

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL
(PET-FARMÁCIA)
TUTORA: PROFA. DRA. LEÔNIA MARIA BATISTA**

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

**2ª CONSULTORIA ACADÊMICA - HISTOLOGIA HUMANA
BOLSISTA: CAROLAINÉ AMARAL DE ANDRADE MELO -
GRADUANDA DO 3º PERÍODO
ORIENTADORA: PROFA. DRA. GICIANE CARVALHO
VIEIRA**



**JOÃO PESSOA - PB
2020**

O QUE É A DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ?

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença hereditária causada pela falta da proteína distrofina nos músculos.



FONTE A

QUEM É AFETADO POR ESSA DOENÇA ?

A DMD afeta meninos ainda na infância. Por ser uma doença relacionada com o sexo da criança, as meninas não desenvolvem os sintomas.



FONTE B

QUAIS SÃO OS SINTOMAS DA DMD ?

Musculares

- Fraqueza muscular na infância;
- Dificuldade para sentar, ficar em pé e subir escadas;
- Irregularidade no andar;

Cardíacos

- Coração dilatado
- Arritmias cardíacas



FONTE C

Sinais de alerta

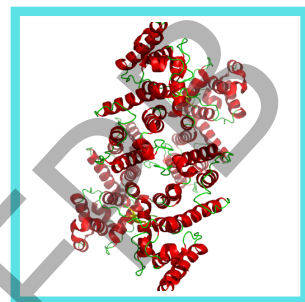
- Necessidade de cadeira de rodas;
- Panturrilha aumentada;



FONTE D

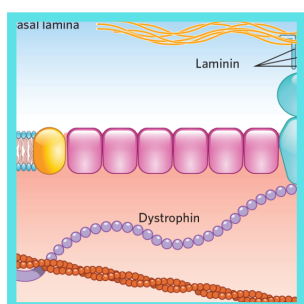
◉ QUE É A DISTROFINA ?

A distrofina é uma proteína presente na membrana celular dos músculos esqueléticos.



FONTE E

QUAL É A FUNÇÃO DA DISTROFINA ?



FONTE F

A distrofina liga proteínas do interior da célula muscular a outras proteínas do exterior, garantindo a estabilidade da fibra muscular e a transmissão da força de contração para todo o músculo.

◉ QUE ACONTECE NA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE ?

Não existe distrofina no músculo ou ela não funciona corretamente. Por causa disso, a célula muscular não suporta impactos, inflamando facilmente. O resultado é a morte progressiva de cada célula muscular, causando fraqueza.



FONTE G



FONTE H

A DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE TEM CURA?

Atualmente essa doença não tem cura, porém muitos medicamentos são utilizados para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos portadores.



✓ NOVAS FORMAS DE TRATAMENTO ESTÃO SENDO PESQUISADAS!

✓ ELAS SE BASEIAM NA GENÉTICA!

✓ O OBJETIVO É SUBSTITUIR O GENE DA DISTROFINA PELO DA MICRODISTROFINA.

✓ A PRESENÇA DA MICRODISTROFINA NO MÚSCULO PROTEGE CONTRA COMPLICAÇÕES NA DOENÇA.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico: atalureno para distrofia muscular de duchenne. Brasília, v. 4, n.2, 2018.
- CARR, S.J. et al. Mass spectrometry-based protein analysis to unravel the tissue pathophysiology in Duchenne muscular dystrophy. PROTEOMICS–Clinical Applications, v. 12, n. 2, p. 1700071, 2018.
- DUAN, D. Micro-dystrophin gene therapy goes systemic in Duchenne muscular dystrophy patients. Human gene therapy, v. 29, n. 7, p. 733-736, 2018.
- FLANIGAN, K. M. Duchenne e Becker distrofias musculares. Clínicas neurológicas, v. 32, n. 3, p. 671-688, 2014.
- KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. Berne e Levy: Fisiologia. 6 Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- National Center for Advancing Translational Sciences (NIH). Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). About Duchenne Muscular Dystrophy. National Human Genome Research Institute (NHGRI). 2013. Disponível em: <https://www.genome.gov/19518854/>. Acesso em: 02 out 2020.
- MATTHEWS, E. et al. Corticosteroides para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 5, 2016.
- PAWLINA, W. Histologia texto e atlas: correlações com biologia celular e molecular. 7 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- PÉREON, Y.; MERCIER, S.; MAGOT, A. Physiopathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne. Archives de pédiatrie, v. 22, n. 12, p. 12S18-12S23, 2015.
- RODGERS, B. D. et al. Micro-dystrophin Gene Therapy Partially Enhances Exercise Capacity in Older Adult mdx Mice. Molecular Therapy-Methods & Clinical Development, v. 17, p. 122-132, 2020.
- ROMITTI, P. A. et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. Pediatrics, v. 135, n. 3, p. 513-521, 2015.
- SILVERTHORN, D. U. Fisiologia Humana: uma abordagem integrada. 7 Ed. Porto Alegre: Artemed, 2017.
- TEIXEIRA, M. S. R. et al. Epidemiologia da Distrofia Muscular de Duchenne no Ceará. Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 9, p. 69591-69603, 2020.
- THEADOM, A. et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. Neuroepidemiology, v. 43, n. 3-4, p. 259-268, 2014.
- TORTORA, G. J; DERRICKSON, B. Princípios de anatomia e fisiologia. 14 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
- FONTE A - Disponível em: <https://www.megacurioso.com.br/corpo-humano>
- FONTE B - Disponível em: <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/menino>
- FONTE C - Disponível em: <https://br.freepik.com/vetores-premium>
- FONTE D - Disponível em: <https://www.pinterest.pt/pin/636344622326641844/>
- FONTE E - Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Distrofia>
- FONTE F - Disponível em: https://www.share4rare.org/sites/default/files/inline-images/myopathy-therapies-l_%20Steve%20Graepel.png
- FONTE G - Disponível em: <https://br.freepik.com/vetores-premium>
- FONTE H - Disponível em: <https://www.istockphoto.com/br/vetor/>

DIAGRAMAÇÃO:

CAROLINE AMARAL DE ANDRADE MELO





UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)

2ª CONSULTORIA ACADÊMICA - DISCIPLINA: HISTOLOGIA HUMANA

Bolsista: Carolaine Amaral de Andrade Melo - Graduanda do 3º período
Orientada por: Profa. Dra. Giciane Carvalho Vieira

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

1. Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença hereditária ocasionada pela ausência da proteína muscular distrofina, a qual é fundamental para a estabilização e preservação das fibras musculares. Por ter caráter recessivo ligado ao cromossomo X, essa doença acomete principalmente o sexo masculino, pois no sexo feminino não há manifestação de sintomas (BRASIL, 2018).

As manifestações clínicas da DMD se iniciam nos primeiros anos de vida da criança (1 – 6 anos) e afetam inicialmente a metade inferior do corpo, logo o desenvolvimento da capacidade de sentar e ficar em pé é tardio, assim como a criança apresenta marcha irregular e dificuldade para subir escadas. A panturrilha do portador da doença é aumentada (pseudo-hipertrofia) devido ao depósito de tecido adiposo e conjuntivo, e há encurtamento das fibras musculares. No período de 6 a 12 anos há declínio da força muscular, sendo necessário o uso de cadeira de rodas, e no início da adolescência é observado um quadro de cardiomiopatia (coração dilatado) nos indivíduos. Cabe destacar

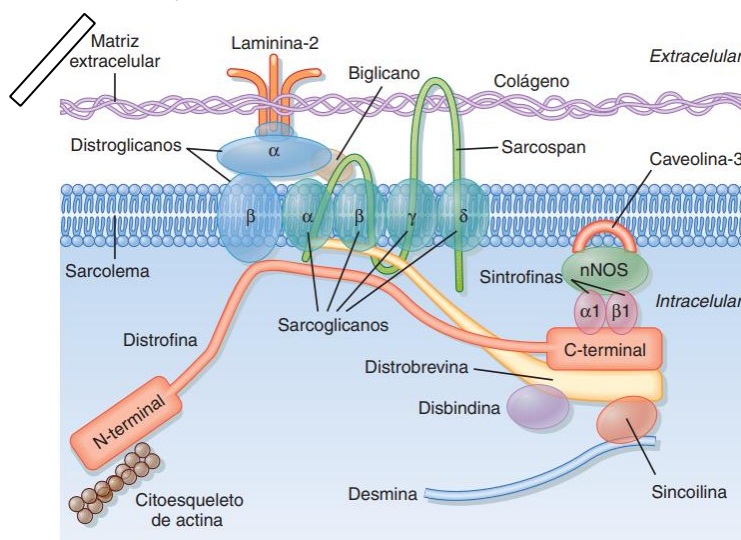
que a maioria dos indivíduos com DMD sobrevive até os 30 anos de idade (NIH, 2013).

Em relação à epidemiologia da DMD, observa-se uma prevalência mundial de 1,7 – 4,2 por 100.000 pessoas (THEADOM et al., 2014). Nos Estados Unidos, o valor constatado é de 1,51 – 2,5 por 10.000 meninos (ROMOTTI, 2015). No que diz respeito ao Brasil, falta-se dados que quantifiquem a população acometida em âmbito nacional. No entanto, em um estudo realizado por Teixeira et al. (2020), cuja amostra utilizada foi de 39 indivíduos vinculados a um hospital de referência e à Associação Cearense de Distrofia Muscular (ACDM), a prevalência no estado do Ceará foi de 0,44/100.000 adolescentes.

2. Distrofina

A distrofina é uma proteína do citoesqueleto localizada abaixo do sarcolema (membrana da célula muscular esquelética), a qual apresenta-se em formato de bastonete e possui uma cabeça curta e cauda longa (ROSS, 2018). Essa proteína tem a função de conectar os filamentos finos de actina F (presentes no citoesqueleto) às proteínas integrais de membrana no sarcolema, por meio do domínio de ligação de actina N-terminal 1 (ABD1) e C-terminal, respectivamente. Esse conjunto de proteínas é denominado de complexo de distrofina-glicoproteína (Figura 1) (FLANINGAN, 2014; TORTORA; DERRICKSON, 2019).

Figura 1 - Complexo de distrofina-glicoproteína

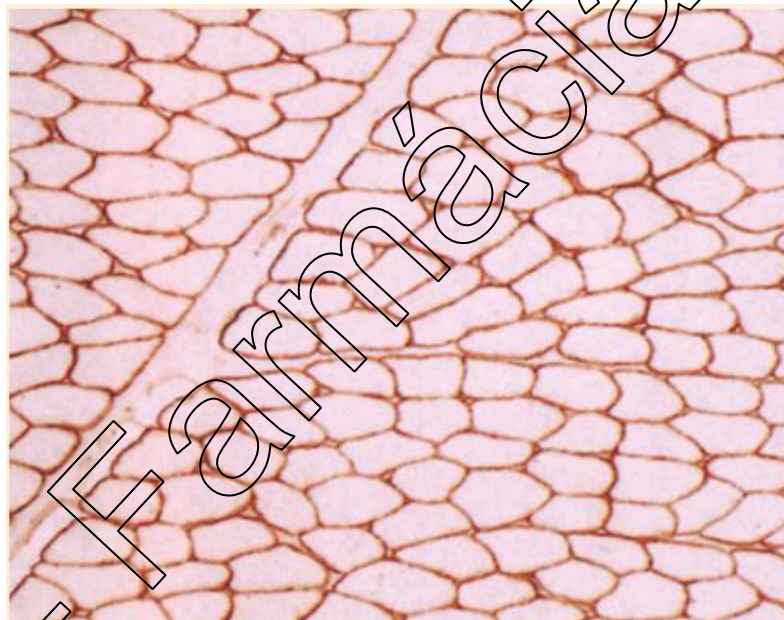


Fonte: KEOPPEN; STANTON, 2009, p. 251.

O complexo distrofina-glicoproteína é formado por dois grupos de proteínas: α e β -dystroglicanos; α , β , γ e δ -sarcoglicanos (ROSS, 2018). Ambos ligam a distrofina às proteínas laminina e agrina, presentes na matriz extracelular que por sua vez é composta de tecido conjuntivo, o qual envolve as fibras musculares. Esse sistema confere sustentação ao sarcolema e auxilia na propagação da tensão gerada pelos sarcômeros aos tendões na contração muscular (KEOPPEN; STANTON, 2009; TORTORA; DERRICKSON, 2019).

A Figura 2 exibe o padrão de distribuição da distrofina em um corte transversal de músculo esquelético de um indivíduo sadio, retratado pelo método de imunoperoxidase.

Figura 2 - Corte histológico transversal de músculo esquelético sadio



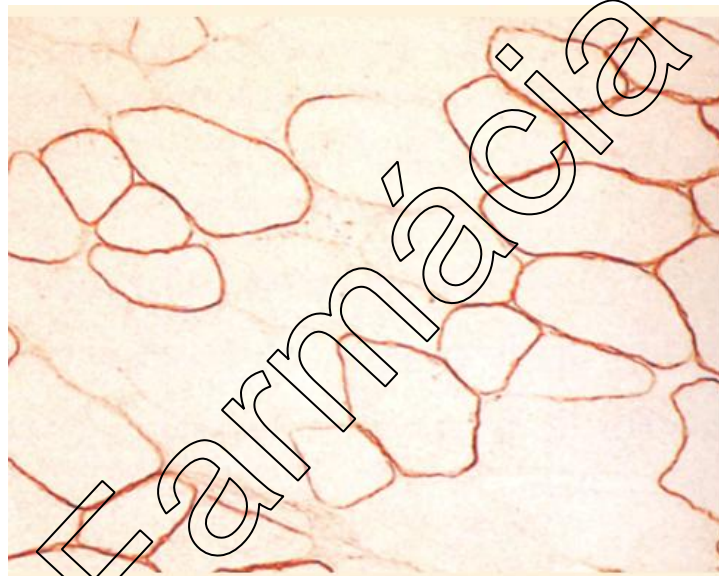
Fonte: PAWLINA, 2016, p. 327.

Observa-se a distribuição uniforme da distrofina ao redor do sarcolema das células musculares, assim como a regularidade no tamanho dessas – diferentemente da figura seguinte.

3. Fisiopatologia da doença

A ausência da proteína distrofina no portador da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) (Figura 3) provoca a desestabilização do sarcolema frente a choques mecânicos, o que resulta na inflamação, fibrose e necrose da fibra muscular. Além disso, o próprio processo de contração muscular gera microrrupturas no sarcolema, as quais estão em maior proporção nesses indivíduos (PÉREON; MERCIER; MAGOT, 2015).

Figura 3 - Corte histológico transversal de músculo esquelético de portador de DMD



Fonte: PAWLINA, 2016, p. 327.

Nesse sentido, através dessas microrrupturas o íon Ca^{2+} extracelular penetra na fibra muscular, como também por meio de canais de vazamento, canais ativadas por estiramento (devido ao alongamento excessivo do sarcolema não fixado) e canais SOCE. O aumento da concentração de Ca^{2+} citosólico ativa variadas vias de sinalização celular e enzimas intracelulares que degradam a fibra muscular. Um exemplo de enzima ativada é a proteinase calpaína-dependente de Ca^{2+} que decompõe proteínas, contribuindo para a

morte da célula muscular (PÉREON; MERCIER; MAGOT, 2015; SILVERTHORN, 2017).

Por outro lado, essas microrrupturas provocam o extravasamento do conteúdo intracelular, originando um processo inflamatório com o recrutamento de linfócitos T e B. Esses eventos geram inúmeros ciclos de degeneração e regeneração muscular até que o potencial regenerativo do músculo seja esgotado, culminando na fibrose e no depósito de tecido adiposo no local atrelados à fraqueza muscular progressiva (CARR et al., 2018).

4. Tratamento

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença que atualmente não dispõe de tratamentos que resultam na cura do indivíduo, ao invés disso corticosteroides são comumente utilizados com o intuito de minimizar os sintomas e promover uma melhor qualidade de vida ao usuário (MATTHEWS et al., 2016). Entretanto novas abordagens genéticas estão em ascensão, as quais fundamentam-se na substituição dos genes de DMD.

O tratamento genético é amplamente estudado, pois é aplicável a todos os portadores de DMD sem, contudo, limitar-se às variabilidades das mutações genéticas dessa doença. Ao mesmo tempo, possui a vantagem de tratar sistemicamente a todos os tipos musculares envolvidos na DMD, diferentemente de outras perspectivas de tratamentos moleculares (GUIRAUD et al., 2015).

A terapia genética está baseada na inserção intravenosa do gene da microdistrofina por meio dos vetores de vírus adeno-associados (AVV). O gene de DMD (11,5 kB) não é utilizado na terapia, pois o seu tamanho (11,5 kb) excede a capacidade de empacotamento do vírus (5 kb). Por outro lado, o gene da microdistrofina (4 kb) pode ser transportado pelo vírus e, apesar de não resultar na expressão da distrofina endógena, há comprovações que a presença da microdistrofina nos portadores tem efeito protetor frente às complicações da doença (DUAN. 2018). Tal resultado é devido à abundância de resíduos de cisteína na microdistrofina, o que possibilita a sua ligação à actina intracelular e ao complexo distrofina-glicoproteína, estabilizando a miofibrila (RODGERS et al., 2020).

5. Conclusão

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença de origem hereditária de caráter recessivo ligada ao cromossomo X, por isso os indivíduos acometidos são majoritariamente do sexo masculino. A DMD é ocasionada pela ausência da proteína distrofina e se manifesta ainda na infância, sendo observada fraqueza muscular progressiva e complicações cardíacas. Atualmente, o tratamento é de caráter paliativo, porém estudos de base genética estão em desenvolvimento a fim de reconstituir a distrofina nos portadores de DMD.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. **Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico: atalureno para distrofia muscular de duchenne**. Brasília, v. 4, n.2, 2018.

CARR, S.J. et al. Mass spectrometry-based protein analysis to unravel the tissue pathophysiology in Duchenne muscular dystrophy. **PROTEOMICS-Clinical Applications**, v. 12, n. 2, p. 1700071, 2018.

DUAN, D. Micro-dystrophin gene therapy goes systemic in Duchenne muscular dystrophy patients. **Human gene therapy**, v. 29, n. 7, p. 733-736, 2018.

FLANIGAN, K. M. Duchenne e Becker distrofias musculares. **Clínicas neurológicas**, v. 32, n. 3, p. 671-688, 2014.

KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne e Levy: Fisiologia**. 6 Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

National Center for Advancing Translational Sciences (NIH). Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). **About Duchenne Muscular Dystrophy**. National Human Genome Research Institute (NHGRI). 2013. Disponível em: <https://www.genome.gov/19518854/>. Acesso em: 02 out 2020.

MATTHEWS, E. et al. Corticosteroides para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2016.

PAWLINA, W. **Histologia texto e atlas: correlações com biologia celular e molecular**. 7 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

PÉREON, Y.; MERCIER, S.; MAGOT, A. Physiopathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne. **Archives de pédiatrie**, v. 22, n. 12, p. 12S18-12S23, 2015.

RODGERS, B. D. et al. Micro-dystrophin Gene Therapy Partially Enhances Exercise Capacity in Older Adult mdx Mice. **Molecular Therapy-Methods & Clinical Development**, v. 17, p. 122-132, 2020.

ROMITTI, P. A. et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. **Pediatrics**, v. 135, n. 3, p. 513-521, 2015.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana: uma abordagem integrada**. 7 Ed. Porto Alegre: Artemed, 2017.

TEIXEIRA, M. S. R. et al. Epidemiologia da Distrofia Muscular de Duchenne no Ceará. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 69591-69603, 2020.

THEADOM, A. et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. **Neuroepidemiology**, v. 43, n. 3-4, p. 259-268, 2014.

TORTORA, G. J; DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 14 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

FONTE A - Disponível em: <https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/menino>.

FONTE B - Disponível em: https://br.freepik.com/vetores-premium/menino-africano-sentado-em-uma-cadeira-de-rodas_2748997.htm.

FONTE C - Disponível em: <https://www.pinterest.pt/pin/636344622326641844/>.

FONTE D - Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Distrofia>.

FONTE E - Disponível em: https://www.share4rare.org/sites/default/files/inline-images/myopathy-therapies-l_%20Steve%20Graepel.png.

FONTE F - Disponível em: https://br.freepik.com/vetores-premium/um-jovem-com-uma-expressao-de-dor-segurando-a-perna-devido-a-uma-lesao_6131946.htm.

FONTE G - Disponível em: <https://www.istockphoto.com/br/vetor/o-homem-traco-n%C3%A3o-pode-levantar-a-ilustr%C3%A7%C3%A3o-do-vetor-do-haltere-leve-contornos-gm1218040417-355781293>.