

A nitrogén-monoxid ellentétes hatásai: integritás és toxicitás

Kiss Róbert Gábor, Béres Bernát János

CONTROVERSIAL EFFECTS OF NITRIC OXIDE: INTEGRITY AND TOXICITY

A nitrogén-monoxid az emberi szervezet egyik kulcsmolekulája. Felfedezése óta könyvtárnyi irodalom jelent meg élettani és kóreltani szerepével kapcsolatban. Szinte az összes kórfolyamatban jelen van.

Egészséges szervezetben alapvető a keringésszabályozásban – az érlemeszesedés, a szívinfarktus, az agyi érkatasztrófák bekövetkezése elleni folyamatokban – játszott szerepe. Az idegrendszerben a szinaptikus plaszticitás, a tanulás, a memória és számos neuroendokrin szabályozási folyamat a nitrogén-monoxid mint neurotranszmitter segítségével zajlik. Az immunrendszer gyulladásos sejtjei (macrophagok, neutrophilek) nitrogén-monoxidot termelve baktericid, antivirális és tumorelles hatást fejtenek ki a gazdaszervezet védelmét szolgálva.

Kóros körülmények között a szuperoxid anionnal peroxinitritet képez, s ez károsítja a mitokondriális légzési láncot, a szuperoxid diszmutáz enzimet, a redukált glutationt, valamint inaktívál vagy aktívál jelátviteli fehérjéket. Kimutatták, hogy az ischaemia és a reperfüzió során részt vesz a nitratív, illetve nitrozatív stresszfolyamat, a DNS-károsodás, valamint a következményes poli-ADP-ribóz-polimeráz-1-aktiváció létrejöttében mind szívinfarktusban, mind agyi érkatasztrófákban.

nitrogén-monoxid, peroxinitrit, ischaemia-reperfüzió, endothel, gyulladás

Nitric oxide is a key molecule of the human body. Since its discovery, a library of books and papers have been published on its physiological and pathophysiological role. It is involved in almost all pathological processes.

In healthy individuals nitric oxide plays a crucial role in the vascular regulation by protecting against atherosclerosis, myocardial infarction and stroke. In the central nervous system, nitric oxide in its function as a neurotransmitter is responsible for synaptic plasticity, long-term potentiation, memory and a number of neuroendocrine control mechanisms. Furthermore, during inflammation and host defense, macrophages and neutrophils produce nitric oxide that has antibacterial, antiviral, and tumour cell killing activity.

In pathologic conditions, however, nitric oxide reacts with superoxide anion to form peroxynitrite that damages the enzymes of the mitochondrial respiratory chain, superoxide-dismutase, reduced glutathion and activates or inactivates signalling molecules. During ischaemia-reperfusion, nitric oxide and peroxynitrite contribute to nitrative/nitrosative stress, DNA-fragmentation and consequent polyADP-ribose-polymerase-1 enzyme activation both in coronary thrombosis and ischaemic stroke.

nitric oxide, peroxynitrite, ischemia-reperfusion, endothel, inflammation

dr. Kiss Róbert Gábor (levelező szerző/correspondent): Országos Gyógyintézeti Központ, Kardiológiai és Belgyógyászati Osztály/National Center for Health Services, Department of Cardiology and Internal Medicine; H-1135 Budapest, Szabolcs utca 33–35. E-mail: robert.kiss@ogyik.hu
dr. Béres Bernát János: Magyar Tudományos Akadémia-Semmelweis Egyetem, Gyulladásbiológiai és Immunogenomikai Kutatócsoport/HAS-SE Research Group for Inflammation Biology and Immunogenomics, Budapest

Érkezett: 2007. március 19. Elfogadva: 2007. május 8.

A nitrogén-monoxid a szervezet egyik legfontosabb szignálmolekulája. Sokféle hatása ismert a legkülönbözőbb szövetekben. Mint vasculáris tónust szabályozó, érfal-relaxációt okozó anyagot fedezték fel. Erről a transzmitterről sokáig azt gondolták, hogy fehérjetermészetű, éppúgy, mint a legtöbb szignálmolekula, és endothelium-derived relaxing factornak (EDRF) nevezték el. Csak hosszú évek múlva derült ki, hogy az EDRF egy kis gázmolekula, a nitrogén-monoxid. Közel 80 000 publikációban olvashatunk a nitrogén-monoxid fiziológiás és patofiziológiás hatásait ismertető kutatási eredményekről. A szervezetben zajló legkülönbözőbb folyamatokban ismerték fel szerepét, mint például a neurotransmisszióban, az immunitásban, az apoptózis szabályozásában, de említhetjük az urogenitalis rendszer működésére kifejtett jelentős hatását is. A nitrogén-monoxid-szintáz (NOS) enzim által termelt molekula életideje néhány másodperc, azonban rendkívüli diffúziós képessége révén képes a szövetekben több száz mikrométer távolságot is megtenni. Sok célmolekulája ismert, úgymint a guanilát-cikláz, a szuperoxid-diszmutáz, maga a NOS vagy ennek kofaktora, a tetrahydrobiopterin.

A nitrogén-monoxid a szuperoxid anionnal reagálva peroxinitritet képez, ami a szuperoxid károsító hatásain túl továbbiakat generál [a mitokondriális légzési lánc és ezen keresztül a sejtlegzés gátlása, a redukált glutation depléciója, DNS-károsítás és következményes poli-ADP-ribóz-polimeráz-1- (PARP-1) aktiváció, az apoptózis indukálása]. A nitrogén-monoxid főként a hem- és szulfhidrilcsoportokkal vagy a vas-, illetve cinktartalmú gyökökkel rendelkező molekulákkal képes reagálni. Nem csoda, hogy szintézisének zavara sok betegségben szerepet játszik.

A nitrogén-monoxid felfedezése

A nitrogén-monoxid felfedezését évtizedekkel megelőzték a szervezet nitráttermelésének kutatása kapcsán szerzett megfigyelések. A nitrit- és nitrátbevi-

telhez képest nagy mennyiségű nitrátot találtak egy éppen meghűlt, kísérleti alanyuk szegődött egyetemistának a vizeletében. A nitrovasodilatátorok ekkor már több mint száz éve használatban voltak. Még Alfred Nobel is morfondírozhatott a helyzet iróniáján, amikor a dinamit felfedezése után anginás panaszaira nitroglicerint rendeltek számára. Évtizedek óta ismert volt már a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) szerepe a vasotonus szabályozásában és a nitrodilatátorok cGMP-re kifejtett hatása. Hosszú éveknek kellett azonban eltelnie, míg Murad azonosította a nitrogén-monoxidot mint a guanilát-cikláz hemcsoportjához kötődő szignálmolekulát (1). Ezzel párhuzamosan Furchgott és Zawadzki laboratóriumában azt a megfigyelést tették, hogy intakt endothellel rendelkező izolált artériagyűrű acetil-kolin hatására elernyed, míg az endothel óvatos eltávolítása után ugyanerre a behatásra az ér összehúzódik. Leírták tehát az EDRF-et (2). Csak hat évvel később vált egyértelművé, hogy az EDRF nem más, mint a nitrogén-monoxid (3, 4).

Szintézis

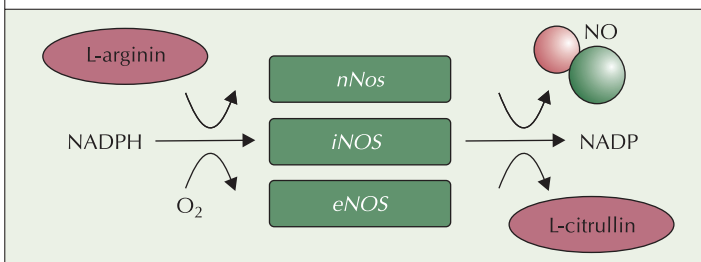
A nitrogén-monoxid-szintáz enzimcsalád tagjai szintetizálják a nitrogén-monoxidot. A forrás az L-arginin, amelyből a nitrogén-monoxid-szintáz hatására nitrogén-monoxid és L-citrullin képződik. A szintézishez kofaktorként oxigén, nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH), flavin-adenin-dinukleotid (FAD) és tetrahydrobiopterin szükséges. Az enzimnek három fajtáját ismerjük: a neuronális (nNOS vagy NOS1), az endothelialis (eNOS vagy NOS3) és az indukálható (iNOS vagy NOS2) nitrogén-monoxid-szintázt. Ne tévesszen meg senkit a fenti nevezéktan, mert ezek az enzimek más, a név alapján nem feltételezett szövetben is előfordulnak. Az nNOS és az eNOS konstitutív enzimek, az intracelluláris kalciumszint emelkedése vagy, bizonyos esetekben, a nyíróerő fokozódása aktiválja őket. Az iNOS működése független a kalciumszinttől. A nitrogén-monoxid-szintázok aktivációja során döntő lépés a kalmodulinhoz kötődés. Míg a két konstitutív forma aktivációjakor a megemelkedett kalciumszint által létrehozott fokozott kalmodulinszint és kalmodulin-NOS kötődés jellegzetesen átmeneti nitrogén-monoxid-termelődést eredményez, addig az iNOS és a kalmodulin kapcsolódása jóval szorosabb és lényegében független a kalciumszinttől. Így az iNOS által fenntartott szintézis sokkal elhúzódóbb, és jelentősebb mennyiségű nitrogén-monoxid-termeléssel jár, mint a konstitutív enzimek esetében (1. ábra) (5).

A szintézis fiziológiás szabályozása

A nitrogén-monoxid-szintáz hemprosztetikus csoportot tartalmaz, így maga is szubsztrátja a képződő nitrogén-monoxidnak és peroxinitritnek, így negatív visszacsatolással önmagát szabályozza. A NOS-működés gátlása endogén hamis szubsztrátok révén valósul

1. ÁBRA

A nitrogén-monoxid szintézise argininből két konstitutív nitrogén-monoxid-szintázon és az indukálható nitrogén-monoxid-szintázon keresztül történik citrullin képződésével. Kofaktoraik az oxigén, a NADPH



NADP: nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; NO: nitrogén-monoxid; nNOS: neuronális NO-szintáz; iNOS: indukálható NO-szintáz; eNOS: endothelialis NO-szintáz

meg, mint például az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) és a monometilarginin (L-NMMA). Érdekesként említjük, hogy az ADMA szérumszintje terhesség alatt csökken, ha ez elmarad, kísérletes körülmények között praeclampsia lép fel. Ez a hatás ellensúlyozható L-arginin bevitelével, bizonyítva a NOS alapvető szerepét a jelenségben. Magas ADMA-szint mérhető diabetes mellitusban, veseelégtelenségben és atherosclerosisban. A gyulladásos mediátorok hatására lokálisan megjelenik az iNOS, amely nagy mennyiségű és folyamatos nitrogén-monoxid-termelődést eredményez a gyulladás területén (6).

Élettani szerep

A nitrogén-monoxid élettani hatásait a 2. ábrán foglaljuk össze.

Vascularis hatás

Élettani körülmények között az értónust alapvetően a folyamatosan képződő nitrogén-monoxid határozza meg. Az endothelben termelődő nitrogén-monoxid mennyiségét a kalcium intracelluláris szintje és az érfalra folyamatosan ható nyíróerő („shear stress”) szabják meg. Minél magasabb a kalciumszint, illetve minél nagyobb a nyíróerő, ép endothel esetén annál több nitrogén-monoxid termelődik, amely az ér lumenébe áramolva gátolja a thrombocytáaggregációt és a fehérvérsejt-adhéziót, -migrációt (7). A szubendothelium simaizomsejtjeiben pedig a guanilátcikláz aktiválásán keresztül fokozza a cGMP-szintézist, vasorelaxatiót eredményezve (8), ezenkívül a nitrogén-monoxid gátolja a simaizomsejtek proliferációját is (9).

Immunitás

Az immunrendszer sok sejtjében mutatható ki nitrogén-monoxid-szintézis. Elsősorban a citokinek által aktivált macrophagok termelnek és juttatnak a keringésbe nagy koncentrációban nitrogén-monoxidot, s ennek az immunválaszt kiváltó tumorsejtek, baktériumok stb. elpusztítása a célja (10, 11). A nitrogén-monoxid azáltal fejt ki citotoxikus hatást, hogy a célsejtek enzimeit nitrozilthiol-komplexeiké alakítja, ezáltal bénítva működésüket. Mindezen hatások a Krebs-ciklus, a DNS-szintézis és bizonyos mitokondriális funkciók károsodását vonják maguk után. A nitrogén-monoxid a DNS-szintézis kulcsenzimének számító ribonukleotid-reduktáz működését gátolva megakadályozza a vírusreplikációt (12).

2. ÁBRA

A nitrogén-monoxid szerteágazó élettani funkciói



Gyulladás

A nitrogén-monoxid a gyulladásos folyamatok egyik fő mediátora. Serkenti a ciklooxygenázok működését, és ezáltal fokozza a gyulladások eikozanoidok szintézisét. A nitrogén-monoxid-termelődés fokozódását az indukálható nitrogén-monoxid-szintáz fokozott működése váltja ki, amelyben viszont az olyan jól ismert gyulladásos faktorok játszanak szerepet, mint például az interleukin-1, -6 és -17, az interferon-gamma, a tumornekrózisfaktor-alfa és a lipopoliszacharidok (13).

Idegrendszeri hatás

A nitrogén-monoxid neurotranszmitterként működik a központi és a perifériás idegrendszerben egyaránt. Szerepet játszik a neuronok apoptózisában és a neuroendokrin szabályozásban is, és kulcsfontosságú a tanulás és a hosszú távú memória neuronalis modelljének számító „long-term potentiation” folyamatában. A nitrogén-monoxid a központi idegrendszer plaszticitásának meghatározó eleme, hiszen diffúziója révén egymáshoz közel elhelyezkedő idegsejtcsoportok modulálására képes, akár a szinaptikus kapcsolatuktól függetlenül is (14, 15).

A nitroziláció

A nitroziláció a struktúrfehérjék, enzimek nitrogéntartalmú szabad gyökök általi modifikációját jelenti (leggyakrabban tirozinnitráció), amely a funkció módosul

Az értónust élettani körülmények között alapvetően a folyamatosan képződő nitrogén-monoxid határozza meg.

lásával, sok esetben vesztésével jár. A folyamat a nitrogén-monoxid egyik fő hatása, amelynek a fontosságát a tudomány sokáig nem ismerte fel. Számos tulajdonságában a foszforilációhoz hasonló, egyaránt jellemző rá a szubsztrátspecifitása, a térbeli és időbeli szoros szabályozás lehetősége és a reverzibilitás. A fehérjék ciszteinjéhez kötődve hoz létre a fehérje funkcióját is érintő változásokat. A kaszpázok proapoptotikus ciszteintartalmú proteázok, amelyek szubsztrátjaikat az

A nitrogén-monoxid a központi idegrendszer plaszticitásának meghatározó eleme, diffúziója révén egymáshoz közel elhelyezkedő idegsejt-csoportok modulálására képes, akár a szinaptikus kapcsolatoktól függetlenül is.

aszparagin-aminosavnál bontják. A kaszpázok számára a nitroziláció gátlóhatású. Ugyanakkor például az atheroscleroticus plakksapkát gyengítő és a plakkrakturában részt vevő metalloproteináz enzimek számára a nitroziláció aktivitásuk fokozódásával jár. Még rengeteg ismeretlen vonatkozás tárulhat fel a nitrogén-monoxid különféle molekuláris és sejtszintű hatását tekintve.

Apoptózis

A nitrogén-monoxid egyes sejtekben apoptózist indukál, míg másokban gátolhatja azt. Ez utóbbiak közé tartoznak a fehérvérsejtek, az endothelium sejtjei, a májsejtek, a trofoblasztok. Ezt a hatást leginkább az apoptózist elősegítő kaszpázenzimek 1-es, 3-as és 8-as formáinak nitrozilációja révén éri el. De ilyen, az apoptózist gátló hatás a hőszokkprotein 70 és a cGMP jelátviteli

út aktivációja is. Megkülönböztetik a nitrogén-monoxid cGMP-függő és attól független, apoptózist kiváltó hatásait. A nitrogén-monoxid talán legfontosabb tulajdonsága, hogy a guanilátcikláz hemcsoportjához kötődve fokozza a cGMP-termelődést, s ez, többek között, az antiapoptotikus proteinek megnövekedett termelődéséhez vezet (16, 17).

A nitrogén-monoxid toxicitása

Széles körű tudományos hiedelem, hogy a nitrogén-monoxid az egyik legfontosabb pusztító mediátor az immunrendszerben. De ez így nem igaz! A nitrogén-monoxidot képesek vagyunk tartósan belélegezni, sőt, pulmonalis hipertóniában gyógyító hatású. Nyolcvan éven át termelődik az agyunkban, mégsem okoz sejtpusztulást. Ugyanakkor néhány perces agyi ischaemiát követően súlyosan mérgezővé válik arra az idegsejtre, amelynek a működésében egy életen át mint transzmitter vett részt. Ezt a nitrogén-monoxid és a szuperoxidgyökök közti reakció magyarázza, amely során rendkívül erős oxidatív hatású peroxinitrit képződik, és ez felelős a nitrogén-monoxid káros hatásaiért, katarctásáért. Hogyan lehetséges ez? Mind a nitrogén-monoxid, mind pedig a szuperoxidgyök eliminációja életani körülmények között gyors és tökéletes. E folya-

mat során a nitrogén-monoxid az oxidált hemoglobin hemcsoportjához kötődve nitráttá alakul, a szuperoxidot pedig a csaknem minden szövetben jelen lévő szuperoxid-diszmutáz enzimek távolítják el. Csak egy molekula létezik, amelyhez a szuperoxidgyököknek nagyobb affinitása van, mint a szuperoxid-diszmutázhoz, ez pedig a nitrogén-monoxid. Ha egymás közelében keletkeznek, azonnal, minden további molekula, enzim, kofaktor nélkül peroxinitritté egyesülnek. Gyulladásos viszonyok között mind a nitrogén-monoxid, mind pedig a szuperoxid helyi képződése akár az ezerszeresére is fokozódhat, és így a peroxinitritsint egymillioszorosra nőhet. Mivel a peroxinitrit proteinhez kötődése relatíve lassú folyamat, és mivel a molekula a membránok anioncsatornáin átjutva a sejtek között is diffundálhat, kiterjedt pusztító hatású (18).

A nitrogén-monoxid és a peroxinitrit hatásai

Cardiovascularis betegségek

A szívizomsejtek, az endocardium, a coronariák endothelje, a szív idegei mind kalciumfüggő nitrogén-monoxid-szintázt tartalmaznak. Figyelemre méltó, hogy a nitrogén-monoxid milyen sok helyen játszik kulcsszerepet a keringési rendszer életani szabályozásában, mint például a coronariavasodilatatio, a thrombocyta- és fehérvérsejt-aktiváció gátlásában, a szívizom kontraktilis funkciójának szabályozásában, az oxigénfogyasztás csökkentésében, de antiapoptotikus és gyulladásgátló hatásait is ismerik. A nitrogén-monoxid kulcsfontosságú a különféle szív-, illetve keringési betegség káros következményei elleni védelemben is. A cGMP-függő proteinkinázok révén csökkenti a szívizomsejtek intracelluláris kalciumszintjét ischaemiás szívbetegségben. Ellensúlyozza az oxidatív stressz következtében felszabadult szabad zsírsavak szívizomra kifejtett ártalmas hatásait. Ismerjük remodelling elleni hatását is. A mitokondriális enzimekhez való kötődése révén részt vesz a sejtlegzés szabályozásában, csökkenti az oxigénfogyasztást, lassítja az oxigén-szabadgyökök képződését, végső soron biztosítja a sejt életben maradását betegségekben.

Mindaddig pozitív, védő, szabályozó hatású mediátorként viselkedik, amíg a peroxinitrit-képződés fokozódása következtében nem ez utóbbi hatása kerül előtérbe. Ha a gyulladás részeként felszaporodó, kalciumtól független módon szintetizálódó nitrogén-monoxid és az oxigén-szabadgyökök termelődése egy bizonyos szintet meghalad, felborul a szabályozás egyensúlya és a sejthalál irányába tolódik el. A peroxinitrit-koncentráció sejten belüli növekedése, a következményes PARP-1-aktiváció a DNS-fragmentáció, végső soron a sejthalál előidézője. A peroxinitrit jelenléte egyúttal a gyulladás fokozódásához vezet, a szuperoxid-diszmutáz révén képződő hidrogén-peroxid pedig a gyulladásos citokinek elválasztását fokozza [TNF-alfa, interleukin-6, interleukin-1-béta, iNOS, ICAM-1

(intercelluláris adhéziós molekula), P-szelektin stb.]. A parciális cardialis sejthalál pedig szívelégtelenséghez vezethet (19–21).

Prekondicionálás, poszt-kondicionálás, nitráttolerancia

Ismert jelenség, hogy ha egy szervet (szív, máj, vese, agy stb.) rövid időtartamú ischaemiás epizódoknak tesznek ki egy tartósabb ischaemiás periódus előtt (ez utóbbit nevezzük indexischaemiának), akkor ez utóbbi következtében kialakuló károsodás kisebb mértékű lesz. Ez a prekondicionálás jelensége. Poszt-kondicionálásnak nevezzük, ha egy szervet az indexischaemia után több, rövidebb tartamú újabb ischaemiás epizódoknak tesszük ki, hogy a későbbi szervfunkciózavart csökkentjük.

A pre- és poszt-kondicionálás folyamatában, valamint a nitráttolerancia kialakulásában egyre inkább felszínre kerül a nitrogén-monoxid, a peroxinitrit és az oxigén-szabadgyökök szerepe. A pre- és poszt-kondicionálás során peroxinitrit képződik, amely gátolja többek között a nitrogén-oxid-szintézist. Így a későbbi ischaemiás periódusban kevesebb nitrogén-monoxid és következményesen kevesebb sejtkárosító peroxinitrit fog képződni. A folyamatban lényeges pont a myocardialis fehérjék tirozinjainak nitrációja, pontosabban a prekondicionálás hatására az indexischaemia során bekövetkező nitráció csökkenése (22–25). A nitráttolerancia egyik okaként a szolúbilis guanilátcikláznak a szuperoxidgyök és peroxinitrit hatására bekövetkező aktivitáscsökkenését írják le (26, 27).

Myocarditis, szívtranszplantáció utáni grafterjekció, transzplantációs coronariabetegség

E három kórallapot hátterében közös, a szívizmot vagy a koszorúereket közvetlenül károsító gyulladós folyamat áll. Kísérletes adatok utalnak arra, hogy az iNOS, a peroxinitritek és a nitrotirozinált fehérjék emelkedett szintje korrelál a betegség súlyosságával a felsorolt három gyulladós kórallapotban, és fő tényezői a szövetkárosodásnak (10, 28–31).

Atherosclerosis és restenosis, öregedés

Atherosclerosisban nemcsak a csökkent nitrogén-monoxid-termelődés, hanem a nitrogén-monoxid célnézime, a szolúbilis guanilátcikláz szintjének a csökkenése is velejárája a kórfolyamatnak. Az utóbbi jelenség különösen restenosis esetén a visszaszűkült érszakasz proliferatív neointimális szövetében kifejezett. Az atherosclerosis és a restenosis során észlelt endothel-diszfunkció folyamatában a nitrogén-monoxid-termelés és a prosztaciklinszintézis csökkenése figyelhető meg, amely a peroxinitrit NOS-t és prosztaciklinszintézist gátló hatásaival magyarázható.

Noha az életkor előrehaladtával a nitrogén-monoxid-termelődés, helyesebben az eNOS-szint nem csökken, mégis a nitrogén-monoxid egyre kevésbé mint jótékony szignálmolekula szerepel, hanem egyre többször mint peroxinitrit-donor. Az öregedéssel párhuzamosan fokozódik a szabadgyök-felszabadulás, hiszen csökken az azokat semlegesítő antioxidáns-kapacitás. Az úgynevezett nitrogén-monoxid-„uncoupling” jelensége során a peroxinitrit hatására az eNOS a jótékony (antithromboticus, vasorelaxans) nitrogén-monoxid helyett szuperoxidot termel, amely a peroxinitrit előanyaga. A folyamatra a fokozott oxidatív stressz és ennek kapcsán a NOS-enzim kofaktorainak hiánya jellemző, ennek következtében az egyensúly eltolódik a káros peroxinitrit-termelődés felé. Maga a peroxinitrit is a NOS kofaktorainak csökkent aktivitását okozza, ezzel létrehozva az ördögi kört. Így válik a nitrogén-monoxid kétarcú anyaggá az atherosclerosis kifejlődése során. Fiatal éveinkben a jól ismert védő, antithromboticus, vascularis integritást fenntartó hatását élvezzük, az életkor előrehaladtával egyre nagyobb hányada a megjelenő szuperoxidgyökök révén peroxinitritté alakul. Ez utóbbi pedig a nitratív-nitrozatív stressz folyamatának számos pontján, a primer atheroscleroticus laesio kialakulásától a plakkrupturáig – például az angioplastica utáni restenosisban – károsítja az érrendszert (32).

A nitrogén-monoxid néhány perces agyi ischaemiát követően súlyosan mérgezővé válik arra az idegsejtre, amelynek a működésében egy életen át mint transzmitter vett részt.

Nitrogén-monoxid a gyógyításban

Amint azt a prosztaglandinok felfedezésekor is sokan gondolták, egy ilyen alapvető szabályozási rendszer – mint amelyben a nitrogén-monoxid részt vesz – megismerése számos lehetőséget teremt a gyógyítás és a gyógyszeripar számára. Erre utal például az erekciós zavarok vagy a pulmonalis hypertonia kezelésének új módszere. Persze ezek a lehetőségek a rendelkezésünkre állnak, hiszen a nitrogén-monoxid-donorként ismert nitrátvegyületek, mint például a nitroglicerín, régóta alkalmazott kardiológiai orvosságok. De rohamléptekkel indult az új területek felderítése, amelynek során elkezdődött a nitrogén-monoxiddal kombinált acetilszalicilsav és statinok gyártása és kipróbálása. Ennek a célja, hogy egyszerre lehessen két különféle támadáspontú kedvező vagy kedvezőnek hitt hatást biztosítani. Ismert, hogy a béta-receptor-blokkoló hatású nebivololnak nitrogén-monoxid-termelődést elősegítő hatása is van. Legújában intracoronariás sten-

A nitrogén-monoxid fiziológiás körülmények között integrálja a lokális szabályozórendszerek működését, elősegítve ezzel az egyensúly megteremtését.

teket vonnak be nitrogén-monoxid-kibocsátó réteggel (33).

A nitrogén-monoxid a különféle szövetekben a legkülönbözőbb hatásokat feje ki. Tulajdonképpen egy karmesteréhez hasonlítható szerepe abban áll, hogy – mivel hatása gyorsan áterjed a környező sejtekre – integrálja a lokális szabályozórendszerek működését, elősegítve ezzel az egyensúly megteremtését. Mindezek a védőhatások – mint például a vascularis integritás szabályozása – csak fiziológiás körülmények között pozitív irányúak. Betegségben, patológiás körülmények között a nitrogén-monoxid egészen más arcát mutatja, termelődése, amely ezekben az esetekben peroxinitrit-felhalmozódással jár, káros folyamatokat

eredményez számos szövetben, illetve a szervezetben (34). Tehát a nitrogén-monoxid egyáltalán nem tekinthető a beteg szervezet panaceájának. A betegségek kezelésében elsősorban a peroxinitritgyök-fogók, valamint a PARP-1-gátló gyógyszerek kerülnek előtérbe, szemben a nitrogén-monoxid bejuttatásával vagy termelődésének fokozásával. Az urát vagy a polifenolok potenciális „elterelő” célpontjai a tirozinnitrációnak, ezáltal csökkentve a fehérjepsztulást és DNS-károsítást. Bizonyos hatásuk az ACE-gátlóknak is lehet e tekintetben.

Mindenesetre a Janus-arcú nitrogén-monoxid hatásainak jobb megismerése hatalmas távlatokat nyithat meg az eredményesebb gyógyítás útján.

IRODALOM

- Braugher JM, Mittal CK, Murad F. Effects of thiols, sugars, and proteins on nitric oxide activation of guanylate cyclase. *J Biol Chem* 1979;254:12450-4.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-3.
- Ignarro LJ, Adams JB, Horwitz PM, Wood KS. Activation of soluble guanylate cyclase by NO-hemoproteins involves NO-hem exchange. *J Biol Chem* 1986;261:4997-5002.
- Ignarro LJ, Harbison RG, Wood KS, Kadowitz PJ. Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237:893-900.
- Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, controls. *Cell* 1994;78:915-8.
- Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem* 1994;269:13725-8.
- Sabetkar M, Low SY, Naseem KM, Bruckdorfer KR. The nitration of proteins in platelets: significance in platelet function. *Free Radic Biol Med* 2002;33:728-36.
- Griffith TM, Edwards DH, Davies RL, Harrison TJ, Evans KT. EDRF coordinates the behaviour of vascular resistance vessels. *Nature* 1987;329:442-5.
- Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1667-87.
- Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role of L-arginine demethylase and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science* 1987;235:473-6.
- Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157:87-94.
- Lowenstein CJ, Hill SL, Lafond-Walker A, Wu J, Allen G, Landavere M, et al. Nitric oxide inhibits viral replication in murine myocarditis. *J Clin Invest* 1996;97:1837-43.
- Ialenti A, Iannaro A, Monaco S, Di Rosa M. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1992;211:177-82.
- Guix FX, Uribealzo I, Coma M, Munoz FJ. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol* 2005;76:126-52.
- Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull* 1996;41:131-41.
- Bouchier-Hayes L, Lartigue L, Newmeyer DD. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death. *J Clin Invest* 2005;115:2640-7.
- Newmeyer DD, Ferguson-Miller S. Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell* 2003;112:481-90.
- Virag L, Szabo C, Gergely P, Szabo C. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. *Toxicol Lett* 2003;140-141:113-24.
- Pacher P, Schulz R, Liaudet L, Szabo C. Nitrosative stress and pharmacological modulation of heart failure. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:302-10.
- Lokuta AJ, Maertz NA, Meethal SV, Potter KT, Kamp TJ, Valdivia HH, et al. Increased nitration of sarcoplasmic reticulum Ca_v-ATPase in human heart failure. *Circulation* 2005;111:988-95.
- Borbély A, Toth A, Edes I, Virag L, Papp JG, Varro A, et al. Peroxynitrite induced alpha-actinin nitration and contractile alterations in isolated human myocardial cells. *Cardiovasc Res* 2005;67:225-33.
- Altug S, Demiryurek AT, Kane KA, Kanzik I. Evidence for the involvement of peroxynitrite in ischaemic preconditioning in rat isolated hearts. *Br J Pharmacol* 2000;130:125-31.
- Csonka C, Csont T, Onody A, Ferdinandy P. Preconditioning decreases ischemia/reperfusion-induced peroxynitrite formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:1217-9.
- Liaudet L, Yang Z, Al-Affar EB, Szabo C. Myocardial ischemic preconditioning in rodents is dependent on poly (ADP-ribose) synthetase. *Mol Med* 2001;7:406-17.
- Wang HC, Zhang HF, Guo WY, Su H, Zhang KR, Li QX, et al. Hypoxic postconditioning enhances the survival and inhibits apoptosis of cardiomyocytes following reoxygenation: role of peroxynitrite formation. *Apoptosis* 2006;11:1453-60.
- Daiber A, Mulsch A, Hink U, Mollnau H, Warnholtz A, Oelze M, et al. The oxidative stress concept of nitrate tolerance and the antioxidant properties of hydralazine. *Am J Cardiol* 2005;96:25i-36i.
- Gori T, Parker JD. Nitrate tolerance: a unifying hypothesis. *Circulation* 2002;106:2510-3.
- Mikami S, Kawashima S, Kanazawa K, Hirata K, Katayama Y, Hotta H, et al. Expression of nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis induced by coxsackievirus B3. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;220:983-9.
- Szabolcs MJ, Ravalli S, Minanov O, Sciacca RR, Michler RE, Cannon PJ. Apoptosis and increased expression of inducible nitric oxide synthase in human allograft rejection. *Transplantation* 1998;65:804-12.
- Wildhirt SM, Weis M, Schulze C, Conrad N, Pehlivanli S, Rieder G, et al. Expression of endomyocardial nitric oxide synthase and coronary endothelial function in human cardiac allografts. *Circulation* 2001;104(Suppl1):I336-43.
- Ravalli S, Albala A, Ming M, Szabolcs M, Barbone A, Michler RE, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in smooth muscle cells and macrophages of human transplant coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:2338-45.
- Melichar VO, Behr-Roussel D, Zabel U, Utenthal LO, Rodrigo J, Rupin A, et al. Reduced cGMP signalling associated with neointimal proliferation and vascular dysfunction in late-stage atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:16671-6.
- Yoon JH, Wu CJ, Homme J, Tuch RJ, Wolff RG, Topol EJ, et al. Local delivery of nitric oxide from an eluting stent to inhibit neointimal thickening in a porcine coronary injury model. *Yonsei Med J* 2002;43(2):242-51.
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007;87:315-42.