



Genes associados às cardiopatias congênitas no cenário de diabetes materno

Laísa da Silva Alves¹; 0009-0003-3531-5985

Fernanda Vieira de Santana Bento Perez¹; 0009-0004-0910-3695

Claudia Yamada Utagawa¹; 0000-0001-5387-843X

1- UniFOA, Centro universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.
202220784@unifoia.edu.br

Resumo: As doenças cardíacas congênitas (DCCs) são os defeitos mais comuns ao nascimento no mundo, ocorrendo em um a cada 100 nascidos vivos, liderando também as causas de mortes infantis não infecciosas, mesmo com os avanços nas terapias clínica e cirúrgica. A etiologia das DCCs é considerada multifatorial, com fatores genéticos e ambientais atuando em conjunto. Nesse contexto, a Diabetes Mellitus materna (DMmat) é um fator de risco ambiental reconhecido, e cada vez mais prevalente para as DCCs. Isso porque, tem ocorrido um aumento global na prevalência da DM, principalmente em mulheres em idade fértil, o que passou a exigir uma maior atenção de pesquisadores que investigam a etiologia dessas doenças. O objetivo do estudo é revisar as principais vias genéticas afetadas pela diabetes materna e elucidar seu envolvimento com as DCCs. Foi realizada revisão de literatura no Pubmed, utilizando os descritores “Maternal Diabetes” e “Congenital Heart Defect” nos últimos 5 anos. Foram encontrados 42 artigos sobre o tema, sendo apenas dois deles em seres humanos. As principais vias genéticas em humanos relacionadas a esses eventos são dos genes: NKX2-5 e APM1. A hipótese prevalente é de que o excesso de glicose atua como um teratôgeno, modificando as vias de sinalização que controlam a sensibilidade à insulina, que um dos principais reguladores da embriogênese

Palavras-chave: doença cardíaca congênita. diabetes mellitus materno. genes de desenvolvimento. teratogenia.



Introdução

As Doenças Cardíacas Congênitas (DCCs) resultam da embriogênese inadequada do coração, causando defeitos nas paredes, válvulas e vasos sanguíneos, acarretando, conseqüentemente, o mal de funcionamento do órgão (JARRELL; LENNON; JACOT, 2019). Estudos mostram que filhos de mães diabéticas enfrentam maior risco de DCCs em comparação com gestações não diabéticas (MADURO et al., 2022). Isso porque qualquer alteração no ambiente intrauterino pode prejudicar o correto desenvolvimento do embrião. A diabetes mellitus (DM) pré-gestacional, tipos 1 e 2, ou seja, aquela que já é pré-existente no momento da gravidez, exemplifica uma perturbação do ambiente materno associada às DCCs. O ambiente hiperglicêmico atua como um teratôgeno, durante o primeiro trimestre de gestação, interferindo na expressão de genes reguladores da organogênese, levando a mudanças celulares tóxicas e apoptóticas (ZHAO, et al., 2020) (JARRELL; LENNON; JACOT, 2019). Em contrapartida, a diabetes materna gestacional, que se desenvolve após o período crítico da cardiogênese, tem menos influência nos defeitos cardíacos (BASU; GARG, 2018). É crucial entender como ocorre o funcionamento dos genes relacionados à formação cardíaca em filhos de mães diabéticas para prevenir casos de DCCs.

O desenvolvimento cardíaco segue uma sequência conservada e complexa de sinais controlados por vias genéticas, moleculares e hemodinâmicas. A cardiogênese começa na terceira semana, quando células progenitoras cardíacas migram e formam campos cardíacos. O primeiro campo cardíaco (PCC) dará origem a parte dos átrios e todo o ventrículo esquerdo.

As células dos campos cardíacos são especificadas de lateral a medial, formando diferentes partes do coração. Essa padronização ocorre ao mesmo tempo que a lateralidade (esquerda-direita) definida em todo o embrião e ambas utilizam a mesma cascata de sinalização (CHOUDHURY et al., 2021). O sinal chave inicial é a serotonina, que atua por meio dos genes NODAL e PITX2 para regular a especificação das células cardíacas. O ventrículo direito e a via de saída (cone arterial e tronco arterial) são formados a partir do segundo campo cardíaco (SCC) que também



contribui para a formação dos átrios na extremidade caudal do coração. O SCC também é padronizado pela via de lateralidade e regula a migração celular da crista neural para a septação da via de saída, incluindo a espiralização conotruncal. Os dois campos podem sofrer desregulação de forma independente, justificando o surgimento de defeitos em câmaras isoladas. (JARRELL; LENNON; JACOT, 2019) (PAPAZOGLU et al., 2021) (ANISH et al., 2018)

À medida que o embrião se dobra lateralmente, os tubos cardíacos se fundem, formando um único tubo (JARRELL; LENNON; JACOT, 2019). Proteínas morfogênicas ósseas, BMPs 2 e 4, FGF8, fundamentais para a expressão proteica celular, e o gene NKX2-5 são essenciais para tal formação, em conjunto com a inibição de proteínas Wnt. O tubo cardíaco se alonga e se enrola para a direita na quarta semana, dando origem a alça cardíaca. A expressão de PITX2 e NKX2-5 influencia na deposição de moléculas extracelulares e na reorganização cardíaca.

A septação ocorre posteriormente, dividindo as câmaras cardíacas, formando válvulas e separando os troncos arteriosos. Essa fase envolve os coxins endocárdicos, migração e proliferação celular. Nos coxins atrioventriculares (AV), as células possuem derivação endocárdica, mas transformam-se em células mesenquimais após invadirem a geleia cardíaca. A transição epitélio mesenquimal (TEM) é coordenada por vias de sinalização como TGF β , NOTCH, WNT e VEGF (CHOUDHURY et al., 2021). Os coxins AV são remodelados, dando origem às válvulas AV, ao septo AV e à porção membranosa do septo ventricular. Nos coxins conotruncais, as células são derivadas da crista neural, que migram para a região da via de saída a partir da sinalização NOTCH, essencial para a separação da via de saída.

Muitas malformações, a exemplos de casos complexos de DCCs, resultam da interferência de múltiplas linhagens celulares, principalmente durante a fase crítica da cardiogênese, que transcorre até a 7ª/8ª semana gestacional (JARRELL; LENNON; JACOT, 2019) (PAPAZOGLU et al., 2021). O conhecimento das vias genéticas afetadas no binômio gestante pré-diabética-embrião é crucial para a compreensão da gênese das DCCs. Portanto, o objetivo do presente estudo é revisar as principais vias



genéticas afetadas pela diabetes pré-gestacional e elucidar seu envolvimento com as DCCs.

Método

Foi realizada revisão de literatura na base de dados Pubmed, utilizando os descritores “Maternal Diabetes” e “Congenital Heart Defect.”. Como critério de inclusão utilizou-se os artigos escritos nos últimos cinco anos, que correlacionam genes alterados na diabetes durante a gestação e os DCCs.

Resultado e discussão

Foram encontradas 42 publicações referentes a DCCs e diabetes na gestação. A partir desses artigos foram selecionados os principais genes envolvidos nessa relação. Mais de 40 genes estão implicados na cardiogênese descritos na literatura, entretanto somente em alguns foram encontradas evidências de suas correlações com a DM e as DCCs. Apenas dois estudos clínicos em humanos evidenciaram uma associação positiva entre genes de desenvolvimento cardíaco e DCCs à diabetes materna. Neste trabalho, destacamos os principais genes relatados em humanos e animais.

O polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) do gene NKX2-5 foi associado à incidência de DCCs em crianças filhas de mães diabéticas. O NKX2-5, um membro da família de fatores de transcrição, atua como regulador da transcrição durante o desenvolvimento cardíaco. Existem três *loci* para o gene, cada um formando um genótipo, mas apenas dois foram relacionados às DCCs. Estudos demonstraram que os polimorfismos em rs118026695 (CT) e rs2277923 (TC) aumentam o risco de DCCs e mostraram também que os bebês tinham um risco maior de DCCs se suas mães tivessem histórico de diabetes materno. Outros estudos, baseados em famílias, identificaram mutações em genes de fatores de transcrição que controlam o desenvolvimento do coração, incluindo NKX2-5, GATA4 e TBX5 (ZHAO et al., 2020 apud BRUNEAU, 2008). As mutações mostraram-se frequentes em pacientes com DCCs, mas raras em pacientes sem DCCs. Não foi ratificado se a expressão de NKX2-5 é afetada pela hiperglicemia materna em humanos, apesar de seu polimorfismo estar associado ao aumento da incidência de DCC (ZHAO, et al., 2020).



Os SNPs do gene da adiponectina (APM1), um gene materno, foram associados ao desenvolvimento de DCCs. Variantes genéticas em rs1501299 e rs2241766 foram significativamente associadas ao risco de DCCs nas mães homozigóticas e heterozigóticas. O produto proteico do gene, a adiponectina, é um hormônio sensibilizador da insulina e demonstrou-se estimular a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos. A presença de tais variantes ocasiona um nível mais baixo de adiponectina, levando ao aumento dos níveis de glicose, resistência à insulina e risco de doença cardiovascular. O polimorfismo desse gene desencadearia distúrbios do metabolismo lipídico em mulheres grávidas com diabetes, causando alterações no ambiente uterino. Portanto, verificou-se que o diabetes materno e o gene APM1 podem desempenhar um efeito combinado na ocorrência de DCCs na prole, tendo como os fenótipos mais relacionados: CIA (comunicação interatrial), CIV (comunicação interventricular), persistência de canal arterial, defeito do septo aorticopulmonar, tetralogia de Fallot e transposição das grandes artérias (LUO et al., 2021).

Os estudos em animais, sendo a maioria em ratos, descrevem diversas vias alteradas, contudo, sua correlação com as DCCs humanas não foi ainda estudada e/ou comprovada. As diferentes sensibilidades à dosagem genética em camundongos e humanos mostram-se um fator importante, definindo diferentes manifestações de cardiopatias congênitas (BRUNEAU, 2008).

Os estudos têm demonstrado que a hiperglicemia promove o estresse oxidativo, aumentando espécies reativas de oxigênio, nitrogênio e óxido nítrico em camundongos o que promove alterações na função ou transcrição dos genes de desenvolvimento cardíaco (ENGINEER et al., 2019).

A deleção do gene Ask1 (quinase reguladora de apoptose), associada ao estresse oxidativo, mostrou relacionar-se com DCCs em ratos. A ausência da deleção no gene Ask1 preveniu defeitos no septo ventricular e trato de saída. Camundongos deficientes em Ask1 e tratados com estreptozocina, um agente alquilante antineoplásico, demonstraram uma recuperação na expressão de fatores de transcrição cardíaca,



bem como na fosforilação de Bmp4, Nkx2-5, Gata5 e Smad1/5/8, além de corrigir déficits na proliferação celular (BASU; GARG, 2018).

O gene Pax3 desempenha um papel crítico no desenvolvimento embrionário. A expressão reduzida, abaixo do limiar crítico, desse gene, que ocorre em eventos de estresse oxidativo, foi suficiente para causar DCCs em camundongos. Os fenótipos relacionam-se com defeitos na septação do tronco arterioso, por não indução da apoptose celular e, conseqüentemente, interrupção da septação conotruncal. As DCCs associadas são, portanto, defeitos de via de saída cardíaca (tronco arterioso, transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot e obstrução da via de saída) (ASOGLU et al., 2018) (CHOUDHURY et al., 2021) (LOEKEN, 2021). A regulação negativa dos genes Bmp4 e Pax3 impactou negativamente a TEM, de roedores, durante a formação cardíaca, prejudicando a estrutura conotruncal, levando a defeitos na septação atrioventricular e no trato de saída cardíaco (BASU; GARG, 2018).

A regulação negativa da ciclina D1 e positiva do gene p21, em ambiente de hiperglicemia materna em camundongos, também causa redução considerável da taxa mitótica das células endocárdicas e miocárdica nas vias de saída. Os fenótipos relacionados são os comuns aos defeitos em vias de saída como Tronco arterioso, transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot e obstrução da via de saída. (LAWSON et al., 2018). O gene Pitx2c, em ratos, também se mostrou com expressão prejudicada, em ambiente hiperglicêmico, apresentando alta penetrância de defeitos de alça cardíaca (CHOUDHURY et al., 2021).

Conclusões

O desenvolvimento cardíaco é um processo complexo, envolvendo um papel genético bem conservado. A diabetes materna é um clássico exemplo de perturbação do ambiente uterino, que pode levar à hiperglicemia e estresse oxidativo, levando modificações de expressão dos genes que podem desencadear as DCCs. As principais vias genéticas relacionadas a esses eventos são dos genes: NKX2-5 e APM1 em humanos. Estudos em ratos também verificaram alterações de expressão nos genes Ask1, Pax3, p21 e Pitx2c. A hipótese prevalente é de que o excesso de glicose atua como um teratôgeno, modificando as vias de sinalização que controlam



a sensibilidade à insulina, que é o principal regulador da embriogênese (WU; LI; LIU, 2022). A partir disso, as alterações seguem um efeito cascata, impedindo a proliferação e migração de linhagens celulares, assim como, a apoptose celular.

Outras vias genéticas também foram citadas, mas não elucidadas. Portanto, o estudo genético correspondente às DCCs, em ambiente hiperglicêmico, continua sendo um espaço para novas pesquisas.

Referências

ASOGLU, M. R. et al. Exposure of the developing heart to diabetic environment and early cardiac assessment: A review. **Echocardiography**, v. 35, n. 2, p. 244–257, 21 jan. 2018.

BASU, M.; GARG, V. Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. *Birth Defects Research*, v. 110, n. 20, p. 1504–1516, 1 dez. 2018. BRUNEAU, B. G. The developmental genetics of congenital heart disease. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 943–948, fev. 2008.

CHOUHDURY, T. Z. et al. Impact of maternal hyperglycemia on cardiac development: Insights from animal models. *genesis*, v. 59, n. 11, 9 set. 2021. ENGINEER, A. et al. Sapropterin Treatment Prevents Congenital Heart Defects Induced by Pregestational Diabetes Mellitus in Mice. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 21, 6 nov. 2018.

ENGINEER, A. et al. Say NO to ROS: Their Roles in Embryonic Heart Development and Pathogenesis of Congenital Heart Defects in Maternal Diabetes. **Antioxidants**, v. 8, n. 10, 1 out. 2019.

JARRELL; LENNON; JACOT. Epigenetics and Mechanobiology in Heart Development and Congenital Heart Disease. **Diseases**, v. 7, n. 3, p. 52, 1 set. 2019.

LAWSON, T. B. et al. Hyperglycemia Alters the Structure and Hemodynamics of the Developing Embryonic Heart. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 5, n. 1, p. 13, 12 fev. 2018.



LIN, N. et al. Identification of key genes associated with congenital heart defects in embryos of diabetic mice. **Molecular Medicine Reports**, 20 dez. 2017.

LOEKEN, M. R. Mechanisms of Congenital Malformations in Pregnancies with Pre-existing Diabetes. **Current Diabetes Reports**, v. 20, n. 10, 12 set. 2020.

LUO, L. et al. Associations of maternal diabetes mellitus and adiponectin gene polymorphisms with congenital heart disease in offspring: A case-control study. **Medicine**, v. 100, n. 9, p. e24672, 5 mar. 2021.

MADURO, C. et al. Pregestational Diabetes and Congenital Heart Defects. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 44, n. 10, p. 953–961, out. 2022.

PAPAZOGLU, A. S. et al. “Maternal diabetes mellitus and its impact on the risk of delivering a child with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis”. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, p. 1–10, 6 ago. 2021.

WU, L.; LI, N.; LIU, Y. Association Between Maternal Factors and Risk of Congenital Heart Disease in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Maternal and Child Health Journal**, 7 nov. 2022.

YE, F. et al. Novel circRNA-miRNA-mRNA networks regulated by maternal exercise in fetal hearts of pregestational diabetes. **Life Sciences**, v. 314, p. 121308, 1 fev. 2023.

ZHAO, M. et al. Association of Maternal Diabetes Mellitus and Polymorphisms of the NKX2.5 Gene in Children with Congenital Heart Disease: A Single Centre-Based Case-Control Study. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, p. 1–12, 26 set. 2020.