

GAP JUNCTIONS, UNIONES GAP, UNIONES DE HENDIDURA, O NEXUS: OTRO MECANISMO PARA EXPLICAR LA HETEROGENEIDAD DE LA REPOLARIZACION VENTRICULAR

Por Dr. Andrés Ricardo Pérez Riera

Traducción del Dr. Luciano Pereira Ciudad del Este Paraguay

Los discos intercalares son los sitios de la membrana en los que los cardiomiocitos se conectan. Adherentes o desmosomas, y uniones gap están localizados en los discos intercalares, asegurando el mecanismo de acoplamiento, permitiendo la difusión del impulso eléctrico cardiaco.

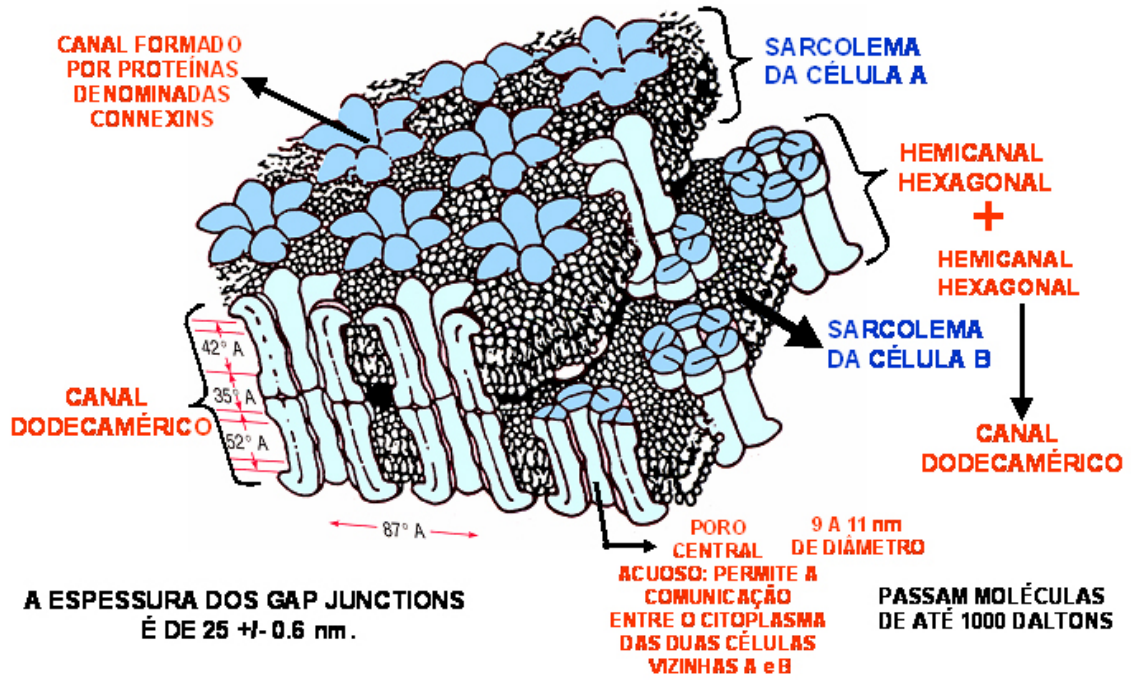
La Displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho (DAVD) es una entidad que afecta estas estructuras, y consecuentemente el mecanismo de acoplamiento, con deficiencia eléctrica orgánica y tendencia a producción de arritmias fatales (1). En perros boxer, uno de los modelos animales de DAVD, varios mecanismos y modificaciones eléctricas fueron observados en la interacción celular, con una significativa reducción de la densidad de las uniones gap, factor que promueve la aparición de arritmias ventriculares malignas. Este modelo puede ayudar en el avance de nuestra comprensión de las bases moleculares, fisiopatología y potencial abordaje terapéutico de pacientes portadores de DAVD (2).

Las uniones Gap son puntos eléctricos de continuidad entre las células cardiacas y las fibras musculares lisas. Estas estructuras son canales proteicos de baja resistencia, dodecaméricos (12 estructuras), constituidas por hemicanales hexagonales dispuestos alrededor de un poro acuoso de 9-11 nm. de diámetro, y localizadas en el sarcolema de las células vecinas. Estos poros permiten el pasaje de moléculas de hasta 1000 daltons, y proveen acceso al citoplasma de las dos células vecinas.

La estructura dodecamérica de las uniones gap está compuesta por dos hemicanales hexagonales que rodean un poro acuoso central, lo que permite el pasaje de moléculas pequeñas. Estas estructuras están formadas por la proteína llamada conexina (3).

Figura 1

FIGURA 1



¿Cuáles son las funciones de las uniones gap? Which are the functions of gap junctions?

- Permitir la conexión eléctrica entre dos células adyacentes, haciendo que el potencial de acción se difunda más fácilmente de fibra a fibra. Enabling the electrical binding between two adjacent cells, thus AP spreads more easily from fiber to fiber;**
- Los canales de unión gap cardiacos son cruciales para la conducción del impulso eléctrico entre los cardiomiocitos. Cardiac gap junction channels are crucial for conducting electrical impulse between cardiomyocytes;**
- Estructuralmente, pueden estar constituidos por conexina 40 (Cx40), conexina 43 (Cx43) y conexina 45 (Cx45). Una cuarta isoforma, Cx37, se expresa en el endotelio; Structurally, they may be constituted by connexin 40 (Cx40), connexin 43 (Cx43), and connexin 45 (Cx45). A fourth isoform, Cx37, expresses in the endothelium;**
- Permitir una mayor velocidad de conducción en el sitio en que se encuentran. Dado que están localizados en dirección longitudinal a la fibra, la velocidad de conducción es dos a tres veces mayor en sentido longitudinal que en sentido transversal (conducción anisotrópica). Esta disposición longitudinal de las uniones gap explica por qué los trastornos dromotrópicos y bloqueos ocurren más frecuentemente en dirección longitudinal;**
- Proveer un acoplamiento bioquímico permitiendo la movilización célula a célula de pequeñas moléculas tales como fosfatos de alta energía (soporte energético, control de crecimiento y embriogénesis), por ejemplo ATP. Estas son pequeñas moléculas que pueden atravesar las uniones gap, en razón de que ellas permiten el pasaje de elementos de hasta 1.000 daltons..**

- **Supresión de genes tumorales (Cx43, Cx32, and Cx36); Suppression of tumor genes (Cx43, Cx32, and Cx36);**
- **Función adhesiva, independiente de las propiedades dromotrópicas. Adhesive function, independent from dromotropic properties.**

Estas proteínas que constituyen las uniones gap son conocidas como conexinas. La conexina que más abunda en el corazón es la conexina 43, seguida por las conexinas 40 (Cx40) y 45 (Cx45) (4). The proteins that make up the gap junctions are known as connexins. The most abundant connexin is found in the heart, and is connexin 43, and to a lesser degree, connexin 40 (Cx40) and 45 (Cx45) (4).

En los ventrículos, hay una gran cantidad de conexinas 43 y 45, y una muy pequeña de conexina 40. Los nodos SA y AV sólo tienen conexinas 40 y 45, y en la aurícula hay una pequeña cantidad de los tres tipos; sin embargo, la mayor cantidad de conexina 40 (Cx40) se encuentra en el tejido muscular auricular. La expresión anormal de Cx40 incrementa la vulnerabilidad de aparición de fibrilación auricular, que es disparada por una alteración en la formación genética de las venas torácicas (5).

La conexina 43 es el principal factor decisivo entre las propiedades eléctricas del músculo cardiaco (6). Connexin 43 is the main decisive factor between the electrical properties of the cardiac muscle (6). El cierre de las uniones gap a nivel de esta conexina causa dromotropismo negativo. Closure of gap junctions at the level of this connexin causes negative dromotropism.

Las células de Purkinje tienen una mayor concentración de uniones gap en comparación con las células del haz de His, lo que explica por qué el fascículo septal de la rama izquierda del haz de His activa la superficie media izquierda más precozmente que los fascículos anterior y posterior. Purkinje cells have a greater concentration of gap junctions in comparison to bundle cells, which explains why the septal fascicle of the His bundle left branch (AF) activates the left middle surface earlier than the anterior fascicle and posterior fascicle (PF). Estas células de Purkinje tienen abundantes y prominentes uniones gap, con una rápida

transmisión término-terminal y lado a lado. Esta transmisión término-terminal está constituida principalmente por conexina 43.

Las entidades que dificultan la conducción en las uniones gap tienen potencial arritmogénico. Por el contrario, las drogas que abren estas estructuras podrían ser potencialmente usadas como estrategia de manejo en las arritmias.

Esta propiedad de disminución de las uniones intracelulares en tales condiciones muestra el potencial arritmogénico de la droga en condiciones de acidosis.

Las uniones gap son desarrolladas adecuadamente en las células de Purkinje y en las células con fibras del haz de His, así como en las células miocárdicas ventriculares; ellas son muy prominentes y abundantes, con transmisión rápida término-terminal y lado a lado. Esto es principalmente realizado por la conexina 45..

Nota: Las células de Purkinje están constituidas usualmente en grupos de tres, adoptando un aspecto de Y. Esta disposición es la base anatómica del principal mecanismo de las arritmias: la reentrada anatómica.

Estas células están localizadas en el haz de His, ramas de Purkinje y ramificaciones, con menor densidad en la región basal de los ventrículos y en las puntas de los músculos papilares. Adicionalmente, se observan en pequeña cantidad en las vías preferenciales de los haces interatriales.

Existe una sustancial heterogeneidad en densidad y expresión de canales iónicos en células aisladas de varias regiones del corazón. Se espera, sin embargo, que el acoplamiento intercelular en el corazón intacto atenúe la expresión funcional de tal heterogeneidad. Debido a las limitaciones de las técnicas convencionales de grabación electrofisiológica, la extensión de las heterogeneidades eléctricas celulares que se presentan en el corazón intacto permanecen desconocidas.

El mapeo óptico de alta resolución con tintes sensibles al voltaje fue utilizado para medir los gradientes de repolarización transepicárdico y transmural en el ventrículo del conejillo de Indias Lagendorff perfundido y

en la preparación en cuña canina, respectivamente. La diversidad de repolarizaciones cinéticas en dirección transepicárdica moduló la dispersión de la repolarización en forma bifásica, reduciendo el intervalo de acoplamiento. Por otra parte, la modulación de la repolarización se mostró paralela a la vulnerabilidad arritmica en forma predecible.

El mapeo óptico transmural reveló significativos gradientes de repolarización a través de la pared ventricular que fueron marcadamente aumentados en un modelo sustituto de Síndrome de QT largo (LTQS).

Los gradientes transmurales de repolarización en el LQTS fueron asociados con una aumentada susceptibilidad a la *torsades de pointes* (TdP). Por lo tanto, a pesar del sólido acoplamiento celular en el corazón normal, las heterogeneidades iónicas de las células a través de las superficies epicárdica y transmural resultan en heterogeneidades de repolarización que dan lugar a arritmias.

Las heterogeneidades electrofisiológicas entre las células subepicárdicas y mediomiocárdicas pueden formar un sustrato para las Arritmias ventriculares reentrantes. Sin embargo, se espera que el acoplamiento celular a través de las uniones gap atenúe las heterogeneidades transmurales entre los tipos celulares en el espesor de la pared ventricular.

.Dado que la conexina 43 (Cx43) es la principal proteína de las uniones gap, éstas estructuras son críticas para mantener la propagación del impulso sincronizado y la repolarización. La expresión heterogénea de la proteína principal de las uniones gap, Cx43, está asociada con dispersión en la duración del potencial de acción (APD) a través de la pared ventricular anterior. Poco se sabe acerca de los patrones de expresión de Cx43 y su impacto dispar sobre la electrofisiología regional a través del corazón. Strom y colaboradores se propusieron determinar si las regiones anterior y posterior del corazón son electrofisiológicamente distintas. Mapeos ópticos de alta resolución multisegmentarios fueron realizados en preparaciones en cuña caninos, recogidos separadamente del ventrículo anterior izquierdo (aLV; n=8) y posterior izquierdo (pLV;

n=8). La dispersión transmural APD fue significativamente mayor en el aLV respecto al pLV. La dispersión de la velocidad de conducción fue también significativamente más alta a través del aLV que en el pLV. La perfusión de carbenoxolona aumentó sustancialmente APD y la dispersión de la velocidad de conducción sobre aLV, pero no sobre pLV, y produjo un incremento 4.2 veces mayor de la susceptibilidad a arritmias inducibles en el aLV.

. La microscopia confocal con inmunofluorescencia reveló una dispersión transmural más significativa de la expresión de la Cx43 sobre el aLV respecto a pLV, sugiriendo que los patrones de expresión regional de Cx43 pueden presentarse en regiones electrofisiológicamente diferentes.

Simulaciones computarizadas afirmaron que el desacoplamiento localizado en la interfase epicardio-miocardio es suficiente para producir gradientes APD observados en el aLV.

Estos datos demuestran que el aLV y el pLV difieren importantemente con respecto a sus propiedades electrofisiológicas y los patrones de expresión de la Cx43.

Además, la sub expresión local de Cx43 está estrechamente asociada con heterogeneidad electrofisiológica transmural en el aLV. Asimismo, los heterogéneos patrones de expresión transmural y regional de Cx43 pueden ser importantes mecanismos de susceptibilidad de arritmia subyacente, particularmente en estados patológicos donde la expresión de las uniones gap se encuentra alterada (7).

Adicionalmente, en la insuficiencia cardiaca, la expresión miocárdica de Cx43 está heterogéneamente reducida. Esto se asocia a una dispersión intramural aumentada en refractariedad y conducción, y con incrementada inducibilidad a arritmias. (8).

La expresión heterogénea de Cx43 se encuentra estrechamente asociada con significativas heterogeneidades electrofisiológicas a través de la pared transmural. Además, los patrones de expresión de Cx43 pueden contribuir potencialmente a los sustratos arrítmicos dependientes de heterogeneidades electrofisiológicas (9).

Referencias

1. Noorman M, van der Heyden MA, van Veen TA, Cox MG, Hauer RN, de Bakker JM, van Rijen HV. Cardiac cell-cell junctions in health and disease: Electrical versus mechanical coupling. *J Mol Cell Cardiol.* 2009 Jul; 47:23-31.
2. Oxford EM, Everitt M, Coombs W, Fox PR, Kraus M, Gelzer AR, Saffitz J, Taffet SM, Moïse NS, Delmar M. Molecular composition of the intercalated disc in a spontaneous canine animal model of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2007 Sep;4:1196-1205.
3. van Veen TA, van Rijen HV, Jongsma HJ. Physiology of cardiovascular gap junctions. *Adv Cardiol.* 2006; 42: 18-40.
4. Teunissen BE, Jansen AT, Mutsaers NA, Vuerhard MJ, Vos MA, Bierhuizen MF. Primary structure, organization, and expression of the rat connexin45 gene. *DNA Cell Biol.* 2007 Feb;26:108-115.
5. Chaldoupi SM, Loh P, Hauer RN, de Bakker JM, van Rijen HV. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2009 Oct 1;84:15-23.
6. Xia Y, Gong KZ, Xu M, Zhang YY, Guo JH, Song Y, Zhang P. Regulation of gap-junction protein connexin 43 by beta-adrenergic receptor stimulation in rat cardiomyocytes. *Acta Pharmacol Sin.* 2009 Jul;30:928-934.
7. Strom M, Wan X, Poelzing S, Ficker E, Rosenbaum DS. Gap junction heterogeneity as mechanism for electrophysiologically distinct properties across the ventricular wall. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010 Mar;298:H787-94.
8. Wiegerinck RF, van Veen TA, Belterman CN, Schumacher CA, Noorman M, de Bakker JM, Coronel R. Transmural dispersion of refractoriness and conduction velocity is associated with

heterogeneously reduced connexin43 in a rabbit model of heart failure. Heart Rhythm. 2008 Aug;5:1178-1185.

9. **Poelzing S, Akar FG, Baron E, Rosenbaum DS. Heterogeneous connexin43 expression produces electrophysiological heterogeneities across ventricular wall. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 May; 286:H2001-2009.**