

AOS 93 ANOS

*A acetilcolina foi identificada em 1914 por Henry Dale, na consequência dos estudos em que demonstrou a sua acção no tecido cardíaco. A sete anos do seu centenário pensei que seria oportuno resumir de modo breve o que se tem descoberto sobre este éster. A acetilcolina é reconhecida como um neurotransmissor desde a confirmação por Otto Loewi, em 1936, que lhe atribuiu o nome *vagusstoff* por ser libertada pelo nervo vago. Ambos os autores foram laureados com o prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1936.*

Mas a acetilcolina é muito mais que um neurotransmissor e, em 1963, V P Wittaker identifica-a como um dos componentes do sistema colinérgico não-neuronal¹. Em 1979 aparece o primeiro artigo de revisão sobre este tema². Nele se pode confirmar que se trata filogeneticamente de uma molécula antiga presente nas células dos organismos pró e eucariotas².

A acetilcolina está associada a muitos mais processos, nomeadamente de diferenciação, proliferação, organização do citoesqueleto, de contacto célula-célula, actividades eléctrica e ciliar e imune³⁻⁷. Por exemplo, nas plantas participa nos processos de reabsorção de água e de fotossíntese.

São necessários trinta e nove anos, desde Wittaker, para ocorrer o First International Symposium on Non-Neuronal Acetylcholine em São Francisco, Califórnia.⁸

Em 2006 ocorreu o segundo simpósio em Mainz, na Alemanha, em que cerca de cem cientistas de onze países participaram e demonstraram o significado fisiológico e fisiopatológico da acetilcolina, com especial ênfase nas células epiteliais, endoteliais e imunitárias⁹. Outro exemplo, deveras intrigante, é que as células do tumor do pulmão sintetizam e secretam acetilcolina.⁸

Assim, a acetilcolina é considerada uma molécula ubíqua que, além de neurotransmissor, acumula outras funções não neuronais que contribuem para a vida celular, actuando como sinalizador universal, o que levou Grand a chamar-lhe citotransmissor universal³.

Mais um prémio Nobel aparece associado de modo indirecto à acetilcolina. Trata-se do Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1998, atribuído a três

farmacologistas, Robert Furchgott, Ferid Murado e Louis Ignarro. O primeiro verificou que a acção vasoactiva da acetilcolina dependia da integridade do endotélio, identificando a molécula que actuava a nível da célula muscular como factor relaxante dependente do endotélio, o EDRF. Ferid Murado demonstrou que a nitroglicerina e outros compostos vasoactivos libertavam monóxido de azoto (NO), enquanto Ignarro identificou a natureza química do EDRF como sendo o NO.

O nosso grupo no Instituto de Bioquímica, que se tem dedicado ao estudo da acção da acetilcolina no eritrocito, demonstrou que a acetilcolina induz a mobilização e efluxo do NO contido nos glóbulos vermelhos¹⁰. Verificámos ainda que nos eritrocitos em que a deformabilidade está comprometida, como é o caso da hipercolesterolemia, hipertensão e transplante renal, apresentam maior capacidade de libertar NO quando estimulados na presença de acetilcolina¹¹. A extrapolação destes resultados para a microcirculação in vivo poderá ter repercussões benéficas, ao facilitar a oxigenação tecidual. Sabe-se que a cedência de oxigénio pela hemoglobina é acompanhada pela libertação de NO da S-nitrosohemoglobina para a banda 3 membranar e, desta, translocada para o exterior.

Em face destes resultados poderemos almejar que o eritrocito venha a ser entendido e utilizado como um marcador de disfunção endotelial. Mas, para isso, mais estudos são necessários para se compreender a função não neuronal da acetilcolina no eritrocito.

*Carlota Saldanha
Presidente da SPHM*

BIBLIOGRAFIA

1. Witter V.P. (1963). Identification of acetylcholine and related esters of biological origin. In: Cholinergic esters of biological origin. In: Cholinesterases and anticholinesterase agents. (Ed. Koelle, G.B.). Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Vol 15, pp. 1-39, Springer-Verlag, Berlin.
2. Sastry B.V.R, Sadavongvivad C., (1979) Cholinergic systems in non-nervous tissues Pharmacol Rev 30; 65-132.
3. Grando S.A. (1997). Biological functions of keratinocyte cholinergic receptors. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc., 2, 41-48.
4. Grando S.A., Kawashima, K. & Wessler, I. (2003). Introduction: the non-neuronal cholinergic system in humans. Life Sci., 72, 2009-2012.
5. Kawashima, K. & Fujii, T. (2000). Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes. Pharmacol. Ther., 86, 29-48.
6. Wessler, I., Kirkpatrick, C.J. & Racke, K. (1998). Non-neuronal acetylcholine, a locally acting molecule, widely distributed in biological systems: expression and function in humans. Pharmacol. Ther., 77, 59-79.
7. Wessler, I., Kirkpatrick, C.J. & Racke, K. (1999). The cholinergic 'pitfall': acetylcholine, a universal cell molecule in biological systems, including humans. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 26, 198-205.
8. Grando S. A., Kawashima K., and Wessler I. 2003. Introduction: The non-neuronal cholinergic system in humans. Life Sci., 72, 2009-2012.
9. Grando S. A., Kawashima K., and Kirkpatrick C. J., 2007. Recent progress in understanding the non-neuronal cholinergic system in humans. Life Sci., 80, 2181-2185.
10. Carvalho FA, Mesquita R, Martins-Silva J, Saldanha C. (2004) Acetylcholine and choline effects on erythrocyte nitrite and nitrate levels. J Appl Toxicol. 24:419-27.
11. Carvalho F.A., Maria A.V., Braz Nogueira J. M., Guerra J., Martins-Silva J., Saldanha C. (2006) The relation between the erythrocyte nitric oxide and hemorheological parameters Clin Hemorheol Microcirc. 35; 341-347.