

MONÓXIDO DE CARBONO: UMA NOVA MOLÉCULA DE SINALIZAÇÃO CELULAR[¥]

Rosângela Zampieri Pina^{*}, Maria Montserrat Diaz Pedrosa Furlan^{**□}

Pina RZ, Furlan MMDP. Monóxido de carbono: uma nova molécula de sinalização celular. Arq Mudi. 2007;11(3):20-8.

RESUMO. A sinalização celular consiste em um sistema de proteínas e outros componentes cuja finalidade é transmitir informações, influenciar as atividades das células e dar harmonia funcional a grupos celulares. Dois elementos são essenciais para essa comunicação entre células. Um é chamado de ligante; é a molécula que uma célula libera e que vai agir sobre outras células. O outro é o receptor, que interage com o ligante e desencadeia os efeitos do ligante sobre uma célula. Nesse contexto o monóxido de carbono (CO), mais conhecido por sua propriedade tóxica, se insere como um novo sinalizador celular. Assim, uma nova faceta desse gás tem sido revelada nesses últimos anos. O CO exerce uma série de ações fisiológicas, desencadeadas a partir de sua produção endógena pela enzima heme-oxigenase. Os efeitos protetores do CO foram mostrados no transplante de órgãos; na doença pulmonar inflamatória; na hepatite; na lesão de órgãos por isquemia/reperfusão, e na lesão vascular. Essas investigações representam uma evolução nos estudos sobre o CO, demonstrando que o mesmo pode conferir efeitos de citoproteção em modelos *in vitro* e *in vivo*. A variedade de ações atribuídas ao CO tem feito dele alvo de pesquisa dos cientistas, contudo não há um panorama geral sobre o significado real das suas funções biológicas, bem como das interações do CO com outros sinalizadores celulares. O objetivo dessa revisão é identificar os processos orgânicos em que a participação do CO foi sugerida ou comprovada, bem como indicar suas possíveis aplicações terapêuticas, devidas, principalmente, as suas propriedades antiinflamatórias, antiapoptóticas e antiproliferativas.

PALAVRAS-CHAVE: monóxido de carbono; sinalização celular; heme-oxigenase.

Pina RZ, Furlan MMDP. Carbon monoxide: a new cell signaling molecule. Arq Mudi. 2007;11(3):20-8.

ABSTRACT. Cell signaling consists of a system of proteins and other components whose goal is to transmit information, influence the activities of the cells and give functional harmony to cell groups. Two elements are essential for this cell-to-cell communication. One is called ligand; it is the molecule that a cell releases and that acts on other cells. The other is the receptor, which interacts with the ligand and triggers its effects on a cell. In this context the carbon monoxide (CO), mostly known for its toxic properties, inserts itself as a new cell signaling molecule. Therefore, a new facet of this gas has been revealed in these last few years. CO exerts a series of physiological actions, triggered from its endogenous production by the heme-oxygenase enzyme. The purpose of this review is to reveal the organic processes in which the participation of CO was suggested or proved, as well as to indicate its possible therapeutic applications, especially due to its anti-inflammatory, anti-apoptotic and anti-proliferative properties. The protective effects of CO were shown in organ transplantation, inflammatory lung disease, hepatitis, organ damage due to ischemia/reperfusion, and

^{*}Aluna de Especialização em Biologia: Funcionamento do Organismo Humano no Contexto Interdisciplinar, Departamento de Ciências Morfofisiológicas, Universidade Estadual de Maringá; ^{**}Docente do Departamento de Ciências Morfofisiológicas da Universidade Estadual de Maringá. [□]Universidade Estadual de Maringá – Departamento de Ciências Morfofisiológicas; Av. Colombo, 5790 – Bloco H79 – sala 113 – 87020-900 – Maringá, PR, Brasil; Fone: 44 2361-4698/Fax:: 44 2361-4340; e-mail: mmdpfurlan@uem.br

vascular lesion. These investigations represent an evolution in the studies about CO, demonstrating that it can confer cytoprotection both *in vitro* and *in vivo* models. The variety of actions CO was accounted for has made it a target of research, yet there is not an overview of the real significance of its biological functions, nor of the interactions of CO with other cell signals.

KEY WORDS: carbon monoxide; cell signaling; heme-oxygenase.

INTRODUÇÃO

O monóxido de carbono (CO) sempre foi, popularmente, associado à asfixia. O CO tóxico tem origem ambiental, sendo resultado da oxidação ou combustão de materiais orgânicos como madeira, tabaco, carvão e gás natural (Ryter, Otterbein, 2004). Seus efeitos tóxicos são decorrentes de sua ligação à hemoglobina, pela qual o CO tem uma afinidade 245 vezes maior que o oxigênio. A ocupação parcial da hemoglobina pelo CO, formando carboxi-hemoglobina, não apenas impede que a hemoglobina se ligue ao oxigênio nos capilares pulmonares, como também inibe a liberação do oxigênio previamente ligado à hemoglobina, e ambos os fatores resultam em hipóxia tecidual. Os sintomas do envenenamento por CO começam a aparecer com 20% da hemoglobina ocupada pelo CO, enquanto a morte ocorre entre 50% e 80% de ocupação da hemoglobina.

No meio científico, entretanto, uma nova faceta desse gás tem sido revelada nos últimos anos: o CO é um sinalizador celular que exerce uma série de ações fisiológicas, desencadeadas a partir de sua produção endógena pela enzima heme-oxigenase. A sinalização celular é a modulação das atividades das células de um organismo através da liberação de moléculas, chamadas genericamente de ligantes, e sua interação com outras células através de moléculas específicas denominadas receptores. Inclui processos relativamente bem descritos, como a transmissão sináptica e a ação hormonal, e outros apenas parcialmente conhecidos, como a modulação local entre células de um mesmo tecido ou órgão.

O objetivo desta revisão é revelar os processos orgânicos em que a participação do CO foi sugerida ou comprovada, bem como indicar suas possíveis aplicações clínicas.

Como o CO atua como uma molécula sinalizadora, primeiramente, são apresentados os princípios funcionais da comunicação celular.

DESENVOLVIMENTO

A comunicação celular

As células de um organismo animal contêm uma variedade de moléculas organizadas em sistemas especializados na sinalização ou comunicação celular. Os objetivos da sinalização celular são: a transmissão de informações; a modificação das atividades celulares, e a sincronização entre conjuntos de células. Essencialmente todas as atividades celulares podem ser moduladas pela sinalização celular: permeabilidade da membrana a íons e outras moléculas; atividade enzimática e metabolismo de compostos orgânicos; expressão gênica; secreção de moléculas, e ciclo celular (Silverthorn, 2003).

A comunicação entre células envolve, pelo menos, dois tipos de moléculas: uma é secretada por uma célula no seu ambiente e vai exercer efeitos sobre outras células; esta molécula é, genericamente, chamada de *ligante* ou *sinalizador*. A outra molécula é aquela com a qual o ligante interage nas células em que exerce seus efeitos; esta molécula é conhecida como *receptor*. Na verdade, é a interação do ligante com seu receptor que desencadeia os efeitos do ligante numa célula, designada como *célula-alvo*. Em certas situações específicas, a molécula sinalizadora alcança o citoplasma da célula-alvo diretamente, por meio de canais protéicos que conectam a célula sinalizadora e a célula-alvo. Essas junções comunicantes existem, por exemplo, entre as células musculares do coração e entre aquelas do intestino, e são tipicamente sincronizadoras da

atividade das células interconectadas (Alberts et al., 1994).

Células sem receptores para um determinado sinalizador não são células-alvo deste sinalizador, e não apresentam nenhuma modificação funcional na sua presença. Entre as células-alvo de um determinado ligante, os efeitos resultantes da interação ligante-receptor podem ser distintos, primeiro porque as células-alvo podem ser de tipos diferentes, e segundo porque um mesmo ligante pode ter subtipos diferentes de receptor.

As interações ligante-receptor medeiam quatro formas de sinalização celular. A ação local de um ligante depende apenas da sua difusão pelo interstício de um tecido até interagir com células-alvo vizinhas, as quais podem ser do mesmo tipo morfofuncional da célula sinalizadora (sinalização autócrina) ou de um tipo morfofuncional diferente (sinalização parácrina). Quando o sinalizador é secretado a partir de regiões especializadas de um neurônio, a sinalização é sináptica, e a molécula sinalizadora é chamada de neurotransmissor. E quando o ligante é distribuído para o corpo através da corrente sanguínea, a sinalização é chamada de endócrina, e o ligante recebe o nome de hormônio. Note-se que essas formas de sinalização celular não têm nenhuma relação com a identidade do ligante; assim, um mesmo ligante pode ter ação parácrina em um tecido, ser um neurotransmissor em determinadas sinapses, e ter ação hormonal sobre outras células.

Ligantes lipossolúveis não são impedidos de penetrar nas suas células-alvo, uma vez que a membrana plasmática é lipídica. Sendo assim, a maioria deles tem seus receptores localizados no citosol ou mesmo no núcleo das células-alvo, embora receptores de membrana também tenham sido relatados em alguns casos (Andreassen, 2006; Schlichter et al., 2006). Para muitos ligantes lipossolúveis, os efeitos mais notórios envolvem a modulação da expressão gênica da célula-alvo. Por outro lado, ligantes hidrossolúveis associam-se a moléculas receptoras que são proteínas integrais da membrana celular, e essa ligação é

convertida em uma série de eventos intracelulares que culminam com a resposta da célula-alvo. Classicamente, os receptores dos ligantes hidrossolúveis são divididos em quatro categorias (Alberts et al., 1994):

1. Receptores ionotrópicos que são, ao mesmo tempo, receptores e canais iônicos. A interação ligante-receptor leva a uma mudança na permeabilidade da membrana a um ou mais íons e a uma alteração no seu perfil elétrico. Esses receptores são comuns na sinalização sináptica, onde a resposta celular mais evidente é a produção de um potencial de ação (impulso nervoso).

2. Receptores ligados a proteínas G, as quais, por sua vez, atuam sobre outras proteínas de membrana resultando na produção de moléculas genericamente designadas de segundos mensageiros. Estes são os “representantes intracelulares” do sinalizador extracelular, que induzem o aparecimento de uma resposta celular por meio de uma cascata, ou rede, de eventos intracelulares, envolvendo enzimas, proteínas estruturais, genes, etc. Cálcio, AMP cíclico (cAMP); GMP cíclico (cGMP); diacilglicerol (DAG), e inositol trifosfato (IP₃) são exemplos de segundos mensageiros.

3. Receptores enzimáticos, que são proteínas de membrana cuja porção intracelular tem ação enzimática, ativada pela presença do ligante. A ação enzimática desses receptores se manifesta na fosforilação (adição de grupos fosfato) de proteínas intracelulares, alterando sua atividade e/ou estrutura, e, geralmente, desencadeia uma série de etapas de fosforilação até o aparecimento da resposta celular.

Produção endógena de monóxido de carbono

A ação e a importância do CO na comunicação celular vêm ganhando um espaço cada vez maior no meio científico. É um gás lipossolúvel produzido no organismo na primeira etapa da degradação do grupo heme, por ação da enzima heme-oxigenase (HO). O grupo heme serve como co-fator em proteínas

transportadoras de oxigênio (hemoglobina, mioglobina) e em enzimas envolvidas em processos celulares diversos, tais como respiração celular, inflamação e metabolismo de drogas (Ryter et al., 2002; Ryter, Otterbein, 2004). O metabolismo do grupo heme pela HO responde por mais de 85% da produção endógena de CO no homem (Ryter, Otterbein, 2004).

A HO ocorre amplamente na natureza, desde mamíferos até plantas e algas azuis-verdes, e sua atividade pode ser grandemente acentuada por muitos estímulos de diversas naturezas (Foresti, Motterlini, 1999). A reação catalisada pela HO abre o anel porfirínico do grupo heme, liberando biliverdina (a qual é subsequentemente convertida no conhecido pigmento bilirrubina), ferro e CO (Fig. 1).

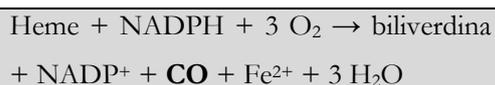


Figura 1. Reação catalisada pela hemo-oxigenase.

Existem três isoformas de HO. Todas catalisam a mesma reação básica, mas predominam em tecidos diferentes e sua ação é evidenciada em circunstâncias diferentes. A HO-3 foi descoberta mais recentemente e é a menos conhecida (Foresti, Motterlini, 1999). A HO-2 é chamada de isoforma constitutiva, sendo observada, em situações tanto fisiológicas quanto patológicas, em tecidos como tecido nervoso, epiderme, fígado, baço, vasos sanguíneos e testículos. A HO-2 também está localizada no plexo mioentérico, neurônios receptores olfativos, e células quimiorreceptoras do corpo carotídeo sensíveis ao teor sanguíneo de oxigênio (Marilena, 1997; Snyder et al., 1998; Ryter et al., 2002; Ryter, Otterbein, 2004). Apesar de sua presença constitutiva, a HO-2 tem sua atividade aumentada por ativação da fosfolipase C desencadeada por receptores de membrana acoplados a proteínas G, e por despolarização, ao menos em neurônios (Snyder et al., 1998); e também por

glicocorticóides (Foresti, Motterlini, 1999; Morse et al., 2002).

A HO-1 é a isoforma induzida, cujo nível e atividade em diversos tecidos (pulmão, fígado, coração, vasos sanguíneos e outros) é aumentado por determinados fatores e eventos, tais como: metais pesados; choque térmico; estresse oxidativo; radiação ultravioleta; hipóxia; endotoxinas bacterianas; citocinas inflamatórias; fatores de crescimento; óxido nítrico, e prostaglandinas. Ryter et al. (2002) descreveram evidências experimentais da ativação da HO-1 por vários desses agentes. Muitos deles geram espécies reativas de oxigênio e/ou modulam o equilíbrio redox intracelular. A diversidade de fatores indutores da HO-1 levou à proposição de que a HO-1, paralelamente à degradação do grupo heme, pode exercer função vital na manutenção da homeostase celular diante de situações de estresse (Marilena, 1997; Foresti, Motterlini, 1999).

Mecanismos de ação do monóxido de carbono

As diversas ações do CO descritas até o momento são apresentadas adiante. Em todas as circunstâncias em que o mecanismo de ação do CO foi identificado, seus efeitos são decorrentes de três mecanismos: a ativação da enzima guanilato ciclase; a ativação da via das MAP cinases, ou a modulação direta de canais de potássio.

Sendo lipossolúvel, o CO difunde-se através da bicamada fosfolipídica das membranas celulares das células-alvo e liga-se a uma enzima citosólica, a guanilato ciclase, estimulando a produção do segundo mensageiro cGMP a partir de GTP (Marilena, 1997; Morse et al., 2002). A ação da guanilato ciclase na produção de cGMP é semelhante à ação da adenilato ciclase na produção de cAMP, no entanto a ativação da guanilato ciclase não depende da interação do CO com um receptor de membrana acoplado à proteína G. Por outro lado, os sinalizadores que ativam a adenilato ciclase o fazem por intermédio de receptores acoplados à proteína G (Alberts et al., 1994). A ação do CO sobre a guanilato

ciclase é direta, de forma que a guanilato ciclase é, ao mesmo tempo, receptor e efetor enzimático das ações intracelulares do CO. Esse mecanismo de ação do CO é compartilhado por outro importante sinalizador gasoso, o óxido nítrico (NO).

Vários fatores de crescimento, importantes no controle da expressão gênica e proliferação celular, exercem seus efeitos nas células-alvo através de receptores enzimáticos (Alberts et al., 1994). A seqüência de enzimas ativadas pela interação ligante-receptor envolve um conjunto especial de proteínas intracelulares, denominadas MAP cinases (proteínas cinases ativadas por mitógenos; mitógenos são agentes que induzem a proliferação celular por mitose). As MAP cinases fosforilam muitas outras proteínas intracelulares, levando à resposta celular. Hoje se sabe que o CO influencia, direta ou indiretamente, a cascata de fosforilação das MAP cinases (Morse et al., 2002). Muitos dos efeitos celulares atribuídos ao CO resultam exclusivamente desse mecanismo de ação, não havendo a participação do cGMP (Morse et al., 2002; Ryter et al., 2002).

A abertura de canais de potássio da membrana celular facilita a saída desse íon, por difusão, para o meio extracelular, levando a uma hiperpolarização da célula. O fechamento desses canais tem o efeito oposto, retraindo o potássio no meio intracelular e despolarizando a célula. Em certos tecidos, os canais de potássio parecem ser controlados diretamente pelo CO (Prabhakar et al., 1995; Marilena, 1997; Morse et al., 2002; Ryter, Otterbein, 2004).

Ações atribuídas ao monóxido de carbono

A variedade de ações atribuídas ao CO tem feito dele um alvo de pesquisa dos cientistas, contudo não há um panorama geral sobre o significado real das suas funções biológicas, bem como das interações do CO com outros sinalizadores celulares.

As relações regionais entre as células produtoras de CO e suas respectivas células-alvo indicam que as ações do CO são geralmente parácrinas e sinápticas, mas ele,

também, tem efeitos autócrinos (Marilena, 1997).

Os fenômenos fisiológicos e patofisiológicos envolvendo a participação do CO no organismo são relatados a seguir (Marilena, 1997; Ryter et al., 2002).

1. Potenciação de longo prazo no hipocampo: a potenciação de longo prazo é uma forma de sinalização sináptica, na qual a atividade da célula-alvo (o neurônio pós-sináptico) é alterada por um período de tempo relativamente longo, de minutos a horas ou mesmo dias. O hipocampo é uma área do cérebro envolvida no armazenamento de informações (Kandel, 2000). A potenciação de longo prazo no hipocampo é, portanto, um evento que está relacionado à capacidade de memorização e aprendizado, e foi sugerido o envolvimento do CO nesse processo.

2. Ingestão alimentar: os comportamentos envolvidos na ingestão alimentar (procurar e ingerir alimentos, interromper a alimentação) são controlados, primariamente, por diversos núcleos do hipotálamo, uma pequena região na base do cérebro (Carlson, 2002). Muitos neurotransmissores são participantes reconhecidos dessa regulação, e o CO foi recentemente implicado nesse processo.

3. Metabolismo energético: o CO parece participar do controle do gasto e/ou produção de energia em neurônios, onde se observou que influencia a bomba de sódio/potássio, a principal consumidora de ATP das células nervosas.

4. Hiperalgesia: este termo indica aumento da sensação de dor, com o passar do tempo, mesmo que a intensidade do estímulo causador da lesão tecidual não seja modificada. O CO foi implicado como causador da hiperalgesia mecânica, aquela decorrente de estímulos mecânicos, junto com o neurotransmissor glutamato.

5. Ações endócrinas do hipotálamo: as secreções hormonais da glândula hipófise são controladas por hormônios produzidos pelos neurônios do hipotálamo, formando o

chamado eixo hipotálamo-hipofisário. Observou-se que o CO inibe a liberação do hormônio hipotalâmico liberador das corticotrofinas (CRH) e estimula a liberação hipotalâmica do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) (Mancuso et al., 1997). O CRH estimula a hipófise a secretar um hormônio (adrenocorticotrofina, ACTH) que, por sua vez, estimula as glândulas supra-renais a secretarem cortisol na circulação, um hormônio de ação metabólica e anti-inflamatória. O GnRH induz a liberação hipofisária dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), cujo alvo são as gônadas e, conseqüentemente, a função reprodutora (Guyton, Hall, 2002).

6. Músculo liso: o grau de contração ou relaxamento dos vasos sanguíneos, brônquios e trato digestório depende da musculatura lisa de suas paredes. O CO foi identificado como um fator de relaxamento vascular, reduzindo a contração do músculo liso dos vasos, especialmente das pequenas artérias (Zakhary et al., 1996; Snyder et al., 1998). O CO tem ação vasodilatadora semelhante ao NO, porém eles parecem ter potências diferentes, em diferentes conjuntos de vasos sanguíneos. Foi demonstrado também que o CO causa broncodilatação por causar relaxamento da musculatura lisa bronquiolar (Ryter, Otterbein, 2004), e no trato digestório o CO, juntamente com o NO, é um neurotransmissor de ação inibitória sobre o músculo liso gastrointestinal (Snyder et al., 1998).

7. Ritmo circadiano: outra função essencial do hipotálamo é o controle do ciclo diário de sono e vigília (Guyton, Hall, 2002; Carlson, 2002). O CO foi identificado como regulador direto de uma proteína envolvida na atividade cíclica do núcleo supraquiasmático, um dos principais núcleos hipotalâmicos determinadores do ritmo circadiano (Carlson, 2002; Ryter, Otterbein, 2004).

8. Neurotransmissão: além das ações neurotransmissoras/neuromoduladoras atribuídas ao CO no hipotálamo, hipocampo e sistema nervoso entérico, há indícios de

que o CO atua como sinalizador sináptico em neurônios olfativos e em neurônios do cerebelo.

9. Agregação plaquetária: a lesão de um vaso sanguíneo desencadeia um processo de hemostase dependente das plaquetas por meio da formação de um coágulo (Guyton, Hall, 2002). Por outro lado, a agregação plaquetária é um processo que facilita a trombose vascular e o infarto do miocárdio. O CO reduz a agregação plaquetária (Foresti, Motterlini, 1999).

10. Proliferação celular: o CO inibe a ação de determinados fatores de crescimento sobre o músculo liso dos vasos sanguíneos. Esses fatores de crescimento são gerados pelo endotélio em situações de hipóxia e estimulam a proliferação do músculo liso vascular e a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese). A ação anti-proliferativa do CO também foi observada em células cancerígenas e nas células T do sistema imune (Ryter, Otterbein, 2004).

11. Contratilidade do canal biliar: foi demonstrado que o CO reduz a atividade contrátil do canal biliar, e sugeriu-se que sua ação envolve mudanças na concentração citosólica de cálcio das células musculares do canal biliar (Shinoda et al., 1998).

12. Inflamação: o CO exerce efeitos anti-inflamatórios inibindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias sob circunstâncias indutoras, como hiperóxia (Otterbein et al., 2000).

13. Apoptose: a apoptose, ou morte celular programada, é uma série complexa de eventos que resulta sistematicamente na autodestruição de uma célula após a adição de diversos estímulos. A apoptose é inibida pelas ações do CO (Brouard et al., 2000; Ryter, Otterbein, 2004).

Nem todas as ações do CO endogenamente produzido parecem ter um propósito homeostático, como a lista acima pode sugerir. Por exemplo, sabe-se que a liberação excessiva do neurotransmissor glutamato durante um derrame cerebral ou

uma crise epiléptica grave tem um efeito neurotóxico que pode ser mediado, pelo menos em parte, pelo CO (Marilena et al., 1997).

Aplicações terapêuticas do monóxido de carbono

O CO tem chamado a atenção para a possibilidade de ser usado com finalidades clínicas, devido principalmente às suas propriedades anti-inflamatórias, anti-apoptóticas e anti-proliferativas (Ryter, Otterbein, 2004).

Os efeitos protetores do CO exogenamente aplicado foram mostrados no transplante de órgãos; doença pulmonar inflamatória; hepatite; lesão de órgãos por isquemia/reperfusão, e lesão vascular (Soares et al., 1998; Amersi et al., 2002; Nakao et al., 2003; Zuckerbraun et al., 2003; Ryter, Otterbein, 2004). Nesses estudos experimentais, o CO foi aplicado em doses que variavam entre 10 e 250 ppm (partes por milhão); no ar ambiente, as concentrações de CO costumam variar entre menos de 1 até 20 ppm (Ryter et al., 2002). Essas investigações representam uma evolução nos estudos sobre o CO, demonstrando que o CO gerado pela HO-1 pode conferir efeitos de citoproteção em modelos *in vivo* e *in vitro*.

No caso da estenose vascular (oclusão do lúmen vascular por hiper-proliferação de células musculares lisas), a aplicação exógena de HO-1 ou de CO inibiu a proliferação do músculo liso vascular *in vitro*. Em modelo de tumor crescente de rato exposto ao CO, os resultados foram mediados em parte pela inibição da angiogênese. Em um modelo de hiperplasia, onde células musculares lisas proliferavam incontrolavelmente após angioplastia, preveniu-se a estenose quando o vaso foi avaliado semanas depois mediante exposição ao CO (Ryter, Otterbein, 2004). Interrogações continuam quanto à durabilidade dessa proteção.

Na área de transplante de órgãos, o CO previne a rejeição de órgãos em parte pela inibição de eventos apoptóticos. Por exemplo, foi demonstrado que a aplicação exógena de

baixas concentrações de CO inibiu a apoptose por isquemia/reperfusão em culturas de células de artéria pulmonar (Ryter et al., 2002).

A elevação do CO exalado pelos pulmões (a soma do CO exógeno inalado e do CO endogenamente produzido) pode ocorrer em respostas a fatores ambientais, como fumo e poluição, mas também pode ser um marcador de valor diagnóstico em processos inflamatórios amplos e em patologias, como asma, fibrose cística e doença obstrutiva crônica (Ryter, Otterbein, 2004).

Interações entre o monóxido de carbono e o óxido nítrico

Há muitos aspectos paralelos e divergentes entre o CO e o NO. Ambos são moléculas sinalizadoras lipossolúveis produzidas sob demanda e imediatamente liberados (Alberts et al., 1994). O NO é uma molécula altamente reativa e de vida curta, enquanto o CO é um mediador com possíveis efeitos de longa duração (Foresti, Motterlini, 1999). Tanto o NO quanto o CO ativam a guanilato ciclase, porém o CO tem uma afinidade por essa enzima relativamente menor que o NO (Morse et al., 2002). O NO é um vasodilatador mais potente do que o CO nos vasos sanguíneos onde ambos são produzidos. Por outro lado, a sinalização por CO pode se tornar relevante no estresse oxidativo ou outras condições patofisiológicas que estimulem fortemente a HO-1, ou quando/onde não há NO disponível (Ryter et al., 2002).

O NO é talvez o indutor mais forte da HO-1, de forma que muitos dos efeitos atribuídos ao NO poderiam na verdade ser causados pela geração de CO. Em contraste, em certos modelos experimentais, como na falência hepática induzida pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF α), o CO leva rapidamente a um aumento na síntese e/ou atividade da NO sintase, a enzima que sintetiza o NO, enquanto em outros casos, como em macrófagos expostos a endotoxinas, o CO exerce o efeito oposto, inibindo a NO sintase (Foresti, Motterlini, 1999; Zuckerbraun et al., 2003; Ryter, Otterbein, 2004). É possível que,

de acordo com a localização tecidual e a situação fisiológica ou patofisiológica, HOs e NO sintases colaborem na manutenção da homeostase celular, enquanto em outras, uma enzima antagonize, compense ou prevaleça sobre a outra (Foresti, Motterlini, 1999).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Paradoxalmente o CO, mais conhecido por sua propriedade tóxica e letal, começa a ganhar nas últimas décadas significância na área da saúde humana, ainda que para a maioria das pessoas o fato do CO atuar como um comunicador celular pareça muito estranho.

No meio científico existe grande interesse em continuar as pesquisas a fim de explicar como e onde o CO participa dos eventos da sinalização, de forma que os diversos experimentos nessa área continuam ganhando espaço. O CO demonstrou, em vários modelos experimentais, propriedades anti-inflamatórias, anti-apoptóticas e anti-proliferativas. Foi evidenciado um efeito protetor do CO no transplante de órgãos, doença pulmonar inflamatória, hepatite, lesão de órgãos por isquemia/reperfusão e lesão vascular.

Como o CO atua, para quais finalidades será disponibilizado, e como seu potencial terapêutico poderá ser utilizado são questões que estão apenas começando a ser abordadas. Contudo, é certo que no futuro ainda muito se ouvirá falar sobre esse gás.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular biology of the cell. New York: Garland Publishing; 1994.
Andreassen TK. The role of plasma-binding proteins in the cellular uptake of lipophilic vitamins and steroids. Horm Metab Res. 2006;38:279-90.
Amersi F, Shen XD, Anselmo D, Melinek J, Iyer S, Southard DJ, Katori M, Volk HD, Busuttill RW, Buelow R, Kupiec-Weglinski JW. Ex vivo exposure to carbon monoxide prevents hepatic ischemia/reperfusion injury through p38 MAP kinase pathway. Hepatology. 2002;35:815-23.
Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, Tobiasch E, Bach FH, Choi AM, Soares MP. Carbon monoxide

generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. J Exp Med. 2000;192:1015-26.

Carlson N. Fisiologia do Comportamento. Barueri: Editora Manole; 2002.

Foresti R, Motterlini R. The heme oxygenase pathway and its interaction with nitric oxide in the control of cellular homeostasis. Free Rad Res. 1999;31:459-75.

Guyton AC, Hall JH. Tratado de fisiologia médica. Philadelphia: W. B. Saunders; 2002.

Kandel E. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science. New York: McGraw-Hill; 2000. p.1247-77.
Mancuso C, Preziosi P, Grossman AB, Navarra P. The role of carbon monoxide in the regulation of neuroendocrine function.

Neuroimmunomodulation. 1997;4:225-9.

Marilena G. New physiological importance of two classical residual products: carbon monoxide and bilirubin. Biochem Molec Med. 1997;61:136-42.

Morse D, Sethi J, Choi AMK. Carbon monoxide-dependent signaling. Crit Care Med. 2002;30:S12-7.

Nakao A, Kimizuka K, Stolz DB, Neto JS, Kaizu T, Choi AM, Uchiyama T, Zuckerbraun BS, Nalesnik MA, Otterbein LE, Murase N. Carbon monoxide inhalation protects rat intestinal grafts from ischemia/reperfusion injury. Am J Pathol. 2003;163:1587-98.

Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, Davis RJ, Flavell RA, Choi AM. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. Nat Med. 2000;6:422-8.

Prabhakar NR, Dinerman JL, Fatou HA, Snyder SH. Carbon monoxide: a role in carotid body chemoreception. Proc Natl Acad Sci Usa. 1995;92:1994-7.

Ryter SW, Otterbein LE, Morse D, Choi AMK. Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance. Molec Cell Biochem. 2002;234/235:249-63.

Ryter SW, Otterbein LE. Carbon monoxide in biology and medicine. Bioessays. 2004;26:270-80.

Schlichter R, Keller AF, De Roo M, Breton JD, Inquimbert P, Poisbeau P. Fast nongenomic effects of steroids on synaptic transmission and role of endogenous neurosteroids in spinal pain pathways. J Mol Neurosci. 2006;28:33-51.

Silverthorn DU. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. Barueri: Editora Manole; 2003.

Shinoda Y, Suematsu M, Wakabayashi Y, Suzuki T, Goda N, Saito S, Yamaguchi T, Ishimura Y. Carbon monoxide as a regulator of bile canalicular contractility in cultured rat hepatocytes. *Hepatology*. 1998;28:286-95.

Snyder SH, Jaffrey SR, Zakhary R. Nitric oxide and carbon monoxide: parallel roles as neural messengers. *Brain Res Rev*. 1998;26:167-75.

Soares MP, Lin Y, Anrather J, Csimadia E, Takigami K, Sato K, Grey ST, Colvin RB, Choi AM, Poss KD, Bach FH. Expression of heme oxygenase-1 can determine cardiac xenograft survival. *Nat Med*. 1998;4:1073-7.

Zakhary R, Gaine SP, Dinerman J, Ruat M, Flavahan NA, Snyder SH. Heme oxygenase 2: endothelial and neuronal localization and role in endothelium-dependent relaxation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:795-8.

Zuckerbraun BS, Billiar TR, Otterbein SL, Kim PKM, Liu F, Choi AMK, Bach FH, Otterbein LE. Carbon monoxide protects against liver failure through nitric oxide-induced heme oxygenase 1. *J Exp Med*. 2003;198:1707-16.

Recebido em: 29.08.06

Aceito em: 20.09.07