Efeitos do ômega-3 na autofagia do músculo cardíaco de camundongos *mdx*

Stephanie de S. Furlan*, Juliano A. Pereira, Humberto Santo Neto, Maria Julia Marques

Resumo

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma distrofinopatia caracterizada pela falta de distrofina, que acarreta mionecrose e inflamação, sendo a autofagia diminuída. O camundongo *mdx* é o modelo experimental da DMD. Corticoides são empregados no tratamento convencional da DMD; no entanto seus efeitos colaterais incentivam a busca por novas terapias. O ômega-3 diminui a inflamação e mionecrose em músculos cardíacos de animais distróficos. No presente estudo demonstramos que o ômega-3, no músculo cardíaco, aumentou a autofagia, como verificado pela expressão de LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3) e reduziu a mionecrose, verificado pelo aumento de Troponina I. Concluímos que o ômega-3 contribui para a integridade da fibra muscular cardíaca por atuar nos processos autofágicos.

Palavras-chave:

Autofagia, *mdx*, ômega-3.

Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a mais severa das distrofinopatias¹ e atinge um a cada 5000 meninos nascidos vivos. É caracterizada pela falta da proteína distrofina, o que acarreta fraqueza muscular, mionecrose, inflamação e fibrose. Como modelo de estudo para a DMD, utiliza-se o camundongo *mdx*, que apresenta ausência da distrofina, picos de inflamação e ciclos de degeneração e regeneração muscular. O tratamento convencional é feito com corticoides, como o deflazacorte. No entanto, os efeitos colaterais destes são muito severos. A terapia alternativa proposta nesse trabalho é o ômega-3, um ácido graxo poliinsaturado, com efeito anti-inflamatório e já usado no tratamento de outras doenças. O processo autofágico contribui para a manutenção da integridade estrutural e funcional do músculo estriado esquelético². A autofagia está diminuída nos músculos distróficos. Neste trabalho verificamos os efeitos do ômega-3 na autofagia do coração distrófico, em estágio tardio da doença. Avaliamos a proteína LC3 como indicador de autofagia. Além disso, o efeito dessa terapia também foi estudado no que diz respeito à mionecrose cardíaca, estudando a Troponina I presente no sarcômero do músculo cardíaco.

Resultados e Discussão

Verificou-se que a autofagia estava reduzida no músculo cardíaco do camundongo *mdx* de treze meses, o que deve contribuir para a progressão da doença, devido ao acúmulo de resíduos metabólicos na fibra muscular. O tratamento com ômega-3 aumentou os níveis da proteína LC3 indicando autofagia ativa (Figura 1). Os mecanismos pelo qual o ômega-3 pode aumentar a autofagia ainda são desconhecidos. No entanto, pode-se supor que o ômega-3 possa ter influenciado a via de ativação do autofagossomo por diversos mecanismos, tais como inativação da proteína Akt e da mTOR. Verificou-se que o ômega-3 aumentou a Troponina I, sugerindo diminuição da mionecrose, provavelmente pelo efeito anti-inflamatório do ômega-3. Na análise histológica qualitativa, demonstramos que o ômega-3 reduziu tanto a inflamação, quanto a fibrose, no coração distrófico.

Figura 1. Níveis de proteínas LC3. Bandas das proteínas e gráficos de quantificação. O ômega-3 aumentou a autofagia. Diferença significativa * $p \leq 0,05$ entre C57BL/10 e *mdx* Ômega-3. LC3 normalizada pela GAPDH.

Conclusão

A terapia com ômega-3 aumentou a autofagia no músculo cardíaco de camundongos *mdx* de treze meses de idade, bem como os níveis de Troponina I, além de reduzir aparentemente fibrose e inflamação. Portanto, sugere-se que o ômega-3 é um forte candidato para o tratamento de DMD.

Agradecimentos

Agradeço ao CNPq, Faepex (2161/15) e Fapesp (2014/04782-6) por financiarem esse trabalho e fomentarem a pesquisa científica.

¹ ENGEL, A.G.; YAMAMOTO, M.; FISCHBECK, K.H. Distrophinopathies. In: ENGEL, A.G.; FRANZINI-ARMSTRONG, C. **Myology**. New York: McGraw-Hill, 1994. 1937p.

² De Palma C., Morisi F., Cheli S., Pambianco S., Cappello V., Vezzoli M., et al., 2012. Autophagy as a new therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy. **Cell Death Dis.**