

MONÓXIDO DE NITROGÉNIO ERITROCITÁRIO

O ser humano tem monóxido de nitrogénio? Onde? Como é produzido? Para quê? Como é regulada a sua concentração? Pode ser utilizado como agente terapêutico?

Até à década de 70, do século passado, o monóxido de nitrogénio (NO) era considerado pela comunidade científica como um dos componentes da poluição atmosférica. No entanto, numerosos estudos posteriores, alguns dos quais levaram a um prémio Nobel, demonstraram que o NO participa numa panóplia de eventos fisiológicos e fisiopatológicos.

O sangue é um fluido constituído por glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas, em suspensão no plasma onde se encontram lipoproteínas, proteínas e iões. O glóbulo vermelho ou eritrócito aparenta um disco bicôncavo, possui a particularidade de alterar a forma para a recuperar após atravessar capilares de diâmetro inferior ao seu. Esta habilidade é designada por deformabilidade eritrocitária que evita o “entupimento” do fluxo sanguíneo nos capilares, reduz a interação com as células endoteliais e consequentemente contribui para o estado anti-inflamatório. Nas vénulas pós-capilares, onde o fluxo sanguíneo é mais lento poderá ocorrer maior frequência para a agregação e desagregação dos glóbulos vermelhos. Durante os 120 dias de vida média do eritrócito, a manutenção das suas propriedades reológicas processa-se à custa do controlo das espécies reativas de oxigénio e de NO, do metabolismo anaeróbico, dos mecanismos de transporte e da viabilidade da membrana globular. Esta permite “sentir” as variações de pressão parcial de oxigénio dos tecidos, assegurando o fornecimento ou a captação de oxigénio e de NO. O eritrócito é um armazenador e ou dador de NO através das moléculas de hemoglobina nitrosilada, de nitroso hemoglobina e de nitroso glutatião. Este tripéptido pode na presença de hemoglobina desoxigenada originar metahemoglobina e NO. Em condições normais o NO produzido na célula endotelial difunde para a célula muscular e para o lúmen onde é captado pelo glóbulo vermelho alterando-lhe a deformabilidade.

Como funções principais do NO destacam-se a sua participação: (i) na vaso-regulação (vasodilatação versus vasoconstrição), no controlo da pressão arterial e do fluxo sanguíneo, e na regulação da coagulação sanguínea, (ii) no sistema nervoso, central e periférico, salienta-se a sua contribuição como neurotransmissor participando em processos como a memória e os mecanismos da dor; (iii) nas vias aéreas, comporta-se como broncodilatador e regulador da ventilação/perfusão, o que tem implicações em certas doenças como a asma, podendo ser quantificado no ar expirado.

Em determinadas situações, o NO pode existir em concentrações acima do normal, gerando em circulação sanguínea a formação de nitrosotiois e

contribui para estados de hipotensão, diminuta reatividade das células endoteliais às biomoléculas vaso constritoras gerando disfunção endotelial e produção de espécies reativas. Estudos “ex vivo” revelaram que nos indivíduos com hipertensão arterial, ou com hipercolesterolemia os eritrócitos apresentavam deformabilidade diminuída mas libertavam NO quando estimulados pela acetilcolina (ACh). Esta molécula com função de neurotransmissor foi no final da década de 90, identificada em circulação sanguínea e considerada como constituinte do sistema colinérgico não neuronal, sintetizada na célula endotelial e nos linfócitos. As interações entre a forma ativa do complexo ACh /acetilcolinesterase, a proteína Gi e a proteína banda 3 permitem no eritrócito o efluxo do NO. O grau de fosforilação da proteína banda 3 pode ser manipulado por proteínas do glóbulo vermelho com repercussão no efluxo do NO. Os complexos inativos ou menos ativos da AChE e alterações de conformação proteica conservam o NO dentro do eritrócito. O fibrinogénio constitui um marcador da inflamação e por ligação ao CD47 do glóbulo vermelho, modifica a libertação de NO pelo eritrócito. Dependente da sua concentração e do grau de fosforilação da proteína banda 3. A modulação das vias de sinalização do efluxo do NO eritrocitário pode constituir um alvo terapêutico para as doenças inflamatórias.

Carlota Saldanha
Presidente da SPHM

REFERÊNCIAS

- Proc Natl Acad Sci U S A. 1987; 84: 9265-9269.
Scan J Clin Lab Inv 1981; 41: Suppl 156: 27-34.
Clin Hemorheol 1987; 7: 71-91. *Physiol.* 2007; 22: 97-112.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H1577-H1584.
Nature 1987; 327:524-526.
Nature 1980; 288: 373-376.
Eur Respir J 1993;6: 1368-1370
Gen Pharmacol 1997;29:159-166.
Clin. Hemorheol. Microc 2007; 35: 341-347.
Clin Hemorheol Microcirc 2008; 40:207-227.
J Membr Biol 2009; 231:47-53
Cell Biol Int 2009; 33, 268-275
Clin Hemorheol Microc 2011; 49:407-416
Life Sci. 2012; 91: 1017-22.
J Clin Exp Ophthalmol 2013; 4:3 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570>
Clin Hemorheol Microcirc 2013; 53: 39-44.
Korea-Australia Rheology Journal, 2014; 26: 217-223
Biosensors 2014, 4, 1-17
Clinical & Experimental Pharmacology 2014; 4:3
Clin Hemorheol Microcirc. 2015; 591:55-62.
J Membr Biol. 2015; 248:349-354