

Carlos Roberto Bueno Júnior

**Abordagens terapêuticas em modelo
experimental de distrofia muscular**

*Therapeutic approaches in an experimental model of
muscular dystrophy*

São Paulo

2011

Carlos Roberto Bueno Júnior

Abordagens terapêuticas em modelo experimental de distrofia
muscular

*Therapeutic approaches in an experimental model of muscular
dystrophy*

Tese apresentada ao Instituto de
Biotecnologia da Universidade de São
Paulo para a obtenção de Título de
Doutor em Ciências, na Área de
Genética e Biologia Evolutiva.

Orientadora: Dra. Mayana Zatz

São Paulo

2011

Bueno Júnior, Carlos Roberto

Abordagens terapêuticas em modelo
experimental de distrofia muscular

117 p.

Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências
da Universidade de São Paulo. Departamento de
Genética e Biologia Evolutiva, 2011.

1. distrofia muscular 2. tratamentos I.

Universidade de São Paulo. Instituto de
Biociências. Departamento de Genética e Biologia
Evolutiva.

Comissão Julgadora

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Profa. Dra. Mayana Zatz - Orientadora

“Sempre que o homem sonha o mundo pula e avança como uma
bola colorida nas mãos de uma criança.”

Antônio Gedeão

Agradecimentos

Quando comecei a pensar nas pessoas/instituições que deveria agradecer nesse momento, veio à mente vários nomes - então decidi agrupá-los em “categorias”. A próxima dúvida foi a ordem da lista de agradecimentos: como cada pessoa/instituição tem um papel diferente, acredito que ficaria difícil reunir critérios para estabelecer tal ordem. Para ser “metodologicamente” correto, determinei essa ordem aleatoriamente por meio de sorteio. Portanto, agradeço imensamente:

- Os colegas de outros laboratórios ou de “república”, com os quais desenvolvo trabalhos, discuto resultados e/ou aprendo técnicas de pesquisa - além da convivência. São eles: Bechara, Bozi, Guga, Cleverton, Lucas, Aline, Enéas, Ana Paula, Luciana, Paulo, Vanessa, Raquel, Vera e Patricia;

- A minha família pelo apoio, incentivo e exemplos de determinação, força de vontade e persistência: Regina, Carlos, André, Renan e Larissa;

- A minha orientadora Dra. Mayana Zatz, pesquisadora extremamente motivada e batalhadora com a qual aprendo muito a cada dia, especialmente em relação ao pensamento crítico e à auto-cobrança;

- O pessoal do Centro de Estudos do Genoma Humano (IB-USP) pelos ensinamentos nas técnicas experimentais, pelas discussões científicas e não científicas, e pela convivência no laboratório e nos congressos: Marcos, Mariane, Heloísa, Tatiana, Natássia, Eder, Denise, Constância, Estela, Mayra, Amanda, Juliana, Camila, Gabriela, Carla, Miguel, Monize, Luciana, Inês, Natale, Michel, Mariz e seus alunos;

- A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, bolsa de doutorado processo número 2008/58541-9), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível (CAPES) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro (bolsas e recursos para o desenvolvimento dos projetos científicos) desde a iniciação científica.

Índice

Introdução Geral	9
Capítulo 1. Caracterização de Modelos Murinos de Distrofia Muscular	18
Capítulo 2. Treinamento Físico e Agonistas de AMPK e PPAR	38
Capítulo 3. Células-tronco e Aminoácidos	68
Conclusões	97
Resumo	99
Abstract	100
Referências Bibliográficas	101
Biografia	110

Introdução Geral

“Paraplégie hypertrophique de l'enfance de cause cérébrale” (DUCHENNE, 1861). Foi assim que em 1861, na segunda edição de seu famoso livro de aplicação da eletricidade na medicina, que o médico Duchenne, da cidade de Bolonha na França, descreveu seu primeiro caso de distrofia muscular. Devido ao prejuízo intelectual da criança, ele sugeriu que a condição devia ter uma origem cerebral. Em 1868, contudo, em uma série de registros de casos, ele apontou a musculatura esquelética como o tecido originário da doença (DUCHENNE, 1868).

Apesar de não ter nenhuma ligação formal com nenhum hospital de Paris, Duchenne dedicou os últimos anos de sua vida visitando vários hospitais da região para aplicar eletroestimulação na musculatura de pacientes com diferentes doenças neurológicas. Além de ser o pai da aplicação da eletricidade na medicina, tanto no diagnóstico como na terapia, Duchenne foi o inventor da agulha para biópsia muscular (DUBOWITZ, 1975).

Em Londres, outro médico teve grande contribuição nas descrições iniciais da distrofia muscular. Em 1852, dez anos antes de Duchenne, Meryon descreveu em detalhes uma família na qual quatro meninos foram afetados com a condição. Ele apontou a visível alteração no interior da musculatura esquelética e na necropsia de um dos casos também notou que o sistema nervoso central parecia normal - então ele sugeriu que era uma doença de origem muscular. Por fim, segue uma de suas descrições de um dos meninos: “Em maio de 1847, quando tinha aproximadamente nove anos de idade, ele caminhou da rua *Bruton* até a ponte *Westminster*, mas em novembro de 1848

ele não conseguia caminhar nem ficar de pé, e em 1850 seus braços perdiam força rapidamente” (MERYON, 1852).

Além desses relatos do século XIX, há registros que sugerem a presença da distrofia muscular em sociedades bem mais antigas. Um exemplo é um desenho no templo egípcio da rainha *Hatshepsut*, que reinou entre 1500 e 1480 a.C. Os egípcios fizeram uma expedição para *Punt* e o desenho mostra a rainha de *Punt* e seus familiares dando-lhes as boas vindas - o que chama a atenção é que a rainha e sua filha apresentam anormalidades na musculatura das pernas, na postura e na aparência facial (DUBOWITZ, 1975).

Atualmente o conceito de distrofia muscular engloba mais de 30 diferentes doenças genéticas causadas por mutações em diferentes genes, resultando geralmente em degeneração muscular, prejuízos locomotores e, na maioria dos casos, morte precoce (DALIKILIC & KUNKEL, 2003; DAVIES & NOWAK, 2006).

A distrofia muscular mais comum é a de Duchenne, uma doença de herança recessiva ligada ao cromossomo X que afeta um em 3500 meninos, cuja progressão culmina com a necessidade de cadeira de rodas e morte na segunda década de vida. Essa distrofia é gerada pela completa ausência da proteína distrofina ou, raramente, pela presença da proteína truncada, ou seja, não funcional (MOZZETTA et al., 2009).

Já a distrofia muscular de Becker, que também é causada por mutações no gene da distrofina, geralmente apresenta quadro clínico mais leve do que a de Duchenne devido ao fato das mutações ocorrerem em fase, mantendo o quadro de leitura do RNA mensageiro e, portanto, gerando uma proteína de tamanho diminuído, mas parcialmente funcional. Além disso, é conhecido que

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

