para la acceder a las secuencias y para dotar a la cromatina a estados específicos transcripcionales. Hay dos enzimas principales para modificar la cromatina y regular el acceso de ADN: los complejos modificadores de cromatina y complejos remodeladores de cromatina(23), (24).

El complejo modificador de la cromatina, contienen subunidades de diferentes enzimas que producen la modificación de histonas y catalizan la modificación reversible de ellas. Estas modificaciones, están asociadas con la expresión génica, la acetilación de las histonas H3 y H4 (acetilo H3, acetilo H4) y la trimetilación de la lisina 4 de la histona H3 (H3K4me3), como la represión génica, incluyendo otra trimetilación de lisinas 9 y 27 de la histona H3 (H3K9me3; H3K27me3) y la última, de la lisina 20 de la histona H4 (H4K20me3). La combinación secuencial de varias modificaciones postraduccionales a los residuos de aminoácidos terminales de las histonas tiene consecuencias funcionales para la actividad génica y la organización de la cromatina pudiendo tener un código de histonas. Además, el complejo de remodelación de la cromatina utiliza la energía libre, liberada por la hidrólisis de ATP para liberar el enlace ADN-histona y así poder facilitar el movimiento de los nucleosomas a lo largo de una secuencia de ADN (25). A nivel del ADN, la metilación de dinucleótidos CpG es una fuente importante de información epigenética y de los promotores que contienen CpG para reprimir la expresión de genes específicos. Este mecanismo está relacionado con la modificación de la histona y, por ejemplo, un grupo de proteínas Polycomb (PcG) cataliza la trimetilación del H3K27, teniendo como objetivo la metilación del ADN en sitios específicos (25),(26).

Las CS en la fase reposo y en la fase proliferativa y las histonas agrupadas con los promotores de genes están implicadas en la diferenciación muscular siendo hipoacetiladas y conteniendo residuos de H3K9me2 y H3K27me3. Esta represión es activada por las histona deacetilasas (HDACs), PcG, histona-lisina N-metiltransferasa (Suv39H1) e histona lisina metiltransferasa (HKMT) (27). Se cree que la represión transcripcional por parte de las proteínas PcG es el estado por defecto y se contrarresta por las proteínas del grupo rithorax (TrxG) que activan los genes diana (28).

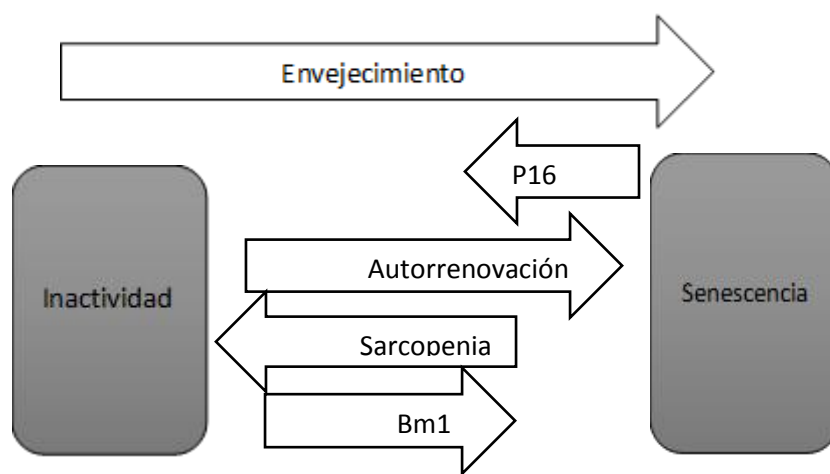
#### 5.4 FUNCIÓN DE LAS CS Y CAPACIDAD DE REGENERACIÓN EN EL ENVEJECIMIENTO

La disminución de la función y el número de CS en los músculos esqueléticos relacionada con la edad podría deberse a un envejecimiento intrínseco de la CS, es decir, por las alteraciones de las señales extrínsecas del nicho/ambiente envejecido o la combinación de ambas. Entre los cambios intrínsecos de la función de las CS se producen alteraciones a nivel del genoma y del epigenoma coinciden los patrones específicos de regulación de la expresión génica (29).

Se ha determinado el transcriptoma de las CS fisiológicamente envejecidas del músculo Sarcopénico y se han descrito los principales cambios en la expresión génica asociados con el proceso de envejecimiento de las células madre musculares. Para identificar los procesos biológicos y las vías de señalización intrínsecamente afectadas en las células madre musculares envejecidas, se han utilizado el análisis de Gene Ontology (GO) e Ingenuity Core Pathway (IPA). La base de datos GO de origen jerárquico que permite la representación de un gen en más de un proceso biológico (29). Por otra parte, el análisis del núcleo de IPA evalúa: las vías de señalización y metabólicas, las redes moleculares y los procesos biológicos que se ven afectados. Esto confirmó, que el desarrollo del ciclo celular está comprometido en las CS envejecidas. Los genes asociados en la regulación positiva de la proliferación celular, la síntesis de ADN y la biogénesis ribosomal están regulados a la baja, en cambio, los genes implicados en la vía apoptótica y en la salida irreversible del ciclo celular se encuentran regulados altos. Estos cambios indican que las CS de los músculos envejecidos muestran una respuesta retardada a las señales de activación y una expansión proliferativa *in vitro* reducida (30). Los genes asociados al ciclo celular que regulan CS envejecidas, tiene un biomarcador fuerte denominado p16INK4a que se encuentra en varios tejidos de roedores y humanos ya que se acumula en el envejecimiento celular normal (31). Los biomarcadores p16INK4a y ARF se encuentran entre los principales mediadores del envejecimiento *in vivo* de las células madre. Por otra parte, los reguladores epigenéticos transcripcionales del locus INK4-ARF tienen un papel importante en la senescencia celular. Además, las proteínas del PcG son reguladores directos de la expresión de p16INK4a y de la pérdida de Bmi1-dependiente (32). Por lo tanto, el eje Bmi1/p16INK4a es operativo en CS envejecidas ya que se utiliza Bmi1-pérdida de función para anticipar la expresión de la p16INK4a en las células madre musculares. En el músculo joven se observa una reducción significativa del tamaño de la miofibra, del número de CS y de la capacidad de regeneración muscular, lo que significa que la función del Bmi1 es esencial para la homeostasis muscular postnatal. Muchas de las vías afectadas identificadas por el análisis de IPA en CS con deficiencia de Bmi1 están asociadas con la senescencia celular. El biomarcador p16INK4a es un regulador clave en la senescencia de las células inducidas por el oncogén y el envejecimiento teniendo un papel fundamental en el envejecimiento al limitar la proliferación de células madre y la autorrenovación en varios tejidos (33). El aumento de la expresión de p16INK4a con la edad contribuye a la disminución de la capacidad de regeneración de los islotes pancreáticos, a la disminución de los progenitores del cerebro anterior y en la neurogénesis y por último, los defectos de repoblación de células madre hematopoyéticas (30).

El aumento en la regulación de la p16INK4a puede ser el responsable de los defectos de autorrenovación en las CS Bmi1 envejecidas. Por lo tanto, este aumento promueve la senescencia celular y acelera el declive de la CS en el músculo sarcopénico. La mayoría de las vías de señalización en la senescencia activan supresores tumorales p53 y la pRb. El biomarcador

p16INK4a activa la vía de la pRb inhibiendo las quinasas dependientes de la ciclina D. Al encontrarse en un estado activo hipofosforilado, el pRb impide que el E2F y las acetiltransferasas de histonas (HAT) abran la estructura de la cromatina y activen los genes sensibles al E2F que son importantes para la transición de fase G1 a S. La vía p53 es importante para detener el crecimiento durante la senescencia. La expresión de p21CIP es inducida por p53 y también puede inhibir las cinasas dependientes de ciclina aguas arriba de pRb. De hecho, indican que el tumor suppressor (p19ARF) y el gen p21CIP están regulados por las CS envejecidas a partir del músculo Sarcopénico y el análisis IPA de los datos de ARNm de las CS con deficiencia de Bmi1 apunta a la señalización del p53 como una de las vías más significativamente afectadas. Todavía no está claro qué determina si una célula entra en senescencia del ciclo celular. El mantenimiento de la reserva de células madre en el músculo se desregula en edades avanzadas porque las células podrían comprometer un proceso irreversible. (figura 3) (31).



*Figura 3: Papel del eje p16INK4a/Bmi1 que regula la transición de la inactividad a la senescencia en el envejecimiento. Fuente: Elaboración propia.*

Aunque muchos factores pueden estar involucrados, Algunos estudios indican que la pRb es crucial para mantener la señal de senescencia y regular los eventos secundarios que encierran el estado irreversible. En los fibroblastos humanos senescentes se describió una estructura heterocromática distinta denominada focos heterocromáticos asociados a la senescencia (FHSA). Es importante decir que estos focos no se encuentran presentes en las células inactivas, pero se demostró que la p16INK4a tiene un papel causal en la formación de la FASSA (34), (35).

Otra hipótesis que hay que considerar es que, la p53 podría tener un papel importante entre la senescencia y la inactividad celular basada en los niveles relativos de esta molécula y su acción sobre la mTOR (34),(35). Blagosklonny et al, demostraron que el mismo tratamiento activador de p53 puede inducir a la senescencia dependiendo de la de la respuesta del p53. Las dosis normales del compuesto estabilizador p53 nutlin inducen una respuesta moderada de p53 que no inhibe la mTOR y, por lo tanto, da lugar a la senescencia. A altas dosis del mismo compuesto producen una fuerte respuesta de p53, inhibiendo la mTOR y resultando en inactividad (36). Dado que los esguinces son objetivos de p53 y su función ha estado involucrada en la regulación negativa de mTOR. Sería interesante explorar más a fondo si los esguinces

podrían tener un papel en este punto de decisión. Los resultados indican que las Sestrins están aumentadas en las CS en reposo, es decir, un posible papel para Sestrins y un vínculo entre la activación del p53 y la inhibición del mTOR, que es esencial para establecer un estado de salida reversible del ciclo celular (37).

## 5.5 IMPACTO DEL EJERCICIO EN EL MÚSCULO SARCOPÉNICO

El entrenamiento con ejercicios es la mejor opción no farmacológica para contrarrestar los efectos de la Sarcopenia (38):

### 5.5.1 PROCESO DE REGENERACIÓN MUSCULAR TRAS EL EJERCICIO

Una vez realizado el ejercicio físico, se produce la activación y la regeneración muscular. Ese proceso va a depender del tipo y la intensidad de la actividad física realizada por el individuo, por lo que producirá un daño ultraestructural, liberación de sustancias inflamatorias y liberación de factores de crecimiento. Roth y col. et al., demostraron que tras un entrenamiento de fuerza de alta intensidad, se produce mayor porcentaje del daño ultraestructural siendo un 17% y además un 36% de CS activas (38).

La Liberación de sustancias inflamatorias y los factores de crecimiento fue estudiado por Bamman y col., que demostraron que el ARNm del factor de crecimiento insulínico (IGF-I) aumenta tras 48 horas de una sesión de ejercicios excéntricos es decir, tras 7 días de entrenamiento intenso, por lo que se observó un aumento de la intensidad de tinción de IGF-I (38).

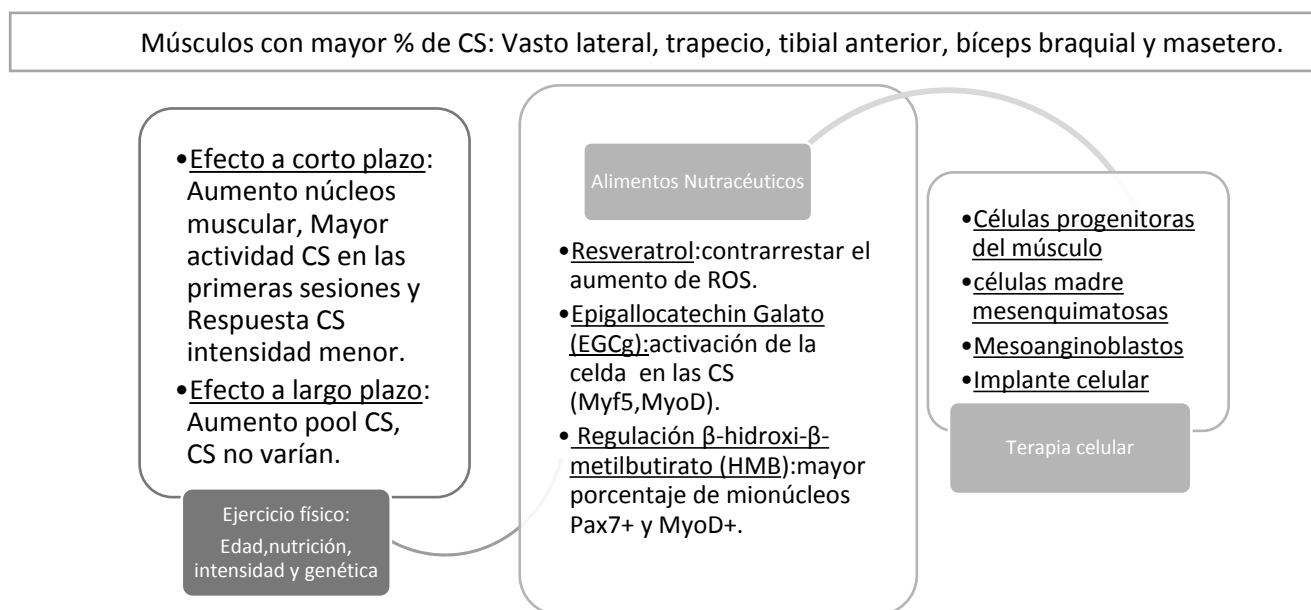


Figura 4: Terapias para restaurar el músculo Sarcopénico. Fuente: elaboración propia.

### 5.5.2 EFECTOS DEL ENTRENAMIENTO

El mayor porcentaje del contenido mionuclear de CS se encuentra en los siguientes músculos: vasto lateral, trapecio, tibial anterior, bíceps braquial y masetero. Este porcentaje varía dependiendo del entrenamiento que se realice (38). Las CS musculares son la única fuente conocida que proporciona mionúcleos adicionales y, por lo tanto, se consideran indispensables en la regeneración, reparación y crecimiento del músculo. Por ello, se ha propuesto la

disminución de la capacidad de proporcionar mionúcleos adicionales que permitan la reparación muscular después de una lesión y la hipertrofia muscular durante el entrenamiento con ejercicios puede ser un factor clave (39).

Se realizaron estudios sobre los efectos de la actividad física a largo y corto plazo (38).

### **5.5.3 EFECTOS DE EJERCICIO FÍSICO A LARGO PLAZO**

Kadi y col. et al, estudiaron el efecto de entrenamiento del músculo trapecio en 10 culturistas de alta competición comparándolo con otros hombres activos. El estudio demostró que los culturistas poseían un contenido de CS del 70% mayor debido al entrenamiento de fuerza de alta intensidad, por lo que obtuvieron un mejor "pool" de CS. Además, el contenido mionuclear por sección transversal del músculo también fue mejor en los culturistas, observándose un número mayor de núcleos musculares en las fibras tipo I de 35% y tipo II de 31%. Esto último, sugiere una mejor relación del contenido mionuclear incluyendo también la hipertrofia extrema debido al uso de esteroides y anabolizantes de los culturistas pero las CS no variaron en comparación a las de los hombres activos (38).

### **5.5.4 EFECTOS DEL ENTRENAMIENTO A CORTO PLAZO**

Los factores que influyen aparte del ejercicio son: el estado de forma de las personas, la edad del individuo, el estado nutricional, la intensidad y el volumen de los ejercicios y por último, los factores genéticos (38).

Un estudio reciente, evaluó la respuesta de las CS en los adultos mayores en cada sesión de entrenamiento antes y después de cada ejercicio. Participaron 14 hombres mayores de 74 años en un programa de entrenamiento con ejercicios durante 12 semanas. Estos ejercicios fueron de resistencia 2 veces por semana y entrenamiento con intervalos de alta intensidad 1 vez por semana. Antes y después de cada entrenamiento, se cogieron biopsias percutáneas del músculo vasto lateral a las 24 horas y 48 horas de haber realizado el ejercicio. Las características de las fibras musculares fueron evaluadas por inmunohistoquímica y la expresión de ARNm por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Siguiendo el programa de entrenamiento con ejercicios, tanto el músculo tipo I como en las fibras del músculo tipo II aumentaron el contenido de CS significativamente a las 24 y 48 horas después de un sólo ejercicio de resistencia. El mayor aumento de las CS en las fibras musculares de tipo II fue a las 24 horas después del entrenamiento. EL aumento de CS, Se relacionó con un aumento en la capilarización de las fibras musculares músculo tipo II. Por lo tanto, se demostró que la respuesta de los músculos en la CS después de un ejercicio puede ser mejorada por un entrenamiento prolongado de ejercicios en adultos mayores (39) .

Por otra parte, el entrenamiento de resistencia también mejora el pool de las CS, es lo que estudiaron Charifi et al.y col. Los efectos de entrenamiento pedaleando en una bicicleta en 14 semanas. Siendo la carga de trabajo del 65-95% del consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>máx) en adultos mayores. El incremento del número de CS fue similar al del entrenamiento de fuerza, es decir, que las CS responden a una intensidad de entrenamiento mucho menor (38).

En resumen, los estudios mencionados anteriormente, evaluaron el tamaño de las fibras musculares de tipo I y tipo II. La atrofia de la fibra muscular tipo II con el envejecimiento va acompañada de una disminución del contenido de CS específica del tipo de fibra, los ejercicios

de resistencia y de fuerza puede revertir esta situación. Además, las modificaciones fenotípicas musculares son específicas dependiendo de cada músculo y región por ejemplo, en el músculo vasto lateral se relaciona con las deficiencias funcionales asociadas a la edad. El contenido celular representa un factor clave en los cambios de ejercicios de resistencia aumentando los mionúcleos, el tamaño del pool CS y su contenido para que las fibras tipo II se hipertrofien. Las diferencias en el nivel de actividad física de cada sujeto varían en el tamaño de la fibra muscular y el contenido de CS. El entrenamiento con los ejercicios de resistencia y de fuerza aumenta el contenido de CS de fibras tipo II produciéndose la hipertrofia en esa fibra muscular (40).

## **5.6 EFECTO NUTRACÉUTICO**

La intervención nutricional proporciona una estrategia terapéutica para aumentar el nicho de las CS y los factores sistémicos, que permiten mejorar la función de las CS en los músculos envejecidos (18).

### **5.6.1 RESVERATROL**

El resveratrol es un importante regulador metabólico de la expresión génica del músculo esquelético. La elevada actividad de la proteína Sirt1 aumenta la proliferación de CS. Además, inhibe la diferenciación de los mioblastos C2C12 de ratón (un modelo in vitro de CS activadas), disminuyendo la expresión de la miogenina siendo un importante regulador de la diferenciación de CS (18).

El resveratrol, a través de Sirt1 tiene un efecto directo en la regulación de la función de las CS en el envejecimiento. Es posible que el resveratrol tenga múltiples efectos en los músculos envejecidos, por ejemplo, tiene un efecto protector más profundo al amortiguar el estrés oxidativo de alto nivel en animales viejos durante los períodos de carga muscular. Un consumo constante de resveratrol no elimina la Sarcopenia, es posible que el aumento de resveratrol se utilice para contrarrestar el aumento de ROS (18).

### **5.6.2 EPIGALLOCATECHIN GALATO (EGCG)**

EGCg es una de las catequinas más abundantes que se encuentran en el té verde. Debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. La reducción de los altos niveles basales de estrés oxidativo en el envejecimiento podría atenuar la disminución de la masa muscular que ocurre en respuesta a las condiciones de desuso y permite mejorar la recuperación muscular. Los marcadores mejorados para la activación de la celda en las CS son Myf5 y MyoD. Sin embargo, el tratamiento con EGCg reduce las proteínas anabólicas por ejemplo, la miostatina(18).

### **5.6.3 B-HIDROXI-B-METILBUTIRATO (HMB)**

La HMB mejora la proliferación de CS, porque disminuye el catabolismo proteico. La pérdida muscular produce una mejora en la hipertrofia muscular esquelética. Esto es debido a un mayor porcentaje de mionúcleos Pax7+ y MyoD+ en relación con el total del pool mionuclear en los músculos plantares. En un estudio, Las mujeres mayores fueron alimentadas con HMB durante 6 días durante un período de entrenamiento de resistencia muscular. Se produjo un aumento del 100% en el número de CS, en cambio la HMB no incrementó la proliferación de CS. Se necesita más estudios para determinar si los efectos de HMB produce un aumento si se modifica la dosis y su duración para la función de las CS (18).



#### **5.6.4 REGULACIÓN DE LAS SEÑALES DE MUERTE NUCLEAR MEDIANTE NUTRACÉUTICOS**

Las CS aisladas de los músculos Sarcopénicos de roedores viejos y humanos tienen una mayor tendencia a la apoptosis y mayores niveles de proteínas de señalización apoptóticas. Parte de la mejora en la señalización apoptótica en las CS activadas puede deberse a un aumento de los antioxidantes y a una reducción del estrés. Dada la tendencia de la apoptosis en las CS aisladas, se justifica el potencial de los nutracéuticos para mejorar la función de las CS en el proceso de envejecimiento. En conjunto, apoyan la idea de que la reducción de la señalización sistémica y quizás también del nicho de CS para la apoptosis, puede promover una mejor supervivencia de las CS y sus células hijas en los músculos y esto puede contribuir a una mejor recuperación muscular después de períodos de desuso, por ejemplo durante la hospitalización y por lo tanto la reducción de los efectos de la Sarcopenia en edades avanzadas (18).

#### **5.7 TERAPIA CELULAR**

El trasplante de células miogénicas supone el implante en un organismo de células capaces de formar el músculo estriado. Estas terapias se encuentran en fase experimental que en un futuro formarán parte en el tratamiento de patologías del músculo esquelético y cardíaco (41).

##### **5.7.1 CÉLULAS PROGENITORAS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO**

El músculo esquelético es uno de los tejidos que poseen capacidad regenerativa, esto es posible gracias a las CS. Estas células se obtienen por un procedimiento biopsico a través de un tejido accesible, siendo aisladas mediante el método de cultivo celular y se produce esta proliferación in vitro como mioblastos, por lo que se mantiene un fenotipo constante y origina millones de células miogénicas (41).

##### **5.7.2 CÉLULAS DE LA MÉDULA ÓSEA: CÉLULAS MADRE MESENQUIMATOSAS**

Las células circulantes de la médula ósea se fusionan ocasionalmente con las fibras musculares pudiendo ser utilizadas el tratamiento de las distrofias musculares. Se confirmó en 21 ratones, 22 perros y 23 pacientes con distrofia muscular, observándose una mejora de apenas 0,25%, 0% y <1% en las fibras musculares. Otros experimentos rebatieron esta terapia explicando que la regeneración de esas fibras musculares era debido por la fusión ocasional de monocitos o macrófagos (41).

##### **5.7.3 MESOANGIOBLASTOS**

En los últimos años, un equipo italiano publicó mediante el uso de una nueva célula a la cual se denominó mesoangioblasto. Mediante inyecciones intraarteriales de mesoangioblastos se corrigió el defecto molecular en más de 50% de las fibras musculares en ratones con distrofia muscular. En perros con distrofia muscular se corrigieron el defecto molecular en 4% a 70% de las fibras musculares. Esto depende del animal y del músculo analizado, además hubo mejoras en la motricidad. Sin embargo, algunos autores cuestionan la validez de la mejoría clínica de los animales, que podría deberse a la inmunosupresión, y quedan por determinar las potenciales consecuencias en otros órganos de una administración sistémica de grandes cantidades de estas células (41).

#### 5.7.4 IMPLANTE LOCAL

Es el método más frecuente, las células inyectadas se integran en las fibras musculares vecinas. Experimentalmente se ha intentado expandir la fusión de los mioblastos implantados mediante diversas técnicas. La inhibición en proliferación de las CS del receptor mediante radiación ionizante favorece la participación de las células trasplantadas en ratones. Las estrategias de terapia génica ex vivo, como la modificación genética de los mioblastos para inducir la secreción de enzimas que degradan la matriz extracelular, no han logrado mejorar los injertos. De momento no se ha conseguido extender la integración de las células implantadas en otros sitios de inyección. Por lo tanto, se ha considerado necesario mejorar técnicamente el implante celular mediante el uso de dispositivos que aceleren, faciliten y sistematicen la inyección intramuscular repetitiva de células. Con esa finalidad, se ha adaptado dispositivos manuales existentes para otros fines (reparto fraccionado de pequeñas cantidades de líquido en laboratorio) y, en una segunda etapa, desarrollado dispositivos con cierto grado de automatización, diseñados específicamente para el implante celular repetitivo. También se propuso, como estrategia de futuro, el desarrollo de dispositivos de implante robotizados, programables según un análisis mediante radiodiagnóstico en las regiones a inyectar (41).

La sarcopenia es un síndrome geriátrico con gran prevalencia e incidencia en la población adulta mayor, esto es debido al aumento de la esperanza de vida de la población mundial. Al ser un síndrome que afecta a la cantidad y a la calidad del músculo esquelético, cabe destacar el papel importante que juegan las CS en la regeneración del músculo. Por lo tanto, hoy en día, el ejercicio físico es la mejor opción debido al efecto que tiene en la proliferación y diferenciación de las CS, provocando así una mejora en la cantidad de músculo y en su función y en la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, tras los conocimientos adquiridos durante estos años en el Grado en Enfermería, seré capaz de interpretar las alteraciones que se producen en los biomarcadores que afectan al músculo, conocer las posibles terapias que en un futuro puedan ser útiles y realizar educación sanitaria a la población de riesgo incidiendo en la importancia de realizar ejercicios de resistencia para retrasar los efectos de la Sarcopenia.

## 6 CONCLUSIONES

- Los factores etiopatológicos producen un conjunto de resultados clínicos negativos en la salud tales como fragilidad, fatiga, disminución de la movilidad y fuerza muscular, caídas y enfermedades de alta prevalencia en el envejecimiento.
- Las alteraciones intrínsecas de las células impulsadas por los mecanismos de regulación epigenética son suficientes para alterar la funcionalidad de las CS durante el envejecimiento.
- La expresión de los esguinces se regula durante el crecimiento fisiológico de los músculos esqueléticos y la atrofia en ratones y seres humanos.
- Los esguinces son reguladores novedosos del crecimiento del músculo esquelético adulto, como lo demuestra su capacidad para aumentar directamente la masa muscular y actúan a través de la vía IGF1/PI3K/AKT.
- El exceso del biomarcador p16INK4a provoca una transición de CS de un estado inactivo a un estado senescente y La eliminación de ese biomarcador provoca la senescencia celular y el envejecimiento prematuro en estos tejidos.
- Los ejercicios de resistencia aumenta el contenido de CS de fibras tipo II produciéndose la hipertrofia en esa fibra muscular.
- El progreso de la medicina regenerativa prevé un futuro cercano, la posibilidad de ofrecer mejores tratamientos en las diferentes patologías del músculo esquelético y cardiaco.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Masanés Torán F, Navarro López M, Sacanella Meseguer E, López Soto A. ¿Qué es la sarcopenia. Semin la Fund Esp Reumatol [Internet]. 2010 [citado 14 dic 2018]; 11(1):14–23. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-que-es-sarcopenia-S1577356609000128>
2. Cruz-Jentoft AJ, Triana FC, Gómez-Cabrera MC, López-Soto A, Masanés F, Martín PM. La eclosión de la sarcopenia: Informe preliminar del Observatorio de la Sarcopenia de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Rev Esp Geriatr Gerontol. [Internet]. 2011 [citado 14 dic 2018]; 46(2):100–10. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-la-eclosion-sarcopenia-informe-preliminar-S0211139X10002441>
3. Gutiérrez W, Martínez E, Olaya L. Sarcopenia, una patología nueva que impacta a la vejez. Rev Colomb Endocrinol y Metab [Internet]. 2018 [citado 14 de dic 2018]; 5(1):28–36. Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/339/468>
4. Ayala Gómez AE. Sarcopenia, Puesta al Día. Offarm [Internet]. 2011 [citado 14 de dic 2018]; 30 (27):80–1. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-X0212047X11247523>
5. Oropesa Ávila M, Fernández Vega A, Sánchez Alcazar J. Vida tras la muerte celular. Investigación y ciencia [Internet]. 2015 [citado 14 de dic 2018]; (462): 50-56. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/271835858\\_Vida\\_tras\\_la\\_muerte\\_celular](https://www.researchgate.net/publication/271835858_Vida_tras_la_muerte_celular)
6. Zamora E, Galán A, Simó R. Papel de la miostatina en la afectación muscular asociada a las enfermedades crónicas. Med Clin [Internet]. 2008 [citado 18 de dic 2018]; 131(15):585–90. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2744904>
7. Cabanillas E, Pineda R. La miostatina: Regulador del crecimiento muscular y alternativa para la salud. Rev. Fac. Med. Hum [Internet]. 2017 [citado 18 de dic 2018]; 17(2):75–80. Disponible en: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/846>
8. Velázquez-alva MC, Irigoyen-camacho ME, Lazarevich I, Delgadillo-velázquez J. Sarcopenia : biological bases. Cirugía y Cirujanos [Internet]. 2017 [citado 18 de dic 2018]; 84(1100):36–42. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-sarcopenia-bases-biologicas-X0009741116539919>
9. Guyton, A.C.& Hall, J.E. (2016). "Tratado de Fisiología médica". 13ª Edición. Interamericana-McGraw-Hill. Madrid.
10. Ross, Michael H. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular/ Michael H. Ross, Wojciech Pawlina; [traducción, Jorge Horacio Negrete]. 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2007.
11. Caracuel IR, Cepas FL, Carabot EL, Medina IJ. Relaciones entre capilares, fibras musculares esqueléticas y células satélites durante la regeneración. Actual Medica [Internet]. 2013; [citado 8 de ene 2019] (788):27–32. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4669322>

12. Da Silva ME, Peña J. Mecanismos de formación de nuevas fibras en el músculo esquelético. Arch Med del Deport [Internet].2004 [citado 8 de ene 2019]; 21(102): 329–36. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1075713>
13. Shihuan K, Kazuki K, Fabien Le G, Rudnick M. Asymmetric Self-Renewal and Commitment of Satellite Stem Cells in Muscle. Department of Medicine [Internet]. 2009 [citado 31 ene 2019]; 129(5):999–1010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540178>
14. Revuelta M, Matheu A. Autophagy in stem cell aging Aging Cell. Anatomical Society [Internet]. 2017 [[citado 31 ene 2019]; 912–5.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28782921>
15. Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite Cells and the Muscle Stem Cell Niche. Physiol Rev [Internet]. 2013 [citado 10 febr 2019]; 93(1):23–67. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00043.2011>
16. Chang NC, Rudnicki MA. Satellite Cells: The Architects of Skeletal Muscle. Current Topics in Developmental Biology [Internet]. 2014 [citado 10 febr 2019]; 107(1):161–181. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439806>
17. Almeida CF, Fernandes SA, Ribeiro Junior AF, Keith Okamoto O, Vainzof M. Muscle satellite cells: Exploring the basic biology to rule them. Stem Cells Int. [Internet].2016 [citado 10 febr 2019]; 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794588/>
18. Alway Stephen E., Myers Matthew J., Mohamed Junaith S. Regulation of satellite cell function in sarcopenia. Aging Neuroscience [Internet]. 2014 [citado 10 febr 2019]; 6:1–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170136/>
19. Perdiguero E, Ruiz- V, Gresh L, Hui L, Ballestar E, Sousa-victor P. Genetic analysis of p38 MAP kinases in myogenesis : fundamental role of p38 a in abrogating myoblast proliferation. The EMBO journal [Internet]. 2007 [citado 20 febr 2019] 26(5):1245–1256.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1817635/>
20. Schoneich C, Dremina E, Galeva N, Sharov V. Apoptosis in differentiating C2C12 muscle cells selectively targets Bcl-2-deficient myotubes. National institutes of health [Internet]. 2014 [citado 7 mar 2019]; 14(12):1150–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17304211>
21. Palacios D, Mozzetta C, Consalvi S, Giuseppina C, Saccone V, Proserpio V, Marquez V, Valente S TNF/p38 alpha/Polycomb signalling to Pax7 locus in satellite cells links inflammation to the epigenetic control of muscle regeneration. Cell press [Internet]. 2010 [citado 7 mar 2019] ; 19(6):286–94. Disponible en: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1934-5909%2810%2900435-2>
22. Kuang S, Gillespie MA, Rudnicki MA. Review Niche Regulation of Muscle Satellite Cell Self-Renewal and Differentiation.Cell press [Internet]. 2008 [citado 7 mar 2019] 2; 22-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371418>
23. Kadam S, Emerson BM, Jolla L. Transcriptional Specificity of Human SWI / SNF BRG1 and BRM Chromatin Remodeling Complexes. Molecular Cell [Internet]. 2003 [citado 7 mar 2019] 11;(11):377–89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620226>

24. Narlikar GJ, Fan H, Kingston RE. Cooperation between Complexes that Regulate Chromatin Structure and Transcription. *Cell press* [Internet]. 2002 [citado 18 mar 2019]; 108:475–87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11909519>
25. Simone C. SWI / SNF : The Crossroads Where Extracellular Signaling Pathways Meet Chromatin. *Journal of cellular physiology* [Internet]. 2006[citado 18 mar 2019]; 207:309–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155938>
26. Widschwendter M, Fiegl H, Egle D, Weisenberger DJ, Campan M, Young J. Epigenetic stem cell signature in cancer. *Nature genetics* [Internet]. 2007 [citado 18 mar 2019]; 39 (2):157–158. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200673>
27. Palacios D, Puri PL. The Epigenetic Network Regulating Muscle Development And Regeneration. *journal of cellular physiology* [Internet]. 2006 [citado 30 mar 2019]; 211:1–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155926>
28. Schuettengruber B, Chourrout D, Vervoort M, Leblanc B, Cavalli G. Genome Regulation by Polycomb and Trithorax Proteins. *Cell* [Internet]. 2007[citado 30 mar 2019] ;128: 735–45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320510>
29. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Research* [Internet]. 2004; [citado 30 mar 2019] 32:258–261. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkh036>
30. Molofsky A V, He S, Bydon M, Morrison SJ, Pardoll R. Bmi-1 promotes neural stem cell self-renewal and neural development but not mouse growth and survival by repressing the p16 Ink4a and p19 Arf senescence pathways. *Genes & development* [Internet]. 2005 [citado 30 mar 2019];19(12):1432–1437. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15964994>
31. Chicas A, Wang X, Zhang C, Mccurrach M, Zhao Z, Mert O, et al. Article Dissecting the Unique Role of the Retinoblastoma Tumor Suppressor during Cellular Senescence. *Cancer Cell* [Internet]. 2010; [citado 11 abr 2019] 17(4):376–87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385362>
32. Bracken AP, Kleine-kohlbrecher D, Dietrich N, Pasini D, Gargiulo G, Beekman C, et al. The Polycomb group proteins bind throughout the INK4A-ARF locus and are disassociated in senescent cells. *Genes & development* [Internet]. 2007 [citado 11 abr 2019] ;21(5): 525–530. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344414>
33. Popov N, Gil J. Epigenetic regulation of the INK4b-ARF-INK4a locus. *Epigenetics* [Internet]. 2010; [citado 15 abr 2019] 5(8):685-690. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716961>
34. Narita M, Núñez S, Heard E, Narita M, Lin AW, Hearn SA, et al. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell press* [Internet]. 2003; [citado 15 abr 2019] 113 (6):703–16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809602>
35. Chicas A, Krizhanovsky V, Nuñez S, Myers MP, Lowe SW, Hearn SA, et al. A Novel Role for High-Mobility Group A Proteins in Cellular Senescence and Heterochromatin Formation. *Cell* [Internet]. 2006; [citado 20 abr 2019] 126(3):503–514. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809602>

36. Leontieva O V, Gudkov A V, Blagosklonny M V. Weak p53 permits senescence during cell cycle arrest. *Cell Cycle* [Internet]. 2010; 9(21):4323–4327. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051933>
37. Budanov A V, Karin M. p53 Target Genes Sestrin1 and Sestrin2 Connect Genotoxic Stress and mTOR Signaling. *Cell* [Internet]. 2008; [citado 4 jul 2019] 134(3):451–460. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692468>
38. Guadalupe Grau A, Guerra Hernández B, López Calbet JA. Papel de las células satélite en la hipertrofia y regeneración muscular en respuesta al ejercicio. *Arch Med Del Deport* [Internet]. 2007; [citado 4 jul 2019] 24 (119):187–196. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2350426>
39. Snijders T, Nederveen JP, Bell KE, Lau SW, Mazara N, Kumbhare DA. Prolonged exercise training improves the acute type II muscle fibre satellite cell response in healthy older men. *J Physiol* [Internet]. 2019; [citado 4 jul 2019] 597(1):105–119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30370532>
40. Verdijk LB, Snijders T, Drost M, Delhaas T, Kadi F, Van Loon LJ. Satellite cells in human skeletal muscle; From birth to old age. *AGE* [Internet]. 2014; [citado 4 jul 2019] 36(2):545–557. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122288>
41. Skuk D. Trasplante de células miogénicas: medicina regenerativa en patologías del músculo esquelético y cardíaco. 2009; [citado 4 jul 2019] 25:181–97. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902009000300007](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902009000300007)

## 8 ANEXOS

**ANEXO I:** Bases de datos utilizadas y palabras clave empleadas para cada una de las búsquedas. Fuente: Elaboración propia.

TÉRMINO DE BÚSQUEDA	Nº DE ARTÍCULOS TRAS APLICAR FILTROS	Nº DE ARTÍCULOS TRAS LEER TÍTULO	Nº DE ARTÍCULOS TRAS LEER EL ABSTRACT	Nº DE ARTÍCULOS ESCOGIDOS
Sarcopenia AND Aging AND skeletal muscle	72	27	20	10
Sarcopenia AND myostatin	53	10	3	3
Myostatin AND muscle	67	4	2	1
Sarcopenia AND Oxidative Stress	34	22	4	2
Myogenesis AND skeletal muscle	13	10	7	2
Muscle skeletal AND regeneration	143	24	4	3
Polycomb group AND aging	8	6	6	4
Polycomb-Group Proteins AND Genome, Human	21	8	3	3
Retinoblastoma AND genome	98	12	8	4
MAP Kinase Signaling System AND epigenetic	28	10	7	3
Chromatin AND skeletal muscle	46	10	8	4
Exercise AND regeneration and muscle	81	12	4	2



**ANEXO II:** Artículos encontrados en las diferentes bases de datos. Fuente: Elaboración propia.

<b>Nº de búsqueda</b>	<b>Base de datos</b>	<b>Término de búsqueda</b>
1	Google académico	Sarcopenia AND aging AND skeletal muscle
2	Google académico	Sarcopenia AND myostatin
3	Google académico	Myostatin AND muscle
4	Google académico	Sarcopenia AND Oxidative Stress
5	Pubmed	Muscle skeletal AND regeneration
6	Pubmed	Polycomb-Group Proteins AND Genome, Human
7	Pubmed	Myogenesis AND skeletal muscle
8	Pubmed	Polycomb group AND aging
9	Pubmed	Retinoblastoma AND genome
10	Pubmed	MAP Kinase Signaling System AND epigenetic
11	Pubmed	Chromatin AND skeletal muscle
12	Pubmed	Exercise AND regeneration and muscle
13	SciELO	Muscle skeletal and regeneration