



Repositório Institucional UNESP

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 25/06/2027.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGIA CELULAR, MOLECULAR E MICROBIOLOGIA)

**Caracterização de telócitos e aspectos da junção neuromuscular
de músculos estriados esqueléticos de modelo experimental da
distrofia muscular de Duchenne**

ANDRÉ NERI TOMIATE

Rio Claro – SP

2026

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGIA CELULAR, MOLECULAR E MICROBIOLOGIA)

Caracterização de telócitos e aspectos da junção neuromuscular de
músculos estriados esqueléticos de modelo experimental da distrofia
muscular de Duchenne

ANDRÉ NERI TOMIATE

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Câmpus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas (Biologia Celular, Molecular e Microbiologia).

Orientador: Prof. Dr. Adriano Polican Ciena

Rio Claro – SP

2026

T657c	Tomiate, André Neri Caracterização de telócitos e aspectos da junção neuromuscular de músculos estriados esqueléticos de modelo experimental da distrofia muscular de Duchenne / André Neri Tomiate. -- Rio Claro, 2026 89 f. : il., fotos Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Rio Claro Orientador: Adriano Polican Ciena 1. Camundongo mdx. 2. Imunofluorescência. 3. Microscopia eletrônica de Transmissão. 4. Morfologia. I. Título.
-------	---

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Caracterização de telócitos e aspectos da junção neuromuscular de músculos estriados esqueléticos de modelo experimental da distrofia muscular de Duchenne

AUTOR: ANDRÉ NERI TOMIATE

ORIENTADOR: ADRIANO POLICAN CIENA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciências Biológicas (Biologia Celular, Molecular e Microbiologia), área: Estrutura, Função e Produção de Biomoléculas pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. ADRIANO POLICAN CIENA (Participação Presencial)
Departamento de Educação Física / UNESP / Câmpus de Rio Claro - IB

Adriano
Polican
Ciena

Assinado de forma digital por Adriano Polican Ciena
Dados: 2026.06.26 19:46:18 -03'00'

Prof. Dr. AMILTON CESAR DOS SANTOS (Participação Virtual)
UEMG / Universidade Estadual de Minas Gerais

gov.br
AMILTON CESAR DOS SANTOS
Data: 25/06/2026 13:59:14-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. ELTON LUIZ SCUDELER (Participação Presencial)
Departamento de Biologia Geral e Aplicada / UNESP / Câmpus de Rio Claro - IB

gov.br
ELTON LUIZ SCUDELER
Data: 25/06/2026 14:43:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. DIOGO CORRÊA MALDONADO (Participação Virtual)
Departamento de Morfologia e Genética / Universidade Federal de São Paulo

gov.br
DIOGO CORREA MALDONADO
Data: 25/06/2026 11:47:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Rio Claro, 25 de junho de 2026.

Agradecimentos

Agradeço à minha família. Ao meu pai, à minha mãe e ao meu irmão, pelo suporte incondicional e pela paciência com que acompanharam as minhas escolhas ao longo dessa trajetória.

Ao Prof. Dr. Adriano Polican Ciena, meu orientador, expresso a minha gratidão pela confiança depositada no meu trabalho desde a graduação e pela busca constante pela excelência científica, que serviu de guia fundamental para a minha formação.

Aos integrantes do Laboratório de Morfologia e Atividade Física. Agradeço ao Dr. Jurandyr Pimentel Neto, ao técnico José Roberto Rodrigues da Silva, à Ma. Bruna Grillo e ao Me. Matheus Fior, pelas contribuições técnicas.

Aos colaboradores que viabilizaram a realização da pesquisa. A minha gratidão ao Prof. Dr. Henrique Ferreira e à sua equipe do Laboratório de Genética de Microrganismos por permitirem o uso do microscópio de fluorescência. À Profa. Dra. Cintia Yuri Matsumura, pelos ensinamentos sobre a técnica de *Western blot*. Ao Me. Leandro Alves dos Santos e à Unidade de Pesquisa Experimental, pelo suporte no uso do microscópio confocal.

Aos especialistas em microscopia eletrônica de transmissão, Claudete dos Santos Tardivo (UNESP de Botucatu), Renato Barbosa Salaroli (ESALQ-USP) e Sônia Regina Yokomizo de Almeida (ICB-USP), pelos ensinamentos e auxílio na técnica.

Agradeço aos animais utilizados nesta pesquisa. Expresso meu profundo respeito à vida e reitero o compromisso com os princípios éticos e com o bem-estar animal que nortearam cada etapa deste trabalho.

Aos meus amigos, pelo apoio fundamental e pelo acolhimento em Rio Claro. Agradeço a Emygdio de Paula Neto, técnico do Departamento de Biodiversidade, cujas sugestões acadêmicas e prontidão técnica foram essenciais para o andamento das atividades laboratoriais e o amadurecimento das discussões científicas.

Ao Felipe Fonseca, pela amizade e pelas trocas intelectuais constantes. Mesmo atuando em uma área distinta, sua perspectiva externa e comentários sempre pertinentes enriqueceram minha formação e me ajudaram a olhar para a pesquisa sob novos ângulos.

Ao Dirceu Luiz Baungartner pela impecável hospitalidade e por viabilizar um espaço de acolhimento e interlocução ao longo destes anos. Seu zelo e a eficiência no suporte cotidiano foram fundamentais para eu encontrar o equilíbrio necessário nos momentos de maior rigor intelectual.

À Gabriela de Mathias Tessari, companheira inestimável, por todo o apoio, pelo auxílio logístico e pela valiosa contribuição na elaboração da Figura 1 desta tese. Sua presença e compreensão foram fundamentais em cada etapa deste processo.

À Telma Regina Soares Neri e Thatiana Soares Neri Guedes (*in memoriam*), por todo o carinho e suporte nos momentos em que mais precisei.

Ao Instituto de Biociências da UNESP de Rio Claro e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Biologia Celular, Molecular e Microbiologia). Agradeço pela estrutura, pelo respeito e pela formação ao longo de todo o período.

Aos funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação, Ivana Terezinha Brandt e Felipe Marchi Guimarães, por toda a atenção e disponibilidade para elucidar as inúmeras dúvidas burocráticas.

Aos funcionários da Biblioteca da UNESP de Rio Claro, em especial à Gislaine Hermeni Galasse, ao Maurício da Silva Pinheiro e ao Jair Félix de Mendonça Filho, pela gentileza e pelo auxílio na busca por informações.

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

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº 2022/11697-1. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do autor e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

“A ciência e a vida cotidiana não podem e não devem ser separadas. A ciência, para mim, oferece uma explicação parcial da vida. Na medida em que se baseia, fundamenta-se em fatos, experiência e experimentação.”

Rosalind Elsie Franklin (1920 – 1958)

RESUMO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) consiste em uma patologia neuromuscular de origem genética relacionada ao cromossomo sexual X, para o estudo são utilizados diversos modelos experimentais, sendo o camundongo *mdx* o mais frequente. A DMD afeta inicialmente os músculos envolvidos na locomoção, e posteriormente comprometimentos cardiorrespiratórios e associados à deglutição alimentar. Recentes descobertas proporcionam a elevação da expectativa de vida e, por conta disso, aumento de alterações tardias. Portanto, o objetivo do estudo foi caracterizar aspectos da junção neuromuscular (JNM) do m. gastrocnêmio e língua, bem como identificar os telócitos associados à JNM. Foram utilizados 46 camundongos (*WT* = 23 e *mdx* = 23) machos de 6 meses de idade. Estes foram eutanasiados, e coletou-se a língua e o m. gastrocnêmio. Estas amostras foram direcionadas para as técnicas de microscopia de luz para a análise estrutural através das colorações de hematoxilina e eosina e picrosirius red, imunofluorescência a partir dos anticorpos primários α -Bungarotoxina (região pós-sináptica), bassoon (região pré-sináptica), S-100- β (células perissinápticas de Schwann), CD34 (telócitos) e PAX7 (células satélites) para a identificação molecular, microscopia eletrônica de transmissão para caracterização ultraestrutural, e *western blot* para a quantificação proteica de distrofina, S-100- β , CD34, PAX7, TGF β e PDGFR- α . Foram encontradas alterações significativas nas massas dos animais e m. gastrocnêmio. A análise por microscopia de luz revelou o processo degenerativo no m. gastrocnêmio com a presença de fibrose tecidual e aumento da intensidade de deposição de colágeno, além da localização periférica dos núcleos das fibras dos animais saudáveis. Na língua, sob a microscopia de luz, foram evidenciadas regiões de fibrose no tecido muscular, alterações na espessura epitelial e lâmina própria, enquanto a área glandular apresentou estabilidade entre grupos. A técnica de imunofluorescência revelou alterações nas JNMs, para o m. gastrocnêmio, houve alterações no perímetro corado e total, bem como na dispersão das regiões pré- e pós-sinápticas. A língua foi dividida em rostral e caudal, caracterizada pela heterogeneidade das regiões, apresentou aumento expressivo do perímetro corado e total na região pré-sináptica da região caudal, e diminuição da área total e corada da região pós-sináptica de ambas as regiões da língua. Associadas a JNM, foram identificadas células perissinápticas de Schwann, que recobrem parcialmente a região pós-sináptica no m. gastrocnêmio para ambos os grupos e totalmente na língua na língua apenas para o *WT*. Os telócitos foram identificados recobrimdo a região pós-sináptica em ambos tecidos analisados para o grupo *WT*, enquanto para o *mdx* apresentaram um recobrimento parcial. Houve aumento da quantidade de núcleos sob a região pós-sináptica no grupo *mdx* para o m. gastrocnêmio, enquanto a língua foi caracterizada pela estabilidade na quantidade entre os grupos. A caracterização ultraestrutural revelou o desalinhamento dos sarcômeros, deposição de tecido conjuntivo intramuscular e núcleos centralizados nas fibras no m. gastrocnêmio, enquanto a língua apresentou alterações musculares com telócitos nas adjacências das fibras musculares e nervosas, e caracterização da mucosa lingual tendo as camadas epiteliais evidenciadas e a lâmina própria com telócitos organizados próximos à camada basal do epitélio. A caracterização molecular revelou ausência de distrofina nas amostras de *mdx*, e alterações entre as regiões da língua, com maior destaque para a diminuição da concentração das proteínas CD34 e PAX7 no grupo *mdx* para a região rostral da língua. Concluímos que a JNM apresenta os telócitos em sua composição como um elemento celular, e as regiões pré- e pós-sináptica apresentam alterações em decorrência da distrofia muscular, tanto no m. gastrocnêmio, quanto para a língua. Também foram evidenciadas modificações nas características musculares dos tecidos analisados, o que era esperado para o m. gastrocnêmio.

Palavras-chave: Camundongos *mdx*; Imunofluorescência; Microscopia eletrônica de Transmissão; Morfologia.

ABSTRACT

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is a neuromuscular pathology of genetic origin related to the X sex chromosome. Various experimental models are used for study, with the *mdx* mouse being the most frequent. DMD initially affects muscles involved in locomotion, and later cardiorespiratory problems and problems associated with swallowing food arise. Recent discoveries indicate an increase in life expectancy and, consequently, an increase in late-onset alterations. Therefore, the objective of this study was to characterize aspects of the neuromuscular junction (NMJ) of the gastrocnemius muscle and tongue, as well as to identify the telocytes associated with the NMJ. Forty-six male mice (WT = 23 and *mdx* = 23) aged 6 months were used. These were euthanized, and the tongue and gastrocnemius muscle were collected. These samples were subjected to light microscopy techniques for structural analysis using hematoxylin and eosin and picosirius red staining; immunofluorescence using the primary antibodies α -Bungarotoxin (post-synaptic region), Bassoon (presynaptic region), S-100- β (perisynaptic Schwann cells), CD34 (telocytes), and PAX7 (satellite cells) for molecular identification; transmission electron microscopy for ultrastructural characterization; and western blot for protein quantification of dystrophin, S-100- β , CD34, PAX7, TGF- β , and PDGFR- α . Significant alterations were found in the animal masses and gastrocnemius muscle. Under light microscopy analysis, a degenerative process was revealed in the gastrocnemius muscle. The gastrocnemius muscle showed tissue fibrosis and increased collagen deposition, as well as a peripheral location of the fiber nuclei in healthy animals. In the tongue, light microscopy revealed areas of fibrosis in the muscle tissue, alterations in epithelial thickness and lamina propria, while the glandular area showed stability between groups. Immunofluorescence revealed alterations in the neuromuscular junctions (NMJs); for the gastrocnemius muscle, there were changes in the stained and total perimeter, as well as in the dispersion of the pre- and post-synaptic regions. The tongue was divided into rostral and caudal sections, characterized by the heterogeneity of the regions, showing a significant increase in the stained and total perimeter in the pre-synaptic region of the caudal section, and a decrease in the total and stained area of the post-synaptic region of both tongue regions. Associated with NMJs, perisynaptic Schwann cells were identified, partially covering the post-synaptic region in the gastrocnemius muscle. The gastrocnemius muscle was found in both groups, and entirely in the tongue only in the WT group. Telocytes were identified covering the postsynaptic region in both tissues analyzed for the WT group, while for the *mdx* group they showed partial coverage. There was an increase in the number of nuclei under the postsynaptic region in the *mdx* group for the gastrocnemius muscle, while the tongue was characterized by stability in quantity between the groups. Under the ultrastructural characterization, we revealed misalignment of sarcomeres, deposition of intramuscular connective tissue, and nuclei centralized in the fibers in the gastrocnemius muscle, while the tongue showed muscular alterations with telocytes in the vicinity of muscle and nerve fibers, and characterization of the lingual mucosa with the epithelial layers evidenced and the lamina propria with telocytes organized close to the basal layer of the epithelium. Molecular characterization revealed an absence of dystrophin in the *mdx* samples, and alterations between tongue regions, most notably a decrease in the concentration of CD34 and PAX7 proteins in the *mdx* group in the rostral region of the tongue. We conclude that the NMJ presents telocytes as a cellular element in its composition, and the pre- and post-synaptic regions show alterations due to muscular dystrophy, both in the gastrocnemius muscle and in the tongue. Modifications in the muscular characteristics of the analyzed tissues were also evidenced, which was expected for the gastrocnemius muscle.

Keywords: Mdx mice; Immunofluorescence; Transmission electron microscopy; Morphology.

Lista de Ilustrações

Figura 1. Manobra Miopática realizada por crianças com DMD.....	17
Figura 2. Ilustração da Língua de camundongo.....	25
Figura 3. Esquematização da junção neuromuscular com seus componentes.....	27
Figura 4. Organograma de material e métodos.....	33
Figura 5. Organograma de teste estatístico da massa dos animais e das amostras.....	33
Figura 6. Organograma dos métodos de microscopia de luz.....	35
Figura 7. Fluxograma da análise estatística da microscopia de luz.....	37
Figura 8. Organograma do protocolo de imunofluorescência.....	38
Figura 9. Fluxo de trabalho das análises de imunofluorescência no <i>software ImageJ</i>	41
Figura 10. Fluxograma de análise estatística para os resultados de imunofluorescência.....	42
Figura 11. Protocolo de microscopia eletrônica de transmissão.....	43
Figura 12. Fluxograma da análise estatística da microscopia eletrônica de transmissão.....	45
Figura 13. Fluxograma da técnica de <i>western blot</i>	46
Figura 14. Fluxograma de análise estatística dos resultados de <i>western blot</i>	47
Figura 15. Massas dos animais e amostras.....	49
Figura 16. Secções histológicas transversais do m. gastrocnêmio.....	50
Figura 17. Secções histológicas longitudinais do ápice e ventre da língua.....	51
Figura 18. Secções histológicas longitudinais do corpo da língua.....	52
Figura 19. Secções histológicas longitudinais da raiz da língua.....	53
Figura 20. Morfometria da região pré-sináptica do m. gastrocnêmio.....	54
Figura 21. Morfometria da região pós-sináptica do m. gastrocnêmio.....	55
Figura 22. Identificação das células perissinápticas de Schwann associadas à região pós-sináptica.....	56
Figura 23. Identificação de telócitos e morfometria dos núcleos do m. gastrocnêmio.....	57
Figura 24. Identificação de telócitos no m. gastrocnêmio.....	58
Figura 25. Identificação das células satélites no m. gastrocnêmio.....	58
Figura 26. Morfometria da região pré-sináptica da língua.....	59
Figura 27. Morfometria da região pós-sináptica da língua.....	60
Figura 28. Identificação das células perissinápticas de Schwann na língua.....	61
Figura 29. Identificação de telócitos e morfometria de núcleos associados à região pós-sináptica da língua.....	62
Figura 30. Identificação das células satélites na língua.....	63
Figura 31. Microscopia eletrônica de transmissão do m. gastrocnêmio.....	64
Figura 32. Microscopia eletrônica de transmissão da mucosa da língua.....	65

Figura 33. Microscopia eletrônica de transmissão do tecido muscular da língua.....	66
Figura 34. Média da intensidade da densitometria das proteínas analisadas na língua e m. gastrocnêmio.....	67

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACh Acetilcolina

AChR Receptor de Acetilcolina

BTX α -Bungarotoxina

C Celsius

Ca²⁺ Íon de Cálcio

CEUA Comitê de Ética no Uso de Animais

CRMV Conselho Regional de Medicina Veterinária

BSA *Bovine serum albumin* (Albumina sérica bovina)

BSN Bassoon

DAPI 4'6-diamidino-2-fenilindol dicloridrato

DIC *differential interference contrast microscopy* (microscopia de contraste de interferência diferencial)

DMD Distrofia Muscular de Duchenne

DNA *Deoxyribonucleic Acid* (Ácido Desoxirribonucleico)

EUA Estados Unidos da América

h Hora

IB Instituto de Biociências

JNM Junção Neuromuscular

LAMAF Laboratório de Morfologia e Atividade Física

m. Músculo

MET Microscopia eletrônica de transmissão

mdx Muscular dystrophy linked to X chromosome (Distrofia Muscular Ligada ao Cromossomo X)

mdx/utrn^{-/-} dystrophin/utrophin double-deficient (distrofina/utrofina duplamente ausente)

min Minuto

mm. Músculos

pH Potencial Hidrogeniônico

OR Oregon

PBS *Phosphate Buffer Saline* (Tampão Fosfato Salino)

RNA *Ribonucleic Acid* (ácido ribonucleico)

SP São Paulo

UNESP Universidade Estadual Paulista ‘Júlio de Mesquita Filho’

μm Micrômetro

μm^2 Micrômetro quadrado

WT Wild-Type

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 Distrofia Muscular de Duchenne	16
2.2 Modelos Experimentais	18
2.3 Músculos Estriados Esqueléticos	21
2.3.1 Músculo Gastrocnêmio	23
2.3.2 Língua	24
2.4 Junção Neuromuscular	26
2.5 Telócitos	28
3. OBJETIVO GERAL	31
3.1 Objetivos Específicos	31
4. MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1 Animais	32
4.1.1 Análise Estatística	33
4.2 Microscopia de Luz	34
4.2.1 Análise Morfométrica	34
4.2.2 Análise Estatística	36
4.3 Imunofluorescência	37
4.3.1 Região Pré-Sináptica	38
4.3.2 Células Perissinápticas de Schwann	39
4.3.3 Região Pós-Sináptica	39
4.3.4 Telócitos	39
4.3.5 Células Satélites	40
4.3.6 Análise Morfométrica	40
4.3.7 Análise Estatística	42
4.4 Microscopia eletrônica de transmissão	43
4.4.1 Análise Morfométrica	43
4.4.2 Análise Estatística	44
4.4 Western Blot	45
4.5.1 Análise Desiométrica	47
4.5.2 Análise Estatística	47
5. RESULTADOS	49
5.1 Animais e Amostras	49
5.2 Microscopia de luz	49
5.2.1 m. Gastrocnêmio	49
5.2.2 Língua	50

5.3 Imunofluorescência.....	53
5.3.1 m. Gastrocnêmio.....	53
5.3.2 Língua.....	58
5.4 Microscopia eletrônica de transmissão	63
5.4.1 M. Gastrocnêmio	63
5.4.2 Língua	64
5.5 <i>Western Blot</i>	67
6. DISCUSSÃO	69
7. CONCLUSÃO.....	77
REFERÊNCIAS.....	78
ANEXO I	89

1. INTRODUÇÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma patologia neuromuscular de herança genética ligada ao cromossomo X e, em decorrência dessa característica, afeta majoritariamente indivíduos com genótipo XY (Hoffman et al., 1987). Essa alteração promove uma modificação no complexo distrofina-glicoproteínas, que conecta o sarcolema da fibra muscular à matriz extracelular e, consequentemente, desencadeia um processo de degeneração-regeneração do tecido muscular (Allen et al., 2016). A patologia é caracterizada por um quadro clínico bastante complexo que envolve nos primeiros anos da infância a perda da capacidade de deambulação, dificuldades na deglutição, e em fases tardias problemas cardiorrespiratórios (van den Engel-Hoek et al., 2016).

Durante a primeira infância, a pessoa afetada pela DMD apresenta características miopáticas, ou seja, tanto a marcha quanto o levantar-se apresentam sinais de enfraquecimento dos músculos da pelve e dos membros inferiores (Allen et al., 2016). Com o desenvolvimento, no período da pré-adolescência e da adolescência, a locomoção passa a ser bastante comprometida e, por consequência, há necessidade do uso de cadeiras de rodas (Emery; Muntoni; Quinlivan, 2015). A DMD também afeta os músculos relacionados à mastigação e à deglutição alimentar, o que, em estágios mais avançados, pode levar ao desenvolvimento de disfagia, ou seja, à dificuldade de o bolo alimentar chegar ao estômago (Willig et al., 1994; van den Engel-Hoek et al., 2016).

Em fase adulta, a expectativa de vida é reduzida devido às alterações cardiorrespiratórias; entretanto, esse quadro mudou nas últimas décadas, com a introdução do suporte respiratório mecânico e de outras formas de intervenção (Landfeldt et al., 2020). Devido ao aumento da expectativa de vida, também houve aumento na frequência de repercussões mais tardias da patologia (Emery; Muntoni; Quinlivan, 2015).

Para o estudo da DMD, são utilizadas diversas abordagens, as práticas terapêuticas em fases pré-clínicas e a compreensão da patologia são inicialmente realizadas em modelos experimentais (Vainzof et al., 2008; Nakamura et al., 2014; Morgan; Partridge, 2020). Dentre estes, o mais consolidado é o camundongo *mdx* (*muscular dystrophy linked to X chromosome* – distrofia muscular ligada ao cromossomo X), uma linhagem isogênica de camundongos, ou seja, formada por cruzamentos endogâmicos (Bulfield et al., 1984; Santos, 2002).

No modelo experimental de DMD, as alterações neuromusculares são caracterizadas, com especial atenção ao m. diafragma e m. gastrocnêmio, por diferentes razões: o primeiro, devido à sua importância respiratória; e o segundo, por estar relacionado à locomoção (Muller

et al., 2001). Enquanto os músculos relacionados à mastigação, à manipulação dos alimentos na cavidade oral e à deglutição também são objeto de análise na literatura, ainda que com menor aprofundamento, a exemplo do m. masseter, m. temporal e dos mm. da língua (Spasov et al., 2010). A língua destaca-se por apresentar um perfil heterogêneo, com características em diferentes idades e fases do processo distrófico (Chamberlain et al., 2007; Kunert-Keil et al., 2014; Tomiate et al., 2022; Lorena et al., 2023).

As características neurais afetadas na DMD também estão presentes nos modelos experimentais, a exemplo disso, são as alterações descritas na junção neuromuscular (JNM) de camundongos *mdx* (Pratt et al., 2015a). Em decorrência da ausência de distrofina, a região do sarcolema em contato com o terminal axonal perde a integridade, apresentando conformações estruturais aberrantes (Kong; Anderson, 1999).

Classicamente, a JNM é descrita como uma sinapse tripartite, constituída pelo terminal do axônio motor, pela placa motora da fibra muscular e pelas células de Schwann perissinápticas (Deschenes, 2019). Contudo, a complexidade deste microambiente tem sido ampliada; Court et al. (2008), por exemplo, identificaram um componente celular adicional na JNM por meio de imunofluorescência positiva para o anticorpo anti-CD34. Notavelmente, este mesmo marcador é utilizado para identificar os telócitos, células intersticiais encontradas em diversos tecidos, caracterizadas morfológicamente por seus longos prolongamentos (Crețoiu; Popescu, 2014; Crețoiu et al., 2016; Rosa et al., 2019; Zheng et al., 2024).

Diante desse cenário, a hipótese do presente estudo postula que a JNM da língua apresente alterações morfológicas decorrentes da distrofia semelhantes às observadas em músculos amplamente descritos na literatura, a exemplo do m. gastrocnêmio. Além disso, hipotetiza-se que os telócitos compõem a arquitetura da JNM, atuando como elementos celulares neste microambiente sináptico.

7. CONCLUSÃO

As alterações morfométricas do remodelamento das junções neuromusculares no músculo gastrocnêmio e na língua do modelo experimental da Distrofia Muscular de Duchenne apresentou como o nicho neuromuscular é afetado aos 6 meses de idade de maneira heterogênea e tecido-específica. A deficiência de distrofina levou a alterações morfoquantitativas drásticas nas regiões pré- e pós-sinápticas. Evidenciou-se a perda da conformação contínua saudável dos receptores de acetilcolina, o que resultou em um padrão fragmentado e aglomerado. Além disso, observou-se uma alteração na sobreposição de núcleos celulares na região pós-sináptica, indicando que a instabilidade do sarcolema se reflete diretamente na desorganização do microambiente sináptico no m. gastrocnêmio, enquanto a língua apresentou estabilidade na quantidade de núcleos no contexto saudável e distrófico.

Na composição celular da junção neuromuscular, observaram-se as células perissinápticas de Schwann parcialmente sobrepostas ao m. gastrocnêmio em ambos os grupos, e da língua apresentaram-se encapsulados apenas no grupo *WT*. A presença de telócitos indicou recobrimento total na região em ambos os grupos. As avaliações ultraestruturais e morfométricas confirmaram que estas células se posicionam externamente à lâmina basal, estabelecendo íntima proximidade com as fibras musculares por meio de seus longos prolongamentos.

A quantificação proteica revelou alterações na região rostral da língua, em relação às células satélites, e um declínio da atividade da rede de telócitos, o que caracteriza a heterogeneidade na forma como a língua é afetada no processo distrófico.

A partir de análises histológicas e ultraestruturais, confirmou-se que o m. gastrocnêmio distrófico exibe deposição de tecido conjuntivo intramuscular e extensa área de fibrose tecidual. A língua também foi caracterizada pela presença de fibrose muscular, ainda que em menor extensão, e demonstrou respostas morfológicas na mucosa regionalmente distintas, caracterizadas pelo espessamento do epitélio e da lâmina própria; as glândulas da submucosa não apresentaram alterações morfométricas significativas. Em conjunto, os dados atestam que o remodelamento impulsionado pela DMD afeta não apenas a fibra muscular, mas também compromete integralmente o nicho neuromuscular.

REFERÊNCIAS

- AARTSMA-RUS, A.; GINJAAR, I.; BUSHBY, K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Medical Genetics*, 53, p. 145 - 151. 2016. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103387>.
- ALLEN, D. G.; WHITEHEAD, N. P.; FROEHNER, S. C. Absence of Dystrophin Disrupts Skeletal Muscle Signaling: Roles of Ca^{2+} , Reactive Oxygen Species, and Nitric Oxide in the Development of Muscular Dystrophy. *Physiol. Rev.*, v. 96, n. 1, p. 253-305, 2016.
- ALVAREZ-SUAREZ, P.; GAWOR, M.; PRÓSZYŃSKI, T. J. Perisynaptic Schwann cells – The Multitasking cells at the developing neuromuscular junctions. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. V. 104. P. 31-38. 2020.
- ANDREETTA, F.; BERNASCONI, P.; BAGGI, F.; FERRO, P.; OLIVA, L.; ARNOLDI, E.; CORNELIO, F.; MANTEGAZZA, R.; CONFALONIERI, P. Immunomodulation of TGF-beta 1 in mdx mouse inhibits connective tissue proliferation in diaphragm but increases inflammatory response: implications for antifibrotic therapy. *Journal of neuroimmunology*, v. 175, p. 77–86. 2006.
- ASCHACHER, T.; SCHMIDT, K.; ASCHACHER, O.; EICHMAIR, E.; BARANYI, U.; WINKLER, B.; GRABENWOEGER, M.; SPITTLER, A.; ENZMANN, F.; MESSNER, B.; RIEBANDT, J.; LAUFER, G.; BERGMANN, M.; EHRLICH, M. Telocytes in the human ascending aorta: Characterization and exosome-related KLF-4/VEGF-A expression. *J. Cell. Mol. Med.* v. 25, p. 9697–9709. 2021.
- AULD, D.S.; ROBITAILLE, R. Perisynaptic Schwann cells at the neuromuscular junction: nerve- and activity-dependent contributions to synaptic efficacy, plasticity, and reinnervation, *Neuroscientist*. n.9 p.144–157, 2003. DOI: 10.1177/1073858403252229.
- BABADAG, S.; ÇELEBI-SALTIK, B. A cellular regulator of the niche: telocyte. *Tissue barriers*, v. 11, n. 4, 2023.
- BAPTISTA, M.; PIMENTEL NETO, J.; FIOR, M. B.; GOMES, I.; CIENA, A. P. Changes in the Structure of the Neuromuscular Junction and Muscle Fiber Types Following an Acute Injury Model Induced by Eccentric Contraction. *Curr. Issues Mol. Biol.* v. 48, n. 325. 2026.
- BEI, Y.; WANG, F.; YANG, C; XIAO, J. Telocytes in regenerative medicine. *J. Cell. Mol. Med.*, v. 19, p. 1441-1454. 2015.
- BLAKE, D. J.; WEIR, A.; NEWAY, S. E.; DAVIES, K. E. Function and Genetics of Dystrophin and Dystrophin-Related Proteins in Muscle. *Physiological Reviews*. v. 82 (2), p. 291-329, 2002.
- BLAU, H. M.; WEBSTER, C.; PAVLATH, G. K. Defective myoblasts identified in Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 80, p. 4856-4860. 1983.
- BHUTDA, S, SURVE, M.V.; ANIL, A.; KAMATH, K.; SINGH, N; MODI, D; BANERJEE, A. Histochemical Staining of Collagen and Identification of Its Subtypes by Picrosirius Red Dye in Mouse Reproductive Tissues. *Bio-protocol*, v.7, p.1-10, 2017.

BOTTERON, S.; VERDEBOUT, C. M.; JEANNET, P. Y.; KILIARIDIS, S. Orofacial dysfunction in Duchenne Muscular dystrophy. *Arch Oral. Biol.* 54: 26-31. 2009.

BULFIELD, G.; SILLER W. G.; WIGHT, P.A.L.; MOORE K. J. X chromosome-linked muscular dystrophy (*mdx*) in the mouse. *Proc Natl Acad Sci* 81, 1189–1192. 1984. doi:10.1073/pnas.81.4.1189

BUSHBY, K.; FINKEL, R.; BIRNKRANT, D. J.; CASE, L. E.; CLEMENS, P. R.; CRIPE, L.; KAUL, A.; KINNETT, K.; MCDONALD, C.; PANDYA, S.; POYSKY, J.; SHAPIRO, F.; TOMEZSKO, J.; CONSTANTIN, C. Diagnosis and Management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *The Lancet Neurology.* 9 (2), p. 177-189. 2010.

BRASHEAR, S. E.; WOHLGEMUTH, R. P.; GONZALES, G.; SMITH, L. R. Passive stiffness of fibrotic skeletal muscle in mdx mice relates to collagen architecture. *J Physiol*, v. 599, n. 3, pp 943–962. 2021.

CARDIFF, R. D., MILLER, C. H.; MUNN, R. J. Manual Hematoxylin and Eosin Staining of Mouse Tissue Sections. *Cold Spring Harbor Protocols*, p.655–658, 2014.

CIENA, A. P.; BOLINA, C. S.; ALMEIDA, S. R. Y.; RICCI, R. E. G.; OLIVEIRA, M. F.; SILVA, M. C. P.; MIGLINO, M. A.; WATANABE, I-S. Structural and ultrastructural features of the agouti tongue (*Dasyprocta aguti* Linnaeus, 1766). *J. Anat.*, v. 223, p. 152-158, 2013.

CIENA, A. P.; SANTOS, A. C. VASCONCELOS, B. G.; RICCI, R. E. G.; ASSIS-NETO, A. C.; ALMEIDA, S. R. Y.; MIGLINO, M. A.; WATANABE, I-S. Morphological characteristics of the papillae and lingual epithelium of Guinea pig (*Cavia porcellus*). *Acta Zool.*, v. 98, p. 53–60. 2019.

CHAMBERLAIN, J. S.; METZGER, J.; REYES, M.; TOWNSEND, D.; FAULKNER, J. A. Dystrophin-deficient *mdx* mice display a reduced life span and are susceptible to spontaneous rhabdomyosarcoma. *FASEB J* 21, 2195–2204. 2007. doi:10.1096/fj.06-7353com

CHANG, N. C.; CHEVALIER, F. P.; RUDNICKI, M. A. Satellite Cells in Muscular Dystrophy – Lost in Polarity. *Trends in Molecular Biology.* v. 22, n. 6, p. 479-496. 2016.

CHANG, R. F.; MUBARAK, S. J. Pathomechanics of Gowers' Sign A Video Analysis of a Spectrum of Gowers' Maneuvers. *Clin Orthop Relat Res*, 470:1987–1991. 2012.

CHEN, X.; ZENG, J.; HUANG, Y.; GONG, M.; YE, Y.; ZHAO, H.; CHEN, Z.; ZHANG, H. Telocytes and their structural relationships with surrounding cell types in the skin of silky fowl by immunohistochemical, transmission electron microscopical and morphometric analysis. *Poultry Science*, v. 100, n° 9. 2021.

COURT, F.A.; GILLINGWATER, T.H.; MELROSE, S.; SHERMAN, D.L.; GREENSHIELDS, K.N.; MORTON, A.J.; HARRIS, J.B.; WILLISON, H.J.; RIBCHESTER, R.R. Identity, developmental restriction and reactivity of extralaminar cells capping mammalian neuromuscular junctions. *J. Cell Sci.* 2008.

CREȚOIU, D., PAVELESCU, L., DUICA, F., RADU, M., SUCIU, N., CREȚOIU, S. M. MYOFIBERS. IN: XIAO, J. (eds) *Muscle Atrophy. Advances in Experimental Medicine and Biology*. v. 1088. Singapura: Springer. 2018. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3_2

CREȚOIU, D., VANNUCCHI, M. G., BEI, Y., MANETTI, M., FAUSSONE–PELLEGRINI, M. S., IBBA-MANNESCHI, L., XIAO, J., & CREȚOIU, S. M. Telocytes: New Connecting Devices in the Stromal Space of Organs. *IntechOpen*. 2020. <https://doi.org/10.5772/intechopen.89383>

CREȚOIU, D.; XU, J.; XIAO, J.; CREȚOIU, S. M. Telocytes and Their Extracellular Vesicles—Evidence and Hypotheses. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 17(8), 1322-1322. 2016 <https://doi.org/10.3390/ijms17081322>

CREȚOIU, S. M.; POPESCU, L. M. Telocytes revisited. *De Gruyter*, 5(5), 353-369. 2014. <https://doi.org/10.1515/bmc-2014-0029>

CROS, D.; HARNDEN, P.; PELLISSIER, J. F.; SERRATRICE, G. Muscle hypertrophy in Duchenne muscular dystrophy. *J. Neurol.*, v. 236, p. 43–47, 1989.

DECONINCK, N.; DAN, B. Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *J. Pediatr. Neurol.*, v. 36, n. 1, p. 1–7. 2007.

DEENEN, J. C. W.; HORLINGS, C. G. C.; VERSCHUUREN, J. J. G. M.; VERBEEK, A. L. M.; VAN ENGELN, B. G. M. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *Journal of Neuromuscular Diseases*, v. 2, no. 1, p. 73-85, 2015.

DESCHENES, M. R.; KRESSIN, K. A.; GARRATT, R. N.; LEATHRUM, C. M.; SHAFFREY, E. C. Effects of Exercise of Training on Neuromuscular Junction Morphology and Pre to Post-synaptic Coupling in Young and Aged Rats. *Physiology & Behavior*, v.316, p.167–177, 2016. DOI: j.neuroscience.2015.12.004.

DESCHENES, M. R. Adaptations of the neuromuscular junction to exercise training. *Current Opinion in Psychology*, v. 10, p. 10–16, 2019.

DÍAZ-FLOREZ, L., GUTIÉRREZ, R., GONZÁLEZ-GÓMEZ, M., DÍAZ-FLOREZ JR., L., VALLADARES, F., RANCEL, N., SÁEZ, F. J., MADRID, J. F. *Telocyte Behaviour During Inflammation, Repair and Tumour Stroma Formation*. In: Wang, X.; Cretoiu, D. Telocytes - Connecting cells. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016. 218p.

DIMARIO, J. X.; UZMAN, A.; STROHMAN, R. C. Fiber regeneration is not persistent in dystrophic (MDX) mouse skeletal muscle. *Developmental Biology*, v. 148, n. 1, p. 314-321. 1991.

DUAN, D.; GOEMANS, N.; TAKEDA, S.; MERCURI, E.; AARTSMA-RUS, A. Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021.

DOLBANYA, A.; IVANOVA, V.; SEREBRYAKOVA, O.; PLESHKO, R.; MILTO, I. Telocytes: history, origin, identification, structure, distribution, and functions. *Histochemistry and cell biology*, v. 163, n. 1. 2025.

DUDDY, W.; DURGUEZ, S.; JOHNSTON, H.; COHEN, T. V.; PHADKE, A.; GORDISH-DRESSMAN, H.; NAGARAJU, K.; GNOCCHI, V.; LOW, S.; PARTRIDGE, T. Muscular dystrophy in the mdx mouse is a severe myopathy compounded by hypotrophy, hypertrophy and hyperplasia. *Skelet Muscle*. v. 5, n. 16. 2015.

DRAKE, R. L.; VOGL, A. W.; MITCHELL, A. W. M. *Gray – Anatomia Clínica para Estudantes*. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2021. p. 960.

EL-TAHAWY, N. F. G.; RIFAAI, R. A. Immunohistochemical and ultrastructural evidence for telocytes in the different physiological stages of the female rat mammary gland. *Life Sciences*. v. 231. 2019.

EMERY, A. E. H. Duchenne Muscular Dystrophy – Meryon's Disease. *Neuromusc. Disord*. v. 3. N. 4. P 263266. 1993.

EMERY, A. E. H.; MUNTONI, F.; QUINLIVAN, R. C. M. *Duchenne muscular dystrophy*. 4ª Ed. Oxford: Oxford University Press, 2015. p. 320.

ERDOGAN, S.; SAGSOZ, H. Papillary Architecture and Functional Characterization of Mucosubstances in the Sheep tongue. *Anat. Rec*. v. 301, p. 1320-1335. 2018.

FERNÁNDEZ-SIMÓN, E.; SUÁREZ-CALVET, X.; CARRASCO-ROZAS, A.; PIÑOL-JURADO, P.; LÓPEZ-FERNÁNDEZ, S.; PONS, G.; BECH SERRA, J. J.; DE LA TORRE, C.; DE LUNA, N.; GALLARDO, E.; DÍAZ-MANERA, J. RhoA/ROCK2 signalling is enhanced by PDGF-AA in fibro-adipogenic progenitor cells: implications for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, v. 13, n. 2, p. 1373–1384. 2022.

FUERTES-ALVAREZ, S.; IZETA, A. Terminal Schwann Cell Aging: Implications for Age-Associated Neuromuscular Dysfunction. *Aging and disease*, v.12(2), p.494–514, 2021.

GUIRAUD, S.; AARTSMA-RUS, A.; VIEIRA, N. M.; DAVIES, K. E.; VAN OMMEN, G. J.; KUNKEL, L. M. The Pathogenesis and Therapy of Muscular Dystrophies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. v. 16, p. 281-308. 2015. doi: 10.1146/annurev-genom-090314-025003.

GILIBERTO, F.; RADIC, C.; LUCE, L.; FERREIRO, V.; BRASI, C.; SZIJAN, I. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): Genetic and clinical characterization. *Journal of the Neurological Sciences*, 336, 36-41. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.09.036>.

GIOVARELLI, M.; Arnaaboldi, F.; Zecchini, S.; Cornaghi, L. B.; Nava, A.; Sommariva, M. Clementi, E. G. I.; Gagliano, N. Characterisation of Progressive Skeletal Muscle Fibrosis in the Mdx Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy: An In Vivo and In Vitro Study. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n 15, 2022.

GOSSELIN, L. E.; WILLIAMS, J. E.; DEERING, M.; BRAZEAU, D.; KOURY, S.; MARTINEZ, D. A. Localization and early time course of TGF-beta 1 mRNA expression in dystrophic muscle. *Muscle & nerve*, v. 30, n. 5, p. 645–653. 2004.

GROUND, M. D.; RADLEY, H. G.; LYNCH, G. S.; NAGARAJU, K.; DE LUCA, A. Towards developing standard operating procedures for pre-clinical testing in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiology of Disease*, v. 31, n. 1, p. 1-19. 2008.

HADDIX, S. G.; LEE, Y. I.; KORNEGAY, J. N.; THOMPSON, W. J. Cycles of myofiber degeneration and regeneration lead to remodeling of the neuromuscular junction in two mammalian models of Duchenne muscular dystrophy. *Plos One*. v. 13, n. 10. 2018.

HAMANAKA-KONDOH, S., KONDOH, J., TAMINE, K., HORI, K., FUJIWARA, S., MAEDA, Y., MATSUMURA, T., YASUI, K., FUJIMURA, H., SAKODA, S., ONO, T. Tongue pressure during swallowing is decreased in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 24. 474-481, 2014.

HASTINGS, R. L.; MIKESH, M.; LEE, Y. I.; THOMPSON, W. J. Morphological remodeling during recovery of the neuromuscular junction from terminal Schwann cell ablation in adult mice. *Scientific reports*, v. 10, n. 1, 2020.

HENDERSON, C. A.; GOMEZ, C. G.; NOVAK, S. M.; MI-MI, L.; GREGORIO, C. C. Overview of the Muscle Cytoskeleton. *Comprehensive Physiology*. v. 7. P. 891-944. 2017.

HOFFMAN, E. P.; BROWN, R. H. & KUNKEL, L. M. Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51, 919–928. 1987.

HUI, T.; JING, H.; ZHOU, T.; CHEN, P.; LIU, Z.; DONG, X.; YAN, M.; REN, D.; ZOU, S.; WANG, S.; FEI, E.; HONG, D.; LAI, X. Increasing LRP4 diminishes neuromuscular deficits in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Human Molecular Genetics*, v. 30, n. 17, p. 1579–1590. 2021.

IBBA-MANNESCHI, L., ROSA, I., MANETTI, M. Telocytes in Chronic Inflammatory and Fibrotic Diseases. In: Wang, X.; Cretoiu, D. Telocytes - Connecting cells. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016. 218p.

IYER, S. R.; SHAH, S. B.; LOVERING, R. M. The Neuromuscular Junction: Roles in aging and Neuromuscular disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(15). 2021.

IWASAKI, S. Evolution of the structure and function of the vertebrate tongue. *Journal of Anatomy*. v. 201. P. 1-13. 2002.

JOE, A. W.; YI, L.; NATARAJAN, A.; LE GRAND, F.; SO, L.; WANG, J.; RUDNICKI, M. A.; ROSSI, F. M. Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nature cell biology*, v. 12 n. 2, p. 153–163. 2010.

KRAUSE NETO, W.; SILVA, W.; OLIVEIRA, T.; VILAS BOAS, A.; CIENA, A.; CAPERUTO, É. C.; GAMA, E. F. Ladder-based resistance training with the progression of training load altered the tibial nerve ultrastructure and muscle fiber area without altering the morphology of the postsynaptic compartment. *Front. Physiol.*, v. 15, 2024.

KUNERT-KEIL, C. H.; GREDES, T.; LUCKE, S.; BOTZENHART, U.; DOMINIAK, M.; GEDRANGE, T. Differential expression of genes involved in the calcium homeostasis in

masticatory muscles of MDX mice. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2014.

KOBAYASHI, K.; MIYATA, K.; TAKAHASHI, K.; IWASAKI, S. Three-dimensional architecture of the connective tissue papillae of the mouse tongue as viewed by scanning electron microscopy. *Kaibogaku Zasshi (J. Anat.)*, v. 64, n. 6, 523–538. 1989.

KO, C. P.; ROBITAILLE, R. Perisynaptic Schwann Cells at the Neuromuscular Synapse: Adaptable, Multitasking Glial Cells. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, v. 7, n. 10, 2015.

KONG, J.; ANDERSON, J. E. Dystrophin is required for organizing large acetylcholine receptor aggregates. *Brain Res*, v. 839, p.298–304. 1999.

KORNEGAY, J. N.; CHILDERS, M. K.; BOGAN, D. J.; BOGAN, J.; NGHIEM, P.; WANG, J.; FAN, Z.; HOWARD JR., J. F.; SCHATZBERG, S. J.; DOW, J. L.; GRANGE, R. W.; STYNER, M. A.; HOFFMAN, E. P.; WAGNER, K. R. The Paradox of Muscle Hypertrophy in Muscular Dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, v. 23, p. 149–172. 2012.

KROON, R. H. M. J. M.; HORLINGS, C. G. C.; SWART, B. J. .M; van ENGELN, B. G. M., KALF, J. G. Swallowing, Chewing and Speaking Frequently Impaired in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*. v. 7, n.4. p. 483-494. 2020.

LANDFELDT, E.; THOMPSON, R.; SEJERSEN, T.; MCMILLIAN, H. J.; KIRSCHNER, J.; LOCHMÜLLER, H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, v. 35, p. 643–653. 2020.

LAZZARIN, M. C.; QUINTANA, H. T.; BAPTISTA, V. I. A.; OLIVEIRA, F. Lack of dystrophin influences muscle inflammation but not myogenic regulatory factors after eccentric exercise in mdx mice. *Motriz*, v.26, n. 3, 2020.

LEPORE, E.; CASOLA, I.; DOBROWOLNY, G.; MUSARÒ, A. Neuromuscular Junction as Entity of Nerve-Muscle communication. *Cells*, v. 8, n. 8. 2019.

LE REVEREND, B. J.; EDELSON, L. R.; LORET, C. Anatomical, functional, physiological and behavioral aspects of the development of mastication in early childhood. *Br J Nutr*, 111, pp. 403-414. 2014.

LI, L., XIONG, W. C., ME, I. L. Neuromuscular Junction Formation, Aging, and Disorders. *Annual Review of Physiology*. v. 80, p.159-88, 2018. DOI:10.1146/annurev-physiol-022516-034255.

LINKE, W. A. Stretching the story of titin and muscle function. *Journal of Biomechanics*. v. 152, 2023.

LORENA, M. D. S. V., SANTOS, E. K. D., FERRETTI, R., NAGANA GOWDA, G. A., ODOM, G. L., CHAMBERLAIN, J. S., MATSUMURA, C. Y. Biomarkers for Duchenne muscular dystrophy progression: impact of age in the mdx tongue spared muscle. *Skelet Muscle*. 13(1):16. 2023.

LUTHER, P. K. The vertebrate muscle Z-disc: sarcomere anchor for structure and signalling. *J Muscle Res Cell Motil*, v. 30, pp.171–185, 2009.

LUZ, M. A.; MARQUES, M. J.; SANTO NETO, H. Impaired regeneration of dystrophin-deficient muscle fibers is caused by exhaustion of myogenic cells. *Braz J Med Biol Res*. v. 35. p.691–695. 2002.

MADARO, L.; TORCINARO, A.; DE BARDI, M.; CONTINO, F. F.; PELIZZOLAL, M.; DIAFERIA, G. R.; IMENEO, G.; BOUCHÈ, M.; PURI, P. L.; SANTA, F. Macrophages fine tune satellite cell fate in dystrophic skeletal muscle of mdx mice. *PLOS Genetics*, v. 15, n. 10. 2019.

MANETTI, M.; ROSA, I.; MESSERINI, L.; GUIDUCCI, S.; MATUCCI-CERINIC, M.; IBBA-MANNESCHI, L. A loss of telocytes accompanies fibrosis of multiple organs in systemic sclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 18, n. 2, p. 253–262. 2024.

MANETTI, M.; TANI, A.; ROSA, I.; CHELLINI, F.; SQUECCO, R.; IDRIZAJ, E.; ZECCHI-ORLANDINI, S.; IBBA-MANNESCHI, L.; SASSOLI, C. Morphological evidence for telocytes as stromal cells supporting satellite cell activation in eccentric contraction-induced skeletal muscle injury. *Scientific Reports*. v. 9. 2019.

MANNING, J.; O'MALLEY, D. What has the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy contributed to our understanding of this disease? *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, v. 36, n. 2, p. 155-167. 2015.

MARQUES, M. J.; CARVALHO, C. L. T.; MINATEL, E. SANTO NETO, H. Terminal Schwann Cell Distribution at the Neuromuscular Junction of the Dystrophin-Deficient *mdx* mice. *Braz. J. Morphol. Sci.* 23(1), 217-222. 2006.

MARTINEZ, G. Z.; GRILLO, B.; ROCHA, L. C.; JACOB, C.; PIMENTEL NETO, J.; TOMIATE, A. N.; BARBOSA, G. K.; WATANABE, I.; CHAMBERLAIN, A. P. Morphological Changes in the Myotendinous Junction of mdx Mice. *Microsc. Microanal.*, v. 27, n. 5, p. 1290–1294. 2021.

MÁZALA, D. A.; NOVAK, J. S.; HOGARTH, M. W.; NEARING, M.; ADUSUMALLI, P.; TULLY, C. B.; HABIB, N. F.; GORDISH-DRESSMAN, H.; CHEN, Y. W.; JAISWAL, J. K.; PARTRIDGE, T. A. TGF- β -driven muscle degeneration and failed regeneration underlie disease onset in a DMD mouse model. *JCI insight*, v. 5 n. 6. 2020.

MCARDLE, A.; EDWARDS, R. H.; JACKSON, M. J. How does dystrophin deficiency lead to muscle degeneration? – evidence from the mdx mouse. *Neuromuscul Disord*, v. 5, n. 6., p. 445-456. 1995.

MCGREEVY, J. W.; HAKIM, C. H.; MCINTOSH, M. A.; DUAN, D. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy. *Disease Models & Mechanisms*, v. 8, n. 3, p. 195-213. 2015.

MORGAN, J. E.; PARTRIDGE, T. A. Cells in focus muscle satellite cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 35, p. 1151–1156. 2003.

MORGAN, J. E.; PARTRIDGE, T. A. Skeletal Muscle in health and disease. *Disease Models & Mechanisms*, v. 13, 2020 doi:10.1242/dmm.042192.

MORSE, C. I.; SMITH, J.; DENNY, A.; TWEEDALE, J.; SEARLE, N. D. Gastrocnemius medialis muscle architecture and physiological cross sectional area in adult males with Duchenne muscular dystrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* v. 15, n. 2, p. 154–160. 2015.

MULLER, J.; VAYSSIERE, N.; ROYUELA, M.; LEGER, M. E.; MULLER, A.; BACOU, F.; PONS, F.; HUGOU, G.; MORNET, D. Comparative evolution of muscular dystrophy in diaphragm, gastrocnemius and masseter muscles from old male *mdx* mice. *J Muscle Res Cell Motil.*, v. 22, n. 2, p. 133-139. 2001.

NAKAMURA, K.; FUJII, W.; TSUBOI, M.; TANIHATA, J. TEREMOTO, N. TAKEUCHI, S., NAITO, K.; YAMANOUCHI, K.; NISHIHARA, M. Generation of muscular dystrophy model rat with a CRISPR/Cas system. *Scie Rep.*, 2014.

NAKAMURA, A.; TAKEDA, S. Mammalian Models of Duchenne Muscular Dystrophy: Pathological Characteristics and Therapeutics Applications. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011.

NICULIȚE, C.; REGALIA, T.; GHERGHICEANU, M.; HUICĂ, R.; SURCEL, M.; URSACIUC, C.; LEABU, M.; POPESCU, L. Dynamics of telopodes (telocyte prolongations) in cell culture depends on extracellular matrix protein. Springer Science+Business Media, 398(1-2), 157-164. 2014. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2215-z>

PASTORET, C.; SEBILLE, A. Age-related differences in regeneration of dystrophic (*mdx*) and normal muscle in the mouse. *Muscle & Nerve*, v. 18, n. 10, p. 1147–1154. 1995.

PERSONIUS, K. E.; SAWYER, R. P. Terminal Schwann cell structure is altered in diaphragm of *mdx* mice. *Muscle & nerve*, v. 32, n. 5, p. 656–663. 2005.

PIMENTEL NETO, J.; BATISTA, R. D.; ROCHA-BRAGA, L. C.; CHACUR, M.; CAMARGO, P. O.; CIENA, A. P. The telocytes relationship with satellite cells: Extracellular vesicles mediate the myotendinous junction remodeling. *Microscopy Research & Technique*. p. 1-9, 2024.

PIMENTEL NETO, J.; ROCHA, L.C.; BARBOSA, G.K.; JACOB, C. S.; KRAUSE NETO, W.; WATANABE, I.; CIENA, A. P. Myotendinous junction adaptations to ladder-based resistance training: identification of a new telocyte niche. *Sci Rep*, v. 10, 14124, 2020.

POPESCU, L. M.; MANOLE, E.; SERBOIU, C. S.; MANOLE, C. G.; SUCIU, L. C.; GHERGHICEANU, M.; POPESCU, B. O. Identification of telocytes in skeletal muscle interstitium: implication for muscle regeneration. *J Cell Mol Med.* v. 15, n. 6, p. 1379–92. 2011.

POPESCU, L. M.; FAUSSONE-PELLEGRINI, M. S. TELOCYTES - a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES. *J Cell Mol Med.* v. 14, n. 4, p. 729–40. 2010.

PRATT, S. J. P.; SHAH, S. B.; WARD, C. W.; KERR, J. P.; STAINS, J. P.; LOVERING, R. M. Recovery of altered neuromuscular junction morphology and muscle function in *mdx* mice after injury. *Cell. Mol. Life Sci.*, v. 72, p. 153-164. 2015a.

PRATT, S. J. P.; VALENCIA, A. P.; LE, G. K.; SHAH, S. B.; LOVERING, R. M. Pre- and postsynaptic changes in the neuromuscular junction in dystrophic mice. *Front. Physiol.*, 6, 2015b.

PRATT, S. J. P.; IYER, S. R.; SAMEER, B.; LOVERIING, R. M. Imaging Analysis of the Neuromuscular Junction in Dystrophic Muscle. IN: BERNARDINI, C. (org). *Duchenne Muscular Dystrophy Methods and Protocols*. Nova Iorque: Humana New York. p. 57-72. 2018.

ROSA, I.; MARINI, M.; GUASTI, D.; IBBA-MANNESCHI, L.; MANETTI, M. Morphological evidence of telocytes in human synovium. *Scientific Reports*, v. 8, n. 3581, 2018.

ROSA, I.; MARINI, M.; SGAMBATI, E.; IBBA-MANNESCHI, L.; MANETTI, M. Telocytes and lymphatic endothelial cells: Two immunophenotypically distinct and spatially close cell entities. *Acta Histochem.* v. 122. 2020.

ROSA, I.; TAVERNA, C.; NOVELLI, L.; MARINI, M.; IBBA-MANNESCHI, L.; MANETTI, M. Telocytes constitute a widespread interstitial meshwork in the lamina propria and underlying striated muscle of human tongue. *Sci Rep*, v. 9, n. 5858. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42415-3>

RUIZ, L. P.; MACPHERSON, P. C.; BROOKS, S. V. Maintenance of subsynaptic myonuclei number is not driven by neural input. *Frontiers in physiology*, v. 14, 2023.

SANCHES, B. D.; TEÓFILO, F. B. S.; BRUNET, M. Y.; VILLAPUN, V. M.; MAN, K.; ROCHA, L. C.; PIMENTEL NETO, J.; MATSUMOTO, M. R.; MALDARINE, J. S.; CIENA, A. P.; COX, S. C.; CARVALHO, H. F. Telocytes: current methods of research, challenges and future perspectives. *Cell and Tissue Research*, v. 396, p. 141-155. 2024.

SANTOS, B. F. Criação e Manejo de Camundongos. IN: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S., orgs. *Animais de Laboratório: criação e experimentação* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6. Disponível em: SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.

SPASSOV, A.; GREDES, T.; GEDRANGE, T.; LUCKE, S.; PALVOLIC, D.; KUNERT-KEIL, C. Histological changes in masticatory muscles of *mdx* mice. *Arch Oral Biol* 55, p. 318–324. 2010.

SWIDERSKI, K.; LYNCH, G. S. Murine models of Duchenne muscular dystrophy: is there a best model? *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. v. 321, n. 2, 2021. doi:10.1152/ajpcell.00212.2021

TOMIATE, A. N.; BARBOSA, G. K.; ROCHA, L. C.; VASCONCELOS, B. G.; ALMEIDA, S. R. Y.; MIGLINO, M. A.; WATANABE, I.; CIENA, A. P. Structural and ultrastructural characterization of the palatine epithelium of the Guinea pig: A new record of telocytes in the oral cavity. *Microscopy Research and Technique*, v. 84, n. 8, p. 1621-1627. 2021.

TOMIATE, A.; BARBOSA, G.; RICCI, R.; DE ALMEIDA, S.; WATANABE, I.; CIENA, A. Structural and Ultrastructural Changes in the Tongue of mdx Mice. *Microsc. Microanal.*, v. 28, n. 2, p. 559-566. 2022.

UEZUMI, A.; ITO, T.; MORIKAWA, D.; SHIMIZU, N.; YONEDA, T.; SEGAWA, M.; YAMAGUCHI, M.; OGAWA, R.; MATEV, M. M.; MIYAGOE-SUZUKI, Y.; TAKEDA, S.; TSUJIKAWA, K.; TSUCHIDA, K.; YAMAMOTO, H.; FUKUDA, S. Fibrosis and adipogenesis originate from a common mesenchymal progenitor in skeletal muscle. *Journal of cell science*, v. 124, p. 3654–3664. 2011.

VAINZOF, M.; AYUB-GUERRIERI, D.; ONOFRE, P. C. G.; MARTINS, P. C. M.; LOPES, V. F.; ZILBERZTAJN, D.; MAIA, L. S.; SELL, K.; YAMAMOTO, L. Animal models for genetic neuromuscular diseases. *J Mol Neurosci*, v. 34, p. 241–248. 2008.

VAN DEN ENGEL-HOEK, L.; DE GROOT, I. J. M.; SIE, L. T.; VAN BRUGGEN, H. W.; DE GROOT, S. A. F.; ERASMUS, C. E.; VAN ALFEN, N. Dystrophic changes in masticatory muscles related chewing problems and malocclusions in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, v. 26, p. 354–360. 2016.

VAN DEN ENGEL-HOEK, L.; ERASMUS, C. E.; HENDRIKS, J. C. M.; GEURTS, A. C. H.; KLEIN, W. M.; PILLEN, S.; SIE, L. T.; SWART, B. J. M.; DE GROOT, I. J. M. Oral muscles are progressively affected in Duchenne muscular dystrophy: Implication for dysphagia treatment. *J Neurol*, v. 260, p. 1295–1303. 2013.

VETRONE, S. A.; MONTECINO-RODRIGUEZ, E.; KUDRYASHOVA, E.; KRAMEROVA, I.; HOFFMAN, E. P.; LIU, S. D.; MICELI, M. C.; SPENCER, M. J. Osteopontin promotes fibrosis in dystrophic mouse muscle by modulating immune cell subsets and intramuscular TGF-beta. *The Journal of clinical investigation*, v. 119, n. 6, p. 1583–1594. 2009.

VON BERNHARDI, R. M.; BERNHARDI, J. E.; FLORES, B.; LEON, J. E. *Glial cells and integrity of the nervous system. Adv. Exp. Med. Biol.* pp. 1-26. 2016.

VON DER ECKEN, J.; MÜLLER, M.; LEHMAN, W.; MANSTEIN, D. J.; PENCZEK, P. A.; RAUNSER, S. Structure of the F-actin–tropomyosin complex. *Nature*, n. 519, pp. 114–117. 2015.

WANG, J.; JIN, M.; MA, W.; ZHU, Z.; WANG, X. The History of Telocyte Discovery and Understanding. In: Wang, X.; Cretoiu, D. *Telocytes*. Singapura: Springer. 2016. p. 1 - 21. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 913). Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-10-1061-3_1. Acesso em 9 jul. 2026.

WATANABE, I.; HAEMMERLE, C. A. S.; DIAS, F. J.; CURY, D. P.; DA SILVA, M. C. P.; SOSTHINES, M. C. K.; DOS SANTOS, T. C.; GUIMARÃES, J. P.; MIGLINO, M. A. Structural characterization of the capybara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) tongue by light, scanning, and transmission electron microscopy. *Microsc Res Tech*, v. 76, p. 141–155. 2013. doi:10.1002/jemt.22145

WEI, X.; CHEN, T.; YANG, X. Telocytes in Fibrosis Diseases: From Current Findings to Future Clinical Perspectives. *Cell Transplantation*. v. 31, p. 1-15. 2022.

WILLIG, T. N.; PAULUS, J.; SAINT-GUILY, J. L.; BÉON, C.; NAVARRO, J. Swallowing problems in neuromuscular disorders. *Elsevier BV*, v. 75, n. 11, p. 1175-1181. 1994.

WOOD, S. J.; SLATER, C. R. Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog Neurobiol*, v. 64, p. 393–429, 2001.

WOSCZYNA, M. N.; RANDO, T. A. A Muscle Stem Cell Support Group: Coordinated Cellular Responses in Muscle Regeneration. *Dev Cell*. v. 46, n. 2, p.135–43. 2018.

WRIGHT, W. E. Myoblast senescence in muscular dystrophy. *Exp Cell Res*, v. 157, p. 343-354. 1985.

YAMANOUCHI, K.; TANAKA, Y.; IKEDA, M.; KATO, S.; OKINO, R.; NISHI, H.; HAKUNO, F.; TAKAHASHI, S.; CHAMBERS, J.; MATUWAKI, T.; UCHIDA, K. Macroglossia and less advanced dystrophic change in the tongue muscle of the Duchenne muscular dystrophy rat. *Skeletal Muscle*, v. 12, n. 24. 2022.

YIN, H., PRICE, F.; RUDNICKI, M. A. Satellite Cells and the Muscle Stem Cell Niche. *Physiological Reviews*, v. 93, n. 1, p. 23-67. 2013.

ZHENG, Y.; BAI, C.; WANG, X. *Telocyte morphologies and potential roles in diseases*. Wiley, v. 227, n. 6, p. 2311-2317. 2012.

ZHENG, Y.; CAI, S.; ZHAO, Z.; WANG, X.; DAI, L.; SONG, D. Role of telocytes dominated cell-cell communication in fibroproliferative acute respiratory distress syndrome. *Clinical and Translational Discovery*, v. 4, n. 2, 2024.

ZHOU, L.; PORTER, J. D.; CHENG, G.; GONG, B.; HATALA, D. A.; MERRIAM, A. P.; ZHOU, X.; RAFAEL, J. A.; KAMINSKI, H. J. Temporal and spatial mRNA expression patterns of TGF-beta1, 2, 3 and TbetaRI, II, III in skeletal muscles of mdx mice. *Neuromuscular disorders: NMD*, v. 16, n. 1, p. 32–38. 2006.

ZORZETTO, N. L. *Curso de Anatomia Humana*. São Paulo: Cienbook. 9ª Edição. 2014. 200p.