

**Jenny Heiman**, med kand, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet

**Dick Delbro**, docent, institutionen för de kirurgiska disciplinerna, avdelningen för kirurgi, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, samt institutionen för kemi och biomedicinsk vetenskap, Högskolan i Kalmar ([dick.delbro@hik.se](mailto:dick.delbro@hik.se))

## Kolmonoxid – toxisk gas och ... signalmolekyl med terapeutisk potential

**II** Kolmonoxid (CO) är en färg- och luktfri gas som bildas vid ofullständig förbränning av kolväten. Den upptäcktes år 1799 av Priestley, som också beskrev dess fysikaliska egenskaper [1]. Ända sedan människan började utnyttja eldstäder har kolmonoxidförgiftning med ofta fatal utgång förekommit! I begynnelsen av industrialiseringen användes ofta träkol som energikälla i järnverken, och kolmilorna skördade talrika förgiftningsoffer. Än idag utgör CO en av de främsta orsakerna till förgiftning; i t ex USA räknar man med att det sker ungefär 5 000 sådana dödsfall per år, varav cirka 600 är accidentella, medan det stora flertalet är avsiktliga (mord eller självmord) [2].

### Toxicitet

Mekanismen för COs toxicitet, nämligen att binda till hemoglobin och därmed tränga undan syre, klarades principiellt av Bernard år 1857, och studerades vidare av Haldane vid slutet av 1800-talet [3, 4]. Sedermera, under första halvan av 1900-talet, visade olika studier att CO har >200 gånger större affinitet än syrgas till hemoglobin [5, 6]. När CO binder till hemoglobin bildas karboxihemoglobin, vilket leder till ytterst begränsad syretransporterande förmåga hos blodet, men också till vänsterförskjutning av hemoglobinet syredissociationskurva. Detta leder i sin tur till försvårat syreavlämnande och därmed till perifer ischemi. Emellertid påverkar CO även den inre miljön i cellerna och stör t ex celledandningen genom att blockera intracellulära oxidoreduktaser (cytokrom-oxidasystemet) [2, 7].

Inhalerad CO tas snabbt upp i cirkulationen via lungorna och ger uttalad systemtoxisk påverkan [4, 7]. Förgiftningssymtomen utgörs initialt av ökad andningsfrekvens, huvudvärk, yrsel och illamående (Tabell I). Kraftigare reaktioner yttrar sig som kramper, medvetslöshet, cirkulations- och andningssvikt och slutligen död. Hos personer med hjärt- och kärlsjukdomar förvärras symtomen, och även lättare förgiftning kan ge allvarliga effekter. Dödsorsaken vid akut CO-förgiftning utgörs av cerebral hypoxi samt kardiell toxicitet (ledande till arytmier och myokardischemi) [7, 8]. Vidare kan CO orsaka mycket allvarlig fosterpåverkan. Detta beror på att fostrets blod har lägre PaO<sub>2</sub> än modern och vänsterförskjuten syre-Hb-dissociationskurva, vilket innebär att karboxihemoglobinnivån kommer att vara 10–15 procent högre vid jämviktsskoncentration i fostrets blod [7].

### Endogen produktion

Redan i slutet av 1800-talet var det känt att blod från djur och människor innehåller små mängder av en då okänd gas. År

### Sammanfattat



Kolmonoxid (CO) är en toxisk gas vars verkan beror på att den binder till hemoglobin och därmed tränger undan syrgas, vilket leder till intracellulär hypoxi.

CO produceras även endogent i organismen vid metabolism av hem, katalyserat av hemoxygenas (HO), som existerar i tre isoformer (HO-1, -2 och -3).

Vid hemnedbrytning bildas ekvimolära mängder av CO, biliverdin och Fe<sup>2+</sup>.

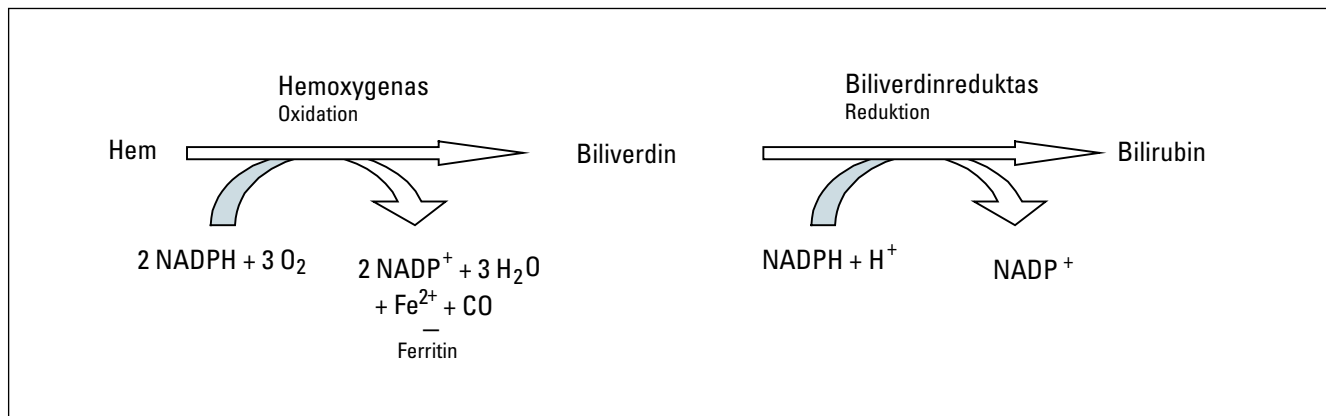
CO tycks fungera som signalmolekyl i organismen, t ex som vasodilatatorssubstans och som mediator i immunsystemet och autonoma nervsystemet. Detta medieras intracellulärt via cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP) eller via signaltransduktionsvägen för mitogenaktiverat proteinkinase (MAP-kinas).

Vid cellulär stress uppregleras HO-1, vilket resulterar i bildning av CO som kan verka antiinflammatoriskt och cytoprotektivt.

1898 föreslog Nicloux och Saint-Martin att denna skulle vara CO [9]. Man antog att rökning och andra luftföroreningar utgör källan till blodets halt av CO [2, 3], men också andra förklaringar har länge förelegat. Nicloux beskrev år 1927 att hund uppvisar en basalnivå av karboxihemoglobin, och han föreslog att gasen produceras endogent [3].

Under 1940-talet hade analystekniken utvecklats så pass att den svenske fysiologen Torgny Sjöstrand kunde bevisa en endogen produktion av CO. År 1951 visade han att CO bildas fysiologiskt i organismen till följd av nedbrytning av hemoglobin [9].

**Mekanism.** CO bildas endogent genom katabolism av hem i en mängd om cirka 500 µmol/dygn i en reaktion som katalyseras av ett mikrosomalt enzym, hemoxygenas (HO; se nedan) [10]. Tenhunen och medarbetare visade år 1969 att ekvimolära mängder biliverdin-IXa, fritt järn (Fe<sup>2+</sup>) och CO bildas då HO katalyserar det första och hastighetsbegränsande steget vid nedbrytning av hem (Figur 1). Nedbrytningsreak-



**Figur 1.** Hemoxygenas bryter ned hem och producerar CO, biliverdin och fritt järn, Fe<sup>2+</sup>. Samtidigt induceras ferritinexpression. Ferritin bildar kelat med det fria järnet, som annars utgör en prooxidant med skadliga effekter för cellen [3, 11]. (NADPH = nikotinamid-adenindinukleotidfosfat.)

tionen kräver aktivitet av mikrosomalt NADPH-cytochrom P450-reduktas (NADPH = nikotinamidadenindinukleotidfosfat), som donerar en elektron till molekylärt syre och initierar oxidativ klyvning av kolbryggan ( $\alpha$ -metenbryggan) mellan pyrrolringarna 1 och 2 i hems porfyrinstruktur [12]. CO kan också bildas i organismen via enzymatisk lipidperoxidation (nedbrytning av fleromättade fettsyror), men denna källa anses obetydlig för den normala basala produktionen [3, 13].

I stort sett all CO i kroppen elimineras via lungorna i oförändrad form. Mindre än 1 procent oxideras till koldioxid [2].

**Förråd.** Fysikaliskt löst CO utgör endast 1 procent av kroppens förråd, medan merparten av kroppens CO är bunden till hemoglobin, men även till t ex myoglobin (cirka 10–15 procent) i skelettmuskulaturen [2].

### Gasformig mediator

År 1987 publicerades de första bevisen för att EDRF (endothelium derived relaxing factor) är en gas, nämligen kväveoxid (NO) [14]. Att en fri radikal, som tidigare enbart betraktats som giftig för kroppen, kan fungera som en fysiologisk budbärarsubstans och utöva viktiga biologiska effekter öppnade för ett helt nytt synsätt på signalmolekyler. Marks och medarbetare föreslog år 1991 att endogent producerad CO utgör en NO-liknande signalsubstans [15].

Bägge gaserna har liknande effekt på en rad vävnader. Ingen av gaserna lagras i transmittorvesikler, utan produceras vid behov genom enzymverkan och frisätts (från nervändslut och från andra typer av vävnad) av en rad olika stimuli genom aktivering av specifika enzymer. Bägge diffunderar fritt till ef-

fektorvävnaden och aktiverar inte någon membranreceptor, utan verkar genom att binda direkt till intracellulära proteiner.

CO signalerar intracellulärt, beroende på celltyp, genom att aktivera antingen guanylatcyklas eller p38 mitogenaktiverat proteinkinase (MAP-kinas) [16]. Detta kan medföra t ex glatt muskelrelaxation, påverkan på cytokinfrisättning, reglering av cellproliferation (t ex hämning av T-cellsproliferation) eller cytoprotektion, för att nämna några effekter (se nedan).

Endogent CO kan ha en roll som neurotransmittor/neuro-modulator i autonoma nervsystemet, mediator i immunsystemet, parakrint verkande signalsubstans i cirkulationsapparat samt utgöra en komponent i koagulationskaskaden [16].

### Hemoxygenas

Enzymsteget, dvs HO, vid endogen produktion av CO från hem klarades av Schmidt, som hos råttan identifierade ett mikrosomalt enzym som oxidativt klyver hem till CO, biliverdin (som omvandlas i cytosolen till bilirubin) och fritt järn (Fe<sup>2+</sup>) [13, 17]. Olika isoformer av HO började identifieras i slutet av 1970-talet [12].

HO finns i tre olika isoformer: inducibelt HO-1 samt de konstitutiva HO-2 och HO-3. Den sistnämnda är senast upptäckt och uppvisar, till skillnad från de övriga två isoformerna, ingen katalytisk aktivitet, utan den tros medverka vid hemberoende cellulär aktivitet. Specificitet hos enzymsystemet för metallen i porfyrinstrukturen saknas, vilket gör att andra metalloprotoporfyriner (t ex zinkprotoporfyrin) kan tävla med hem om platsen i fickan och på så vis utgöra antagonist till HO [11, 12]; Grundemar och Ny [18] manar emel-

**Tabell I.** Symtom vid CO-förgiftning [3, 4].

CO i inandningsluft (%)	Duration av exponering (h)	Koncentration av karboxihemoglobin (%)	Symtom/kliniska fynd
0,01–0,02	?	10–20	Lätt huvudvärk, hudkärlsdilatation
0,02–0,03	5–6	20–30	Kraftig huvudvärk
0,04–0,06	4–5	30–40	Tilltagande huvudvärk, svaghet, illamående, dimsyn, yrsel, körsbärsfärgning av läppar och hud
0,07–0,10	3–4	40–50	Accentuering av ovanstående symtom, takykardi, takypné, svimning, medvetslöshet
0,11–0,15	1,5–3	50–60	Accentuering av ovanstående symtom, kramper, död
0,16–0,30	1–1,5	60–70	Koma, kramper, minskad hjärtverksamhet och andning, död
0,50–1,00	0,02–0,03	70–80	Svag puls, andningsstillestånd, död

lertid till viss försiktighet i tolkandet av resultat erhållna med sådana farmakologiska verktyg.

HO är evolutionärt ett mycket väl konserverat enzym och förekommer i såväl prokaryota organismer som i växt- och djurriket. Detta tyder på viktiga fysiologiska roller för HO, av vilka CO-produktion kan vara en betydelsefull funktion [19]. Det konstitutiva HO-2 uttrycks i en rad vävnader [11]. HO-1 har visat sig identiskt med ett s k heat shock protein (HSP32). Denna isoform kan uppregleras av en mängd olika stimuli (som t ex hem självt, proinflammatoriska cytokiner, tungmetaller eller ischemi) och kan spela en aktiv roll i kroppens naturliga inflammationsförsvar [3]. Vid induktion av HO-1 minskar nivån av fritt, intracellulärt hem, vilket annars skulle verka cytotoxiskt [11, 12]. Dessutom (som redan nämnts) bildas CO, som förmodas fungera som signalmolekyl i olika system. Även bilirubin bildas, vilken är en möjlig mediator av HO-1-systemets effekter genom att utgöra en potent antioxidant, antimutagen och antikomplementär faktor. Både CO och bilirubin har visat sig ha skyddande effekter på organismen (vid »fysiologiska« koncentrationer) och har därför föreslagits fungera cell- och vävnadsprotektivt [3, 20].

## Neurogen signalsubstans

Endogent bildat CO kan i analogi med NO spela en roll som neurotransmittor/neuromodulator i såväl centrala som perifera nervsystemet [3, 21]. HO-2 har demonstrerats immunhistokemiskt i centrala nervsystemet [12] och i perifera nervsystemet i bl a nedre esofagusfinktern på katt [22]. Vidare har CO-erg neurotransmission implicerats i experiment där de neurogent utlösta effektsvaren kunnat blockeras av någon metalloprotoporfyrin [18]. I centrala nervsystemet kan CO delta i minnesfunktionen (long term potentiation) [23], i biologiska rytmer [24], i den neuroendokrina axeln [25] samt i kardiovaskulär övergripande kontroll [23, 26]. I enteriska nervsystemet (dvs den självständiga underavdelning av autonoma nervsystemet som deltar i regleringen av mag-tarmkanalens funktioner) fungerar CO tillsammans med NO som inhibitorisk kotransmittor [27].

## Vaskulära effekter

CO är en potent vasodilatator och kan delta i regleringen av blodtryck och perifert blodflöde. HO uttrycks konstitutivt och kan också induceras av bl a proinflammatoriska cytokiner, i endotelceller och blodkärlsmuskulatur. I likhet med NO åstadkommer CO relaxation av glatt muskulatur genom att aktivera den andra budbäraren cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP) via stimulering av guanylatcyklas i muskelcellen. Vidare kan CO genom att stimulera cGMP i trombocyter förhindra trombocyttaggregation [28]. CO utgör ett skydd mot oxidativ stress [29], men har också föreslagits vara en skyddsfaktor vid utvecklingen av ateroskleros [30].

Induktion av HO-1 verkar antiinflammatoriskt genom att bl a åstadkomma modulation av uttrycket av adhesionsmolekylerna P- och E-selektiner på endotelytan, vilka deltar i rekryteringen av leukocyter till inflammationshärden [31]. Vidare kan CO mediera den antiinflammatoriska effekten som påvisats för HO-systemet genom att bibehålla blodflödet i inflammationsområdet. På så vis motverkas effekter av koagulation och trombos som kan ge anoxi och vävnadsdöd/nekros. Dessutom hämmas direkt eller indirekt bildandet av fria radikaler och expressionen av inducibelt kväveoxidsyntas (se också nedan) [3]. Expression av HO-1 på proteinnivå är en indikator för cellulär stress och skada. I vissa rapporter har man också använt CO som en mätbar markör i utandningsluften för att kvantifiera oxidativ stress och inflammation. Vid experimentell xenogen hjärtransplantation fann man att CO (via induktion av HO-1) föreföll kunna skydda graftöverlev-

nad genom en vaskulär mekanism [32]. Andra studier har visat att CO kan skydda mot ischemi/reperfusionsskada [33]. Vidare kan CO verka tumorstatiskt, se nedan.

Pyrrolidinditiokarbamat (PDTC) är en antioxidant som kan åstadkomma uppreglering av HO-1 på gen- och proteinnivå i bl a levern. Detta leder till sinusoiddilatation, och substansen kan därför vara användbar för prekonditionering mot ischemi/reperfusionsskada [34, 35]. Man har också funnit att PDTC kan inducera HO-1 i den humana koloncancer-cellinjen DLD-1. Detta har väckt en förhoppning att PDTC kan användas som ett cytostatikum [36].

## Interaktion mellan CO och NO

HO kan vara ett NO-detoxifierande system både normalt och vid patofysiologiska processer. CO tycks kunna verka tumorstatiskt bl a genom att hämma NO-medierad dilatation av tumörkärlbädden [37], men detta är ofullständigt klarlagt, eftersom CO i sig är en vasodilatator. Det nära släktskapet mellan NADPH-cytokrom P450-reduktas (som är en kritisk kofaktor för HOs verkan [Figur 1]) och NO-syntas (NOS) gör att detta senare enzym också kan donera elektroner till HO. Denna process kan, i sin tur, accelerera katabolismen av hem och därmed öka produktionen av CO. De minskade hemnivåerna verkar nedreglerande på det heminnehållande NOS-proteinet [17]. Eftersom NOS (troligen framför allt iNOS) inducerar HO-1-aktivitet (vilket i sin tur leder till hämmad NOS-produktion) kan HO utgöra en mekanism genom vilken NO begränsar sin egen verkan [17]. En gynnsam effekt av CO-produktion, via uppreglering av HO-1, tycks mest belagd vad gäller förhindrande av ischemi/reperfusionsskada vid organtransplantation [35].

## Terapeutisk roll

CO är en, via HO-systemet, endogent producerad gas, som förefaller ha en rad viktiga funktioner i organismen i fysiologiska såväl som patofysiologiska situationer.

En rent terapeutisk roll för CO förefaller inte otrolig inom en relativt nära framtid, eftersom det finns farmakologiska verktyg tillgängliga för att stimulera eller blockera CO-produktionen.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Otterbein LE, Choi AM. Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L1029-37.
- Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J Korean Med Sci* 2001;16:253-61.
- Sjöstrand T. Early studies of CO production. *Ann N Y Acad Sci* 1970;174:5-10.
- Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. *J Biol Chem* 1969;244:6388-94.
- Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:517-54.
- Schmidt HH, NO., CO and OH. Endogenous soluble guanylyl cyclase-activating factors. *FEBS Lett* 1992;307:102-7.
- Hansson GK, Jörnvall H, Lindahl SG. 1998 års Nobelpris i fysiologi eller medicin. Kväveoxid som signalmolekyl i hjärt-kärlsystemet. *Läkartidningen* 1998;95:4703-8.
- Marks GS, Brien JF, Nakatsu K, McLaughlin BE. Does carbon monoxide have a physiological function? *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:185-8.
- Otterbein LE, Soares MP, Yamashita K, Bach FH. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends Immunol* 2003;24:449-55.
- Foresti R, Motterlini R. The heme oxygenase pathway and its interaction with nitric oxide in the control of cellular homeostasis. *Free Radic Res* 1999;31:459-75.
- Guo X, Shin VY, Cho CH. Modulation of heme oxygenase in tissue injury and its implication in protection against gastrointestinal diseases. *Life Sci* 2001;69:3113-9.
- Baranano DE, Snyder SH. Neural roles for heme oxygenase: contrasts to nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10996-1002.
- Ny L, Grundemar L, Larsson B, Alm P, Ekström P, Andersson KE. Carbon monoxide as a putative messenger molecule in the feline lower oesophageal sphincter of the cat. *Neuroreport* 1995;6:1389-93.
- Haley JE. Gases as neurotransmitters. *Essays Biochem* 1998;33:79-91.
- Xue L, Farrugia G, Miller SM, Ferris CD, Snyder SH, Szurszewski JH. Carbon

- monoxide and nitric oxide as coneurotransmitters in the enteric nervous system: evidence from genomic deletion of biosynthetic enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:1851-5.
28. Christodoulides N, Durante W, Kroll MH, Schafer AI. Vascular smooth muscle cell heme oxygenases generate guanylyl cyclase-stimulatory carbon monoxide. *Circulation* 1995;91:2306-9.
  32. Sato K, Balla J, Otterbein L, Smith RN, Brouard S, Lin Y, et al. Carbon monoxide generated by heme oxygenase-1 suppresses the rejection of mouse-to-rat cardiac transplants. *J Immunol* 2001;166:4185-94.
  33. Yet SF, Tian R, Layne MD, Wang ZY, Maemura K, Solovyeva M, et al. Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice. *Circ Res* 2001;89:168-73.
  34. Hata K, Yamamoto Y, Nakajima A, Taura K, Yonezawa K, Uchinami H, et al. Induction of heme oxygenase-1 and dilatation of hepatic sinusoids by an administration of pyrrolidine dithiocarbamate in rat livers. *J Surg Res* 2003;115:310-7.
  36. Hellmuth M, Wetzler C, Nold M, Chang JH, Frank S, Pfeilschifter J, et al. Expression of interleukin-8, heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor in DLD-1 colon carcinoma cells exposed to pyrrolidine dithiocarbamate. *Carcinogenesis* 2002;23:1273-9.



I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

The toxic gas, carbon monoxide (CO), is produced endogenously during the catabolism of heme, resulting in the co-production of biliverdin, and iron ( $\text{Fe}^{2+}$ ) in equimolar amounts. This process is catalysed by heme oxygenase (HO). HO exists in three different isoforms. Inducible HO-1 may be induced by a wide variety of stimuli. HO-2 and HO-3 are constitutively expressed. The toxic effects of CO are well known. At low concentrations, CO appears to be cytoprotective. CO shares some chemical and biological properties with nitric oxide (NO), which together with some experimental findings has led to the suggestion that CO also possesses physiological functions; a role as signalling molecule has been proposed. Subsequently, it has been demonstrated that CO is a mediator in the autonomic nervous system and also in the immune system. NO and CO production appears to be reciprocally modulated by the respective synthesizing enzyme, which indicates a complicated interrelationship between the two mediators.

**Jenny Heiman, Dick Delbro**

Correspondence: Dick Delbro, Institutionen för de kirurgiska disciplinerna, Avdelningen för kirurgi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Box 400, SE-405 30 Göteborg ([dick.delbro@hik.se](mailto:dick.delbro@hik.se))