

## IZ ISTORIJE MEDICINE

### Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu

Namera Alfreda Nobela bila je da se velika finansijska sredstva, koja je stekao otkrićem kontrolisane upotrebe nitroglicerina u vidu dinamita, upotrebe za podsticanje i razvoj nauke i dostignuća koja će činiti dobro ljudima i njihovoj zajednici. Kao i uvek, postavlja se pitanje da li je njegova namera ispunila cilj i da li zaista pomaže razvoj nauke i njen uticaj na pozitivan razvoj čovečanstva. Danas su neka ograničenja postavljena u početnom aktu o nagradi značajna smetnja da se u najvećoj meri ispuni cilj i želja njenog osnivača. Prvo, jedan od razloga za uspostavljanje nagrade je pomoć istraživaču da savlada finansijske teškoće u istraživanjima. Pošto je prosečna starost dobitnika nagrade uglavnom velika, radi se o istraživačima koji su već postigli značajan ugled i finansijsku stabilnost tako da je ova namera već stavljena pod lupu. Drugo, istraživanja u medicini, kao i u fizici ili hemiji, danas obuhvataju u najvećoj meri timove, institucije i prostiru se u više država ili čak kontinenata. Uslovi i ograničenja, postavljeni pre više od 100 godina, danas znatno više ograničavaju slobodu u donošenju odluke o nominaciji nego u početku dodele ovog svetski poznatog priznanja. Skoro bizarna epizoda sa prodajom Nobelove medalje ponovo je privukla pažnju na postupak za izbor Nobelovog laureata.

„... Sa mojom celokupnom preostalim imovinom treba da se postupi na sledeći način: Kapital izvršioци treba da investiraju u sigurne poslove i da formiraju fond iz čijeg će prihoda godišnje dodeljivati nagrade onima koji su u toku prethodne godine dali najveći doprinos čovečanstvu ... ; jedan deo osobi koja je postigla najveće otkriće u domenu fiziologije i medicine”.

Ovo je izvod iz testamenta Alfreda Nobela koji je potpisao u Parizu 27. novembra 1895. Zajedno sa Statutima Nobelove fondacije, koje je zvanično potvrdila švedska Vlada 29. juna 1900, testament predstavlja osnovu na kojoj funkcioniše dodela Nobelovih nagrada.

Ubrzo pošto je postao poznat, testament je bio izložen kritici zbog svoje nepreciznosti. Osim toga, deca Nobelove braće pokušala su da obore testament zbog čega je morao da bude postignut dogovor između izvršilaca Nobelove želje i preostale familije. Iako su statuti poboljšani unošenjem nekih praktičnih odrednica, ostali su još uvek neprecizni i otvoreni za tumačenje od strane Nobelovog komiteta. Izbor za Nobelovu nagradu

## ***Kriterijumi za izbor***

Nobelova nagrada, koju dodeljuje Nobelov komitet u Kraljevskom institutu, često se naziva Nobelova nagrada za medicinu. U Nobelovom testamentu je navedeno „nagrada za fiziologiju i medicinu“. Važno je zapaziti ovu činjenicu jer je u Nobelovo vreme pojam fiziologija podrazumevao više različitih oblasti biologije. Na taj način Komitet je dobio veću širinu i slobodu da nagradu dodeli za dostignuća iz oblasti biologije, kao i kliničke medicine. Tako je nagrada dodeljena 1973. „za otkrića u pogledu organizacije i ispoljavanja ponašanja jedinke i društva“ u najvećoj meri nagrada za bihejvioralne nauke. Nagrada dodeljena 1979. „za otkriće kompjuterizovane tomografije” pripada oblasti primenjene fizike, dok nagrada dodeljena 1983. godine „za otkriće mobilnih genetskih elemenata” pripada oblasti genetike.

Ključne reči u testamentu su otkriće i najveći doprinos čovečanstvu. Suština ovih reči je u najvećoj meri poštovana tokom izrade Statuta Nobelove Fondacije. Ipak, na kraju nije donet poseban zaključak i ostavljeno je da Komitet u svakom pojedinačnom slučaju interpretira i primenjuje ove pojmove. U ostale dve oblasti iz prirodnih nauka ovi pojmovi se tumače kao otkrića i stvaranje u fizici, odnosno otkrića i poboljšanja u hemiji.

Otkriće je lakše definisati u bazičnim naukama nego u kliničkoj medicini. S druge strane, „najveći doprinos čovečanstvu“ je često očigledniji u kliničkoj medicini nego u bazičnim naukama. Otkriće se definiše kao iznenadni značajan porast znanja, za razliku od postepenog povećanja obima poznavanja određenog problema. Zbog toga se nagrada pre dodeljuje za pojedinačno otkriće a ne za postignuti napredak u toku celog radnog veka naučnika. Danas se razgovara o tome kako institucije za dodelu nagrade interpretiraju „najveći doprinos čovečanstvu”; kod ocene treba uzeti u obzir stanje nauke kada se odluka donosila. Charles Nicolle je dobio nagradu 1928. godine za „rad o tifusu”, kojim je pokazao ulogu telesnih izlučevina u prenosu bolesti. Zahvaljujući ovom otkriću i veoma jednostavnim postupcima higijene, postalo je moguće boriti se protiv epidemija koje su odnosile stotine i hiljade života, naročito u Velikom ratu. Paul Hermann Müller je dobio nagradu 1948. godine za otkriće dihlodifeniltrihlormetana (DDT) kao efikasnog insekticida. Tokom i odmah posle Drugog svetskog rata ova otkrića su pomogla ne samo u sprečavanju širenja tifusa već i borbu protiv drugih bolesti koje prenose insektikao što je malarija. Svetska zdravstvena organizacija (WHO) ocenjuje da je tokom korišćenja DDT sačuvano oko 25 miliona života. Ne treba ipak zaboraviti uticaj insekticida na spoljnu sredinu, ptice, ribe, biljke i sl, jer se oni nagomilavaju i imaju produženo dejstvo. Zbog toga savremeno poznavanje pogubnih ekoloških efekata DDT i insekticida u agrikulturni sasvim drugačije osvetljava njihovu primenu i korist po čovečanstvo.

U testamentu se traži da nagrađeni rad bude objavljen u godini koja prethodi nagradi. Ovaj zahtev skoro nikada nije ispoštovan. Prvo, otkrića postaju javna kada se

objave, što zahteva određeno vreme. Drugo, neophodna je verifikacija od strane drugih istraživača pre nego što otkriće postane opšteprihvaćeno. Zbog toga Kraljevski institut shvata „prethodnu godinu“ kao godinu u kojoj je otkriće pokazalo svoje dobrobiti. Značaj ove prilagodljivosti može se ilustrovati primerima. Barbara McClintock je postigla prva otkrića o pokretnim genetskim elementima 1944. godine, znači mnogo pre nego što su James D. Watson i Francis H.C. Crick 1953. objavili radove o strukturi dezoksiribonukleinske kiseline. Mc Kormick je nagrađena Nobelovom nagradom za fiziologiju i medicinu 1983. (21 godinu posle Watson-a i Crick-a). Osnovni razlog za to je da je, kada je rasvetljena struktura DNK i genetki kod dešifrovan (Nirenberg i Khorana, 1968), postalo jasno da zamena samo jednog nukleotida u DNK može drastično da promeni čitanje genetske informacije. Naučna zajednica je stoga veoma teško mogla da prihvati mobilne genetske elemente. Dalje, bilo je potrebno mnogo vremena da se pokaže da su mobilni genetski elementi opšti fenomen a ne izuzetak ograničen na jedan organizam. Kada su naučnici identifikovali pokretne genetske elemente u bakterijama i insektima i kada je postalo poznato da je transpozicija gena koji regulišu rast uključena u nastanak malignog rasta, nije prošlo mnogo vremena pre nego što je Barbara McClintock nagrađena Nobelovom nagradom. Isti razlog je i kod ocene dostignuća Peyton Rous-a koji je svoja otkrića o tumorskim virusima u pilića postigao 1916. godine ali nije dobio nagradu sve do 50 godina kasnije kada je postojanje virusa koji izazivaju tumore pokazano i u drugim vrstama.

Jedan od razloga za kritiku želje Alfreda Nobela je i njena širina i, prema tome, nepreciznost. Zbog toga je kod formulisanja Statuta Nobelove fondacije učinjen veliki napor da se postigne veća preciznost i specifičnost. Pravilo je da nagrada ne može da se deli između više od tri osobe (jedna trećina svakom dobitniku ili alternativno, polovina jednom dobitniku i po dve četvrtine za ostala dva dobitnika). Ovaj princip doprinosi ekskluzivnosti nagrade ali predstavlja i ograničenje. To znači da možda svi zaslužni kandidati ne mogu biti nagrađeni i nekada cela naučna oblast otpadne pošto je broj kandidata tako veliki i ne može da se svede na tri osobe na logičan i pravedan način. Prema tome, ne nagrađuje se naučna oblast već naučnik(ci) koji postigne/u najznačajnije otkriće.

Nekada nastupa etički problem kada smrt jednog kandidata učini mogućom nagradu za preostala tri. Prema statutima Nobelove nagrade, nije moguće posthumno dodeliti nagradu.

Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu bila je češće zajednička u drugoj polovini 20. veka nego u prvoj polovini. Između 1901. i 1950, Nobelovu nagradu je primilo 59 osoba u poređenju sa 113 između 1951. i 2000. Povećanje potrebe za deobom nagrade na prvom mestu ispoljava rast međunarodne naučne zajednice posle Drugog svetskog rata i činjenice da su moguća veća otkrića. Osim toga, otkrića su u sve većoj meri rezultat timskog rada jer istraživači retko rade pojedinačno. Isto tako treba uzeti u obzir da su se oba velika rata desila u prvoj polovini 20. veka tako da nagrada nije dodeljivana u nekim godinama ratova. Drugo, Jöns Johansson, jedini član fakulteta

koji je radio sa Alfredom Nobelom, nije odobravao neke dobitnike nagrade. U toku niza godina on je uspešno sprečio dodelu nagrade i tako sačuvao novac za izgradnju Nobelovog istraživačkog instituta. Zadatak Istraživačkog instituta je da pomogne Nobelovom komitetu u oceni pouzdanosti otkrića predloženih za nagradu.

### *Nominacije*

Kalendar nagrađivanja je ostao više-manje nepromenjen još od 1901. godine. U septembru u godini koja prethodi nominaciji šalje se poziv na oko 2500–3000 adresa naučnika koji rade na meicinskim fakultetima ili akademijama izvan skandinavskih zemalja. Naučnici se pozivaju prema rotirajućem sistemu. Prethodni dobitnici Nobelove nagrade i naučnici iz nordijskih zemalja imaju pravo da nominuju kandidate svake godine. Nominacije se pripremaju u posebnom obliku koji se šalje samo onim osobama koje su formalno pozvane da nominuju kandidata. Pošto međunarodna naučna zajednica imenuje kandidate za Nobelovu nagradu tako što se svake godine menjaju institucije i ličnosti pozvane da nominuju kandidate povećava se poverenje u kvalitet i značaj izabranih laureata i time se svakako podiže međunarodni ugled nagrade. Ako je neko predložen više puta u toku više godina od strane više različitih ličnosti i institucija veruje se da je značaj njegovog otkrića svakako takvih dimenzija da on zaista zaslužuje nagradu. Nominacija se odnosi samo na jednu godinu. Da bi kandidat bio uzet u obzir određene godine mora da bude predložen upravo za tu godinu bez obzira da li je nekad ranije bio predložen. Krajnji rok za slanje nominacije je 31. januar (kasnije pristigle nominacije se ostavljaju za narednu godinu), posle čega počinje evaluacija kandidata. Sve nominovane kandidate procenjuje Nobelova skupština i za svakog kandidata se pravi poseban pisani protokol. Članovi Skupštine pripremaju potpuni izveštaj za pojedince ili grupe predložene za nagradu i usaglašavaju taj izveštaj sa izveštajem spoljnih, nezavisnih recenzenata. Najpoznatiji kandidati su obično već bili predloženi ranije i njihovi radovi su u velikoj meri poznati i Skupštini i naučnoj javnosti. Predlagači imaju potpuni uvid u celokupni tok i odluke o kandidatima. Ocene se moraju predati do kraja avgusta u tekućoj godini.

Retko se dešava da kandidat (kinja) za Nobelovu nagradu iz fiziologije i meicine dobije nagradu u prvoj nominaciji, iako ima i takvih slučajeva. To su Carrel, koji je dobio nagradu 1912, Hill i Meyerhof, dobitnici 1922. i Banting i Macleod, koji su nagradu dobili 1923. godine za otkriće insulina.

Granice između fizike, hemije, fiziologije i medicine nisu tako strogo određene. Tako je, na primer, Röntgen nagrađen Nobelovom nagradom za fiziku, iako je njegovo otkriće izuzetno važno za medicinu ali i hemiju. Drugi dobitnici nagrade za fiziku su takođe napravili neophodan iskorak u pravcu stvaranja uslova za velika poboljšanja u medicini posebno u godinama posle II svetskog rata. *Schrödinger* (nagrada za fiziku 1933) i *Bohr* (nagrada za fiziku 1922) omogućili su naučnicima iz biomedicinskih

polja da bolje upoznaju atomsku i molekularnu strukturu materije. Na taj način je bilo moguće stvaranje polja molekularne biologije, genetike, istraživanja u virusologiji i sl. Delbrück, fizičar, koji je svoja delovanja premestio u polje biologije, specifične genetike, dobio je Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu 1969. godine.

Neki dobitnici nagrade za hemiju takođe su mogli da budu nagrađeni i za fiziologiju i medicinu. *Butenandt* je dobio 1939. godine nagradu za radove na polju hemije o seksualnim hormonima, *de Hevesy* je nagrađen 1943. godine nagradom za hemiju za otkriće uvođenja radioizotopa kao markera za ispitivanje hemijskih procesa, tehniku koja svoj najveći domet postiže u miomedicinskoj upotrebi, dok je Sanger nagrađen nagradom za hemiju za otkriće velikog značaja za modernu tehnologiju. 1958. godine Sanger je dobio nagradu za hemiju, za otkriće strukture insulina, a 1980. dobio je drugu Nobelovu nagradu za otkriće sekvencionisanja nukleinskih kiselina. Drugi dobitnici su dobili Nobelovu nagradu za otkrića u graničnim područjima između medicine i drugih oblasti. *Dorothy Hodgkin* je izučavala strukturu važnih hemijskih supstanci korišćenjem X zraka i dobila je Nobelovu nagradu za hemiju 1964. godini. *Mitchell* dobija nagradu za hemiju 1978. godine, za formulaciju hemiosmozne teorije i ispitivanje energijskog transfera. U oblasti genetike neka otkrića su nagrađena za fiziologiju i medicinu, dok su drugi dobili istu nagradu za hemiju. U oblasti fiziologije i medicine nagrada za doprinos u genetici dodeljena je 1933. Morgan-u, 1962. Crick-u, Watson-u i Wilkins-u, a 1993. Roberts-u i Sharp-u. Istraživanja i rezultati iz molekularne genetike nagrađeni su nagradama za hemiju (*Berg, Gilbert, Sanger* 1980), *Altman* i *Cech* 1989), i *Mullis* i *Smith* 1993).

Naravno, postoji i mnogo zamerki i kritika na rad Nobelovog komiteta i na neke odluke. Na prvom mestu je činjenica da je nagrada ograničena na najviše tri dobitnika u godini, zbog čega se dešava da zaista vredni doprinosi i njihovi stvaraoci ostanu nenagrađeni. Kao primer velike greške može se uzeti da Nobelova nagrada nije dodeljena Oswald T. Avery-u za otkriće da je dezoksiribonukleinska kiselina osnov genetskog materijala. Njegovi prvi radovi o ovoj temi pojavili su se 1944. Pre toga on je bio nekoliko puta nominovan između 1932. i 1942. godine za radove o polisaharidnim antigenima. Od 1945. godine bio je nominovan svake godine za radove o dezoksiribonukleinskoj kiselini. U to vreme mnogi naučnici su smatrali da je struktura DNK sa četiri gradivna bloka isuviše jednostavna da bi bila genetski materijal. Umesto toga, smatrali su da su proteini sa mnogo složenijom strukturom u većoj meri kandidati za tako važnu funkciju i nisu verovali da je enzimsko uklanjanje proteina sa osnove DNK ispravan način da se dođe do odgovora na ovo pitanje. U vreme kada su naučnici i Nobelov komitet shvatili da je Avery u pravu on je umro.

Kada se govori o greškama često se uzimaju tri primera kao veoma upečatljiva. Prvi je Nobelova nagrada za otkriće insulina 1923. godine, koja je osporena još u vreme predloga i nominacije. Macleod je bio šef odeljenja na kome su radili Banting i njegov kolega Charles Best. Otkriće insulina postigli su Banting i Best kada Mac-

leod uopšte nije bio prisutan. Nagradu je dobio Banting, ali ne i Best koji su se u međuvremenu oštro zavadili (detaljan opis događanja nalazi se u monografiji Bliss-a 1982. godine).

Odluka da se nagrada za 1926. godinu iz oblasti fiziologije i medicine dodeli Fibiger-u za otkriće Spiroptera karcinoma bila je veoma kritikovana; treba uzeti u obzir da se u vreme o kome je reč veoma malo znalo o malignom rastu. Prva sledeća nagrada iz te oblasti dodeljena je 40 godina kasnije. Za to vreme akumulirano je mnogo podataka o genetskom kodu, mutacijama, tumorskim virusima i drugim biološkim mehanizmima koji učestvuju u kancerogenezi. Nagrada dodeljena Moniz-u za lobektomiju (leukotomiju) 1949. godine treba da se posmatra u svetlu mogućnosti koje su tada stajale na raspolaganju za lečenje psihotičnih osoba. Pre uvođenja hirurģije pacijenti su bili izloženi veoma surovim postupcima (među kojima je poznata košulja spadala u vrlo blage postupke). Danas lobotomija izgleda neetički postupak ali je veliko pitanje da li je neetička ako se poredi sa postupcima u lečenju u vreme kada je uvedena u praksu.

Samo je šest od ukupno 172 Nobelove nagrade za fiziologiju i medicinu dodeljeno ženama!. To su Gerty T. Cori, 1947; Rosalyn Yalow, 1977; Barbara McClintock, 1983; Rita Levi-Montalcini, 1986; Gertrude B. Elion, 1988. i Christiane Nüsslein-Volhard, 1995. godine.

I na kraju, umesto zaključka nekoliko činjenica o Nobelovoj nagradi:

- 105 Nobelovih nagrada dodeljeno je od 1901. do 2014.
- 38 Nobelovih nagrada za medicinu dodeljeno je pojedinačnom laureatu.
- 11 žena je do danas nagrađeno Nobelovom nagradom.
- 32 godine je imao najmlađi laureat Nobelove fondacije, Frederik Banting, nagrađen 1923. godine za otkriće insulina.
- 87 godina je imao najstariji Nobelov laureat, Pejton Rouz, nagrađen 1966. godine za otkriće virusa koji indukuju tumore.
- Najveći broj dobitnika Nobelove nagrade za fiziologiju i medicinu rođen je u maju i februaru.

## ***Literatura***

MLA style. "The Nobel Prize in Physiology or Medicine fields". *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014. Web. 12 Dec 2014. <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/fields.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/fields.html)>