
Nitrogenmonoksid - en gass med mange virkninger

REDAKSJONELT

OTTERSEN OP

Grunnleggende oppfatninger om fysiologiske mekanismer er endret

Nitrogenmonoksid (NO) er en fargeløs gass. Søker man i PubMed, finner man at artiklene om NO publisert i *Science* i 1960-årene og første halvdel av 1970-årene dreier seg om NO som en komponent i forurenset luft. Men i 1977 kom en artikkel av Arnold og medarbeidere (1) som viste at sigarettøyk aktiverer guanylatsyklase i flereforskjellige vev, og at denne effekten er identisk med effekten av NO - en bestanddel i tobakksrøyk. Guanylatsyklasekatalyserer danningen av guanosin 3',5'-monofosfat (cGMP), som i sin tur har en rekke biologiske effekter.

1977-artikkelen innvarslet revolusjonen som endret vårt syn på NO og som førte til at sisteforfatteren, Ferid Murad, fikk nobelprisen i fysiologi eller medisin i 1998. Han fikk den sammen med Robert Furchgott og Louis Ignarro "for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system". Det har vist seg at NO har interesse langt utover dets rolle i forurensning. Tallrike studier i kjølvannet av Murads, Furchgotts og Ignarros oppdagelser har vist at NO produseres av mange typer celler og har dyptgripende biologiske virkninger, ikke bare i det kardiovaskulære system, men også i de fleste andre vev og organer, inklusive immunsystemet, gastrointestinal- og urogenitaltractus samt nervesystemet (2). NO var det første eksemplet på at et gassmolekyl kan fungere som et viktig signalstoff i vår organisme.

I fire artikler i dette nummer av Tidsskriftet får vi et godt innblikk i forskningen omkring NO og de interessante perspektivene for ny terapi denne forskningen åpner (3-6). Studier av NO-systemet har ført til vesentlige endringer i vår oppfatning av sentrale fysiologiske reguleringsmekanismer, og visse vev har vist seg å ha en mye mer aktiv rolle enn tidligere antatt. Ikke minst gjelder dette endotelet i blodkar. Furchgott viste at endotelet produserer en vasodilaterende faktor, som senere (av Furchgott og Ignarro) ble funnet å være identisk med

NO. Andreassen & Kirkebøen(4) understreker i sin artikkel at en svikt i endotelets funksjon - ledsaget av en forstyrrelse i NO-omsetningen - kan være en viktig patofysiologisk faktor ved flere lidelser.

Hva så hvis det skjer en overproduksjon av NO? Vil dette kunne føre til eksessiv vasodilatasjon og hypotensjon? Kirkebøen & Strand (5) henviser i sin artikkel til observasjoner i dyremodeller som tyder på at en overproduksjon av NO fra det induserbare isoenzymet av NO-syntase (iNOS) kan bidra til de kardiovaskulære endringene man ser ved septisk sjokk. Disse observasjonene har gitt støtte til en rekke studier der man har undersøkt om en hemming av NO-syntesen reduserer dødeligheten ved septisk sjokk hos menneske. Forfatterne påpeker at resultatene fra disse studiene ikke er tydelige og diskuterer mulige forklaringer på dette. Én viktig forklaring kan være at kliniske studier har vært basert på bruk av medikamenter som hemmer de konstitutive (konstant forekommende) isoenzymene av NO-syntase så vel som det induserbare isoenzymet. Det synes opplagt at man ved terapeutisk inngripen i et så utbredt signalsystem som NO-systemet må søke å sikre selektivitet med hensyn til både isoenzym og organ.

Viktigheten av dette illustreres kanskje best av nye studier i sentralnervesystemet. Det er foreslått at en overproduksjon av NO kan bidra til utviklingen av hjerneskader ved slag og anoksi. Uselektive hemmere av NO-syntase gav imidlertid ingen klar cytoprotektiv effekt i eksperimentelle studier. En slik effekt ble derimot oppnådd ved å slå ut det genet som koder for det nevronale isoenzymet av NO-syntase, mens en inaktivering av genet som koder for det endoteliale isoenzymet, førte til en forverring av skadene (7). Man ser tydelig at NO - som så mange andre signalmolekyler - har to ansikter.

Det hadde vært en fordel om Tidsskriftet også hadde brakt en egen artikkel om NO i sentralnervesystemet. I tillegg til at NO har en fremtredende plass i forskningen omkring hjerneslag og kroniske degenerative lidelser, foreligger det nå gode holdepunkter for at NO er involvert i synaptisk plastisitet og internevrional kommunikasjon. Som signalsubstans bryter NO med alle tilvante prinsipper (2). Her har vi et stoff som diffunderer fra celle til celle, uavhengig av synapsen, og som i tillegg til å formidle biologiske signaler inngår i en rekke biokjemiske reaksjoner. Enkelte av reaksjonsproduktene kan være toksiske, slik som peroksintritt (3). I sentralnervesystemet, som i de organsystemene som er diskutert i dette nummer av Tidsskriftet, har forskningen omkring NO tvunget oss til å revurdere vår oppfatning av grunnleggende fysiologiske og patofysiologiske mekanismer.

Ole P. Ottersen

Ole P. Ottersen (f. 1955) er professor ved Anatomisk institutt og har i en årrekke forsket på signaloverføring i hjernen.

LITTERATUR

1. Arnold WP, Aldred R, Murad F. Cigarette smoke activates guanylate cyclase and increases guanosine 3',5'-monophosphate in tissues. *Science* 1977; 198: 934-6.
2. Moncada S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J R Soc Med* 1999; 92: 164-9.
3. Kirkebøen KA, Andreassen AK, Kvernmo HD, Strand ØA. Nitrogenmonoksid - basal biokjemi og fysiologiske aspekter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 4056-60.

4. Andreassen AK, Kirkebøen KA. Endoteldysfunksjon ved koronar aterosklerose og hjertesvikt - nitrogenmonoksidets rolle i kontroll av kardonus. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 4066-9.
 5. Kirkebøen KA, Strand ØA. Nitrogenmonoksid - en viktig mediator ved sepsis? Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 4061-5.
 6. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JSJ. Nitrogenmonoksid i nese og bihuler - luftveienes fysiologi i et nytt perspektiv. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 4070-2.
 7. Samdani AF, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. Stroke 1997; 28: 1283-8.
-

Publisert: 10. november 1999. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.