


Vem äger upptäckten, doktoranden eller professorn?

Historien om streptomycinet

 Antibiotikatraktionen började med penicillin och fortsatte med streptomycin, som det andra i raden av selektivt verkande antibakteriella medel. Det kom i kliniskt bruk omkring 1945 och var då det första effektiva medlet mot tuberkulos. Streptomycinupptäckten och det Nobelpris den belönades med ledde till en av vetenskapshistoriens bittraste och mest oläsliga konflikter om ägarskapet mellan doktorand och professor.

OLA SKÖLD
professor i mikrobiologi, Uppsala
Ola.Skold@imbim.uu.se

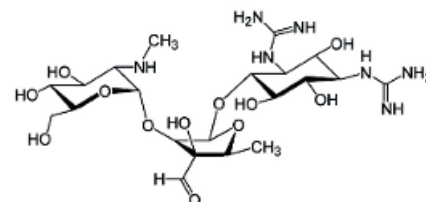
I en av de många biografierna om Alexander Fleming, penicillinets upptäckare, beskrivs hur han en septembermorgon 1928, i solen, på gräsmattan utanför sitt laboratorium på St Mary's Hospital i London, visade en agarplatta med stafylokockkolonier för två bakteriologkolleger. En stor mögelkoloni växte på plattan, och de samtidigt växande stafylokockkolonierna tycktes sky mögelkolonin, de växte inte i dess närhet. Ingen av de tre kunde förklara fenomenet eller alls ana att de just då hade en tète-a-tète med ödet. Stundens fulla betydelse blev så småningom uppdagad, och agarplattan som visade denna antagonism mellan två mikroorganismer finns bevarad i konserverad form på British Museum i London. Fenomenet på plattan öppnade vägen för klinisk medicins största triumf, kontroll av bakteriella infektioner med selektivt verkande läkemedel, antibiotika. Det dröjde emellertid fram till 1940 innan triumfen kunde börja anas i kliniska försök med substansen från svampen, penicillin.

Upptäckten

Selman Waksman var på 1940-talet en internationellt erkänd jordmikrobexpert vid Rutgers University i New Jersey, USA. Han hade särskilt intresserat sig för mikrobiell antagonism för att skaffa kunskap om hur jordbakterier interagerar med varandra. Det berättas om honom att han en morgon i början av 1940-talet kom in på sitt laboratorium och utropade till sina medarbetare: »Släpp allt vad ni har för händer, se vad de där engelsmännen har kunnat göra med en

svamp, jag vet att aktinomycesbakterier i jorden kan mycket mer, låt oss börja leta.« Han startade ett stort sällningsprogram, där så många jordprov som möjligt samlades in och undersöktes på förekomsten av aktinomyceter, som i sin tur prövades för sin förmåga att bilda antibakteriella substanser. Intressanta isolat odlades i stora kvantiteter, och kemiska metoder utvecklades för att extrahera aktiva substanser. Denna ansats gav snart resultat, och aktinomycin och streptotricin kunde isoleras. Tyvärr var dessa två ämnen alltför toxiska för att kunna användas kliniskt som antibakteriella medel. Aktinomycin har dock senare funnit användning som cytostatikum, och streptotricin har använts vid djuruppfödning. Bland de många undersökta aktinomycesarterna fanns också en stam av *Streptomyces griseus*, som studerades närmare av en av Waksmans doktorander, Albert Schatz. Han visade att den producerade ett antibiotikum, som senare kom att kallas streptomycin. Upptäckten rapporterades 1944 i *The Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Med dessa resultat i sin avhandling avlade Schatz doktorexamen vid Rutgers University 1945 och flyttade till Kalifornien för fortsatt egen vetenskaplig karriär.

I titeln till rapporten från 1944 nämns streptomycinet effekt mot både gramnegativa och grampositiva bakterier, men endast undanskymt i texten nämns att det också har effekt mot *Mycobacterium tuberculosis*. Streptomycinet berömmelse kom senare att vila på att det slog den första bräschen i den vanliga och då inte behandlingsbara tuberkulossjukdomen. De som införde streptomycin som medel mot tuberkulos var två doktorer vid Mayo-kliniken i



Streptomycinet kemiska struktur.

Rochester, Minnesota: William Feldman och Cornwin Hinshaw, och den första behandlingen ägde rum i november 1945 av en 21-årig man vars lungtuberkulos läkte ut med streptomycin.

Schismen

Från sin nya forskarposition vid Hopkins Marine Station i Kalifornien skrev Albert Schatz ofta brev till Waksman och bad om råd rörande sin fortsatta forskarkarriär, vilket ju tyder på hans stora förtroende för sin tidigare handledare. Men med ett brev från Schatz i januari 1949 ändrades detta, och en av forskarvärldens mest oläsliga och mest långdragna schismer tog sin början.

I brevet tyckte Schatz att hans insats inte värderats tillräckligt och att han inte fått rättmätig del av de avsevärda inkomster som streptomycinförsäljningen via läkemedelsföretaget Merck hade kommit att inbringa. Waksman svarade att visserligen hade Schatz isolerat en av de två kända streptomycinproducerande stammarna av *Streptomyces griseus*, men att upptäckten av streptomycin var resultatet av ett stort sällningsprogram som Waksman byggt upp redan innan Schatz börjat arbeta på laboratoriet. Schatz gick emellertid vidare med civilrättsliga processer, som dock Waksman i huvudsak vann. Det rättsliga spelet var något av en skandal för Rutgers University och också för den vetenskapliga världen i stort. Schatz tillförsäkrades dock efter ett mer än årslångt processande en treprocentig del av streptomycinintäkterna.

Nobelpriset

I den medicinvetenskapliga världen uppfattades inte upptäckten av streptomycin som något genuint nytt, utan be-

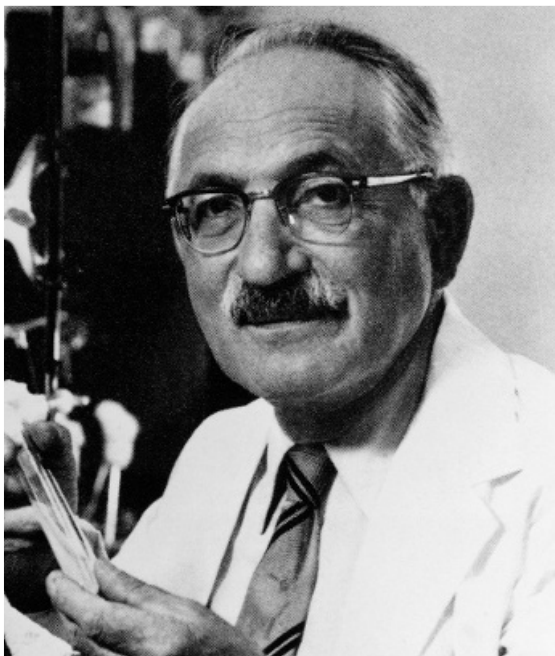
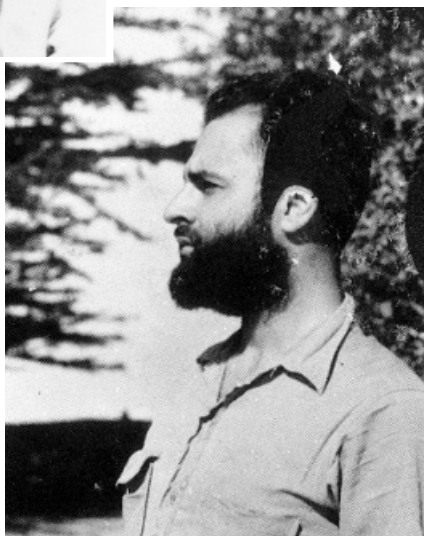


FOTO: SCIENCEPHOTO LIBRARY

Selman Waksman.

traktades som en vidareutveckling av det begrepp som formulerats via penicillinets genombrott som läkemedel. Streptomycinets berömmelse som det första helande läkemedlet mot tuberkulos gjorde dock att upptäckten år 1952 belönades med Nobelpriset, som tilldelades Waksman ensam. Detta återuppväckte naturligtvis den bittra schismen med Schatz, som då var professor i mikrobiologi vid National Agricultural College i Pennsylvania. Rektorn för denna institution skrev efter kungörelsen av priset i oktober 1952 ett mycket kritiskt brev till den medicinska Nobelkommittén vid Karolinska institutet, där han å Schatz vägnar och detaljerat beskriver dennes del i upptäckten och påtalar att Schatz också borde ha del i priset. Nobelkommittén har inga som helst skyldigheter att offentligt diskutera sina överväganden, men dåvarande ordförande och sekreterare, professor Hilding Bergstrand respektive professor Göran Liljestrand, besvarade ändå detta brev och nämnde att Schatz namn inte hade framförts vid de många rådfrågningar som kommittén gjort i USA och annorstädes. Grunden för Nobelkommitténs val av Nobelpristagare, de så kallade Nobelutredningarna, skall enligt statuterna vara sekretessbelagda i 50 år och är alltså i Waksmans fall nu tillgängliga i Nobelkommitténs arkiv på Karolinska institutet. Det visar sig i dessa handlingar att streptomycinupptäckten var föremål för fyra Nobelutredningar, 1949, 1950, 1951 och 1952. Den sista är daterad den 21 augusti 1952 och undertecknad av Ejnar Hammarsten, som då var



Albert Schatz, 1949. Bild ur Milton Wainwrights bok »Miracle cure. The story of antibiotics«. Oxford: Basil Blackwell; 1990.

professor i medicinsk kemi vid Karolinska institutet. Efter en detaljerad genomgång av de vetenskapliga aspekterna på upptäckt och rening av streptomycin, skriver han att Waksmans ledande ställning var väl känd och att han isolerat *Streptomyces griseus*, samt att den av honom utarbetade reningsmetoden för streptotricin också kunde tillämpas på streptomycin. Hans slutsats var att Waksman måste betraktas som ensam upptäckare av streptomycin. Han skriver också att de yngre medarbetare vars namn förekommer i publikationerna om streptomycin från den tiden, Albert Schatz, Elizabeth Bugie och Boyd Woodruff, icke bör ifrågakomma för pris.

Stråvan efter upprättelse

För Schatz tycks hela hans liv under den här tiden ha varit inriktat på att få någon

sorts upprättelse, och han skrev brev till flera av den tidens stora forskare och Nobelpristagare, bland dem Alexander Fleming, Howard Florey, Hans Krebs och Albert Sabin, men fick inte något som helst stöd, snarare kritik för sin otacksamhet gentemot sin gamle handledare. Schatz får aldrig sitt namn inskrivet i medicinhistorien. Så sent som 1965, mer än 20 år efter den ursprungliga publikationen, gjorde Schatz ett sista, närmast patetiskt försök att hävda sin insats så som han såg den genom en artikel i *Pakistan Dental Review*. I Waksmans självbiografi »My life with the microbes« nämns Schatz inte vid namn utan endast som »a former student«. Idag är forskningsvärlden många gånger större än då för 60 år sedan och har förmodligen färre drag av hierarki, men det är inte möjligt att ens spekulera över om Schatz skulle ha behandlats annorlunda idag.

Epilog

Streptomycin har allvarliga biverkningar, varav en riktar sig mot innerörats funktioner. De visade sig snart efter streptomycinets införande: hörselnedsättning, tinnitus, vertigo, nystagmus. Åtskilliga streptomycinbehandlade patienter i Sverige från den tiden lever med total dövhet. Det är något av en vandringsägen att denna biverkning skulle bero på att streptomycin skadar den åttonde hjärnnerven med sina grenar cochlearis och vestibularis. Detta nämns i åtskilliga läroböcker i mikrobiologi, även helt moderna sådana, men måste helt uppenbart vara fel. Åttonde hjärnnerven är en nerv bland andra och kan inte visa någon unik specificitet för streptomycin. Bland toxikologer är det emellertid sedan länge känt att streptomycin toxiskt påverkar sinnescellerna i koklean och i vestibularisapparaten. Den toxiska effekten kompliceras av att streptomycinet binder sig till det melanin som finns i koklean, vilket förklarar att den ototoxiska effekten kan uppträda även efter det att streptomycinet satts ut. Detta genom att till melanin bundet streptomycin frisätts efter avslutad behandling. Mycket snart lärde man sig att parera denna biverkning med lägre doser och att vid tuberkulos kombinera med andra medel, t ex paraaminosalicylsyra (PAS). Streptomycin har efterträts av andra aminoglykosider med samma verkningsmekanism och tyvärr också med samma biverkningar, som idag dock behärskas genom att doseringen styrs av kontinuerliga serumkoncentrationsbestämningar.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.