

ARTÍCULO ESPECIAL

El Nobel para el óxido nítrico. La injusta exclusión del Dr. Salvador Moncada

José R. de Berrazueta

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Universidad de Cantabria. Santander.

células endoteliales / historia de la medicina / óxido nítrico / Premio Nobel

La concesión del Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1998 a los científicos norteamericanos Robert Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad por sus descubrimientos en relación con el óxido nítrico como una molécula mensajera en el aparato cardiovascular ha levantado una importante polémica al excluir de hecho al científico suramericano, nacionalizado británico, Dr. Salvador Moncada.

Esta breve revisión histórica señala algunas de las contribuciones fundamentales al conocimiento de este campo. Se presenta la secuencia de los descubrimientos y su comunicación a la comunidad científica por los científicos galardonados y por el Dr. Moncada, basada en algunas publicaciones fundamentales para entender esta historia que no coincide con la escritura que de la misma hizo en 1996 el Comité del Premio Lasker y que en 1998 ha vuelto a realizar el Comité Nobel de la Academia Sueca. Más de 90 Universidades, Academias y Sociedades han reconocido hasta ahora al Dr. Moncada la prioridad en el descubrimiento de que el óxido nítrico es liberado por las células endoteliales, y del desentrañamiento de su vía metabólica. Más de 20.000 citas de sus trabajos fundamentales avalan en la comunidad científica su prelación en este campo. El propio Robert Furchgott, autor del brillante descubrimiento del factor relajante derivado del endotelio, que abrió este campo al conocimiento, declaró con respecto a la concesión de los Premios Nobel 1998: «I feel that the Nobel Prize Committee could have made an exception this year and chosen a fourth person, Salvador Moncada (to share the prize)».

Palabras clave: *Óxido nítrico. Factores derivados de endotelio.*

THE NOBEL PRIZE FOR NITRIC OXIDE. THE UNJUST EXCLUSION OF DR. SALVADOR MONCADA

The 1998 Nobel Prize in Physiology and Medicine has been awarded jointly to Northamerican scientists, Dr Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro and Ferid Murad, for their discoveries in relation to «nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system». This has raised an important polemic because of the exclusion the South-American scientist, now nationalized British, Dr. Salvador Moncada.

This short historical review examines some of the fundamental contributions to the knowledge in this field. It shows the sequence of the discoveries and the communication of them to the scientific community by the rewarded scientists and by Dr. Moncada. It is based on some fundamental publications in order to better understand this story, which does not coincide with the writing in 1996 by the Lasker Prize Committee, and which in 1998 was rewritten again by the Nobel Committee of the Swedish Academy. More than 90 Universities, Academies and Societies have acknowledged Dr. Moncada up to now with priority in the discovery of the fact that nitric oxide is released by endothelial cells, and the revealing of its metabolic way. More than 20,000 citations of their fundamental papers endorse in the scientific community his primacy in this field. Even Robert Furchgott, author of the brilliant discovery of the endothelium derived relaxing factor, that opened this field to the science, declared about the award of the 1998 Nobel Prize: «I feel that the Nobel Prize Committee could have made an exception this year and chosen a fourth person, Salvador Moncada (to share the prize)».

Key words: *Nitric oxide. Endothelium-derived factors.*

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 221-226)

Correspondencia: Prof. J.R. de Berrazueta.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander.
Correo electrónico: jrberrazueta@mundivia.es

INTRODUCCIÓN

El día 12 de Octubre de 1998 el Comité Nobel de la Academia Sueca acordó conceder los Premios Nobel en Medicina y Fisiología 1998 a tres investigadores

norteamericanos, los Dres. Robert Furchgott, Ferid Murad y Louis Ignarro «for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system».

La comunidad científica esperaba desde hace años que la Academia Sueca hiciera este reconocimiento. El estudio del óxido nítrico (NO) ha sido el campo de mayor expansión en el conocimiento biológico en la última década. Su importancia es fundamental en el entendimiento de los mecanismos reguladores fisiológicos y fisiopatológicos de numerosos órganos y sistemas celulares¹⁻³.

Su importancia radica en que es la primera sustancia química gaseosa que se ha demostrado que es producida por células vivas para enviar señales intercelulares. Es una sustancia química afín a los nitrovasodilatadores en sus acciones, y algunas de las enzimas que catalizan su síntesis actúan estimulando la guanilato ciclasa. Con ser esto importante, no es sino una parte pequeña de una vía metabólica fascinante. Esta vía comienza en la incorporación del aminoácido semiesencial L-arginina a los receptores celulares específicos, la oxidación de los grupos guanidino terminales del aminoácido cuando actúan las distintas sintetas L-arginina:NO y la producción de una serie de metabolitos intermediarios antes de la síntesis del NO. Éste ejerce su acción de mediador fisiológico en los distintos sistemas orgánicos, pero también realiza, directamente o a través de alguno de los metabolitos intermediarios como el peroxinitrito, su acción sobre la respiración mitocondrial produciendo la muerte celular, mecanismo inespecífico de defensa contra huésped.

La historia del NO puede ser tan antigua como uno quiera, ya que en realidad el compuesto químico NO fue identificado a comienzos del siglo XVII por Van Helmont (1577-1644). Más tarde, a finales del siglo XVIII Priestley estudia sus propiedades (1733-1804) y en 1946 Blanchard consigue su síntesis.

Por tanto, no se descubre el NO, que es una molécula gaseosa, incolora e inodora, conocida por los químicos desde antiguo y que se encuentra como contaminante en la atmósfera, sino que lo que dos de estos científicos (Furchgott e Ignarro) estaban investigando era cuál era la sustancia que pudiera explicar por qué las arterias se dilatan cuando tienen el endotelio intacto y reciben el estímulo de sustancias químicas como la acetilcolina. Furchgott había descubierto este fenómeno expuesto en un brillante artículo publicado en la prestigiosa revista *Nature* en 1980⁴. En artículos, comunicaciones y conferencias posteriores postuló el concepto de que debía existir un factor relajante derivado del endotelio (FRDE).

Entre 1980 y 1986 un reducido número de científicos estuvieron trabajando por desentrañar cuál era la naturaleza del FRDE. Ignarro había estado estudiando durante años las sustancias nitrovasodilatadoras y el NO en preparaciones vasculares y los cambios de la

enzima intracelular guanilato ciclasa⁵. Se sabía desde antiguo que todas las sustancias nitradas relajaban las preparaciones arteriales. Sus trabajos abrían una puerta al conocimiento del mecanismo de acción de los nitrovasodilatadores, fármacos que, como la nitroglicerina, llevamos usando más de 150 años en medicina. Tras los estudios en los que se llegó a proponer que el FRDE podría ser un producto intermedio y lábil de la lipooxigenasa o un ácido graso insaturado⁶, Ignarro y Furchgott llegaron a proponer que el FRDE por sus características farmacológicas podría ser NO o un producto muy similar.

El Dr. Murad, en 1977, estaba trabajando con la enzima guanilato ciclasa, y conocía que las sustancias nitrogenadas que empleábamos en la clínica, como el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, y el NO, ejercían su acción estimulando esta enzima en el interior de las células. Sin embargo, todavía en 1991, cuatro años después de que la comunidad científica conociera que el NO era liberado por las células endoteliales, que tenía las mismas propiedades biológicas y farmacológicas que el FRDE⁷ y que su síntesis derivaba de la oxidación del aminoácido L-arginina⁸, el Dr. Murad publica su trabajo en *Proceedings National Academy Science* en 1991⁹. En este artículo, lo que para gran parte de la comunidad científica era ya admitido, que el FRDE era el radical NO, continúa describiéndose como el «endothelium derived guanylyl cyclase-activating-factor (GAF)». «...it has been proposed that GAF or endothelium-derived relaxing factor is chemically identical with NO [...]. The complexity of free-radical side-reactions, the low concentrations, and the lability of GAF in cultured cells or crude cell-free preparations have so far hindered the definite identification of GAF and the clarification of whether indeed different forms, i.e., a group of L-arginine-derived GAFs, are synthesized». Es interesante comprobar cómo para quien continuaba «hindered the definite identification of GAF or EDRF» recibe ahora la recompensa «for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system».

Afirma la Academia sueca en su comunicado: «When Furchgott and Ignarro presented their conclusions at a conference in July, 1986, it elicited an avalanche of research activities in many different laboratories around the world. This was the first discovery that a gas can act as a signal molecule in the organism». Esta interpretación es interesante. Es difícil entender que un científico experimental tenga una conclusión que ha comprobado y no la publique. Lo habitual en ciencia es que cualquier hecho nuevo sea comunicado a través de una publicación, salvo que emita una hipótesis más o menos certera en espera de ser confirmada. Uno de los premiados, el Dr. Ignarro, no describe exactamente esto en una de sus revisiones¹⁰. Dice así refiriéndose a tal conferencia: «A short

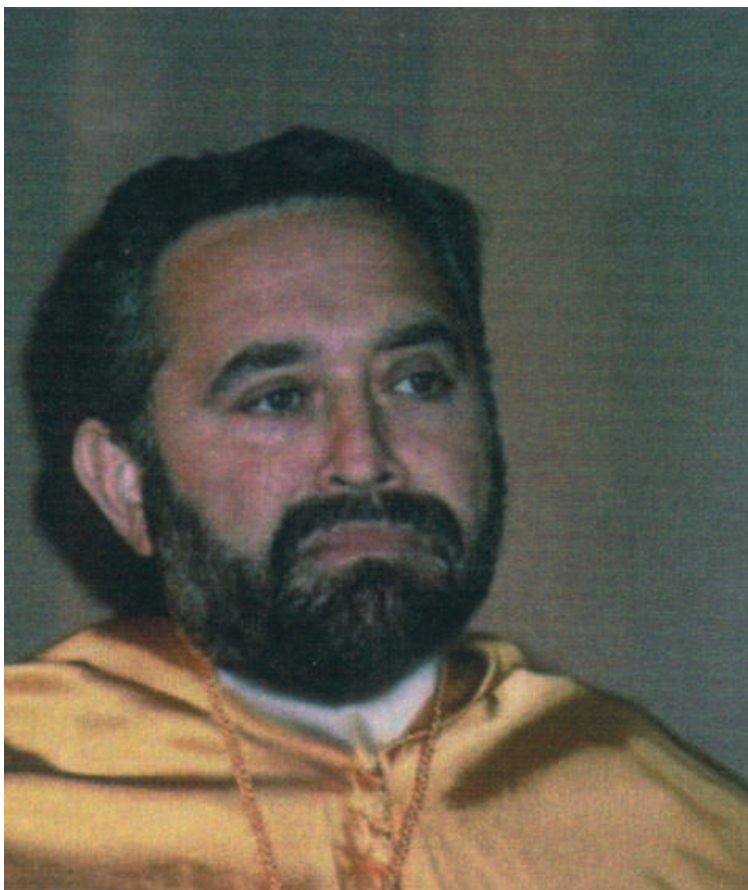


Fig. 1. Dr. Salvador Moncada. Doctor Honoris causa por la Universidad de Cantabria, 1989. Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica, 1990.

time after this laboratory and that of Furchgott noted the remarkable similarities in biological properties between EDRF and NO (individual talks presented at the Fourth Symposium on Mechanisms of Vasodilatation, Rochester, Minnesota, July 11, 1986), EDRF distinct from prostacyclin was reported to inhibit platelet aggregation and was suggested to be pharmacologically and chemically identical to NO». Por tanto, el propio autor no dice que presentara conclusiones de que el FRDE fuera NO, sino «the remarkable similarities in biological properties between EDRF and NO» [...] «and was suggested to be...».

El día 11 de junio de 1987 la revista *Nature* publica el trabajo de Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. «Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor». *Nature* 1987; 327: 524-526. Era la primera vez que se identificaba que las células endoteliales liberaban directamente una sustancia gaseosa, identificada como NO, que tenía exactamente las mismas propiedades farmacológicas que el FRDE. Se empleaba, además, por primera vez el método de detección directa por quimioluminiscencia del NO que era liberado por las células endoteliales, sistema que se ha convertido en el método analítico más empleado en experimentación y clínica para

detectar el NO. El trabajo tuvo que ser modificado varias veces antes de que la revista *Nature* lo aceptara para su publicación. El trabajo fue recibido en la revista el 28 de enero y fue aceptado el 10 de abril de 1987, es decir, tuvo que hacerse durante el año 1986, como así fue. El trabajo ha sido probablemente el más citado en la última década en medicina. El Dr. Moncada (fig. 1), según la revista *Science*, es el científico europeo más citado en los últimos años, más de 25.000 citas y el segundo del mundo en citas de sus últimos trabajos.

Unos meses después del Dr. Moncada, en diciembre de 1987, el Dr. Ignarro publicó su trabajo en *Proceedings National Academy Science*¹¹. El último firmante es el Dr. Gautam Chaudhuri, miembro del departamento de obstetricia y ginecología que había trabajado con el Dr. Moncada en «the Bioassay cascade superfusion technique». Dice el primer párrafo del resumen de este trabajo fundamental en esta historia: «The objective of this study was to determine whether nitric oxide (NO) is responsible for the vascular smooth muscle relaxation elicited by endothelium-derived relaxing factor (EDRF)». Parece que si el Dr. Ignarro hubiera demostrado previamente que el NO era el FRDE no hubiera escrito este párrafo, ni hubiera hecho este trabajo, ya que ya lo habría tenido publicado

y demostrado anteriormente. El trabajo de Ignarro se publica en diciembre y llega a la revista, comunicado por Sawyer, el 31 de agosto de 1987. La cita bibliográfica número 26 del trabajo de Ignarro y Chaudhuri es precisamente el trabajo de Palmer, Ferrige y Moncada de la revista *Nature*. Es decir, con la técnica empleada por el Dr. Moncada y su grupo reproducen los resultados de éste. En un trabajo inmediatamente anterior, aceptado para su publicación en agosto de 1987 y publicado en diciembre de 1987¹², el Dr. Ignarro concluye que «EDRF from artery and vein is either NO or a chemically related radical species». Quien esto suscribe y otros muchos científicos que trabajamos en el área del NO, creemos que la prelación en la comunicación a la comunidad científica de que el FRDE es el NO corresponde sin ninguna duda al Dr. Moncada.

En realidad, la reescritura de la historia del descubrimiento del NO comenzó en 1996. El Comité de la Fundación Lasker otorgó su premio ese año a los Dres. Furchgott y Murad¹³, por «seminal and ingenious discoveries which lead to the fundamental understanding of the role of nitric oxide (NO) in health and disease». Pero varios científicos de primera magnitud, entre ellos varios laureados con el Nobel, hicieron llegar al Comité Lasker su queja, antes y después de que se emitiera el fallo. La revista *Science*¹⁴ se hizo eco de esta protesta, por no incluir entre los premiados a uno de los pioneros, en el descubrimiento del NO como molécula producida por las células endoteliales, el Dr. Moncada, y más aún por elucidar el camino metabólico que todos los sistemas celulares emplean para sintetizar el NO. La descripción en el año 1988 en la revista *Nature* por el Dr. Moncada de que el NO se sintetizaba por oxidación del nitrógeno del grupo amino terminal de la L-arginina abrió este campo al conocimiento. En el mismo artículo de *Science* se señalaba que algunos decían que un cuarto «leader» apartado del Lasker era el Dr. Ignarro.

Decía el Dr. Vane, premio Nobel en 1982 en el artículo citado que: «está muy bien hacer sugerencias, pero es diferente hacer descubrimientos reales», que es lo que hizo el Dr. Moncada. («It's all very well to make suggestions ...it's different to make the actual discovery»). Señalaba el Dr. Vane que si los premiados podían haber sugerido, el Dr. Moncada fue el que «actually showed it» que el FRDE era idéntico al NO. Aunque otros científicos criticaron la decisión del Comité Lasker, algunos científicos americanos, además por supuesto del propio comité que lo otorgó, manifestaron su acuerdo, aunque prefirieron guardar el anonimato¹⁴.

Habitualmente la concesión del Premio Lasker precede a la del Nobel. Parecía claro por tanto que el Premio Nobel al NO estaba cerca. La Asamblea Nobel del Karolinska podía, además de premiar el propio trabajo de Furchgott, apoyar el descubrimiento de que las células endoteliales producen NO y la vía metabólica

por la que se sintetiza, hecho que verdaderamente abrió el campo más fascinante de la ciencia biológica en los últimos años, o premiar la especulación de que el FRDE podía ser NO. Era de temer que si la Fundación Lasker escribía su particular punto de vista de la historia del NO, la Academia Sueca podía seguir esta reescritura de la historia.

La ciencia y el arte no se cultivan al azar. La mente creadora se diferencia de la mente normal, el artista se diferencia del artesano, el científico genial del mero cultivador obrero de la ciencia. Los primeros, los artistas, los científicos pioneros abren nuevos horizontes, nuevas perspectivas a la creación artística o iluminan un campo oscuro de la ciencia. Buscan inquisitivamente, saben buscar y deslumbran con hechos nuevos no comprendidos anteriormente.

Esto no parece tener importancia para las dos instituciones que han otorgado los premios anteriormente referidos. Otros miembros de la comunidad científica que otorgan premios más modestos al reconocimiento científico no habían seguido el mismo camino. Han pensado que lo importante era demostrar las hipótesis que cambian los conceptos de la ciencia y ser el primero en mostrar la evidencia de un hecho. Más de noventa Universidades, Academias y Sociedades avalan este reconocimiento al Dr. Moncada.

Por si fuera poco, el Dr. Moncada fue también el primero en comunicar de dónde procedía el NO en las células que lo producen, prácticamente todas las del organismo, y de prácticamente todos los organismos vivos. También en la revista *Nature* en 1988⁸, el Dr. Moncada comunicó que las células endoteliales sintetizaban el NO desde el aminoácido L-arginina. Posteriormente vinieron sus más de 400 trabajos desentrañando el mecanismo de este espectacular gas, la primera molécula gaseosa que se haya demostrado que, producida por células, tenga función de mensajero intercelular, de mediador biológico, como él mismo postuló. Demostró su presencia en endotelio, plaquetas, sistema nervioso central y periférico, médula suprarrenal y células del sistema inmunitario. En prácticamente todos estos campos su comunicación era la primera aportación que abría un nuevo campo a la comunidad científica. Fue también el primero en comunicar que era fundamental para el mantenimiento de la presión arterial in vivo en completos experimentos, y también el primero que demostró en ratones *knock-outs* su papel como mecanismo de defensa frente a la infección. Más de 20.000 artículos de científicos de todo el mundo han seguido sus pasos en los últimos diez años, prácticamente la mayoría citan su primer y seminal trabajo: muchos el del Dr. Furchgott y en menor número el del Dr. Ignarro. La historia del NO para algunos modestos científicos que nos dedicamos a este campo comenzó en junio de 1987 y no en diciembre.

Además, el Dr. Moncada no es un advenedizo en la ciencia de primera magnitud. Sus primeros traba-

jos de los años 70 le llevaron a desentrañar, y comunicar también en la revista *Nature*, el mecanismo de acción de la aspirina^{15,16}. Pocos años después descubrió que las células endoteliales de la pared vascular producen la prostaciclina¹⁷. Asimismo, demostró que las plaquetas poseen una enzima, la tromboxano sintetasa, a través de la cual sintetizan el tromboxano¹⁸, sustancia fundamental para que las plaquetas puedan agregarse entre sí, y que posee acciones opuestas a las de la prostaciclina. Del conocimiento de aquellos primeros trabajos se pudo demostrar la eficacia de la aspirina para prevenir la trombosis cerebral y el infarto de miocardio. Por estos trabajos realizados en el laboratorio del Dr. Vane y en su colaboración, el Dr. Vane obtuvo el Premio Nobel el año 1982. Es difícil encontrar un científico que haya estado publicando trabajos fundamentales en dos campos de la ciencia y que éstos hayan dado lugar a la concesión por dos veces del Premio Nobel. Sin duda trabajar bajo la dirección de alguien, como en el caso del Dr. Vane, puede hacer dudar de la autoría del trabajo, pero abrir un segundo campo de la magnitud de la del NO y no alcanzar tampoco la recompensa siendo el primero en comunicarlo parece más increíble, por ende, cuando algunos de los reconocimientos previos de su mérito vienen del ambiente más conocedor de este campo. Así, en 1990, el grupo organizador de la periódica reunión «Mechanisms on Vasodilatation» (P. Vanhoutte), le invita a pronunciar «The first Robert Furchgott lecture»¹⁹ y el Karolinska de Suecia le invita a pronunciar «the 1991 Ulf von Euler Lecture»²⁰. Desde luego, se supone que tales invitaciones estaban basadas en el profundo conocimiento que los autores de las mismas tenían de la importancia capital de las aportaciones que el Dr. Moncada había realizado para desentrañar el conocimiento del NO. Más aún, la Academia de Ciencias de los EE.UU. nombró en 1994 al Dr. Moncada miembro de la misma en reconocimiento a sus fundamentales trabajos para identificar el NO y elucidar su vía metabólica. Sólo después de otorgarse el Premio Lasker, fue el Dr. Murad reconocido con la entrada en la Academia de Ciencias de los EE.UU.; el Dr. Ignarro aguarda todavía este reconocimiento. Otra señera e informada asociación científica, la American Heart Association, reconocía el mérito por el descubrimiento y desentrañamiento de la vía metabólica del NO al Dr. Moncada en noviembre de 1991, al invitarle a dictar «The Paul Dudley White lecture».

¿Qué ha podido cambiar en esta historia desde entonces?; desde luego, no los méritos científicos de unos y otros, todos notables. Pero notables científicos han hecho oír su voz sobre la sorpresa que han recibido al ver postergado al Dr. Moncada del Premio Nobel^{21,22}. El propio Robert Furchgott declaró: «I feel that the Nobel Prize Committee could have made an ex-

ception this year and chosen a fourth person, Salvador Moncada (to share the prize)»²³.

La comunidad científica española conoce bien al Dr. Moncada, ya que son numerosos los científicos que se han formado a su lado. Son numerosas las reuniones, congresos y conferencias a las que ha asistido e impartido en nuestro país. Es colaborador asiduo con numerosas sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Española de Cardiología. En 1990 se le reconocieron sus méritos con la concesión del Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica.

Dice el escritor español Jose Manuel Fajardo, autor de *El converso* (Ediciones B), que «la historia es generalmente la versión oficial de los vencedores, y eso suele ser siempre una mentira. Cuando uno investiga un poco la vida de los perdedores, de la gente que no consigue triunfar en un momento dado, encuentra más atisbos de verdad que en las versiones oficiales». Acabo con las propias palabras del Dr. Moncada refiriéndose al trabajo del Dr. Furchgott: «It is my belief that when science is good it is also beautiful. Furthermore, good science has impact»¹⁹. Ninguno de los premiados ha tenido tanto impacto por su trabajo en este campo del NO como el propio Dr. Moncada, ese es su premio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension* 1988; 12: 365-372.
2. Berrazueta JR, López Jaramillo P, Moncada S. El óxido nítrico: de vasodilatador endógeno a mediador biológico. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 421-431.
3. Berrazueta JR. Oxido nítrico. Nuevas perspectivas. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 199-208.
4. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
5. Gruetter CA, Barry BK, McNamara DB, Gruetter DY, Kadowitz PJ, Ignarro LJ. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine. *J Cyclic Nucleotide Protein Phosphoryl Res* 1979; 5: 211-224.
6. Furchgott R. Discovery of endothelium-dependent relaxation. *Circulation* 1993; 87 (Supl 5): 3-8.
7. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
8. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.
9. Schmidt HHH, Pollock JS, Nakane M, Gorsky LD, Förstermann U, Murad F. Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating-factor synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 365-369.
10. Ignarro L. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ Res* 1989; 65: 1-21.

11. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrs RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9.265-9.269.
12. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 1987; 61: 866-879.
13. Lasker awards. *Science* 1996; 274: 39.
14. Critics say Laskers Omitted NO pioner. *Science* 1996; 274: 173-174.
15. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Indomethacin and aspirin abolish prostablandin release from the spleen. *Nature New Biol* 1971; 231: 237-239.
16. Moncada S, Ferrerira SH, Vane JR. Prostaglandins, aspirin-like drugs and the oedema of inflammation. *Nature* 1973; 246: 217-219.
17. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-665.
18. Needleman P, Moncada S, Bunting S, Vane JR, Hamberg M, Samuelsson B. Identification of an enzyme in platelet microsomes which gnerates thromboxane A2 from prostaglandin endoperoxides. *Nature* 1976; 261: 558-560.
19. Moncada S. The first Robert Furchgott lecture: from endothelium-dependent relaxation to the L-arginine:NO pathway. *Blood Vessels* 1990; 27: 208-217.
20. Moncada S. The 1991 Ulf von Euler Lecture. The L-arginine: nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992; 145: 201-227.
21. Nobel award stirs up debate on nitric oxide breakthrough. *Nature* 1998; 395: 625-626.
22. Nine Scientists get the call to Stockholm. *Science* 1998; 282: 610-611.
23. Nobel Prize for NO research. *Nature Med* 1998; 11: 1.215.