

# Czad – wróg czy przyjaciel?

Karol Kramkowski, Maria Kramkowska

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Autor do korespondencji: Karol Kramkowski, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok, e-mail: kkramk@wp.pl

**Carbon monoxide – a friend or an enemy?** · The aim of this article is to review an actual data concerning biological effects of carbon monoxide (CO). This gas, already known as a dangerous poison is also described as an important regulatory substance, like to nitric oxide. There are mentioned experiments concerning exogenous induction of hem oxygenase-1 (HO-1) enzyme, which is responsible for endogenous CO generation by hem catabolism. The another way to increase CO levels is to administer it as a Carbon Oxide Releasing Molecules (CORMs). Thus, it is proven that CO in small doses exerts various beneficial effects on cardiovascular system functions, through vasodilatation, cardioprotection, as well as beneficial effect on endothelium. Additionally, CO exerts anti-inflammatory and anti-oxidating effects. CO/HO-1 system is also involved in attenuation of some metabolic and neurodegenerative processes. In respect to toxicological properties of CO, all shown data clearly suggest, that in adequate dose CO may be a valuable drug to use in cardiovascular disorders.

**Keywords:** carbon monoxide, circulation, carbon monoxide releasing molecules (CORMs)

© Farm Pol, 2010, 66(8): 544-548

*Dosis facit venenum*  
Paracelsus, 1493–1541

„Kolejne ofiary cichego mordercy” – donoszą serwisy telewizyjne, „najczęstszą przyczyną zatrucia czadem są spaliny z samochodów w niewentylowanych garażach lub z agregatów prądotwórczych w zamkniętych pomieszczeniach” – wtórują domeny internetowe. Każdego roku zimą słyszymy o wzrastającej liczbie osób śmiertelnie zatrutych czadem. Czad, czyli tlenek węgla (CO), według definicji encyklopedycznej jest to bezbarwny i bezwony gaz, który już w niewielkich ilościach jest zdolny do wypierania tlenu z hemoglobiny i do wiązania się z nią w trwały sposób, co powoduje zahamowanie procesów oddychania komórkowego. Znudzeni

powtarzanymi po raz kolejny informacjami zmieniamy kanał telewizyjny lub przechodzimy na inną stronę internetową. Tymczasem zadać powinniśmy sobie pytanie, co tak naprawdę wiemy o CO?

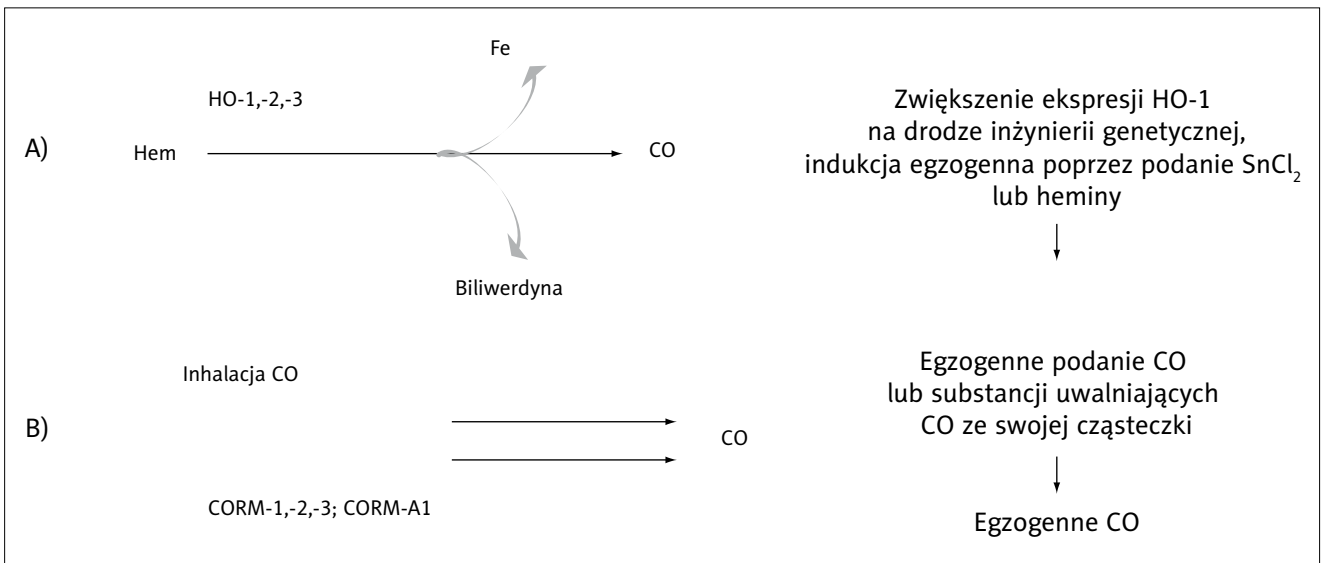
Toksykologiczne znaczenie tego gazu jest powszechnie znane nie tylko z podręczników akademickich, ale też z publikacji popularnonaukowych i codziennych. Celem niniejszego artykułu jest wskazanie na nieznanne dane, przedstawiające CO jako substancję endogenną o potencjalnej możliwości zastosowania w leczeniu, a nie jako śmiertelny gaz. Na obecnym bowiem etapie badań CO łatwo jest porównać do literackiego bohatera wykreowanego przez Artura Connan-Doyla, jakim jest Dr Jekyll. W dzień przykładowy lekarz, w nocy – bezwzględny zabójca, Mr. Hyde.

## Układ oksigenaza hemowa-1/tlenek węgla (HO-1/CO)

Coraz większa ilość danych wskazuje wyraźnie na kluczowe znaczenie tworzonych endogennie CO w regulacji wielu funkcji biologicznych organizmu. Okazuje się bowiem, że CO produkowany jest w organizmie ludzkim. Jest to wynik działania występującej w licznych tkankach oksigenazy hemowej (HO), która rozkłada hem do biliwerdyny, żelaza i właśnie CO (**rycina 1**). Enzym ten posiada dwie izoformy konstytutywne (HO-2 i HO-3) oraz jedną indukowaną (HO-1) [1]. Najnowsze publikacje potwierdzają obecność tego enzymu w śródbłonku, w sercu i innych komórkach układu krążenia, a także w tkance nerwowej [2, 3].

## HO-1/CO w układzie krążenia

Dane literaturowe wskazują na cytoprotekcyjny wpływ układu HO-1/CO na śródbłonek naczyń krwionośnych. Mechanizm tego efektu może być zależny od stymulacji przez CO rozpuszczalnej formy cykazy



**Rycina 1.** Możliwe sposoby podniesienia stężenia CO w krążeniu. HO-1,2,3 – oksygenaza hemowa; Fe – żelazo; CO – tlenek węgla; CORM – związki uwalniające tlenek węgla

guanylanowej, a zatem podobny do mechanizmu działania tlenku azotu (NO) [4, 5]. Dodatkowo opisano naczyniorozszerzające działanie CO, wskazując takie mechanizmy działania, jak modulacja funkcji kanałów potasowych lub hamowanie syntezy endoteliny-1 [6, 7, 8].

Nie sposób też pominąć tego, iż nadekspresja HO-1, np. poprzez jej egzogenną indukcję SnCl<sub>2</sub>, może zapobiec rozwojowi nadciśnienia u szczurów SHR (czyli u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem) [9]. Nasilenie ekspresji HO-1 pod wpływem heminy u tych zwierząt powodowało z kolei obniżenie ciśnienia [10], co pozwoliło zespołowi Ndisang i wsp. przypuszczać, iż zahamowanie układu HO/CO można uważać za czynnik patogenetyczny rozwoju nadciśnienia tętniczego krwi. Dodatkowo zaobserwowali oni, że aktywacja HO-1, również za pomocą heminy, cofa uszkodzenie nerek u szczurów w modelu nadciśnienia DOCA (*deoxycorticosterone acetate-salt hypertension*), które odwzorowuje pierwotny aldosteronizm u ludzi, a także cofa hipertrofię mięśnia sercowego zarówno u szczurów SHR, jak i DOCA [11, 12].

Podobnie jak w naczyniach krwionośnych, tak i w sercu CO może odgrywać rolę protekcyjną. Zwiększoną produkcję CO, wskutek zwiększenia aktywności HO-1 w czasie np. zawału, można uznać za mechanizm obronny o charakterze przeciwniedokrwinnym [13, 14]. Efekt ochronny układu HO-1/CO ujawnia się może także w niewydolności serca, bowiem zauważono, że nadekspresja HO-1 powoduje zahamowanie przerostu miocytów mięśnia sercowego indukowane przez ET-1 [15]. Potwierdzają to ciekawe obserwacje kliniczne dotyczące pacjentów z kardiomiopatią przerostową, u których stwierdzono upośledzenie produkcji NO oraz CO [16].

Ciekawe są także wyniki badań nad zwierzętami modyfikowanymi genetycznie. Serca myszy pozbawione genu HO-1 są bardziej podatne na uszkodzenie mięśnia sercowego indukowanego niedotlenieniem [17], natomiast genetyczne wywołanie specyficznej dla serca nadekspresji HO-1, zapobiega powstaniu zawału serca u myszy transgenicznym, po uszkodzeniu wywołanym niedokrwieniem i reperfuzją [18].

### CO a hemostaza

Istnieje wiele danych wskazujących na przeciwzakrzepowe i profibrynolityczne działanie CO. Ponieważ wiele efektów CO zbliżonych jest do działania NO, wydaje się, że może on istotnie hamować aktywację płytek oraz aktywować fibrynolizę, np. poprzez stymulację uwalniania t-PA. Jeszcze w latach osiemdziesiątych, kiedy zajmowano się CO raczej w aspekcie problemu natogu nikotynowego lub zatrucia, wykazano, że hamuje on uwalnianie mediatorów płytkowych [19]. Wykazano również zahamowanie przez CO adhezji i agregacji płytek krwi, w mechanizmie zależnym od produkcji cGMP, niezwiązanym natomiast z zahamowaniem COX (cyklooksygenazy), 12-lipooksygenazy, białek cytochromu p-450 czy fosfolipazy C [20]. Wyniki jednego z badań dowodzą, że CO może stymulować produkcję prostacykliny posiadającej zarówno działanie przeciwplatekcyjne, jak i fibrynolityczne [21]. Efekt przeciwapagacyjny CO zależny od cGMP zaobserwowano później w badaniu porównawczym z NO [22].

Coraz większa ilość danych wskazuje wyraźnie na kluczowe znaczenie tworzonego endogennie CO w regulacji wielu funkcji biologicznych organizmu. Okazuje się bowiem, że CO produkowany jest w organizmie ludzkim. Jest to wynik działania występującej w licznych tkankach oksygenazy hemowej (HO), która rozkłada hem do biliwerdyny, żelaza i właśnie CO.

Opisywane właściwości naczyniorozszerzające i cytoprotekcyjne, a poprzez to ochronne w stosunku do śródbłonna i serca, pozwalają spojrzeć na CO nie jak na śmiertelną truciznę, ale na substancję o potencjalnym znaczeniu leczniczym w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Pogląd ten podzielany jest przez coraz liczniejszą grupę badaczy zajmujących się oceną właściwości biologicznych CO.

Potwierdzenie działania przeciwplatekowego dostarcza interesujące badanie, w którym siły ścierania indukują ekspresję HO-1 na komórkach mięśni gładkich naczyń, a nie iNOS, jak ma to miejsce na komórkach śródbłonna. W efekcie dochodzi do zahamowania agregacji płytek krwi [23]. Nieliczne dane sugerowały także aktywację fibrynolizy, mierzoną jednak jako ELT (*euglobulin lysis time*) – historyczną już metodą [24]. Wreszcie opublikowane niedawno badania profesora Chłopickiego i współpracowników, którzy zastosowali egzogeny donor CO, pokazały, że wywiera ona niezależne od cGC działanie przeciwplatekowe w warunkach *in vitro* i może odgrywać istotną rolę w sytuacji niewystarczającej produkcji NO i prostacykliny [25]. Być może nie tylko efekt antyproliferacyjny, ale również wpływ na elementy hemostazy odgrywa istotną rolę w mechanizmie korzystnego działania CO w hamowaniu restenozy po zabiegu angioplastyki [26].

Opisywane właściwości naczyniorozszerzające i cytoprotekcyjne, a poprzez to ochronne w stosunku do śródbłonna i serca, pozwalają spojrzeć na CO nie jak na śmiertelną truciznę, ale na substancję o potencjalnym znaczeniu leczniczym w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Pogląd ten podzielany jest przez coraz liczniejszą grupę badaczy zajmujących się oceną właściwości biologicznych CO.

### Inne korzystne właściwości CO

Odkrycie możliwości egzogennej stymulacji HO-1 dało początek licznym badaniom eksperymentalnym, których celem stało się wykazanie korzystnej roli zwiększenia produkcji CO w homeostazie ogólnoustrojowej, a także w zapobieganiu różnym stanom patologicznym, niekoniecznie bezpośrednio związanym z układem sercowo-naczyniowym. W ostatnich latach ilość publikacji na ten temat znacznie wzrosła.

Niedobór CO wskutek upośledzenia funkcji HO może mieć znaczenie dla rozwoju chorób metabolicznych. Zaobserwowano bowiem, że układ HO/CO nasila wrażliwość na insulinę i metabolizm glukozy u szczurów z cukrzycą indukowaną streptozotocyną [27]. Co więcej, terapii statynami (często stosowane leki obniżające stężenie cholesterolu oraz poprawiające ogólny stan układu krążenia) towarzyszy wzrost stężenia endogennego CO, co autorzy tego odkrycia uważają za jeden z mechanizmów antyoksydacyjnego działania statyn [28].

Z kolei włoscy uczeni wykazali, że endogeny układ NO/CO uczestniczy w indukowanym morfiną niedociśnieniu wewnątrzgałkowym oraz, że NO

lub CO podane egzogeny dodatkowo nasilają to zjawisko [29]. Nie bez znaczenia pozostaje również duża ilość prac wskazujących na korzystny udział CO w procesach zapalnych, apoptotycznych, a nawet nowotworowych [30, 31] oraz w chorobach zapalnych [32].

Układ HO-1/CO może być także powiązany z rozwojem chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona czy Alzheimer. Badania pośmiertne wykazały bowiem zwiększenie immunoreaktywności HO-1 u pacjentów z chorobą Parkinsona [33]. Ponadto, obecność elementów układu degradacji hemu, w tym HO-1, jest prawdopodobnie czynnikiem predykcyjnym rozwoju choroby Alzheimer [3]. Nie dziwi zatem, iż CO budzi coraz większe zainteresowanie badaczy zajmujących się komórkami nerwowymi [34].

### Czad jako lek?

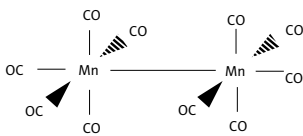
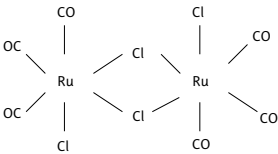
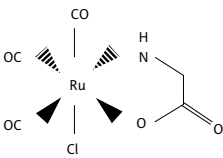
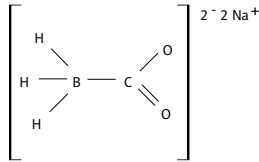
Mimo postępu medycyny w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, wciąż stanowią one najczęstszą przyczynę zgonów wśród społeczeństw wysoko rozwiniętych. Bezpośrednią przyczynę zgonu stanowi zazwyczaj zawał serca lub niedokrwieny udar mózgu, u których podłoża leżą zakrzepowo-miażdżycowe zmiany naczyniowe. Kaskada zdarzeń prowadząca do powyższych powikłań rozpoczyna się najczęściej od pęknięcia blaszki miażdżycowej i uszkodzenia ściany naczynia, a w efekcie do przerwania ciągłości śródbłonna naczyniowego. Dotyczy to nie tylko jego fizycznego uszkodzenia, ale przede wszystkim wyraża się upośledzeniem funkcji wydzielniczych śródbłonna, odpowiedzialnych za czynny potencjał przeciwzakrzepowy.

Historia badań nad CO zna kilka sposobów zwiększenia stężenia tego gazu w ustroju zwierząt doświadczalnych. Najprostszą metodą są inhalacje samym CO lub mieszaninami gazowymi zawierającymi CO. Bardziej zaawansowaną metodą wydaje się być indukowanie HO-1, czyli endogennego enzymu wytwarzającego CO, poprzez ogólnoustrojowe podanie SnCl<sub>2</sub> (**rycina 1**) lub arginianu heminy. Zainteresowanie CO znacznie wzrosło wraz z opracowaniem metody syntezy nowej grupy związków, które uwalniają ten gaz – *Carbon Oxide Releasing Molecules* (CORMs).

### CORMs (CO releasing molecules) – związki uwalniające CO

Jednym z ważniejszych momentów w historii badań nad rolą biologiczną CO było wykrycie, scharakteryzowanie i opisanie w *Circ Res* w 2002 r., przez Roberto Motterliniego i współpracowników, podstawowych właściwości związków uwalniających CO ze swojej cząsteczki. Badacze ci zaobserwowali, że karbonylowane jony metali, takich jak: magnez, żelazo,

**Tabela 1.** Budowa chemiczna i właściwości biologiczne związków uwalniających CO (CORMs)

Nazwa	Budowa chemiczna	Kinetyka uwalniania CO i właściwości	Działanie farmakologiczne
CORM-1		szybka ( $t_{1/2} < 1$ min) uwalnianie CO zależne od światła rozpuszczalny w etanolu i DMSO	naczyniorozszerzające nefroprotektoryjne
CORM-2		szybka ( $t_{1/2} \sim 1$ min) uwalnianie CO indukowane podstawieniem ligandu rozpuszczalny w etanolu i DMSO	naczyniorozszerzające nefroprotektoryjne antykanцерогенне proangiogeniczne antyapoptotyczne antyproliferacyjne
CORM-3		szybka ( $t_{1/2} \sim 1$ min przy pH=7,4, 37°C) uwalnianie CO indukowane podstawieniem ligandu rozpuszczalny w wodzie	naczyniorozszerzające nefroprotektoryjne kardioprotektoryjne przeciwzapalne przeciwnieodkrwienne hamowanie agregacji płytek
CORM-A1		powolna ( $t_{1/2} \sim 21$ min przy pH=7,4) uwalnianie CO ściśle zależne od pH rozpuszczalny w wodzie	naczyniorozszerzające nefroprotektoryjne przeciwnieodkrwienne antyapoptotyczne

ruten, mogą uwalniać CO w warunkach *in vitro* nie tylko pod wpływem światła, ale również w buforach zbliżonych do płynów fizjologicznych. W tym samym artykule opisano również działanie naczyniorozszerzające oraz hipotensyjne tych związków, zależne od uwalnianego CO, a nie od macierzystej substancji. Udowodniono tym samym zdolność do uwalniania CO z połączenia z metalem w warunkach *in vivo*, przy równoczesnym braku efektu cytotoksycznego CORMs [35]. Stało się to początkiem wspomnianej serii badań z udziałem CORMs, w których ocenie poddano ich właściwości biologiczne, za które odpowiedzialny uznano jednoznacznie CO. Pamiętać jednak należy, że CORMs, różne pod względem składu i struktury produkty syntez chemicznych, różnią się profilem uwalniania CO, co może rzutować na ich właściwości farmakokinetyczne oraz terapeutyczne (tabela 1).

CORMs mogą zatem wywierać szereg korzystnych efektów, w tym: naczyniorozszerzające, cytoprotekcyjne i przeciwniedokrwienne oraz przeciwzapalne [35, 36, 37, 38]. Wykazują też działanie ochronne w stosunku do komórek śródbłonna [39].

Ukoronowaniem powyższych spostrzeżeń są wstępne wyniki naszych badań, prezentowane w Bostonie na XXII Kongresie *International Society*

*of Thrombosis and Haemostasis*. Udowadniają one, że CORM-3 w warunkach *in vivo* wykazuje silne działanie przeciwzakrzepowe, którego mechanizm najprawdopodobniej zależny jest od hamowania aktywacji płytek krwi oraz stymulacji procesu fibrylizy, poprzez hamowanie aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1). Dzieje się to przy minimalnym wpływie na parametry hemodynamiczne oraz przy braku wpływu na większość parametrów morfologicznych krwi [40].

### Czad – wróg czy przyjaciel?

Przedstawione powyżej dane wskazują, że CO jest endogenną substancją niezbędną do prawidłowego funkcjonowania układu krążenia, nieco podobną do NO. W takim kontekście nie dziwi, że podejmowane są próby egzogenego dostarczania terapeutycznych ilości czadu. Co więcej, są to próby udane, uwieńczone korzystnym efektem terapeutycznym u zwierząt. Ciągłe jednak niepokój budzą powszechnie znane i niebezpieczne toksyczne działania czadu. Czy to przyjaciel, czy jednak wróg? Zapominamy, że odpowiedź znamy już od bez mała 500 lat, a udzielił jej Paracelsus słowami: „Cóż jest trucizną? Wszystko

jest trucizną i nic nie jest trucizną. Tylko dawka czyni, że dana substancja nie jest trucizną”.

otrzymano: 2010.03.02 · zaakceptowano: 2010.03.30

## Piśmiennictwo

1. Wu L, Wang R.: Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev.* 2005 Dec, 57(4): 585–630.
2. Idriss NK, Blann AD, Lip GY.: Hemoxygenase-1 in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Sep, 52(12): 971–978.
3. Mueller C, Zhou W, Vanmeter A, Heiby M, Magaki S, Ross MM, Espina V, Schrag M, Dickson C, Liotta LA, Kirsch WM.: The Heme Degradation Pathway is a Promising Serum Biomarker Source for the Early Detection of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2010 Jan, 19(3): 1081–1091.
4. Utz J, Ullrich V.: Carbon monoxide relaxes ileal smooth muscle through activation of guanylate cyclase. *Biochem Pharmacol.* 1991 Apr, 41(8): 1195–1201.
5. Furchgott RF, Jothianandan D.: Endothelium-dependent and -independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. *Blood Vessels.* 1991, 28(1–3): 52–61.
6. Wang R, Wang Z, Wu L. Carbon monoxide-induced vasorelaxation and the underlying mechanisms. *Br J Pharmacol.* 1997 Jul, 121(5): 927–934.
7. Lopez-Barneo J, Castellano A. Multiple facets of maxi-k+ channels: the heme connection. *J Gen Physiol.* 2005 Jul, 126(1): 1–5.
8. Stanford SJ, Walters MJ, Mitchell JA.: Carbon monoxide inhibits endothelin-1 release by human pulmonary artery smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 2004 Feb, 486(3): 349–352.
9. Escalante B, Sacerdoti D, Davidian MM, Laniado-Schwartzman M, McGiff JC.: Chronic treatment with tin normalizes blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1991 Jun, 17(6 Pt 1): 776–779.
10. Ndisang JF, Wu L, Zhao W, Wang R.: Induction of heme oxygenase-1 and stimulation of cGMP production by hemin in aortic tissues from hypertensive rats. *Blood.* 2003 May, 101(10): 3893–3900.
11. Jadhav A, Torlakovic E, Ndisang JF.: Hemin therapy attenuates kidney injury in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Mar, 296(3): F521–534.
12. Ndisang JF, Jadhav A.: Upregulating the heme oxygenase system suppresses left ventricular hypertrophy in adult spontaneously hypertensive rats for 3 months. *J Card Fail.* 2009 Sep, 15(7): 616–628.
13. Lakkisto P, Palojoiki E, Backlund T, Saraste A, Tikkanen I, Voipio-Pulkki LM, Pulkki K.: Expression of heme oxygenase-1 in response to myocardial infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 2002 Oct, 34(10): 1357–1365.
14. Grilli A, De Lutiis MA, Patruno A, Speranza L, Gizzi F, Taccardi AA, Di Napoli P, De Caterina R, Conti P, Felaco M.: Inducible nitric oxide synthase and heme oxygenase-1 in rat heart: direct effect of chronic exposure to hypoxia. *Ann Clin Lab Sci.* 2003 Spring, 33(2): 208–215.
15. Tongers J, Fiedler B, Konig D, Kempf T, Klein G, Heineke J, Kraft T, Gambaryan S, Lohmann SM, Drexler H, Wollert KC.: Heme oxygenase-1 inhibition of MAP kinases, calcineurin/NFAT signaling, and hypertrophy in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res.* 2004 Aug, 63(3): 545–552.
16. Seshadri N, Dweik RA, Laskowski D et al.: Dysregulation of endogenous carbon monoxide and nitric oxide production in patients with advanced ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2003 Oct, 92(7): 820–823.
17. Yoshida T, Maulik N, Ho YS, Alam J, Das DK.: H(mox-1) constitutes an adaptive response to effect antioxidant cardioprotection: A study with transgenic mice heterozygous for targeted disruption of the Heme oxygenase-1 gene. *Circulation.* 2001 Mar, 103(12): 1695–1701.
18. Yet SF, Tian R, Layne MD, Wang ZY, Maemura K, Solovyeva M, Ith B, Melo LG, Zhang L, Ingwall JS, Dzau VJ, Lee ME, Perrella MA.: Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice. *Circ Res.* 2001 Jul, 89(2): 168–173.
19. Mansouri A, Perry CA.: Inhibition of platelet ADP and serotonin release by carbon monoxide and in cigarette smokers. *Experientia.* 1984 May, 40(5): 515–517.
20. Brune B, Ullrich V.: Inhibition of platelet aggregation by carbon monoxide is mediated by activation of guanylate cyclase. *Mol Pharmacol.* 1987 Oct, 32(4): 497–504.
21. Effeney DJ.: Prostacyclin production by the heart: effect of nicotine and carbon monoxide. *J Vasc Surg.* 1987 Feb, 5(2): 237–247.
22. Naseem KM, Bruckdorfer KR.: Inhibition of platelet activation by carbon monoxide: comparison with nitric oxide. *Biochem Soc Trans.* 1997 Aug, 25(3): 396S.
23. Wagner CT, Durante W, Christodoulides N, Hellums JD, Schafer AI.: Hemodynamic forces induce the expression of heme oxygenase in cultured vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1997 Aug, 100(3): 589–596.
24. Kalmaz EV, Canter LW, Coleman RL, Hampton JW.: Enhancement of fibrinolysis in rabbits exposed to low and moderate levels of carbon monoxide inhibited by epsilon amino caproic acid. *Thromb Haemost.* 1978 Feb, 39(1): 109–121.
25. Chlopicki S, Olszanecki R, Marcinkiewicz E, Lomnicka M, Motterlini R.: Carbon monoxide released by CORM-3 inhibits human platelets by a mechanism independent of soluble guanylate cyclase. *Cardiovasc Res.* 2006 Jul, 71(2): 393–401.
26. Tulis DA, Durante W, Peyton KJ, Evans AJ, Schafer AI.: Heme oxygenase-1 attenuates vascular remodeling following balloon injury in rat carotid arteries. *Atherosclerosis.* 2001 Mar, 155(1): 113–122.
27. Ndisang JF, Jadhav A.: Heme oxygenase system enhances insulin sensitivity and glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Apr, 296(4): E829–841.
28. Muchova L, Wong RJ, Hsu M, Morioka I, Vitek L, Zelenka J, Schröder H, Stevenson DK.: Statin treatment increases formation of carbon monoxide and bilirubin in mice: a novel mechanism of in vivo antioxidant protection. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007 Aug, 85(8): 800–810.
29. Stagni E, Bucolo C, Motterlini R, Drago F.: Morphine-Induced Ocular Hypotension is Modulated by Nitric Oxide and Carbon Monoxide: Role of mu(3) Receptors. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010 Feb [Epub ahead of print].
30. Park SY, Lee SW, Shin HK, Chung WT, Lee WS, Rhim BY, Hong KW, Kim CD.: Cilostazol enhances apoptosis of synovial cells from rheumatoid arthritis patients with inhibition of cytokine formation via Nrf2-HO-1 induction. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan [Epub ahead of print].
31. Bae JW, Kim MJ, Jang CG, Lee SY.: Protective effects of heme oxygenase-1 against MPP(+)-induced cytotoxicity in PC-12 cells. *Neurosci Res.* 2010 Feb [Epub ahead of print].
32. Pae HO, Chung HT.: Heme oxygenase-1: its therapeutic roles in inflammatory diseases. *Immune Netw.* 2009 Feb, 9(1): 12–19.
33. Yamamoto N, Izumi Y, Matsuo T, Wakita S, Kume T, Takada-Takatori Y, Sawada H, Akaike A.: Elevation of heme oxygenase-1 by proteasome inhibition affords dopaminergic neuroprotection. *J Neurosci Res.* 2010 Feb [Epub ahead of print].
34. Blancou P, Anegón I.: Editorial: Heme oxygenase-1 and dendritic cells: what else? *J Leukoc Biol.* 2010 Feb, 87(2): 185–187.
35. Motterlini R, Clark JE, Foresti R, Sarathchandra P, Mann BE, Green CJ.: Carbon monoxide-releasing molecules: characterization of biochemical and vascular activities. *Circ Res.* 2002 Feb, 90(2): E17–24.
36. Foresti R, Hammad J, Clark, JE, Johnson TR, Mann BE, Friebe A, Green CJ, Motterlini R.: Vasoactive properties of CORM-3, a novel water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. *Br J Pharmacol.* 2004 Jun, 142(3): 453–460.
37. Varadi J, Lekli I, Juhasz B, Bacskay I, Szabo G, Gesztelyi R, Szendrei L, Varga E, Bak I, Foresti R, Motterlini R, Tosaki A.: Beneficial effects of carbon monoxide-releasing molecules on post-ischemic myocardial recovery. *Life Sci.* 2007 Apr, 80(17): 1619–1626.
38. Masini E, Vannacci A, Failli P, Mastroianni R, Giannini L, Vinci MC, Uliva C, Motterlini R, Mannaioni PF.: A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) abrogates polymorphonuclear granulocyte-induced activation of endothelial cells and mast cells. *FASEB J.* 2008 Sep, 22(9): 3380–3388.
39. Urquhart P, Rosignoli G, Cooper D, Motterlini R, Perretti M.: Carbon monoxide-releasing molecules modulate leukocyte-endothelial interactions under flow. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 May, 321(2): 656–662.
40. Kramkowski K, Mogielnicki A, Motterlini R, Chlopicki S, Buczek W.: Carbon monoxide releasing molecule 3 (CORM-3) inhibits arterial thrombosis in rats. *J Thromb Haemost.* 2009 Jul, 7(suppl. 2): abstr. PP-TH-239.