

Ingrés d'Acadèmics corresponents

ASPECTES CLÍNICS I FISIOPATOLÒGICS DE LA MIOCARDIOPATIA ALCOHÒLICA

Joaquim FERNÁNDEZ i SOLÀ

PARAULES CLAU: alcohol - miocardi - miocardiopatia alcohòlica - patogènia - cardiomiopaties

1.-INTRODUCCIÓ

Excel·lentíssim Senyor President, membres de la Junta i acadèmics proponent. Molt il·lustres senyores i senyors acadèmics Benvolguts familiars, amics i companys.

És per a mi un gran honor poder optar a aquesta posició d'acadèmic corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. En l'àmbit personal suposa un reconeixement però a la vegada una gran responsabilitat per tal de saber projectar els meus coneixements al nivell exigible per engrandir l'activitat i el prestigi d'aquesta institució.

Per això, en aquesta exposició científica, parlaré de l'àmbit en el qual tinc més experiència: els efectes nocius del consum d'alcohol sobre el cor.

Quan vaig començar la meua activitat professional al Servei de Medicina Interna, a la Clínica Mèdica C de l'Hospital Clínic de Barcelona, dirigida llavors pel Professor Ciril Rozman s'acabava d'engendrar un grup de recerca en malalties musculars, que dirigia el Prof. Alvaro Urbano Márquez. De les múltiples patologies que lesionaven el múscul dels malalts, la més prevalent a l'adult en el nostre medi era la miopatia alcohòlica. Els acadèmics numeraris professors Josep Maria Grau i Francesc Cardellach, Degà de la nostra Facultat, van aprofundir respectivament en les característiques clíniques i histològiques i en el funcionalisme mitocondrial d'aquesta malaltia.

Jo em vaig anar incorporant progressivament a aquest grup de recerca, dedicant-me especial-

ment a les miopaties tòxiques. I el consum abusiu d'alcohol era la causa més freqüent de toxicitat muscular al nostre medi. Vaig plantejar el tema de tesi doctoral, avaluant la relació que hi podia haver entre l'afectació del múscul esquelètic i la del múscul cardíac per l'alcohol. Donat que tots dos teixits corresponen a múscul estriat, tot i les diferències funcionals, vàrem plantejar que l'afectació cardíaca es podria projectar mitjançant la valoració de l'afectació muscular esquelètica. Així, s'evitaria la necessitat de fer biòpsies miocàrdiques, amb menys risc per al malalt, ja que el múscul esquelètic és molt més assequible al diagnòstic que el cardíac.

Finalment, la meua tesi doctoral, "*Miocardiopatia alcohòlica: Correlacions clínico-morfològiques*", que va estar dirigida per professor Álvaro Urbano Márquez i presentada al tribunal presidit per l'acadèmic numerari professor Ciril Rozman, va poder demostrar aquesta correlació tant a nivell clínic com funcional i morfològic entre l'afectació cardíaca i la muscular esquelètica pel consum crònic d'alcohol. Des de llavors, en col·laboració amb els membres del grup de recerca en malalties musculars de l'Institut d'Investigació August Pi i Sunyer (IDIBAPS), he continuat el seguiment de malalts amb miocardiopatia alcohòlica. Així hem pogut aprofundir en les característiques clíniques evolutives i en les bases fisiopatològiques d'aquesta peculiar malaltia que avui exposem i que té dos protagonistes: l'etanol com a agent tòxic nociu i el cor com a òrgan receptor del dany.

2.- L'ETANOL

L'alcohol etílic, també anomenat etanol, o de manera col·loquial "alcohol", és una molècula quí-

micament senzilla i de petita mida molecular CH₃-CH₂-OH. A causa de la seva composició, és a la vegada hidró i liposoluble, fet que li confereix una gran difusibilitat per tot el nostre organisme, amb un ampli volum de distribució.

És capaç de travessar les membranes cel·lulars tant externes com internes i arribar directament a les organel·les subcel·lulars (reticle sarcoplasmàtic, mitocondris, ribosomes) i, fins i tot, entrar al nucli de la cèl·lula i interaccionar amb el material genètic, modificant-lo. També és un potent inductor enzimàtic i genera metabòlits actius com l'acetaldehid, l'acetat o els etil èsters d'àcids grassos. Per tot això, l'etanol és una substància biològicament molt activa amb elevat potencial tòxic.

Els efectes del consum d'alcohol són sistèmics, ja que no hi ha estructura del nostre organisme que se'n lliuri, si bé amb particularitats específiques a cada òrgan o teixit. En general, l'etanol és més tòxic per a les cèl·lules metabòlicament més actives com el fetge o el pàncrees, per a les cèl·lules excitablement com les neurones o els miocardiòcits i també per a les cèl·lules gonadals.

S'ha dit que l'etanol és la droga perfecta. D'una banda és una substància psicòtrofa activa amb marcats efectes sobre el sistema nerviós central, inicialment excitatori però, posteriorment, inhibitori. Provoca una marcada tolerància, fent que el subjecte cada vegada hagi de consumir més quantitat d'etanol per tenir els mateixos efectes. També induïx una marcada dependència, que es manifesta tant a nivell físic (amb sudació, palpitations, tremolor i agitació), com a nivell psicològic (amb una evident síndrome d'abstinència si cessa sobtadament la seva administració). Pot arribar al *dellirium tremens* com a màxima manifestació de l'abstinència alcohòlica, posant en risc vital el malalt.

D'altra banda, és una droga amb dues cares, com el mateix déu Baco. Té una cara amable i somrient, pròpia de la fase d'eufòria i excitació inicial que causa un efecte plaent. Però a continuació, se segueix d'una cara obscura i trista, degut als seus efectes inhibitoris, amb depressió motora i de ni-

vell de consciència, fins a poder arribar al coma tòxic.

Els efectes plaenters de l'etanol són evidents ja des dels primers minuts del consum. Però els efectes orgànics perjudicials només ho són per consum acumulat al llarg dels anys. Per això, el fet que els efectes nocius no estiguin directament vinculats al consum immediat d'alcohol, fa que es menystingui o que no es reconegui el seu potencial efecte nociu.

3.- EPIDEMIOLOGIA DEL CONSUM D'ETANOL

L'etanol ha estat la droga més consumida per la Humanitat al llarg dels temps. Totes les cultures i races l'han incorporat d'alguna manera. En alguns casos, ha estat una droga amb marcades característiques socials, culturals o fins i tot religioses. La seva àmplia difusió també ha contribuït a banalitzar els seus potencials efectes nocius.

A la Figura 1 es reflecteix l'àmplia difusió que té actualment el consum d'alcohol i la seva distribució entre consumidors actuals o previs i abstemis arreu de 7 regions del món. L'any 2016, un 43% de la població mundial de més de 15 anys era consumidora habitual (consum durant els darrers 12 mesos), amb una mitjana de consum total d'alcohol per càpita de 6,4 litres d'etanol pur per any (14 g/dia). S'estima que actualment un 5,3% de totes les morts i un 5,1% de tots els anys de vida ajustats per discapacitat (*DALYs*) són deguts al consum d'alcohol. De tota manera, hi ha una considerable variació entre països degut a causes sociodemogràfiques, econòmiques, religioses o culturals, sent Europa, Amèrica i l'est d'Àsia els llocs amb més prevalença i major nivell de consum d'alcohol actual.

Respecte al gènere, a igualtat de dosi, les dones són més sensibles als efectes tòxics del consum d'alcohol que els homes. D'altres grups de població com nens o ancians o malalts amb d'altra comorbiditat cardiovascular, neurològica o infecciosa també poden ser més sensibles al consum d'alcohol. A més, l'alcohol potencia l'efecte tòxic d'altres drogues com el tabac o la cocaïna.

4.- EFECTE SISTÈMIC DEL CONSUM D'ETANOL

L'efecte tòxic que el consum d'etanol provoca a tots els òrgans i teixits del nostre organisme es produeix d'una manera dosi-dependent, sigui per consum crònic acumulatiu al llarg de la vida o per consum agut abusiu (≥ 5 dosi per ocasió) (*binge drinking*). L'etanol és una molècula altament reactiva i causa alteració metabòlica, dany oxidatiu i inflamatori als teixits. El seu major impacte es veu al fetge, on es metabolitza, al tracte digestiu, sistema nerviós central i perifèric, sistema cardiovascular i locomotor. El desenvolupament de neoplàsies, dependència, deficiències nutricionals i accidents de trànsit també suposen causes significatives de morbiditat i mortalitat per consum d'alcohol.

5.- EFECTE DEL CONSUM D'ETANOL SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

En relació al sistema cardiovascular, s'accepta que dosis baixes de consum d'etanol (fins a 20 g/dia per a homes i 10 g/dia per a dones) tenen efectes cardioprotectors, especialment pels canvis que indueixen a les lipoproteïnes plasmàtiques i també per l'efecte antiinflamatori. No obstant això, aquests efectes no haurien de portar-nos a recomanar el consum d'alcohol, ja que molts dels estudis realitzats no estan exempts de biaix i els efectes beneficiosos observats es veuen sobrepassats pels efectes nocius no cardiovasculars, el risc de dependència a l'alcohol i la possibilitat d'arribar a una dosi acumulada de risc.

Dosis més altes de consum moderat (20-40 g/dia per a homes i 10-20 g/dia per a dones) o de consum alt (> 60 g/dia per a homes i > 40 g/dia per a dones) indueixen un ampli espectre de dany cardiovascular amb malaltia coronària, disfunció ventricular subclínica, miocardiopatia alcohòlica amb fracció d'ejecció ventricular deprimida, insuficiència cardíaca congestiva, malaltia arterial perifèrica, accidents cerebrovasculars i mortalitat cardiovascular. A més, també agreugen d'altres factors de risc cardiovascular com la diabetis, la hipertensió i la dislipèmia. A la Taula 1 es refereixen els diferents efectes cardíacs i vasculars del consum de dosis altes d'alcohol.

6.- EFECTES DEL CONSUM D'ALCOHOL SOBRE EL COR

Una de les principals característiques de l'efecte de l'etanol sobre el cor, tant en exposició aguda com crònica, és que té múltiples dianes d'acció, provocant lesió funcional i estructural múltiple i progressiva. Aquests efectes provoquen alteració de l'estructura miocàrdica amb disminució de contractilitat ventricular, arítmies supra i ventriculars i, finalment, insuficiència cardíaca amb increment de risc de mortalitat (Taula 1). De fet, ambdós efectes aguts i crònics es poden veure de manera coexistent. De totes les malalties que l'alcohol pot causar al cor, ens centrarem en la miocardiopatia alcohòlica crònica, que és la conseqüència del dany persistent (habitualment més de 15 anys) del consum de dosis altes d'alcohol sobre el miocardi.

És una malaltia clàssica, ja referida per Hipòcrates IV segles A.C. S'han descrit més de 14 estructures de la cèl.lula miocàrdica que poden ser lesionades per l'alcohol (Figura 2) incloent fosfolípids, canals i transportadors de membrana, proteïnes contràctils sarcomèriques i estructurals del citoesquelet, mitocondris, ribosomes, reticle sarcoplasmàtic, material genètic nuclear, desmosomes i unions intercel·lulars. Aquests múltiples efectes són sinèrgics entre ells i així incrementen el dany final. El dany produït provoca alteració funcional dels sistemes de senyalització intracel·lular, de l'estructura contràctil, de la capacitat energètica, oxidativa i funcional del miocardiòcit fins a induir la seva mort per apoptosi.

A nivell patogènic, ingestes agudes intenses provoquen ràpidament dany inflamatori i oxidatiu amb disfunció ventricular i arítmies. El progressiu dany crònic provoca disminució de la síntesi proteica que afecta tant a proteïnes estructurals com contràctils del miocardi (actina, miosina, titina), disminueix l'homeòstasi energètica mitocondrial, altera la transmissió de senyals intracel·lulars i activa els mecanismes d'apoptosi, portant a la mort cel·lular del miocardiòcit.

A més de l'etanol, els seus principals metabòlits (acetaldehid, acetat i els etil èsters) també afec-

ten la contractilitat cardíaca, provocant disrupció dels mecanismes d'excitació-contracció, inducció de dany oxidatiu i increment de peroxidació lipídica. Com a conseqüència de la progressiva pèrdua de miocardiòcits hi ha hipertròfia compensatòria dels restants i desenvolupament de fibrosi subendocàrdica i intersticial reparadora, funcionalment menys efectiva.

7. MECANISMES DEFENSIVS DEL COR DAVANT L'EFECTE TÒXIC DE L'ALCOHOL

Però el cor no resta passiu davant d'aquesta agressió. Una de les seves característiques remarcables és la capacitat que té per fer front a tots aquests múltiples insults tòxics i, a la vegada, activar mecanismes compensadors, tant en fase aguda com en fase crònica. D'aquesta manera, s'estableix un equilibri, certament inestable, entre el grau de lesió i la capacitat de compensació miocàrdica. En un sentit ampli, s'ha anomenat "remodelat" a aquest conjunt de respostes compensadores que el cor endega per evitar un major dany. Així, el cor estableix un diàleg entre les seves diverses cèl·lules (miocardiòcits, cèl·lules endotelials, fibroblasts) i també amb la resta de l'organisme per obtenir una resposta neuro-humoral protectora enfront de l'agressió de l'alcohol. Això s'anomena el paper "secretor" del cor com a òrgan autocrí i paracrí.

De manera aguda, hi ha una activació de mecanismes compensatoris neuro-hormonals com el sistema nerviós simpàtic, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), així com l'alliberació de pèptids natriürètics i citocines. De manera més mantinguda, s'activen factors antioxidants (*SOD*), antiapoptòtics (*BCL2*), es sobreregulen els receptors de membrana, s'indueix hipertròfia miocàrdica i s'activen mecanismes de regeneració cel·lular. Inicialment, aquests mecanismes de reparació, poden contrarestar el dany produït i es pot mantenir transitòriament la funcionalitat cardíaca.

No obstant això, a mesura que el dany persisteix i s'intensifica, aquests mecanismes claudiquen i es desenvolupa dany funcional i estructural irreversible fins a arribar a la miocardiopatia alcohòlica es-

tablerta. A nivell clínic, hi ha una fase en la qual, amb exploracions complementàries com l'ecocardiografia, es poden detectar alguns d'aquests fets com la disfunció diastòlica sense que el malalt hagi desenvolupat encara símptomes (fase subclínica). Però, progressivament, el malalt entra en fase clínica, amb aparició de dispnea d'esforç, ortopnea, edemes i episodis d'insuficiència cardíaca congestiva. Aquesta fase és indiferenciada del que succeeix en altres malalties, com la miocardiopatia dilatada idiopàtica o la hipertensiva. La posterior aparició d'arítmies i baixa despesa cardíaca posa en risc vital el malalt.

Evidentment, el pronòstic evolutiu del malalt depèn fonamentalment del grau de consum d'alcohol que mantingui (Figura 3). Ja el mateix Hipòcrates va recomanar "*Que els malalts amb hidropesia no beguin alcohol*". Així, hem vist millores remarcables de malalts que deixen completament el consum d'alcohol, fins a una pràctica normalització de la funció ventricular. Per altra part, els malalts que segueixen consumint dosis altes d'alcohol tenen un deteriorament més ràpid i marcat de la miocardiopatia alcohòlica. En un estudi evolutiu, vam poder observar que els malalts que no deixaven de consumir alcohol, però que el reduïen a una manera més controlada (consum controlat), també eren capaços de millorar en els seus paràmetres funcionals cardíacs (com la fracció d'ejecció ventricular, tot i que menys que els abstemis).

Però els malalts amb miocardiopatia alcohòlica tenen dependència i no és fàcil que puguin deixar completament el seu consum. Per això, vam plantejar com podríem ajudar al fet que aquests malalts poguessin millorar el seu funcionalisme cardíac tot i seguir consumint alcohol.

8.- LES CARDIOQUINES

Hi ha diverses estratègies que s'han plantejat per intentar disminuir el dany miocàrdic induït per l'alcohol (Taula 2). Les principals, intenten disminuir el dany oxidatiu i metabòlic, frenar l'apoptosi, la hipertròfia, o la fibrosi miocàrdica. D'altres estratègies intenten afavorir la regeneració mio-

cardíaca autònoma o heteròlogament. En aquest punt, és rellevant un grup de molècules anomenades cardioquines, que se secreten des de d'altres òrgans (fetge, pàncrees) o des del mateix cor (cardiomioquines) i que intenten controlar aquesta resposta. N'hi han més de 30 descrites amb acció auto o paracrina. En el nostre grup de recerca hem tingut ocasió d'estudiar-ne algunes i veure el seu comportament enfront del consum excessiu d'alcohol, i també respecte al desenvolupament del remodelat miocàrdic.

Unes de les cardioquines més conegudes són els pèptids natriürètics atrial (*ANP*) i cerebral (*BNP*), que responen davant de situacions d'estrès i sobretensió i serveixen com a marcadors de dany miocàrdic. Així, hem corroborat un increment d'*ANP* en consumidors crònics d'alcohol sense remodelat cardíac i també en ratolins sotmesos a dieta rica en alcohol.

La miostatina inhibeix fisiològicament el creixement muscular i cardíac. La seva expressió està sobrerregulada en insuficiència cardíaca, en hipertròfia cardíaca per hipertensió i a l'infart de miocardi. En consumidors excessius d'alcohol hem objectivat una sobrerregulació de la seva expressió miocàrdica, especialment quan desenvolupen remodelat cardíac. Per tant, inhibir l'activació de la miostatina podria ser una diana terapèutica en miocardiopatia alcohòlica.

El factor de creixement semblant a Insulina (*Insulin-like Growth Factor-1*) –*IGF1*– té un paper important cardioprotector ja que modula el cicle cel·lular i ajuda a la diferenciació i proliferació dels miocardiòcits, inhibint l'apoptosi. En estudis propis, hem evidenciat que el consum crònic d'alcohol redueix significativament l'expressió miocàrdica d'*IGF-1*. Aquesta disminució induïda per alcohol es compensa parcialment en presència de remodelat miocàrdic.

El Factor de creixement fibroblàstic 21 (*Fibroblast Growth Factor 21*)–*FGF21*– és una cardioquina que actua mitjançant el seu receptor β -*Klotho* activant senyals de transducció citoplasmàtica per la via *MAP/ERK*. Així regula l'homeòstasi de la glucosa, la sensibilitat a insulina i la cetogènesi. Es secreta tant al fetge com al múscul esquelètic i cardíac.

Evita l'excessiva hipertròfia miocàrdica, el dany oxidatiu i inflamatori i inhibeix l'apoptosi miocàrdica. En malalts alcohòlics hem evidenciat un increment de *FGF-21* i de la seva expressió ARNm plasmàtica. Igualment, l'expressió immunohistoquímica de *FGF21* en miocardis humans està significativament més elevada en alcohòlics que en controls, especialment quan el cor entra en fase de remodelat. En rates transgèniques (*knockout*) sense *FGF-21* l'alcohol indueix més dany que en les de tipus salvatge (*wild-type*). Així doncs, *FGF21* es sobrerregula tant pel consum d'alcohol com pel remodelat miocàrdic. Administrant *FGF21* es podria també disminuir el grau de dany miocàrdic per alcohol.

Actualment s'estan avaluant d'altres estratègies semblants, que es poden afegir a les anteriors (Figura). Inclouen la inhibició de la hipertròfia miocàrdica excessiva i de les vies d'apoptosi (*RAAS*, sirtuïnes, caspases), la inhibició de la fibrosi (miARNs, *TGF β* , relaxina, *ROCK*, citocines), modificació de l'estrès oxidatiu (leptina, grelina) així com la millora dels mecanismes de regeneració i reparació miocàrdica (modificació de telòcits o aplicació de cèl·lules mare).

Amb totes aquestes estratègies, soles o en combinació, considerem que es pot plantejar en un futur pròxim disposar d'un cert grau de control sobre la progressió de la lesió miocàrdica per etanol, fins i tot en les persones que no cessen completament en el seu consum.

Moltes gràcies per la seva atenció.

TAULA 1. Efectes de dosis altes d'alcohol al sistema cardiovascular

<p>Efectes Cardiovasculars Aguts</p> <ul style="list-style-type: none"> Depressió transitoria de la contractilitat cardíaca Trastorns de ritme cardíac (<i>'holiday heart syndrome'</i>) Hipertensió Arterial Accidents isquèmics cerebrals transitoris Mort sobtada 	<p>Efectes crònics al cervell</p> <ul style="list-style-type: none"> Accident vascular cerebral isquèmic Accident vascular cerebral hemorràgic Hemorràgia subdural Mortalitat relacionada amb accidents vasculars cerebrals
<p>Efectes crònics al cor</p> <ul style="list-style-type: none"> Disfunció ventricular (diastòlica i sistòlica) Disfunció Auricular Arítmies cròniques Miocardiopatia alcohòlica <ul style="list-style-type: none"> -Miocardiopatia subclínica -Insuficiència cardíaca - Miocardiopatia dilatada amb FE disminuïda Malaltia coronària (inclou angina i infart de miocardi) Mortalitat Cardiovascular 	<p>Efectes crònics al sistema vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> Aterosclerosi sistèmica Hipertensió Arterial Arteriopatia perifèrica Canvis en perfil lipídic (inclou colesterol LDL i triglicèrids) Diabetis mellitus Canvis en marcadors inflamatoris endotelials Sinèrgia amb d'altres factors de risc vascular (tabac i cocaïna)

TAULA 2. Mecanismes de producció de dany miocàrdic per alcohol i els seus possibles efectors terapèutics.

Mecanismes	Efectors
Interferència amb senyals de transducció calci-dependents	MAPK, TGF- β , PKC, PPAR γ , MMPs, NF- $\kappa\beta$, PAI-1
Disminució dels mecanismes d'acoblament excitació-contracció	Fluxos Intracel.lulars de [Ca] ²⁺ Canals tipus-L Ca ²⁺
Inducció de dany oxidatiu	ROS, SOD, acetaldehid
Efecte proinflamatori	IL-2, TNF- α , NF- $\kappa\beta$
Inducció d'apoptosi	FAS, TNF- α , TGF- β , Bax-Bcl-2, caspases
Inducció de fibrosi	TLR-4, TGF- β
Formació d'adductes proteics	Adductes proteïna-etanol Adductes malondialdehid-ADN
Disrupció de la síntesi proteica	Disminució de la síntesi de proteïnes ribosomals, actina, miosina, troponina, titina
Increment de dipòsit de glucogen	glucogen sintase kinasas-3 β , PARP
Activació del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	Renina, angiotensina, aldosterona, p38 MAPK/Smad
Interferència en factors de creixement	Miostatina, grelina, leptina, IGF-1
Interferència en cardiomiocines reguladores	FGF21. Metrnl
Disminució de la regeneració miocàrdica	Miostatina, IGF-1
Empitjorament del recanvi de la matriu extracel.lular	Estructura citoesquelètica, canals de conexina, desmosomes
Desequilibri entre lesions cardíques / mecanismes de reparació	Apoptosi i necrosis cel.lular, increment de fibrosi miocàrdica, disminució de la regeneració dels miocardiòcits

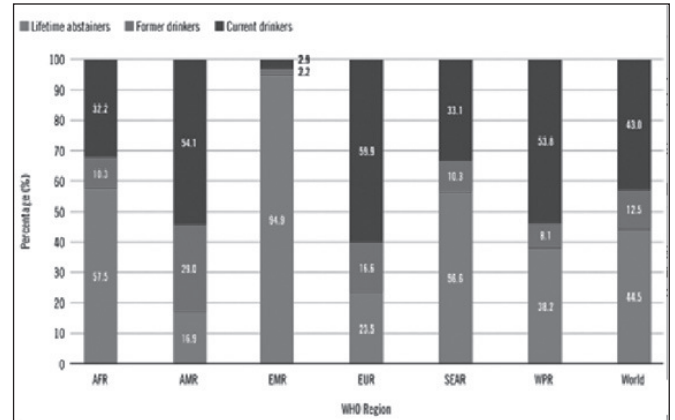
Figura 1: Distribució mundial del consum d'alcohol

WHO Global status report on alcohol and health 2018 (ref 2)

A. Consum per càpita de l'any 2016 en població de > 15 anys (litres d'alcohol pur)



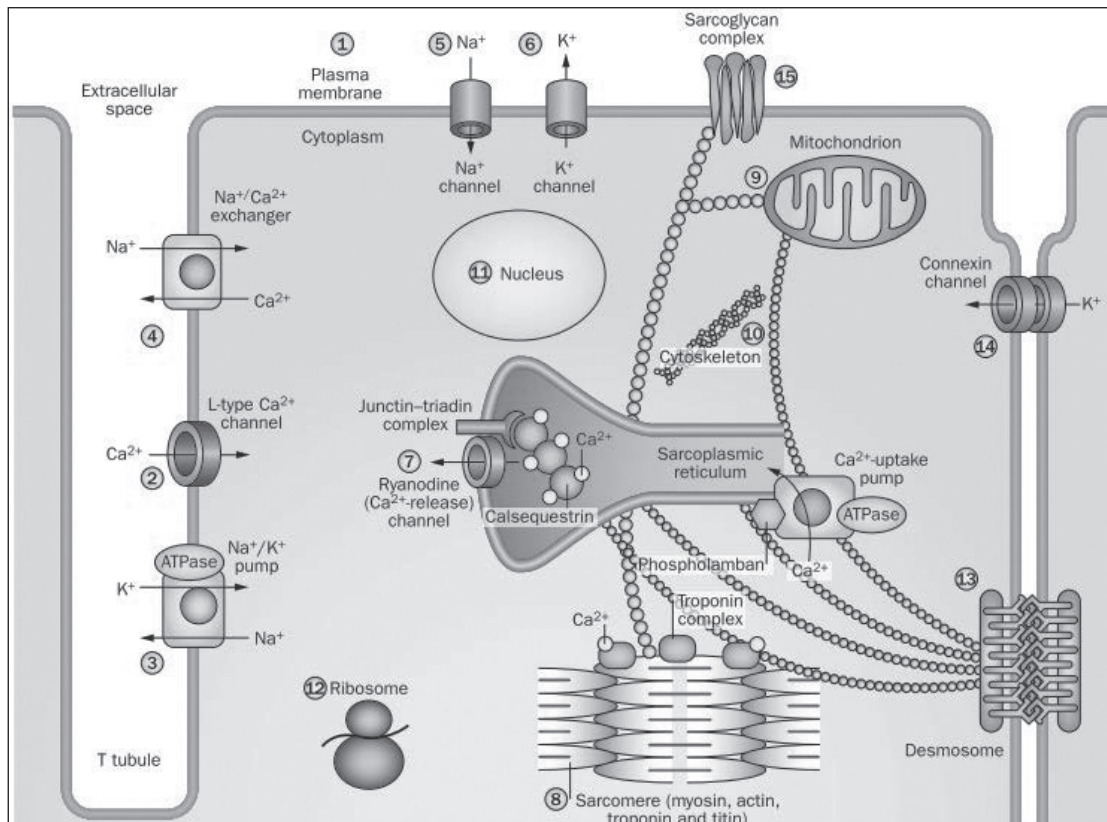
B.- Percentatge de consumidors habituals, antics consumidors i abstemis en població de més de 15 anys en 7 regions del món l'any 2016



AFR=Africa; AMR=Americas; EMR=Eastern Mediterranean; EUR=Europe; SEAR=South-East Asia; WPR=Western Pacific

Figura 2: Diferents efectes de l'etanol en l'estructura i organel·les miocàrdiques.

Modificat de: Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. Nat Rev Cardiol. 2015;12(10):576–87.



(1) Membrana plasmàtica: composició i permeabilitat, senyalització i activació d'apoptosi; (2) Activitat del canal Ca^{2+} tipus-L; (3) Activitat del canal Na^+/K^+ ATPasa; (4) Activitat de l'intercanviador Na^+/Ca^{2+} ; (5) Corrents del canal Na^+ ; (6) Corrents del canal K^+ ; (7) Activitat del canal rianodina; (8) Sensitivitat sarcomèrica a Ca^{2+} , acoblament excitació-contracció, estructura miofibril·lar i expressió proteica (9) funció mitocondrial, incloent activitat del complex respiratori; (10) estructura del citoesquelet; (11) regulació nuclear de la transcripció; (12) síntesi proteica ribosomal; (13) contactes desmosòmics; (14) comunicació de canal conexina; (15) interaccions del complex sarcoglicà