

## Nobelprijs Geneeskunde en Fysiologie 1998 vanwege de betekenis van stikstofmonoxide als signaalmolecuul

a.j.rabelink

'I once read a silly fairytale called: "The three princes of Serendip". As their highnesses travelled, they were always making discoveries, by accidents and sagacity, of things which they were not in quest of.'  
Horace Walpole (1717-1797)

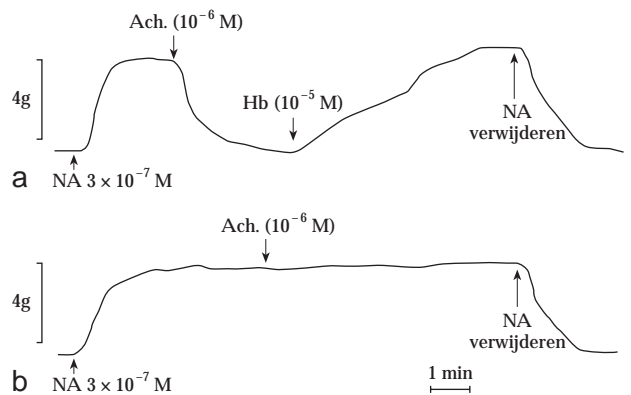
Op 12 oktober werd de Nobelprijs 1998 voor fysiologie en geneeskunde uitgereikt aan drie Amerikaanse farmacologen: Robert F.Furchgott, Louis J.Ignarro en Ferrid Murad voor hun onderzoek van stikstofmonoxide (NO) als een signaalmolecuul in het cardiovasculaire systeem. De ontdekking van het vasculaire NO-systeem is een klassiek voorbeeld van hoe 'serendipiteit' doorbraken in de geneeskunde bepaalt.

Furchgott, die al sinds de jaren vijftig onderzoek deed op het gebied van de regulatie van de vaattonus, was halverwege de jaren zeventig geïnteresseerd geraakt in de regulerende rol van muscarinerge receptoren. Deze receptoren stimuleerde hij in vitro in vaatringetjes en vaatstrips met behulp van carbachol of acetylcholine. Normaliter trad in zijn experimenten altijd een vaatvernauwing op. Tijdens één van deze experimenten kwam zijn technicus echter naar hem toe en meldde dat er iets misgegaan was: in plaats van vaatvernauwing vond hij nu plotseling vaatverwijding. Toen Furchgott en de technicus het protocol doorliepen, bleek dat deze laatste vergeten was het noradrenaline van één van de vorige experimenten weg te wassen. Er was dus precontractie aanwezig geweest. Een niet-Nobelprijswinnaar had waarschijnlijk gewoon geconcludeerd dat de experimenten over moesten zonder noradrenaline. Furchgott ging echter meteen verder op zoek naar de betekenis hiervan. Het viel hem op dat zijn geprecontracteerde vaatringetjes soms wel, maar soms ook niet vaatvernauwing op basis van acetylcholine gaven. Via een andere technicus, John Zawadzki, kwam hij er uiteindelijk achter dat het vaatverwijdende effect van acetylcholine afhing van de aanwezigheid van endotheel (figuur 1). Naar eigen zeggen kreeg hij tenslotte op een ochtend tijdens het wakker worden de ingeving die het sluitstuk van zijn hypothese vormde: hij bracht een vaatstrip zonder endotheel, die vaatvernauwing vertoonde op basis van acetylcho-

line, in contact met een vaatstrip die wel endotheel had en vaatverwijding vertoonde. De vaatstrip zonder endotheel ging hierop ook vaatverwijding vertonen op basis van acetylcholine.<sup>1</sup> Er bestond dus een endotheliale vaatverwijdende factor die zich door diffusie kon verplaatsen in de vaatwand. Deze bevinding werd in 1980 na veel heen en weer schrijven met de redactionele adviseurs uiteindelijk in een tot een 'letter' verkorte versie gepubliceerd in *Nature*.<sup>2</sup> Een nieuw tijdperk in de vasculaire fysiologie was aangebroken.

In diezelfde tijd hadden Murad en Ignarro, twee andere Amerikaanse farmacologen, ontdekt dat nitroglycerine in staat was NO af te geven en vaatverwijding kon geven via het cyclisch-guanylaatcyclase-signaaltransductiesysteem. Het duurde echter nog tot 1987 voordat Ignarro en Furchgott onafhankelijk van elkaar postuleerden dat de endotheelafhankelijke relaxatiefactor NO was.<sup>3</sup> Het is opvallend dat de Nobelprijscmissie Salvador Moncada niet heeft betrokken in de toekenning van de prijs. Uiteindelijk werd door hem namelijk als eerste in een *Nature*-artikel het daadwerkelijke bewijs geleverd dat de endotheliale vaatverwijdende factor NO is.<sup>4</sup>

Snel hierop volgde de beschrijving van de biochemie van het NO. Het bleek dat NO een van de reactiepro-



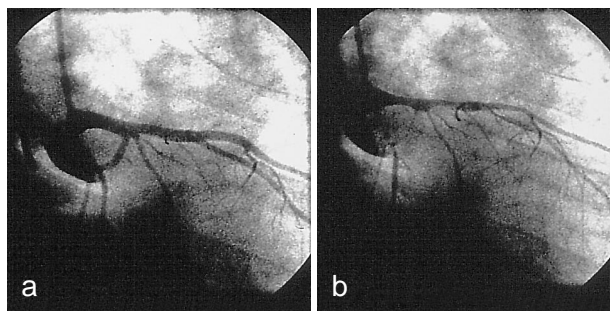
figuur 1. Het klassieke voorbeeld van endotheelafhankelijke vaatverwijding in vitro: (a) acetylcholine (Ach.) veroorzaakt in een met noradrenaline (NA) geprecontracteerd vaatringetje een vaatverwijding die door toevoeging van hemoglobine (Hb, dat het stikstofmonoxide (NO) wegvangt) weer ongedaan gemaakt kan worden; (b) in de onderste curve is te zien dat als het endotheel van het vaatringetje verwijderd is, het acetylcholine geen vaatverwijding in het geprecontracteerd vaatringetje meer geeft. NO is kennelijk nodig voor de vaatverwijding.

Universitair Medisch Centrum, afd. Nefrologie en Interne Geneeskunde, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.  
Prof.dr.A.J.Rabelink, internist.

ducten was van de inbouw van zuurstof in het aminozuur L-arginine, een reactie die gekatalyseerd wordt door het enzym NO-synthase. Inmiddels zijn sinds deze ontdekking meer dan 25.000 artikelen over NO en NO-synthase verschenen. Ook heeft het inzicht in het NO-systeem geleid tot nieuwe farmacologische strategieën die direct gebruikmaken van de vaatverwijdende capaciteiten van NO. Zo wordt bij pulmonale hypertensie NO-beademing toegepast om vaatverwijding in het longvaatbed te verkrijgen, zijn er inmiddels antihypertensiva op de markt gekomen waarvan men claimt dat ze een NO-activerende werking hebben en kan impotentie behandeld worden met sildenafil, wat een verhoogde NO-beschikbaarheid in de vasculatuur van de penis veroorzaakt.

Het endotheliale NO is niet alleen een belangrijke vaatverwijder, maar het biedt ook bescherming tegen de ontwikkeling van atherosclerose. Het remt namelijk de expressie van adhesiemoleculen, waardoor leukocyten-influx in de vaatwand belemmerd wordt; het is bovendien een sterke remmer van gladdespiercelproliferatie en de daarmee samenhangende neo-intimavorming; het vermindert de permeabiliteit van de endotheellaag voor lipoproteïnen, zodat er hiervan minder in de vaatwand kunnen komen en tenslotte werkt het antitrombotisch, doordat het de interactie tussen bloedplaatjes en de vaatwand remt en weefselplasminogeenactivator stimuleert. Gezien deze effecten wordt ook hier naar de klinische toepasbaarheid van NO gezocht. Zo heeft de acetylcholinetest waarmee Furchgott het NO ontdekte, ook zijn intrede in de kliniek gedaan. Bij patiënten met atherosclerose geeft acetylcholine in de kransslagaderen een vaatvernauwing, terwijl bij patiënten zonder atherosclerose vaatverwijding optreedt (figuur 2). Soms kan deze vaatvernauwing op basis van acetylcholine in de kransslagaderen zelfs optreden zonder dat er op het angiogram aanwijzingen zijn voor preëxistente atherosclerotische vernauwingen. Met behulp van de acetylcholinetest kan men zo een indruk verkrijgen van de anti-atherosclerotische werking van het endotheel. Deze test kan ook in de perifere circulatie (bijvoorbeeld de A. brachialis) worden uitgevoerd, waarbij bij atherosclerose een verminderde vaatverwijding wordt gevonden. Door deze test weten wij nu dat allerlei risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypercholesterolemie, diabetes, hyperhomocysteinemie en roken, al in een heel vroeg stadium gepaard gaan met een gestoorde NO-activiteit. In klinisch onderzoek wordt nu getracht dit fenomeen, als een surrogaateindpunt voor het risico op hart- en vaatziekten, farmacologisch of met dieet te beïnvloeden.<sup>5</sup> Op deze manier kan men inzicht verkrijgen in mogelijkheden om al heel vroeg in het atheroscleroseproces in te grijpen door de anti-atherosclerotische werking van het endotheel te bevorderen.

De rol van het NO als een signaalmolecuul in de vaatwand lijkt heel duidelijk. De betekenis van de ontdekking van de signaalfunctie van NO gaat echter veel verder dan alleen de vaatwand. NO blijkt namelijk een universeel signaalmolecuul te zijn dat van belang is voor het functioneren van vrijwel elke cel. Zo is het NO-systeem betrokken bij de regulatie van de ontstekingsrespons,



figuur 2. Coronair angiogram bij een patiënt met atherosclerose, zonder veel afwijkingen (a); injectie van acetylcholine in de kransslagaderen geeft vaatvernauwing (b), zogenaamde paradoxale vasoconstrictie (paradoxaal, omdat acetylcholine bij patiënten zonder atherosclerose vaatverwijding geeft).

geprogrammeerde celdood (apoptose) en neurotransmissie. Deze algemene rol van het NO in de fysiologie is echter aanzienlijk complexer dan het zojuist geschetste beeld in de vaatwand. Zo kunnen de isovormen van NO-synthase bij de aanwezigheid van bijvoorbeeld cytokinen en ischemie niet alleen NO, maar ook zuurstofradicalen maken.<sup>6</sup> In leukocyten is een induceerbare vorm van het NO-synthase aanwezig dat doorlopend tegelijkertijd zuurstofradicalen maakt. Deze radicaaldeeltjes leveren in reactie met elkaar onmiddellijk peroxinitriet op. In lage concentraties kan peroxinitriet zelf een signaalmolecuul zijn, maar in hoge concentraties is het uitermate toxisch. Ook voor de in het zenuwstelsel aanwezige vorm van het NO-producerende enzym is dit fenomeen beschreven. Dit impliceert dat de NO-producerende enzymen niet alleen gunstig zijn, maar onder bepaalde omstandigheden ook schade kunnen toebrengen.<sup>7</sup> Zo kan het dat NO tegelijkertijd beschreven wordt als een neurotransmitter die maagrelaxatie en erectie geeft en cerebrale functies als geheugen verzorgt, terwijl het ook een veroorzaker is van neurodegeneratieve ziekten.<sup>8</sup> Zo zijn ook het door de leukocyten geproduceerde NO en peroxinitriet nuttig voor het doden van micro-organismen, maar ze kunnen in te grote hoeveelheden tegelijkertijd leiden tot hypotensie en 'adult respiratory distress syndrome' (ARDS) bij sepsis.<sup>7</sup> De betekenis van NO als een algemeen signaalmolecuul in het lichaam moet dan ook gezien worden in de context van zuurstofradicalen en het soort weefsel waarin NO gevormd wordt.

Aan het begin van een nieuw millennium, een nieuw tijdperk in de geneeskunde waarin gen- en chiptechnologie de kliniek gaan bepalen, is de Nobelprijs toegekend vanwege het inzicht in één van onze allereerste evolutionaire overlevingsmechanismen, namelijk het gebruikmaken van reactieproducten van zuurstof, zoals NO, voor de fysiologische adaptatie aan onze omgeving.

Ik dank drs.S.H.J.Monnink, assistent-geneeskundige cardiologie, Academisch Ziekenhuis Groningen, voor figuur 2.

---

## abstract

*Nobel Prize for Medicine and Physiology on account of the role of nitric oxide as a signalling molecule.* – The Nobel Prize for Medicine and Physiology 1998 was awarded to three American pharmacologists: Robert F.Furchgott, Louis J.Ignarro and Ferrid Murad for their work on nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system. This discovery is a classical case of serendipity. NO is an endothelium-derived factor which mediates local vasodilation. It protects the vascular system against atherosclerosis by various effects on leukocytes and vascular permeability. NO appears to be a universal signalling molecule in the body, involved in the inflammatory response, apoptosis and neurotransmission. Its biochemistry is closely linked to that of oxygen radicals.

---

## literatuur

<sup>1</sup> Furchgott RF. The discovery of endothelium dependent relaxation. *Circulation* 1993;87(Suppl V):V3-V8.

- <sup>2</sup> Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
- <sup>3</sup> Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J* 1989;3:31-6.
- <sup>4</sup> Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
- <sup>5</sup> Stroes ESG, Koomans HA, Bruin TWA de, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid lowering medication. *Lancet* 1995;346:467-71.
- <sup>6</sup> Wever RM, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998;97:108-12.
- <sup>7</sup> Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-206.
- <sup>8</sup> Moore PK, Handy RL. Selective inhibitors of neuronal nitric oxide synthase – is no NOS really good NOS for the nervous system? *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:204-11.

Aanvaard op 9 november 1998

---

# *De Wet op de Orgaandonatie: veranderingen bij het verwerven van organen en weefsels voor transplantatie*

j.a.van der vliet en m.a.m.von der möhlen-tonino

Door middel van de aanstelling van regionale transplantatiecoördinatoren is in Nederland twee decennia geleden een begin gemaakt met de professionalisering van het verwerven van organen en weefsels voor transplantatie.<sup>1</sup> Dit resulteerde aanvankelijk in een toename van zowel het aantal als de kwaliteit van organen van postmortale donoren,<sup>2</sup> maar deze toename heeft zich in latere jaren niet voortgezet. De transplantatiegeneeskunde heeft in deze periode een snelle ontwikkeling doorgemaakt: terwijl in de jaren zeventig voornamelijk niertransplantaties werden verricht, bestaan er tegenwoordig in ons land succesvolle lever-, hart-, long- en pancreastransplantatieprogramma's. Daarnaast heeft het transplanteren van weefsels, zoals huid, cornea, hartkleppen en bot, een vaste plaats gekregen binnen de gezondheidszorg. Dit heeft ertoe geleid dat er meer specialismen betrokken zijn geraakt bij de transplantatiegeneeskunde. Tevens heeft het de orgaan- en weefselverwerving complexer gemaakt. Een gestage verbetering van de transplantatieresultaten, gemeten in patiënten- en transplantaatoverleving, heeft geleid tot een verruiming van de selectiecriteria voor transplantaatontvangers. Hierdoor is de vraag naar organen en weefsels toegenomen; de verwerving ervan heeft hiermee echter geen gelijke tred gehouden, zodat er sprake is van

---

Zie ook de artikelen op bl. 2838, 2843 en 2865.

---

een structureel tekort aan organen en weefsels voor transplantatie met groeiende lijsten van potentiële ontvangers.<sup>3</sup>

Deze ontwikkelingen hebben zich voorgedaan in een periode dat adequate transplantatiewetgeving ontbrak. Men ontleende gedragsregels aan de Wet op de Lijkbezorging, oorspronkelijk van 1869, en aan meer algemene richtlijnen betreffende het medisch-ethisch handelen. Hoewel deze situatie niet leidde tot misstanden, hadden velen, en vooral bij de directst betrokkenen, de behoefte aan een gedegen wettelijk kader. Met de invoering van de in mei 1996 door het parlement aangenomen Wet op de Orgaandonatie (WOD) gaat wat dat betreft een nieuw tijdperk in.

## de wet op de orgaandonatie

Tot de overwegingen die een rol speelden bij het totstandkomen van de WOD behoorde allereerst de verbetering van de rechtspositie van de betrokkenen.<sup>4</sup> Hierbij is het accent vooral komen te liggen op de bescherming van de potentiële donor. Daarnaast werd aandacht geschonken aan de vergroting van het aanbod van organen en weefsels voor transplantatie. Tevens werd als doelstelling het bewerkstelligen van een rechtvaardige verdeling van de beschikbare organen aangehouden en het voorkómen van handel in deze organen. Er wordt in de wet geen onderscheid gemaakt tussen organen en weefsels.

---

Academisch Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Dr.J.A.van der Vliet, chirurg.

Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), Utrecht.

Mw.dr.M.A.M.von der Möhlen-Tonino, arts.

Correspondentieadres: dr.J.A.van der Vliet.