

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/08/2018.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



MECANISMOS DE PROTEÇÃO DA DISTROFIA MUSCULAR: ESTUDO DO SOCE E TERAPIA FARMACOLÓGICA

VERIDIANA CARVALHO DOS SANTOS

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do
título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em
Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração
Biologia Celular Estrutural e Funcional.

Orientador: Dr. *Renato Ferretti*

**BOTUCATU – SP
2016**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

MECANISMOS DE PROTEÇÃO DA DISTROFIA MUSCULAR: ESTUDO DO
SOCE E TERAPIA FARMACOLÓGICA

VERIDIANA CARVALHO DOS SANTOS

DR. RENATO FERRETTI

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do
título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em
Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração
Biologia Celular Estrutural e Funcional.

Orientador: Dr. *Renato Ferretti*

BOTUCATU – SP
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Santos, Veridiana Carvalho dos.

Mecanismos de proteção da distrofia muscular : estudo do soce e terapia farmacológica / Veridiana Carvalho dos Santos. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Renato Ferretti

Capes: 20604017

1. Distrofias Musculares. 2. Camundongo. 3. Acido ribonucleico. 4. Canais de Cálcio. 5. Medicamentos - Administração.

Palavras-chave: Camundongo mdx; Distrofia muscular; SOCE; Terapia Farmacológica; microRNA.

Botucatu, 01 de agosto de 2016

BANCA EXAMINADORA

Dr. Renato Ferretti (Orientador)

Assinatura

Dra. Maeli Dal Pai

Assinatura

Dra. Adriana Pertille

Assinatura

Dra. Adriana Fogagnolo Mauricio

Assinatura

Dra. Rosana Macher Teodori

Assinatura

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas que são minha âncora, os que mais me ajudaram nessa jornada e em todos momentos da minha vida, sempre que precisei: **aos meus pais, Sonia e Eliseu, e ao meu irmão Mathias.**

Agradecimento especial

Ao **professor Dr. Renato Ferretti** por ter compartilhado o desenvolvimento desse projeto, por todo conhecimento que me ajudou a adquirir, pelo apoio, incentivo, confiança e principalmente pela sua paciência para com meus questionamentos e principalmente comigo. Por aguentar todos os momentos conturbados de dúvidas, inseguranças e medos, mais principalmente por comemorar comigo a cada pequena conquista. Obrigada por ter me orientado e ter sido um excelente orientador, com certeza você foi e é fundamental no meu crescimento profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, pelo dom da vida, por sempre guiar minhas escolhas e iluminar as minhas experiências, sem Ele nada seria possível!

Aos **meus pais, Sonia e Eliseu, ao meu irmão, Mathias e a minha vó Benta** e a todos meus tios e primos por todo amor, carinho, apoio, incentivos e esforços que não foram medidos para que eu pudesse realizar meus sonhos e completar mais uma etapa importante em minha vida.

Ao **Rodrigo**, meu namorado, por toda amizade, companheirismo, incentivo, carinho e ajudas, pelo amparo para minhas lágrimas por compartilhar todos os meus risos e conquistas.

À **professora Dra. Cintia Yuri Matsumura**, por todo apoio, confiança, ajuda e disponibilidade de sempre. Pelas técnicas ensinadas, pela paciência e conversas. Pelos conhecimentos compartilhados, pelas sugestões dadas no desenvolvimento desse trabalho. Agradeço principalmente pela amizade construída e por conseguir me acalmar com a sua serenidade ímpar, muito obrigada por tudo sempre!

À **Profa. Patrícia Fernanda Felipe Pinheiro** (queridíssima Paty) por ter me oferecido a oportunidade de ingressar no programa de pós-graduação em Biologia Geral e Aplicada, pelo incentivo e dedicação sempre que precisei e pelas oportunidades durante meu estágio docência, com toda certeza você fez minha paixão por lecionar anatomia aflorar! Obrigada pelas conversas, conselhos e amizade!

Ao **professor Dr. Robson Francisco Carvalho**, por possuir esse imenso coração, por ter respondido ao meu primeiro e-mail, pela recepção calorosa e mesmo sem me conhecer, pela indicação a outros professores. Obrigada por toda ajuda e pelas conversas. Por ter aceito compor a banca a banca do exame geral de qualificação.

À **professora Dra. Maeli Dal Pai** que esteve presente em todos os momentos importante nessa pós-graduação. Grata pelos conhecimentos transmitidos e pela disponibilidade sempre que solicitada, por ter aceito ao convite para compor a banca de qualificação e da defesa.

Aos **camundongos** utilizados nesse estudo, meu sincero respeito!

Ao **programa de Pós-graduação em Biologia Geral e Aplicada**, pela oportunidade e pela minha formação acadêmica.

Ao técnico administrativo **Davi Muller**, pela competência e atenção.

Aos professores que compuseram a minha banca do exame geral de qualificação, os já mencionados e a **Dra. Valéria Cristina Sandrini** e aos suplentes, **Dr. Bruno Evaristo de Almeida Fantinatti** e a **Dra. Adriana Fogagnolo Mauricio**, todos os comentários, sugestões e questionamentos que foram pertinentes e importantes para a elaboração da minha dissertação.

A professora **Dra. Adriana Pertille**, por ter aceito ao convite para compor a banca examinadora da minha defesa.

Aos **docentes do Departamento de Anatomia**, que me acolheram e contribuíram para a minha formação.

Aos funcionários do Departamento de Anatomia, **Paulo, Luciano, Marcos, Giva, Vanda** e em especial a **Cristiane e ao Gelson** por terem se tornado grandes amigos, por todos os cuidados, risadas e conselhos!

A todos os meus **colegas e amigos** que compartilharam o espaço no laboratório de pesquisa da **Anatomia**, por todo aprendizado diário.

Aos amigos **Fabiana de Campos Gomes, Luiz Antonio Lupi Junior, Carla de Moraes e Marina Galleazo** pelos bons conselhos, paciência, ajuda nas rotinas de laboratório e troca de informações!

Aos alunos de capacitação e iniciação científica que passaram pelo nosso grupo de pesquisa, carinhosamente a **Roberta Selingardi, Marina Zanicheli Barbosa e Ananda Barbosa Muniz**, obrigada pela paciência, aprendizado e ajuda no desenvolvimento desse projeto, vocês foram cruciais para o meu crescimento profissional e pessoal!

Aos **professores, funcionários e laboratórios do Departamento de Morfologia**, em especial ao **LBME** por ter concedido o espaço, tempo e equipamentos para o aprendizado e execução de técnicas.

Aos **discentes que participaram e ainda participam do LBME**, em especial a **Sarah, Carlos, a Paula Freire, Grasieli, Bruno Duran, Rafaela Nunes, Ivan e a Raquel Bertaglia** por terem me ensinado, acompanhado e participado do meu aprendizado compartilhando erros e acertos, risos e lágrimas.

Aos meus **amigos do LabMEC e agregados**, meus mais sinceros agradecimentos pelo acolhimento e por me permitir fazer parte dessa grande família...tudo teria sido ainda mais difícil se vocês não estivessem nessa jornada junto comigo.

Ao laboratório de pesquisa **NeoGene, da FMB**, em especial a profa. **Dra. Patrícia Pintor dos Reis** e ao **Marcio**, pela disponibilidade do laboratório e equipamentos.

Aos **docentes das disciplinas** que cursei durante o mestrado, muito obrigada por toda informação e conhecimento compartilhado.

Aos meus, sempre e eternos meus Ourinhenses, **Natália Gimenes, Samuel Lima, Karen Campos, Karina Lopes, Gabriela Ezaki, Leila Rosa e Gabriela Cipolla**, por compreenderem minha ausência e principalmente por sempre estarem presente por mensagens, telefonemas...!

As minhas eternas amigas fruto da UENP/CCHE, **Dra. Thaís Saad Szczepansk, Ana Paula Paschoal, Ana Cláudia Neves e Jenifer Gomes**, a todas obrigada por todo incentivo!

As amizades que surgiram além das dependências do IB, **Ana Carolina Lina Camargo** (Galah), **Dra. Julhiany Ap. Silva, Mara Rúbia, Mariane Risso, Carla Regina Barbieri, Danilo Miralha Franco (Turbo), Bruno Castilho (Casti), Marcos Edgar Herkenhoff (Alemão), Marcos Oliveira, Arno Butze, Luiz Gustavo de Almeida Chuffa e Daniela Fossato**. Agradeço pelos “*happy-hours*”, pelos finais de semana, pelas experiências únicas que proporcionaram viver, pelos cuidados de família e principalmente pela confiança construída, nossos momentos e cada um de vocês foram essências nessa jornada!

Aos **colegas do processo seletivo - 2º semestre/2014 do PG em BGA** por compartilharem esse período.

A **todos que não mencionei** mais que de alguma forma contribuíram para eu estar aqui sempre apoiando as minhas escolhas, meu mais sincero agradecimento!

À **CAPES** pela bolsa de pós-graduação, **ICR PROPE/UNESP (2052/002/14)** e a **FAPESP (2013/10633-0)** pelo auxílio financeiro concedido.

*“Uma vez fixada à meta, ainda que o céu
venha abaixo, é preciso olhar para ela, sempre
para ela. ”*

São José Marelllo

*"É necessário se espantar, se indignar e se
contagiar, só assim é possível mudar a
realidade."*

Nise da Silveira

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	xiii
LISTA DE TABELAS.....	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xv
ASPECTOS GERAIS.....	xvii
RESUMO.....	xviii
ABSTRACT	xix
1. INTRODUÇÃO	20
1.1 Músculo estriado esquelético e regulação pós-transcricional.....	20
1.2 Distrofia Muscular de Duchenne.....	22
1.3 Modelo experimental da DMD: camundongo mdx.....	27
1.4 Terapia Farmacológica	28
2. OBJETIVOS	30
3. MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1 Animais e desenho experimental.....	31
3.2 Grupos experimentais	31
3.3 Aspectos histopatológico.....	32
3.3.1 Análise de Creatina Kinase (CK) no plasma sanguíneo.....	32
3.3.2 Marcação com o Corante Azul de Evans.....	32
3.3.3 Coleta e Processamento dos Músculos para análises histológicas	33
3.4 Extração de proteínas.....	33
3.5 Western Blotting.....	33
3.6 Extração de RNA total.....	34
3.7 Análise da qualidade do RNA total	34
3.8 Tratamento do RNA com DNase.....	35
3.9 Reação de Transcrição Reversa (miRNA).....	35
3.10 PCR quantitativo em Tempo Real (miRNA).....	35
3.11 Reação de Transcrição Reversa (mRNA).....	36
3.12 PCR quantitativo em Tempo Real (mRNA).....	36
3.13 Análise Estatística	37
4. RESULTADOS	38
4.1 <i>Diferenças na expressão dos miRNAs nos ILM</i>	<i>38</i>
4.2 <i>Diferenças no SOCE nos Intrínsecos da Laringe dos camundongos Ctrl e mdx</i>	<i>40</i>

4.3 Aspectos histopatológicos da terapia farmacológica com Ômega-3 em camundongos mdx	42
4.3.1 Massa corporal.....	42
4.3.2 Análise de creatina kinase (CK).....	42
4.3.3 Análise morfológica qualitativa	42
4.4 Efeitos do Ômega-3 no SOCE dos camundongos mdx.....	46
5. DISCUSSÃO	48
5.1 Diferenças na regulação pós-transcricional nos Músculos Intrínsecos da Laringe de camundongos Ctrl	48
5.2 Expressão do SOCE nos ILM Ctrl e mdx	49
5.3 Efeito do ômega-3 nos animais distróficos e no SOCE	51
6. CONCLUSÕES.....	54
REFERÊNCIAS	55
MATERIAL SUPLEMENTAR	69
ANEXO.....	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Interações da Distrofina com Complexo Distrofina-Glicoproteínas e moléculas sinalizadoras	23
Figura 2 – Esquema ilustrativo da sinalização de cálcio na fibra muscular	24
Figura 3 – Esquema ilustrativo do SOCE.....	26
Figura 4 – Expressão gênica relativa e níveis proteicos de <i>Stim1</i> , <i>Orai1</i> e <i>Trpc1</i> nos músculos intrínsecos da laringe (ILM) em relação ao diafragma (DIA) de camundongos controles Ctrl e <i>mdx</i>	41
Figura 5 – Fotomicrografias de cortes transversais dos grupos controle (Ctrl), <i>mdx</i> e <i>mdx</i> tratado com ômega-3 (<i>mdx</i> Ω3).....	44
Figura 6 – Fotomicrografias de cortes transversais dos grupos controle (Ctrl), <i>mdx</i> e <i>mdx</i> tratado com ômega-3 (<i>mdx</i> Ω3).....	45
Figura 7– Expressão gênica relativa e níveis proteicos de <i>Stim1</i> , <i>Orai1</i> e <i>Trpc1</i> nos músculos diafragma (DIA) e Intrínsecos da Laringe (ILM) de camundongos controle (Ctrl), <i>mdx</i> e <i>mdx</i> tratados com ômega-3 (<i>mdx</i> Ω3).	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Genes e informações dos iniciadores utilizados na RT-qPCR	37
Tabela 2. MicroRNAs com expressão alterada nos ILM do grupo Controle	39
Tabela 3. Massa corporal.....	42
Tabela 4. Níveis plasmáticos de CK (U/L) em camundongos Ctrl, mdx e <i>mdx</i> Ω3.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

AE - Azul de Evans
AO - músculo aritenóide oblíquo
B2m - beta-2 microglobulin
b-DG - beta-distroglicana
Ca²⁺ - cálcio
CDG - complexo distrofina-glicoproteínas
CDK6 - Cyclin-dependent kinase 6
CK - Creatina Kinase
CT - músculo cricotireóideo,
Ctrl - Grupo controle
DHA - ácido docosahexaenóico
DHPRs - dihidropiridina
DIA - músculo diafragma
DMD - Distrofia Muscular de Duchenne
EOM - músculos extraoculares
EPA - ácido eicosapentanóico
GAPDH - Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
IA - músculo interaritenóide
IGF-1 - fatores de crescimento semelhante a insulina tipo 1
ILM - Músculos Intrínsecos da Laringe
IP3RII - receptor tipo II de inositol 1,4,5-trisfosfato
LCA - músculo cricoaritenóide lateral
LTA - músculo tiroaritenóide lateral
mdx - murine dystrophin X chromosome linked
mdxΩ3 - Grupo mdx tratado com ômega-3
miRNA – microRNA
mRNA – RNA mensageiro
MTA - músculo tiroaritenóide medial
NF- κB - fator nuclear κB
NFAT - fator Nuclear das células T ativadas
nNOS - óxido nítrico sintase neuronal
Ω3 - ômega-3

PCA - músculo cricoaritenóide posterior
PUFAS - ácidos graxos poli-insaturados
RIN - número da integridade do RNA
RNA- ácido ribonucleicos
rRNA - RNA ribossomais
RS - retículo sarcoplasmático
RyR - rianodina
SAC - canal de Ca^{2+} ativados pelo estiramento
SERCA – Ca^{2+} -ATPase do Retículo Sarcoplasmático
SIN - sintrofinas
SOCE - canal de entrada de Ca^{2+} operados por estoque
STIM1 – *Stromal Interaction Molecule 1*
TA - músculo aritenóide transverso
TRPC - *Transient Receptor Potential Canonical*

ASPECTOS GERAIS

O presente trabalho analisou e relacionou a expressão diferenciada de microRNAs à diferentes processos biológicos nos músculos intrínsecos da laringe (ILM), com o objetivo de identificar as diferenças nas regulações pós-transcricionais existente em músculos que possuem características estruturais e funcionais únicas em condições normais.

Adicionalmente, avaliou a expressão do canal de influxo de cálcio, SOCE (composto por STIM1, ORAI1 e TRPC1), relacionando as características fisiológicas e biológicas dos músculos intrínsecos da laringe comparado ao músculo diafragma. Nesse estudo foi constatado adaptações na expressão gênica e proteica de componentes do SOCE em ambos músculos. Nas fibras musculares distróficas e no SOCE nos camundongos *mdx* com a administração de ômega-3.

RESUMO

A compreensão da regulação dos processos biológicos por mecanismos pós-transcricionais pelos miRNAs permite o entendimento das diferenças dos músculos intrínsecos da laringe (ILM) aos demais músculos, como o diafragma (DIA), em condições normais e patológicas. Na distrofia muscular de Duchenne (DMD) observa-se desregulação da homeostase do cálcio (Ca^{2+}) e consequente mionecrose em alguns músculos. A prevenção da mionecrose por terapias farmacológicas é importante e tem sido intensamente desenvolvida, bem como a compreensão do porque alguns músculos, como os ILM, não apresentam sinais histopatológicos de necrose. A terapia com ômega-3 ($\Omega 3$) parece proteger as fibras musculares distróficas da mionecrose e regular a homeostase do cálcio pela expressão das proteínas relacionada ao estoque Ca^{2+} (SOCE). Nesse estudo, os objetivos foram identificar as diferenças na expressão de microRNA nos ILM, avaliar a expressão do SOCE nos músculos normais e distróficos e o efeito do $\Omega 3$ nas fibras musculares distróficas. A expressão dos miRNAs foi analisada por microarray e identificação de 23 miRNAs diferencialmente expressos nos ILM, destacando 9 relacionados aos processos de miogênese e 5 aos processos regeneração. Após análise histopatológica, RT-qPCR e Western blot foi confirmado as diferenças dos ILM em comparação com DIA pela redução da expressão dos componentes do SOCE, podendo estar relacionadas as características deste grupo muscular. A terapia com $\Omega 3$ reduziu os níveis de creatina Kinase no plasma sanguíneo, melhorou os aspectos histopatológicos da mionecrose e alterou a expressão de proteínas do SOCE nos ILM. Concluímos que os ILM possuem um perfil diferenciado de regulação pós-transcricional que podem participar da regulação da miogênese e da regeneração, mesmo em condições fisiológicas. As proteínas do SOCE, STIM1 e TRPC1, auxiliam na adaptação dos ILM contra a mionecrose na ausência da distrofina. A terapia com $\Omega 3$ protegeu a fibra muscular distrófica e altera a expressão de componentes do SOCE nos ILM.

Palavras chave: Distrofia muscular, camundongo mdx, SOCE, microRNA, Terapia farmacológica

ABSTRACT

The biological processes are regulated by post-transcriptional microRNAs (miRNAs) that allows understanding differences between intrinsic laryngeal muscles (ILM) and other muscles, such as the diaphragm (DIA) in normal and pathological conditions. In Duchenne muscular dystrophy (DMD) is observed deregulation of calcium homeostasis (Ca^{2+}) that results in myonecrosis in some muscles. Pharmacological therapies and protection of myonecrosis in the ILM have been recently described and developed. Omega-3 ($\Omega 3$) therapy appears to protect dystrophic muscle fibers from myonecrosis and regulate calcium homeostasis by proteins, such store operated calcium entry (SOCE). In this study we identify differences in microRNA expression in ILM, we evaluated the SOCE expression in normal and dystrophic muscles and the effect of $\Omega 3$ in the dystrophic muscle fibers. The miRNAs expression by microarray and we identified 23 miRNAs differentially expressed in ILM, up to 9 related to myogenic processes and 5 miRNAs related to regeneration process. Histopathological analysis, RT-qPCR and western blot confirmed the distinct ILM profile compared with DIA, by reduction of SOCE components, which may be related to their unique characteristics. $\Omega 3$ therapy shown reduced creatine kinase levels in blood plasma, improved histopathological aspects of myonecrosis and altered expression of SOCE in the ILM. We concluded that the ILM have different post-transcriptional miRNA profile that may be related to the regulation of myogenesis and regeneration in normal physiological conditions. The SOCE components, STIM1 and TRPC1, contribute ILM adaptation against myonecrosis in the absence of dystrophin. $\Omega 3$ therapy protects the dystrophic muscle fibers and ILM have better calcium handling by SOCE.

Key words: Muscular dystrophy, *mdx* mice, SOCE, microRNA, Pharmacological therapy

“A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não pode dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria”
Paulo Freire

6. CONCLUSÕES

- Os ILM possuem o perfil diferenciado de microRNAs que podem participar da regulação dos processos de miogênese e regeneração.
- STIM1 e TRPC1 auxiliam na homeostase do Ca^{2+} e na adaptação dos ILM contra a mionecrose na ausência da distrofina. Entretanto o SOCE não tem relação direta com o processo de mionecrose nos camundongos *mdx* aos 30 dias de idade.
- O ômega-3 protege o músculo distrófico da mionecrose e altera a expressão de STIM1 e TRPC1 nos ILM.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, F. H.; PORTER, J. D.; KAMINSKI, H. J. Eye muscle sparing by the muscular dystrophies: lessons to be learned? **Microscopy Research and Technique**, v. 48, n. 3-4, p. 192–203, 2000.
- ANDROSAVICH, J. R. et al. Disease-linked microRNA-21 exhibits drastically reduced mRNA binding and silencing activity in healthy mouse liver. **RNA**, v. 18, n. 8, p. 1510-1526, 2012..
- ANTIGNY, F. et al. During post-natal human myogenesis, normal myotube size requires TRPC1- and TRPC4-mediated Ca^{2+} entry. **Journal of cell science**, v. 126, n. Pt 11, p. 2525–2533, 2013.
- AOI, W. et al. The microRNA miR-696 regulates PGC-1 α in mouse skeletal muscle in response to physical activity. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 298, n. 4, p. E799-E806, 2010.
- ARIMILLI, S. et al. Pivotal Advance: Nonfunctional lung effectors exhibit decreased calcium mobilization associated with reduced expression of ORAI1. **Journal of leukocyte biology**, v. 87, n. 6, p. 977–988, 2010.
- ARTERBURN, L.; HALL, E.; OKEN, H. Distribution, interconversion, and dose response of n– 3 fatty acids in humans. **The American Journal of Cinical Nutrition**, v. 83, p. 1467S–1476S, 2006.
- BABAK, T. et al. Probing microRNAs with microarrays: tissue specificity and functional inference. **RNA (New York, N.Y.)**, v. 10, n. 11, p. 1813–1819, 2004.
- BAIN, N. L. et al. Adult Mouse Intrinsic Laryngeal Muscles Express High Levels of the Myogenic Regulatory Factor , MYF · 5. **Journal of Medical Speech-Language Pathology**, v. 9, n. 3, p. 157–167, 2001.
- BARROS MARANHÃO, J. et al. Changes in calsequestrin, TNF- α , TGF- β and MyoD levels during the progression of skeletal muscle dystrophy in mdx mice: A comparative analysis of the quadriceps, diaphragm and intrinsic laryngeal muscles. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 96, p. 285–293, 2015.
- BARTEL, D. P. **MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function**Cell, 2004.
- BERCHTOLD, M. W.; BRINKMEIER, H.; MÜNTENER, M. Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. **Physiological reviews**, v. 80, n. 3, p. 1215–1265, 2000.
- BERRIDGE, M. J.; BOOTMAN, M. D.; RODERICK, H. L. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 4, n. 7, p. 517–529, 2003.
- BLAKE, D. J. et al. Function and Genetics of Dystrophin and Dystrophin-Related Proteins in Muscle. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 2, p. 291–329, 2002.

BONIFATI, M. D. et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. **Muscle & nerve**, v. 23, n. 9, p. 1344–1347, 2000.

BRADFORD, M. Rapid and Sensitive Method for Quantification of Microgram Quantities of Protein utilizing principle of Protein-Dye-Binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, n. 1-2, p. 248–254, 1976.

BRAUN, T.; GAUTEL, M. Transcriptional mechanisms regulating skeletal muscle differentiation, growth and homeostasis. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 12, n. 6, p. 349–361, 2011.

BRIGGS, M. M.; SCHACHAT, F. Early specialization of the superfast myosin in extraocular and laryngeal muscles. **The Journal of Experimental Biology**, v. 203, n. 16, p. 2485–2494, 2000.

BUCKINGHAM, M.; RIGBY, P. W. J. **Gene Regulatory Networks and Transcriptional Mechanisms that Control Myogenesis** *Developmental Cell*, 2014.

BULFIELD, G. et al. X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 81, n. 4, p. 1189–1192, 1984.

CACCHIARELLI, D. et al. miRNAs as serum biomarkers for Duchenne muscular dystrophy. **EMBO Molecular Medicine**, v. 3, n. 5, p. 258–265, 2011

CALDER, P. C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 645-662, 2012.

CARDINALI, B. et al. Microrna-221 and Microrna-222 Modulate Differentiation and Maturation of Skeletal Muscle Cells. **PloS one**, v. 4, n. 10, p. e7607, 2009.

CESANA, M. et al. A Long Noncoding RNA Controls Muscle Differentiation by Functioning as a Competing Endogenous RNA. **Cell**, v. 147, n. 4, p. 947, 2011.

CHAUDHURI, A. D. et al. MicroRNA-7 regulates the function of mitochondrial permeability transition pore by targeting VDAC1 Expression. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, p. 6483–6393, 2016.

CHAVALI, V.; TYAGI, S. C.; MISHRA, P. K. Differential Expression of Dicer, miRNAs, and Inflammatory Markers in Diabetic Ins2^{+/-} Akita Hearts. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 68, n. 1, p. 25–35, 2014.

CHEN, J. F. et al. microRNA-1 and microRNA-206 regulate skeletal muscle satellite cell proliferation and differentiation by repressing Pax7. **Journal of Cell Biology**, v. 190, n. 5, p. 867–879, 2010.

CHEN, J.-F. et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. **Nature Genetics**, v. 38, n. 2, p. 228–233, 2006.

CHIN, E. R. Intracellular Ca²⁺ signaling in skeletal muscle: decoding a complex message. **Exercise**

and sport sciences reviews, v. 38, p. 76–85, 2010.

CLAPHAM, D. E. et al. The trp ion channel family. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 2, n. 6, p. 387–396, 2001.

CLARK, A. L.; NAYA, F. J. MicroRNAs in the myocyte enhancer factor 2 (MEF2)-regulated Gtl2-Di Ω 3 noncoding RNA locus promote cardiomyocyte proliferation by targeting the transcriptional coactivator Cited2. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 38, p. 23162–23172, 2015.

CONSTANTIN, B. Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins. **Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes**, v. 1838, n. 2, p. 635–642, 2014.

DARBELLAY, B. et al. STIM1- and Orai1-dependent store-operated calcium entry regulates human myoblast differentiation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 8, p. 5370–5380, 2009.

DE CARVALHO, S. C. et al. EPA protects against muscle damage in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy by promoting a shift from the M1 to M2 macrophage phenotype. **Journal of Neuroimmunology**, v. 264, n. 1-2, p. 41–47, 2013.

DECONINCK, N.; DAN, B. **Pathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy: Current Hypotheses** *Pediatric Neurology*, 2007.

DISATNIK, M. H. et al. Evidence of oxidative stress in mdx mouse muscle: studies of the pre-necrotic state. **Journal of the neurological sciences**, v. 161, n. 1, p. 77–84, 1998.

DMITRIEV, P. et al. Simultaneous miRNA and mRNA transcriptome profiling of human myoblasts reveals a novel set of myogenic differentiation-associated miRNAs and their target genes. **BMC genomics**, v. 14, n. 0, p. 265, 2013.

DOMÍNGUEZ-RODRÍGUEZ, A. et al. The other side of cardiac Ca(2+) signaling: transcriptional control. **Frontiers in physiology**, v. 3, n. 2, p. 452, 2012.

DRAWNEL, F. M. et al. Mutual antagonism between IP3R2 and miRNA-133a regulates calcium signals and cardiac hypertrophy. **Journal of Cell Biology**, v. 199, n. 5, p. 783–798, 2012.

DZIADEK, M. A.; JOHNSTONE, L. S. Biochemical properties and cellular localisation of STIM proteins. **Cell Calcium**, v. 42, n. 2, p. 123–132, 2007.

EDWARDS, J. N. et al. Upregulation of store-operated Ca²⁺ entry in dystrophic mdx mouse muscle. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 299, n. 1, p. C42–C50, 2010.

ENDO, J.; ARITA, M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. **Journal of Cardiology**, v. 67, p. 22–27, 2015.

ENGEL; YAMAMOTO, M.; FISCHBECK, K. H. **Dystrophinopathies**. New York: McGraw-Hill, Inc: In Myology, 1994.

ERRIQUEZ, D.; PERINI, G.; FERLINI, A. Non-coding RNAs in muscle dystrophies.

International journal of molecular sciences, v. 14, n. 10, p. 19681–19704, 2013.

ESCOLAR, D. M. et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. **Neurology**, v. 77, n. 5, p. 444–452, 2011.

EYLENSTEIN, A. et al. Transcription factor NF- κ B regulates expression of pore-forming Ca²⁺ channel unit, Orai1, and its activator, STIM1, to control Ca²⁺ entry and affect cellular functions. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 4, p. 2719–2730, 2012.

FERRETTI, R. et al. Sarcoplasmic-endoplasmic-reticulum CA²⁺-atpase and calsequestrin are overexpressed in spared intrinsic laryngeal muscles of dystrophin-deficient mdx mice. **Muscle and Nerve**, v. 39, n. 5, p. 609–615, 2009.

FERRETTI, R. et al. Expression of calcium-buffering proteins in rat intrinsic laryngeal muscles. **Physiological Reports**, v. 3, n. 6, p. e12409, 2015.

FERRETTI, R.; NETO, H. S.; MARQUES, M. J. Expression of Utrophin at Dystrophin-Deficient Neuromuscular Synapses of mdx Mice: A Study of Protected and Affected Muscles. **Anatomical Record**, v. 294, n. 2, p. 283–286, 2011.

FESKE, S. et al. A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. **Nature**, v. 441, n. 7090, p. 179–185, 2006.

FLEIGE, S. et al. Comparison of relative mRNA quantification models and the impact of RNA integrity in quantitative real-time RT-PCR. **Biotechnology Letters**, v. 28, n. 19, p. 1601–1613, 2006.

FOROUGHINIA, F.; SALAMZADEH, J.; NAMAZI, M. H. Protection from procedural myocardial injury by omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs): Is related with lower levels of creatine kinase-MB (CK-MB) and troponin I? **Cardiovascular Therapeutics**, v. 31, n. 5, p. 268–273, 2013.

FORTERRE, A. et al. Myotube-derived exosomal miRNAs downregulate Sirtuin1 in myoblasts during muscle cell differentiation. **Cell Cycle**, v. 13, n. 1, p. 78–89, 2014.

FRANZINI-ARMSTRONG, C.; JORGENSEN, A O. Structure and development of E-C coupling units in skeletal muscle. **Annual review of physiology**, v. 56, p. 509–534, 1994.

FRIEDMAN, R. C. et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. **Genome Research**, v. 19, n. 1, p. 92–105, 2009.

FRY, L. T. et al. Effect of dystrophin deficiency on selected intrinsic laryngeal muscles of the mdx mouse. **Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR**, v. 53, n. 3, p. 633–647, 2010.

GERVÁSIO, O. L. et al. TRPC1 binds to caveolin-3 and is regulated by Src kinase - role in Duchenne muscular dystrophy. **Journal of cell science**, v. 121, p. 2246–2255, 2008.

GODING, G. S.; AL-SHARIF, K. I.; MCLOON, L. K. Myonuclear addition to uninjured laryngeal

myofibers in adult rabbits. **Annals of Otology, Rhinology and Laryngology**, v. 114, n. 7, p. 552–557, 2005.

GRECO, S. et al. Common micro-RNA signature in skeletal muscle damage and regeneration induced by Duchenne muscular dystrophy and acute ischemia. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 23, n. 10, p. 3335–3346, 2009.

GROUND, M. D. et al. 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.

GUESS, M. G. et al. miR-30 Family microRNAs Regulate Myogenic Differentiation and Provide Negative Feedback on the microRNA Pathway. **Plos One**, v. 10, n. 2, p. e0118229, 2015.

GUHARAY, F.; SACHS, F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. **The Journal of physiology**, v. 352, p. 685–701, 1984.

GÜLLER, I.; RUSSELL, A. P. MicroRNAs in skeletal muscle: their role and regulation in development, disease and function. **The Journal of physiology**, v. 588, n. 21, p. 4075–4087, 2010.

GUO, H. et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. **Nature**, v. 466, n. 7308, p. 835–840, 2010.

HAMRICK, M. W. et al. The adipokine leptin increases skeletal muscle mass and significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 400, n. 3, p. 379–383, 2010.

HINRICHSSEN, C.; DULHUNTY, A. The contractile properties, histochemistry, ultrastructure and electrophysiology of the cricothyroid and posterior cricoarytenoid muscles in the rat. **Journal of muscle research and cell motility**, v. 3, n. 2, p. 169–190, 1982.

HOH, J. F. Y. Laryngeal muscle fibre types. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 183, n. 2, p. 133–149, 2005.

HOLLOWKA, D. et al. Polyunsaturated fatty acids inhibit stimulated coupling between the ER Ca²⁺ sensor STIM1 and the Ca²⁺ channel protein Orai1 in a process that correlates with inhibition of stimulated STIM1 oligomerization. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1841, n. 8, p. 1210–1216, 2014.

HOOVER, P. J.; LEWIS, R. S. Stoichiometric requirements for trapping and gating of Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ (CRAC) channels by stromal interaction molecule 1 (STIM1). **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 32, p. 13299–13304, 2011.

HOPF, F. W. et al. A capacitative calcium current in cultured skeletal muscle cells is mediated by

the calcium-specific leak channel and inhibited by dihydropyridine compounds. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 37, p. 22358–22367, 1996.

KALLESTAD, K. M. et al. Sparing of extraocular muscle in aging and muscular dystrophies: A myogenic precursor cell hypothesis. **Experimental Cell Research**, v. 317, n. 6, p. 873–885, 2011.

KAR, P.; PAREKH, A. B. STIM proteins, Orai1, and gene expression. **Channels**, v. 7, n. 5, p. 374–378, 2013.

KARIMZADEH, P.; GHAZAVI, A. Comparison of deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy. **Iranian Journal of Child Neurology**, v. 6, n. 1, p. 5–12, 2012.

KHANNA, S. et al. Molecular organization of the extraocular muscle neuromuscular junction: Partial conservation of and divergence from the skeletal muscle prototype. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 44, n. 5, p. 1918–1926, 2003.

KHURANA, T. S. et al. Absence of Extraocular Muscle Pathology in Duchenne ' s Muscular Dystrophy : Role for Calcium Homeostasis in Extraocular Muscle Sparing. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 182, n. 2, p. 467–475, 1995.

KIM, J. H. et al. Contribution of oxidative stress to pathology in diaphragm and limb muscles with Duchenne muscular dystrophy. **Journal of muscle research and cell motility**, v. 34, n. 1, p. 1–13, 2012.

KIM, W. et al. Regulatory activity of polyunsaturated fatty acids in T-cell signaling. **Progress in Lipid Research**, v.49, p. 250-261, 2010.

KIVILUOTO, S. et al. Skeletal-Muscle Development and Function. **Skeletal Muscle**, v. 1, n. 1, p. 16, 2011.

KORKMAZ, G. et al. MIR376A is a regulator of starvation-induced autophagy. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e82556, 2013.

KROL, J.; LOEDIGE, I.; FILIPOWICZ, W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. **Nature reviews. Genetics**, v. 11, n. 9, p. 597–610, 2010.

KUMAR, A.; BORIEK, A. M. Mechanical stress activates the nuclear factor-kappaB pathway in skeletal muscle fibers: a possible role in Duchenne muscular dystrophy. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 17, n. 3, p. 386–396, 2003.

KUNKEL, L. M. et al. Diagnosis and cell-based therapy for Duchenne muscular dystrophy in humans, mice, and zebrafish. **Journal of Human Genetics**, v.51, p. 395-406, 2006.

LARICCIA, V. et al. Identification and functional analysis of a new putative caveolin-3 variant found in a patient with sudden unexplained death. **Journal of biomedical science**, v. 21, n. 1, p. 58, 2014.

LEE, R. C. et al. The *C. elegans* Heterochronic Gene *lin-4* Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to *lin-14*. **Cell**, v. 75, n. 5, p. 843–854, 1993.

LEFKIMMIATIS, K. et al. Store-operated cyclic AMP signalling mediated by STIM1. **Nature cell biology**, v. 11, n. 4, p. 433–442, 2009.

LEWIS, B. P. et al. Prediction of Mammalian MicroRNA Targets. **Cell**, v. 115, n. 7, p. 787–798, 2003.

LI, T. et al. STIM1-Ca²⁺ Signaling Is Required for the Hypertrophic Growth of Skeletal Muscle in Mice. **Molecular and Cellular Biology**, v. 32, n. 15, p. 3009–3017, 2012.

LIAO, Y. et al. Functional interactions among Orai1, TRPCs, and STIM1 suggest a STIM-regulated heteromeric Orai/TRPC model for SOCE/Icrac channels. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 8, p. 2895–2900, 2008.

LIU, H. L. et al. Identification of the microRNA Expression Profile in the Regenerative Neonatal Mouse Heart by Deep Sequencing. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 70, n. 1, p. 635–642, 2014.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻($\Delta\Delta C_T$) Method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 402–408, 2001.

LJUBICIC, V.; BURT, M.; JASMIN, B. J. The therapeutic potential of skeletal muscle plasticity in Duchenne muscular dystrophy: phenotypic modifiers as pharmacologic targets. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 28, n. 2, p. 548–568, 2014.

LOUIS, M. et al. TRPC1 regulates skeletal myoblast migration and differentiation. **Journal of cell science**, v. 121, n. 23, p. 3951–3959, 2008.

MA, G. et al. Inside-out Ca²⁺ signalling prompted by STIM1 conformational switch. **Nature communications**, v. 6, p. 7826, 2015.

MACHADO, R. V. et al. Eicosapentaenoic acid decreases TNF- α and protects dystrophic muscles of mdx mice from degeneration. **Journal of Neuroimmunology**, v. 232, n. 1-2, p. 145–150, 2011.

MANZUR, A. Y. et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.1, p. CD003725, 2008.

MAROTO, R. et al. TRPC1 forms the stretch-activated cation channel in vertebrate cells. **Nature cell biology**, v. 7, n. 2, p. 179–185, 2005.

MARQUES, M. J. et al. Intrinsic laryngeal muscles are spared from myonecrosis in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. **Muscle and Nerve**, v. 35, n. 3, p. 349–353, 2007.

MARQUES, M. J.; MATSUMURA, C. Y.; SANTO NETO, H. Alterations in the permeability of dystrophic fibers during neuromuscular junction development. **Acta biologica Hungarica**, v. 58, n.

1, p. 1–9, 2007.

MARTONOSI, A N. Mechanisms of Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. **Physiological Reviews**, v. 64, n. 4, p. 1240–1320, 1984.

MATSUDA, R.; NISHIKAWA, A.; TANAKA, H. Visualization of dystrophic muscle fibers in mdx mouse by vital staining with evans blue: Evidence of apoptosis in dystrophin-deficient muscle. **Journal of Biochemistry**, v. 118, n. 5, p. 959–963, 1995.

MATSUMOTO, T. et al. Eicosapentaenoic acid improves imbalance between vasodilator and vasoconstrictor actions of endothelium-derived factors in mesenteric arteries from rats at chronic stage of type 2 diabetes. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 329, n. 1, p. 324–334, 2009.

MATSUMURA, C. Y. et al. Stretch-activated calcium channel protein TRPC1 is correlated with the different degrees of the dystrophic phenotype in mdx mice. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 301, n. 6, p. C1344–1350, 2011.

MAURICIO, A. F. et al. Effects of fish oil containing eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on dystrophic mdx mice. **Clinical Nutrition**, v. 32, n. 4, p. 636–642, 2013.

MCCARTHY, J. J. MicroRNA-206: The skeletal muscle-specific myomiR. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1779, n. 11, p. 682–691, 2008

MCCARTHY, J. J.; ESSER, K. A. MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 102, n. 1, p. 306–313, 2007.

MCCARTHY, J. J.; ESSER, K. A; ANDRADE, F. H. MicroRNA-206 is overexpressed in the diaphragm but not the hindlimb muscle of mdx mouse. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 293, n. 1, p. C451–457, 2007.

MCLOON, L. K. et al. Myogenic precursor cells in craniofacial muscles. **Oral Diseases**, v. 13, n. 2, p. 134–140, 2007.

MEDIC, N. et al. Knockout of the Trpc1 gene reveals that TRPC1 can promote recovery from anaphylaxis by negatively regulating mast cell TNF- α production. **Cell Calcium**, v. 53, n. 5–6, p. 315–326, 2013.

MESTDAGH, P. et al. A novel and universal method for microRNA RT-qPCR data normalization. **Genome biology**, v. 10, n. 6, p. R64, 2009.

MOTOHASHI, N. et al. Regulation of IRS1/Akt insulin signaling by microRNA-128a during myogenesis. **Journal of cell science**, v. 126, n. 12, p. 2678–2691, 2013.

MULLER, J. et al. Comparative evolution of muscular dystrophy in diaphragm, gastrocnemius and masseter muscles from old male mdx mice. **Journal of muscle research and cell motility**, v. 22,

n. 2, p. 133–139, 2001.

MUSARÒ, A. The Basis of Muscle Regeneration. **Advances in biology**, v. 2014, p. 1–16, 2014.

OLIVIERI, F. et al. Hormone replacement therapy enhances IGF-1 signaling in skeletal muscle by diminishing miR-182 and miR-223 expressions: A study on postmenopausal monozygotic twin pairs. **Aging Cell**, v. 13, n. 5, p. 850–861, 2014.

ONG, H. L. et al. Dynamic assembly of TRPC1-STIM1-Orai1 ternary complex is involved in store-operated calcium influx: Evidence for similarities in store-operated and calcium release-activated calcium channel components. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 12, p. 9105–9116, 2007.

ONOPIUK, M. et al. Store-operated calcium entry contributes to abnormal Ca^{2+} signalling in dystrophic mdx mouse myoblasts. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 569, p. 1–9, 2015.

PANI, B. et al. Activation of TRPC1 by STIM1 in ER-PM microdomains involves release of the channel from its scaffold caveolin-1. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 47, p. 20087–20092, 2009.

PANI, B.; BOLLIMUNTHA, S.; SINGH, B. B. The TR (i)P to Ca^{2+} signaling just got STIMy: an update on STIM1 activated TRPC channels. **Frontiers in Bioscience**, v. 17, n. 1, p. 805–823, 2012.

PAREKH, A. B.; PUTNEY JR, J. W. Store-operated calcium channels. **Physiological reviews**, v. 85, n. 2, p. 757–810, 2005.

PELOSI, L. et al. MicroRNAs modulated by local mIGF-1 expression in mdx dystrophic mice. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 7, p. 1–11, 2015.

PEREIRA, J. A.; MARQUES, M. J.; SANTO NETO, H. Co-administration of deflazacort and doxycycline: a potential pharmacotherapy for Duchenne muscular dystrophy. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 42, n. 7, p. 788–794, 2015.

PERTILLE, A. et al. Calcium-binding proteins in skeletal muscles of the mdx mice: potential role in the pathogenesis of Duchenne muscular dystrophy. **International journal of experimental pathology**, v. 91, n. 1, p. 63–71, 2010.

PHUONG, T. T. T. et al. Positive feedback control between STIM1 and NFATc3 is required for C2C12 myoblast differentiation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 430, n. 2, p. 722–728, 2013.

PIETRZYKOWSKI, A. Z.; SPIJKER, S. Impulsivity and comorbid traits: A multi-step approach for finding putative responsible microRNAs in the amygdala. **Frontiers in Neuroscience**, v. 8, p. 1–18, 2014.

PIGOZZI, D. et al. Calcium store contents control the expression of TRPC1, TRPC3 and TRPV6 proteins in LNCaP prostate cancer cell line. **Cell Calcium**, v. 39, n. 5, p. 401–415, 2006.

PORTER, J. D. et al. The sparing of extraocular muscle in dystrophinopathy is lost in mice lacking

utrophin and dystrophin. **Journal of cell science**, v. 111, p. 1801–1811, 1998.

PORTER, J. D.; KARATHANASIS, P. Extraocular muscle in merosin-deficient muscular dystrophy: cation homeostasis is maintained but is not mechanistic in muscle sparing. **Cell and tissue research**, v. 292, n. 3, p. 495–501, 1998.

PORTILHO, D. M. et al. miRNA Expression in Control and FSHD Fetal Human Muscle Biopsies. **Plos One**, v. 10, n. 2, p. e0116853, 2015.

POUND, E. M.; KANG, J. X.; LEAF, A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. **Journal of Lipid Research**, v. 42, n. 3, p. 346–351, 2001.

PRETTERKLIEBER, M. L. Functional anatomy of the human intrinsic laryngeal muscles. **European Surgery**, v. 35, n. 5, p. 250–258, 2003.

PURI, P. L.; SARTORELLI, V. Regulation of muscle regulatory factors by DNA-binding, interacting proteins, and post-transcriptional modifications. **Journal of Cellular Physiology**, v. 185, n. 2, p. 155–173, 2000.

PUTNEY, J. W. A model for receptor-regulated calcium entry. **Cell Calcium**, v. 7, n. 1, p. 1–12, 1986.

RANDO, T. A. The dystrophin-glycoprotein complex, cellular signaling, and the regulation of cell survival in the muscular dystrophies. **Muscle & nerve**, v. 24, n. 12, p. 1575–1594, 2001.

RANDOLPH, M. E.; PAVLATH, G. K. A muscle stem cell for every muscle: variability of satellite cell biology among different muscle groups. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 7, p. 190, 2015.

REDDY, M. A. et al. Pro-Inflammatory Role of MicroRNA-200 in Vascular Smooth Muscle Cells From Diabetic Mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 32, n. 3, p. 721–729, 2012.

ROBERTS, T. C. et al. Expression Analysis in Multiple Muscle Groups and Serum Reveals Complexity in the MicroRNA Transcriptome of the mdx Mouse with Implications for Therapy. **Molecular Therapy — Nucleic Acids**, v. 1, n. 8, p. e39, 2012.

ROOS, J. et al. STIM1, an essential and conserved component of store-operated Ca²⁺ channel function. **The Journal of cell biology**, v. 169, n. 3, p. 435–445, 2005.

ROSSI, G.; MESSINA, G. Comparative myogenesis in teleosts and mammals. **Cellular and molecular life sciences : CMLS**, v. 71, n. 16, p. 3081–3099, 2014.

ROUGER, K. et al. Global/temporal gene expression in diaphragm and hindlimb muscles of dystrophin-deficient (mdx) mice. **AJP - Cell Physiology**, v. 283, n. 3, p. C773–C784, 2002.

ROY, J. et al. The {omega}-3 fatty acid eicosapentaenoic acid elicits cAMP generation in colonic epithelial cells via a “store-operated” mechanism. **American journal of physiology**.

Gastrointestinal and liver physiology, v. 299, n. 3, p. G715–G722, 2010.

RYAN, A. M. et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. **Annals of surgery**, v. 249, n. 3, p. 355–363, 2009.

SACCHETTO, R. et al. Colocalization of the dihydropyridine receptor, the plasma-membrane calcium ATPase isoform 1 and the sodium/calcium exchanger to the junctional-membrane domain of transverse tubules of rabbit skeletal muscle. **European journal of biochemistry / FEBS**, v. 237, n. 2, p. 483–488, 1996.

SÆTROM, P.; SNØVE JR, A.; ROSSI, J. J. Epigenetics and microRNAs. **Pediatric Research**, v. 61, n. 5 PART 2 SUPPL., p. 17–23, 2007.

SAKUMA, K. et al. Calcineurin is a potent regulator for skeletal muscle regeneration by association with NFATc1 and GATA-2. **Acta neuropathologica**, v. 105, n. 3, p. 271–280, 2003.

SCHIAFFINO, S.; REGGIANI, C. Myosin isoforms in mammalian skeletal muscle. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 77, n. 2, p. 493–501, 1994.

SCICCHITANO, B. M.; RIZZUTO, E.; MUSARÒ, A. Counteracting muscle wasting in aging and neuromuscular diseases: the critical role of IGF-1. **Aging**, v. 1, n. 5, p. 451–457, 2009.

SCRIMGEOUR, N. et al. Properties of Orai1 mediated store-operated current depend on the expression levels of STIM1 and Orai1 proteins. **The Journal of physiology**, v. 587, n. 12, p. 2903–2918, 2009.

SHARPE, K. M.; PREMSUKH, M. D.; TOWNSEND, D. Alterations of dystrophin-associated glycoproteins in the heart lacking dystrophin or dystrophin and utrophin. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v. 34, n. 5-6, p. 395–405, 2013.

SHI, L. et al. MicroRNA-128 targets myostatin at coding domain sequence to regulate myoblasts in skeletal muscle development. **Cellular signalling**, v. 27, n. 9, p. 1895–1904, 2015.

SHINNERS, M. J.; GODING, G. S.; MCLOON, L. K. Effect of recurrent laryngeal nerve section on the laryngeal muscles of adult rabbits. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 134, n. 3, p. 413–418, 2006.

SNYDER, C. M. et al. MEF2A regulates the Gtl2-Di Ω 3 microRNA mega-cluster to modulate WNT signaling in skeletal muscle regeneration. **Development (Cambridge, England)**, v. 140, n. 1, p. 31–42, 2013.

SOBOLOFF, J. et al. Orai1 and STIM reconstitute store-operated calcium channel function. **The Journal of biological chemistry**, v. 281, n. 30, p. 20661–20665, 2006.

SOMLYO, A. V. et al. Calcium release and ionic changes in the sarcoplasmic reticulum of tetanized muscle: An electron-probe study. **Journal of Cell Biology**, v. 90, n. 3, p. 577–594, 1981.

SPENCER, R. F.; PORTER, J. D. Structural organization of the extraocular muscles. **Reviews of oculomotor research**, v. 2, p. 33–79, 1988.

SPLETTER, M. L.; SCHNORRER, F. Transcriptional regulation and alternative splicing cooperate in muscle fiber-type specification in flies and mammals. **Experimental Cell Research**, v. 321, n. 1, p. 90–98, 2014.

STEFFEN, J. et al. EXPRESSION OF ORAI1-3, STIM1 AND STIM2 IN SKELETAL MUSCLE OF DYSTROPHIN-DEFICIENT MDX MICE. **Acta Physiologica**, v. 189, n. 653, p. P16–L5–09, 2007.

STIBER, J. et al. STIM1 signalling controls store-operated calcium entry required for development and contractile function in skeletal muscle. **Nature cell biology**, v. 10, n. 6, p. 688–697, 2008.

STRAUB, V. et al. Animal models for muscular dystrophy show different patterns of sarcolemmal disruption. **The Journal of cell biology**, v. 139, n. 2, p. 375–385, 1997.

TANABE, Y.; ESAKI, K.; NOMURA, T. Skeletal muscle pathology in X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) mouse. **Acta neuropathologica**, v. 69, n. 1-2, p. 91–95, 1986.

THOMAS, L. B. et al. Laryngeal muscles are spared in the dystrophin deficient mdx mouse. **Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR**, v. 51, n. 3, p. 586–595, 2008.

TIDBALL, J. G.; WEHLING-HENRICKS, M. Evolving therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: Targeting downstream events. **Pediatric Research**, v. 56, n. 6, p. 831-841, 2004.

TU, M. K. et al. Calcium signaling in skeletal muscle development, maintenance and regeneration. **Cell Calcium**, v. 59, n. 2, p. 91–97, 2016.

TUTDIBI, O. et al. Increased calcium entry into dystrophin-deficient muscle fibres of MDX and ADR-MDX mice is reduced by ion channel blockers. **The Journal of physiology**, v. 515, n. 3, p. 859–868, 1999.

VALLEJO-ILLARRAMENDI, A. et al. Dysregulation of calcium homeostasis in muscular dystrophies. **Expert reviews in molecular medicine**, v. 16, p. e16, 2014.

VAN ROOIJ, E. et al. A Family of microRNAs Encoded by Myosin Genes Governs Myosin Expression and Muscle Performance. **Developmental Cell**, v. 17, n. 5, p. 662–673, 2009.

VANDEBROUCK, C. et al. Involvement of TRPC in the abnormal calcium influx observed in dystrophic (mdx) mouse skeletal muscle fibers. **The Journal of cell biology**, v. 158, n. 6, p. 1089–1096, 2002.

VIG, M. et al. Defective mast cell effector functions in mice lacking the CRACM1 pore subunit of store-operated calcium release-activated calcium channels. **Nature immunology**, v. 9, n. 1, p. 89–96, 2008.

WANG, B. et al. MiR-200a prevents renal fibrogenesis through repression of TGF- β 2 expression. **Diabetes**, v. 60, n. 1, p. 280–287, 2011.

WEBSTER, C. et al. Fast muscle fibers are preferentially affected in Duchenne muscular dystrophy. **Cell**, v. 52, n. 4, p. 503–513, 1988.

WEISS, J. B. et al. MicroRNAs in ischemia-reperfusion injury. **American journal of cardiovascular disease**, v. 2, n. 3, p. 237–247, 2012.

WESTERBLAD, H.; BRUTON, J. D.; KATZ, A. Skeletal muscle: energy metabolism, fiber types, fatigue and adaptability. **Experimental cell research**, v. 316, n. 18, p. 3093–3099, 2010.

WHITEHEAD, N. P.; YEUNG, E. W.; ALLEN, D. G. Muscle damage in mdx (dystrophic) mice: role of calcium and reactive oxygen species. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, v. 33, n. 7, p. 657–662, 2006.

WILLIAMS, A. H. et al. MicroRNA control of muscle development and disease. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 21, n. 3, p. 461–469, 2009.

WILTING, J. et al. Angiogenic potential of the avian somite. **Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists**, v. 202, n. 2, p. 165–171, 1995.

WU, J. et al. MicroRNA-30 family members regulate calcium/calcineurin signaling in podocytes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 11, p. 4091–4106, 2015.

XING, J. et al. Role of Orai1 and store-operated calcium entry in mouse lacrimal gland signalling and function. **The Journal of physiology**, v. 592, n. 5, p. 927–939, 2014.

YABLONKA-REUVENI, Z.; ANDERSON, J. E. Satellite cells from dystrophic (Mdx) mice display accelerated differentiation in primary cultures and in isolated myofibers. **Developmental Dynamics**, v. 235, n. 1, p. 203–212, 2006.

YAO, C.-X. et al. miR-200b targets GATA-4 during cell growth and differentiation. **RNA biology**, v. 10, n. 4, p. 465–480, 2013.

YE, S. et al. Polyunsaturated docosahexaenoic acid suppresses oxidative stress induced endothelial cell calcium influx by altering lipid composition in membrane caveolar rafts. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 83, n. 1, p. 37–43, 2010.

ZATZ, M. et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 102, n. 2, p. 190–196, 1991.

ZEIGER, U.; E KHURANA, T. S. Distinctive Patterns of MicroRNA Expression in Extraocular Muscles. **Physiol Genomics**, v. 41, n. 3, p. 289–296, 2010.

ZEIGER, U.; MITCHELL, C. H.; KHURANA, T. S. Superior calcium homeostasis of extraocular muscles. **Experimental Eye Research**, v. 91, n. 5, p. 613–622, 2010.

ZHANG, S. L. et al. Store-dependent and -independent modes regulating Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channel activity of human Orai1 and Orai3. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 25, p. 17662–17671, 2008.

ZHAO, X. et al. Orai1 mediates exacerbated Ca^{2+} entry in dystrophic skeletal muscle. **PloS one**, v. 7, n. 11, p. e49862, 2012.

ZHENG, L. et al. Biophysical characterization of the EF-hand and SAM domain containing Ca^{2+} sensory region of STIM1 and STIM2. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 369, n. 1, p. 240–246, 2008.