

Wywiad z prof. dr. hab. Ryszardem Gryglewskim

Polski hormon



PAP/Teodor Walczak

Profesor Ryszard Gryglewski odznaczany Złotym Medalem Medicus Magnus jako jeden z dwóch Polaków w czasie VII Międzynarodowego Sympozjum zorganizowanego przez Polską Akademię Medyczną. Warszawa 1995 r.

Academia: Jak to było z odkryciem prostacykliny?

Ryszard Gryglewski: Prostacyklina jest istotnym kawałkiem mojego życia. Najważniejszym pod względem naukowym. Odkrycie prostacykliny nie byłoby możliwe bez odkryć dokonanych wcześniej przez laureata Nagrody Nobla, Johna Vane'a, członka Królewskiego Towarzystwa Naukowego. To John Vane opracował specjalną technikę łączącą biochemię z biologią i farmakologią. Opierała się ona na bardzo skomplikowanym układzie biologicznym, który pozwalał na badanie różnych substancji biologicznie czynnych. Komórki lub tkanki (w naszym przypadku to były ho-

dowane komórki śródbłonna) umieszczano w kolumnach w odpowiednim roztworze. Roztwór był przepuszczany przez kolumnę i wraz z nim skapywały określone aktywne biologicznie substancje pochodzące z badanych komórek. Najważniejszą częścią tego układu była kaskada zwana dziś kaskadą Vane'a. Była ona złożona z różnych narządów gładkomięśniowych (pięciu, sześciu, siedmiu) umieszczonych pod tym generatorem. Kaskada pod wpływem generowanej czynnej substancji tańczyła. Jedne narządy się rozkurczały, inne kurczyły. To były różne przedziwne narządy: pasek żółdka szczura, odbytnica kurczęcia. Trochę to było komiczne. John szukał coraz to

nowszych narządów, które by tańczyły pod wpływem biologicznych substancji, takich jak acetylocholina czy adrenalina. Im więcej narządów, tym więcej odpowiedzi dających charakterystyczny obraz – możliwości odróżniania danej substancji. Przy prostacyklinie narządy zatańczyły w taki sposób, w jaki jeszcze nigdy nie tańczyły...

Czy miał Pan od razu nosa, że to jest szczególnie i ważna substancja?

Obraz, jaki się nam pojawił na zapisie, był zupełnie do niczego niepodobny. Robiliśmy kontrole z różnych znanych chemicznych mediatorów. Nic nie pasowało. W dodatku prostacyklina jest

bardzo nietrwała. W kaskadzie można oznaczyć czas półtrwania, odsuwając i przysuwając od siebie detektory. Jeden umieścić np. w okresie 5 sekund, drugi 5 minut i sprawdzić, że okres półtrwania to więcej niż 5 sekund, a mniej niż 5 minut i potem coraz bardziej zawężać granice. Kontrolnie używaliśmy substancji, których działanie już wtedy było znane: acetylocholino, bradykininy, adrenaliny. W zależności od reakcji narządów można było znaleźć fingerprints – linie papilarne danej substancji. Natomiast kiedy się znalazło w pewnych warunkach coś, co do niczego nie pasowało, to wtedy było wiadomo, że to coś nowego. Ale ta historia jest bardziej skomplikowana. W Sztokholmie w Karolinska Institutet w latach 70. Sune K. Bergström i Bengt I. Samuelsson (późniejsi laureaci Nagrody Nobla) na długo przedtem, zanim my w Londynie zaczęliśmy nad tym pracować, mieli już odkrytą bardzo ważną grupę związków chemicznych – prostanoidów. Te związki składały się z grup zawierających różne kwasy tłuszczowe, np. 20-węglowy kwas arachidonowy z 4 podwójnymi wiązaniami. Te nienasycone wiązania to takie wrażliwe miejsce – następuje cyklizacja i powstają pierścieniowe związki. Nazwa prostanoidy wzięła się stąd, że ogromne ilości tych substancji wytwarzane są z kwasu arachidonowego w gruczole krokowym człowieka – w prostacie.

Oni wiedzieli, że to coś niezwykłego?

To bardzo ciekawe związki. Kurczyły i rozkurczały różne narządy. Potem Sune Bergström i Bengt Samuelsson odkryli jeszcze produkt pośredni pomiędzy prostacykliną a kwasem arachidonowym – cykliczne nadttlenki prostaglandynowe. W przeciwieństwie do prostaglandyny E2, która była trwała jak kamień, one rozpadały się szybko (czas półtrwania 4 minuty). Nietrwały mostek pękał i powstawała prostaglandyna C2. Po odkryciu cyklicznych nadttlenków prostaglandyny Szwedzi zaczęli badać różne narządy, czy wszędzie powstają prostaglandyny, i w więk-

szości narządów, istotnie, tak. Jednak Samuelsson odkrył, że w płytkach krwi po cyklizacji z cyklicznych nadttlenków prostaglandyn powstaje trombokson A2. Ten potwornie kurczył naczynia. Po prostu zaciskał. Co ma sens, bo jak jest dziura w naczyniu, nie dość, że trzeba je zatkać, to jeszcze obkurczyć i zatamować krwotok. Odkrycie prostaglandyny A2 to rok 1975. Rok wcześniej odkryto prekursor, czyli zanim wiedziano, że powstaje, wiedziano już, z czego powstaje. A zaraz potem odkryto, że ten prekursor tworzy również trombokson.

Pan zwrócił na to uwagę już wcześniej? Na tę podwójność działania?

Nie, dopiero później zauważyli to inni... Wielkie odkrycia rodzą się ze współpracy różnych uczonych z różnych miejsc, z różnych źródeł, na przecięciu linii. Samuelsson nie mógł nam przesłać tromboksanu, bo ten jest nietrwały.

Drugiego dnia byłem leniwy. Wziąłem kwas arachidonowy, który poprzedniego zostawiłem na stole. Ten zadziałał

Ale nadttlenki są względnie trwałe, szczególnie gdy je rozpuścić w toluenie (w wodzie rozpadają się szybko i bez enzymów). Oba cykliczne nadttlenki prostaglandynowe: PGG₂ i PGH₂ ofiarował Johnowi Vane'owi. Znał go i wiedział, że John jest w tym dobry. A ja akurat przyjechałem do Londynu z Krakowa. Byłem tam wcześniej już dwa razy. John Vane miał do mnie zaufanie.

I tak po prostu to Panu dał?

Przyjechałem po dokonaniu też ważnego odkrycia – mechanizmu działania glukokortykosterydów – hydrokortyzonu. W badaniach stwierdziłem, że hydrokortyzon ma działanie hamujące syntezę prostaglandyn prozapalnych i dlatego działa przeciwzapalnie. To dzieje się na bardzo wysokim poziomie błony komórkowej, gdzie prostaglandyny zostają uwolnione z fosfolipidów błon komórkowych. Gdy fosfolipidy się rozkłada, uwalnia się z nich kwas ara-

chidonowy. Jeszcze wtedy nie wiedzieliśmy o prostacyklinie. Udowodniłem, że hydrokortyzon, jeżeli jest podawany w układzie, gdzie mamy błony komórkowe, to hamuje uwalnianie z tych błon kwasu arachidonowego – praojca całej rodziny prostanoidów.

Ale gdy przyjechałem do Londynu, John powiedział, że ani w jedno słowo z tego nie wierzy. A ja już to opublikowałem. Tymczasem John mówi, że teraz muszę usiąść i wszystko powtórzyć. Ja mu na to, że nie po to publikuję pracę, żeby potem przyjeżdżać do Londynu i powtarzać, że jeśli chce, to niech sobie poczyta artykuł, weźmie ludzi i sam powtórzy. No to on się obraził. Trwało to kilka dni. W końcu przyszedł do mnie i mówi: „To masz tutaj to, co dostałem od Samuelssona. Nie wiem, co z tym zrobić. A muszę mu coś odpisać. Zrób z tym coś”. Bezwodne nadttlenki prostaglandyn PGG₂ i PGH₂ były rozpuszczone w toluenie w zamrażaku -20°. Za

każdym razem, kiedy się chciało coś z nimi zrobić, to się bardzo szybko odpipetowywało toluen. Najpierw się oczywiście pojawiły prostaglandyny. One nie potrzebują enzymów. To nie było wielkie odkrycie. Ale później zacząłem się zastanawiać, co by było, gdybym te nadttlenki przepuścił przez różne narządy. Sprawdziłem też płytki. W płytkach się tworzył tromboksan. Tromboksan ma bardzo silne właściwości kurczące aortę. Stosując metodę Johna Vanea można to było zobaczyć. Wziąłem inne narządy – wątrobę, nerkę, żołądek. W tych powstawały prostaglandyny. Nic nowego. Pomyślałem sobie, że wśród tych różnych narządów nigdy nie badano tętnic. Głównie dlatego, że u szczura czy kurczaka są małe. Nie izolowało się ich. Trzeba było znaleźć dużą tętnicę.

Hm, to już brzmi bardzo poważnie...

Poszedłem do rzeźni. Zamówiłem sobie krwawe dostawy świńskich tętnic. To

były wielkie rury. Trzeba to było jakoś zhomogenizować – wyosobnić mikrosomy. To się rozgniała, wiruje. W mikrosomach są zlokalizowane enzymy komórkowe. To był najtrudniejszy etap doświadczenia. Te rury były zupełnie jak węże, wity się, skakały, nie było jak tego przeciąć. Nie wiedziałem, jak to szatkować. Na szczęście z pomocą przyszedł mi przemiły Brazylijczyk. Pan Uba Tuba miał sumiaste wąsy i świetnie się znał na homogenizowaniu różnych tkanek. Poradził mi, by tętnice zamrozić i zamrożone rozbić na pył. To właściwie dzięki temu starszemu uczynnemu panu udało mi się pójść z doświadczeniem dalej. Zamrażaliśmy tętnice w ciekłym azocie. Rozbijaliśmy młotami. Dodałem nadtlenu od Samuelssona. To było dość skomplikowane technologicznie. Przepuściłem przez wszystkie narządy w naszym układzie i nic. Kompletnie nic. Kaskada w ogóle nie zatańczyła. Oczywiście najpierw pomyślałem, że może to się tak szybko rozkłada i nie ma żadnej aktywności. No ale postanowiłem jeszcze zmienić skład tej kaskady. I to był najważniejszy moment. Zmieniłem skład reaktywnych narządów. Okazało się, że jeżeli w kaskadę włoży się naczynie krwionośne pocięte spiralnie, to następuje jego ogromny rozkurcz.

Czyli sytuacja była taka – cała kaskada nie reagowała, a z tętnicy szedł ogromny rozkurcz?

I to się powtarzało. To musiało być coś zupełnie nowego. Wziąłem też płytki krwi. Okazało się, że „to coś” działa antagonistycznie z tromboksanem. To było bardzo frapujące. Na początku wszyscy w laboratorium robili sobie ze mnie żarty: „Och, Richard odkrył polski hormon!”. Jednak w kolejnych doświadczeniach wszystko wskazywało na to, że mamy coś silnie rozkurczowo działającego na naczynia i nie jest to ani trombosan, ani prostaglandyna E2. John Vane zwrócił się do swoich przyjaciół w USA, do zespołu z The Upjohn Company, z prośbą o uzyskanie struktury naszej substancji. Zajęło



Dokonania naukowe prof. Gryglewskiego zyskały najwyższe uznanie na całym świecie. Powierzano mu ważne funkcje. W latach 80. był rektorem Akademii Medycznej w Krakowie

im to pół roku. Wtedy postanowili na konferencji w USA ogłosić strukturę prostacykliny. Przyjechaliśmy tam z Johnem Vane'em. Tam wydarzyła się jedna z najbardziej niezwykłych historii, jakich byłem świadkiem.

Proszę opowiedzieć...

Wieczorem, w przeddzień ogłoszenia struktury prostacykliny, przysiadł się do nas siwy, starszy pan żydowsko-polskiego pochodzenia. Zachowywał się bardzo specyficznie, naciskając wciąż na tych Amerykanów, by zdradzili mu, jak wygląda struktura. Oni na to, że na wszystko przyjdzie czas. Starszy pan (wtedy go nie znałem, ale był to jeden z najwybitniejszych amerykańskich uczonych Joseph Fried) bardzo się denerwował. Następnego dnia przedstawiamy strukturę. Dochodzi do dyskusji i on podnosi rękę, pyta, czy może zabrać głos. Wychodzi, podchodzi do rzutnika, kładzie swoją folię i rzuca obraz... Identyczna struktura... I miał ją dwa miesiące wcześniej. Ale było zamieszanie! Byli strasznie wściekli na niego.

A ja się z nim spotkałem przy innej okazji i zapytałem: „Panie profesorze, pan jest wielkim uczonym chemikiem teoretykiem, jak pan do tego doszedł?”, a on na to: „Jak przeczytałem w waszej pracy, że odkryliście coś fizjologicznie przeciwnego do tromboksanu, w ciągu dwóch godzin miałem tę strukturę”.

Teoretycznie ją rozwiązał?

Tak, nie potrzebował żadnych doświadczeń. Wystarczy spojrzeć na strukturę – to jest izomer tromboksanu. To nie mogło być nic innego – to jest po prostu izomer o przeciwnym działaniu.

Rzeczywiście niesamowita historia...

Potem też zapytałem moich kolegów chemików teoretycznych w Polsce – oni też wiedzieli od razu, że to musi być ta struktura.

Za te badania były przyznane właściwie aż dwie Nagrody Nobla: dla Johna Vane'a za odkrycie prostacykliny i dla Bengta Samuelssona za odkrycie tromboksanu.

Otarł się Pan przynajmniej o jedną, jeśli nie o dwie Nagrody Nobla...

No, nie przesadzajmy. Ta nagroda się Johnowi Vane'owi należała. Ja nigdy nie miałem z tego powodu jakichś złych odczuć. To przecież dzięki metodzie Vane'a mogliśmy dokonać tego odkrycia. Nie mieliśmy wtedy bladego pojęcia, że to jest izomer tromboksanu... Po tym odkryciu John przyszedł do mnie i mówi, że skoro twierdzę, że to jest enzymatyczne przekształcenie, to przecież to musi mieć jakiś swój inhibitor. Każdy enzym go ma. I kazał mi znaleźć inhibitor. Zapytałem, jak powinienem go szukać, a on na to, że nie ma pojęcia. „Zaczniij od początku i leć dalej – weź alfabet: A, B, C...” Pomyślałem, że jak taki z niego żartowniś, to mu pokażę, i zacząłem od A – wzięłem kwas arachidonowy, który jest praojcem tego wszystkiego. Pierwszego dnia nic. Drugiego dnia byłem leniwy. Wziąłem do badań kwas arachidonowy, który poprzedniego dnia zostawiłem na stole laboratoryjnym. I ten zadziałał. Zahamował syntezę. Musiał się utlenić, gdy tak stał w roztworze wodnym. Następnego dnia powtórzyłem doświadczenie. Kontrolnie sprawdziłem kwas z toluenu – nie działał. Więc wzięłem jeszcze taki prosto z toluenu i napuściłem tlenu. Wtedy zadziałał na potęgę! Stało się jasne, że powstawanie prostacykliny hamują nadtlenki lipidów, a nie sam kwas arachidonowy. Badaliśmy różne nadtlenki kwasów tłuszczowych. Wszystkie działały, choć z różną siłą. To wtedy postawiliśmy tezę, że spożywanie chipsów (w czasie prażenia powstają nadtlenki) może być przyczyną miażdżycy, bo niszczy syntezę prostacykliny.

Pan z Profesorem Andrzejem Szczeklikiem pierwszy raz podaliście człowiekowi prostacyklinę...

Po historii z Josephem Friedem, do którego nie kryłem sympatii i podziwu, bardzo się na nas obrazili Amerykanie z zespołu The Upjohn Company. Gdy prosiłem ich o prostacyklinę do badań, odmówili. Joseph Fried nie chciał się

podjąć zrobienia większej ilości leku (in spe). Był teoretykiem, w dodatku na emeryturze. Jeździłem wtedy sporo po świecie z wykładami o prostacyklinie. W Mediolanie poznałem chemika. To był rozmiłowany w koncertach na trąby stary kawaler. Miał piękną wenecką skrzynię, w której zbierał wszystkie wydane koncerty. To on nam syntetyzował prostacyklinę. Ale to był taki trochę wariatuńcio, robił to w jakimś małym laboratorium przy uniwersytecie. Niestety, potem okazało się, że prostacyklina nie była czysta. Andrzej Szczekliki i ja bardzo się pochorowaliśmy. Oczywiście był dylemat, który z nas ma sobie pierwszy podać prostacyklinę. W końcu padło na mnie jako na odkrywcę. To była wlewka pompką. Pamiętam, że leżałem i zastanawiałem się, czy długo mam czekać, może to w ogóle na ludzi nie działa? Po czym już nic nie pamiętałem. To było głębokie omdlenie. Potem Andrzej przeżył to samo, ale przy nim już wiedzieliśmy, jaka powinna być dawka.

Bardzo odważnie...

Ale jak ciekawie... Chcieliśmy – co tu dużo mówić – być pierwsi. I udało nam się.

To wydarzenie było początkiem nie tylko przyjaźni, lecz także współpracy naukowej.

Badaliśmy razem np. wpływ aspiryny na powstanie pewnego podtypu astmy oskrzelowej. Andrzej Szczekliki jest świetnym klinicystą. Od lat zajmował się pacjentami z zespołem AIA – aspiryn induced astma (astmą wywołaną podaniem aspiryny). Miał całą wielką podgrupę tych pacjentów. Skorygowaliśmy powstawanie astmy z lekiem z grupy inhibitorów cyklooksygenazy.

Mówi się o Panu, że jest Pan farmakologiem krwi.

Każda komórka to ogromna fabryka, która ma w ustroju zadanie do wykonania. Muszę powiedzieć, że to mnie właśnie najbardziej fascynuje jako biochemika: jak ten organizm jest prze-

myślny, jak potrafi sobie radzić. To mnie zawsze zachwycało. To jest radość życia. W moim zawodzie najważniejsza jest ciekawość.

Z takim nastawieniem szedł Pan do tego zawodu?

Szedłem z ciekawością, jak mój organizm działa. Poszedłem na medycynę, a nie na biologię, bo nie interesowało mnie, jak działa zwierzę, tylko właśnie człowiek. To było naiwne. Żeby zobaczyć, jak działa człowiek, trzeba najpierw zrobić doświadczenia na zwierzętach...

Według rankingu zrobionego przez prof. Jerzego Pilca był Pan jednym z najwięcej pracujących naukowców w Polsce.

Wszystko ma w życiu swoje miejsce. Jest się młodym, dojrzewa się, intensywnie pracuje, a teraz – co tu dużo mówić – jestem emerytem. Co nie znaczy, że mnie to nadal nie fascynuje. Jestem wciąż na bieżąco, bardzo dużo czytam, szukam w Internecie, patrzę, co się w moich dziedzinach dzieje. Trochę jak u psa gończego – uszy stają. Przyjemnie jest się dzielić swoją wiedzą.

Rozmawiała
Patrycja Dołowy
Kraków, 21 lipca 2010 r.

Prof. dr hab. Ryszard Gryglewski, uczonek i humanista, lekarz i farmakolog. Najczęściej cytowany na świecie polski naukowiec. Należy do grona najwybitniejszych twórców współczesnej farmakologii i farmakologii klinicznej układu krążenia. Odkrywcą prostacykliny. Laureat tzw. Polskiego Nobla i wielu innych prestiżowych nagród. Doktor honoris causa siedmiu uniwersytetów na całym świecie, członek wielu znaczących towarzystw naukowych i akademii.