



Nobelprisen i fysiologi eller medisin for 1998

REDAKSJONELT

SANDBERG M

NATARAJANV

Nobelprisen i medisin eller fysiologi for 1998 er tildelt de amerikanske forskerne Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro og Ferid Murad for deres studier av den rolle nitrogenmonoksid (NO) har som signalmolekyl i det kardiovaskulære systemet. Alfred Nobel tjente sin formue på dynamitt, som inneholder glyserylnitrat, og nobelprisen går i år til studier som bla. påviser at glyserylnitrat utøver sin effekt via NO, noe som i seg selv er et interessant poeng. Alfred Nobel selv led for øvrig av koronar hjertesykdom, men nektet å ta glyserylnitrat da han kjente til den medfølgende hodepinen etter mange års arbeid med dette stoffet. Han kunne ikke tro at glyserylnitrat kunne ha noen positive effekter mot brystmerter.

Det var Furchgotts gruppe som la grunnlaget for det aktuelle forskningsfeltet da han sammen med Zawadzki viste at endotelcellene har en nødvendig rolle for avslapningen av arterier som blir stimulert med muskarinagonister (1). Er endotelet fjernet, forblir tensjonen i muskelcellene upåvirket. De konkluderte med at endotelcellene frigjør en meget labil, diffunderbar substans som de kalte "endothelial derived relaxing factor" (EDRF). Det ble så vist at EDRF aktiverer den cytoplasmatiske formen av guanylyl sykklase, enzymet som katalyserer danningen av syklisk guanosin monofosfat (cGMP) fra guanosin trifosfat. Syklisk GMP påvirker cellene på ulike måter, men i denne forbindelse er det aktiveringen av den cGMP-avhengige proteinkinase, med fosforylering av enzymets substrater som resultat, som er av størst betydning. Via hittil ufullstendig kjente mekanismer fører aktivering av denne kaskaden til et lavere intracellulært nivå av kalsiumioner og avslapning av glatt muskulatur. I 1986 konkluderte Furchgott og Ignarro uavhengig av hverandre med at EDRF er identisk med gassen NO (2, 3). Dette kom som en overraskelse siden det var første gang det var vist at en gass virker som signalmolekyl. Murad, den tredje av årets nobelprisvinnere, hadde imidlertid i 1977 påvist at glyserylnitrat frigjør NO og fremsatte en hypotese om at endogene forbindelser også kan utøve sine effekter via dette signalmolekylet (4). På det tidspunktet var det imidlertid ingen studier som understøttet denne teorien.

Identifikasjonen av EDRF som NO initierte en rekke studier, og i de 11 årene som har gått har man funnet at NO-kaskaden inngår i mange reaksjoner (5, 6). I organismen dannes NO fra aminosyren arginin i en reaksjon som katalyseres av en familie nitrogenoksid syntaser (NOS): type I NOS (nNOS) som først ble beskrevet i nerveceller, type II NOS (iNOS) som

induseres av bakterieprodukter (f.eks. lipopolysakkarid) i flere celletyper, og type III NOS (eNOS) som først ble identifisert i endotelceller (7). Nitrogenmonoksid har ulike roller i forskjellige vev, og konsentrasjonen av denne gassen er av kritisk betydning. I høye konsentrasjoner virker NO toksisk på cellene ved at aktiviteten i respirasjonsskjeden blir redusert ved hemning av cytokrom c oksidase. I tillegg dannes frie radikaler som kan skade cellenes bestanddeler. På denne måten kan NO virke toksisk på bakterier og parasitter, og spille en rolle i vårt forsvar mot mikrober. Dette er imidlertid et tveegget sverd. Frigjør de hvite blodcellene for mye NO til sirkulasjonen, kan resultatet bli sirkulatorisk sjokk.

I fysiologiske konsentrasjoner har NO en rekke funksjoner. I hjertet og blodkar fører økte konsentrasjoner av NO til økt aktivitet av den cGMP-avhengige proteinkinase med redusert blodtrykk som følge. Nitrogen monoksid er ustabil og nedbrytes i løpet av sekunder. Dette drar man nytte av når man benytter NO som inhalasjonsterapi ved akutt lungesviktsyndrom (acute respiratory distress syndrome (ARDS)). Den korte levetiden gjør at NO i hovedsak har en lokal effekt i lungene. Effekten av NO på blodkar er også av betydning for ereksjonen siden NO som blir frigjort fra nerver i penis, forårsaker økt blodtilførsel. Sildenafil (Viagra) utøver sin effekt ved å hemme nedbrytningen av cGMP. Videre er det vist at NO har sentralnervøse effekter.

Nobelprisen til Furchgott, Ignarro og Murad er helt ukontroversiell og går til forskere som har gitt banebrytende bidrag til et av dagens mest spennende forskningsfelter. Deres studier har allerede besvart problemstillinger som er av interesse både for basalforskere og klinikere, og det er grunn til å tro at fremtidig forskning vil finne at NO/cGMP-systemet har viktige oppgaver på andre områder enn det som er beskrevet her.

Robert F. Furchgott ble født i 1916 i South Carolina og tok sin doktorgrad i biokjemi i 1940. Han arbeider nå i New York og har mottatt en rekke priser for sin forskning. *Ferid Murad* ble født i Indiana i 1936, er utdannet lege og arbeider nå ved University of Texas Medical School i Houston. For to år siden delte Furchgott og Murad Albert Lasker Basic Medical Research Award og deres artikler i JAMA i den anledning kan anbefales (8, 9). Dette er den medisinske utmerkelsen som henger høyest i USA og med årets tildeling av nobelprisen til Furchgott og Murad har totalt 61 vinnere av Albert Lasker Medical Research Award senere mottatt nobelprisen. *Louis J. Ignarro* ble født i New York i 1941. Han er farmasøyt og arbeider ved UCLA School of Medicine.

Mårten Sandberg

Vasanti Natarajan

LITTERATUR:

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
2. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 1987; 61:866-79.
3. Furchgott RF. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that acid-activatable inhibitory factor from retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. I: Vanhoutte PM, red. *Vasodilation: vascular smooth muscle, peptides, and endothelium*. New York: Raven Press, 1988: 401-14.
4. Katsuki S, Arnold W, Mittal C, Murad F. Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. *J Cyclic Nucleotide Res* 1977; 3: 23-35.
5. Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase: role as a transmitter/mediator in the brain and endocrine system. *Annual Review of Medicine* 1996; 47: 219-27.
6. Ignarro LJ, Murad F, red. *Nitric oxide: biochemistry, molecular biology, and therapeutic implications*. London: Academic Press, 1995: 1-516.

7. Forstermann U, Closs EI, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I et al. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension* 1994; 23: 1121-31.
8. Furchgott RF. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA* 1996; 276: 1186-8.
9. Murad F. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. Signal transduction using nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate. *JAMA* 1996; 276: 1189-92.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no