

Skelettmuskelns anpassning till uthållighetsarbete – nyttjande av pluripotenta celler?

Thomas Gustafsson

Karolinska institutet, Inst f Lab Med, Karolinska Institutet och Karolinska Sjukhuset

Projektnummer: P2011-0169

Bakgrund och syfte med projektet

Nyligen rapporterades att det hos den vuxna människan kan finns omogna celler i cirkulationen (EPC) samt monocytter från benmärgen som har förmågan att bilda kärl och/eller bidra till regeneration av muskeln. Utöver att själva differentiera ut till endotel, har EPCs föreslagits ha en parakrin roll, genom att frisätta tillväxtfaktorer som stimulerar befintliga endotelceller (EC) och omkringliggande celler. Nyligen rapporterades att majoriteten av skelettmuskelns "egna" stamceller (satellitceller, SC) befinner sig i närheten av kapillärer, att mängden SC i muskeln är relaterad till mängden av EC, att EC utsöndrar faktorer som stimulerar tillväxt av SC, och att SC i sin tur stimulerar endotelceller att bygga kärlliknande strukturer. I aktuellt projektet avsåg att studera:

- a) effekter på hur träning påverkar biotillgängligheten av proteiner, främst med avseende på proteaser, cytokiner, tillväxtstimulerande och reglerande faktorer för celler såsom EPC och satellitceller (SC) samt aktivering av endotelceller (EC)
- b) om och vad i muskelns miljö som förändras med träning och aktiverer EC binda upp cirkulerande stamceller i cirkulationen eller påverkar SC att proliferera/differentiera och/eller att utsöndra tillväxtstimulerande faktorer

Populärvetenskaplig sammanfattning av projektresultaten

Det har föreslagits att omogna celler med kapacitet till att utvecklas till olika celltyper (pluripotenta celler) används av skelettmuskulaturen. Det är dock i nuläget oklart om och hur uthållighetsarbete rekryterar dessa celler från cirkulationen. För att detta ska vara en möjlighet krävs att processer för att "hämta hem" dessa celler till skelettmuskeln aktiveras.

En av dessa celler som kommer från benmärgen och finns i cirkulationen är "endothelial progenitor cells" (EPC). Denna cell har förutom vistas kunna bilda kapillärer även föreslagits frisätta faktorer som påverkar omkringliggande celler, såsom skelettmuskelns "egna" reservceller (satellitcellen, SC).

En annan cell som sannolikt rekryteras från cirkulationen och som kan delta i reparation och ombyggnad av skelettmuskulaturen är monocytter. Det är i nuläget oklart om faktorer/mekanismer som hämtar hem celler från cirkulationen aktiveras vid träning samt vilken kommunikation som finns mellan cellerna i skelettmuskulaturen vid uthållighetsarbete såsom cykelarbete. Mycket talar för betydelsen av cytokiner, vilka är små proteiner som bildas bland annat av immunförsvaret deltar. I den aktuella ansökan avsåg vi att studera:

- a) effekter av träning påverkade mängden cirkulerande omogna celler
- b) om och vad i den arbetande skelettmuskulatur som gör att skelettmuskulaturen kan "hämta hem" celler från cirkulationen, cell-cell kommunikation.

Metoder: Skelettmuskelbiopsier, blodprov och mikrodialys analyserades före och efter ett enstaka uthållighetsarbete. Analysmetoder som användes var - mRNA: RT-PCR Taqman; proteiner: immunohistokemi, Western Blot, ELISA; cellanalys: FACS samt cellkultur (primära human myoblaster, HUVEC).

Resultat från projektet visar att celler från benmärg rekryteras till skelettmuskulaturen och att dessa celler antingen blir en del av kapillärer eller fusioneras direkt med skelettmuskulaturen. Detta innefattar att de både ökar i cirkulationen samt att proteinuttryck i kapillärväggen ökar av faktorer som binder upp cirkulerande celler till kärlväggen. Detta sker samtidigt som faktorer som attraherar dessa celler ökar i skelettmuskulaturen och att tecken på att proteaser som klyver barriären mellan kapillären och skelettmuskeln aktiveras. Det ter sig som faktorer som ökar/frisätts från arbetande skelettmuskel stimulerar både kapillärerna och de cirkulerande celler i.e. deras förmåga att förflytta sig från blodbana till den perifera vävnaden. Kunskap om dessa mekanismer kan ge nya infallsvinklar på hur man på bästa sätt kan optimera träningsprotokollet för att uppnå den högsta kapaciteten men även öka förståelsen när träning inte har avsedd effekt, överträning samt effekt av antiinflammatoriska läkemedel. En ökad kunskap om dessa system är av stor vikt för att kunna ha möjlighet att detektera fusk som kan ske via nyttjande av dessa processer. En sådan utveckling är inte osannolik baserat på att behandling med stamceller för olika sjukdomstillstånd är ett prioriterat forskningsområde.