

Citocinas inflamatórias na distrofia muscular de Duchenne: uma revisão narrativa

Inflammatory cytokines in Duchenne muscle dystrophy: a narrative review

Citoquinas inflamatorias en distrofia muscular de Duchenne: revisión narrativa

Kívia Maria Batista Marinho¹, Thais Alves Cunha¹, Evellyn Câmara Grilo¹, Carolinne Thaisa de Oliveira Fernandes Miranda², José Brandão-Neto¹, Karina Marques Vermeulen-Serpa¹, Sancha Helena de Lima Vale^{1*}.

RESUMO

Objetivo: Descrever achados na literatura sobre os marcadores inflamatórios na Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) e entender qual é a sua associação com a progressão da doença. **Revisão bibliográfica:** A DMD é uma miopatia genética grave, caracterizada por um comprometimento ortopédico, cardíaco e respiratório e que conduz a uma morte precoce do indivíduo. A inflamação possui atribuição fundamental na fisiopatologia da DMD. Elevados níveis de citocinas e marcadores inflamatórios, como o IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-17, ativadores e recrutadores de células inflamatórias, parecem ter relação com a progressão da doença. **Considerações finais:** Os níveis plasmáticos, teciduais e musculares de marcadores inflamatórios são descritos como elevados em relação a indivíduos saudáveis. A associação entre os marcadores inflamatórios e a progressão da DMD parece ser uma particularidade da doença. Entender esta relação é importante para o estabelecimento de novas abordagens terapêuticas voltadas à DMD. No entanto, ainda há escassez sobre o assunto na literatura. Reforçando a necessidade de mais estudos abordando a temática.

Palavras-chave: Interleucina-1, Interleucina-6, Interleucina-17, Fator de necrose tumoral alfa, Mediadores da inflamação.

ABSTRACT

Objective: To describe the findings in the literature about inflammatory markers in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) and understand what is its association with disease progression. **Bibliographic review:** DMD is a severe genetic myopathy, characterized by an orthopedic, cardiac, and respiratory impairment, were it leads to the early death of the individual. Inflammation has a fundamental role in the pathophysiology of DMD. Elevated levels of cytokines and inflammatory markers, such as IL-1 β , TNF- α , IL-6 and IL-17, activators and recruiters of inflammatory cells, seem to be related to the progression of the disease. **Final considerations:** Serum, tissue, and muscle levels of inflammatory markers were described as high in relation to healthy individuals. The association between inflammatory markers and the progression of DMD seems to be a peculiarity of the disease. Understanding this relationship is important for the establishment of new therapeutic approaches aimed at DMD. However, there is still a shortage on the subject in the literature. Therefore, there is a need for further related studies.

Keywords: Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-17, Tumor necrosis factor alpha, Inflammation mediators.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal - RN. *E-mail: sancha.vale@ufrn.edu.br

² Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP.

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001.

SUBMETIDO EM: 10/2021

ACEITO EM: 10/2021

PUBLICADO EM: 12/2021

RESUMEN

Objetivo: Describir los hallazgos en la literatura sobre marcadores inflamatorios en la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y comprender cuál es su asociación con la progresión de la enfermedad. **Revisión bibliográfica:** La DMD es una miopatía genética grave, caracterizada por un deterioro ortopédico, cardíaco y respiratorio y que conduce a la muerte prematura del individuo. La inflamación tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la DMD. Los altos niveles de citocinas y marcadores inflamatorios, como IL-1 β , TNF- α IL-6 e IL-17, activadores y reclutadores de células inflamatorias, parecen estar relacionados con la progresión de la enfermedad. **Consideraciones finales:** Los niveles séricos, tisulares y musculares de marcadores inflamatorios se describen como altos en relación con los individuos sanos. La asociación entre los marcadores inflamatorios y la progresión de la DMD parece ser una peculiaridad de la enfermedad. Comprender esta relación es importante para el establecimiento de nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a la DMD. Sin embargo, todavía hay escasez sobre el tema en la literatura. Por lo tanto, es necesario realizar más estudios relacionados.

Palabras clave: Interleucina-1, Interleucina-6, Interleucina-17, Factor de necrosis tumoral alfa, Mediadores de inflamación.

INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença muscular genética e progressiva, que só acomete pessoas do sexo masculino, caracterizada por grave comprometimento ortopédico, respiratório e cardíaco, os quais podem conduzir à morte prematura do indivíduo (AARTSMA-RUS A, et al., 2016).

A DMD é causada por uma mutação no gene que codifica a distrofina, uma proteína que atua como amortecedor durante as contrações das fibras musculares. Em células musculares de indivíduos saudáveis, o complexo distrofina-glicoproteína (DCG) está localizado no sarcolema formando uma conexão entre a matriz extracelular (MEC) e o citoesqueleto. Na DMD, como consequência da ausência da distrofina, essa conexão entre o citoesqueleto de actina e o tecido conjuntivo é perdida. Assim, as fibras musculares são danificadas durante a contração muscular, causando lesão e inflamação crônica e, conseqüentemente, perda de função muscular e substituição por tecido adiposo (MERCURI E e MUNTONI F, et al., 2013; CRUZ-GUZMÁN ODR, et al., 2015).

A DMD não é considerada essencialmente uma doença imunomediada, porém há evidências de que as respostas imunes-humorais e celulares participam da fisiopatologia da doença (GROUNDS MD, et al., 2020). A inflamação, que é meramente descrita como uma característica da doença, parece ter atribuição fundamental na fisiopatologia da DMD, como já foi descrito em camundongos *mdx*, há presença de depleções de macrófagos, as quais previnem a maior parte da lise da membrana muscular, e por isso o status inflamatório da doença é atribuível à citotoxicidade dos macrófagos ao invés de lesões mecânicas da membrana. Por isso ampliar a compreensão do processo inflamatório na DMD pode estabelecer novas perspectivas e estratégias terapêuticas (TIDBALL JG, et al., 2018).

A inflamação persistente nos indivíduos com DMD é associada com uma produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, destacando-se a Interleucina 1 beta (IL-1 β), a Interleucina-6 (IL-6), a Interleucina-17 (IL-17) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A avaliação dessas citocinas é importante para compreender a doença, uma vez que demonstram ter relação com a gravidade e estágio de dano muscular. No entanto, a relação desses marcadores inflamatórios com a progressão da DMD ainda não é notoriamente estabelecida e necessita-se de mais estudos acerca dessa relação (CRUZ-GUZMÁN ODR, et al., 2015).

Diante da relevância do tema, esta revisão teve como objetivo descrever achados na literatura sobre os marcadores inflamatórios na Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) e entender qual é a sua associação com a progressão da doença.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Distrofia Muscular de Duchenne

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular ligada ao cromossomo X, que afeta aproximadamente 1 em 5.000 meninos nascidos vivos (FLANIGAN KM, 2014). É causada por uma mutação no gene DMD, o maior gene no genoma humano, que consiste em 79 exons e está localizado no *locus* Xp21.2, é mais presente em homens do que mulheres, que têm apenas um cromossomo X. Na maioria dos casos, a distrofia pode ser originada de uma mutação transmitida pela mãe, assintomática, porém também pode ocorrer devido a novas mutações. As mutações no gene DMD acarretam uma ausência ou insuficiência da proteína distrofina (VAN RUITEN H, et al., 2017; IFTIKHAR M, et al., 2021).

A ausência ou deficiência da distrofina compromete a integridade mecânica das miofibras, e tem como consequência microlesões na membrana celular (HEYDEMANN A, 2018). Essas microlesões favorecem o aumento da permeabilidade intracelular, que permite uma maior entrada do íon cálcio. A entrada não usual de cálcio provoca uma ativação de proteases intracelulares e injúria celular, resultando em morte das células musculares e inflamação tecidual. Dessa forma, tem-se uma cascata de efeitos: degeneração crônica do músculo e sua substituição por tecido adiposo, fibrose endomisial e fraqueza muscular progressiva (FLANIGAN KM, 2014; HEYDEMANN A, 2018).

O diagnóstico pode ser realizado a partir do histórico familiar, avaliação de sintomas clínicos, dosagem sérica da creatinofosfoquinase (CK), biópsia muscular ou teste genético. A CK é uma enzima muscular liberada na corrente sanguínea em resposta a danos musculares, os níveis séricos dessa enzima são sempre mais elevados em pacientes com DMD quando comparada com indivíduos saudáveis. No entanto, para o diagnóstico definitivo, deve ser realizado a análise de DNA. Entre os métodos de análise do DNA, destaca-se a Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MPLA), teste confiável e de baixo custo para detectar deleções e duplicações, que analisa todos os exons do gene da distrofina (MERCURI e MUNTONI F, et al., 2013; SUN C, et al., 2020).

Atualmente, a análise do DNA é o método mais utilizado, porque além de possibilitar o diagnóstico diferencial para DMD, também é possível oferecer o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal para mulheres com alterações no gene *DMD*, e o por ser um método pouco invasivo. Por isso, a análise do DNA é classificada como o padrão ouro para o diagnóstico de DMD (MERCURI e MUNTONI F et al., 2013; BIRNKRANT DJ, et al., 2018).

Os sintomas mais evidentes da DMD aparecem em torno dos 2 ou 3 anos de idade, quando a função muscular diminui progressivamente e pode-se observar quedas frequentes e redução da força muscular dos membros inferiores. Por isso, as características clínicas iniciais incluem dificuldade para se levantar do chão (manobra de Gowers), dificuldades para correr, pular, andar e uma forma de andar característica, com as pontas dos pés. A demora a falar e a dificuldade para se comunicar com frases longas, além de distúrbios comportamentais, como espectro autista, também são indicativos clínicos descritos e podem ser apresentados antes dos sintomas da fraqueza muscular, o que provavelmente se deve à ausência de uma isoforma cerebral da distrofina (AARTSMA-RUS A, et al., 2016).

Com a progressão da doença os pacientes perdem a capacidade de deambular de forma independente por volta dos 10 aos 12 anos. Além disso, há alterações cardiorrespiratórias com o risco progressivo de parada respiratória e cardíaca, as quais são as principais causas de óbito antes dos 30 anos de idade (VERHAART IEC e AARTSMA-RUS, A, 2019).

Sabe-se ainda que não há cura para a DMD. As intervenções terapêuticas que têm sido desenvolvidas têm como objetivo restaurar a produção da distrofina, como o uso de oligonucleotídeos antisense e a terapia gênica com vírus adeno-associados, ou tratar as consequências da deficiência da distrofina (FORTUNATO F, et al., 2021).

O atual tratamento padrão para reduzir a progressão da doença é a utilização de glicocorticoides, como prednisona e deflazacorte. A corticoterapia produz importantes benefícios na sustentação da função

neuromuscular como: postergar a deambulação por 2 a 5 anos, reduzir as alterações musculoesqueléticas secundárias, como escoliose, e até reduzir a necessidade de cirurgia de estabilização da coluna que é comum nesses pacientes, melhorar a função cardiorrespiratória, além de aumentar a sobrevida e qualidade de vida dos indivíduos com DMD (FALZANARO MS, et al. 2015; SHIEH PB, 2018).

Embora os glicocorticoides possuam efeitos benéficos, eles produzem diversos efeitos colaterais, por exemplo, déficit no crescimento, edema, ganho de peso, perda de massa óssea, refluxo, supressão da adrenal, catarata e mudanças comportamentais (ABDEL-HAMID HZ e CLEMENS PR, 2012; WOOD CL, et al., 2016, BYLO M, et al., 2020). Os glicocorticoides atuam a partir de diferentes mecanismos, o que dificulta a compreensão acerca de sua eficácia no tratamento da DMD e como essas vias são responsáveis pelos efeitos adversos do seu uso. Portanto, em longo prazo, esse tratamento crônico pode aumentar a produção de prostaglandinas e autocoides lipídicos, o que conduz a um mecanismo patogênico mediado por vias inflamatórias (MIYATAKE S, et al., 2016).

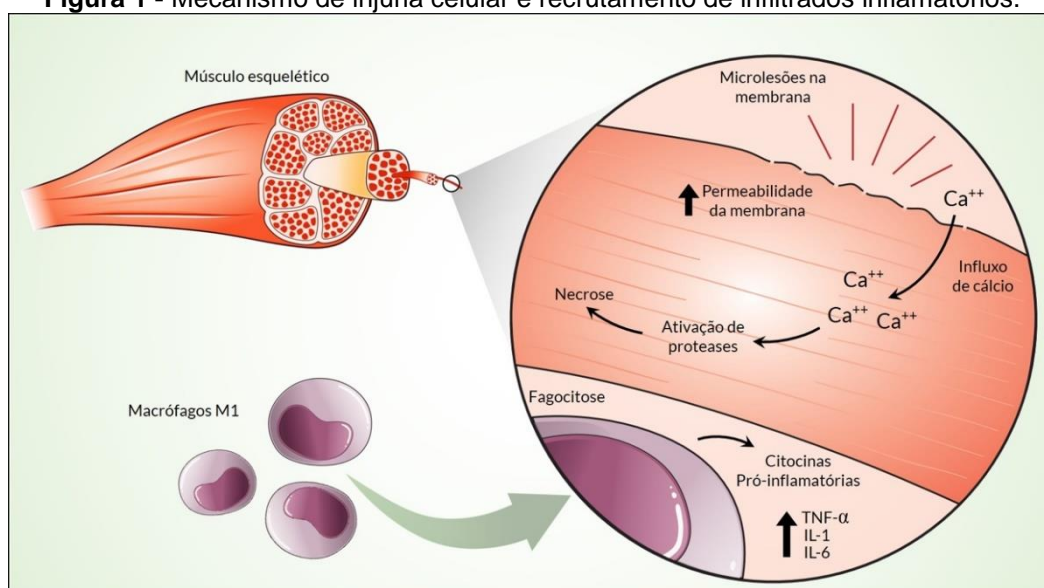
Inflamação na Distrofia Muscular de Duchenne

A inflamação é um processo de defesa natural do organismo em resposta a estímulos agressivos cuja finalidade principal é eliminar a causa da lesão celular e retornar a um equilíbrio homeostático. Apesar da sua função protetora, a reação inflamatória e os subprodutos de reparo podem provocar danos e lesionar tecidos (GERMOLEC DR, et al., 2018)

A constância do estímulo agressivo, como traumas repetitivos, conduz a um processo inflamatório crônico, caracterizado por mudanças progressivas nos componentes celulares e solúveis que infiltram o tecido, havendo simultaneamente destruição e reparo tecidual nesse processo. Na inflamação crônica, o tecido possui um infiltrado que se constitui por células mononucleares, monócitos, macrófagos, linfócitos. Paralelamente, ocorre o processo de angiogênese fibrose (GERMOLEC DR, et al., 2018)

Na DMD há o processo de necrose das células musculares devido ao aumento do cálcio intracelular. Essas células são fagocitadas e removidas por macrófagos M1. Além disso, devido ao recrutamento de outras células inflamatórias, ocorre a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e TNF- α em músculos distróficos, por isso a necrose conduz aumento no processo inflamatório, e a um aumento do estresse oxidativo (CRUZ-GUZMÁN ODR, et al., 2015; RODRÍGUEZ-CRUZ M, et al, 2018; GROUNDS MD, et al., 2020) (**Figura 1**).

Figura 1 - Mecanismo de injúria celular e recrutamento de infiltrados inflamatórios.



Nota: Imagem construída pelo Softwares CorelDraw® e PowerPoint®.

Fonte: Marinho KMB, et al., 2021; baseado em: Cruz-Guzmán ODR, et al., 2015; Cruz-Guzmán ODR et al., 2017; Grounds MD, et al., 2020.

Nos pacientes com DMD, desde o nascimento, há uma forte ativação de múltiplos componentes do sistema imunológico inato antes do aparecimento dos primeiros sintomas, incluindo a sinalização alterada via receptores do tipo Toll e via fator nuclear NF- κ B, e a expressão das principais moléculas de classe I do complexo de histocompatibilidade (MHC) nas células musculares. A instabilidade da membrana e a liberação associada de conteúdo citoplasmático no espaço extracelular mediam essa ativação crônica do sistema imunológico inato e a resposta inflamatória. A resposta inata no músculo de pacientes com DMD é adaptativa para lesões agudas, mas não é adaptativa para lesões musculares crônicas que ocorrem durante a vida do indivíduo afetado (VILLALTA SA, et al., 2015; WANG Y, et al., 2018).

As cascatas de sinalização intracelular coordenam os processos inflamatórios e imunológicos, as quais encontram-se desordenadas e contribuem para o início e progressão da DMD. O aumento de citocinas, quimiocinas e infiltrados das células imunes ativadas são identificadas durante os primeiros estágios da doença e desempenham um papel importante na perda de massa muscular (ROSENBERG AS, et al., 2015).

Outro processo patológico na DMD, além do estado inflamatório crônico, é a degeneração e regeneração segmentar das miofibras. Nesse processo, as fibras musculares são infiltradas por neutrófilos e fagocitadas por macrófagos. Enquanto isso, as células-tronco miogênicas do tecido são ativadas e se diferenciam em mioblastos. Dessa forma, ocorre a regeneração da miofibrila dentro da lâmina basal preexistente. Como as miofibrilas regeneradas permanecem deficientes de distrofina, isso conduz a ciclos de degeneração e regeneração, com um padrão específico de infiltrados inflamatórios (HEYDEMANN A, 2018). Estes ciclos de degeneração e regeneração apresentam efeitos benéficos na cicatrização de músculos saudáveis, entretanto, não conseguem recuperar as células musculares na DMD (ABDEL-HAMID HZ e CLEMENS PR, 2012).

Na fisiopatologia da DMD, a regeneração inadequada das células musculares provoca a substituição do músculo esquelético por tecido adiposo e fibrose. Esta substituição pode contribuir para a persistência da inflamação, considerando que o tecido adiposo possui a capacidade de secretar proteínas anti-inflamatórias, como IL-10, IL-4, IL-13 e FTC β (fator transformador de crescimento β)D e pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , e IL-6 (GRANT RW e DIXIT VD, 2015; BERNABE-GARCÍA M, et al., 2019)

Quanto à relação entre o *status* de inflamação e estado nutricional, foi descrito que as concentrações de citocinas em diferentes estados nutricionais (baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade) são semelhantes. Apesar disso, a inflamação sistêmica pode ser decorrente de diferentes causas. Em pacientes com baixo peso a inflamação pode ser causada pela DMD, tendo em vista que esses pacientes possuem menor quantidade de massa de gordura corporal. No entanto, em pacientes com sobrepeso ou obesidade, a inflamação pode estar relacionada com o aumento do tecido adiposo e o consequente aumento de secreção de citocinas pró-inflamatórias (SALERA S, et al., 2017; CRUZ-GUZMÁN ODR, et al., 2015)

A condição da função muscular também pode estar relacionada com a inflamação em DMD. Cruz-Guzmán OR, et al. (2015), utilizaram a Escala de Vignos para avaliar a função muscular e correlacionaram com as concentrações séricas de marcadores inflamatórios. Esses autores encontraram função muscular mais debilitada em pacientes com menores concentrações séricas de CK, IL-1 β e TNF- α , contudo destacaram que quando comparados com indivíduos saudáveis, as concentrações dessas citocinas são maiores em indivíduos com DMD.

Com o aumento da idade, a ativação crônica da imunidade inata associada aos episódios de degeneração e regeneração fornecem uma resposta de reparo mal gerenciada que conduz à progressão da doença. Diante disso, compreende-se que a inflamação crônica é uma particularidade presente nas células musculares desses indivíduos e exerce um papel essencial da doença (VILLALTA SA, et al., 2015).

Marcadores inflamatórios

O processo inflamatório crônico se relaciona com a capacidade do endotélio de secretar citocinas pró-inflamatórias e fatores de adesão. A inflamação persistente, seja como resultado da exposição prolongada à estimulação ou de uma reação inadequada contra as moléculas próprias, pode levar à fase crônica. Nessa fase, há síntese e liberação de citocinas, moléculas proteicas que transmitem sinais estimulantes, moduladores e inibitórios para células do sistema imunológico (GERMOLEC DR, et al., 2018).

As interleucinas (categoria de citocinas) apresentam um papel importante no sistema imune. A IL-1 em indivíduos saudáveis atua sinergicamente impedindo a proliferação bacteriana e infecções. No entanto, podem causar danos e lesões ao organismo caso não apresente fatores regulatórios. Além disso, níveis elevados do receptor de proteína da IL-1 (ST2) é um biomarcador preditor de insuficiência cardíaca em indivíduos adultos com fibrose cardíaca (ANDERSON J, et al, 2017).

Na DMD, apesar de sua presença não estar bem descrita, há trabalhos que citam a IL-1 com regulação negativa no soro. No entanto, há estudos que demonstram que há um aumento da IL- β nos músculos e no soro dos indivíduos com DMD, dando suporte à hipótese de que essa citocina contribui para a inflamação em miopatias inflamatórias (DE PAEPE B e DE BLEECKER JL, 2013; ROSENBERG AS, et al., 2015)

Outrossim, no trabalho de Anderson J, et al. (2017) foi observado um ligeiro aumento de ST2 em indivíduos com DMD e cardiomiopatia quando comparado com indivíduos apenas com DMD, o que demonstra um interessante achado para monitorar o progresso da doença, além de estabelecer novas perspectivas de manejo e diagnóstico de cardiopatias em indivíduos com DMD. Todavia, novos estudos se fazem necessário para entender a relação de IL-1 e a progressão da DMD.

Mais uma citocina com propriedades pró e anti-inflamatória é IL-6. Essa interleucina apresenta atividade inflamatória a partir da ativação do NF- κ B. Por outro lado, é capaz de neutralizar respostas pró-inflamatórias acionadas por células T e TH1. A IL-6 também executa um papel importante na indução de transição de um infiltrado neutrofílico agudo para infiltrado de célula mononuclear do tipo crônico. As concentrações de IL-6 circulantes são normalmente baixas e por vezes indetectáveis, quando acentuadamente aumentadas estão associadas a doenças associadas à inflamação (MAMMEN AL e SARTORELLI V, 2015).

Os níveis de IL-6 circulantes são consideravelmente maiores no soro de indivíduos com DMD em comparação com indivíduos saudáveis. O aumento da proteólise muscular foi observado após a administração prolongada ou de altas doses da IL-6 em roedores, o que sugere um mecanismo de ação na injúria muscular dessa interleucina. No entanto, essa relação ainda não foi estabelecida em humanos. Também foi descrito que as concentrações de IL-6 na DMD aumentam de acordo com a idade, sugerindo um efeito anti-inflamatório e de reparo muscular (DE PAEPE B e DE BLEECKER JL, 2013; PELOSI L, et al., 2015).

Outro papel que a IL-6 é estudado na DMD é que devido ao seu nível consistentemente elevado no plasma, a IL-6 poderia cruzar a barreira hematoencefálica usando um transporte saturável, e as citocinas inflamatórias da periferia podem causar um impacto potencial sobre a função cerebral. De modo que as citocinas podem modificar canais e receptores nas membranas pré e pós-sinápticas, o que poderia conceder déficits na cognição ligados a uma perda de distrofina (STEPHENSON KA, et al., 2020).

No estudo de Pelosi L, et al. (2015), a inibição da atividade da IL-6 em camundongos *mdx*, animais que possuem ausência da distrofina e possuem fisiopatologia semelhante a humanos com DMD, teve um efeito benéfico, sendo propostos novos estudos utilizando esta estratégia como uma nova perspectiva de tratamento para neutralizar a necrose e as consequências da inflamação crônica para indivíduos com DMD.

A interleucina-17 é uma classe de citocinas pró-inflamatórias, produzida por um subconjunto de células T CD+ especializadas, denominadas Th17. Esta interleucina é um potente indutor de inflamação e está associada a inflamação crônica do tecido em doenças autoimunes e inflamatórias humanas, como a dermatomiosite. Além do papel inflamatório, a IL-17, participa da homeostase óssea quando seus níveis encontram-se aumentados no músculo, sugerindo uma interação músculo-osso complexa (PASQUALE LD, et al., 2012; PIETTE AB et al., 2018).

Na DMD, o estudo de Pasquale LD, et al. (2012) demonstra que os músculos de pacientes distróficos possuem elevados níveis de mRNA IL-17, expressão da IL-17, enquanto em músculos de indivíduos saudáveis, possuem níveis indetectáveis. O estudo sugere que a associação da expressão de altos níveis da IL-17 nos músculos, em conjunto com os níveis elevados de outras citocinas e com o rumo clínico da DMD, a IL-17 pode exercer um papel patogênico na doença. No entanto, os autores estabelecem que a interação músculo-osso ainda necessita de mais estudos para possíveis abordagens baseadas na modulação de citocinas para o tratamento de distúrbios músculo-ósseos.

Outro componente importante no processo inflamatório é o TNF- α , uma citocina pró-inflamatória precoce e potente, que estimula a resposta inflamatória. Mesmo em pequenos traumas musculares, os níveis de TNF- α são aumentados pela liberação dos mastócitos, sendo produzido por neutrófilos, macrófagos e linfócitos que se acumulam rapidamente no local da lesão (ERMOLOVA NE, et al., 2014).

O processo de necrose da fibra muscular, uma forma de morte celular desencadeado por dano físico ao tecido, é um fenômeno comum na DMD. No entanto, tal processo pode estar envolvido no desenvolvimento de danos musculares, além de estar intimamente associado ao aumento da inflamação e estresse oxidativo. É uma forma regulada de necrose, que pode ser iniciada pela atividade da proteína quinase, que interage com o receptor induzida pelo TNF- α . Além disso, vários membros da família de citocinas TNF estão ativamente envolvidos na apoptose. Foi demonstrado que FasL, proteína transmembrana que pertence à família do TNF, induz a apoptose *in vitro*. A expressão do FasL mRNA foi descrita como significativamente maior nos linfócitos do sangue periférico de pacientes com DMD em comparação com os controles (DE PAEPE B e DE BLEECKER J L, 2013; WANG YI, et al, 2018; HERBELET S, et al., 2020; GALLARDO FS, et al., 2021).

Há ponderação que a concentração sérica da TNF- α são marcadamente aumentadas no modelo *mdx* quando comparado com camundongos do grupo controle, já nos indivíduos com DMD sua concentração no músculo é citada como aumentada. Aliás, a concentração de TNF- α é citada como um possível marcador de gravidade da doença. A mensuração dessa citocina no sangue dos indivíduos com DMD pode representar uma técnica não invasiva para determinação de prognóstico (DE PAEPE B e DE BLEECKER JL, 2013; ERMOLOVA NV, et al., 2014; LAU YS, 2020; GROUNDS MD, 2020).

Há relatos de que fármacos bloqueadores de TNF- α produzem efeitos benéficos em camundongos *mdx*, reduzindo a fibrose e melhorando a saúde cardíaca. No entanto, ainda há necessidade de estudos sobre esse uso em longo prazo para determinação de doses ideais e ainda se o efeito benéfico em camundongos *mdx* se estende a humanos com DMD (ERMOLOVA NV, et al., 2014).

O estado inflamatório de pacientes com DMD se associa com os estágios da doença, com maiores níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias nos estágios iniciais, o paciente possui uma melhor função muscular, com deambulação independente, o estado da inflamação sistêmica é aumentado. Assim como a inflamação é reduzida em pacientes com a patologia mais avançada, com função muscular diminuída (CRUZ-GUZMÁN ODR, et al., 2015).

Os marcadores inflamatórios, as citocinas e células de infiltrados inflamatórios elevados em pacientes com DMD evidenciam que trata-se de uma doença com uma inflamação adjunta e importante, e que esta particularidade ainda não é bem explorada e entendida na literatura, o que pode representar novos olhares sob a fisiopatologia da doença (VILLALTA SA, et al., 2015).

Nesse sentido, destaca-se que a determinação das concentrações e dos fatores envolvidos na secreção de citocinas ainda necessita de mais estudos aprofundados. Novos achados são interessantes, já que se sugere que o tratamento precoce de pacientes com DMD com terapia de supressão dessas citocinas pró-inflamatórias pode prevenir ou retardar o início da disfunção muscular como resultado da regeneração muscular melhorada (MIYATAKE S, et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há uma associação entre marcadores inflamatórios e a fisiopatologia da Distrofia Muscular de Duchenne, visto que a elevação dos níveis séricos, musculares ou teciduais dos marcadores inflamatórios estão relacionados à uma progressão da doença. Na literatura há diferença entre os níveis desses marcadores em indivíduos saudáveis e naqueles com DMD. Neste artigo foi possível explorar o estado de arte da inflamação na DMD, o que se demonstra importante, já que melhor entendimento do processo inflamatório no músculo distrófico e os marcadores envolvidos podem abrir perspectivas de tratamentos e terapias inovadoras, com abordagens que visem minimizar os efeitos inflamatórios da fisiopatologia, por exemplo a partir de orientações nutricionais e dietas mais direcionadas que visem minimizar ou neutralizar efeitos pró-inflamatórios, diante disso melhorar a qualidade de vida de indivíduos com DMD.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

REFERÊNCIAS

1. AARTSMA-RUS A. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Medical Genetics*, 2016; 53(3): 145–151.
2. ABDEL-HAMID H, CLEMENS PR. Pharmacological therapies for muscular dystrophies. *Current Opinion in Neurology*, 2012; 25(5): 604–608.
3. ANDERSON J, et al. Interleukin 1 receptor-like 1 protein (ST2) is a potential biomarker for cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric cardiology*, 2017; 38(8): 1606-1612.
4. BERNABE-GARCÍA M, et al. Body composition and body mass index in Duchenne muscular dystrophy: Role of dietary intake. *Muscle and Nerve*, 2019; 59(3): 295–302.
5. BIRNKRANT DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, 2018; 17(3): 251-267.
6. BYLO M, et al. A Review of Deflazacort for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *Annals of Pharmacotherapy*, 2020, 54(8): 788-794.
7. DE PASQUALE L, et al. Increased muscle expression of interleukin-17 in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 2012; 78(17): 1309-1314.
8. GALLARDO FS, et al. The linkage between inflammation and fibrosis in muscular dystrophies: The axis autotaxin–lysophosphatidic acid as a new therapeutic target?. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2021; 15: 1-18.
9. GERMOLEC DR, et al. Markers of inflammation. *Immunotoxicity Testing*, 2018; 1803: 57-59
10. GROUNDS M, et al. Biomarkers for Duchenne muscular dystrophy: myonecrosis, inflammation and oxidative stress. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 2020; 2(13): 1-12.
11. DE PAEPE B, DE BLEECKER JL. Cytokines and chemokines as regulators of skeletal muscle inflammation: Presenting the case of Duchenne muscular dystrophy. *Mediators of Inflammation*, 2013; 80: 1-10.
12. CRUZ-GUZMÁN ODR, et al. Systemic inflammation in duchenne muscular dystrophy: Association with muscle function and nutritional status. *Journal of Nutritional Science*, 2015; 6: 1-7.
13. ERMOLOVA NV, et al. Long-term administration of the TNF blocking drug Remicade (cV1q) to mdx mice reduces skeletal and cardiac muscle fibrosis, but negatively impacts cardiac function. *Neuromuscular Disorders*, 2014; 24(7): 583–595.
14. FALZARANO MS, et al. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. *Molecules*, 2015; 20(10): 18168-18184.
15. FLANIGAN KM. Duchenne and becker muscular dystrophies. *Neurologic Clinics*, 2014; 32(3): 671–688.
16. FORTUNATO F, et al. Innovative Therapeutic Approaches for Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Clinical Medicine*, 2021; 820(10): 1-21.
17. GRANT RW, DIXIT VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity*, 2015; 23(3): 512–518.
18. HERBELET S, et al. Anti-inflammatory and general glucocorticoid physiology in skeletal muscles affected by Duchenne muscular dystrophy: Exploration of steroid-sparing agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(13): 4596.
19. HEYDEMANN A. Skeletal muscle metabolism in duchenne and becker muscular dystrophy—implications for therapies. *Nutrients*, 2018; 10(6): 1-25.
20. IFTIKHAR M, et al. Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pharmacology and Therapeutics*, 2021; (22): 1-9.
21. LAU YS, et al. Genetic disruption of the inflammasome adaptor ASC has minimal impact on the pathogenesis of Duchenne muscular dystrophy in mdx mice. *Life sciences*, 2020; 257:118069.
22. MAMMEN AL, SARTORELLI V. IL-6 Blockade as a therapeutic approach for duchenne muscular dystrophy. *EBioMedicine*, 2015; 2(4): 274-275.
23. MERCURI E, MUNTONI F. Muscular dystrophies. *The Lancet*, 2013; 381(9869): 845-860.
24. MIYATAKE S, et al. Anti-inflammatory drugs for Duchenne muscular dystrophy: focus on skeletal muscle-releasing factors. *Drug design, development and therapy*, 2016;10: 2745-2758.
25. PELOSI L, et al. Functional and morphological improvement of dystrophic muscle by interleukin 6 receptor blockade. *EBioMedicine*, 2015; 2(4): 285-293.

26. Piette AB, et al. Targeting the muscle-bone unit: filling two needs with one deed in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Current osteoporosis reports*, 2018; 16(5): 541-553.
27. RODRÍGUEZ-CRUZ M, et al. Potential therapeutic impact of omega-3 long chain-polyunsaturated fatty acids on inflammation markers in Duchenne muscular dystrophy: A double-blind, controlled randomized trial. *Clinical Nutrition*, 2018; 37(6): 1840–1851.
28. ROSENBERG AS, et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Science translational medicine*, 2015; 7(299): 299rv4-299rv4.
29. SALERA S, et al. Nutritional challenges in Duchenne muscular dystrophy. *Nutrients*, 2017; 9(6): 1-10.
30. SHIEH PB. Emerging strategies in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurotherapeutics*, 2018; 15(4): 840-848.
31. SUN C, et al. Therapeutic strategies for duchenne muscular dystrophy: An update. *Genes*, 2020; 11(8): 1-25.
32. STEPHENSON K, et al. Interleukin-6: A neuro-active cytokine contributing to cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy?. *Cytokine*, 2020; 133(4): 1-8.
33. TIDBALL JG, et al. Immunobiology of inherited muscular dystrophies. *Comprehensive Physiology*, 2018; 8(4): 1313-1356
34. VAN RUITEN H, et al. State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy. *EMJ*, 2017; 2(1): 90-99.
35. VERHAART IEC, AARTSMA-RUS A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Neurology*, 2019; 15(7): 373-386.
36. VILLALTA SA, et al. The immune system in Duchenne muscular dystrophy: friend or foe. *Rare diseases*, 2015; 3(1): e1010966-1- e1010966-5
37. WANG Y, et al. Myeloid cell-derived tumor necrosis factor-alpha promotes sarcopenia and regulates muscle cell fusion with aging muscle fibers. *Aging cell*, 2018; 17(6): 1-12.
38. WOOD CL, et al. Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Archives of Disease in Childhood*, 2016; 101(1): 101–106.