

## Efeitos de rosuvastatina em camundongos mdx, modelo experimental de Distrofia Muscular de Duchenne

Julia Marques Guitti de Souza (IC), Maria Julia Marques (PQ)

### Resumo

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética de caráter progressivo, que afeta os músculos esqueléticos e cardíaco. A DMD é caracterizada pela falta da distrofina, levando à degeneração muscular em pacientes e em camundongos *mdx* – modelo experimental mais utilizado da DMD. As estatinas são fármacos utilizados para redução do colesterol que, em doses altas, podem provocar mionecrose. Como na distrofia muscular pode haver elevação do colesterol, investigamos se a rosuvastatina em doses baixas (10mg/kg) agravaria o quadro mionecrótico e inflamatório nos músculos bíceps braquial (BB) e diafragma (DIA) de camundongos *mdx*. Os animais foram tratados via gavagem do 15<sup>o</sup> ao 45<sup>o</sup> dia de vida com o fármaco ou com água. Verificamos que a rosuvastatina aumentou a mionecrose (elevação da creatina quinase no plasma e de fibras positivas para o IgG) e a inflamação (aumentou os níveis de TNF- $\alpha$ ) no BB e DIA. No DIA de animais controle tratados com rosuvastatina também houve aumento do TNF- $\alpha$ . Concluimos que a rosuvastatina pode agravar o quadro histopatológico (mionecrose e inflamação) na distrofia muscular.

*Distrofia Muscular de Duchenne, Estatinas, Mionecrose*

### Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética de caráter progressivo que afeta os músculos esqueléticos e cardíaco. A DMD é caracterizada pela falta da distrofina, levando à degeneração muscular em pacientes e em camundongos *mdx* – modelo experimental mais utilizado da DMD<sup>1</sup>. As estatinas são fármacos utilizados para redução do colesterol que, em doses altas, podem provocar mionecrose<sup>2</sup>. Como na distrofia muscular pode haver elevação do colesterol<sup>3</sup>, investigamos se a rosuvastatina em doses baixas<sup>4</sup>(10mg/kg) agravaria o quadro mionecrótico e inflamatório nos músculos bíceps braquial (BB) e diafragma (DIA) de camundongos *mdx*. Os animais C57BL/10 (controle) e *mdx* foram tratados via gavagem do 15<sup>o</sup> ao 45<sup>o</sup> dia de vida com o fármaco ou com água.

### Resultados e Discussão

Verificamos que a rosuvastatina aumentou a mionecrose (elevação da creatina quinase no plasma e de fibras positivas para o IgG) e a inflamação (aumentou os níveis de TNF- $\alpha$ ) no BB e DIA. No DIA de animais controle tratados com rosuvastatina também houve aumento do TNF- $\alpha$ .

### Conclusões

Concluimos que a rosuvastatina pode agravar o quadro histopatológico (mionecrose e inflamação) na distrofia muscular.

### Agradecimentos

À Profa Dra. Maria Julia Marques, à pós-graduanda Samara Carvalho e toda a equipe de pesquisa por todo o aprendizado e dedicação fornecidos para a realização do projeto.

<sup>1</sup>Bia B.L.; Radda G.K.; Clarke K. Decreased myocardial nNOS, increased iNOS and abnormal ECGs in mouse models of Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 1999, 31: 1857-1862.

<sup>2</sup>Foley K.A.; Smpson R.J. Jr; Crouse JR III, Weiss TW; Marks L.E.; Alexander C.M. Effectiveness of statin titration on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. *Am J Cardiol*; 2003,1:79–81.

<sup>3</sup>Tahallah, N.; Brunelle A.; De La Porte, S.; Laprévotte O.; Lipid mapping in human dystrophic muscle by cluster-time-of-flight secondary ion mass spectrometry imaging, *Journal of Lipid Res*, 2008, 438–454.

<sup>4</sup>Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.*, 2008, 22(3),659-61.