

# O sensor do coração

Uma enzima faz as células se expandirem e abre caminho para a insuficiência cardíaca

CARDIOLOGIA

**Carlos Fioravanti e Ricardo Zorzetto**

Uma enzima parece ser capaz de aumentar o tamanho do coração, em alguns casos beneficiando e em outros prejudicando o organismo. Isso pode ser bom quando o efeito é transitório, como acontece com quem faz exercícios físicos frequentes, já que essa enzima prepara o coração para enviar oxigênio e nutrientes para os tecidos do corpo de modo ainda mais rápido. Mas esse efeito, se contínuo, pode enfraquecer o coração e reduzir sua capacidade de bombear sangue, como acontece em pessoas que apresentam hipertensão arterial crônica, e levar à insuficiência cardíaca, uma das principais causas de morte no país.

Por caminhos bioquímicos diferentes, a enzima chamada FAK, sigla de *focal adhesion kinase* ou quinase de adesão focal, mostrou-se necessária e suficiente para fazer o coração até dobrar de volume, de acordo com estudos realizados pelo cardiologista Kleber Gomes Franchini e suas equipes na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e no Laboratório Nacional de Biociências (LNBio) nos últimos 10 anos. Dois trabalhos, publicados em outubro nas revistas científicas *Nature Chemical Biology* e *Journal of Molecular*

MEDICINA

and *Cellular Cardiology*, detalham os mecanismos de ação da FAK e confirmam essas conclusões.

De acordo com esses estudos, a FAK faz as células musculares cardíacas, chamadas cardiomiócitos, aumentarem de tamanho. “Inicialmente, esse efeito resulta em aumento harmônico dos cardiomiócitos, que se contraem de forma mais eficiente, o que é considerada uma vantagem no processo de resposta do coração, principalmente nas pessoas com hipertensão ou outro problema”, diz Franchini. “No entanto, a ativação excessiva da FAK pode resultar em danos para os cardiomiócitos, levando inclusive à morte celular.”

Os pesquisadores verificaram que essa enzima pode também induzir a multiplicação de outro tipo de célula cardíaca, os fibroblastos, menores e mais numerosos que as musculares. De acordo com os estudos feitos até agora, os novos fibroblastos migram para os lugares deixados pelas células musculares mortas. Em consequência, os fibroblastos formam fibras menos elásticas, que podem enrijecer o coração e prejudicar seu funcionamento. Os efeitos negativos da FAK, acentua Franchini, podem demorar décadas até serem notados.

“Kleber é um investigador clínico com uma visão molecular das doenças. Ele consegue explorar o aspecto fisiológico, o bioquímico e o molecular. É algo raro”, comenta Mário Saad, professor da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp com quem Franchini trabalhou.

Agora, além de estudar os mecanismos de ação da FAK, as equipes de Campinas estão desenvolvendo compostos que possam deter a ação dessa enzima principalmente nos fibroblastos. Se identificarem alguma substância que passe por todos os testes feitos em animais de laboratório e se mostre capaz de agir com eficácia e baixa toxicidade em seres humanos, talvez os pesquisadores ajudem a reduzir o risco de insuficiência cardíaca que resulta da hipertrofia do coração. As pessoas com insuficiência cardíaca sofrem de fraqueza, falta de ar durante atividades rotineiras e inchaço no corpo. Nos casos mais graves, até mesmo levantar-se da cama torna-se difícil.

“A mortalidade em cinco anos após o primeiro sintoma de insuficiência cardíaca é de cerca de 40%, mesmo com uso máximo e otimizado dos melhores



## QUEM pode ter hipertrofia



### FISIOLÓGICA

ESPORTISTAS  
E ATLETAS



### PATOLÓGICA

PESSOAS COM  
HIPERTENSÃO E  
DOENÇA DE CHAGAS

## MORTALIDADE

# 300mil

pessoas morrem  
a cada ano por  
causa de doenças  
cardiovasculares

medicamentos e procedimentos terapêuticos”, diz Franchini. “Daí a expectativa de que o conhecimento aprofundado dos mecanismos envolvidos nas alterações que dão origem à insuficiência cardíaca possa resultar em novos medicamentos que tragam alívio ao sofrimento e risco de morte.” Segundo o Ministério da Saúde, as doenças cardiovasculares matam em média 300 mil pessoas por ano, o equivalente a 30% dos óbitos causados por problemas de saúde no Brasil.

### O CORAÇÃO DOS ATLETAS

A expansão do coração de um atleta e de um hipertenso pode ter o mesmo início – provavelmente a FAK – e intensificar a produção de várias proteínas em comum, mas as diferenças agora estão mais claras. Medindo a expressão de um tipo de RNA que bloqueia a ação de proteínas responsáveis pelo aumento de volume do coração, Edilamar Oliveira e outros pesquisadores da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (USP) verificaram que as células musculares do coração de um hipertenso acentuam a atividade de proteínas como a miosina de cadeia pesada do tipo beta, o fator natriurético atrial e a alfa actina esquelética, que não aparecem no coração de ratos treinados.



Ciclismo e outros esportes que exigem muita força aumentam o tamanho do coração

Outra diferença é que a chamada hipertrofia fisiológica, típica dos esportistas, geralmente é reversível – o tamanho do coração dos esportistas volta ao normal após algumas semanas sem exercícios –, e não está associada à insuficiência cardíaca, ou seja, não é maléfica. Já a hipertrofia definida como patológica, verificada em quem tem algum desequilíbrio orgânico, é permanente.

Como os limites entre os dois tipos de hipertrofia nem sempre são claros, os cardiologistas com frequência enfrentam situações delicadas ao examinar o coração de atletas. Um dos primeiros exames, o ecocardiograma, detecta a espessura das paredes e o funcionamento do coração. Um coração é considerado normal quando a espessura de suas paredes se encontra entre 9 e 12 milímetros; entre 13 e 14 milímetros é uma área cinzenta, de diagnóstico difícil, e de 15 para cima, ainda mais difícil, por indicar uma hipertrofia que pode ou não ser reversível.

do InCor, observa: “Alguns esportistas não aceitam o diagnóstico e não conseguem parar, apesar do risco que estão correndo”.

Franchini acredita hoje que a FAK age como um sensor do coração, preparando as células musculares para situações de desgaste energético intenso. Essa conclusão amadureceu lentamente. Descoberta em 1992 simultaneamente por três grupos de pesquisa nos Estados Unidos, a FAK é uma proteína de porte considerado médio, com 125 quilodáltons (dálton é a unidade usada para medir a massa das proteínas).

Inicialmente se viu que ela favorecia a multiplicação celular, mas depois surgiram indícios de que poderia fazer muito mais. Em 1996 Franchini queria saber como as células de órgãos ociosos como o coração detectavam os momentos em que deveriam se expandir para compensar o aumento de tensão gerado pelo exercício físico intenso e pelo enrijecimento dos vasos sanguíneos.

Talvez houvesse sensores, mas onde poderiam estar? Foi quando ele leu o artigo intitulado “Arquitetura da vida” na revista *Scientific American*. Seu autor, o médico norte-americano Donald Ingber, atualmente na Universidade Harvard, Estados Unidos, sugeria que os tais sensores poderiam estar em áreas de contato das células com o ambiente extracelular chamadas pontos de adesão focal. Franchini procurou e encontrou uma elevada concentração de FAK no coração. O passo seguinte era saber o que a enzima fazia ali.

Franchini suspeitou que a FAK poderia ser o sensor que ele procurava, mas, como bom mineiro, nasceu em Uberaba, seguiu em silêncio. Ele e outro mineiro, Mario Saad, chefe de um laboratório na Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, verificaram que a quantidade de FAK nos pontos focais aumentava em resposta à elevação da pressão sanguínea, induzida por um anel ajustável co-

mo o InCor, observa: “Alguns esportistas não aceitam o diagnóstico e não conseguem parar, apesar do risco que estão correndo”.

## “Alguns esportistas não aceitam o diagnóstico de hipertrofia e continuam treinando, apesar dos riscos”, diz Carlos Negrão

### METAMORFOSE do coração

**NORMAL**  
Peso 250 g  
Espessura 9 a 12 mm



**HIPERTROFIA**  
Peso 500 g  
Espessura 15 mm ou mais



Para conferir, Patrícia Alves de Oliveira e outros médicos da unidade de reabilitação cardiovascular e fisiologia do exercício do Instituto do Coração (InCor) da USP insistem para que os atletas interrompam temporariamente os treinamentos como forma de esclarecer a possível causa da hipertrofia.

“Depois de quatro meses sem treino, normalmente há uma reversão na hipertrofia causada pelo excesso de exercício, mas na patológica não”, diz ela. Carlos Eduardo Negrão, diretor da Escola de Educação Física e pesquisador

locado ao redor da artéria aorta do rato. Depois, conta Franchini, eles criaram um aparelho que esticava as células musculares do coração de ratos – e a quantidade de FAK aumentava 100% após 12 horas contínuas de estiramento. Em outro experimento, mostraram que, sem a FAK, inibida por meio de compostos específicos, o coração não se expandia mesmo quando deveria.

Aos poucos a equipe da Unicamp reuniu outras evidências da relevância da FAK nas células musculares e nos fibroblastos do coração. Carolina Clemente, pesquisadora no LNBio, revelou em 2007 o papel duplo dessa enzima, fazendo os miócitos se expandirem e os fibroblastos se multiplicarem. O grupo mostrou que ela era suficiente para causar esses fenômenos quando criaram um camundongo que expressa FAK apenas nas células musculares do coração, em colaboração com José Xavier Neto, agora no LNBio.

### EFEITO IRREVERSÍVEL

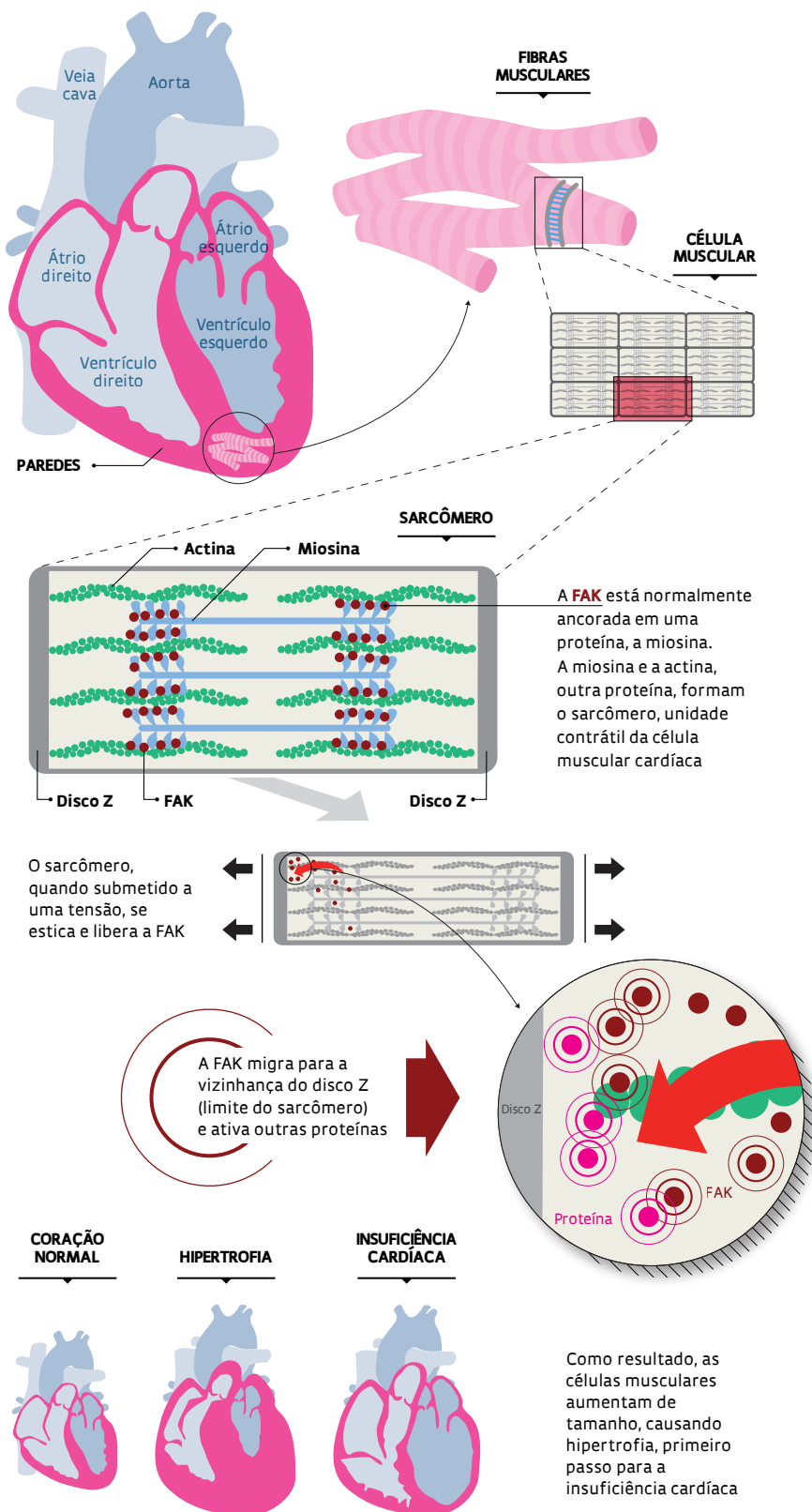
As células cardíacas desses animais, com duas ou três cópias a mais do que o normal do gene que induz a produção dessa enzima, ganharam até 20% de massa extra – uma situação semelhante à do coração do atleta, em que a enzima exibe apenas o efeito benéfico sobre as células musculares, e não sobre os fibroblastos. “A ação prolongada da FAK nos fibroblastos pode ser prejudicial e irreversível”, diz Ana Paula Dalla Costa, pesquisadora do grupo de Franchini na Unicamp.

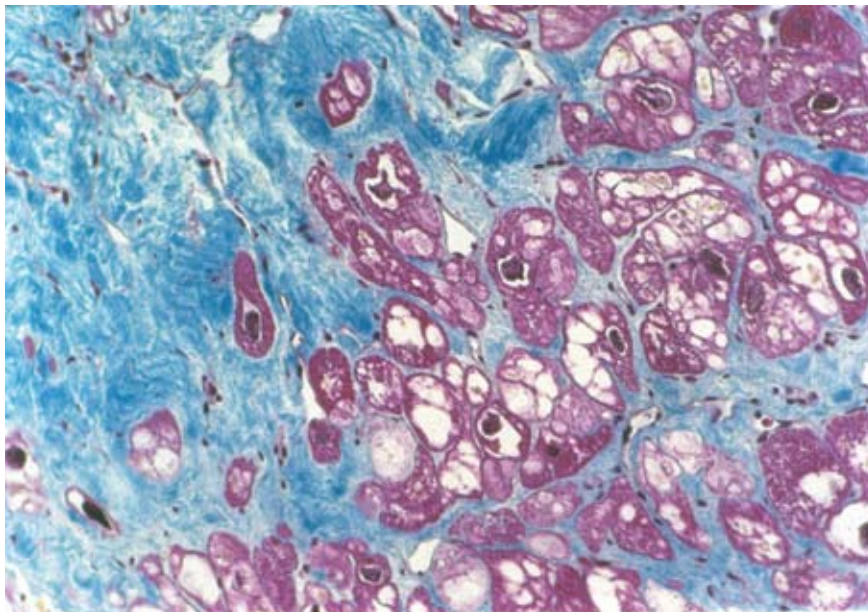
Dentro das células musculares do coração, as FAKs permanecem inativas enquanto estão ancoradas em moléculas de miosina, que funcionam como colunas que ajudam a dar rigidez às células musculares. A contração muscular, como resultado de um esforço físico, faz com que as miosinas se estiquem e liberem as FAK, que migram para as extremidades da célula e ativam proteínas que agem sobre cerca de 40 genes, que por sua vez induzem a formação de proteínas que deixam a célula mais robusta para enfrentar as situações que exigem mais esforço (*ver infográfico*).

Em um estudo recente, publicado em outubro na *Nature Chemical Biology*, Aline Santos, Franchini e outros pesquisadores do LNBio, da Unicamp e da USP descrevem o trecho da FAK que a ativa, fazendo-a soltar-se da miosina. Além

# Um caminho para a insuficiência cardíaca

A enzima quinase de adesão focal (FAK) faz o coração aumentar de tamanho





Um coração depois de um infarto: as fibras de colágeno (em azul) produzidas pelos fibroblastos avançam e resultam em fibrose (cicatriz) miocárdica; os cardiomiócitos (em lilás) morrem ou se retraem. Ao lado, um fibroblasto (microscopia eletrônica) com as fibras de colágeno que enrijecem o coração



disso, eles mostram que apenas esse trecho, um fragmento de proteína, pode agir como toda a FAK, desencadeando os processos que fazem o coração aumentar de volume.

#### REGULANDO A FAK?

Os resultados dos experimentos levaram os pesquisadores a esta pergunta: se fosse possível desligar a FAK ou ao menos reduzir sua quantidade, poderia ser bom para o organismo? “Em princípio”, diz Franchini, “interferir no processo de hipertrofia patológica pode ser benéfico por diminuir a expansão das células musculares e a fibrose gerada pela multiplicação dos fibroblastos”.

Em 2010 os pesquisadores do LNBio começaram a buscar moléculas que pudessem bloquear a ação da FAK. Avaliaram cerca de 40 e encontraram uma, identificada pelo código D5, que parece ter esse efeito. Franchini acredita que a D5 ou outra molécula equivalente, se agirem apenas nos fibroblastos e passarem nos testes seguintes de eficácia e toxicidade, abrem perspectivas de uso futuro para eliminar a fibrose em doenças como cirrose hepática e pulmonar e esquistossomose.

Encontrar uma forma de deter a FAK sem danos para o organismo é uma tarefa delicada. Essa enzima se liga a dezenas de proteínas em muitos tipos de células, além das do coração, e tem muitas funções, podendo participar da proliferação, migração e sobrevivência das células – não só as saudáveis, como também

as tumorais. “Essas propriedades fazem com que a FAK seja muito atraente como potencial alvo terapêutico”, diz o cardiologista Wilson Nadruz Jr., professor da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp que participou dos estudos.

Já começam a aparecer compostos capazes de deter a ação dessa enzima, encontrada em abundância em vários tipos de tumores, como os de cérebro, mama, próstata e fígado. Um composto chamado TAE226, apresentado em 2007 por pesquisadores dos Estados Unidos, tem se mostrado capaz de inibir a FAK e assim deter o crescimento de células tumorais no cérebro de camundongos. Em agosto, pesquisadores de Taiwan apresentaram na *International Journal of Cancer* as primeiras evidências de que outra molécula, a SK228, deteve o crescimento de tumores em cultura de células e em animais, também por inibir a ação da FAK. ■

## OS PROJETOS

1. Patogênese da hipertrofia e insuficiência cardíacas: mecanismos ativados por estímulo mecânico - nº 2006/54878-3
2. Bases celulares e funcionais do exercício físico na doença cardiovascular - nº 2010/50048-1

#### MODALIDADE

Projetos Temáticos

#### COORDENADORES

1. Kleber Gomes Franchini - Unicamp / LNBio
2. Carlos Eduardo Negrão - USP

#### INVESTIMENTO

1. R\$ 1.158.498,59 (FAPESP)
2. R\$ 2.153.787,14 (FAPESP)

#### Artigos científicos

1. CLEMENTE, C.F. *et al.* Focal adhesion kinase governs cardiac concentric hypertrophic growth by activating the AKT and mTOR pathways. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, out. 2011 (on-line).
2. FERNANDES, T. *et al.* Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** 44, 9, p 836-84, set. 2011.
3. SANTOS, A.M. *et al.* FERM domain interaction with myosin negatively regulates FAK in cardiomyocyte hypertrophy. **Nature Chemical Biology**, out. 2011 (on-line).