

Tisková zpráva

NOBELFÖRSAMLINGEN Karolinska Institutet
NOBELŮV VÝBOR při Karolinském institutu 12. 10. 1998

Nobelův výbor na Karolinském institutu dnes rozhodl udělit Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu za rok 1998 společně Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro a Ferid Murad za jejich objevy týkající se "NO jako signální molekuly v kardiovaskulárním systému".

Shrnutí

Oxid dusnatý (NO) je plyn, který přenáší signály v organismu. Přenos signálu pomocí plynu, který je produkován jednou buňkou, proniká přes membrány a upravuje funkce jiné buňky, představuje zcela nový princip pro signalizaci v biologických systémech. Objevitelům NO jako signální molekuly je udělena letošní Nobelova cena.

Robert F. Furchgott, farmakolog z New Yorku, studoval vliv farmak na cévy, ale často dosahoval protichůdných výsledků. Stejný lék někdy způsobil pokles a při jiných příležitostech nárůst sledovaných hodnot. Furchgotta napadlo, zda změna nemůže záviset na tom, zda jsou povrchové buňky (endotelu) uvnitř krevních cév neporušené nebo poškozené. V roce 1980 demonstroval významný experiment, kdy acetylcholin roztahoval cévy pouze v případě, že endotel byl neporušený. Vědec dospěl k závěru, že se cévy rozšiřují díky tomu, že endotelové buňky produkují neznámou signální molekulu, která způsobuje uvolnění buněk hladkého svalstva cév. Tyto signální molekuly nazval EDRF (the endothelium-derived relaxing factor), další snahou pak bylo tento faktor identifikovat.

Ferid Murad, lékař a farmakolog žijící nyní v Houstonu, analyzoval činnost nitroglycerinu a příbuzných vasodilatačních látek a v roce 1977 objevil, že tyto látky uvolňují oxid dusnatý, který uvolňuje hladké svalové buňky. Byl fascinován představou, že by plyn mohl regulovat důležité buněčné funkce, a spekuloval, že endogenní faktory, jako jsou hormony, mohou být řízeny i prostřednictvím NO. Jakýkoliv experimentální důkaz podporující tuto myšlenku v té době ovšem chyběl.

Louis J. Ignarro, farmakolog z Los Angeles, se podílel na výzkumu chemické povahy EDRF. Předložil řadu významných analýz a v roce 1986 dospěl k závěru, společně a nezávisle na Robertu Furchgottovi, že EDRF je totožný s NO. Problém byl vyřešen a Furchgottův endoteliální faktor identifikován. Když Furchgott a Ignarro představili své závěry na konferenci v červenci 1986, vyvolalo to lavinu výzkumných činností mnoha různých laboratoří po celém světě. Jednalo se o první objev, že plyn může působit jako signální molekula v organismu.

Základní informace

Oxid dusnatý chrání srdce, stimuluje mozek, ničí bakterie, atd.

Ukázalo se, že obyčejná jednoduchá látka znečišťující vzduch, která se tvoří při hoření dusíku, například ve výfukových plynech automobilů, může vykonávat důležité funkce v organismu. Toto zjištění vyvolalo senzaci. Překvapení bylo o to silnější, že oxid dusnatý je zcela odlišný od všech ostatních známých signálních molekul a tak nestabilní, že je převeden na dusičnany a dusitany během 10 sekund. Bylo již známo, že NO je produkován v bakteriích, ale nikdo neočekával důležitou funkci této jednoduché molekuly u vyšších živočichů, jako jsou savci.

Výsledky dalších výzkumů rychle potvrdily, že NO jako signální molekula má zásadní význam pro kardiovaskulární systém. Zároveň bylo zjištěno, že tento plyn plní řadu dalších funkcí. Dnes víme, že NO působí jako signální molekuly v nervovém systému, jako zbraň proti infekcím, jako regulátor krevního tlaku a že hlídá průtok krve různými orgány. NO je přítomen ve většině živých tvorů a v mnoha různých typech buněk.

- Poté, co je NO vyprodukován v nejnvnitřnější vrstvě buněk krevních cév, endotelu, rychle se šíří prostřednictvím buněčných membrán do podkladových svalových buněk. Jejich kontrakce je oxidem dusnatým potlačena, což má za následek rozšíření tepen. Tímto způsobem NO reguluje krevní tlak a průtok krve. Tento proces rovněž zabraňuje tvorbě trombů.
- Když je NO formován v nervových buňkách, rychle se šíří všemi směry a aktivuje všechny buňky v okolí. Následkem mohou být změny mnoha funkcí a reakcí, např. gastrointestinální motility.
- Je-li NO produkován v bílých krvinkách (např. makrofágy), stává se ve větším množství toxickým pro napadající bakterie a parazity.

Význam v medicíně dnes a zítra

Srdce: U aterosklerózy má endothelium sníženou kapacitu pro výrobu NO. Oxid dusnatý může být ovšem doplněn léčbou nitroglycerinem. V současné době se ve farmacii věnuje velké úsilí na vytváření silnější a selektivní srdeční medikace, jež by byla založena na nových poznatcích o signální molekule NO.

Šok: Bakteriální infekce může vést k sepsi a oběhovému šoku. V této situaci hraje NO škodlivou roli. Bílé krvinky reagují na bakteriální produkty uvolněním obrovského množství NO, který roztahuje cévy, krevní tlak klesá a pacient může ztratit vědomí. V této situaci však mohou být inhibitory NO syntézy užitečné v intenzivní péči.

Plic: Pacienti v intenzivní péči mohou být léčeni inhalací NO plynu. Tato metoda dosáhla dobrých výsledků a dokonce zachránila i životy. Plyn NO byl kupříkladu použit ke snížení nebezpečně vysokého krevního tlaku v plicích kojenců. Velmi důležité je ovšem dávkování, protože plyn může být ve vysokých koncentracích jedovatý.

Rakovina: Bílé krvinky používají NO nejen k zabíjení infekčních agresorů, jako bakterií, plísní a parazitů, ale také na obranu hostitele proti nádorům. Vědci v současné době testují, zda molekuly NO mohou být použity k zastavení růstu nádorů, protože tento plyn může vyvolat programovanou buněčnou sebevraždu – apoptózu.

Impotence: NO může významně stimulovat erekci penisu dilatací cév vedoucích do topořivých tělísek. Tyto znalosti se využívají při vývoji dalších stimulantů.

Diagnostické analýzy: Některá zánětlivá onemocnění mohou být odhalena analýzou produkce NO, např. z plic a střev. To lze využít pro diagnostiku astmatu, kolitidy a dalších onemocnění.

NO je důležitý pro čichový smysl a pro naši schopnost rozpoznat různé vůně. Může být dokonce důležitý i pro naši paměť.

Nitroglycerin

Alfred Nobel vynalezl dynamit, produkt, ve kterém je náchylnost nitroglycerinu k výbuchu tlumena tím, že je tato detonační látka absorbována v křemelině (porézní půdě bohaté na schránky rozsivek). Když Nobel onemocněl s onemocněním srdce, předepsal mu jeho lékař nitroglycerin. Nobel jej odmítl užívat, protože věděl, že lék způsobuje bolest hlavy, přestože by mu to mohlo odstranit bolest na hrudi. V dopise Nobel napsal: Je ironií, že mám teď od lékaře předepsán k jídlu nitroglycerin.

Již od předminulého století je známo, že výbušnina nitroglycerin má příznivé účinky proti bolesti na hrudi. Trvalo ovšem sto let, než bylo objasněno, že nitroglycerin působí uvolněním plynu NO.