



Asma Brônquica

Resposta Tardia da Asma

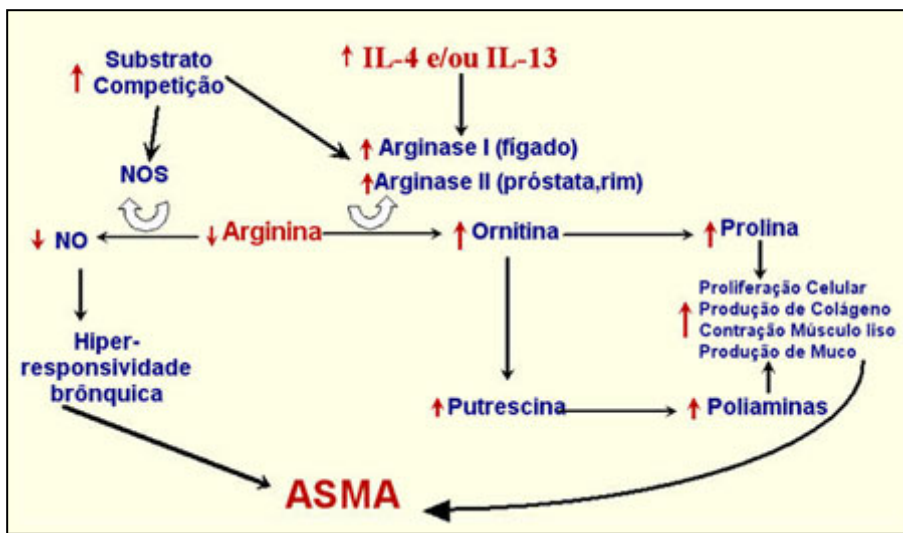
Arginina, Arginase e Asma

Em junho de 2003 Nives Zimmermann da Divisão de Alergia e Imunologia do *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* - OH - EUA e seus colegas de Canberra - Austrália, Montreal - Canadá e San Diego - CA - EUA, anunciaram a identificação de um conjunto de 291 seqüências de DNA humano provavelmente relacionadas com a asma (1). Os genes foram identificados com a tecnologia de [Chips de DNA \(DNA microarray analysis\)](#), que permite analisar simultaneamente a expressão de múltiplos genes. A asma foi induzida em camundongos utilizando dois alérgenos conhecidos: uma proteína do ovo, a ovoalbumina (OVA) e um fungo, o *Aspergillus fumigatus*. Após a indução da doença, os pulmões dos animais foram analisados utilizando-se a técnica de Chips de DNA a fim de se observar as mudanças na expressão gênica. Constataram que 6,5% dos 12.422 genes analisados demonstravam uma expressão alterada no pulmão dos animais submetidos a provocação alérgica, quando comparado aos animais submetidos a provocação com solução salina. Um dado importante foi a constatação de que entre os genes identificados – 496 no modelo da OVA e 527 no modelo *Aspergillus*, 291 eram comuns aos dois grupos.

Dentre estes genes expressos pelos camundongos sensibilizados os autores relataram os genes da arginase I, arginase II e da *L-arginina transporter cationic amino acid transporter-2* (CAT2), moléculas envolvidas no metabolismo da arginina.

O óxido nítrico (NO) que é um gás livremente difusível, é formado a partir do aminoácido semi-essencial L-arginina (desaminação), quando de sua transformação em L-citrulina, através de uma reação mediada pela enzima sintase do óxido nítrico (NOS). A arginina funciona como substrato para a enzima arginase e para a sintase do óxido nítrico (NOS). As vias da arginase e da NOS podem, portanto, interferir uma com a outra, através da competição do substrato. O NO endógeno é uma molécula ubíqua produzida pela NOS constitutiva, em concentrações picomolares, sendo responsável pela manutenção da homeostase (2-4), regulando vários aspectos da biologia das vias aéreas, como o tônus do muscular brônquico e vascular (5). Nesta nova hipótese, a atividade da arginase funcionalmente poderia inibir a NOS constitutiva por depleção do substrato.

Por outro lado, a produção de NO pela sintase indutível do NO (iNOS) ocorre em concentrações nanomolares e pode conduzir a geração de peroxinitritos e radicais hidroxila, com conseqüente dano tecidual. As células epiteliais de pacientes com asma expressam níveis aumentados da iNOS com participação na inflamação e no dano epitelial que ocorre nestes indivíduos.

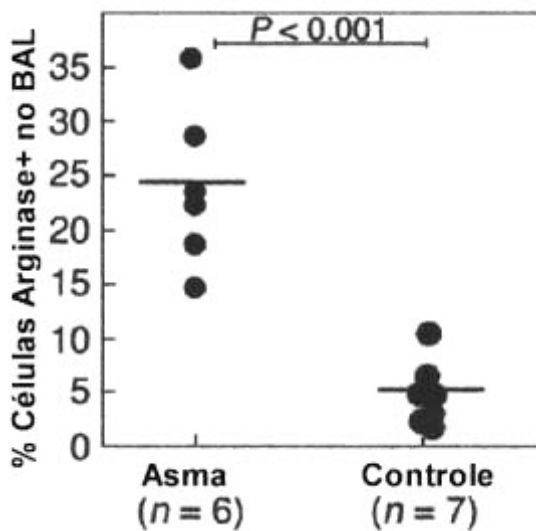


Uma recente teoria sobre a asma relaciona a arginina, a arginase e a NO endógena (**Figura 16**). A arginase catalisa a hidrólise da arginina em ornitina liberando a uréia, existindo duas isoformas. A arginase I é uma proteína citoplasmática que participa do ciclo da biossíntese da uréia, sendo expressa primariamente em grande quantidade no fígado. A arginase II é uma proteína mitocondrial expressa em vários tecidos, principalmente na próstata e nos rins (6). A exata função da arginina extra-hepática não é bem conhecida. Entretanto, o aumento de sua expressão é capaz de aumentar a proliferação de músculo liso vascular (7) e

de células endoteliais (8). A arginase II

participa da síntese da prolina e/ou poliaminas, como a putrescina, espermidina e espermina, essenciais no metabolismo de mamíferos e que controlam a produção e proliferação do colágeno, com efeitos no tecido conjuntivo, músculo liso e síntese de muco (9,10).

Durante a inflamação alérgica, o aumento da expressão das interleucinas 4 e 13 resulta em aumento na expressão da arginase com amplificação da via arginase-dependente, e em conseqüência, a supressão da geração de NO endógeno. Isto conduz a hiper-responsividade brônquica com aumento da secreção de muco e colágeno, que contribuem para a patogênese da asma.



Através da hibridização *in situ* para a arginase I mRNA, Zimmermman *et al.* (1) detectaram pela técnica antisense em pulmões de um modelo experimental de asma, altos níveis de arginase I em áreas de inflamação peribrônquica e perivascular. No entanto, em camundongos do grupo controle, não houve expressão detectável da enzima.

Na mesma publicação (1) os autores apresentam um estudo efetuado em humanos, quando analisaram a expressão da proteína arginase I, no lavado broncoalveolar (**Figura 2**), em pacientes com asma e em um grupo controle. Obtiveram por imunistoquímica um número significativo de células que expressavam a arginase I no grupo com asma, principalmente em macrófagos e células mononucleares. A hibridização *in situ* em biópsias brônquicas destes pacientes detectou intensa concentração de células arginase I mRNA, tendo sido indetectável no grupo controle.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

Design by Walter

Serralheiro

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)
[Anterior << Óxido Nítrico](#)

[Próximo >> Célula Muscular Lisa](#)

Bibliografia:

01. Zimmermman N, King NE, Laporte J, Yang M, Mishra A, Pope SM, Muntel EE, Pegg AA, Foster OS, Hamid Q, Rothenberg ME. Dissection of experimental asthma with DNA microarray analysis identifies arginase in asthma pathogenesis. *J Clin Invest* 2003; 111:1863.

02. Lyons CR. The role of nitric oxide in inflammation. *Adv Immunol* 1996; 60:323.

03. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993; 48:1034.

04. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9:371.

05. Fischer A, Folkerts G, Geppetti P, Groneberg DA. Mediators of asthma: nitric oxide. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:73.

06. Iyer R et al. The human arginases and arginase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:86.

07. Wei LH, Wu G, Morris SM Jr, Ignarro LJ. Elevated arginase I expression in rat aortic smooth muscle cells increases cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2001; 98:9260.

08. Li H et al. Activities of arginase I and II are limiting for endothelial cell proliferation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282:R64.

09. Nilsson BO, Hellstrand P. Effects of polyamines on intracellular calcium and mechanical activity in smooth muscle of guinea-pig taenia coli. *Acta Physiol Scand* 1993; 148:37.

10. Sward K, Pato MD, Nilsson BO, Nordstrom I, Hellestrand P. Polyamines inhibit myosin phosphatase and increase LC20 phosphorylation and force in smooth muscle. *Am J Physiol* 1995; 269:C563.

11. Vercelli D. Arginase: marker, effector, or candidate gene for asthma? *J Clin Invest* 2003; 111:1815.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

Design by Walter
Serralheiro

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)
[Anterior << Óxido Nítrico](#)

[Próximo >> Célula Muscular Lisa](#)