

Emerytowany prof. zw. dr hab. Jan Izdebski

## **Dr A.V. Schally, laureat Nagrody Nobla z dziedziny fizjologii i medycyny, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**

Andrzej Wiktor Schally urodził się w Wilnie w roku 1926. Jego ojciec Kazimierz Schally był oficerem Wojska Polskiego, we wrześniu 1935 r. otrzymał on stanowisko szefa Gabinetu Wojskowego Prezydenta Rzeczypospolitej Ignacego Mościckiego. W styczniu następnego roku uzyskał awans do stopnia generała brygady. W okresie pełnienia funkcji szefa Gabinetu mieszkał wraz z rodziną w Pałacu pod Blachą.

Gdy wybuchła II Wojna Światowa gen. Schally ewakuował się z rodziną w kolumnie prezydenckiej do neutralnej Rumunii. Generał bez rodziny przedostał się do Francji, a następnie do Szkocji. Andrzej pozostał w Rumunii aż do zakończenia wojny. W roku 1945 dotarł do Szkocji, gdzie dokończył edukację w szkole średniej. Następnie podjął studia chemiczne na uniwersytecie w Londynie, po czym rozpoczął pracę w Instytucie Badań Medycznych, gdzie rozwijał swoje zainteresowania w dziedzinie medycyny.

W roku 1952 przeniósł się do Kanady, gdzie rozpoczął badania naukowe w dziedzinie endokrynologii w Uniwersytecie McGill w Montrealu. W roku 1957 uzyskał stopień doktora w dziedzinie biochemii. Tutaj przedmiotem jego zainteresowania i pierwszych osiągnięć naukowych stały się relacje pomiędzy funkcją mózgu, siedzibą intelektu i miejscem odbierającym bodźce wewnętrzne pochodzące z samego organizmu jak i zewnętrzne, a działaniem systemu endokrynologicznego.

W tym czasie istniała już obszerna wiedza na temat funkcji gruczołu, zwanego przysadką, umieszczonego u nasady mózgu. Był on źródłem szeregu hormonów peptydowych takich jak oksytocyna, ACTH, hormon wzrostu, regulujących różne funkcje organizmu, w tym procesy związane z płciowością i rozrodem. Wydawało się, że przysadka może być stymulowana przez bodźce pochodzące z mózgu (chemiczne?, nerwowe?). A.V. Schally i M. Saffran po raz pierwszy zademonstrowali, że homogenaty z części mózgu zwanej podwzgórzem (*hypotalamus*) powodują wydzielanie ACTH przez przysadkę. Był to pierwszy dowód na to, że mózg (jego część – podwzgórze) reguluje działanie przysadki i że przekaźnikiem tej informacji jest substancja (lub substancje) chemiczna.

Od tej obserwacji (1955 r.) minęło ponad 20 lat zanim sprawa została do końca wyjaśniona i to mimo zaangażowania potężnych funduszy i kilku zespołów. Nie brakło też wypowiedzi, że takiej substancji nie da się odnaleźć. Obawiano się, czy zakończenie finansowania nie nastąpi wcześniej niż rozstrzygnięcie problemu.

Wyzwanie to podjął Schally przenosząc się do Stanów Zjednoczonych i rozpoczynając działalność w Baylor University w Houston. Pracował tam w latach 1957-1962 wspólnie z dr. Rogerem Guilleminem. Obaj wybitni naukowcy prezentowali różne podejście do problemu i inny temperament. Ich drogi się rozeszły, kiedy Schally uzyskał obywatelstwo amerykańskie i otrzymał nominację na szefa laboratorium badawczego endokrynologii i polipeptydów w centrum medycznym *Veterans Administration* w Nowym Orleanie. Ta placówka, podlegająca rządowi amerykańskiemu, zapewniła mu stabilne i wysokie finansowanie umożliwiające prowadzenie badań w sposób przez niego wybrany. Guillemin kontynuował badania nad poszukiwaniem hormonów wydzielanych przez mózg i w ten sposób dawni współpracownicy stali się rywalami w biegu o sukces. Niekiedy w ocenie obserwatorów pojawiał się termin pojedynków (duel) na określenie tego współzawodnictwa. Nie ulega jednak wątpliwości, że ta konkurencja wpływała stymulująco na wysiłek i związane z tym tempo prac.

Podejście obu badaczy było różne z dwu powodów. Pierwszy to wybór materiału biologicznego: Schally wybrał mózgi świńskie, które udało mu się uzyskiwać bez ponoszenia kosztów; Guillemin – owcze, za które musiał płacić. Przy porównywalnym finansowaniu dawało to przewagę Schally'emu, bo znaczną część środków mógł przeznaczyć na zatrudnianie pracowników różnych specjalności, w tym chemików, którzy zajmowali się izolacją właściwego produktu ze skomplikowanej mieszaniny otrzymanywanej z mózgow, a potem ustalaniem budowy wydzielonych peptydów. Ukoronowaniem tych prac było przeprowadzenie syntezy tych związków i potwierdzenie, że wykazują one aktywność biologiczną identyczną z wyizolowanymi z mózgu.

W roku 1969 Schally opublikował rezultaty prowadzonych badań obejmujących wyizolowanie i ustalenie budowy TRH, tripeptydu wydzielonego z podwzgórza. Przedstawił również syntezę tego związku. Informacja ta zbiegła się w czasie z publikacją Guillemina o dokonaniu podobnej syntezy. Próbkę syntetycznie otrzymanego związku w obu laboratoriach, zgodnie z oczekiwaniem, powodowały wydzielanie z przysadki hormonu tyreotropiny, który reguluje aktywność hormonalną tarczycy. Wynik ten pokazał, że hipoteza mówiąca o istnieniu hormonów podwzgórzowych, które przekazywane do przysadki powodują wydzielanie hormonów przysadkowych ma mocne podstawy. Co więcej, Schally wykazał na podstawie badań klinicznych wykonanych przy współpracy z naukowcami w Meksyku, że otrzymany związek wykazuje również aktywność biologiczną w organizmie człowieka. Obawa o brak takiej aktywności istniała wobec znanej specyficzności gatunkowej hormonu wzrostu – hormon wyizolowany z przysadek bydła nie wykazuje aktywności w organizmie człowieka.

Osiągnięcie to, samo w sobie o ogromnych konsekwencjach, jeśli chodzi o pojawiającą się możliwość zastosowań medycznych, stało się potężnym impulsem do wzmożenia prac nad hormonem podwzgórzowym powodującym wydzielanie przez przysadkę hormonu luteinizującego (LH) regulującego produkcję hormonów przez gruczoły płciowe; u osobników męskich stymuluje produkcję testosteronu, u żeńskich pobudza jajczkowanie i wydzielanie progesteronu.

O ogromnym wysiłku przy izolacji tego hormonu podwzgórzowego, nazywanego w skrócie LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) świadczyło to, że w wyniku izolowania związku z 160 000 mózgow świńskich otrzymano 800 µg czystego produktu. Z tej próbki udało się ustalić prawidłowo budowę tego peptydu zawierającego 10 reszt aminokwasowych. W roku 1971 na zjeździe Towarzystwa Endokrynologicznego w San Francisco Schally przedstawił opis izolacji, wynik ustalania budowy i opis syntezy LHRH. W ocenie innych badaczy uznano to za szczytowe osiągnięcie w rozwiązaniu niezwykle złożonego problemu nie tylko przez autora pracy, ale także za czołowe osiągnięcie endokrynologii eksperymentalnej na przestrzeni wielu lat. Schally powiedział, że był to najszczęśliwszy moment w jego życiu. Konkurent w badaniach nad LHRH - R. Guillemin - złożył Schally'emu gratulacje. Jego prace zakończyły się później i wykazały, że LHRH wyizolowany z podwzgórz owczych ma budowę identyczną z LHRH wydzielonym przez Schally'ego z podwzgórz świńskich.

Przedstawione wyżej informacje pokazują ogrom wykonanej pracy, ale warto jeszcze zwrócić uwagę na wysokość nakładów na całe przedsięwzięcie. Sumaryczny koszt badań wykonanych nad TRH i LHRH nie jest znany autorowi tego tekstu, znana jest natomiast wypowiedź Guillemina, który stwierdził, że wyizolowanie pierwszego miligramu TRH kosztowało wielokrotnie więcej niż misja NASA, która przyniosła kilogram skały z Księżyca na Ziemię.

Osiągnięcia uzyskane w badaniach hormonów podwzgórzowych otworzyły nowy rozdział w rozważaniach nad ich zastosowaniem w medycynie. W przypadkach niedoboru hormonów przysadkowych, które często są substancjami wysokocząsteczkowymi, ich

pozyskanie ze źródeł naturalnych jest trudne, a zastosowanie ze względu na specyficzność międzygatunkową niemożliwe. Hormony podwzgórzowe nie są aż tak złożone i mogą być otrzymywane na drodze syntezy chemicznej. Stwarza to możliwość uaktywniania przysadki, by zwiększała produkcję swego hormonu, którego niedobór powoduje objawy chorobowe. Co więcej, można tworzyć tzw. agonistów przez modyfikowanie cząsteczki hormonu podwzgórzowego w taki sposób, by wykazywały one wyższą aktywność niż związek naturalny, czego skutkiem może być obniżenie dawek leczniczych. Można również dokonać zmiany tak, by zmodyfikowany hormon (antagonista) wykazywał działanie przeciwstawne w stosunku do wytwarzanego w organizmie. Stwarza to możliwość zastosowania takiego związku jako leku w sytuacji, gdy objawy chorobowe występują wskutek nadmiernego wytwarzania hormonu przysadkowego. Takie perspektywy natychmiast zostały dostrzeżone zarówno przez odkrywcę hormonów podwzgórzowych, jak i innych badaczy – endokrynologów, lekarzy i chemików zdolnych projektować agonistów jak i antagonistów tych hormonów.

Sześć lat po opublikowaniu badań nad LHRH Andrew Victor Schally otrzymał Nagrodę Nobla. Dzielił ją ze swoim początkowym współpracownikiem, a później konkurentem Rogerem Guilleminem. Nagrodę Nobla jako trzecia otrzymała w tej edycji Rosalyn Yalow za opracowanie metody analizy zawartości hormonów w materiale biologicznym (radioimunoeseje).



W chwili uzyskania Nagrody Nobla Schally miał na swoim koncie około 1000 publikacji naukowych. Lista opublikowanych prac po 1977 r. nie jest jeszcze zamknięta, ale już liczy sobie kilkanaście setek nowych pozycji. Przeprowadzone prace wykorzystywały ogromny potencjał jaki dawały badania nad modyfikacją budowy hormonów podwzgórzowych w poszukiwaniu substancji o potencjalnym zastosowaniu medycznym. Obiektami jego zainteresowań były, poza omówionymi powyżej, somatostatyna, która między

innymi hamuje wydzielanie hormonu wzrostu oraz GHRH, który stymuluje wydzielanie hormonu wzrostu. Prace te doprowadziły do otrzymania szeregu agonistów hormonów podwzgórzowych o potencjalnym zastosowaniu medycznym, jak i antagonistów. Te ostatnie wykazywały zdolność hamowania wzrostu nowotworów. Powstały również połączenia chemiczne hormonów i związków cytotoksycznych hamujące wzrost nowotworów..

Podczas wizyty w Warszawie we wrześniu 2017 r. A.V. Schally wygłosił dwa wykłady. Pierwszy w Wojskowym Instytucie Medycznym, gdzie przedstawił głównie badania nad zastosowaniem antagonistów hormonów podwzgórzowych w terapii nowotworów. Drugi zaś na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie większą uwagę zwrócił na aktywnych agonistów tych hormonów.

Wśród tych związków znalazły się wysokoaktywne analogi uwalniające hormon wzrostu. Ich budowa była zaprojektowana i synteza przeprowadzona przed 20 laty przez autora tego tekstu podczas jego pobytu w laboratorium A.V. Schally'ego w Nowym Orleanie. W tamtym czasie zbadano jedynie wpływ tych związków na wydzielanie hormonu wzrostu. W później prowadzonych badaniach tych związków, publikowanych do ostatnich czasów, Schally zademonstrował ich przydatność w leczeniu gojenia ran, przyspieszeniu zablizniania się ran pozawałowych serca, do wzmacniania wydzielania insuliny przez trzustkę i kilku innych procesów leczniczych.



A.V. Schally otrzymał 26 tytułów doktora honoris causa uniwersytetów w Europie (w tym Uniwersytetu Jagiellońskiego) i obu Amerykach.

Po huraganie *Katherina* Schally przeniósł się z Nowego Orleanu do placówki centrum Medycznego V.A. w Miami i Uniwersytetu w Miami.