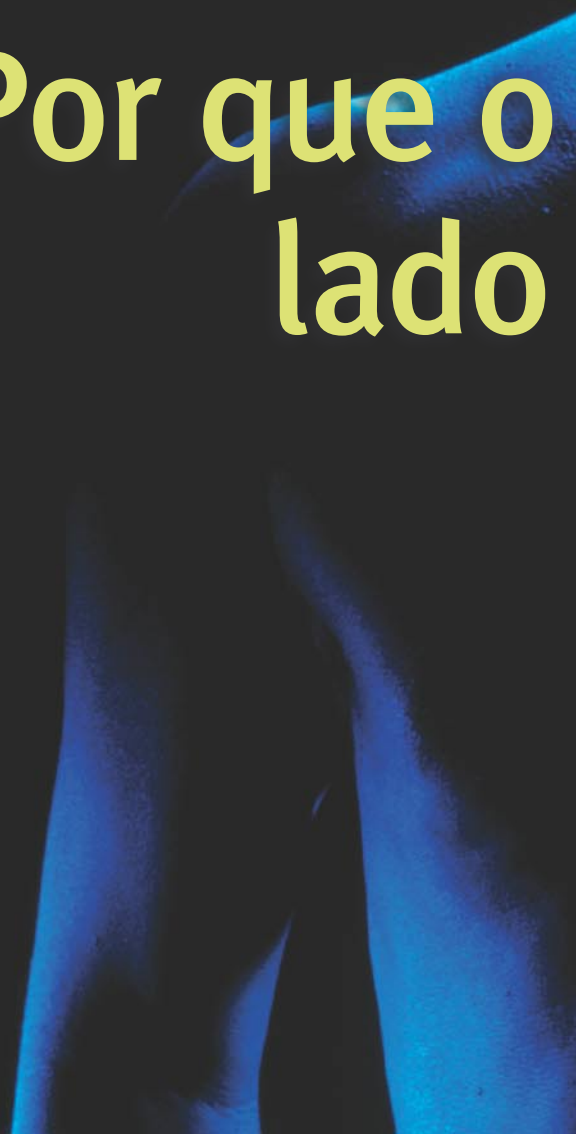


Por que o lado

Se o corpo humano for dividido ao longo de uma linha média, serão obtidas duas partes simétricas, cada uma com um olho, um ouvido e um braço, por exemplo. Essa simetria bilateral externa, no entanto, não se aplica a alguns órgãos internos, entre eles o coração. Esse órgão normalmente está situado no lado esquerdo do peito, mas em um pequeno percentual das gestações ele pode se formar do lado direito, ou podem ocorrer outras anomalias de posicionamento, algumas incompatíveis com a vida. Tais alterações dependem de mecanismos desencadeados nas primeiras fases do desenvolvimento do embrião humano, antes da formação dos órgãos, e associados à ausência de certas moléculas no local correto ou à sua expressão em outros locais. O estudo dessas anomalias ajuda a esclarecer os mecanismos que levam à assimetria cardíaca normal, ou seja, ao posicionamento correto do coração.



Silvia Dantas Cangussú

*Departamento de Ciências Biológicas,
Universidade Federal de Ouro Preto,
e Laboratório de Neuroimunopatologia
Experimental,
Departamento de Patologia Geral,
Universidade Federal de Minas Gerais*

Gregory Thomas Kitten

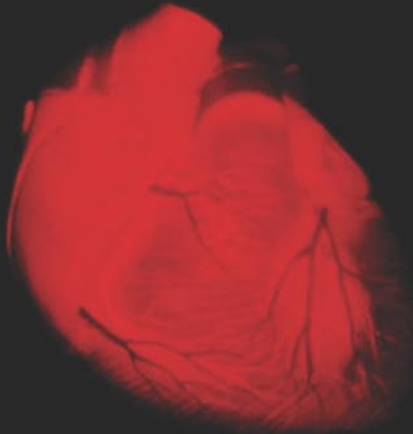
*Laboratório de Matriz Extracelular
e Desenvolvimento,
Departamento de Morfologia,
Universidade Federal de Minas Gerais*

Um aspecto fundamental do estudo do corpo de um animal é a sua forma

ou geometria. A descrição mais simples da forma corporal é a simetria, ou seja, o arranjo das estruturas corporais em relação a algum eixo que divide o animal. A maioria dos animais apresenta simetria bilateral, ou seja, seu corpo pode ser dividido em duas partes iguais em relação a uma linha média. Uma análise mais detalhada do corpo dos vertebrados revelará uma simetria bilateral para muitas estruturas (olhos, ouvidos e membros, por exemplo). Essa simetria externa, porém, não é acompanhada pelos órgãos internos, que, em sua maioria, se localizam de maneira assimétrica em relação aos lados direito e esquerdo do corpo.

Observando a anatomia interna da maioria dos vertebrados, nota-se a presença de apenas um coração, um estômago e um baço, situados à esquerda, mas existem também órgãos pares como, por exemplo, os pulmões. Entretanto, mesmo os pulmões

coração fica do esquerdo do peito?



STOCK PHOTOS apresentam assimetria – o pulmão direito é um pouco maior e apresenta três lobos, enquanto o esquerdo tem apenas dois. Essa assimetria normal dos órgãos internos é chamada tecnicamente de *situs solitus*.

Anomalias no posicionamento dos órgãos

O *situs solitus* é a regra geral (figura 1), mas existem raros indivíduos – um para 20 mil na espécie humana – que nascem com todos esses órgãos em posição invertida, como na imagem de um desenho em um espelho. Essa condição, conhecida como *situs inversus totalis*, geralmente não causa proble-

mas de saúde. Em humanos, *situs inversus totalis* ocorre algumas vezes na chamada síndrome dos cílios imóveis.

Nos portadores dessa síndrome, os cílios existentes em células da mucosa das vias respiratórias, dos ouvidos e da faringe são imóveis ou têm motilidade reduzida. Isso acarreta freqüentes infecções respiratórias e sinusite crônica, já que o movimento rítmico dos cílios é responsável pela remoção do muco e das impurezas nele contidas (poeira, fuligem e microrganismos, por exemplo). A falta de movimento dos cílios, combinada com a inversão dos órgãos internos e com doenças do sistema respiratório, é chamada de síndrome de Kartagener, por ter sido descrita (em 1933) pelo pneumologista suíço Manes Kartagener (1897-1975).

Os cílios perdem motilidade porque a proteína motora dineína, essencial para o seu movimento regular, não está ativada ou não cumpre sua função ▶

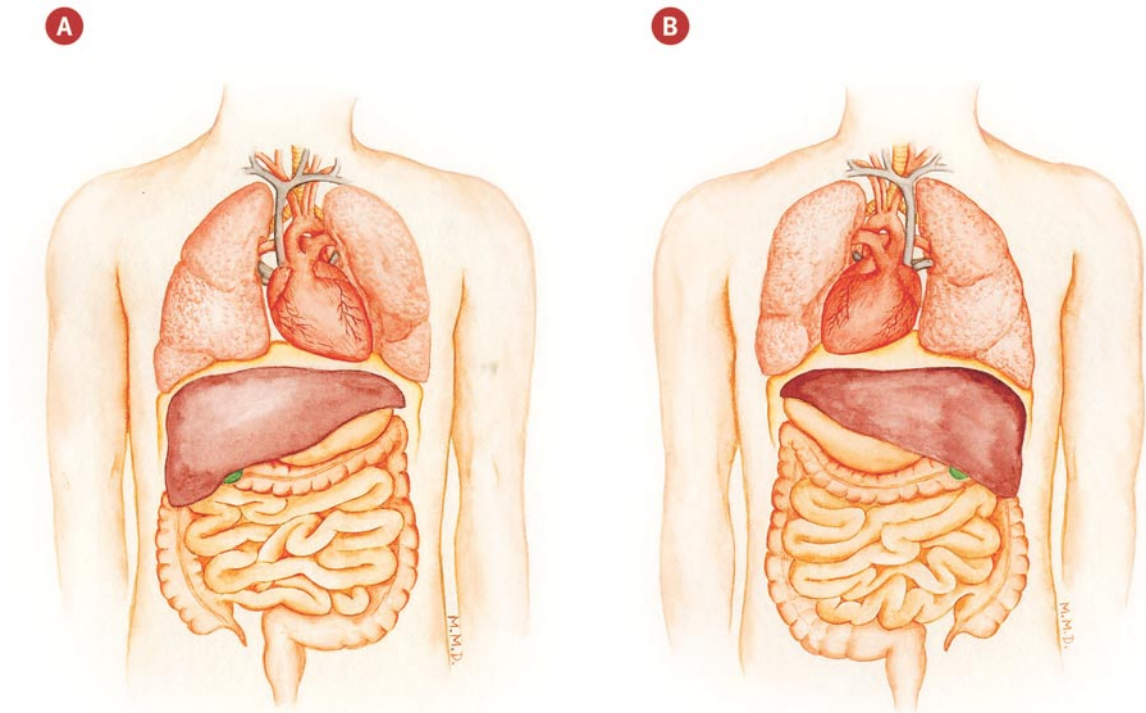


Figura 1. Em A, indivíduo com assimetria normal dos órgãos internos, com o coração do lado esquerdo do peito (condição denominada *situs solitus*). Em B, indivíduo com *situs inversus totalis*, apresentando a inversão de lado de todos os órgãos internos – em geral, essa anormalidade não causa problemas de saúde

adequadamente. A dineína também é responsável pelo movimento da ‘cauda’ dos espermatozoides, e por isso os indivíduos que têm a síndrome são inférteis. O gene que codifica essa proteína (ou seja, que contém as informações para a sua síntese) é conhecido como *Lrd* (sigla de *left-right dynein*, ou ‘dineína esquerda-direita’).

Estudos com camundongos comprovaram que esse gene está envolvido na determinação da assimetria lateral dos órgãos. Embriões de camundongos de uma linhagem conhecida como *iv/iv* (caracterizada por mutações no gene *Lrd*) apresentam inversão aleatória do eixo direito-esquerdo – a posição dos órgãos não é especificada durante o desenvolvimento embrionário e estes podem se formar de qualquer lado, gerando uma anomalia conhecida como heterotaxia. Tais evidências sugerem que o citoesqueleto – a rede de microscópicos tubos e filamentos entrelaçados e interligados que sustenta a estrutura interna de uma célula – está envolvido no desenvolvimento do eixo direito-esquerdo. A síndrome dos cílios imóveis, portanto, pode servir como modelo molecular para explicar as anormalidades de lateralidade.

Outra anomalia conhecida é o isomerismo: nesse caso, alguns órgãos internos que deveriam ter estrutura assimétrica, como o coração e os pulmões, desenvolvem-se com os dois lados (ou lobos, no caso

dos pulmões) iguais, o que traz complicações para o seu funcionamento. Alguns indivíduos podem ainda nascer com uma condição denominada *situs ambiguus*, na qual um ou mais órgãos internos têm sua posição invertida, enquanto os demais se formam na posição normal. Essas pessoas geralmente morrem ainda muito jovens, por causa de complicações pulmonares ou cardíacas associadas a essa anomalia.

ILUSTRAÇÕES CEDIDAS PELOS AUTORES

A complexa formação do coração

Entre os órgãos internos, o coração é o primeiro a se formar e funcionar no embrião, e todos os eventos subsequentes na vida do organismo dependem de sua função. O desenvolvimento cardíaco apresenta alta complexidade, o que faz com que esse órgão seja particularmente ‘sensível’ aos erros do padrão de localização esquerdo-direito, que podem se manifestar por malformações muitas vezes fatais.

O coração se origina a partir de dois aglomerados de células, um em cada lado do embrião, denominados ‘primórdios cardíacos laterais’. Essas células passam por um processo complexo de transforma-

ção estrutural e migram para a linha mediana do embrião, onde os dois aglomerados se fundem aos poucos e começam a formar o ‘tubo cardíaco’, que de início é simétrico. Esse tubo alonga-se e depois começa a se dobrar (movimento denominado *looping*), formando a ‘alça cardíaca’ – o *looping* é, portanto, o primeiro sinal morfológico de assimetria esquerda-direita do coração (figura 2).

O mecanismo molecular que controla a assimetria lateral dos órgãos ainda é um mistério, mas sabe-se que, em vertebrados, o controle dessa assimetria é genético. Já é conhecido também que, entre as moléculas envolvidas, dois fatores de transcrição, denominados Hand 1 (eHand) e Hand 2 (dHand), têm papel essencial no estabelecimento dessa assimetria. Fatores de transcrição são proteínas que regulam a síntese de fitas de RNA (ácido ribonucléico) a partir de trechos do DNA (ácido desoxirribonucléico, molécula que contém as informações genéticas) – ou seja, regulam a expressão de genes (no caso, dos genes *Hand 1* e *Hand 2*).

Experiências com camundongos revelaram que não ocorre a formação da alça cardíaca na ausência do fator Hand 1, nem a do ventrículo direito na falta de Hand 2. Os RNAs mensageiros (mRNAs) regulados por Hand 1 e Hand 2 são expressos, em camundongo, galinha e sapo, nos dois lados da parte ventral do tubo cardíaco recém-formado, mas pouco antes da formação da alça cardíaca o mRNA associado a Hand 1 fica restrito ao lado esquerdo do tubo cardíaco e o mRNA associado a Hand 2 é encontrado apenas no lado direito. Ainda não são conhecidos os elementos que regulam a transcrição dos genes *Hand*, mas há indícios de que pode estar envolvida a proteína BMP4 (pertencente à classe dos chamados fatores de crescimento).

Outro gene envolvido na assimetria esquerda-direita do coração é *Pitx2*. Esse gene é do tipo homeobox, ou seja, ele faz parte de um conjunto (o homeodomínio) responsável pela indução da síntese de proteínas que atuam como fatores de transcrição de genes envolvidos em proliferação e diferenciação celular. Experimentos mostraram que

é expresso na porção esquerda do tubo cardíaco de galinhas e camundongos e que pode ser utilizado como marcador para seguir o destino da parte esquerda do coração durante o seu desenvolvimento. Em embriões de camundongos *iv/iv* (com mutações no gene da dineína esquerda-direita), *Pitx2* pode ser expresso em ambos os lados do corpo ou não ser expresso em nenhum deles (isomerismo molecular). Essa alteração está associada à ocorrência de doenças cardíacas congênitas.

Pitx2, porém, não é o único gene envolvido nessa assimetria. Embora existam diferenças entre as espécies, estudos revelam que, no embrião de galinha (organismo modelo para estudos de biologia do desenvolvimento), outras proteínas são expressas de maneira assimétrica, como as denominadas ‘sonic hedgehog’, ‘nodal’ e ‘lefty’ (só no lado esquerdo), além da activina βB e do fator de crescimento de fibroblastos 8 (só no lado direito). É importante ressaltar que a expressão assimétrica de *Pitx2* é governada pela proteína ‘nodal’, codificada pelo gene *nodal*. Durante o desenvolvimento do embrião, portanto, nota-se a expressão de uma seqüência de genes, orientando programas específicos para cada um dos lados. Esse fato salienta a importância da linha mediana, seja como barreira ou como centro de sinalização. Embora a expressão dessa cascata de genes seja diferente de um tipo de animal para

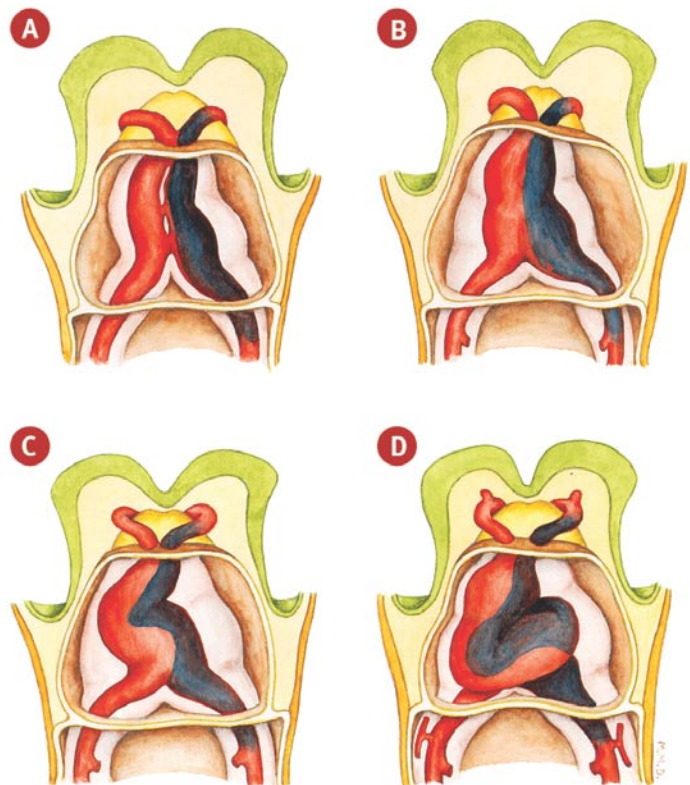


Figura 2. No embrião dos vertebrados, o desenvolvimento do coração começa com o surgimento dos primórdios cardíacos laterais (A) (direito em vermelho e esquerdo em azul). Estes se fundem gradativamente até formar apenas uma estrutura, o tubo cardíaco (B), que em seguida se alonga e se curva sobre si mesmo (C), gerando a chamada alça cardíaca (D). Esse encurvamento, conhecido como *looping*, representa o primeiro sinal morfológico da assimetria esquerda-direita do coração – as áreas em azul (na porção esquerda do tubo cardíaco) indicam onde ocorre a expressão do gene *Pitx2*

outro, ela é sempre assimétrica e o rompimento desses sinais de assimetria esquerda-direita resulta em defeitos de lateralidade na formação dos órgãos.

O ácido retinóico, um derivado da vitamina A capaz de provocar malformações (tem efeito teratogênico), está potencialmente envolvido em muitos processos no desenvolvimento embrionário. O nódulo de Hensen – uma aglomeração de células em um ponto da linha média do embrião de galinha – é rico em ácido retinóico, mas este só é expresso ali temporariamente. Esse nódulo contribui para a formação dos folhetos embrionários, as primeiras camadas de células modificadas que surgem no embrião, após os estágios iniciais. Várias evidências sugerem seu papel na assimetria cardíaca, mas ainda não está claro se o ácido retinóico atua somente na formação do coração ou se é importante no estabelecimento da assimetria global.

Estudos podem levar a tratamentos

O estudo das anomalias no padrão esquerdo-direito pode ajudar a elucidar os mecanismos que levam à assimetria cardíaca normal (ver 'Pesquisas com embriões'). A presença de anormalidades de posição dos órgãos em gêmeos xifópagos (unidos) de sapos (gênero *Xenopus*) e de peixes-zebra (*Danio rerio*) foi interpretada como evidência de que o padrão esquerdo-direito existe no embrião antes da especificação do eixo de simetria bilateral (linha mediana dorsal). Assim, em xifópagos nos quais o lado esquerdo de um embrião está ligado ao lado direito do outro, a expressão normal de determinado gene no lado di-

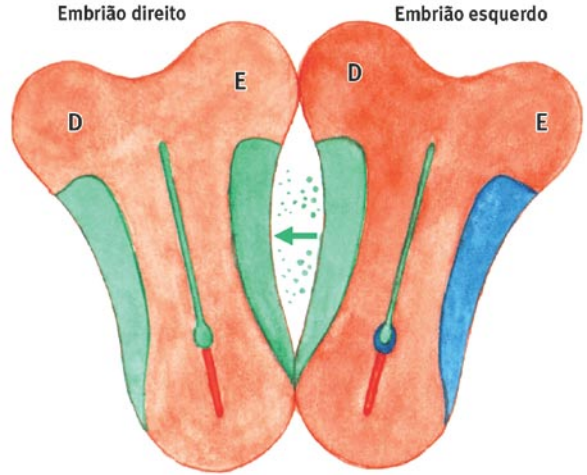


Figura 3. Em gêmeos xifópagos unidos lateralmente (como mostra o desenho esquemático), a expressão normal de determinado gene no lado direito (D) do embrião situado à esquerda pode induzir (seta) sua expressão fora da localização normal no lado esquerdo (E) do embrião situado à direita

reito do gêmeo situado à esquerda pode induzir a expressão desse mesmo gene fora da posição normal no outro gêmeo. Nesse caso, será alterada toda a cascata de genes no gêmeo situado à direita, que apresentará defeitos de lateralidade, ou seja, anomalias na posição dos órgãos (figura 3).

Os componentes moleculares que estabelecem a assimetria esquerda-direita foram identificados a partir de experimentos com embriões de camundongo, galinha, sapo e peixe. A posição do nódulo de Hensen na linha mediana do corpo sugere que essa estrutura controla a expressão gênica assimétrica (diferente nos lados esquerdo e direito) por toda a placa lateral mesodérmica (grupo de células embrionárias a partir do qual se forma a maior parte das vísceras), tanto em galinhas quanto em anfíbios e camundongos.

Os mecanismos que levam à assimetria esquerda-direita surgem já nas fases iniciais do desenvolvimento do embrião, antes do período de formação dos órgãos, quando várias moléculas são expressas apenas em um dos lados. Quando essas moléculas estão ausentes ou são expressas em outro local podem ocorrer defeitos de lateralidade. Somente quando forem esclarecidos todos os mecanismos moleculares envolvidos nos processos de torção do tubo cardíaco, de formação diferenciada das partes do coração (átrios e ventrículos) e de posicionamento do órgão no peito será possível encontrar maneiras de tratar ou evitar o surgimento das várias doenças cardíacas humanas associadas a anomalias da lateralidade. ■

SUGESTÕES PARA LEITURA

CAMPIONE, M. e outros. 'Pitx2 expression defines a left cardiac lineage of cells: evidence for atrial and ventricular molecular isomerism in the *iv/iv* mice', in *Developmental Biology*, v. 231, p. 252, 2001.

KATHRIYA, I. S. & SRIVASTAVA, D. 'Left-right asymmetry and cardiac looping: implications for cardiac development and congenital heart disease', in *American Journal of Medical Genetics*, v. 97, p. 271, 2000.

MERCOLA, M. 'Embryological basis for cardiac left-right asymmetry', in *Seminars in Cell & Developmental Biology*, v. 10(1), p. 109, 1999.

OLSON, E. N. 'A decade of discoveries in cardiac biology', in *Nature Medicine*, v. 10, p. 467, 2004.

PESQUISAS COM EMBRIÕES

O estudo da matriz extracelular no desenvolvimento embrionário de vertebrados (inclusive na formação do coração) é um dos temas das pesquisas dos autores e de suas equipes, nos laboratórios aos quais estão vinculados. A primeira autora (Silvia D. Cangussú) também investiga a neurobiologia e imunopatologia da leishmaniose, doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida por mosquitos.