



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze
Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

PATOBIOLOGIA DELLA MUSCLE INJURY

Candidato:

Ft.Giacomo Battistoni

Relatore:

Dott. Ft.OMPT Marco Curotti

INDICE

1. ABSTRACT	1
2. INTRODUZIONE	3
2.1 Cenni di anatomia	3
2.2 Cosa è la lesione muscolare e cenni di trattamento	5
2.3 Epidemiologia	7
2.4 Obiettivi della ricerca	8
3. MATERIALI E METODI	9
3.1 Obiettivo	9
3.2 Disegno di studio	9
3.3 Keywords e motore di ricerca	9
3.4 Criteri di selezione	10
4. RISULTATI	11
4.1 Processo di selezione degli articoli	11
4.2 Analisi quantitativa	14
4.3 Flow chart di selezione degli articoli	18
5. DISCUSSIONE	19
5.1 Fase di distruzione	21
5.2 Fase di riparazione e di rimodellamento	25
5.2.1 Cellule staminali muscolari	25
5.2.2 HGF	27
5.2.3 Ossido nitrico	27
5.2.4 IGF E FGFs	27
5.2.5 Notch	28
5.2.6 Wnt	28
5.2.7 TGF- β	29

5.2.8 Pax7, Pax3	30
5.2.9 FAPs	30
5.2.10 Eosinofili e Tregs (<i>regulatory T cells</i>)	31
5.2.11 Periciti e fibroblasti	32
5.2.12 Chemochine	32
5.2.13 MMPs	32
5.3 Riflessioni dell'autore	36
5.4 Limiti	37
6. CONCLUSIONI	39
7. BIBLIOGRAFIA	40
8. GLOSSARIO	44

1. ABSTRACT

BACKGROUND: La lesione muscolare è un evento molto frequente e colpisce per lo più gli atleti coinvolti in discipline che prevedono scatti, bruschi cambi di direzione e salti. Una volta verificatosi il danno, nel muscolo si avvia una serie strettamente interconnessa di eventi scandita nel tempo in grado di portare alla guarigione del tessuto ed al recupero della funzionalità.

OBIETTIVI: Determinare quanto ad oggi si conosca in merito alla patobiologia della lesione muscolare e porre le basi teoriche per la scelta del trattamento più efficace.

MATERIALI E METODI: E' stata condotta una revisione narrativa della letteratura utilizzando il motore di ricerca PubMed. Sono stati selezionati articoli scientifici che indagassero le lesioni muscolari dirette e/o indirette, in lingua inglese o italiana, relative al solo muscolo striato scheletrico e basate sul modello o, laddove non ce ne fossero, su quello animale. Popolazione: muscolo striato scheletrico sano. Esposizione: lesione muscolare. Outcome: come evolve nel tempo la problematica.

RISULTATI: 9 articoli inclusi su un totale di 302 individuati.

LIMITI: Visti gli evidenti limiti etici a cui deve sottostare la ricerca sull'uomo per un argomento come la patobiologia della lesione muscolare, tutti gli studi forniscono dati solo sul tessuto animale, facendo sorgere dubbi sulla effettiva riproducibilità di tali scoperte sul modello umano. Inoltre, in letteratura non è utilizzata una terminologia univoca per definire questo tipo di lesioni.

CONCLUSIONI: Si è scoperto molto del processo con cui il muscolo ripara dopo una lesione, anche se alcune zone d'ombra rimangono e necessitano di ulteriori ricerche per fare chiarezza. Tuttavia, ciò che oggi si è giunti a conoscere sembra giustificare da un

punto di vista scientifico la bontà di protocolli di trattamento basati su programmi di esercizio precoce anche in contrazione eccentrica.

2. INTRODUZIONE

2.1 Cenni di anatomia

Il tessuto muscolare è altamente specializzato ed organizzato. La sua unità funzionale è il sarcomero. Più sarcomeri in successione formano le miofibrille, più fibrille formano una fibra muscolare e più fibre muscolari formano il muscolo intero. Ogni strato è avvolto da tessuto connettivo che dall'interno all'esterno si chiama endomisio, perimisio ed epimisio. I limiti del sarcomero sono costituiti dai dischi Z, mentre la banda I rappresenta la parte in cui due sarcomeri adiacenti si interfacciano fra di loro. Al centro troviamo una banda più spessa, la A, ed una più sottile, la H, divisa in due dalla linea M. Nella banda A si rinviene per lo più la miosina e la proteina elastica titina. I filamenti sottili sono costituiti da actina, troponina e tropomiosina che servono a regolare la contrazione muscolare la quale avviene aumentando il grado di sovrapposizione fra banda A ed H¹.

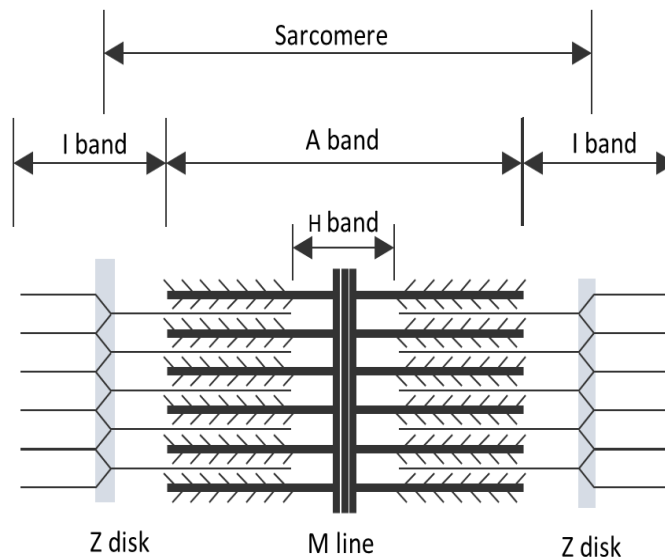


Figura 1. Tratta da Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease

Ogni muscolo è formato in diverse percentuali da due tipi di fibre in grado di esprimere diversi tipi di performance. Le fibre I sono molto vascolarizzate e ricche di mitocondri, ciò consente loro di resistere alla fatica, ma non generano picchi elevati di forza. Le fibre II (divise a loro volta in IIA, IIB, IIX) si stancano di più delle precedenti, riuscendo però a produrre molta potenza in poco tempo sfruttando il metabolismo anaerobico. La componente non contrattile del muscolo è la matrice extracellulare al cui interno sono presenti anche cellule come fibroblasti e macrofagi. Principalmente è formata da collagene (I, III, V, IX), glicoproteine diverse dal collagene e proteoglicani. La sua funzione è quella di uniformare e redistribuire la forza generata dal muscolo lungo il suo decorso fino al tendine. La struttura e la quantità di materiale che va a formare la matrice extracellulare è regolata da enzimi come le metalloproteinasi (MMPs) e i loro inibitori (TIMP1, TIMP2). È inoltre importante ricordare la funzione del citoscheletro che, grazie alla presenza di proteine come la distrofina, connette la componente contrattile del muscolo alla matrice extracellulare¹.

Il tendine è, invece, la struttura che consente l'accoppiamento fra contrazione muscolare e movimento delle ossa. È composto da acqua per il 55-70% e la parte rimanente è collagene (soprattutto di tipo I) per il relativo 60-85%. I proteoglicani rappresentano dall'1 al 5% del peso secco del tendine, il più presente è la decorina, e servono a collegare fra loro le fibre collagene. I tenociti, di forma allungata, sono le cellule che risiedono fra le fibre collagene all'interno dei fascicoli del tendine, mentre le cellule interfascicolari si trovano nella matrice esterna ai fascicoli appunto. La funzione di entrambe le popolazioni cellulari è di sintetizzare e mantenere la corretta composizione della matrice extracellulare².

La giunzione miotendinea rappresenta un punto molto delicato, poiché in questa sede si interfacciano due tipi diversi di tessuto. Le estremità dei muscoli e dei vari fasci che lo rivestono si ripiegano più volte prima di unirsi al tendine, consentendo così di redistribuire la forza generata dalla contrazione su un'area maggiore con conseguente riduzione dello stress meccanico. Ciò non fa altro che disperdere le forze di taglio lungo la superficie della membrana e sembrerebbe anche aumentare la forza di adesione fra muscolo e tendine³. A causa della sua particolare funzione, è l'area che più facilmente va incontro a una lesione.

Infine, occorre ricordare la presenza in alcuni muscoli come ischiocrurali, retto femorale, soleo e gastrocnemi di addensamenti di tessuto connettivo chiamati tendini intramuscolari. Queste bande servono da punto di ancoraggio per le miofibre e possono essere sede di lesione. Rispetto ai tendini normali, quelli intramuscolari sono più vascolarizzati e rigidi, perché non organizzati in fascicoli e sprovvisti di matrice extracellulare. Il fatto di ricevere più sangue può, in caso di rottura, portare a fenomeni fibrotici e condizionare la funzionalità muscolare⁴.

2.2 Cosa è la lesione muscolare e cenni di trattamento

La lesione muscolare si verifica quando viene meno la continuità della struttura del muscolo a seguito di traumi diretti, ovvero contusioni e lacerazioni, o indiretti in cui uno stress eccessivo supera le capacità viscoelastiche del muscolo e determina la rottura di fibre. Questi due meccanismi citati sono i più frequenti, essi costituiscono da soli il 90% dei casi. Un aumento di tensione può causare un danno quando una notevole forza in trazione viene applicata su di un muscolo eccessivamente allungato, mentre le contusioni sono dovute all'applicazione di una forza esterna in una zona circoscritta^{5,6}. Le conseguenze di questo tipo di infortuni sono dolore, impotenza funzionale e, in genere, costringono l'atleta a interrompere l'attività che sta praticando.⁵.

Gli ematomi, se superficiali, possono essere visti in modo agevole anche clinicamente, mentre potrebbero essere necessari approfondimenti diagnostici qualora le fibre lesionate fossero situate più in profondità. È importante considerare la localizzazione delle ecchimosi⁵. Possono infatti riscontrarsi due eventualità: nella prima il versamento è intramuscolare, per cui con una fascia intatta si sviluppa al suo interno una pressione eccessiva che può aumentare la sensazione dolorosa; nella seconda il versamento è intermuscolare, la fascia è rotta, il sangue si diffonde nello spazio intermuscolare e non ci sono aumenti importanti di pressione. Tipicamente la zona più colpita è la giunzione miotendinea dei muscoli biarticolari degli arti inferiori (retto femorale, semitendinoso e gastrocnemi)⁵. A farne le spese sono soprattutto gli atleti professionisti e non, in particolare quelli coinvolti in discipline caratterizzate da sprint, cambi di direzione, salti

e brusche decelerazioni o persone di mezza età coinvolti in attività non sportive^{5,6}. Le complicazioni che possono riscontrarsi dopo una lesione muscolare sono la sindrome compartimentale causata dall'ematoma generato da un trauma diretto per cui si rende necessario un intervento di fasciotomia e la miosite ossificante, un processo di ossificazione del muscolo che si auto-limita⁶.

In seguito alle lesioni muscolari si innesca una complessa ed altamente coordinata serie di eventi che porta alla guarigione finale. In questo contesto è importante avviare il trattamento in modo tempestivo⁷. Si è visto infatti che iniziare un programma di esercizio entro 2 giorni dal danno anziché 9 velocizzava la diminuzione del dolore percepito dai pazienti ed il loro ritorno allo sport di 3 settimane, senza però aumentare il rischio di incorrere in nuovi infortuni. La riabilitazione in questo caso prevedeva nella prima settimana esercizi di stretching ogni giorno, dalla seconda alla quarta esercizi isometrici giornalieri con carico crescente, dalla quinta alla ottava settimana per tre volte alla settimana carichi dinamici da incrementare progressivamente per terminare con l'ultima fase a 12 settimane dalla lesione con l'esecuzione di esercizi funzionali uniti ad un lavoro di forza sempre per 3 volte alla settimana⁷. Altre evidenze consigliano di iniziare con gli esercizi già a 5 giorni dalla lesione, preferendo protocolli che sollecitino gli *hamstring* in contrazione eccentrica⁸. Infatti si è visto che facendo eseguire a due gruppi di saltatori e velocisti svedesi due protocolli di trattamento divisi in una parte generale ed una specifica composta da 3 esercizi che variavano solo nel tipo di contrazione richiesta agli ischiocrurali (lavoro in eccentrica in un caso, esercizi convenzionali nell'altro) ha portato ad una differenza statisticamente significativa dei tempi necessari per il ritorno allo sport in favore del gruppo che ha svolto il lavoro in eccentrica con una media di 49 giorni a dispetto degli 86 dell'altro *pool* di atleti⁸. Risultati simili sono stati ottenuti anche con i calciatori in cui i giorni di assenza dalla pratica sportiva sono stati 28 per chi ha fatto esercizio eccentrico e 51 per chi non l'ha eseguito⁸. Oltre a favorire una più rapida ripresa dell'attività agonistica, l'esercizio eccentrico combinato a compiti di corsa ad impegno crescente riduce il rischio di ricaduta dell'infortunio⁹. Un altro dato da segnalare è che l'esecuzione del *Nordic Hamstring* come esercizio di prevenzione riduce il rischio di lesione agli ischiocrurali dal 45% al 65% se comparato ad altri programmi di prevenzione⁹. E' importante quindi

iniziare il prima possibile il trattamento, in quanto sollecitare il muscolo nel giusto modo favorisce una maggiore e più veloce capillarizzazione, oltre a migliorare la rigenerazione e l'orientamento delle fibre muscolari. Inoltre si minimizzano l'atrofia, la riduzione di forza e la diminuzione delle capacità di allungamento dovute all'immobilizzazione del muscolo⁵.

Il trattamento conservativo dà ottimi risultati nella maggior parte dei casi, quando invece la lesione coinvolge per intero lo spessore del muscolo, si rende necessaria la chirurgia⁵.

2.3 Epidemiologia

Le lesioni del muscolo scheletrico sono un evento piuttosto frequente negli sportivi, le cui conseguenze portano a periodi di assenza dalle competizioni e possibili ricadute. Nel calcio costituiscono 1/3 dell'ammontare complessivo degli infortuni e sono la causa di 1/4 del totale del tempo di assenza dalla pratica sportiva. Il gruppo muscolare più investigato in letteratura è senza dubbio quello degli hamstring, il quale è vittima di infortunio nel 12% dei casi¹⁰. L'assenza dalla pratica sportiva dura in media dagli 8 ai 25 giorni con un rischio di reinfortunio aumentato nelle prime due settimane dal rientro. In uno studio condotto nella lega di calcio australiana (AFL) si è visto che in dieci anni si verificava una media di 6.1 lesioni agli ischiocrurali per ogni club all'anno con un tasso di recidiva del 23% (17% fra i professionisti)¹¹. Un'altra pubblicazione in cui invece sono stati monitorati 16 anni di pratica calcistica a livello professionistico riporta i dati di prevalenza delle lesioni muscolari nei gruppi degli hamstring, del retto femorale e dei polpacci. Rispetto al totale di 15.269, che sarebbe il numero complessivo degli infortuni, quelle a carico del quadricipite hanno rappresentato il 5,7% dei casi, quelle degli hamstring il 17,4% e quelle al tricipite surale il 5,2%¹². Tutto questo per la lega ha dei costi stimati essere pari a 1.5 milioni di dollari australiani, equivalente al 1.2% del tetto salariale. In Inghilterra lo stesso tipo di infortunio è costato ai club di Premier e English Football League 74.4 milioni di sterline nella stagione 1999-2000 con l'aggiunta di un diminuito livello di prestazioni al ritorno in campo degli atleti¹³, mentre

in media un singolo mese di assenza di un giocatore può far perdere alla società fino a 500.000 euro¹⁰. Rimesse economiche del genere possono far passare in secondo piano il parere dei clinici e favorire un ritorno all'attività troppo precoce¹⁴. Un altro dato interessante riguarda la mancata diminuzione di infortuni muscolari nel tempo nonostante l'implementazione delle misure preventive sia in termini di lesioni nuove che di ricadute^{13,14}. Ciò accade perché, accanto alla prevenzione, deve essere tenuto necessariamente in considerazione il fattore tempo inteso come recupero tra una partita ed un'altra. Per i giocatori avere a disposizione sei o più giorni di intervallo fra due match significa ridurre del 20% la probabilità di infortunio muscolare rispetto ad un intervallo di soli tre giorni o meno. Inoltre, si è visto che gli unici atleti a beneficiare di cinque giorni di recupero sono quelli che trascorrono in campo meno di 90'¹⁵.

2.4 Obiettivi della ricerca

La lesione muscolare si verifica soprattutto in ambito sportivo costringe gli atleti ad interrompere la loro preparazione in vista della stagione agonistica o far saltare partite decisive con conseguenze rilevanti sia in termini di risultati raggiunti che di ricavi ottenuti. Nonostante la ricerca abbia dato risalto all'impatto di un evento del genere, quanto si è capito ad oggi della lesione muscolare e di come ripara? Ci sono degli aspetti ancora da esplorare o sappiamo già tutto?

L'intento di questo lavoro è quello di delineare lo stato dell'arte attuale in merito alla conoscenza della patobiologia della *muscle injury* così da fornire sia uno spunto per stabilire se ci sarà ancora qualcosa da indagare, sia una possibile base scientifica su cui fondare eventuali proposte di trattamento.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Obiettivo

L'argomento oggetto di questa tesi riguarda le lesioni muscolari. Nello specifico, verrà effettuata una revisione narrativa che indagherà quali meccanismi patobiologici sottostanno a questi eventi e come poi evolvono nel tempo. Pertanto, il quesito alla base dello studio è: “una volta che il muscolo viene lesionato, quali sono i fenomeni biologici che avvengono in seguito a traumi diretti o indiretti, e come evolvono?”. In tal modo, il conoscere le basi teoriche permette la scelta del trattamento più efficace.

3.2 Disegno di studio

Al fine di rispondere al quesito di ricerca, si è scelto di effettuare una revisione narrativa della letteratura ad oggi disponibile, ricercando gli studi attraverso la formulazione di un P.E.O. in cui **P.** corrisponde al muscolo sano, **E.** al danno muscolare ed **O.** come ripara, rigenera ed evolve nel tempo la problematica.

Data la particolarità dell'argomento, è stato scelto di utilizzare una ricerca più sensibile che specifica al fine di non escludere articoli pertinenti nel processo di selezione.

3.3 Keywords e motore di ricerca

La ricerca è stata svolta utilizzando come motore di ricerca PubMed. I termini chiavi utilizzati sono: “**BIOLOGY, PATHOBIOLOGY, REPAIR, RECOVERY, REGENERATION, MUSCLE, INJURY, SKELETAL, TREATMENT, REHABILITATION**”. E' stato inoltre impostato il filtro per la selezione esclusiva di revisioni sistematiche.

La stringa di ricerca in cui sono state combinate tutte le keywords è di seguito riportata:

((((((((((biology) OR pathobiology) OR repair) OR recovery) OR regeneration) AND muscle) AND injury) AND skeletal) AND Review[ptyp] AND Humans[Mesh])) NOT treatment) NOT rehabilitation

3.4 Criteri di selezione

Con l'intento di selezionare gli studi migliori su cui basare lo svolgimento della tesi, sono stati stabiliti dei criteri di inclusione ed esclusione di seguito riportati.

Criteri di inclusione:

- Studi che indaghino la patobiologia delle lesioni muscolari dirette e/o indirette;
- Articoli in lingua inglese o italiana;
- Risultati che facciano riferimento al solo tessuto muscolo-scheletrico;
- Studi sul modello umano e, laddove non ce ne fossero, verranno presi studi sul modello animale;

Criteri di esclusione:

- Studi che non discutono i processi patobiologici
- Studi che trattano solo ed esclusivamente l'efficacia di interventi farmacologici sul processo patobiologico muscolare
- Studi che trattano patologie muscolari diverse da quelle oggetto della tesi
- Studi su tipo di tessuto muscolare diverso da quello striato scheletrico (e.g. miocardio)

4. RISULTATI

4.1 Processo di selezione degli articoli

Si sono così ottenuti 302 risultati e, dopo il primo processo di selezione in cui si è verificata la pertinenza degli articoli all'argomento della tesi mediante la lettura di titolo ed abstract, sono stati individuati 19 articoli.

PRIMA SELEZIONE	INCLUSI	ESCLUSI	TOTALE
	Articoli che dalla lettura del titolo e dell'abstract risultano pertinenti con l'argomento oggetto della tesi	Articoli che dalla lettura del titolo e dell'abstract non sono attinenti all'argomento della tesi	
RISULTATI	19	283	302

La seconda parte del processo di selezione è avvenuta con la lettura del full text dei 19 articoli rimasti. Dieci di questi sono stati esclusi, perché giudicati non pertinenti con le finalità della tesi.

Nella seguente tabella vengono riportati nel dettaglio i motivi dell'esclusione.

ARTICOLI ESCLUSI

Nr.	Autore/i	Titolo	Motivazione esclusione
1	Saini J.; McPhee J.S.	Regenerative function of immune system: Modulation of muscle	L'articolo considera e approfondisce gli aspetti collegati

		stem cells	all'invecchiamento muscolare
2	Ciciliot S.; Schiaffino S.	Regeneration of Mammalian Skeletal Muscle: Basic Mechanisms and Clinical Implications	Viene preso in esame un gruppo eterogeneo di lesioni muscolari (e.g. distrofie) senza entrare nel merito di nessuna
3	Zanou N.; Gailly P.	Skeletal muscle hypertrophy and regeneration: interplay between the myogenic regulatory factors (MRFs) and insulin-like growth factors (IGFs) pathways	Argomenti dell'articolo sono solo distrofia ed ipertrofia
4	Dueweke J. J.; Awan T.M.	Regeneration of skeletal muscle following eccentric injury	L'articolo non approfondisce gli aspetti patobiologici della lesione muscolare e si sofferma invece sul trattamento
5	Jaarvinen T. A. H.; Kannus P.	Tenascin-C in the pathobiology and healing process of musculoskeletal tissue injury	Lo studio riguarda la funzione di una proteina presente in corrispondenza della giunzione miotendinea e di quella osteotendinea

6	De Souza J.; Gottfried C.	Muscle injury: Review of experimental models	Oggetto dell'articolo sono i meccanismi lesionali e non la muscle injury in sé
7	Tidball JG	Inflammatory process in muscle injury and repair	La pubblicazione prende in esame il processo di riparazione che avviene in seguito ad un danno ischemico, basandosi su tecniche utilizzate per simulare un danno da infarto del miocardio
8	Tu MK, Levin JB	Calcium signaling in skeletal muscle development, maintenance and regeneration	L'effetto del calcio nella fase di rigenerazione dopo una lesione muscolare è trattato superficialmente, costituendo solo una parte marginale dell'oggetto dello studio
9	Moyer AL, Wagner KR	Regeneration versus fibrosis in skeletal muscle: Current Opinion in Rheumatology	L'articolo tratta l'argomento senza entrare nello specifico, preferendo fare una presentazione generica di come il processo di fibrosi avvenga
10	Zembroń-Łacny A,	Cell and molecular	L'articolo non entra nel

	Krzywański J	mechanisms of regeneration and reorganization of skeletal muscles	merito delle varie tappe del processo di guarigione da una lesione muscolare, ma presenta genericamente i vari fattori che intervengono
--	--------------	---	---

4.2 Analisi quantitativa

Viene di seguito riportata l'analisi quantitativa degli studi inclusi nel lavoro di tesi.

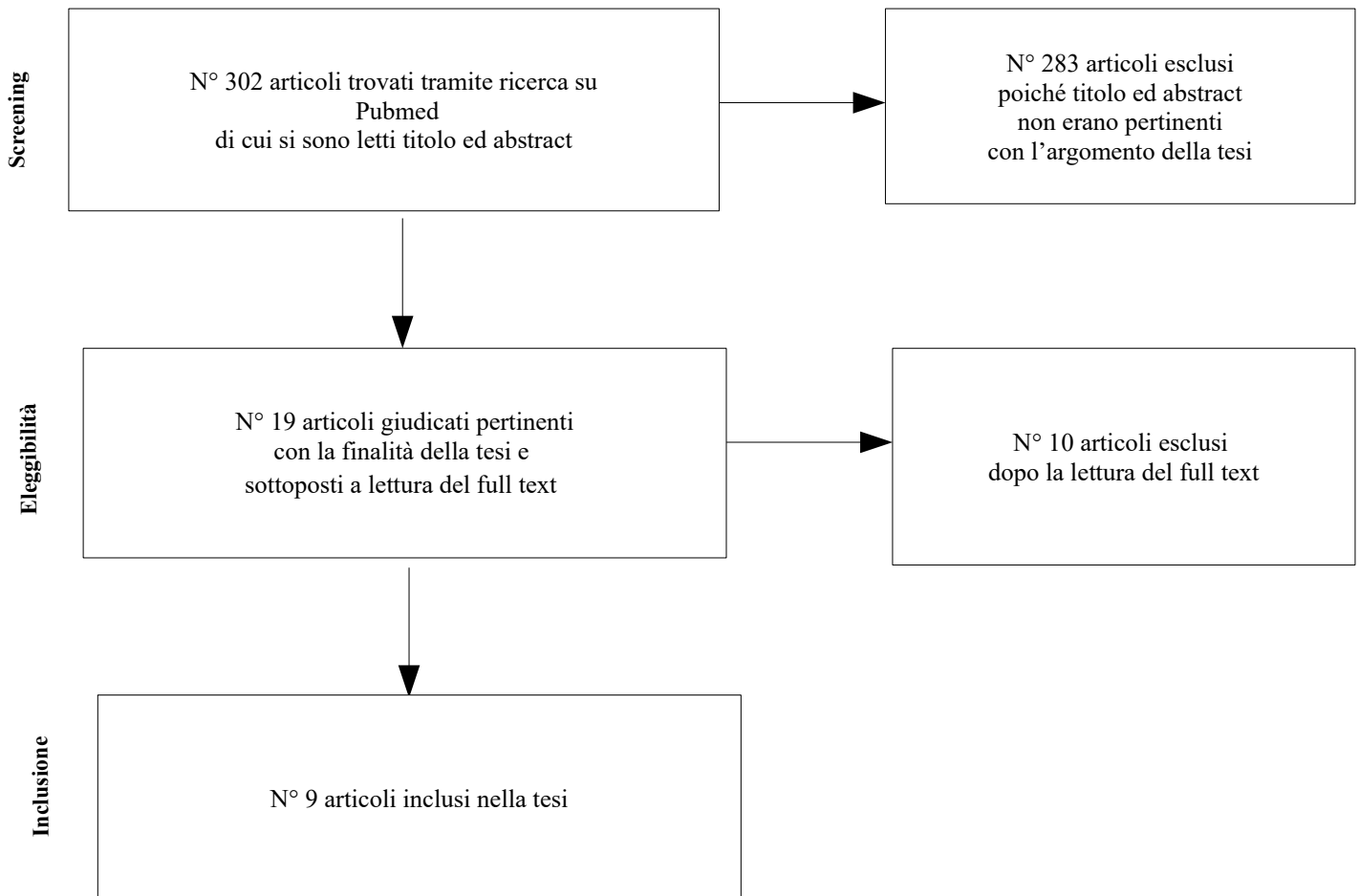
	Referenza	Scopo dello studio	Risultati
1.	Wosczyzna MN, Rando TA. A Muscle Stem Cell Support Group: Coordinated Cellular Responses in Muscle Regeneration. Developmental Cell. luglio 2018;46(2):135–43	Analizzare il funzionamento delle popolazioni cellulari intercalate alle fibre muscolari in grado di coadiuvare l'azione rigenerativa delle cellule staminali muscolari	Il processo di riparazione muscolare non è semplice questione di interazione fra cellule, ma tiene conto anche di scambi molecolari che avvengono in un ambiente complesso come è il muscolo. Su tutti i fattori che intervengono rivestono particolare importanza al fine di ottenere la miglior guarigione possibile del tessuto i macrofagi e i FAPs (Fibroblast Progenitors)
2.	Yang W, Hu P. Hierarchical signaling transduction of the immune and muscle cell crosstalk in muscle regeneration.	Identificare il ruolo delle cellule immunitarie nella rigenerazione del tessuto muscolare e descrivere i meccanismi attraverso i quali questo processo	L'interruzione della comunicazione fra cellule del tessuto muscolare e cellule del sistema immunitario ostacola il normale processo di rigenerazione del tessuto

	Cellular Immunology. aprile 2018;326:2–7	viene regolato	
3.	Tidball JG. Mechanisms of Muscle Injury, Repair, and Regeneration. In: Terjung R, curatore. Comprehensive Physiology [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011 [citato 10 aprile 2020]. pag. c100092	Indagare i fattori molecolari, cellulari e meccanici che sottostanno al processo lesionale e la capacità del muscolo di ripararsi e rigenerarsi	Ad eccezione del danno meccanico dovuto a contrazioni muscolari eccentriche, i diversi tipi di meccanismi lesionali vengono seguiti da un processo riparativo simile. Una molecola particolarmente importante per la sua azione è quella del calcio in grado ad esempio di stimolare la produzione di ossido nitrico. Inoltre è di particolare importanza il cambio fenotipico dei macrofagi da M1 a M2 per il passaggio dalla fase infiammatoria a quella rigenerativa
4.	Snyman C, Niesler CU. MMP-14 in skeletal muscle repair. J Muscle Res Cell Motil. giugno 2015;36(3):215–25	Indagare il ruolo della collagenasi MMP-14 durante la fase di rimodellamento seguente alla lesione muscolare	In assenza di MMP-14, il passaggio dei mioblasti attraverso la ferita viene ostacolato, causando così una risposta rigenerativa aberrante. MMP-14 è inoltre necessaria per la maturazione di proteasi e proteoglicani. Una sua deficienza è tipica nei processi che esitano in fibrosi. Nel normale processo di riparazione è invece fondamentale nel promuovere il corretto allineamento dei mioblasti e la loro fusione successiva
5.	Tidball JG, Villalta SA. Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle	Indagare come sistema immunitario e muscolo comunichino nel corso del processo di riparazione dopo una lesione muscolare	L'infiammazione seguente ad una lesione muscolare è un tipico processo Th1 (comporta cioè l'attivazione dei neutrofili e successivamente macrofagi M1). L'azione di citochine pro-infiammatorie (e.g. TNF-alfa e IL-6) mantiene attivo il processo

	regeneration. American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. maggio 2010;298(5):R1173– 87		infiammatorio che cessa quando la zona di lesione viene invasa da macrofagi M2. Tale transizione dei macrofagi è essenziale per la corretta evoluzione della guarigione della lesione muscolare
6.	Fu X, Wang H, Hu P. Stem cell activation in skeletal muscle regeneration. Cell Mol Life Sci. maggio 2015;72(9):1663–77	Riassumere la letteratura disponibile inerente la regolazione e l'attivazione delle cellule satelliti e delle altre cellule staminali presenti nel muscolo	L'attivazione delle cellule muscolari quiescenti è un processo orchestrato da molti fattori e che ancora presenta per la ricerca delle zone d'ombra, soprattutto nello stabilire se alcune modificazioni dell'ambiente muscolare siano causa o effetto dell'attivazione delle cellule quiescenti
7.	Delaney K, Kasprzycka P, Ciemerych MA, Zimowska M. The role of TGF- β 1 during skeletal muscle regeneration: TGF- β 1 in muscle repair. Cell Biol Int. luglio 2017;41(7):706–15	Valutare quale ruolo abbia il TGF- β 1 nel processo di rigenerazione muscolare	Il ruolo del TGF- β 1 è quello di promuovere la formazione di tessuto connettivo nel sito di lesione e può impattare sia sull'azione dei fibroblasti, sia su quella di cellule staminali e infiammatorie
8.	Järvinen TA, Järvinen M, Kalimo H. Regeneration of injured skeletal	Riassumere e presentare le migliori conoscenze riguardanti la biologia della rigenerazione	Dopo un iniziale approccio conservativo e di riposo per il muscolo, si dovrebbe iniziare un progressivo aumento dell'attività muscolare, partendo da

	muscle after the injury. Muscles Ligaments Tendons J. ottobre 2013;3(4):337–45	muscolare con il fine di individuare un approccio ebm per la gestione della problematica in questione	semplici mobilizzazioni ed intensificando poi il trattamento con esercizi via via più impattanti e attività-specifici
9.	Järvinen TAH, Järvinen TLN, Kääriäinen M, Kalimo H, Järvinen M. Muscle Injuries: Biology and Treatment. Am J Sports Med. maggio 2005;33(5):745–64	Identificare le varie tappe susseguenti alla lesione muscolare e confrontare l'efficacia dei vari tipi di trattamento ad oggi disponibili	L'approccio conservativo è da preferire ad altri tipi di intervento inizialmente. Successivamente si potrà intraprendere un percorso basato sui movimenti attivi ed esercizi via via più complessi

4.3 Flow chart di selezione degli articoli



5. DISCUSSIONE

Ciò che emerge dalla analisi della letteratura ad oggi disponibile lascia intendere come la lesione muscolare sia un processo estremamente sfaccettato, in cui gli elementi in gioco sono molti e non sempre hanno ruoli ben definiti. L'intento di questa discussione è quello di presentare i fattori che intervengono durante la guarigione del muscolo sia dal punto di vista dell'azione specifica che svolgono sia indicando quando entrano in azione.

La guarigione in seguito ad una lesione muscolare si articola in tre fasi. La prima di distruzione, la seconda di riparazione e la terza di rimodellamento. Nella fase di distruzione le fibre muscolari danneggiate vanno incontro a fenomeni necrotici, si forma un ematoma nella zona di rottura e si innesca un processo infiammatorio volto a rimuovere le estremità lesionate. Una volta risoltasi la distruzione, prende avvio la fase di riparazione con la creazione di una cicatrice di tessuto connettivo e del letto capillare. Infine, durante il rimodellamento termina la maturazione delle nuove miofibre, si riducono le dimensioni della cicatrice e si verifica il recupero della funzionalità muscolare^{16,17}. In letteratura c'è concordanza nel trattare come un unico argomento le ultime due tappe del processo di guarigione da una lesione muscolare¹⁶.

Nella tabella riportata di seguito *Kaariainen et al.*¹⁸ fanno una sintesi degli eventi più importanti che si verificano in seguito ad una lesione muscolare.

Tempo dalla lesione	Eventi
0-24h	• Le fibre muscolari lesionate si retraggono e lo spazio libero viene invaso dall'ematoma • Il fenomeno della necrotizzazione si propaga all'interno della parte intatta della membrana basale delle fibre lesionate per una distanza di 1-2mm • Le porzioni intatte della membrana basale vengono invase da macrofagi • Si forma una banda di contrazione che consente la creazione di una

	membrana di demarcazione che limita l'estensione della zona di necrosi • Vengono attivate le cellule satelliti e i primi mioblasti desmin-positivi possono essere rilevati già entro 12h dalla lesione • Nel giro di 24h le cellule satelliti iniziano a proliferare
2-3 giorni	• Le cellule satelliti si sono differenziate in mioblasti e cominciano a fondersi nei miotubi • I macrofagi fagocitano le estremità necrotiche delle fibre muscolari lesionate • L'ematoma viene rimpiazzato da tessuto connettivo cicatriziale
5 giorni	• I miotubi hanno occupato lo spazio all'interno della porzione intatta di membrana basale • Le fibre muscolari in via di rigenerazione iniziano ad aderire al tessuto connettivo nelle loro porzioni laterali
7 giorni	• Le miofibre neoformate iniziano a penetrare all'interno della cicatrice • La cicatrice di tessuto connettivo si addensa
14 giorni	• Inizia la formazione di mini-giunzioni miotendinee alle estremità delle nuove miofibre
21-56 giorni	• La cicatrice diminuisce di dimensioni e le miofibre iniziano ad allacciarsi fra loro • La maturazione delle nuove miofibre termina e queste assumono un aspetto striato con il nucleo situato in periferia

Tab. nr.1 tratta da "Relation between myofibers and connective tissue during muscle injury repair", Kaariainen M, Jarvinen T, Jarvinen M

5.1 Fase di distruzione

Immediatamente dopo l'evento lesivo, nel muscolo si innescano delle reazioni che portano ad un'iniziale risposta infiammatoria e alla limitazione dell'estensione del danno. La circoscrizione dell'area interessata è data dalla formazione di particolari bande dette *contraction bands* formate da materiale citoscheletrico condensato che servono a marcare fisicamente il punto in cui la struttura della singola fibra muscolare inizia ad essere preservata dal fenomeno di necrosi¹⁶. Nello spazio delimitato dalle bande invece si verifica l'infiammazione dovuta alla rottura dei piccoli vasi che irrorano le miofibre. A seguito di ciò, le cellule pro-infiammatorie hanno accesso diretto al sito di lesione ed innescano il processo che pure è incentivato dal rilascio di altre sostanze da parte delle fibre necrotizzate¹⁶. Altro fattore che concorre a sostenere la flogosi è dato dall'azione di fibroblasti e macrofagi che producono fattori chemotattici in grado di richiamare altre cellule infiammatorie¹⁶. La prima linea cellulare espressa in seguito al danno è quella dei leucociti polimorfonucleati rimpiazzata poi nell'arco di 24 ore dai monociti, i quali, rilasciando enzimi lisosomiali, si occupano della fagocitosi del materiale degradato¹⁶. Accanto agli agenti responsabili della distruzione del tessuto muscolare lesionato, vi è poi l'attivazione dei fattori di crescita presenti in due forme nel sito interessato. La prima è quella di riserva, poiché nel muscolo vengono immagazzinati tali fattori e mantenuti inattivi fissandoli saldamente alla matrice extracellulare; la seconda invece è la parte di fattori di crescita prodotta dalle cellule per rispondere alla lesione innescando il processo di guarigione. Le molecole più importanti, comprensive di fattori di crescita e citochine, sono: *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *fibroblast growth factor* (FGF), *insulin-like growth factor* (IGF) e *transforming growth factor- β* (TGF- β); *hepatocyte growth factor* (HGF); *interleukin-1 β* (IL-1 β) e IL-6¹⁶.

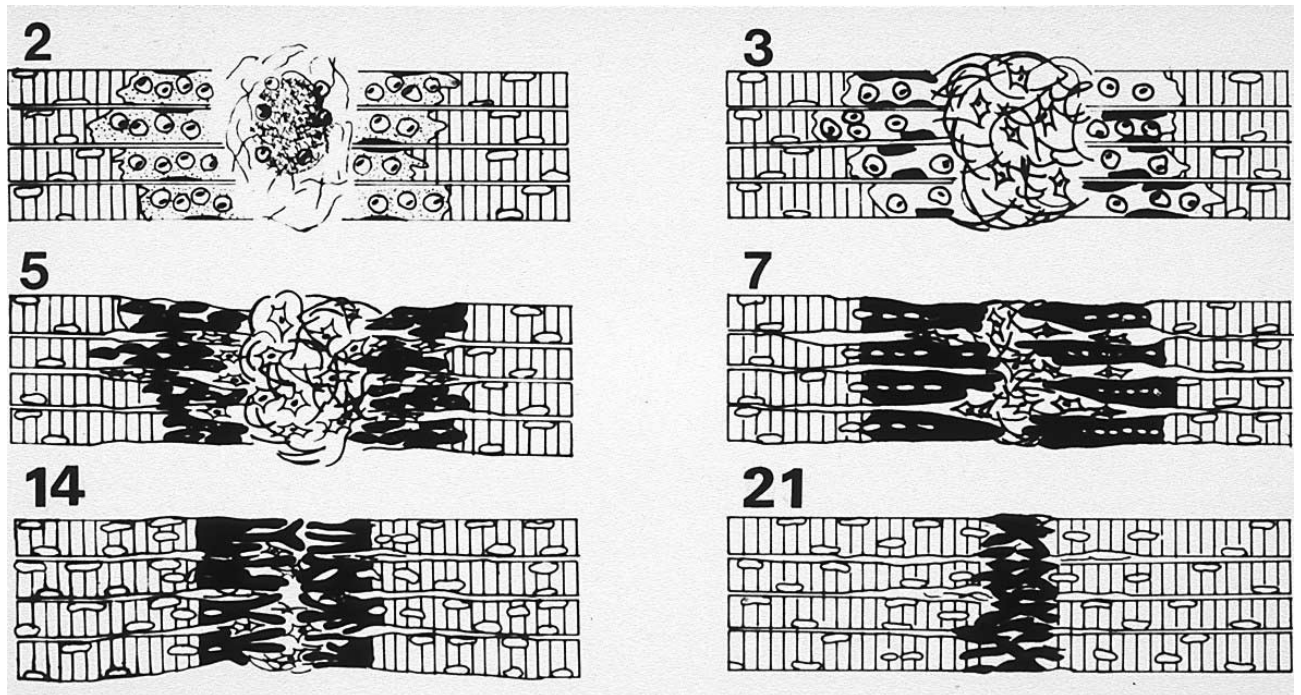


Figura 2. Illustrazione schematica della riparazione muscolare dopo una lesione. Giorno 2: il materiale necrotico è rimosso e inizia la deposizione di tessuto connettivo da parte dei fibroblasti. Giorno 3: le cellule satelliti sono ormai entrate nella zona di rigenerazione. Giorno 5: i mioblasti si fondono con i miotubi. Giorno 7: il muscolo neoformato inizia a trapassare la cicatrice di tessuto connettivo. Giorno 14: la dimensione del tessuto fibrotico si è ridotta. Giorno 21: le miofibre si fondono e rimane una piccola parte di tessuto connettivo nel punto di giunzione. Tratta da Järvinen TAH, Järvinen TLN, Muscle Injuries: Biology and Treatment

Un altro evento al quale è bene prestare attenzione nella *muscle injury* è la rottura della membrana cellulare con il conseguente afflusso incontrollato di calcio nel citosol e alterazione dell'omeostasi. Si attivano così le proteasi calcio-dipendenti (calpaine) la cui azione porta alla degradazione di proteine strutturali con conseguente alterazione dell'architettura muscolare¹⁹. Si innesca anche l'azione pro-infiammatoria della fosfolipasi A2 (PLA2). Sembrerebbe inoltre che la PLA2 sia in grado di favorire la produzione di radicali liberi che sono molto reattivi una volta in contatto con i grassi polinsaturi della membrana cellulare¹⁹.

Un danno alla struttura del muscolo attiva delle proteasi in grado di scindere le proteine del sistema del complemento in frammenti biologicamente attivi che portano alla lisi della membrana. Ad esempio, i frammenti C3 e C5a riescono a richiamare neutrofili e

macrofagi e a favorire la loro adesione attraverso l'espressione di particolari molecole, oltre a stimolare il rilascio di istamina da parte dei mastociti. In più il frammento C5a incentiva la produzione di radicali liberi da parte dei neutrofili e aiuta ad aumentare la quota di citochine pro-infiammatorie sempre prodotte da neutrofili e macrofagi. Si potrebbe dire che il sistema del complemento sia il primo sensore a rilevare una lesione muscolare^{19,20}.

Nella fase di distruzione i mastociti vanno rapidamente incontro alla degranulazione, producendo citochine pro-infiammatorie. I mastociti presenti nel tessuto rilasciano TNF- α , IL-1 e istamina e ciò richiama altre cellule immunitarie (mastociti, neutrofili, leucociti) nel sito di lesione nell'arco di 30 minuti. I neutrofili svolgono una funzione duplice: da una parte rimuovono i frammenti necrotizzati, dall'altra producono citochine (IL-1, IL-8) che attraggono i macrofagi²⁰. Questi ultimi possono essere presenti in due forme M1 e M2. Il tipo M1 esercita un'azione pro-infiammatoria, di rimozione dei detriti cellulari, di reclutamento ed attivazione delle cellule staminali. M2 invece interviene nella rigenerazione e nel rimodellamento, avendo azione opposta al precedente così da evitare un danno troppo esteso attraverso la produzione di citochine anti-infiammatorie come IL-4, IL-10, IL-13. Il passaggio dalla prima alla seconda forma è indotto da TGF- β e IL-10^{20,21}.

Entro sei ore dalla lesione i macrofagi M1 oltre a produrre citochine pro-infiammatorie possono anche aumentare il danno muscolare, innalzando, tramite l'incremento di espressione dell'ossido nitrico sintetasi, i livelli di NO, mentre, secernendo ADAMTS1, interferone γ (IFN γ), IGF-1, IL-6, IL-1 β e TNF- α , vanno a stimolare la proliferazione delle cellule staminali muscolari (MuSCs) a discapito di differenziazione e fusione. Il tipo M2 invece inizialmente produce ancora più IGF-1, mantenendo il processo già avviato di proliferazione, per poi successivamente abbassare i livelli di TNF- α , TGF- β e *growth differentiation factor 3* (GDF3), il quale stimola appunto la differenziazione. Sembra poi che un'eccessiva presenza di macrofagi M2 possa portare a fenomeni fibrotici^{21, 22, 23}.

A seconda della loro azione i macrofagi M2 sono divisi in tre sottocategorie. Gli M2a, attivati da IL-4 e IL-13, favoriscono la rigenerazione della ferita; gli M2b rilasciano citochine anti-infiammatorie; gli M2c rispondono alla IL-10 e disattivano i macrofagi

M1 oltre a far proliferare le cellule non mieloidi. La causa di questo cambiamento di fenotipo non è molto conosciuta. Si pensa però che la fagocitosi dei neutrofili apoptotici sia in grado di sopprimere l'espressione di IL-1, IL-10 e TNF-alfa e di aumentare quella del TGF- β , suggerendo così che la morte programmata delle cellule mieloidi possa far avvenire il passaggio dei macrofagi da M1 a M2²².

Alla luce di ciò appare chiaro come le citochine abbiano un ruolo fondamentale nel determinare il tipo di ambiente cellulare e quindi la fase di riparazione della lesione. Fra quelle finora elencate, TNF- α e IL-6 svolgono una funzione duplice in base a dove vanno ad agire. Il TNF- α può stimolare il fattore di trascrizione NFkB ed inibire la differenziazione dei mioblasti o attivare il gene p38 con la successiva cascata di eventi che porta alla differenziazione dei mioblasti^{20,22}. La maggiore quantità di TNF- α viene prodotta già dopo 24 ore dalla lesione e porta all'aumento di attività dell'ossido nitrico sintetasi con conseguente estensione della lisi delle fibre muscolari. Tuttavia, i suoi livelli rimangono alti anche a due settimane. In virtù di ciò si pensa ad un ruolo, seppur non ancora ben identificato, nella rigenerazione da parte del TNF α ²². IL-6 induce invece la migrazione e proliferazione dei mioblasti da un lato, mentre dall'altro serve ad attirare i macrofagi. Sostanzialmente quindi le citochine pro-infiammatorie agiscono sulle cellule staminali muscolari facendole proliferare ma non differenziare, compito che invece spetta alle citochine anti-infiammatorie²⁰.

Il fattore di trascrizione Nfkb, normalmente presente in forma inattiva nel citoplasma, interviene stimolando la reazione di flogosi con la regolazione dell'espressione di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-1 β , IL-6) che a loro volta agiscono su questo fattore. Oltre a tale azione, Nfkb promuove la proliferazione dei mioblasti, inibendone però la differenziazione, poiché riesce a sopprimere la proteina MyoD (*myoblast determination protein*). Inoltre, una sua stimolazione eccessivamente prolungata porta a una perdita di tessuto muscolare scheletrico^{20,22}.

Infine, sembra che l'assunzione di farmaci anti-infiammatori non steroidei serva a ridurre l'attivazione delle cellule staminali muscolari, rallentando così il processo di riparazione e suggerendo che la fase di infiammazione sia necessaria per il corretto recupero da una lesione muscolare^{22,23}. Tali farmaci sono dei forti inibitori delle ciclossigenasi (COX). Ciò genera un'azione a cascata sul metabolismo dell'acido

arachidonico necessario per la sintesi delle prostaglandine²². Proprio queste ultime si sono viste essere necessarie per la proliferazione, differenziazione e fusione delle cellule muscolari dopo un evento lesivo. Infatti ostacolare l'azione della COX-2 e di conseguenza quella delle cellule infiammatorie porta ad un rallentamento della crescita delle fibre muscolari in via di rigenerazione, diminuisce la proliferazione, l'espressione di MyoD e miogenina e ne risente inoltre anche la fusione fra le nuove cellule muscolari²².

5.2 Fase di riparazione e di rimodellamento

Le fasi di riparazione e rimodellamento sono un momento complesso e molto indagato in letteratura. Ragion per cui verranno presi in esame uno ad uno tutti i fattori che intervengono in questi stadi del processo di guarigione da una lesione muscolare.

5.2.1 Cellule staminali muscolari

Un ruolo fondamentale e molto studiato è quello delle cellule staminali muscolari (MuSCs). Tali cellule vennero scoperte nel 1961 da Alexander Mauro che, individuandole nel muscolo, le definì cellule satelliti. Queste unità biologiche originano dal mesoderma e alla fine dell'embriogenesi possono essere impiegate per la miogenesi. Dalla fase neonatale alla fine dello sviluppo la loro presenza in percentuale decresce dal 35% al 2-7% del totale dei nuclei delle miofibre. Nell'adulto le cellule satelliti non sono praticamente soggette a turnover e rimangono inattive fintanto che non vengono stimulate dalle fibre muscolari o altri fattori locali. In seguito ad una lesione muscolare entrano in azione in due modi: proliferano così da mantenere intatto il pool di riserva o si differenziano e vanno ad occupare il sito danneggiato^{21,23}.

Nel loro stato quiescente le MuSCs giacciono nell'interfaccia fra lamina basale che circonda le fibre muscolari e il loro sarcolemma, esprimono numerosi geni tipici della forma attiva (*Pax7*, *Pax3*, *M-cadherin*, *Syndecan-4*, *CD34*, *α 7-Integrin*, *CXCR4*) tranne

il MyoD. Ciò consente una pronta entrata in azione in seguito a stimolazioni esterne innescate per esempio da una lesione muscolare²³. Ad esempio, si è visto che, iniettando una tossina nel soleo dei ratti, già dopo due giorni si verificava un aumento di espressione di MyoD e dopo tre giorni della miogenina, un importante fattore di trascrizione in grado di regolare la genesi e la riparazione del muscolo. Un altro fattore di trascrizione la cui espressione rimane attiva più a lungo è dMyHC (*myosin heavy chain*)²³. Queste cellule staminali presentano differenze nella forma a seconda che siano nello stato attivo o a riposo. Se normalmente sono fusiformi con scarso citoplasma e pochi organelli al loro interno, dopo un evento lesivo le loro dimensioni aumentano, il citoplasma si espande e si rinvergono più organelli²¹. Le prime molecole che segnalano l'attivazione delle MuSCs sono la p38 fosforilata, seguita da MyoD e dall'aumento dell'espressione di Myf5 rispetto alle condizioni basali. Particolare è l'azione del MyoD che, nelle primissime fasi di attivazione, non stimola tanto la differenziazione quanto la duplicazione cellulare, nello stato quiescente inibisce la proliferazione, nei mioblasti può ostacolare l'ingresso nel ciclo cellulare aumentando la produzione di p21 e di geni responsabili dell'apoptosi²³. Proprio i mioblasti sono i precursori del tessuto muscolare differenziato che, una volta usciti dal ciclo cellulare, possono andare a fondersi con le miofibre già formate. Al fine invece di preservare un sufficiente numero di cellule staminali inattive è indispensabile l'azione del gene *Spry1*, il quale serve ad inibire i processi apoptotici. La proliferazione è incentivata anche da fattori responsabili di angiogenesi e vascolarizzazione come *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF) e *hepatocyte growth factor* (HGF) che servono a stimolare le cellule endoteliali con un picco di attività a sette giorni dalla lesione. Tali molecole sembrano poi avere un'influenza paracrina sulle MuSCs, supportandone proliferazione e differenziazione, anche se questa azione è stata dimostrata soprattutto nei modelli in vitro^{21,23}.

5.2.2 HGF

HGF è una glicoproteina che agisce sul recettore c-MET delle cellule satelliti attivando al loro interno la cascata della tirosinchinasi e regolando così morfogenesi, crescita e motilità cellulare. La sua azione si esplica sia in via autocrina sia in via paracrina, poiché dopo un danno muscolare viene rilasciata dalla matrice extra-cellulare dove normalmente si trova e dalle stesse cellule satelliti. Il risultato è l'ingresso nel ciclo di proliferazione cellulare. Il legame HGF c-Met sembra essere il primo passaggio di innesco dell'attivazione cellulare anche in seguito a stimoli deboli, facendo passare le MuSCs dallo stato G0 a G1. Unitamente a ciò HGF stimola anche l'attivazione epiteliale mesenchimale ed inibisce l'azione bloccante della proteina p27kip1 sul ciclo cellulare²³.

5.2.3 Ossido nitrico (NO)

L'ossido nitrico interviene nel processo di rigenerazione stimolando il rilascio di HGF, citochine e fattori di crescita che stimolano le cellule satelliti, impedisce la lisi muscolare dovuta ai neutrofili, riduce i livelli di ROS (*reactive oxygen species*) dovuti ad un mantenimento della risposta infiammatoria e contrasta l'azione inibitoria del TGF- β ²³.

5.2.4 IGF E FGFs

L'*Insulin-like Growth Factor*, necessario in molte reazioni anaboliche dell'organismo, interviene nel meccanismo di rigenerazione muscolare con due diverse isoforme: *Mechano Growth Factor* (MGF) e IGF-I. MGF è tipico del muscolo danneggiato e viene espresso per primo, stimola l'attività dell'enzima superossido dismutasi con conseguente riduzione dei livelli di ROS. L'azione mediata da IGF sull'attivazione

cellulare potrebbe coinvolgere l'aumento di espressione di Myf5 grazie all'utilizzo di molteplici vie di stimolazione (e.g. quella che utilizza calcio come trasmettitore)²³.

Gli FGFs (*fibroblast growth factor*) sono mitogeni che legano l'eparina circolante e genericamente regolano proliferazione, migrazione, differenziazione, morfogenesi e sopravvivenza delle cellule. Nella fattispecie del muscolo hanno importanza soprattutto FGF 1, 2, 4, 9 ed in particolare 6²¹. FGF-6 è fondamentale nell'attivazione e proliferazione cellulari. Immediatamente dopo una lesione muscolare l'espressione del recettore per FGF-1 (FGFR-1) è significativamente aumentata e serve a stimolare la proliferazione dei mioblasti e forse delle cellule satelliti, inibendone invece la differenziazione. FGF-2 interviene nella facilitazione dell'ingresso di calcio nell'ambiente intracellulare con la conseguente aumentata produzione di MyoD che induce la attivazione delle cellule satelliti²³.

5.2.5 Notch

Notch è un termine teso ad identificare una famiglia di recettori transmembrana composta da quattro unità. Il fattore di trascrizione di cui stimolano la sintesi è Rbpj, il quale serve a mantenere lo stato di quiescenza delle cellule satelliti. Ciò è stato dimostrato in due modi: in un caso, ratti privati di tale proteina presentavano perdita di cellule staminali ed ipertrofia; nell'altro si è visto che l'attività dovuta a stimolazione dei recettori notch diminuisce drasticamente nelle 20 ore successive ad una lesione muscolare, proprio nello stesso momento in cui le prime cellule satelliti vanno incontro a mitosi. Quattro o cinque giorni dopo la lesione l'attività di questi recettori tende a tornare alla normalità²³.

5.2.6 WNT

Wnt sono proteine solubili che regolano molti processi cellulari e hanno come effettore finale la proteina β -catenina. Nelle lesioni muscolari la loro espressione è aumentata nei

due giorni successivi al danno, ma l'azione è dibattuta in letteratura. Alcuni autori infatti riportano ruoli differenti di Wnt a seconda delle sue varie forme. Wnt 1, 3^a e 5^a favorirebbero la proliferazione, Wnt 4 e 6 la inibirebbero²³. La β -catenina inoltre bloccherebbe la differenziazione delle cellule satelliti, mentre agevolerebbe lo svecchiamento del pool di queste cellule. Ad ulteriore riprova di ciò vi è il rinvenimento di β -catenina in mioblasti e cellule satelliti attivate, ma non in quelle differenziate. Altre osservazioni tuttavia si oppongono a questa azione. In alcuni studi si è visto che una riduzione dell'espressione dell'effettore finale di Wnt potrebbe portare ad un'attivazione maggiore delle cellule satelliti dovuta a Pax7 e MyoD²³. *Fu et al.* suggeriscono che tali discordanze sarebbero da ricondurre ai diversi protocolli stilati per i vari studi, oltre ad una possibile differente risposta a seconda del grado di invecchiamento del tessuto muscolare. Infine Wnt7a sfrutta effettori finali diversi dalla β -catenina attivando altre vie e stimolando la proliferazione delle cellule satelliti attivate²³.

5.2.7 TGF- β

La famiglia delle TGF- β comprende più molecole in grado di influire su differenziazione e maturazione del tessuto muscolare; è divisa in due sottogruppi: BMP/GDF (*bone morphogenetic protein/growth and differentiation factor*), TGF- β /attivina. BMP/GDF non sarà oggetto di studio in questa tesi poiché interviene su ossa, cartilagine, organogenesi di cuore e reni e tessuto nervoso²⁴. TGF- β /attivina dal canto suo comprende tre diverse isoforme (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) e attivine (attivina A e inibina). I processi da loro controllati sono formazione dei miotubi, sviluppo e trofismo dei motoneuroni, sviluppo di fibrosi. La loro azione principale è quella di inibire la differenziazione dei mioblasti, sopprimendo l'espressione di MyoD e miogenina²⁴. In particolare poi TGF- β 1 agisce anche come stimolante della proliferazione o agente che favorisce l'apoptosi delle cellule satelliti a seconda della via con cui va ad interagire. Per quanto riguarda invece la fibrosi TGF- β 1 è uno dei maggiori agenti a favorire questo processo, poiché comanda sintesi, rimodellamento e degradazione della matrice extracellulare attraverso l'induzione della sintesi di proteine come fibronectina e

collagene o proteasi in grado di rimuovere la matrice²⁴. E' stato visto infatti che amplificare l'effetto innescato da TGF- β 1 con somministrazione esogena di miostatina favorisce la deposizione di tessuto connettivo, mentre contrastarlo porta ad un significativo aumento di velocità nel processo di rigenerazione muscolare. Anche i fibroblasti sono soggetti all'azione di questa molecola e rispondono aumentando la sintesi di proteine tipiche della ECM²⁴. TGF- β 1 svolge una funzione pure nella fase infiammatoria, poiché riesce ad attrarre chimicamente macrofagi e linfociti, contribuendo a formare l'edema, favorisce il passaggio dei monociti a macrofagi e inibisce proliferazione e attivazione dei linfociti²⁴. Quindi, a seconda di quale sia la fase del processo di riparazione dopo una lesione muscolare, può avere compiti pro o anti-infiammatori. E' importante infine ricordare che i fenomeni di fibrotizzazione innescati da TGF- β 1 poi vanno a ripercuotersi negativamente sulle capacità di erogazione di forza da parte dei muscoli. Quando i livelli di TGF- β si innalzano, fibroblasti, fibre muscolari ed altre cellule iniziano a sintetizzare i componenti della matrice extracellulare. Ciò genera fibrosi ed atrofia del muscolo, il quale, perdendo tessuto contrattile in favore di un altro non funzionale, diminuisce la sua capacità di esprimere forza²⁴.

5.2.8 PAX7, PAX3

Pax7 e Pax3 sono dei marcatori cellulari. Pax7 si può trovare in tutte le cellule satelliti, mentre Pax3 solo in quelle del tronco e degli arti anteriori degli animali studiati. La loro funzione è quella di controllare l'espressione di MyoD e Myf5 anche se non è ad oggi chiaro il modo in cui ciò avvenga²³.

5.2.9 FAPs

Accanto alle cellule staminali muscolari altre intervengono nel processo di rigenerazione. Uno dei tipi più investigati è quello dei FAPs (*Fibroadipogenic Progenitors*). Tali cellule si trovano nell'interstizio e intervengono nei casi di fibrosi o

accumulo di grasso, condrogenesi e osteogenesi e le loro proprietà sono affini a quelle delle cellule staminali mesenchimali, perciò è difficile isolarle con l'intento di capirne la specifica funzione²¹. Dopo una lesione muscolare raggiungono il loro massimo numero a tre giorni dall'evento, mentre a sette giorni tornano ai livelli basali. In questo lasso di tempo i FAPs sembrano coadiuvare le MuSC nella differenziazione e nella creazione di un ambiente idoneo al rimodellamento della matrice extracellulare. La miogenesi è favorita dai FAPs poiché questi sono in grado di produrre IGF-1, IL-6, Wnt1, Wnt3a, Wnt5a. Inoltre, il numero di questo tipo di cellule è regolato dai macrofagi con azione pro-infiammatoria che, grazie alla secrezione di $TNF\alpha$, possono indurne l'apoptosi²¹. Quando invece i macrofagi passano ad avere una azione pro-rigenerativa, secernendo il $TGF-\beta$, stimolano la deposizione di matrice extracellulare da parte dei FAPs. Un'alterazione di questo fine meccanismo potrebbe favorire un eccesso di produzione di matrice e portare a fenomeni fibrotici nel muscolo. Infine, sembra anche che i FAPs siano coinvolti nel processo di fagocitosi dei detriti cellulari. La grande eterogeneità delle cellule comprese in questo gruppo però rende difficile stabilire se siano effettivamente necessarie nel processo di rigenerazione, poiché non rende possibile l'esecuzione di studi in cui venga presa in esame la perdita della loro funzionalità e le conseguenti relazioni causa-effetto²¹.

5.2.10 EOSINOFILI E TREGS (*REGULATORY T CELLS*)

Gli eosinofili intervengono presto nel processo di rigenerazione cellulare con la secrezione di IL-4 che serve ad indirizzare i FAPs verso la proliferazione e ad impedire la loro conversione verso la linea adipogenica. Le Tregs possono essere rinvenute nel muscolo danneggiato anche a quattro giorni dalla lesione e vengono richiamate dalla IL-33 prodotta proprio dai FAPs. La loro azione sulle MuSCs avviene grazie a IL-10, PDGF (*platelet-derived growth factor*) e all'amfiregulina (Areg), la quale serve a favorire la differenziazione e la sopravvivenza cellulare, intervenendo in un momento delicato di differenziazione ormai quasi ultimata unita alla crescita delle fibre muscolari.

Inoltre si è visto che l'assenza di Tregs conduce a stati di infiammazione prolungata, numero diminuito di fibre in via di rigenerazione ed aumento della fibrosi^{20,21}.

5.2.11 PERICITI E FIBROBLASTI

I periciti in generale hanno un potenziale miogenico, tuttavia quelli che esprimono il proteoglicano NG2 potrebbero avere una parte importante nel processo di rigenerazione. Grazie alla produzione di Ang-1 e IGF-1 riescono infatti ad aumentare l'attivazione e il trofismo delle MuSCs.

I fibroblasti hanno un'azione incerta a causa della loro eterogeneità molecolare e si pensa possano contribuire alla differenziazione²¹.

5.2.12 CHEMOCHINE

Le chemochine sono molecole rilasciate da cellule del sistema immunitario in risposta alla lesione muscolare, servono ad attrarre e influenzare lo stato di attivazione delle cellule infiammatorie durante la fase di rigenerazione. Alcuni studi hanno dimostrato che una loro mutazione nelle cavie conduceva a minore forza muscolare espressa al termine del processo di recupero, ripresa più lenta della normale funzionalità, diminuzione del numero di macrofagi nel sito di lesione ed aumento dei neutrofili con eccessiva persistenza nel tempo, necrosi continuata delle fibre muscolari, rallentamento nell'accrescimento del diametro delle miofibre e diminuzione della vascolarizzazione²².

5.2.13 MMPs

Le MMPs (*matrix metalloprotease*) sono una famiglia di endopeptidasi in grado di agire sulla matrice extracellulare. Il loro compito è quello di modellare la matrice

extracellulare, permettendo il corretto sviluppo delle masse muscolari, l'angiogenesi e la fusione delle cellule satelliti con le miofibre mature. In questa trattazione verranno discusse in particolare la MMP-2 e MMP-14, la cui azione protelitica è regolata dal gene TIMPs (*tissue inhibitor metalloproteinases*)²⁵. Fra MMP-14 e TIMPs esiste un rapporto di proporzionalità inversa. Infatti, è stato visto che durante la differenziazione dei mioblasti i livelli di MMP-14 aumentano, mentre calano quelli di TIMPs. Nella fase di infiammazione l'azione incontrollata di fibroblasti, monociti e linfociti può portare ad accumuli di collagene, soprattutto di tipo I, con formazione di tessuto cicatriziale in eccesso²⁵. Un'eventualità del genere avrebbe effetti negativi sia durante la rigenerazione, sia nel rimodellamento. MMP-2 e MMP-14 scongiurano questa possibilità, poiché intervengono rispettivamente sul tessuto fibrotico in eccesso e sulla fusione dei miotubi, agendo su fibronectina, collagene di tipo I e decorina²⁵. La fibronectina favorisce l'adesione cellulare alla matrice extracellulare ed è prodotta dalle cellule satelliti in via di proliferazione con lo scopo di favorire un'espansione simmetrica di questo gruppo di cellule. Una volta esaurito tale compito, l'azione della fibronectina deve essere contrastata per consentire la migrazione e la fusione dei miofibroblasti. Il collagene di tipo I è il principale componente della matrice extracellulare interstiziale attorno alle fibre muscolari. Nel processo di rigenerazione la funzione del collagene è quella di stimolare i mioblasti a proliferare e migrare, mentre ne inibisce la differenziazione. Se da un lato ciò serve a incrementare la presenza di cellule nell'area lesa, dall'altro rende poi necessaria la pulizia del collagene I da parte di MMP-2 e MMP-14 per mandare avanti la guarigione e scongiurare il rischio di fibrosi. La decorina dal canto suo stabilizza e controlla il diametro delle fibre di collagene e la sua degradazione potrebbe avere implicazioni significative contro la fibrotizzazione²⁵.

Ricapitolando, quindi, nelle prime 24 ore dalla lesione muscolare all'interno della zona delimitata dalle bande di contrazione la reazione infiammatoria prevale su altri tipi di risposta, grazie all'azione dei leucociti polimorfonucleati, del sistema del complemento, del fattore di trascrizione NfκB e della fosfolipasi A2. Le citochine sfruttate in questa fase sono TNF-α, IL-1, IL-8 e chemochine. I mastociti vanno incontro a degranulazione già dopo 30 minuti, incentivando l'infiammazione e richiamando neutrofili e macrofagi

M1. L'inibizione dell'azione dei *notch* e la produzione di HGF stimolata dall'ossido nitrico e di alcune citochine pro-infiammatorie come ADAMTS1, IFN- γ , IGF-1, IL-6 fanno iniziare la proliferazione delle cellule satelliti. La differenziazione è invece inibita dalla espressione di proteine come le Wnt^{16,18,19,20,21,23}. Inizia poi a formarsi il tessuto di granulazione, il primo in grado di sopportare le forze di contrazione e che serve da guida e punto di ancoraggio per i fibroblasti¹⁶. Accanto a ciò si rinforzano anche i legami laterali delle fibre muscolari nuove e di quelle già presenti con la matrice extra-cellulare. Ciò permette di ridurre la mobilità dei monconi e conseguentemente la possibilità che si verifichi una nuova lesione¹⁶.

Nel 2° e 3° giorno, la reazione infiammatoria inizia ad essere sempre più attenuata da fattori come MGF e chemochine. Termina la proliferazione delle MuSCs, sostenuta anche dai FAPs attivati dagli eosinofili che producono IGF-1, IL-6, Wnt1, Wnt3a, Wnt5a e da FGF, così come la differenziazione con l'intervento di periciti, IGF, macrofagi M2 e Tregs (che sostengono la loro azione fino a quattro giorni dalla lesione). I macrofagi M1 esaurita la loro azione cambiano fenotipo con la fagocitosi di materiale apoptotico, contrastando così ancora di più l'infiammazione^{18,20,21,22,23}. Il TGF- β innesca la formazione dei miotubi e, agendo sui fibroblasti, stimola la produzione di matrice extra-cellulare necessaria a riempire lo spazio precedentemente occupato dall'ematoma²⁴. Le prime componenti sintetizzate sono la fibronectina e la tenosina C (TN-C). Sono entrambe molto elastiche, quindi aumenta la capacità del tessuto di far fronte agli stress che fa un ulteriore passo avanti quando la fibronectina viene rimpiazzata dal collagene di tipo III, il quale inizia a sua volta ad essere sostituito a partire dal 5° giorno dal collagene di tipo I. Questo tipo di collagene dà grande resistenza meccanica al tessuto neoformato formando legami embricati fra le molecole della matrice¹⁶. Iniziano a formarsi anche i nuovi capillari dalle estremità lesionate dei vasi. Il loro apporto di ossigeno non è da subito importante, poiché i miotubi inizialmente presentano pochi mitocondri e sfruttano invece il metabolismo anaerobico¹⁶.

Fino al 7° giorno successivo alla lesione si assiste alla crescita dei miotubi che incrementano le loro capacità di sfruttare l'ossigeno messo a disposizione dai vasi, insieme all'addensamento del tessuto fibrotico^{16,18}. Il TGF- β continua a tenere attivi

fibroblasti e FAPs che a questo smettono di stimolare le cellule satelliti ed iniziano a deporre anche loro la matrice extracellulare. Le miofibre neoformate aderiscono al tessuto connettivo e trapassano la cicatrice¹⁸.

Al 10° giorno la cicatrice è matura e ormai non rappresenta più il punto più debole del muscolo lesionato, anche se il livello prestazionale resta al di sotto dei livelli pre-infortunio¹⁶.

Dal quattordicesimo giorno fino al termine del processo di guarigione inizia ad essere preponderante l'azione delle MMPs, le quali permettono alle nuove fibre di fondersi con il tessuto circostante attraverso la formazione di mini-giunzioni miotendinee e diminuiscono l'area occupata dalla cicatrice. Dal canto loro invece le fibre muscolari acquisiscono il tipico aspetto del muscolo striato e vengono eliminati i legami laterali di rinforzo, poiché ormai il tessuto è maturo^{16,18,25}.

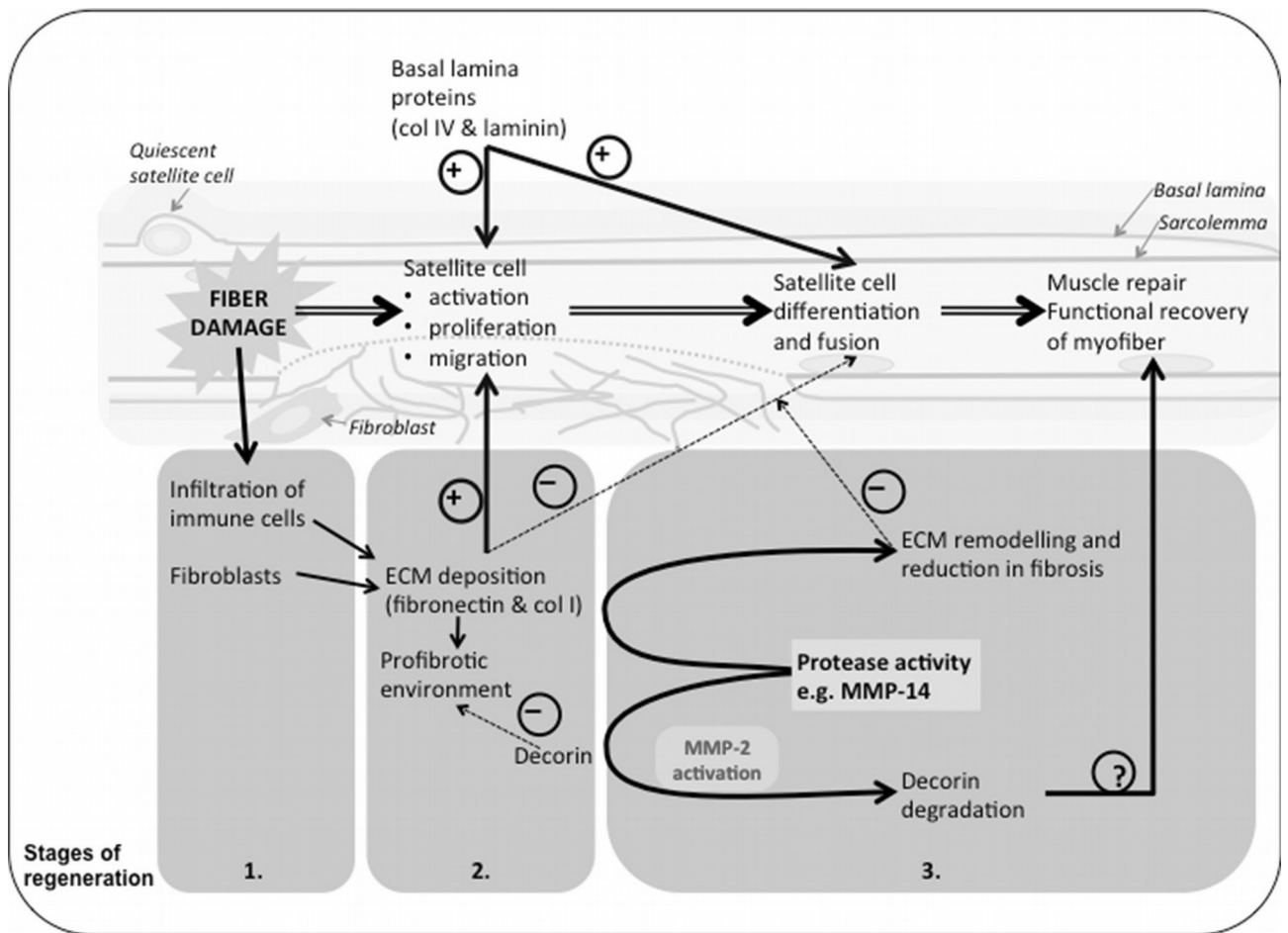


Figura 3. Rappresentazione schematica del processo di riparazione muscolare dopo una lesione. Tratto da Snyman C, Niesler CU. MMP-14 in skeletal muscle repair

5.3 Riflessioni dell'autore

Analizzando le revisioni incluse in questo lavoro, emerge che la patobiologia della lesione muscolare è un processo ancora non ben delineato in tutti i suoi aspetti. Molto si è scoperto, ma rimangono ancora delle zone d'ombra su quale sia la funzione delle varie componenti in gioco in base al momento in cui intervengono durante la riparazione e sulla netta definizione dei ruoli di molecole, cellule e recettori che entrano in gioco. Alcuni autori degli articoli fanno presente infatti come sia difficile isolare una singola

componente o azione in una serie di eventi con un grado di sovrapposizione, influenza reciproca fra le parti e varietà degli avvenimenti così elevata^{19,21}. Facendo riferimento, ad esempio, al cambiamento fenotipico dei macrofagi non si hanno evidenze chiare su come ciò avvenga. Questo è però un momento fondamentale, poiché determina in buona misura il passaggio dalla fase di distruzione a quella di riparazione²⁰. Inoltre, entrano a far parte del processo anche elementi non specifici, in grado intervenire in situazioni diverse dalla lesione muscolare o su più tessuti che non siano il muscolo, aumentando ancora il grado di complessità del fenomeno²¹. Tuttavia, ci sono degli elementi concreti su cui basare la stadiazione del trattamento in base al momento della guarigione in cui si trova il muscolo. Sappiamo infatti che nel sito di lesione vengono prodotte molecole in grado di dare una certa resistenza meccanica al nuovo tessuto già a 2 giorni dall'evento e ciò è a sostegno di quei programmi riabilitativi in cui enfatizzano l'inserimento di esercizi, soprattutto eccentrici, fin dai primissimi giorni come, per esempio, quello proposto da *Askling* in cui gli atleti infortunati iniziavano a fare gli esercizi eccentrici a 5 giorni dall'infortunio e venivano invitati a seguire il più possibile i normali programmi di allenamento evitando di avvertire dolore^{8,16}. Inoltre, l'importanza della neoangiogenesi è da sottolineare. Tale processo avviene nei primi giorni dopo la lesione e sembra essere fondamentale per la rigenerazione delle miofibre. Per tale motivo, sottoporre l'atleta a un esercizio aerobico, potrebbe favorire e migliorare l'efficacia della rigenerazione dei nuovi capillari oltre che mantenere in parte il condizionamento fisico dell'atleta. In aggiunta, ciò potrebbe agevolare il processo di crescita dei miotubi, perché questi proprio intorno al 7° giorno dalla lesione iniziano a sfruttare maggiormente l'ossigeno per il loro metabolismo. Pertanto, una migliore ossigenazione del muscolo in un momento del genere potrebbe ottimizzare la guarigione.

Altro aspetto importante per la nostra pratica clinica anche se non del tutto esplorato, è l'importanza dell'esercizio nell'influenzare il rimodellamento dei nuovi tessuti²⁶. Per cui, un dosaggio intelligente basato sulle capacità del paziente e sulla sintomatologia riferita, può verosimilmente aiutare e ottimizzarne il recupero.

Un altro dato di cui tenere conto è il completamento del processo di guarigione intorno al 14° giorno¹⁶, momento in cui il tessuto giunge a maturazione, ma rimane comunque importante caricare in maniera graduale e progressiva il muscolo lesionato ed esporlo

gradualmente agli stress sport-specifici.

Per tali motivi, noi Professionisti possiamo trattare con sicurezza con esercizi, anche eccentrici, una lesione muscolare in quanto tale intervento sembra essere giustificato dai processi patobiologici sottostanti.

5.4 Limiti

Un grande scoglio per la ricerca è rappresentato dal non poter essere sicuri che il modello animale rispecchi fedelmente quello umano. Le revisioni incluse forniscono solo dati su topi o altri animali. Infatti, negli studi specifici per la patobiologia della lesione muscolare vi sono dei grandi limiti etici riguardanti l'uomo, poiché fra i metodi necessari per indagarla vi sono il bisogno di silenziare l'espressione di alcuni dei protagonisti in gioco e di indurre poi una lesione con l'intento di capire come cambi il corso degli eventi in assenza di un fattore o di un altro oppure di somministrare sostanze in grado di favorire risposte disfunzionali.

Un ulteriore limite è dato dalla varietà dei termini utilizzati per indicare la lesione muscolare. In letteratura vengono impiegate parole come *muscle strain* o *muscle injury*, per citarne alcune, in modo indifferente sia scambiandole fra loro, sia per ricomprendere tipi di danno innescati da meccanismi diversi (e.g. danno meccanico e danno ischemico).

6. CONCLUSIONI

Questa revisione narrativa aveva l'obiettivo di capire a che punto si sia giunti nella comprensione della patobiologia della lesione muscolare e di fornire un'eventuale base scientifica su cui pianificare il trattamento.

In letteratura, pur essendo stato scoperto molto, rimangono delle zone d'ombra riguardanti come avvengano certi passaggi fra le varie fasi di guarigione o su come intervengano le varie cellule e molecole nel processo. Resta poi il grande scoglio dell'effettiva riproducibilità dei risultati ottenuti e delle scoperte fatte sul modello umano, poiché gli studi presentano solo modelli animali o in vitro. Ciò lascia intuire che serviranno ulteriori indagini in futuro per fare ancora più chiarezza.

Per quanto riguarda invece il trattamento esistono già alcuni protocolli che tengono conto delle varie fasi del processo di guarigione dalla lesione muscolare sia in termini di tempi biologici da rispettare sia in termini di gestione dei carichi e in grado inoltre di dare risultati consistenti, riducendo il tempo necessario per tornare all'attività sportiva.

In sostanza la ricerca in questo ambito sta dando buoni risultati, ma non si può ancora considerare conclusa.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. WIREs Syst Biol Med. 13 agosto 2019
2. Thorpe CT, Screen HRC. Tendon Structure and Composition. In: Ackermann PW, Hart DA, curatori. Metabolic Influences on Risk for Tendon Disorders [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016. pag. 3–10. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 920)
3. Tidball JamesG, Daniel ThomasL. Myotendinous junctions of tonic muscle cells: structure and loading. Cell Tissue Res [Internet]. Agosto 1986;245(2)
4. Brukner P, Cook JL, Purdam CR. Does the intramuscular tendon act like a free tendon? Br J Sports Med. Ottobre 2018;52(19):1227–8
5. Järvinen TAH, Kääriäinen M, Järvinen M, Kalimo H. Muscle strain injuries: Current Opinion in Rheumatology. Marzo 2000;12(2):155–61
6. Counsel P, Breidahl W. Muscle Injuries of the Lower Leg. Semin Musculoskelet Radiol. Giugno 2010;14(02):162–75
7. Bayer ML, Magnusson SP, Kjaer M. Early versus Delayed Rehabilitation after Acute Muscle Injury. N Engl J Med. 28 settembre 2017;377(13):1300–1
8. Askling CM, Tengvar M, Tarassova O, Thorstensson A. Acute hamstring injuries in Swedish elite sprinters and jumpers: a prospective randomised controlled clinical trial comparing two rehabilitation protocols. Br J Sports Med. Aprile 2014;48(7):532–9

9. Ishøi L, Krommes K, Husted RS, Juhl CB, Thorborg K. Diagnosis, prevention and treatment of common lower extremity muscle injuries in sport – grading the evidence: a statement paper commissioned by the Danish Society of Sports Physical Therapy (DSSF). *Br J Sports Med*. Maggio 2020;54(9):528–37
10. Ekstrand J, Waldén M, Häggglund M. Hamstring injuries have increased by 4% annually in men's professional football, since 2001: a 13-year longitudinal analysis of the UEFA Elite Club injury study. *Br J Sports Med*. Giugno 2016;50(12):731–7
11. Freckleton G, Pizzari T. Risk factors for hamstring muscle strain injury in sport: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. Aprile 2013;47(6):351–8
12. Ekstrand J, Krutsch W, Spreco A, van Zoest W, Roberts C, Meyer T, et al. Time before return to play for the most common injuries in professional football: a 16-year follow-up of the UEFA Elite Club Injury Study. *Br J Sports Med*. Aprile 2020;54(7):421–6
13. Opar DA, Williams MD, Shield AJ. Hamstring Strain Injuries: Factors that Lead to Injury and Re-Injury. *Sports Medicine*. Marzo 2012;42(3):209–26
14. Hickey JT, Timmins RG, Maniar N, Williams MD, Opar DA. Criteria for Progressing Rehabilitation and Determining Return-to-Play Clearance Following Hamstring Strain Injury: A Systematic Review. *Sports Med*. Luglio 2017;47(7):1375–87
15. Bengtsson H, Ekstrand J, Waldén M, Häggglund M. Muscle injury rate in professional football is higher in matches played within 5 days since the previous match: a 14-year prospective study with more than 130 000 match

- observations. Br J Sports Med. Settembre 2018;52(17):1116–22
16. Järvinen TAH, Järvinen TLN, Kääriäinen M, Kalimo H, Järvinen M. Muscle Injuries: Biology and Treatment. Am J Sports Med. Maggio 2005;33(5):745–64
 17. Järvinen TA, Järvinen M, Kalimo H. Regeneration of injured skeletal muscle after the injury. Muscles Ligaments Tendons J. Ottobre 2013;3(4):337–45
 18. Kaariainen M, Jarvinen T, Jarvinen M, Rantanen J, Kalimo H. Relation between myofibers and connective tissue during muscle injury repair. Scand J Med Sci Sports. Dicembre 2000;10(6):332–7
 19. Tidball JG. Mechanisms of Muscle Injury, Repair, and Regeneration. In: Terjung R, curatore. Comprehensive Physiology. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011. pag. c100092
 20. Yang W, Hu P. Hierarchical signaling transduction of the immune and muscle cell crosstalk in muscle regeneration. Cellular Immunology. Aprile 2018;326:2–7
 21. Wosczyzna MN, Rando TA. A Muscle Stem Cell Support Group: Coordinated Cellular Responses in Muscle Regeneration. Developmental Cell. Luglio 2018;46(2):135–43
 22. Tidball JG, Villalta SA. Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. maggio 2010;298(5):R1173–87
 23. Fu X, Wang H, Hu P. Stem cell activation in skeletal muscle regeneration. Cell Mol Life Sci. Maggio 2015;72(9):1663–77

24. Delaney K, Kasprzycka P, Ciemerych MA, Zimowska M. The role of TGF- β 1 during skeletal muscle regeneration: TGF- β 1 in muscle repair. *Cell Biol Int.* Luglio 2017;41(7):706–15
25. Snyman C, Niesler CU. MMP-14 in skeletal muscle repair. *J Muscle Res Cell Motil.* Giugno 2015;36(3):215–25
26. Khan KM, Scott A. Mechanotherapy: how physical therapists' prescription of exercise promotes tissue repair. *British Journal of Sports Medicine.* 1 aprile 2009;43(4):247–52

8. GLOSSARIO

Vengono riportati in tabella i nomi, le sigle e le principali azioni dei fattori più importanti che intervengono nella patobiologia della lesione muscolare.

Nome	Sigla	Azione
Macrofagi M1	M1	Fenotipo dei macrofagi che sostiene il processo infiammatorio e riassorbe il materiale necrotico
Macrofagi M2	M2	Fenotipo dei macrofagi che alimenta i processi di proliferazione e differenziazione delle cellule staminali muscolari
MuSCs	Cellule satelliti	Cellule staminali residenti nel muscolo attivate in seguito ad una lesione muscolare per riparare il danno
<i>Hepatocyte Growth Factor</i>	HGF	Glicoproteina che permette l'inizio del ciclo di proliferazione cellulare delle MuSCs
<i>Insulin-like Growth Factor</i>	IGF	Riduce l'infiammazione e favorisce la riparazione del muscolo
<i>Fibroblast Growth Factor</i>	FGF	Stimolano la proliferazione dei mioblasti ed inibiscono la differenziazione
Notch	/	Recettori transmembrana che esprimono un fattore di trascrizione in grado di mantenere quiescenti le MuSCs
Wnt	/	Proteine solubili che a seconda del sottotipo possono favorire o inibire la proliferazione
<i>Transforming Growth Factor-β</i>	TGF- β	Fattore di crescita che con le sue diverse isoforme controlla l'infiammazione, la formazione dei miotubi e la fibrosi
<i>Fibroblast Growth Factor-β</i>	FAPs	Cellule che favoriscono la miogenesi e il rimodellamento della matrice extracellulare
<i>Regulatory T Cells</i>	Tregs	Cellule che favoriscono la differenziazione delle

		MuSCs
<i>Matrix Metalloprotease</i>	MMPs	Famiglia di endopeptidasi in grado di contrastare la fibrosi e di favorire l'adesione delle nuove fibre muscolari con il tessuto circostante