

Az SZTE Kutatóegyetemi Kiválósági Központ tudásbázisának  
kiszélesítése és hosszú távú szakmai fenntarthatóságának megalapozása  
a kiváló tudományos utánpótlás biztosításával”



# SZTE Eötvös Loránd Kollégium Egészségügyi Műhely 2011. 10. 06.

Előadás címe: Izomregeneráció és -  
adaptáció

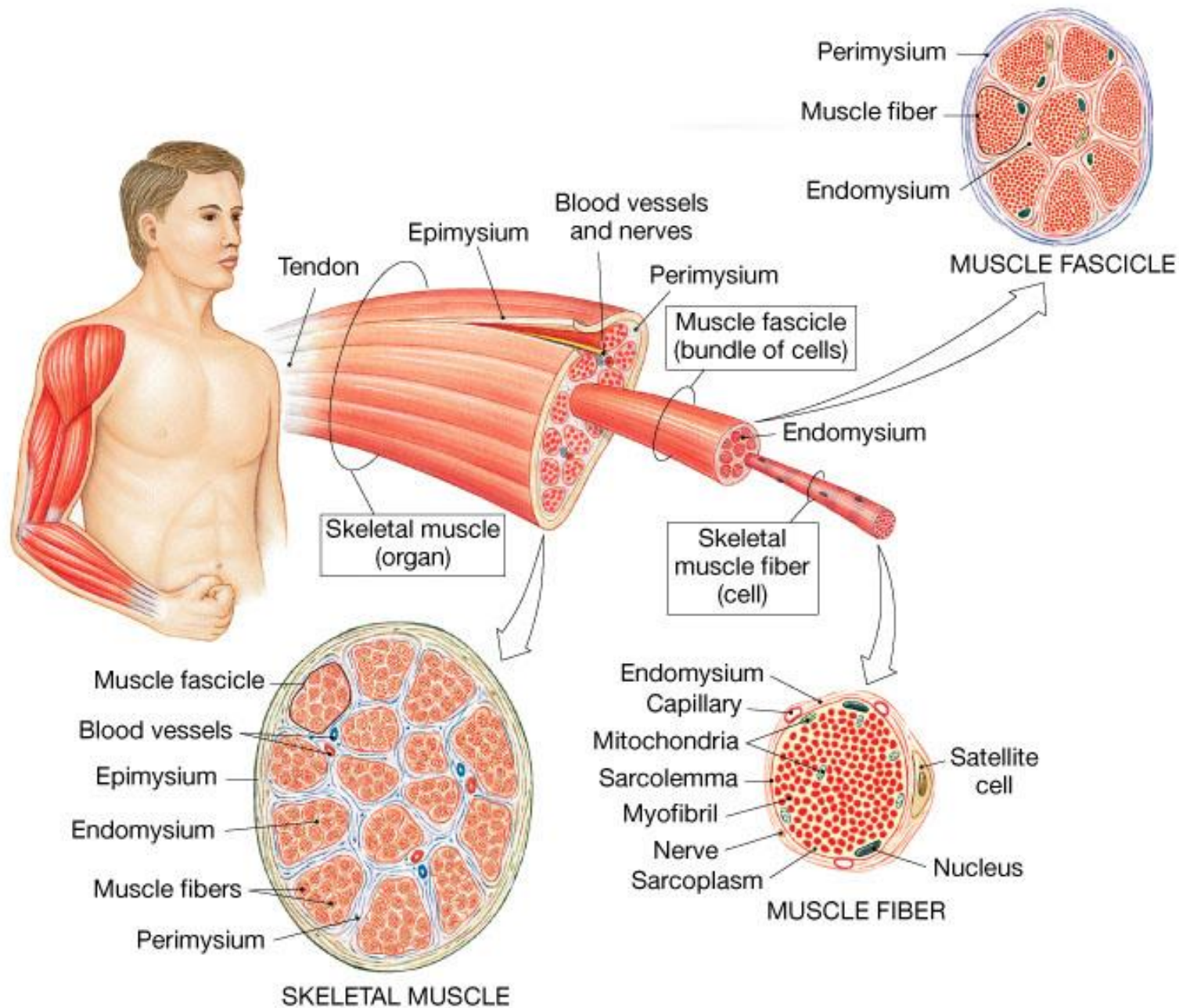
Előadó neve: Mandler Luca, SZTE ÁOK  
Biokémiai Intézet



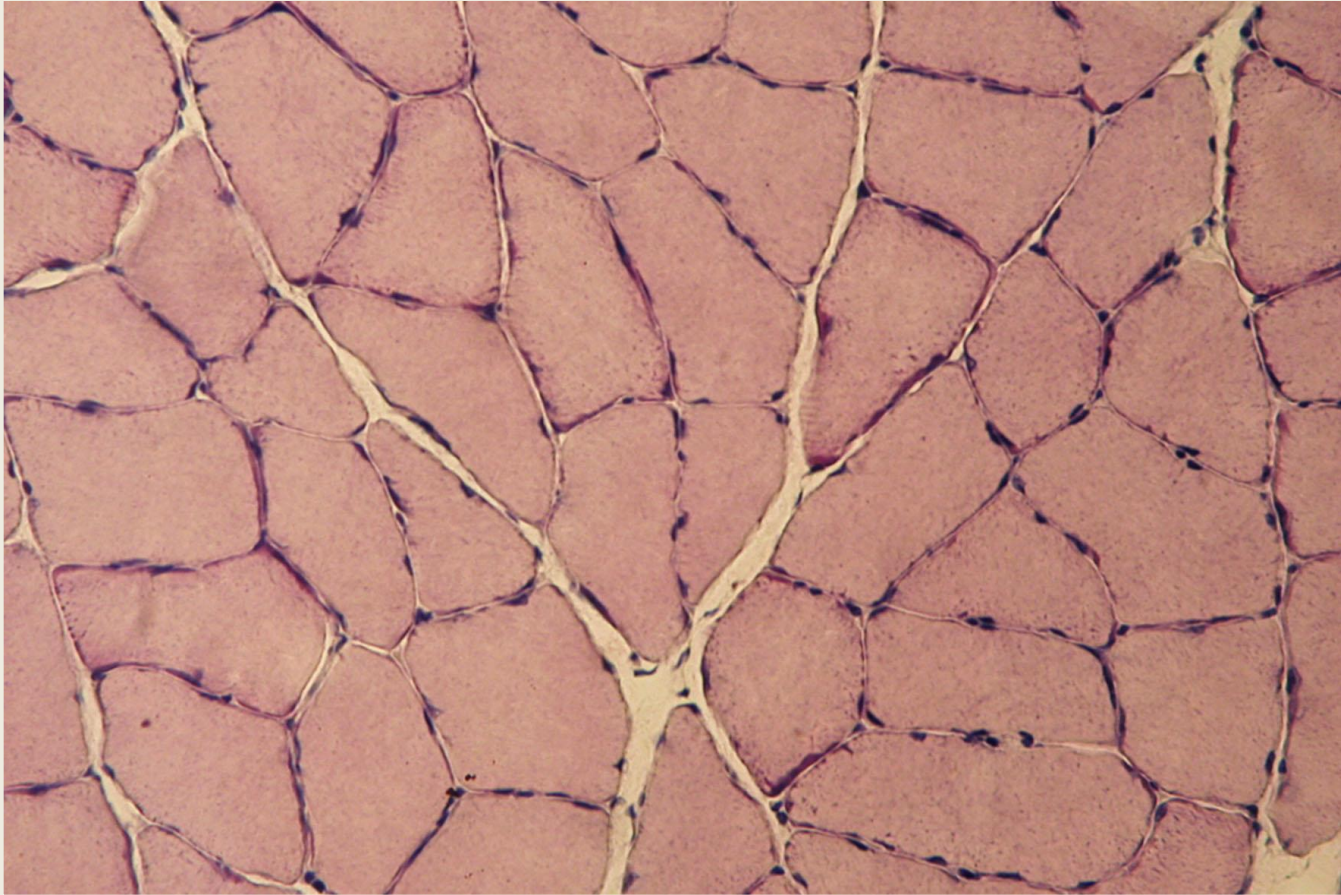
TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt



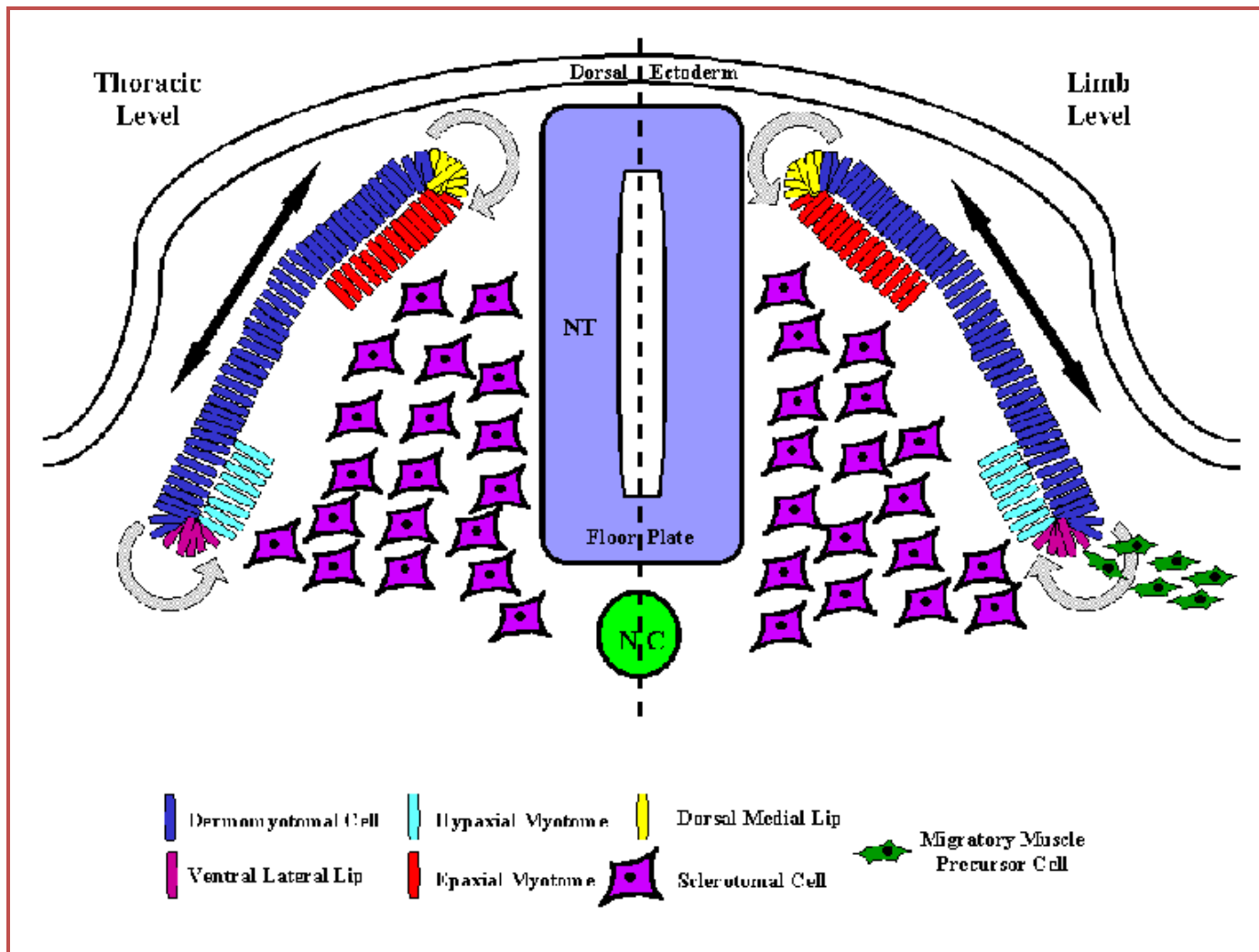
# A harántcsíktolt izom felépítése



# Harántcsíkolt izom keresztmetszet, HE festés



# A törzs- és végtagizmok eredete



# Miogenikus reguláló faktorok (MRF)

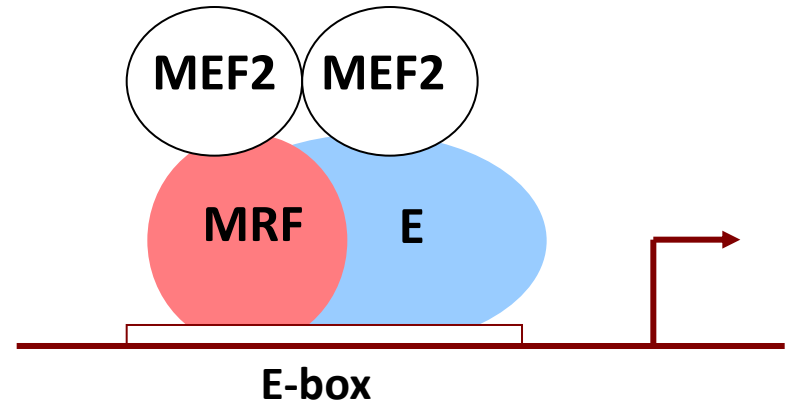
- Az MRF család tagjai:

myoD

myf-5

myogenin

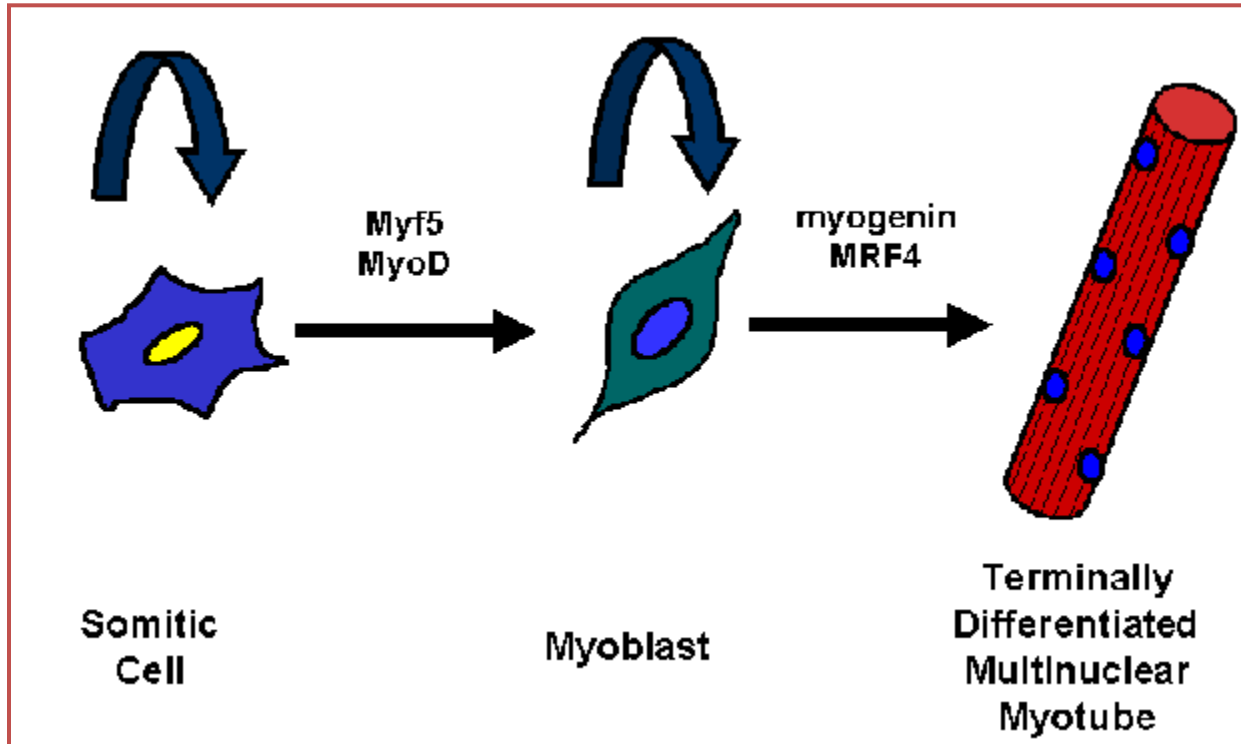
MRF4



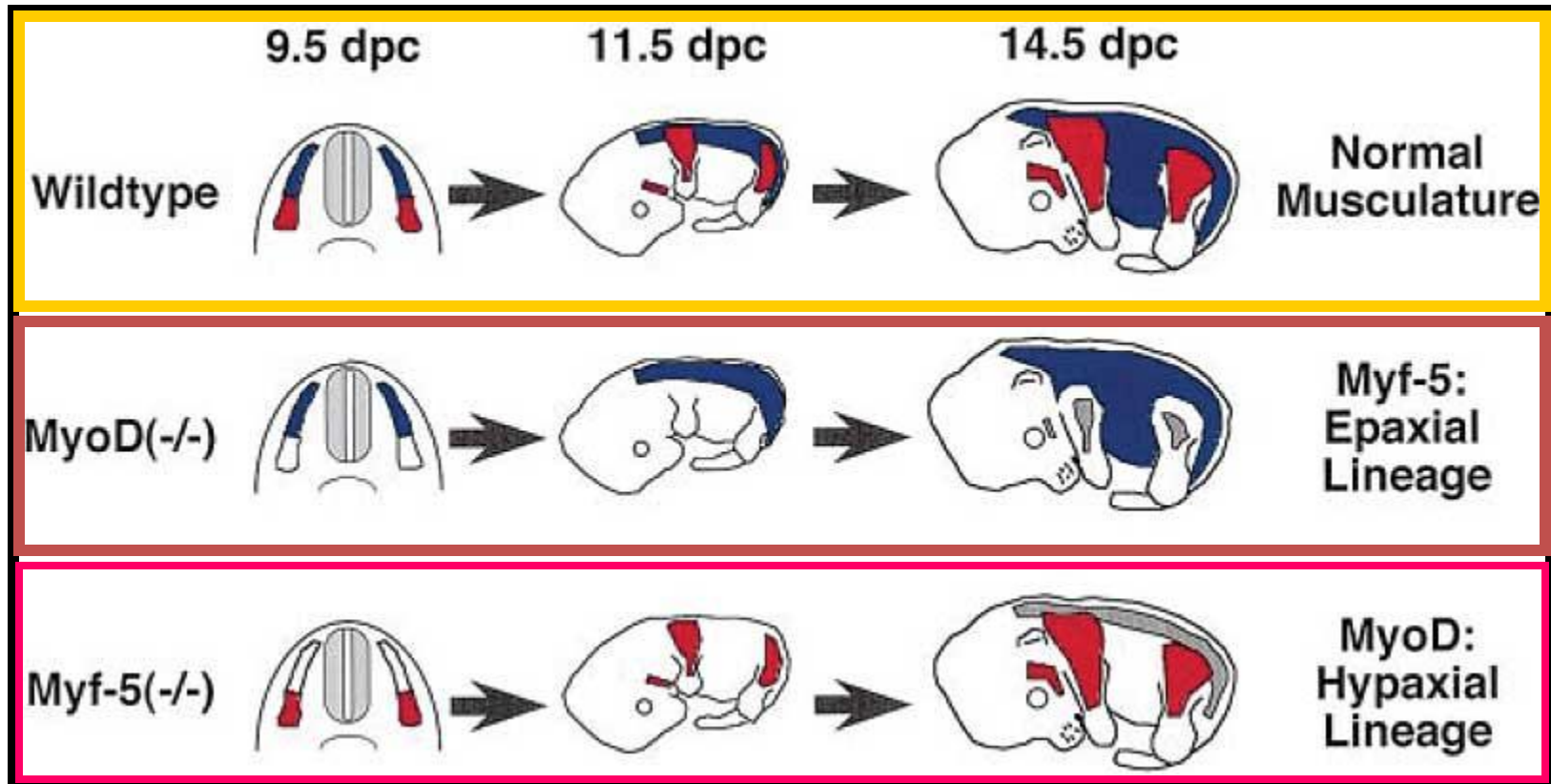
- bHLH (basic helix-loop-helix) transzkripciós faktorok

- Dimerizáció más fehérjékkel → izomspecifikus génexpresszió regulálása

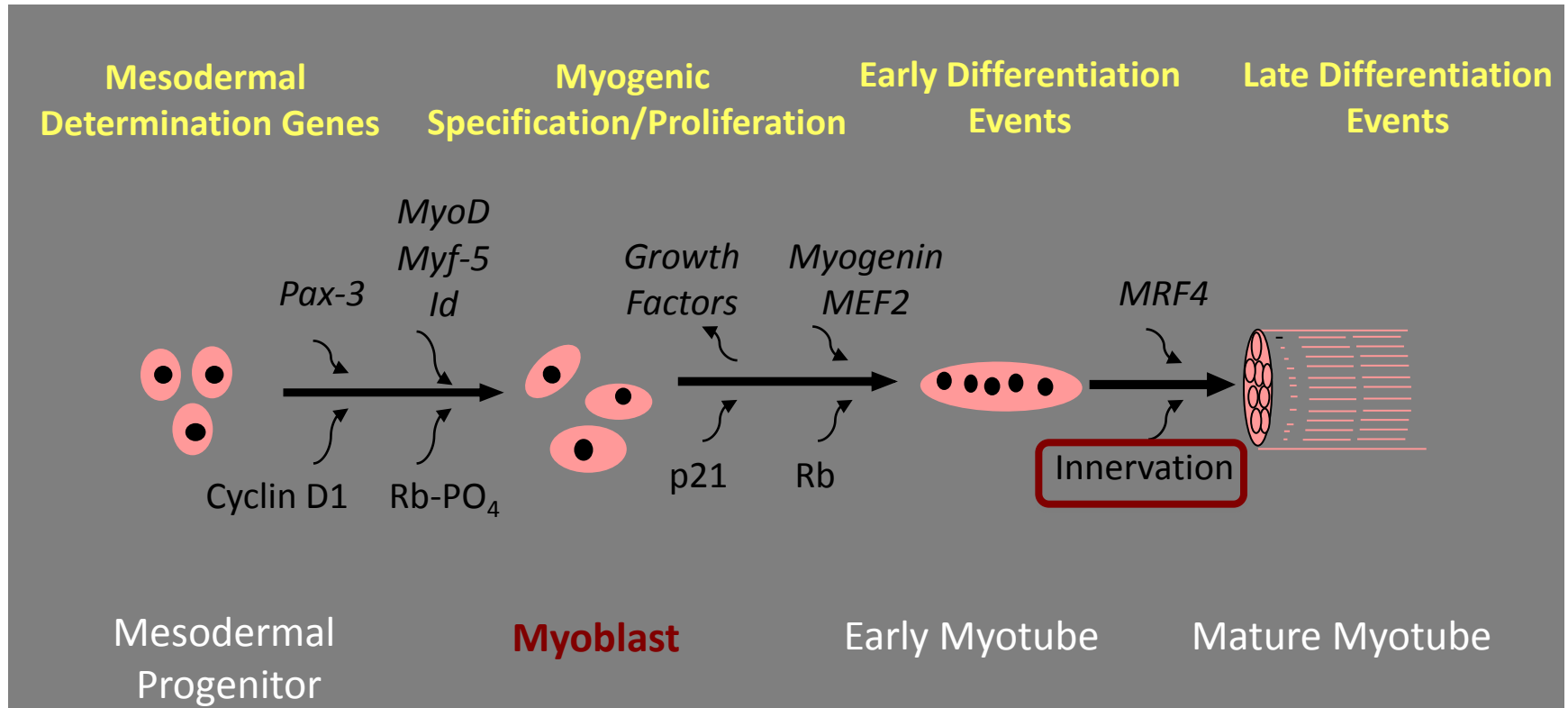
# Az izomfejlődés regulációja



# MRF egérmutánsok

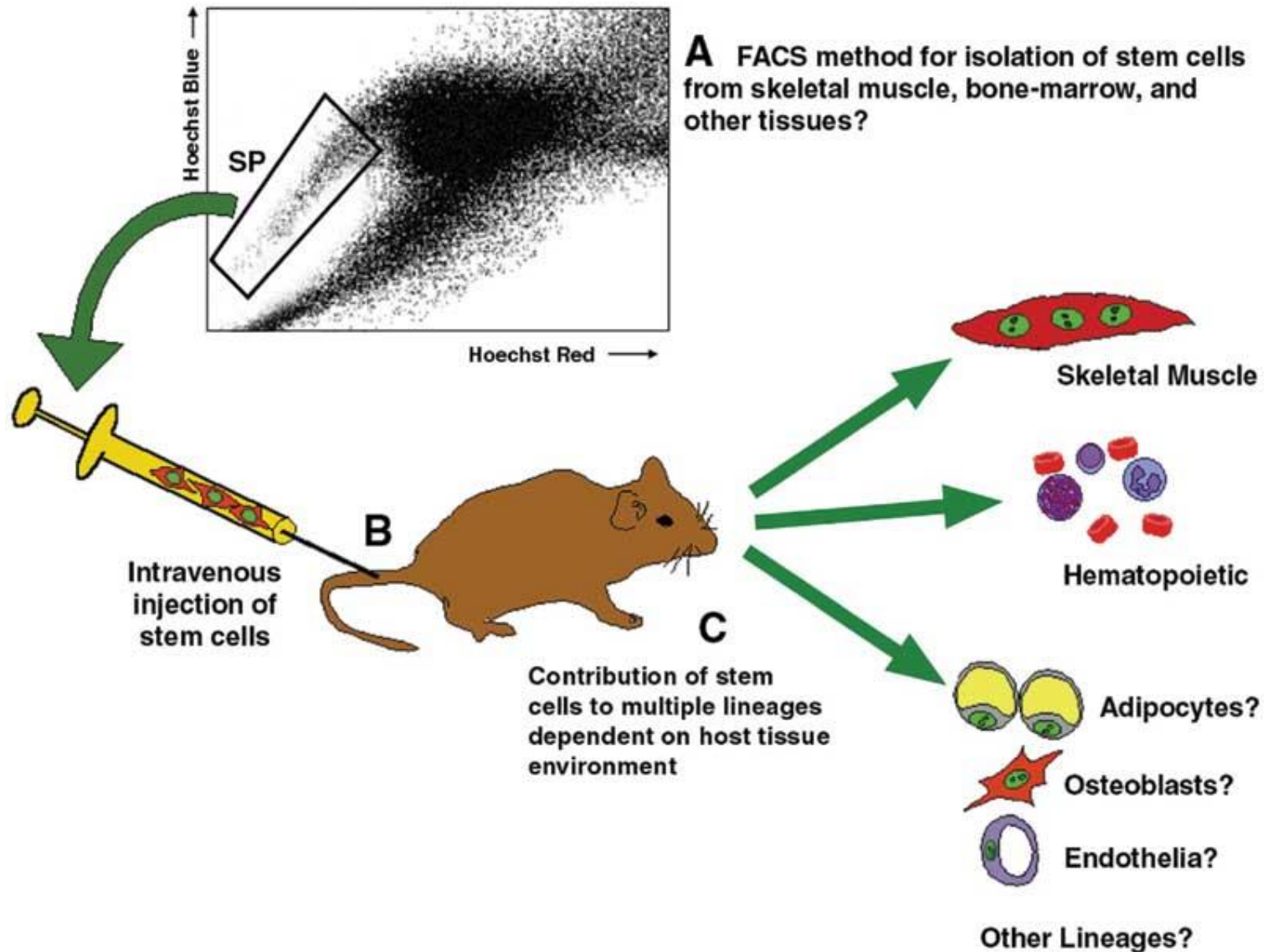


# A vázizom fejlődés molekuláris szabályozása



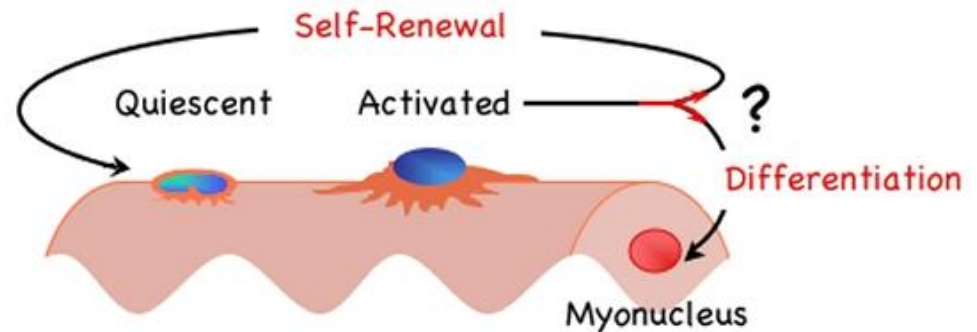
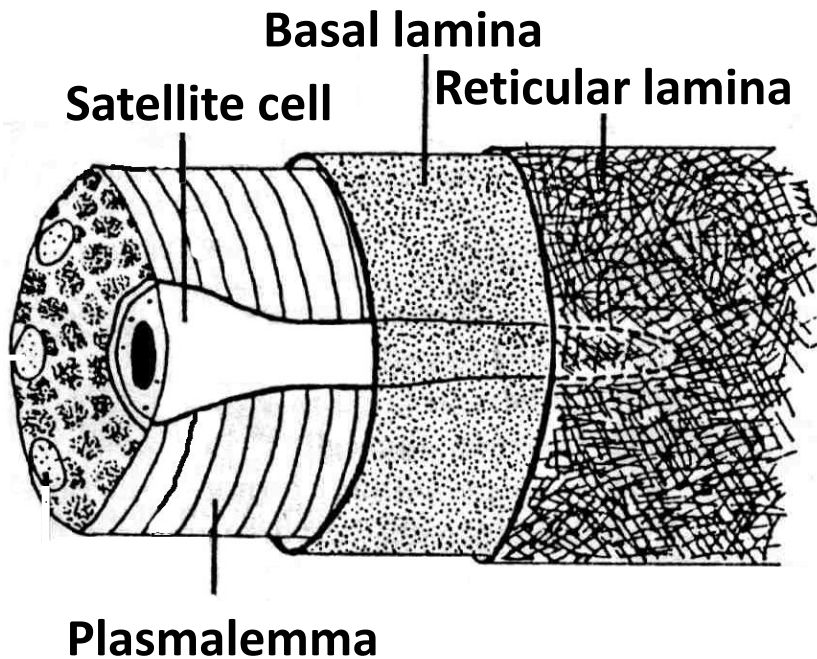
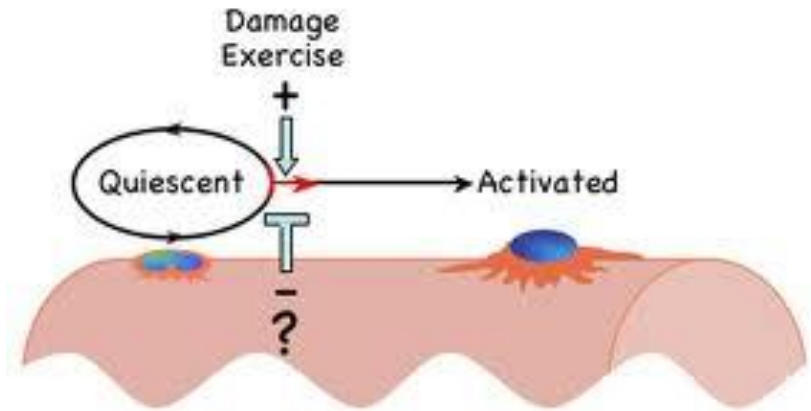
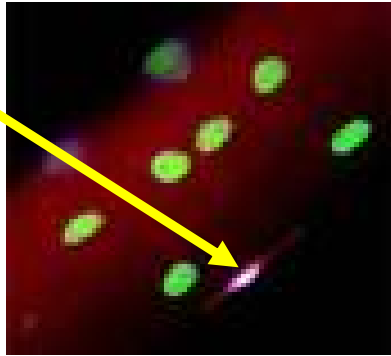


# Pluripotens, szövetspecifikus őssejtek

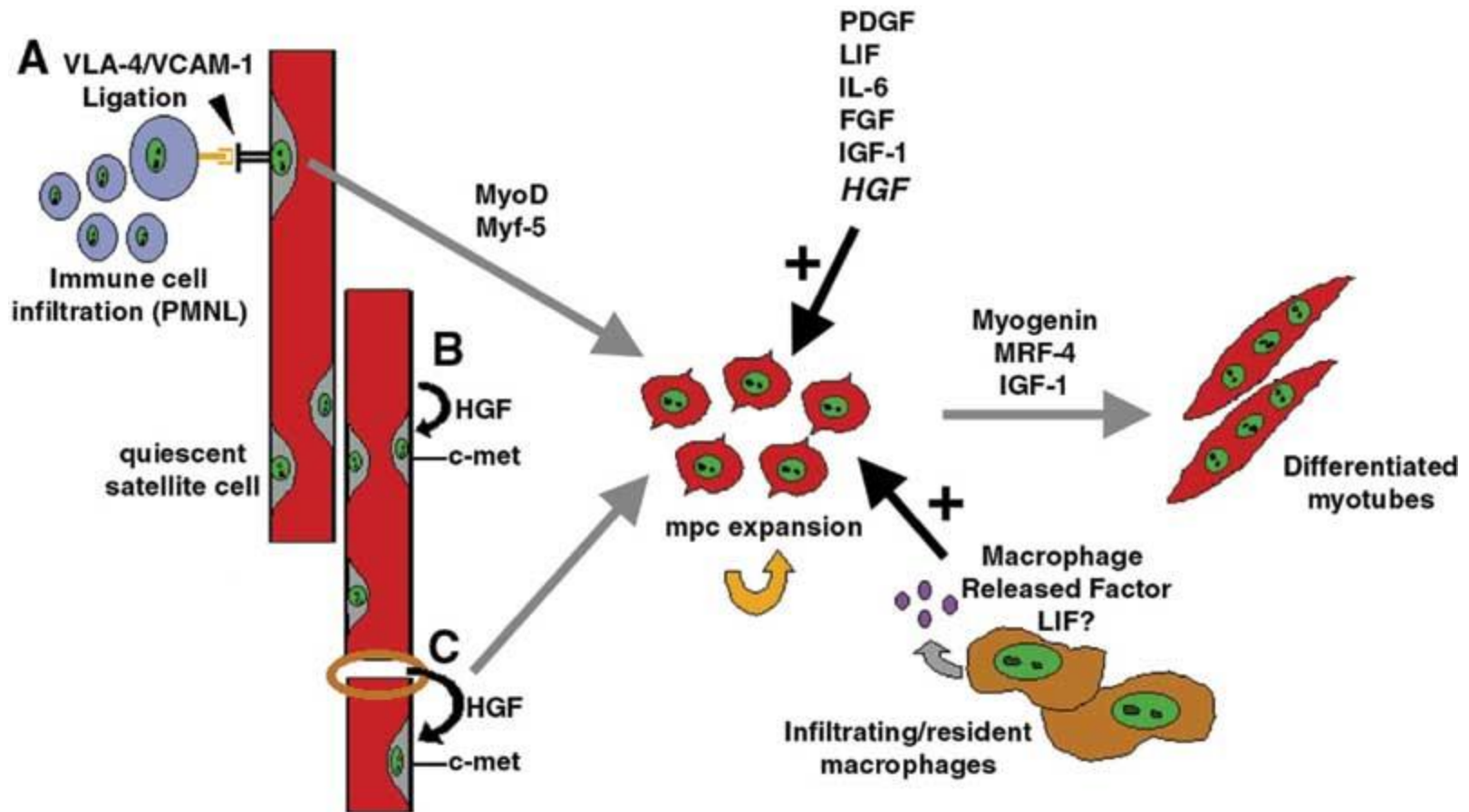


# Szatellita sejtek szerepe a regenerációban

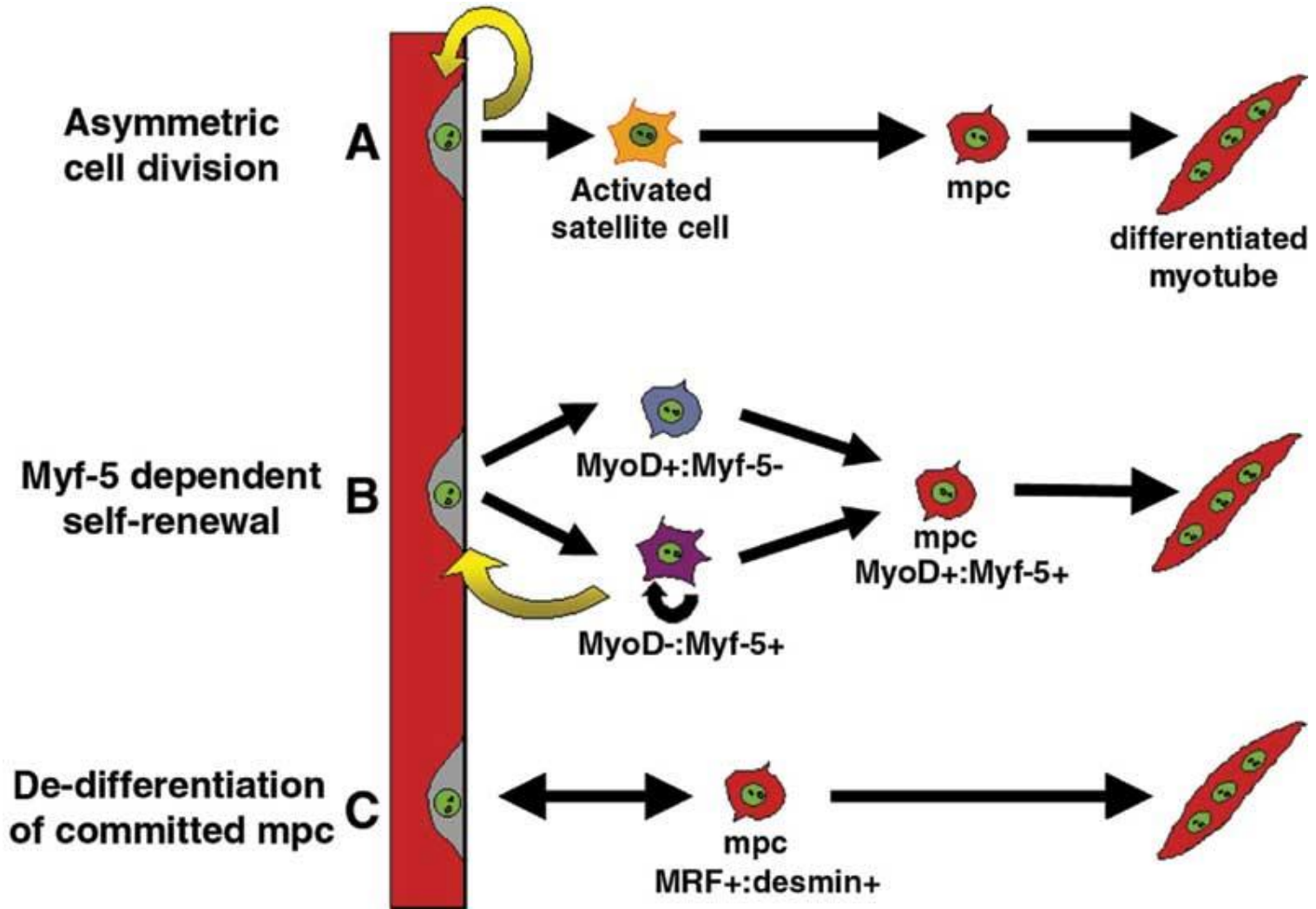
Szatellita sejtek

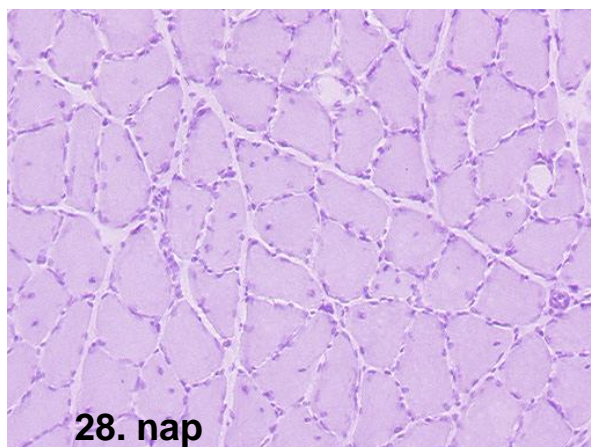
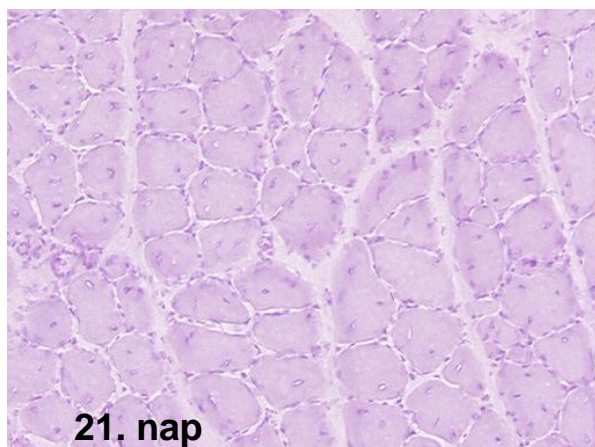
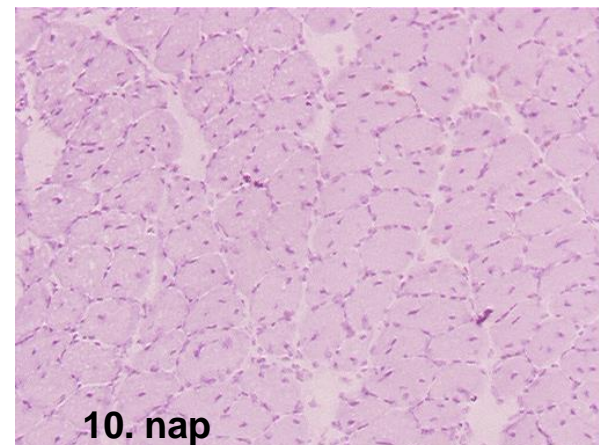
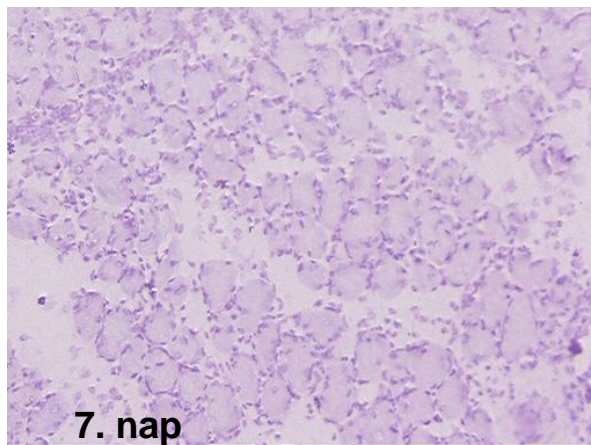
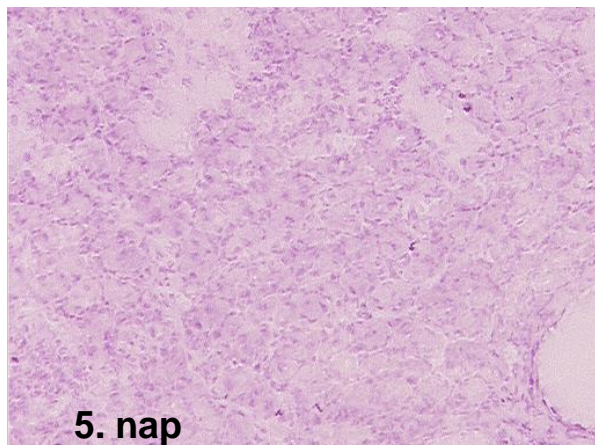
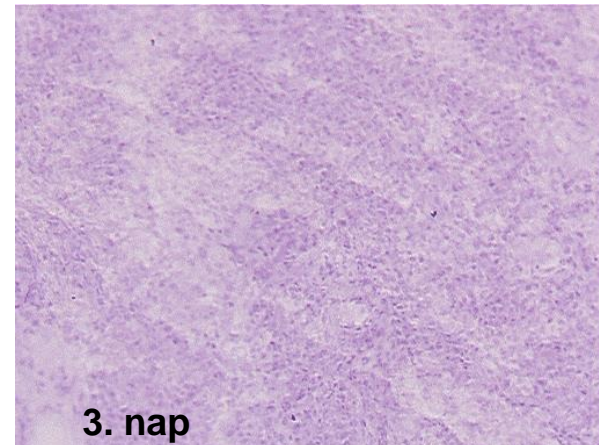
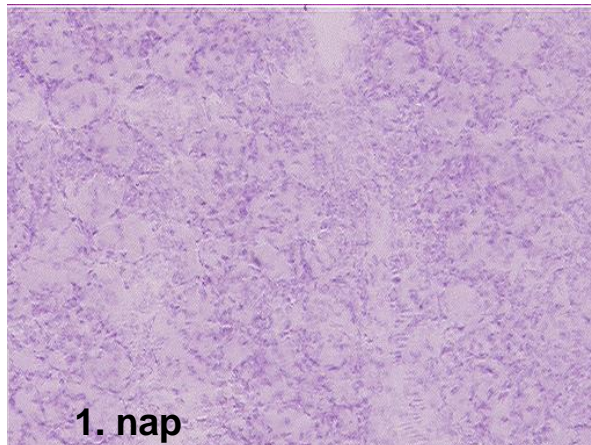
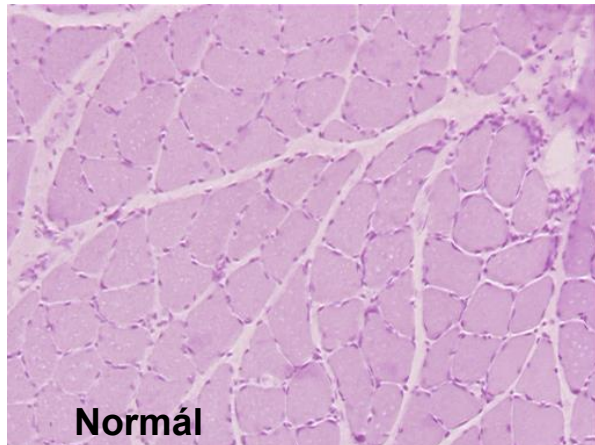


# A szatellita sejtek aktiválódásának mechanizmusa



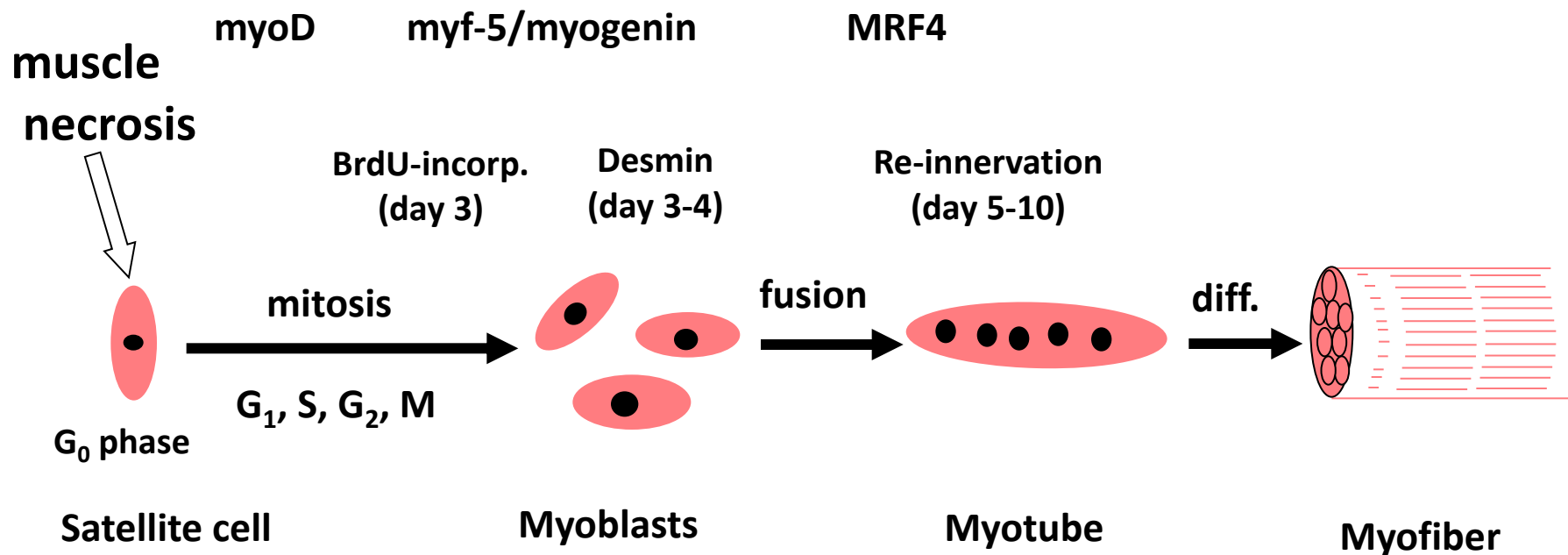
# A szatellita sejtek önfenntartó ciklusa





**Patkány soleus  
izom  
regenerációja  
notexin-indukálta  
nekrózist  
követően**

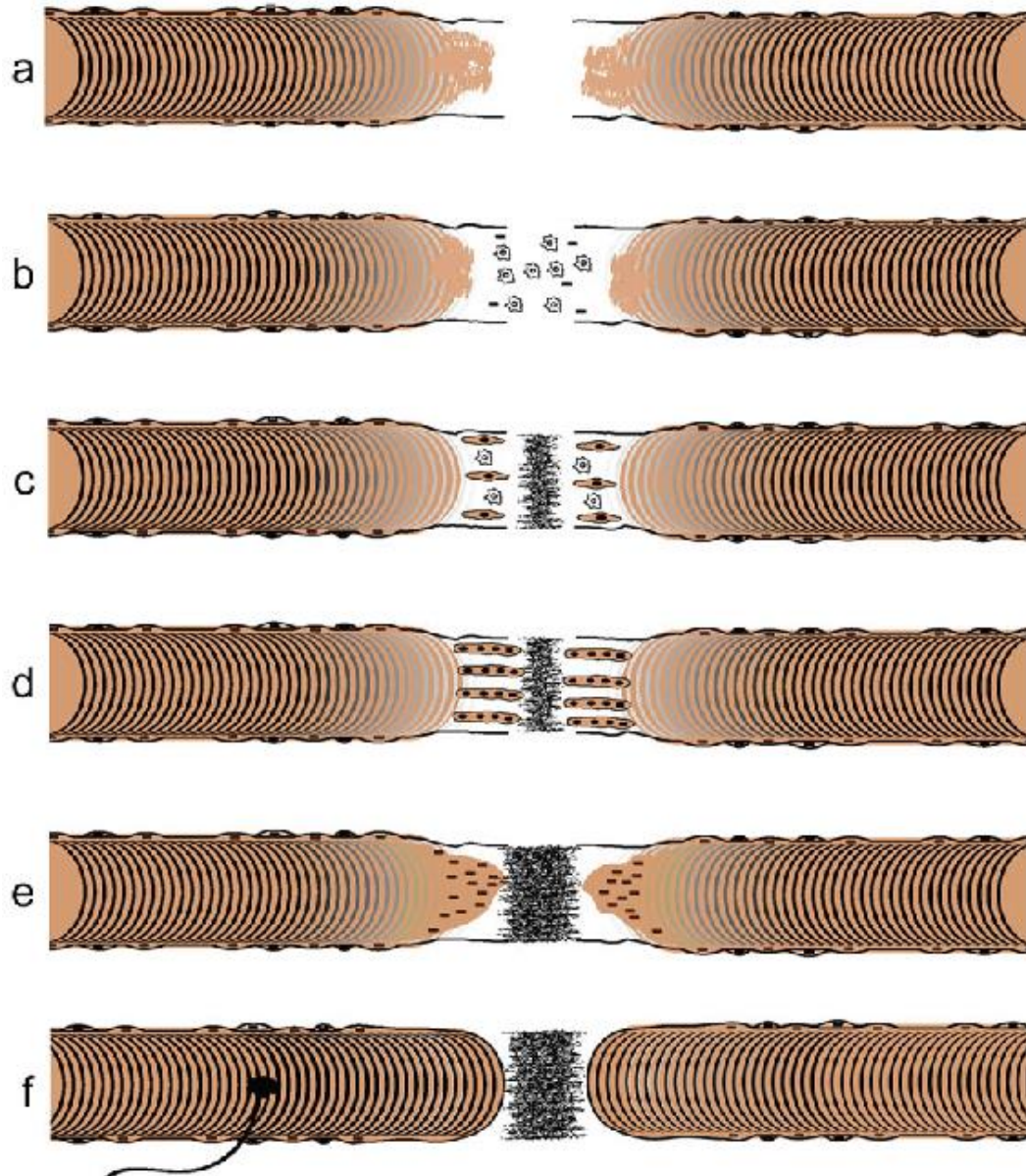
# A notexin-indukálta patkányizom regeneráció molekuláris jellemzői



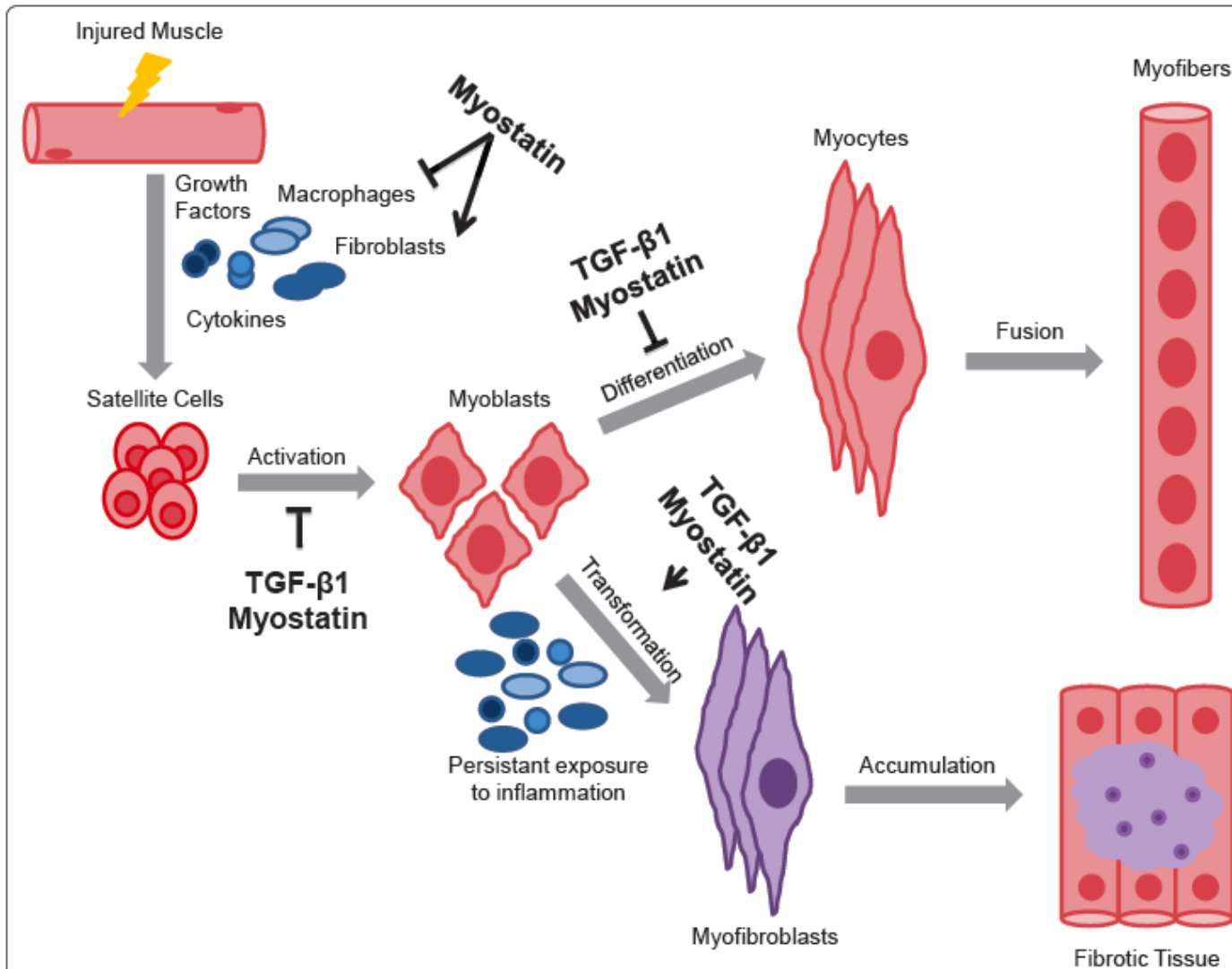
# Nagy izomdefektus helyreállítása

**Fig. 1** Repair of a large muscle defect with volumetric loss.

Following injury to the muscle with volumetric loss (a), damaged and necrotic myofibers are degraded by invading inflammatory cells, which attract satellite cells and remove cellular debris (b). Satellite cells begin to differentiate into myoblasts, while fibroblasts begin to deposit scar tissue (c). The satellite cells begin forming myotubes that begin to fuse with existing myofibers to form new muscle tissue (d). In cases of volumetric muscle loss, the formation of scar tissue proceeds more rapidly than myogenesis, with the production of a dense cap that prevents myofibers from bridging the wound (e) and that splits the muscle. As a consequence, the distal tissue (*right*) that does not contain any neuromuscular junctions becomes denervated (f)







# Izomregeneráció és fibrózis



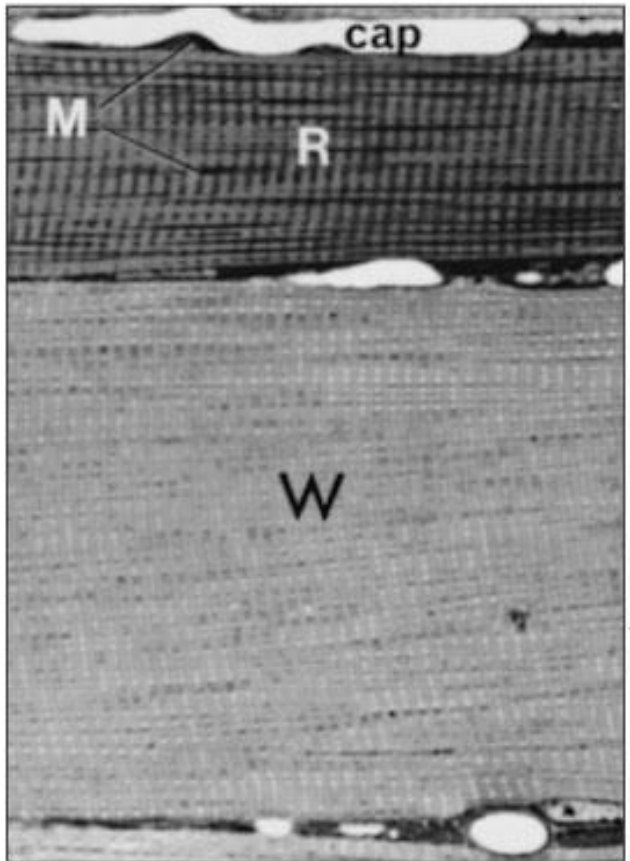
**Figure 2 Regulated and dysregulated muscle regeneration.** In regulated muscle regeneration, a transient inflammatory response occurs upon injury, which includes the chemotaxis of growth factors, cytokines, macrophages, and fibroblasts. This is followed by the activation and proliferation of satellite cells. Once activated, myoblasts differentiate into myocytes, and then fuse together to form myofibers, which exhibit central nuclei. This process is primarily orchestrated by the expression of the myogenic regulatory factors. In dysregulated muscle regeneration, there is a persistent inflammatory response and overexpression of proteins such as transforming growth factor-beta1 (TGF- $\beta$ 1) and myostatin, which promote the formation of fibrotic tissue to replace damaged myofibers.



# Izomrosttípusok

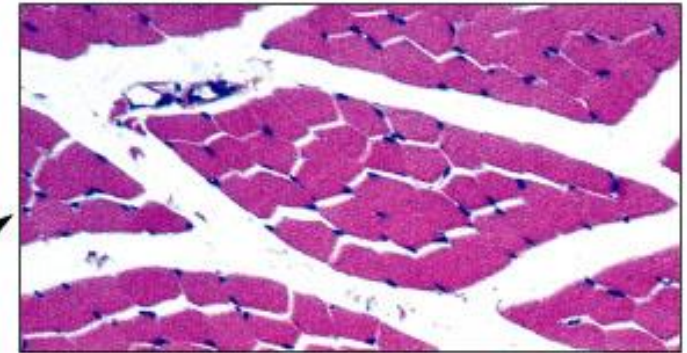
	MyHC	Összehúzódnás sebessége	Fáradékonyság	Anyagcsere
Vörös rostok	I 	lassú	alacsony	oxidatív
Fehér rostok	2A 	↓ gyors	↓ magas	↑ glikolítikus
	2X 			
	2B 			

# Izomrosttípusok



(a) LM × 783

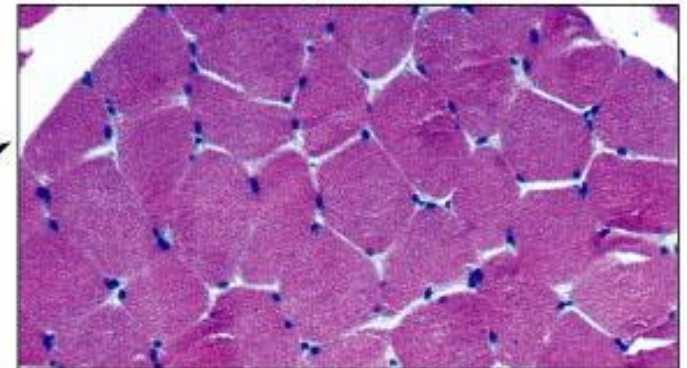
**Slow fibers**  
Smaller diameter,  
darker color due to  
myoglobin; fatigue  
resistant



Slow

LM × 171

**Fast fibers**  
Larger diameter, paler  
color; easily fatigued



Fast

(b)

LM × 171

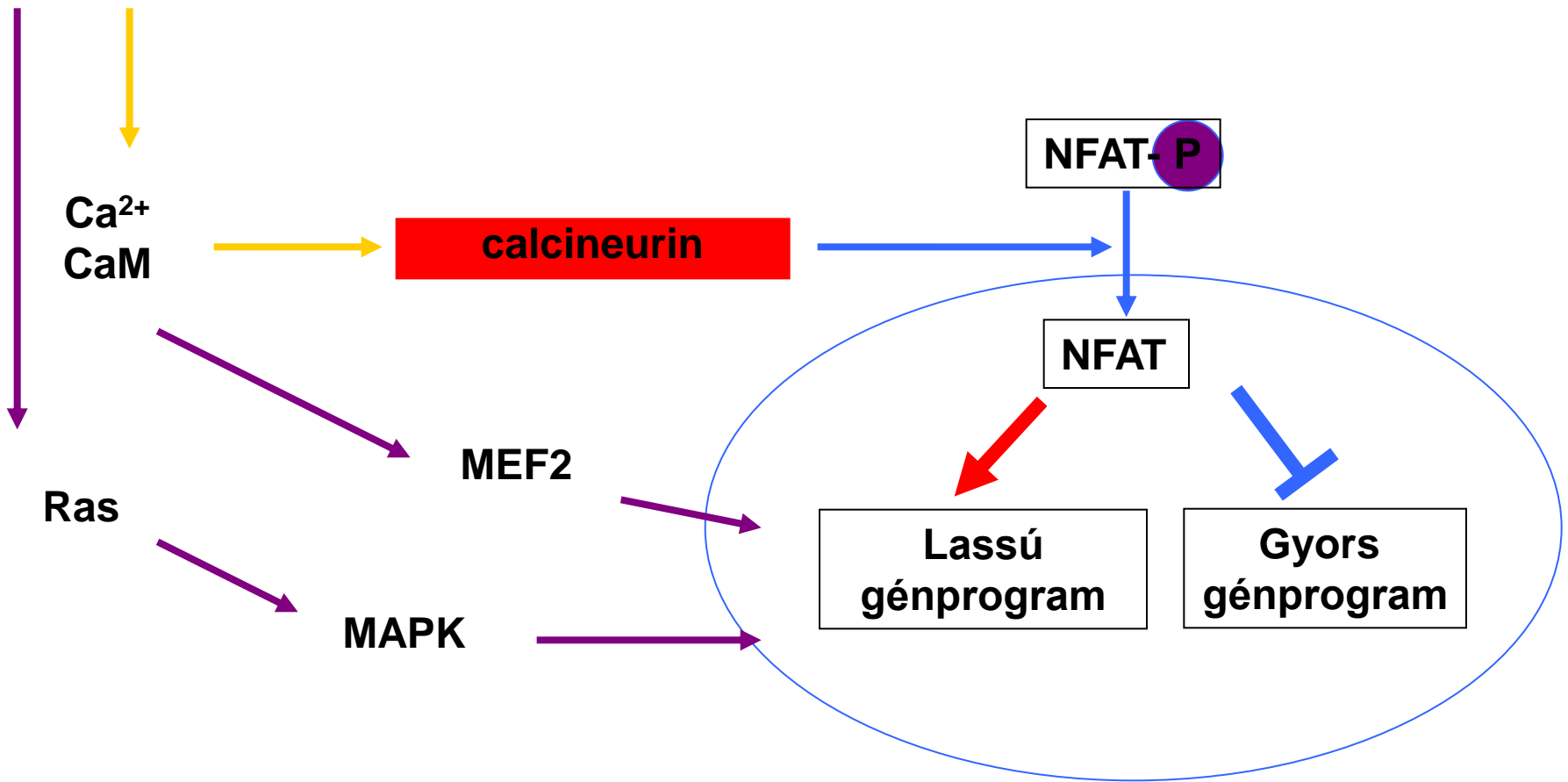
# Izomrostipizálás

## Immunhisztokémiai festés

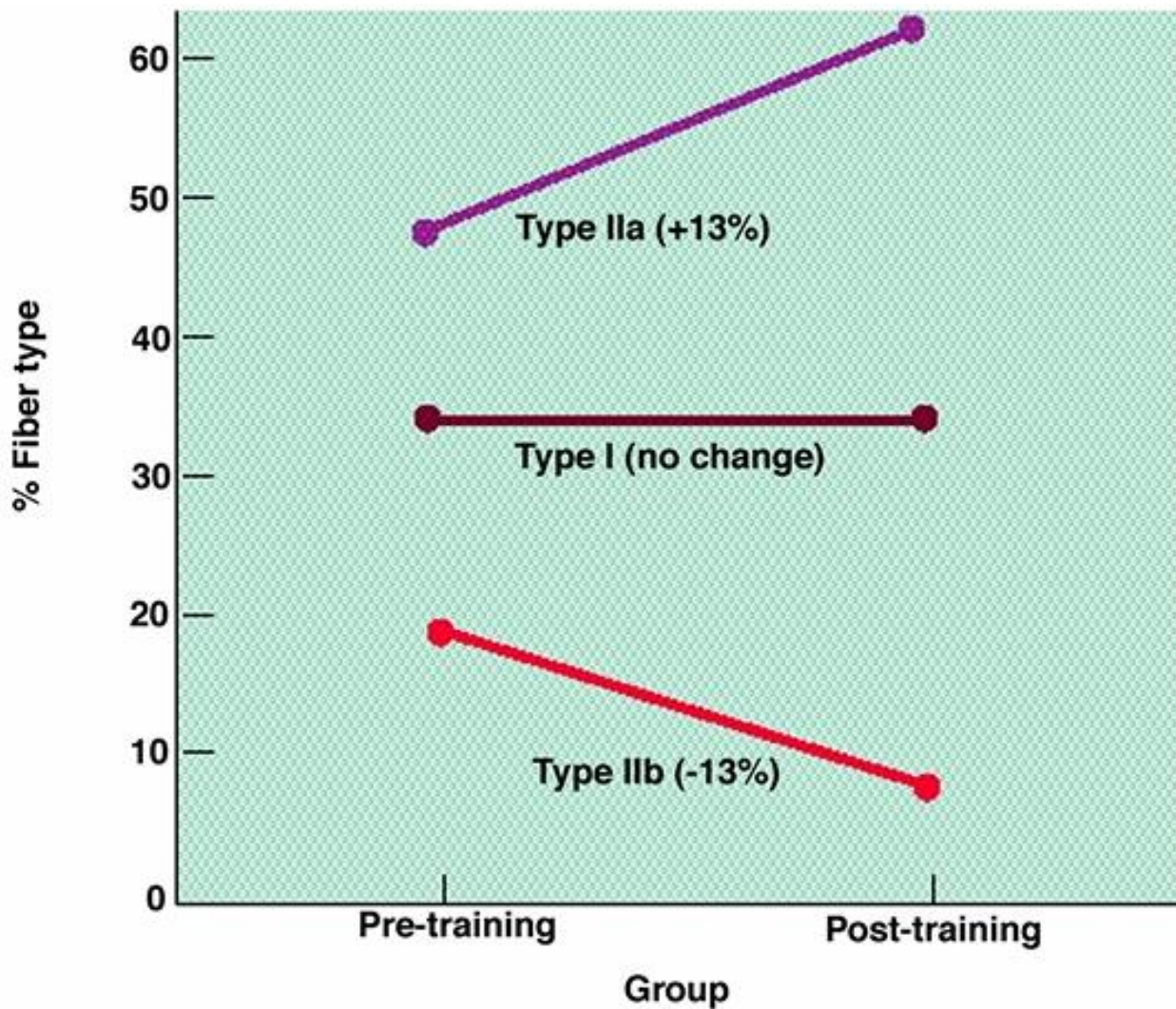


# A rosttípus molekuláris szabályozása

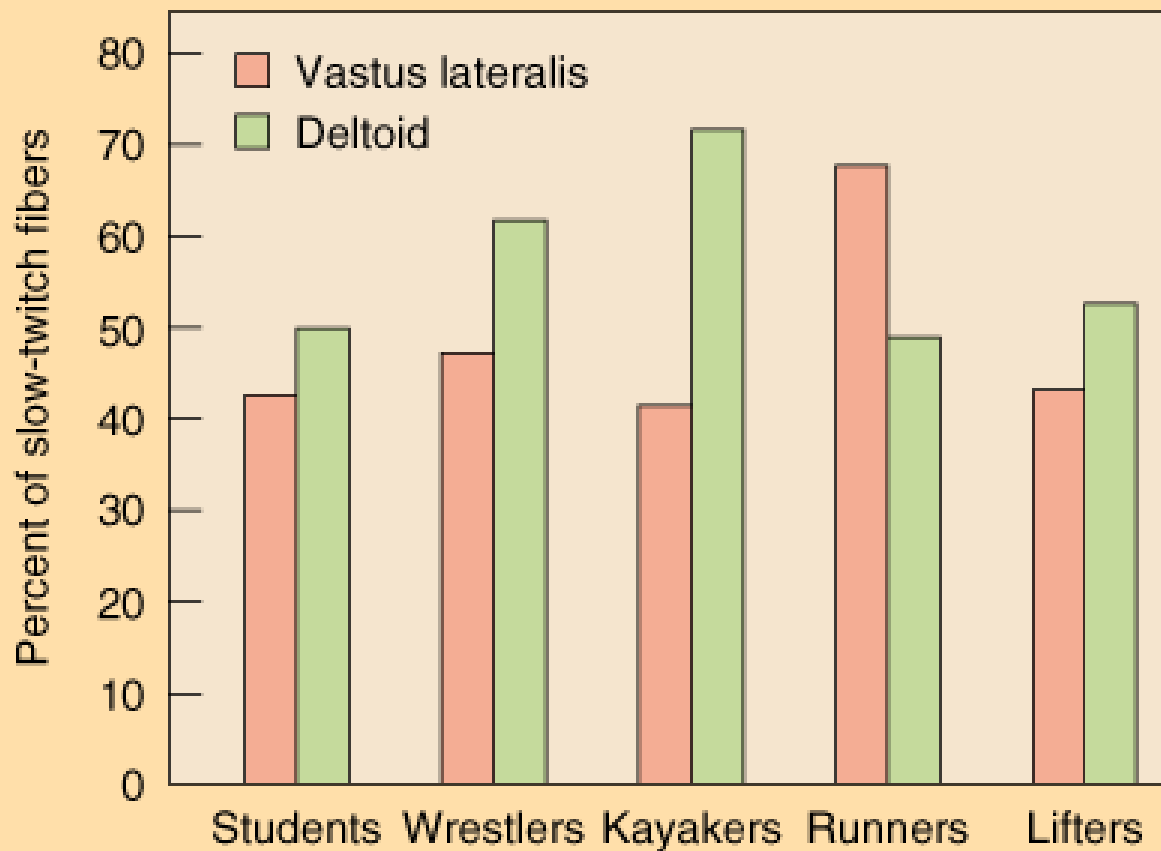
*Lassú motoros neuron aktivitás*



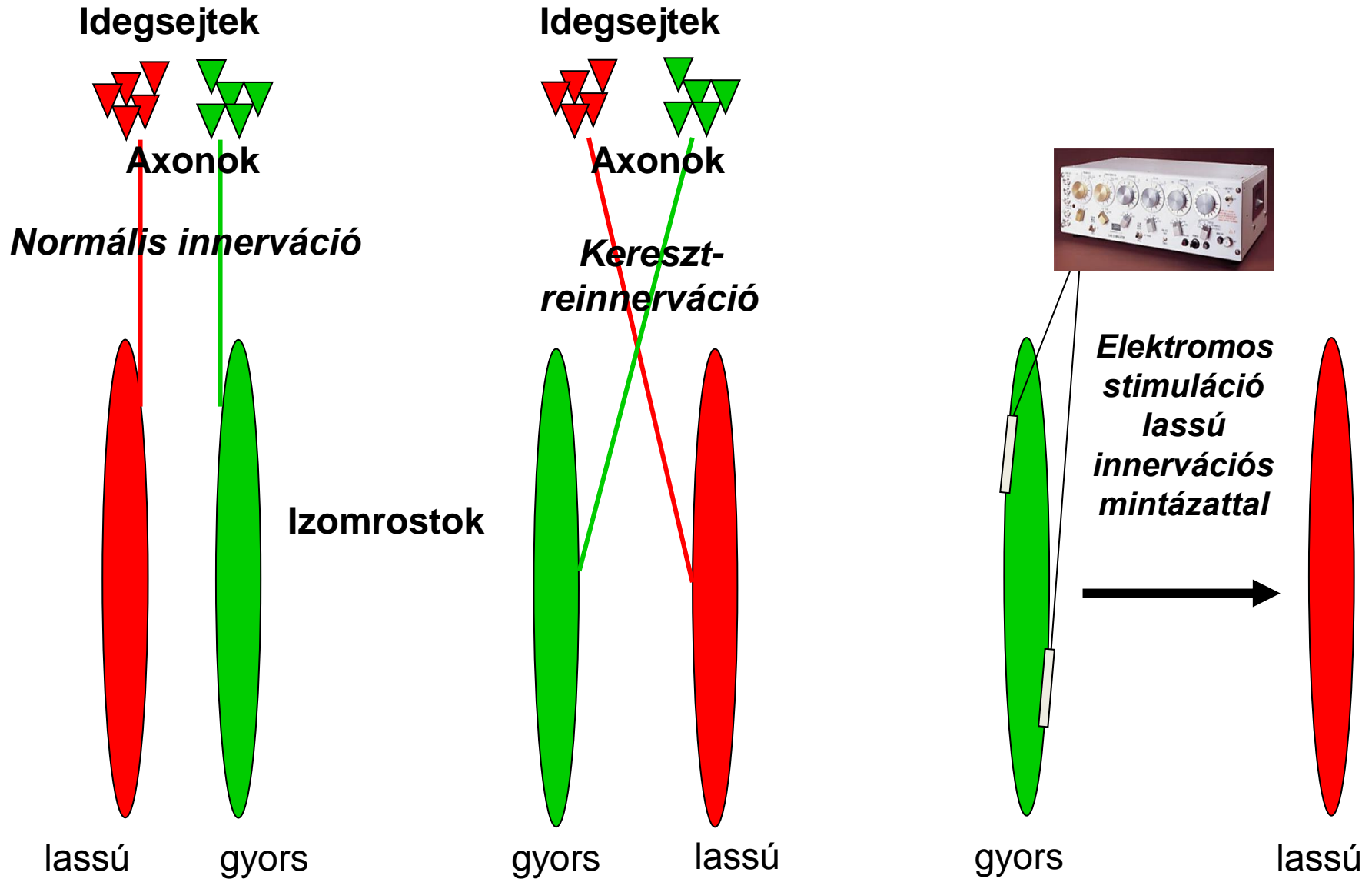
# Edzés-indukálta változások a rosttípus-összetételben



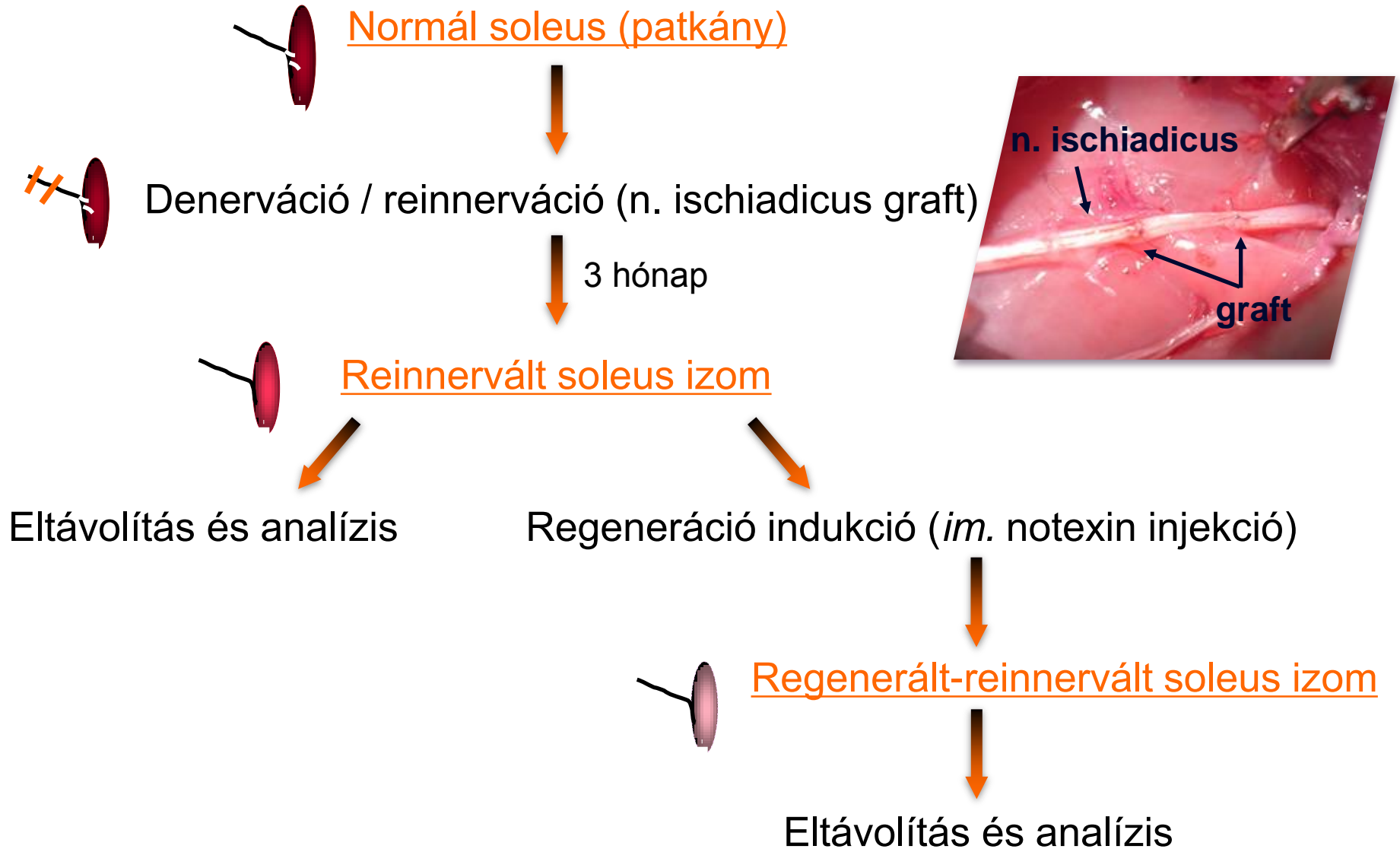
# Izomrostösszetétel atlétákban



# Az izomrosttípus az innerváció függvénye



# Patkány soleus izom: denerválás, reinnerválás, regeneráció





# Az innerváció károsodásának következményei

**Denerváció / reinnerváció: izomfunkció ↓**

részleges denerváció

nem megfelelő  
reinnerváció

csökkent regeneráció:

**az izom belső adaptációs  
károsodása**

(Molekuláris mechanizmusok?)

**Idegi eredetű faktorok**

- morfológiai károsodás
- abnormális motoros véglemezek
- rostösszetétel: lassú-gyors eltolódás

**Izom eredetű faktorok**

- morfológiai károsodás, rostszám ↓
- abnormális motoros véglemezek
- rostösszetétel: további gyorsulás

(MHCIIB!)

# Idegsérült izmok terápiás alternatívái

Idegrekonstrukciós műtétek



Izom eredetű faktorokat célzó terápiás módszerek

# A rostméret molekuláris szabályozása

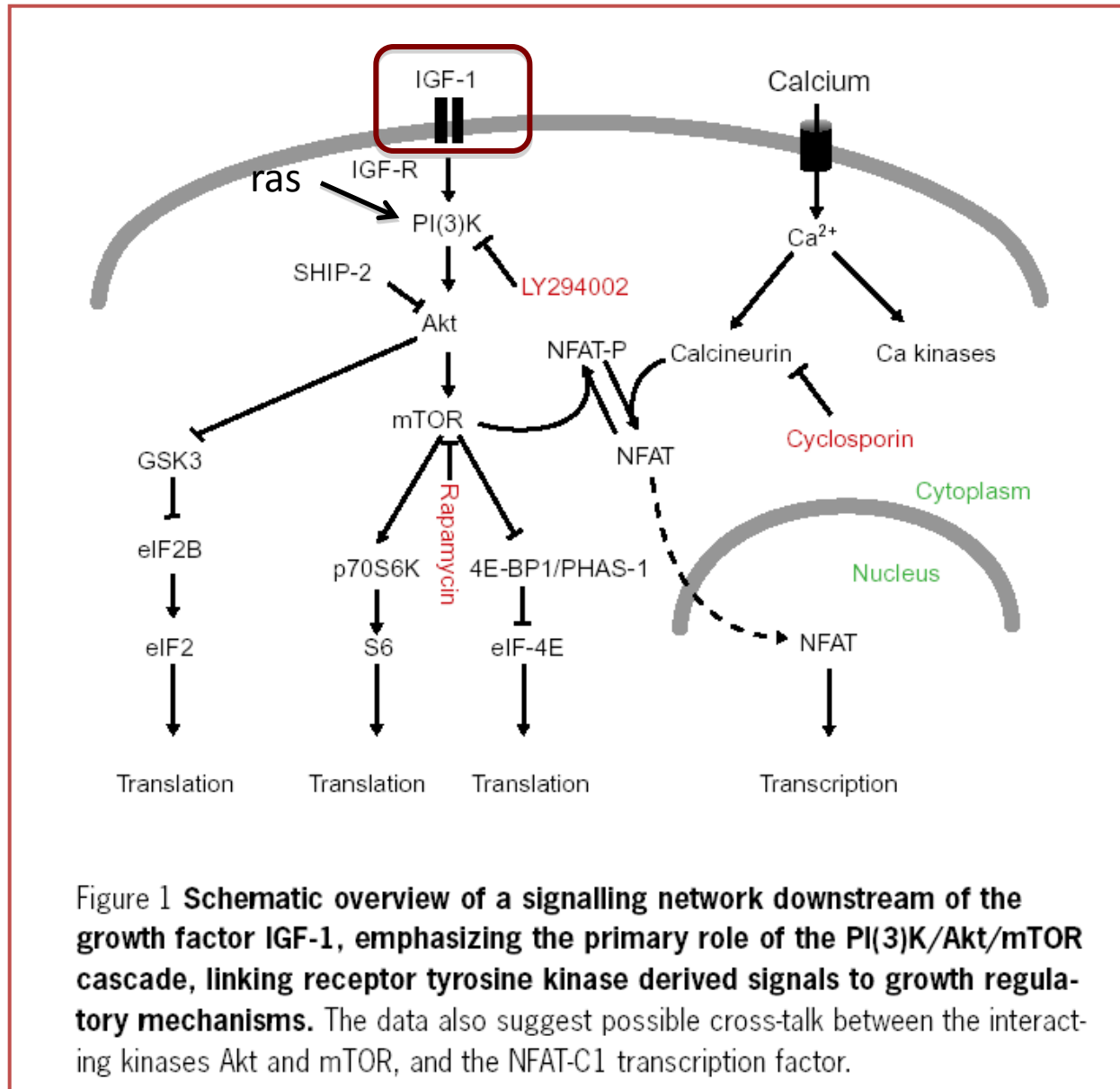
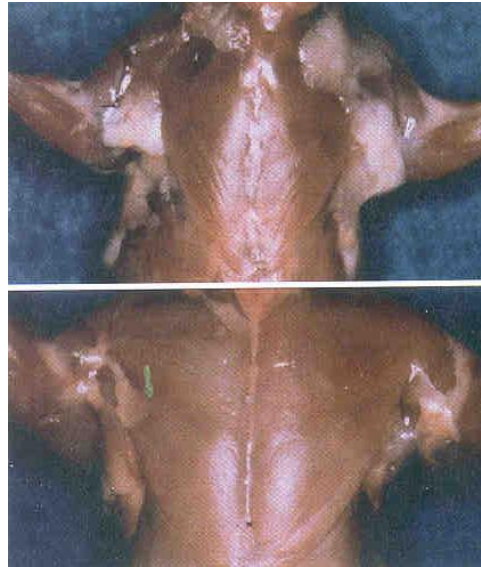


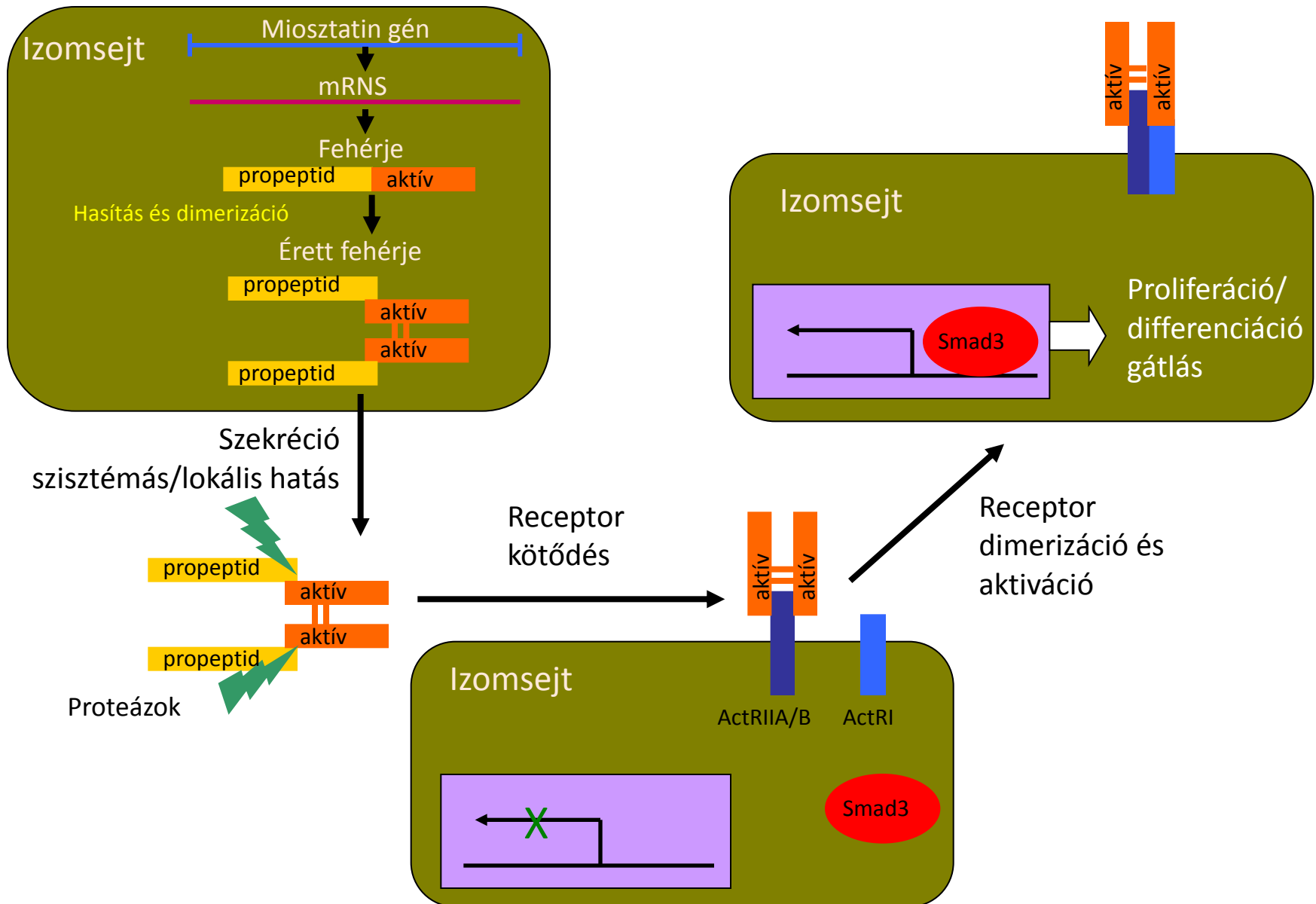
Figure 1 **Schematic overview of a signalling network downstream of the growth factor IGF-1, emphasizing the primary role of the PI(3)K/Akt/mTOR cascade, linking receptor tyrosine kinase derived signals to growth regulatory mechanisms.** The data also suggest possible cross-talk between the interacting kinases Akt and mTOR, and the NFAT-C1 transcription factor.

# Rostméret/ izomnövekedés/ regeneráció szabályozása: Miosztatin

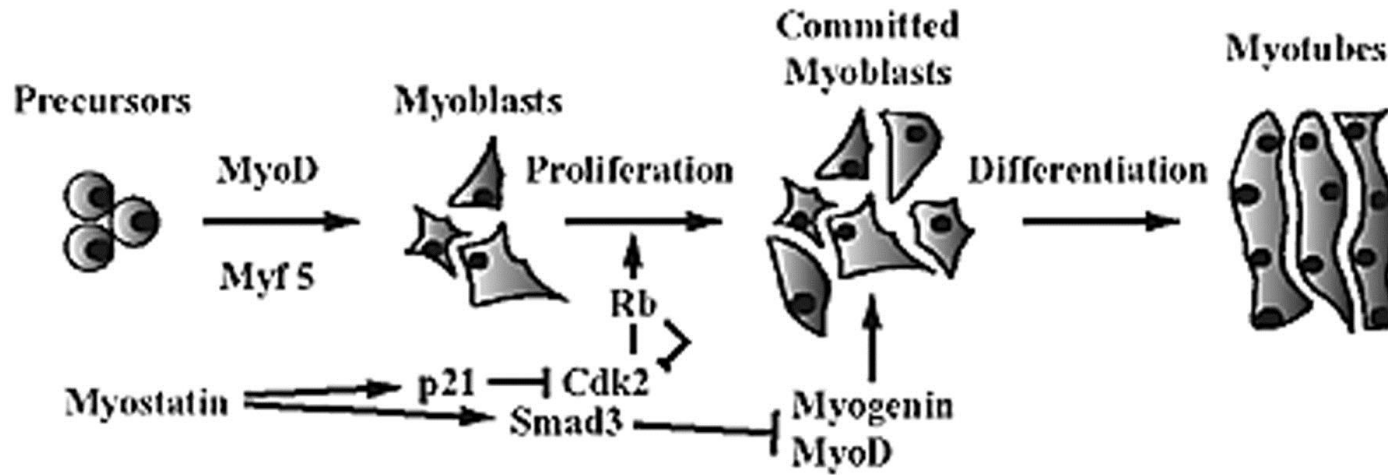


- Miosztatin: izomspecifikus növekedési faktor (TGF- $\beta$  család)
- Izomnövekedés/regeneráció gátlása
- Miosztatin gén mutációja: Hiperizmoltság

# Miosztatin szekréció és hatásmechanizmus

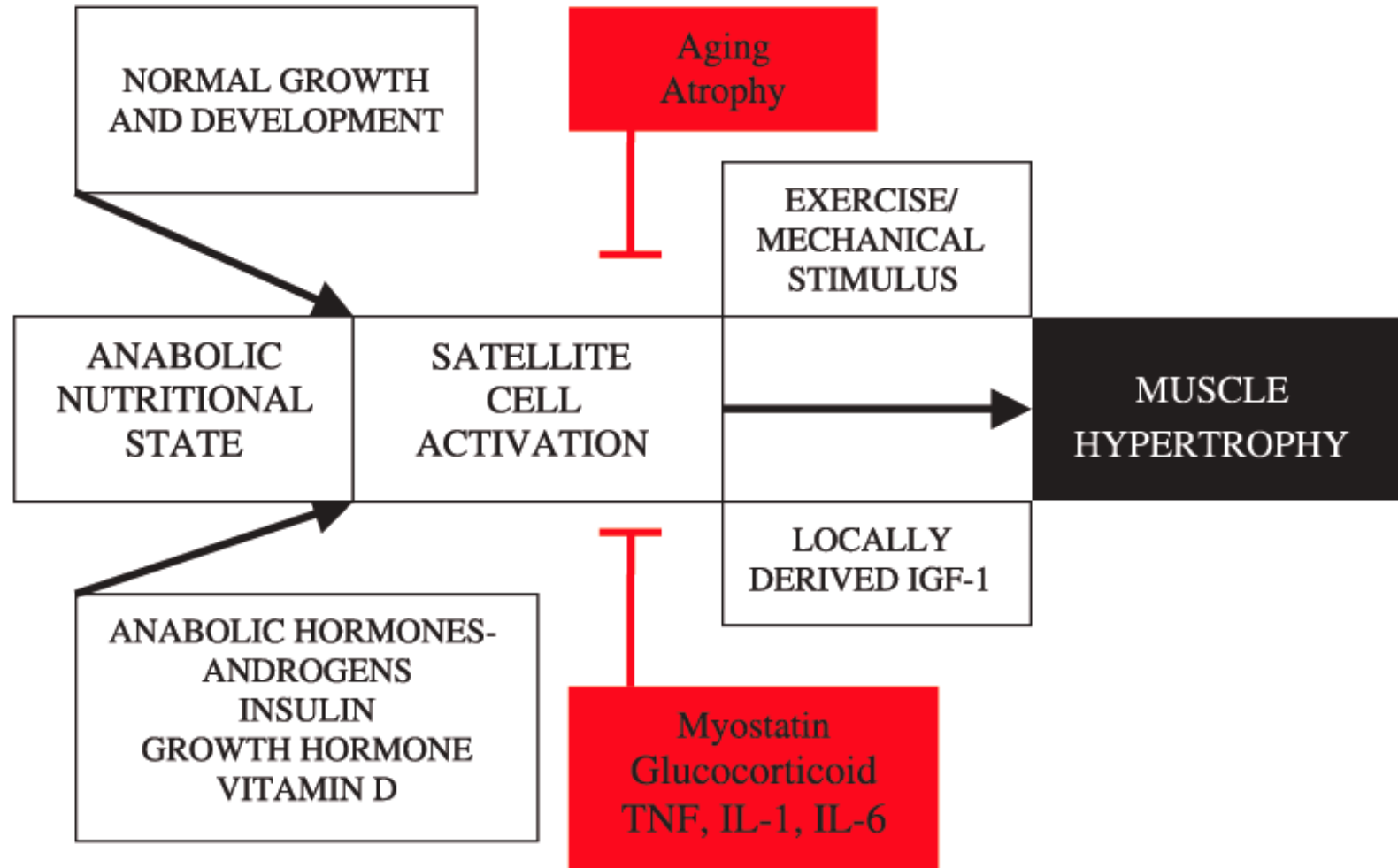


# A miosztatin gátló szerepe az izom proliferációban és differenciációban



(Langley et al. JBC 2002 277:49831-49840)

# Az izomhipertrófia szabályozási lehetőségei

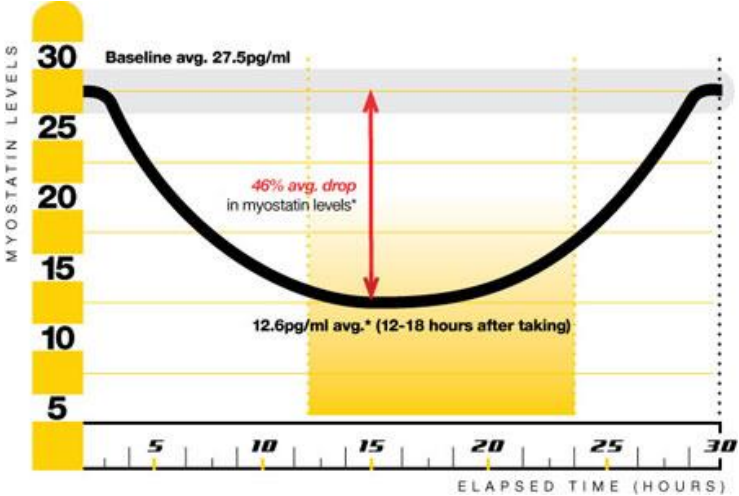


**Figure 4** Diagram designed to represent positive and negative factors leading to muscle hypertrophy via activation of satellite cells.

# Miosztatin gátlók: ideális izomnövelő doppingerek?!



Peak Wellness BioPharma





**Köszönöm a figyelmet!**

