

# Alterações sofridas na Conexina 43 no fumo e suas consequências clínicas

*Camilla Worthon Leal Cantarino*<sup>1</sup>

*Luísa Haase Krause Barretto*<sup>2</sup>

*Victoria Pinho Tavares Rittershaussen*<sup>3</sup>

*Profa. Dra. Dionne da Encarnação Lorena*<sup>4</sup>

*Profa. Dra. Neide Lemos de Azevedo*<sup>5</sup>

**Resumo:** Pretende-se neste artigo abordar os aspectos teóricos demonstrados por diversas pesquisas científicas sobre as alterações sofridas pela conexina 43 no fumo. Essa estrutura está presente nas junções comunicantes do tecido muscular cardíaco e sofre grandes alterações em doenças cardíacas isquêmicas, demonstrando um grande potencial prognóstico em entendê-las. Trata-se, portanto, de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos e livros selecionados com a intenção de fornecer uma compreensão melhor sobre a análise da conexina 43 como uma ferramenta complementar para entender as alterações histológicas do tecido cardíaco em doenças isquêmicas.

**Palavras chave:** 1. Conexina 43. 2. Doenças cardíacas. 3. Fumo.

**Abstract:** This article intends to approach the theoretical aspects demonstrated by several scientific researchs on the changes suffered by the connexin 43 in smoking. This structure is seen in the communicating junctions of the cardiac muscle tissue and suffers major changes in ischemic heart diseases, demonstrating a great prognostic potential in understanding them. It is, therefore, a bibliographic review based on the specialized literature through consultation with scientific articles and selected books with the intention of providing a better understanding of the analysis of connexin 43 as a complementary tool to understanding the histological changes of cardiac tissue in ischemic diseases.

**Key words:** 1. Connexin 43. 2. Heart diseases. 3. Smoke.

<sup>1</sup> Graduanda do 3º ano do Curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques e monitora de histologia na disciplina de Morfologia Funcional I

<sup>2</sup> Graduanda do 3º ano do Curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques e monitora de histologia na disciplina de Morfologia Funcional I

<sup>3</sup> Graduanda do 3º ano do Curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques e monitora de histologia na disciplina de Morfologia Funcional I

<sup>4</sup> Profa. da Disciplina de Morfologia Funcional I. Doutora pela UERJ <sup>5</sup> Profa. da Disciplina de Morfologia Funcional I. Doutora pela UFRJ.

## Introdução

As doenças do aparelho circulatório estão em primeiro lugar entre as causas de morte no Brasil, correspondendo a 31,50% (quase um terço de todas as causas) em todas as regiões (DATASUS, 2005).

A associação entre o hábito de fumar e a doença arterial coronariana é universalmente aceita. Dessa forma, o tabagismo exerce influência na prevalência de infarto do miocárdio por meio de diversos mecanismos, como trombose, aterosclerose, agregação plaquetária, vasoconstricção, indução de hipóxia e arritmias (AMBROSE & BARUA, 2004).

Dessa forma, resta apenas entender a associação celular e histológica entre os agentes do cigarro e as alterações teciduais. Esse artigo visa, portanto, demonstrar através da literatura essa relação.

A conexina 43 (Cx43) está presente em diversos tecidos e desempenha funções fundamentais no organismo, ainda que muitas delas sejam desconhecidas. Em animais geneticamente modificados com a supressão do gene da Cx43, foram evidenciados muitos efeitos dentre eles um atraso no desenvolvimento da função óssea, além de se tornarem mais suscetíveis à tumores e a doenças cardíacas. (CHAIBLE, 2008).

As junções comunicantes (junções GAP) são junções simétricas de comunicação formadas por proteínas integrais da membrana denominadas conexinas. Seis monômeros de conexinas se associam para formar um conexon, uma estrutura oca e cilíndrica que compõe um vão na membrana plasmática celular. A associação de duas extremidades de conexons de células adjacentes forma um canal direto entre dois citoplasmas. Essas junções facilitam a movimentação de moléculas como cálcio, AMP cíclico entre células. Esses canais ainda possuem a propriedade de se fechar quando a concentração de cálcio aumenta e são responsáveis pelos acoplamentos químicos e elétricos entre células, como no tecido muscular cardíaco para permitir a transmissão rápida dos sinais elétricos. (KIERZENBAUM & TRES, 2012).

A presença da fumaça de cigarro atrasa principalmente o desenvolvimento desde o início da diferenciação, com impactos contínuos na progressão para células progenitoras cardíacas e para o estágio celular de cardiomiócitos fetais, pois à medida que as células progridem para o estado celular progenitor cardíaco, foi observado diminuição da expressão de fatores de transcrição cardíaca nas amostras, sendo os extratos de fumaça de cigarro e de aerossol de cigarro eletrônico os responsáveis por afetar diretamente os principais reguladores de especificação cardíaca precoce (PALPANT et al, 2015).

A conexina 43 (Cx43) está presente em diversos tecidos e desempenha funções fundamentais no organismo, ainda que muitas delas sejam desconhecidas. Em animais geneticamente modificados com a supressão do gene da Cx43 foram evidenciados muitos efeitos dentre eles um atraso no desenvolvimento da função óssea, além de se tornarem mais suscetíveis a tumores e a doenças cardíacas. (CHAIBLE, 2008)

O gene da Cx43 em camundongos, quando inativado, causava a morte em algumas horas após o nascimento devido a problemas de malformação cardíaca, sendo incompatíveis com a vida (REAUME et al, 1995). Alguns anos depois, estudos publicados constataram que as alterações no desenvolvimento cardíaco em fetos com a mesma deleção causavam um atraso no desenvolvimento do átrio direito, resultando na dilatação da câmara e malformação da válvula tricúspide ocasionando morte do animal em algumas horas (YA et al, 1998).

A remodelação da expressão das conexinas e das junções GAP são bem documentadas em doenças cardíacas, notadamente doenças isquêmicas e insuficiências cardíaca. A remodelação pode ser observada tanto na forma de uma alteração na distribuição das junções GAP como na quantidade e no tipo de conexinas expressas. Alterações na Cx43 e desordens na junção GAP estão relacionadas a doença ventriculares, alterações arritmogênicas e disfunção contrátil. Além

das alterações ventriculares, essas alterações histológicas também foram relacionadas ao início e persistência da forma mais comum de arritmia atrial e fibrilação atrial, embora esses achados ainda permaneçam não esclarecidos (SEVERS et al, 2008).

O cigarro contém uma mistura complexa de constituintes identificados, e é considerado uma fonte rica de radicais livres, como espécies reativas de oxigênio. Evidências sugerem que os radicais livres do cigarro contribuem para os efeitos adversos do fumo à saúde e de modo especial ao coração (AMBROSE & BARUA, 2004). Os radicais livres induzem danos funcionais e estruturais aos miócitos cardíacos e podem ter participação importante nas síndromes coronarianas agudas e na insuficiência cardíaca (SHIOMI et al, 2004).

Uma alteração importante da remodelação cardíaca induzida pelo cigarro está relacionada à remodelação das junções GAP. Diversos estudos mostram a ocorrência de remodelamento na distribuição das junções comunicantes bem como remodelamento na expressão de suas proteínas constituintes, as Cx43, (SEVERS et al., 2004) em situações como hipertrofia ventricular direita e esquerda induzida em ratos (UZZAMAN et al., 2000) hipertensão ou após infarto agudo do miocárdio (KOSTIN et al., 2003; VETTERLEIN et al., 2006). Alterações no estado de fosforilação, na quantidade e na localização das conexinas podem afetar sua função de comunicação intercelular. Assim, como já citado, o cigarro, ao afetar a função das conexinas pode contribuir para disfunção cardíaca, como anormalidades na condução e arritmias (KOSTIN et al, 2003).

Apesar dos diversos estudos apontando os malefícios do tabagismo, vale ressaltar o interessante conceito do paradoxo dos fumantes. Um estudo realizado por Novo et al, 2013 comparou a mortalidade de ratos após IAM entre grupos expostos ou não à fumaça do cigarro, sendo o grupo dos expostos evidenciado com maior sobrevivência. Isso ocorre devido ao efeito de pré-condicionamento isquêmico, induzido pela fumaça do cigarro que levou à remodelação das junções de hiato cardíacas. Esse é um fenômeno no qual curtos episódios isquêmicos anteriores tornam o miocárdio resistente ao infarto, limitando seu tamanho, protegendo a região lesada e reduzindo a incidência de arritmias fatais (NOVO et al, 2013).

Esse efeito protetor depende dos canais presentes nas junções comunicantes do miocárdio, constituídos principalmente pela proteína Cx43, que permitem a propagação do impulso elétrico entre cardiomiócitos. A importância da Cx43 nesse mecanismo é comprovada quando camundongos heterozigotos deficientes de Cx43 não possuem o efeito protetor de pré-condicionamento isquêmico, o que indica que exposição à fumaça do cigarro possa interferir na intensidade, distribuição ou fosforilação da Cx43 no coração de ratos (NOVO et al, 2013).

Vale ressaltar que as funções normais de junções comunicantes estão relacionadas com a expressão e distribuição normais da Cx43, dado que esta conexina está localizada principalmente no disco intercalado de cardiomiócitos. Além do mais, o grau de fosforilação da Cx43 é essencial para a função das junções comunicantes. O coração submetido a eventos isquêmicos, hipóxicos ou ao tabagismo apresenta menor quantidade de Cx43 em discos intercalados e um aumento na forma não fosforilada da Cx43 no miocárdio, o que causa desacoplamento elétrico nos miócitos cardíacos e leva a efeitos protetores na função cardíaca durante lesão hipóxica. (NOVO et al, 2013).

As consequências do remodelamento do tecido cardíaco exposto à fumaça de cigarro são alterações morfológicas e funcionais: aumento nos diâmetros da sístole diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo, induzindo também, hipertrofia ventricular esquerda, associada com a redução da função sistólica ventricular esquerda. (NOVO et al, 2013)

## Conclusão

Com isso, foi possível estabelecer uma relação de causa e consequência entre o tabagismo e a doença arterial coronariana. Isso decorre pelo aumento do remodelamento do tecido cardíaco, por meio de alterações na Cx43 presente no músculo estriado cardíaco. Nesse sentido, a fisiologia cardíaca muda, principalmente no ventrículo esquerdo, induzindo sua hipertrofia que reduz a função sistólica ventricular. Nessa perspectiva, é possível compreender a importância de conhecer mais sobre o assunto e de mais estudos acerca deste tema, com o objetivo de melhorar o prognóstico e, conseqüentemente, a qualidade de vida destes indivíduos.

## Referências bibliográficas

- AMBROSE J A, BARUA R S. **The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease.** J Am Col Cardiol, 43:1731-1737, 2004.
- COWIN P, ROWLANDS T.M, HATSELL SJ. **Cadherins and catenins in breast cancer.** Curr Opin Cell Biol, 17:499–508, 2005.
- KIERSZENBAUM, A. L. **Histologia e Biologia Celular: uma introdução à patologia.** 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- KOSTIN S, RIEGER M, DAMMER S, HEIN S, RICHTER M, KLÖVEKORN W-P, BAUER EP, SCHAPER J. **Gap junction remodeling and altered connexin43 expression in the failing human heart.** Mol Cell Biochem, 242:135- 144, 2003.
- MIURA T, OHNUMA Y, KUNO A, TANO M, ICHIKAWA Y, NAKAMURA Y, YANO T, MIKI T, SAKAMOTO J, SHIMAMOTO K. **Protective role of gap junctions in preconditioning against myocardial infarction.** Am J Physiol Heart Circ Physiol, 286:H214-21, 2004.
- NOVO R, FREIRE C M, FELISBINO S, MINICUCCI M F, AZEVEDO P S, ZORNOFF L A M & PAIVA S A R. **O tabagismo está associado com a remodelação de junções comunicantes no coração de ratos: explicação do paradoxo dos fumantes?** Arq Bras Cardiol, 100(3):274-280, 2013. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066782X2013000300010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2013000300010&lng=en&nrm=iso)>. Access on 17 Oct. 2019. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20130065>
- PALPANT, N J; HOFSTEEN, P; PABON, L; REINECKE, H; MURRY, C E; **Cardiac Development in Zebrafish and Human Embryonic Stem Cells Is Inhibited by Exposure to Tobacco Cigarettes and ECigarettes.** Published online 2015 May 15. doi: 10.1371/ journal.pone.0126259 . Acesso em 21/10/2019.
- RAMACHANDRAN, S; XIE, L H; JOHN, S A; SUBRAMANIAM, S; LAL, R. **A Novel Role for Connexin Hemichannel in Oxidative Stress and Smoking-Induced Cell Injury.** Published online 2007 Aug 8. doi: 10.1371/journal.pone.0000712. Acesso em 21/10/2019.
- REAUME,A.G.,DESOUSA, P.A., KULKARNI,S., LANGILLE,B.L., ZHU,D., DAVIES,T.C., JUNEJA,S.C., KIDDER,G.M. AND ROSSANT,J. **Cardiac malformation in neonatal mice lacking connexin43.** Science, 267:1831-1834, 1995.
- SEVERS N J, COPPEN S R, DUPONT E, YEH H-I, KO Y-S, MATSUSHITA T. **Gap junction alterations in human cardiac disease.** Cardiovasc Res, 62:368-377, 2004.
- SHIOMI T, TSUTSUI H, MATSUSAKA H, MURAKAMI K, HAYASHIDANI S, IKEUCHI M, WEN J, KUBOTA T, UTSUMI H, TAKESHITA A. **Overexpression of glutathione peroxidase prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice.** Circulation, 109:544-549, 2004.
- UZZAMAN M, HONJO H, TAKAGISHI Y, EMBAD L, MAGEE AI, SEVERS NJ, KODAMA I. **Remodeling of gap junctional coupling in hypertrophied right ventricles of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension.** Circ Res, 86:871878, 2000.
- VETTERLEIN F, MÜHLFELD C, CETEGEN C, VOLKMANN R, SCHRADER C, HELLIGE G. **Redistribution of connexin43 in regional acute ischemic myocardium: influence of ischemic preconditioning.** Am J Physiol Heart Circ Physiol 291:H813819, 2006.
- YA, J; ERDTSIECK-ERNSTE, E. B.H.W; BOER, PIET, A J ; KEMPEN,; MARJAN, J.A.; HABO JONGSMA,; GROS, D.; MOORMAN A.F.M.; LAMERS, W.H.; **Heart Defects in Connexin43-Deficient Mice,** American Heart Association, 82:360-366, 1998.