

Fig. 3.14 Células de mamíferos, quando tratadas com baixíssimas concentrações de peróxido de hidrogênio, proliferam-se. Concentrações um pouco maiores levam a uma parada temporária do crescimento, para que elas se adaptem à condição de estresse, o que fazem pela expressão de vários genes – principalmente os das enzimas envolvidas com defesa antioxidante, para reparar as biomoléculas oxidadas e de proteínas de adaptação (como NF κ β, MAPK etc.). Concentrações altas de peróxido de hidrogênio causam quiescência (as células não morrem mas não proliferam), e concentrações mais altas ainda causam apoptose (morte programada) ou necrose. Uma das vantagens da morte programada é que ela não promove uma resposta inflamatória

do úteis aos organismos. Essas descobertas levaram os pesquisadores a aceitar que radicais livres e oxidantes podem ser maléficos ou benéficos, dependendo da espécie e de suas concentrações fisiológicas locais.

⊙ AS ESPÉCIES REATIVAS DE NITROGÊNIO (RNS)

O próprio óxido nítrico, tão essencial, pode ser mortal. O exemplo mais contundente é sua participação na septicemia, uma resposta sistêmica a um processo infeccioso que ativa neutrófilos e monócitos, as células brancas do sangue, e macrófagos residentes em tecidos. Essa ativação inicia uma cascata de produção de vários fatores pró e antiinflamatórios e ampla síntese de óxido nítrico. Dependendo da intensidade da resposta, os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico provocam uma intensa

queda de pressão arterial, contribuindo com a falência múltipla de órgãos e morte do paciente (Fig. 3.15).

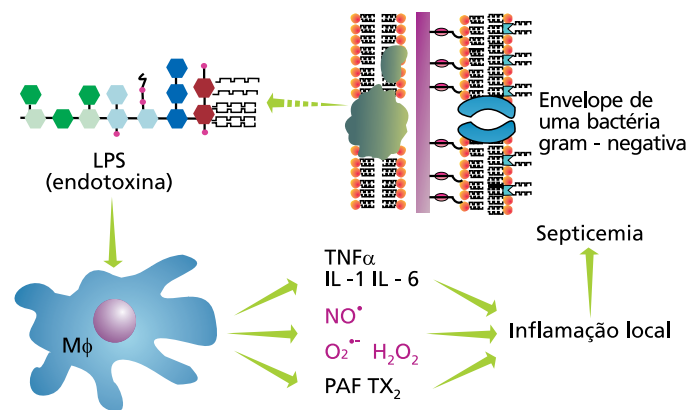


Fig. 3.15 Eventos associados à septicemia envolvem a liberação de um fator de virulência da bactéria invasora (LPS). As células do sistema imunológico liberam citocinas anti e pró-inflamatórias, e há a expressão da iNOS, que sintetiza grandes quantidades de óxido nítrico. Dependendo da intensidade da resposta pode ocorrer hipotensão massiva, falência múltipla de órgãos e morte



Existem dois caminhos principais para a biossíntese de óxido nítrico em mamíferos. O chamado caminho I é o que envolve as NOS constitutivas, neuronal e endotelial, cujas atividades são reguladas por íons de cálcio ligados à proteína calmodulina (Quadro 3.1). Em razão da regulação, essas enzimas produzem baixos níveis de óxido nítrico, estimados na faixa de nM (10^{-9} M). Nessas concentrações, o óxido nítrico reage preferencialmente com biomoléculas específicas, como o grupo heme da guanilato ciclase, e atua como mensageiro celular (Fig. 3.16). Mas em condições infecciosas e inflamatórias, e em resposta a elas, ocorre a expressão da sintase do óxido nítrico induzível (iNOS), uma enzima que não depende do complexo cálcio-calmodulina para funcionar (Fig. 3.16, Quadro 3.1). Assim que a enzima é expressa, ela sintetiza óxido nítrico continuamente, ao que parece até o esgotamento do aminoácido arginina. Este é o chamado caminho II. Nele, o óxido nítrico atinge concentrações locais da ordem de μ M (10^{-6} M, Fig. 3.16). Em casos de infecção ou inflamação generalizada, é essa síntese contínua e sistêmica que leva-

rá à morte do paciente. Em casos de infecção ou inflamação localizada, as altas concentrações locais de óxido nítrico favorecerão a transformação do óxido nítrico em espécies mais reativas e citotóxicas. A citotoxicidade pode tanto ser útil ao organismo, colaborando com a eliminação de microorganismos invasores, como ser lesiva, colaborando com os danos aos tecidos típicos de situações inflamatórias.

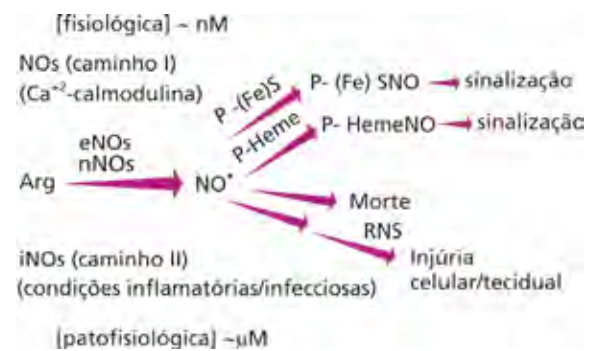


Fig. 3.16 Fontes e destinos do óxido nítrico em condições fisiológicas e fisiopatológicas