



## Historia de la Endocrinología

# Schally, Guillemin y los neuropéptidos que controlan la adenohipófisis

Alfredo Jacome-Roca  <sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Jacome-Roca A. Schally, Guillemin y los neuropéptidos que controlan la adenohipófisis. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e898. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.898>

**Recibido:** 3 de abril, 2024

**Aceptado:** 26 de abril, 2024

**Publicado:** 30 de junio, 2024

### Resumen

**Propósito:** la presente revisión narrativa busca construir y resumir las historias de Andrew Schally y Roger Guillemin, quienes aislaron los péptidos hipotalámicos, demostraron su función y estructura, y luego los sintetizaron para controlar la adenohipófisis. De manera anecdótica, cuento mi experiencia de esa época en el grupo de endocrinología de Tulane.


**Contenido:** se describe la vida y obra de estos investigadores que fueron influenciados durante su aprendizaje por reconocidos personajes de la ciencia, Harris y Selye, entre otros. Trabajaron juntos en un comienzo, pero luego lo hicieron de forma separada (uno en Tulane, el otro en Baylor), en una década de competitiva investigación sobre hormonas hipotalámicas, cuyos resultados los llevaron a ganar el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1977. En estos dos grupos hubo investigadores que también hicieron valiosos aportes a la neuroendocrinología.

**Contribuciones:** los estudios de estos dos científicos (y del grupo de importantes colaboradores que con ellos trabajaron) dieron comienzo a la producción de neuropéptidos y análogos, los cuales son fundamentales en ciertos procesos diagnósticos o en terapéutica para muchas enfermedades, particularmente diabetes y cáncer.

**Palabras clave:** Andrew Schally, Roger Guillemin, hipotálamo, neuropéptidos, adenohipófisis, hormonas liberadoras, hormonas inhibidoras, análogos, terapéutica oncológica, tratamiento de diabetes, historia de la medicina.

### Destacados

- Los estudios de Andrew Schally y Roger Guillemin sobre las hormonas hipotalámicas fueron esenciales para el inicio de la producción de neuropéptidos y análogos.
- En 1977, Schally y Guillemin ganaron el premio Nobel de Fisiología y Medicina.
- En el siglo XXI, con base en el trabajo de estos dos científicos y particularmente en el campo de los neuropéptidos, han surgido un torrente de análogos para el tratamiento de la diabetes, el cáncer y la obesidad.

 **Correspondencia:** Alfredo Jácome Roca, Academia Nacional de Medicina, carrera 7 #65-11, Bogotá, Colombia.  
Correo-e: [ajacomero@gmail.com](mailto:ajacomero@gmail.com)

## Schally, Guillemin and the neuropeptides controlling the adenohipofisis

### Abstract

**Purpose:** This narrative review seeks to build on and summarize the story of Andrew Schally and Roger Guillemin, who isolated, demonstrated their function and structure, and then synthesized the hypothalamic peptides that control the adenohipofisis. In an anecdotal way, I summarize my experience with the Tulane-VA endocrine group.

**Content:** The life and work of these researchers who were influenced during their apprenticeship by well-known figures in science, Harris and Selye among others are described. They worked together at first, but then separately (one at Tulane, the other at Baylor) in a decade of competitive research on hypothalamic hormones, the results of which led to their winning the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1977. In the two groups, there were important researchers that also made valuable investigations in neuropeptides.

**Contributions:** The studies of these two scientists, and the group of important collaborators who worked with them, began the production of neuropeptides and analogues that are fundamental in certain diagnostic processes or in therapeutics for many diseases, particularly diabetes and cancer.

**Keywords:** Andrew Schally, Roger Guillemin, hypothalamus, neuropeptides, anterior pituitary gland, releasing hormones, inhibitory hormones, analogues, cancer therapy, diabetes treatment, history of medicine.

### Highlights

- Andrew Schally and Roger Guillemin's studies on hypothalamic hormones were instrumental in initiating the production of neuropeptides and analogues.
- In 1977, Schally and Guillemin won the Nobel Prize in Physiology and Medicine.
- In the 21st century, based on the work of these two scientists and particularly in the field of neuropeptides, a torrent of analogues have emerged for the treatment of diabetes, cancer and obesity.

### Introducción

La neuroendocrinología ya era una ciencia madura cuando, en el año 1977, la Academia Nobel de Suecia otorgó su premio en Fisiología y Medicina a los científicos Roger Guillemin, Andrew Schally y Rosalind Yalow (1-8). La última beneficiaria había desarrollado el radioinmunoanálisis, que permitió la medición de hormonas presentes en mínimas concentraciones, mientras que los dos primeros lograron aislar y reconocer varios neuropéptidos que controlan la función celular en la adenohipofisis, producidos por neuronas secretoras de hormonas peptidérgicas.

En el siglo XX se comenzó a estudiar el papel neuronal en el control de la hipofisis, solo que el conocimiento era limitado, basado a veces en casos clínicos y otras en observaciones fisiológicas, pero la pituitaria "glándula maestra" o "directora de orquesta", sin mediación de un control superior, seguía siendo la hipótesis prevalente. Al finalizar el siglo XIX, el fisiólogo Pavlov (también perteneciente al olimpo de los Nobel) pregonaba que el control visceral era dado exclusivamente

por el sistema nervioso, hasta que Bayliss y Starling descubrieron, en el año 1903, la primera hormona (o la segunda, porque ya se había aislado la epinefrina). Así, al control neuroendocrino se le añadiría después el sistema inmune (9-11).

Para el año 1933, se decía que "la neurología y la endocrinología tienden a integrarse la una con la otra, a tal punto que la regulación nerviosa y la endocrina tratan a reflejar una ciencia de síntesis" (12). Por su parte, los investigadores Oliver y Schaffer habían aportado el estudio de las catecolaminas, las primeras neurohormonas identificadas; y luego, más aportes a la nueva ciencia provinieron de los esposos Schearer (ayudados por un primo), y particularmente por el anatomista británico Geoffrey Harris, quien dejó claro que el lóbulo posterior era totalmente neural, que la neurohipofisis solo servía de depósito para sus dos neurohormonas que se liberaban directamente a la sangre, y que la adenohipofisis, por otro lado, era controlada por la eminencia media a través de un sistema porta, ubicado en el tallo pituitario (13-15).

En la década de los 60, dos laboratorios, uno en Tulane (New Orleans, Estados Unidos) y otro en Baylor (Houston, Estados Unidos) que luego estaría en el Instituto Salk (San Diego, California, Estados Unidos), se dedicaron al tedioso trabajo de obtener pequeñas cantidades de neuropéptidos, extrayéndolos de cientos de kilos de hipotálamos de mamíferos, donde Guillemin utilizó los de ovejas, mientras que Schally consiguió que el gigante de las carnes procesadas, Oscar Mayer, le regalara el material. Ambos diseñaron una cuchara aguda y los estudiantes iban a la planta en Madison, Wisconsin, Estados Unidos, e iban extrayendo lo necesario de los cerdos sacrificados, y luego, el material era enviado en termos con hielo seco hasta el lugar de los experimentos. Ese fue el trabajo que lideraron los premios Nobel del año 1977, por sus descubrimientos en relación con la producción cerebral de péptidos hormonales (5-6). Es de anotar que en la década en la que estuvieron dedicados a descubrir estos neuropéptidos, la rivalidad fue intensa, y aunque Guillemin dijo que fue la competencia normal entre dos grupos que investigaban lo mismo, la verdad fue que ambos se recelaban el uno al otro, no compartían información, técnicas o resultados, y solo lo averiguaban al salir una publicación (5).

## Biografías

Roger Guillemin nació el 11 de enero de 1924, en Dijon, Francia. Allí estudió en colegios públicos y en 1943 fue admitido en la escuela local de Medicina, conectada con la Facultad de Lyon, aunque la sede de Dijon no disponía de laboratorios, con excepción del anfiteatro de anatomía. La graduación fue en Lyon en 1949, con la disertación de una tesis de grado. Con excepción de la ocupación de Francia por los nazis (1940-1944), nada excepcional ocurrió en aquella primera juventud del médico Guillemin, quien fue influenciado en la facultad por dos profesores interesados en la Endocrinología (7).

El galo precisamente conoció a Hans Selye en una conferencia en París, quedando muy impresionado (10) y, con una pequeña ayuda, pudo trasladarse a Montreal, al Institute of Experimental Medicine & Surgery de la Universidad de Montreal, para trabajar unos meses con él y

preparar su tesis sobre la hipertensión inducida por desoxicorticosterona (DOCA) en ratas nefrectomizadas, pero mantenidas vivas mediante diálisis.

En la Francia de la posguerra inmediata, el interés por la investigación y la medicina académica no existía, lo cual era lógico, porque Europa tenía otras urgencias. Así que Guillemin volvió a Montreal por cuatro años y obtuvo un PhD en fisiología. El programa era excelente, lo manejaban las universidades de Montreal y de McGill, y allí aprendió investigación en Endocrinología (9). Durante dicho entrenamiento experimental, se interesó por el papel de la adenohipófisis durante el estrés, influenciado por Selye y por el profesor inglés Geoffrey W. Harris, durante una larga visita que le hizo (16). Luego, decidió quedarse en Estados Unidos y se vinculó al Departamento de Fisiología del Colegio de Medicina de Baylor, y allí, en Houston, investigó y enseñó por 18 años (1953-1970). Empezó a interesarse en los mediadores químicos de la hipófisis y, en el año 1957, llegó el investigador polaco Schally a trabajar con él, para tratar de reconocer el factor hipotalámico que hacía liberar la corticotropina (17). Su vinculación a Baylor finalizó en el año de 1970.

Andrew V. Schally había nacido en Vilno (Polonia, ahora Lituania) en el año 1926. Sus variados ancestros eran austrohúngaros, franceses y suizos. Su padre fue un distinguido militar que fue miembro del gabinete ministerial (defensa) del presidente polaco, cuando ocurrió la invasión de Hitler por un lado, y de Stalin por otro. El presidente, sus ministros y sus familias, huyeron a Rumania, donde vivieron hasta el fin de la Segunda Guerra Mundial en la comunidad judía y polaca (2, 9, 11). Schally aprendió varios idiomas, que años más tarde iría olvidando por falta de práctica. Logró viajar a Inglaterra y Escocia en 1945, donde los derechos humanos se respetaban intensamente y un año después obtuvo su diploma de bachiller, la guerra le había dejado una vida algo complicada. Después estudió química en Londres, jugó fútbol y hacía ejercicio físico y natación diariamente, pues seguía la máxima de "mente sana en cuerpo sano".

A sus 23 años se vinculó al National Institute of Medical Research, conoció y aprendió de varios

notables investigadores como R. R. Porter, A. J. P. Martin y W. Cornforth, quienes recibieron premios Nobel posteriormente. Además, tuvo de profesores a Harington, quien descubrió la tiroxina, a Gross y a Pitt-Rivers, que hicieron lo mismo con la triyodotironina (11). Allí realmente comprendió la filosofía de la investigación, la aproximación científica a la resolución de problemas y un buen número de técnicas, que lo convirtieron en un preparado científico durante su formación entre 1950 y 1952; según sus propias palabras, se volvió adicto a la investigación (2). Después se mudó a Montreal y aprendió sobre Endocrinología en el Instituto de Psiquiatría, donde el doctor Murray Saffran trabajaba en terapéutica experimental. En el año de 1954, Schally comenzó su investigación en la fisiología del hipotálamo. Al año siguiente, Saffran y Schally demostraron la presencia in vitro del factor liberador de ACTH en tejido hipotalámico y neurohipofisiario (17). Posteriormente, obtuvo su doctorado en Química y en Endocrinología, y quedó listo para viajar a Texas en 1957, a trabajar hombro a hombro con Roger Guillemin en el tema del factor liberador de corticotropina, aunque su vinculación a Baylor fue hasta el año de 1962, cuando pasó a Tulane.

Guillemin tenía un título de médico, pero Schally no, aunque posteriormente recibió varios doctorados *honoris causa* en Medicina y, de hecho, en los últimos años se ha dedicado a la investigación en terapéutica oncológica. Además, en sus campos de interés investigativo, la Medicina Interna aparece de primero.

Guillemin y Schally investigaron neuropéptidos hipotalámicos en Houston, donde los dos científicos pensaron que sería fácil aislar el factor liberador de corticotropina (*CRF* según sus siglas en inglés), pero no fue así. Fue tiempo de frustración y escepticismo, pues no conseguían suficiente tejido para determinar la estructura del neuropéptido, aunque hicieron numerosas publicaciones, el asunto no se resolvía, pero ello no acabó con la gran fe que tenía Schally sobre el tema de los neuropéptidos hipotalámicos, pues él creía que todo era cuestión de tiempo. Allí, en Houston, Schally fue profesor asistente de fisiología e investigador senior del U. S. Public Health Service, y en 1961 viajó a Suecia y trabajó con destacados bioquímicos, aprendiendo nuevas

técnicas que serían de utilidad para su trabajo posterior (2, 7).

### Schally al Hospital de Veteranos en New Orleans

Al tiempo que obtuvo la ciudadanía estadounidense, a Schally le fue ofrecida la oportunidad de dirigir un laboratorio de investigación básica en el Hospital de Veteranos en New Orleans, Estados Unidos, afiliado con la Universidad de Tulane. Estos hospitales generalmente funcionan cerca de un hospital universitario y están afiliados a esa misma universidad, así, los residentes de ambos hospitales rotan por cada uno de ellos. En aquella época, todos los pacientes eran hombres, pues no había mujeres veteranas como ahora. Así, era el año de 1962 cuando Schally se trasladó a New Orleans, Estados Unidos, la ciudad de la comida creole, mientras que Guillemin permaneció unos años más en Baylor, hasta 1970 (8).

El grupo investigador sobre neuropéptidos del Hospital de Veteranos (VA) y la Facultad de Medicina de Tulane empezó a formarse (10) y los jefes administrativos eran Bresler en el VA y George Burch, como un profesor Henderson e investigador en cardiología, jefe del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Tulane, a la cual yo me vincularía pocos años después. Cyril Y. Bowers era el jefe de la sección de Endocrinología, y aunque era médico clínico, también hacía experimentación animal con ratones, además que con Schally coordinaban a un importante grupo de endocrinólogos clínicos y básicos.

Los primeros miembros del grupo VA-Tulane Medical School fueron: Thomas W. Redding, W. H. Carter y M. Tanaka. Luego vinieron Abba Kastin, internista-endocrinólogo, quien investigó el control de la liberación de MSH, y coordinó la parte clínica de los estudios; Akira Arimura, fisiólogo, endocrinólogo e inmunólogo, un médico muy capacitado y un entusiasta investigador, que años más tarde publicaría al lado de A. G. E. Pearse, descubridor de las células APUD; otros miembros fueron los doctores I. Ishida, A. Kuroshima, T. Saito y S. Sawano de Japón, E. E. Muller de Italia y también los doctores Matsuo y Baba (2).

Frecuentes coautores de Schally fueron: Gabor Halmos (Universidad de Debrecen), David H. Coy (Universidad de Tulane), Ignacio Torres-Alemán (Instituto Cajal), Fernand Labrie (Universidad de Laval), Curt A. Sandman (Universidad de California en Irvine), Karl Folkers (Universidad de Texas en Austin), G. M. Besser (Hospital San Bartolomé en Londres) y Michael O. Thorner (Universidad de Virginia). En su autobiografía, dice Schally que, debido a la concentración del grupo en el estudio de los péptidos de la hormona liberadora de la tirotropina (TRH) y LH-RH, habían descuidado la investigación con otros factores.

### Somatostatina

En 1973, Brezau logró el aislamiento y la caracterización de la estructura de la somatostatina ovina, y en New Orleans determinaron su estructura y la sintetizaron a partir de hipotálamos porcinos (18). Mientras tanto en Tulane, uno de los miembros del grupo VA-Tulane Medical School, Arimura, diseñó un radioinmunoanálisis para medir las concentraciones de somatostatina (19-21), con lo que demostró la presencia de somatostatina en el páncreas, estómago e intestino, lo que hizo que el grupo sugiriera que esta hormona no solamente actuaba sobre la adenohipófisis, sino también en el aparato digestivo (22). Así, había nacido el estudio de las hormonas "cerebro-intestinales" del sistema endocrino difuso y, posteriormente, el del influjo de la microbiota en el tejido nervioso e inmunológico. Los miembros del grupo observaron que la somatostatina inhibe la liberación de GH, TSH, glucagón, insulina, y gastrina, la secreción de ácido clorhídrico y pepsina, y la liberación de secretina y colecistoquinina (hormonas duodenales) (22).

### Otros neuropéptidos hormonales

El trabajo de Schally abrió la puerta a nuevas investigaciones en los campos de anticoncepción, diabetes, crecimiento anormal, retardo mental, depresión y otros trastornos mentales, pero sus principales logros antes de la cita en Estocolmo con el rey de Suecia fueron con la TRH en 1969 (23-25), con la LH-RH en 1971 (1, 3, 26-27) y con la somatostatina porcina en 1975 (9, 18). Schally, al igual que Guillemin, siempre tuvo cuidado de

mencionar a los científicos que lo acompañaron, para darles el crédito correspondiente (2).

### Mi experiencia en Tulane

Quiero transcribir aquí lo que escribí sobre este grupo en mi libro "Historia de las hormonas" (10):

Conocí a Schally en la Universidad de Tulane —en la época en que dirigía el laboratorio de endocrinología y polipéptidos del Hospital de Veteranos; allí trabajaba con sus científicos y colaboradores. Con uno de ellos, Abba Kastin, joven internista-endocrinólogo que investigaba sobre el factor liberador de la MSH, tenía el gusto de almorzar con frecuencia en la cafetería de la Facultad de Medicina; por supuesto, no hablamos del tema del trabajo. Como parte de mi residencia en medicina interna, tuve la oportunidad de rotar un semestre (1967) por esa sección de endocrinología, servicio que dirigía otro eminente investigador en péptidos hipotalámicos, el doctor Cyril W. Bowers. Schally era de los pocos no médicos, y se encerraba en su laboratorio a realizar experimentos con animales a partir de las dos de la tarde. No asistía a las reuniones de endocrino, como sí lo hacían Bowers, Kastin, William Locke, Thomas W. Redding, W. H. Carter, M. Tanaka y Akira Arimura. Debo confesar que —como internista en formación— sentía una cierta superioridad de "diagnostician" frente a aquellos japonesitos cuando se presentaban casos clínicos, pues hablaban poco inglés y no eran médicos. En su autobiografía, el profesor Schally los menciona a todos ellos y lógicamente al doctor Bowers (quien perfectamente hubiera podido ganarse el Nobel) y a sus colaboradores inmediatos. Pero yo consideraba —gajes de la juventud— que lo importante era poder hacer diagnósticos más o menos brillantes, y no en pasar el tiempo disecando ratas de laboratorio. Schally —nacido en Polonia— hablaba perfecto español y portugués, y eso le facilitó realizar investigaciones en ibero-américa, con personajes como —entre otros— Carlos Gual, Arturo Zárate y Mario Paredes, en cuya casa en Quito tuve la oportunidad de departir nuevamente con Schally y su esposa, Ana María De Medeiros, endocrinóloga. En Colombia, Schally tuvo un colaborador de nombre E. Pedroza, al que nunca conocí pues tal vez se dedicaba a las ciencias básicas (10).

## El Charity Hospital of Louisiana

Las dos universidades con facultades de medicina, Tulane y Louisiana State University (LSU), compartían por partes iguales el Charity Hospital, institución gigante de 3500 camas, la cual fue precedida por L'Hospital des Pauvres de la Charité en 1736, fundado 45 días después del City Almshouse de Nueva York (Bellevue Hospital), la institución hospitalaria más antigua de Estados Unidos que todavía presta servicio, al igual que el Pennsylvania Hospital (1752) (ahora privado), como el Cook County Hospital de Chicago, cuyo predecesor había sido fundado cuando la ciudad tenía solo 400 habitantes.

## El Departamento de Medicina en Tulane en la época de George Burch

En Tulane, los colombianos éramos bien recibidos en el Departamento de Medicina dirigido por el Dr. G. E. Burch, también por causa del programa Tulane-Colombia (enfocado a enfermedades tropicales) y porque por allí pasaron médicos de las universidades del Valle, la Nacional, la Javeriana y la de Antioquia, quienes luego serían prestigiosos médicos colombianos (en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá llegaron a llamarlos los "Tulane boys").

Allí, en el primer semestre de 1967, conocí a Roger Guillemin, quien nos dio una conferencia sobre las investigaciones en su laboratorio, cuando todavía trabajaba en Baylor; en 1970, Guillemin pasaría al Instituto Salk, en La Jolla (San Diego, California, Estados Unidos).

En "Historia de las hormonas" (10), también menciono lo siguiente: Roger Guillemin —quien trabajaba con hipotálamos de ovejas— fue el descubridor de la hormona liberadora de la tirotropina (TRH), de la somatostatina u hormona antagonista del crecimiento y fue un estudioso de las endorfinas u opiáceos endógenos; Andrew Schally, por su parte, estudió la TRH en hipotálamos de cerdo, trabajando con un cuarto de millón de ellos, identificó sus aminoácidos y finalmente sintetizó el tripéptido hormonal. En cuanto a la somatostatina, Schally encontró que inhibe el crecimiento, evita la ceguera en los diabéticos y modula la secreción de una serie de péptidos en el aparato digestivo, entre ellos la

insulina. Su aporte más conocido fue tal vez el aislamiento y la síntesis de la gonadorrelina, la hormona liberadora de las gonadotropinas (LH-RH o GnRH) que ha sido utilizada en tratamientos para la fertilidad y cuyos análogos son ampliamente usados en el cáncer de próstata, endometriosis y otras enfermedades (10).

Guillemin también dio crédito a los investigadores de su grupo en Baylor, como Vale, Burgus, Lin, Amoss y otros. Cuando recibió el Nobel, trabajaba ya en el Instituto Salk, y después presidió el Whittier Institute (ahora La Jolla Scripps Whittier Diabetes Institute, una de las cinco entidades en que está dividida la Scripps Clinic). Por años hizo investigación en diabetes allí, donde mi compañero de universidad, el pediatra endocrinólogo colombiano Alberto Hayek Diaz, fue el director científico de dicho instituto.

La cantidad de hormona liberadora de TSH (TRH) que consiguió Schally fue de solo 5 mg, con la que dilucidó su estructura, aunque no fue tan sencillo, ya que, si se usaban solo los tres péptidos, no se veía la acción que sí tenía el tripéptido natural extraído de los mamíferos. Una acción cercana a un 100% al perfeccionar la molécula se fue consiguiendo cuando fue incluido el terminal N.

Como los científicos llevaban años extrayendo pequeñísimas cantidades de miles de kilos de cerebros animales, había escepticismo y burlas, pero al confirmarse los resultados, el optimismo volvió. Con otros investigadores latinoamericanos se hicieron las pruebas clínicas con los neuropéptidos y la administración de TRH fue usada frecuentemente para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y el hipofisario, pero dejó de utilizarse cuando se introdujo la TSH ultrasensible (23-25).

Para la LH-RH (ahora llamada GnRH) obtuvo 800 µg de 160.000 hipotálamos para el mismo objetivo (25). El laboratorio de Guillemin también hizo importantes estudios sobre este péptido, que además de usos en diagnóstico, fue utilizado (en particular sus análogos) en otros temas como fertilidad y manejo de cáncer de próstata avanzado, esto último gracias a Schally. Schally, ahora en la Universidad de Miami, también estudió la anticoncepción, el control

hipotalámico de la hormona del crecimiento (GH-RH), la somatostatina y el *PIF* (*Prolactin Inhibiting Factor*), además de otros compuestos con actividad de *PIF*. En esto último y en el aislamiento del tripéptido TRH fueron muy importantes los aportes del investigador C. Y. Bowers, quien opinaba que Schally y Guillemin tenían personalidades similares, aunque el mejor amigo del primero, Abba Kastin, fue más explícito al decir que, aunque en muchas cosas los dos científicos eran idénticos, Guillemin era sofisticado, ciudadano y extrovertido, mientras que Schally era sencillo y poco interesado en diversiones o vida social (9).

Con la ayuda del investigador Coy y su esposa, el laboratorio de Schally pudo desarrollar más de 300 análogos de LH-RH. Como dato adicional, el mismo Schally se preocupó por escribir un libro donde incluyó la lista profesores más destacados de la escuela de medicina y de sus logros.

Allí, aparte del doctor G. E. Burch (con quien se entrenaron cardiólogos como Eugenio González Llach, Jorge León, Mario y Alberto Bernal), otros que recuerdo fueron la neuróloga Paterson (tutora de María Amalia León de Bernal), Fred Hunter (Mario Hurtado, Pablo Emilio Archila), Ernst Faust, famoso parasitólogo, quien influyó en el programa Tulane-Colombia; Grace Goldsmith, nutrióloga y salubrista (con quien se entrenó el internista colombiano Alfonso Villamil); además de Luis Ignarro, farmacólogo y también Premio Nobel.

### El huracán Katrina

En el año de 1965, viviendo ya en New Orleans, Estados Unidos, el Huracán Betsy hizo destrozos y causó inundaciones severas en la ciudad. Hasta el momento, ese había sido el peor de estos ciclones, pero si algún otro ingresaba, los destrozos serían apocalípticos. Meses después, el Congreso de Estados Unidos pasó una ley autorizando el diseño y la construcción de muros contra una posible inundación del área metropolitana, encomendándole el proyecto al cuerpo de ingenieros del ejército de Estados Unidos, quienes emprendieron la obra, que fue terminada en el año 2005, aunque varios errores cometidos quedaron en evidencia ese año, cuando el Huracán Katrina, de categoría 5, rompió en

23 sitios los canales de drenaje y de navegación, inundó (con casi cinco metros de agua) y devastó la ciudad en el 49% de su área, que se encontraba debajo del nivel del mar, en particular la zona cercana al lago Pontchartrain, donde se habían construido los mejores barrios residenciales. Mas de 80% de los habitantes habían sido evacuados, pero los muertos llegaron a ser casi 2000 personas, y solo se salvaron los sitios de la ciudad que se encontraban sobre el nivel del mar, como el turístico barrio francés.

El laboratorio de Schally en el VA fue destruido, lo que hizo que el científico se trasladara a la ciudad de Miami, en cuya universidad fue nombrado profesor de Patología y Medicina, donde continuó su experimentación, pero ahora de tipo clínico.

### Investigación después de la recepción del Premio Nobel

Ambos autores, Schally y Guillemin, han coleccionado numerosos e importantes premios de ciencia, honores sin fin, doctorados honoris causa, condecoraciones, etc. Se podría hacer un museo con tantas medallas y pergaminos, aunque repito que Schally no fue oficialmente un graduado en Medicina, así supiera mucho más que muchos galenos, pero eso está más que compensado con los varios doctorados honoríficos en medicina y los importantes aportes clínicos prácticos que ha hecho (2). Él mismo así lo resume en el adendum de su autobiografía:

Desarrollé el método preferencial para el tratamiento de cáncer avanzado de próstata, que se basó en el uso de agonistas de la LH-RH. Mi grupo sintetizó varias clases nuevas de péptidos antitumorales como antagonistas de LH-RH, análogos de somatostatina, antagonistas de bombesina/GRP, antagonistas de GH-RH y análogos citotóxicos marcados de LH-RH, bombesina y somatostatina. Propuse y logré con mis asociados demostrar, experimentalmente, la eficacia de nuevos enfoques terapéuticos con estos péptidos antitumorales.

Sus estudios cubren cánceres de próstata, seno, ovario, endometrio, riñón, páncreas, colorrectal, estómago y pulmón, osteosarcomas, melanomas, linfomas no-Hodgkin y tumores cerebrales (27-32), y también logró trasplantar islotes sin inmunosupresión (33).

Schally todavía vive y se aproxima al centenario, continuó sus investigaciones en la Universidad de Miami; por su parte, Guillemin falleció durante a comienzos del 2024; su esposa es una talentosa música, 5 de sus 6 hijos están involucrados en actividades artísticas y el propio Nobel se gratificó con el arte de la pintura.

Tras la muerte de su esposa Ana María, compañera y coautora (28–29, 32) a quien conoció en Quito, Ecuador, Schally se ha refugiado en la investigación.

En 2020, Patchen Barss escribió un reportaje sobre Schally en el Boletín de la Universidad de McGill, en Montreal, Canadá. Su título: "Nobel laureate not one to rest on his laurels" se refiere al hecho de que cuando Schally recibió el Nobel en 1977, había realizado 1000 publicaciones (34) y no se durmió en sus laureles, porque desde entonces ha doblado el número de artículos y aún trabaja en la Universidad de Miami (en el Sylvester Cancer Center). A dos años de ser centenario, Schally escribe artículos en las mejores revistas científicas del mundo. En junio del 2023, por ejemplo, apareció un artículo con la coautoría de un endocrinólogo colombiano, Ernesto Bernal Misrachi, jefe de la sección de Endocrinología de la Universidad de Miami e hijo de la doctora Matilde Misrachi de Bernal (35).

El campo de las hormonas sobrepasa hoy a las del sistema endocrino, usualmente producidas por células epiteliales. Esto es verdad particularmente en el campo de los neuropéptidos, donde un torrente de análogos ha surgido en el siglo XXI para el tratamiento de la diabetes, el cáncer y la obesidad, gracias a la labor de estos dos científicos.

## Referencias

- [1] Guillemin R. Purification, isolation, and primary structure of the hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor of ovine origin. *Am J Obst Gynecol*. 1977;129(2):214–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(77\)90749-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(77)90749-9)
- [2] The Nobel Foundation. Andrew V. Schally: Biographical. The Nobel Prize. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1977/schally/biographical/>
- [3] Schally AV. Aspects of hypothalamus regulation of the pituitary gland with major emphasis on its implications for the control of reproductive processes [lectura Nobel, 1977]. En: Lindsten J, editor. *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1071–1980*. Singapur: Word Scientific Publishing Co; 1992. p. 405–38.
- [4] Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun*. 1971;43:1334–9. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(71\)80019-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(71)80019-0)
- [5] Wade, N. Guillemin and Schally: A race spurred by rivalry. *Science*. 1978;200(4341):510–3. <https://doi.org/10.1126/science.200.4341.510>
- [6] Odelberg W. *Les Prix Nobel*. Estocolmo, Suecia: Nobel Foundation; 1978.
- [7] Guillemin R. Pioneering in Neuroendocrinology 1952–1969. En: Meites J, Donovan BT, McCann SM, editores. *Pioneers in Neuroendocrinology II. Perspectives in Neuroendocrine Research*, vol 2. Boston, Estados Unidos: Springer; 1978. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613>
- [8] Guillemin R. Peptides of the brain. The new endocrinology of the neuron [lectura Nobel, 1977]. En: Lindsten J, editor. *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1071–1980*. Singapur: Word Scientific Publishing Co; 1992. p. 364–97. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/guillemin-lecture.pdf>
- [9] Medvei VC. *A history of endocrinology*. Lancaster, Inglaterra: MTP Pr; 1982.
- [10] Jácome-Roca A. *Historia de las hormonas*. Bogotá: Academia Nacional de Medicina de Colombia; 2008.
- [11] Amaro-Méndez S. *Breve historia de la endocrinología*. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1975.
- [12] Roussy G, Mosinger M. *Le système neuro-endocrinien*. París: C. R. Soc Biol; 1933.

- [13] Harris GW. Neural control of the pituitary gland. Londres: Arnold; 1955.
- [14] Sawin CT. Geoffrey Harris and the brain's control of the pituitary gland. *Endocrinologist*. 1988;8(2):117-22. <https://doi.org/10.1097/00019616-199803000-00022>
- [15] Plant TM. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T41-54. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0113>
- [16] Jácome Roca A. Hans Selye y la endocrinología social. *Rev Colomb Endocrinol Diab Metab*. 2017;2(1):44-7. <https://doi.org/10.53853/encr.2.1.71>
- [17] Saffran M, Schally AV. The status of the corticotropin releasing factor (CRF). *Neuroendocrinology*. 1977;24(5-6):359-75. <https://doi.org/10.1159/000122723>
- [18] Schally AV, Dupont A, Arimura A, Redding TW, Nishi N, Linthicum GL, et al. Isolation and structure of somatostatin from porcine hypothalami. *Biochemistry*. 1976;15(3):509-14. <https://doi.org/10.1021/bi00648a009>
- [19] Arimura A, Sato H, Dupont A, Nishi N, Schally AV. Somatostatin: abundance of immunoreactive hormone in rat stomach and pancreas. *Science*. 1975;189(4207):1007-9. <https://doi.org/10.1126/science.56779>
- [20] Brownstein M, Arimura A, Sato H, Schally AV. The regional distribution of somatostatin in the rat brain. *Endocrinology*. 1975;96(6):1456-61.
- [21] Schally AV, Arimura A, Kastin AJ. Hypothalamic regulatory hormones. *Science*. 1973;179(4071):341-50. <https://doi.org/10.1126/science.179.4071.341>
- [22] GM, Hall R, Gomez-Pan A, et al. Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet*. 1974;2(7889):1106-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)90869-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)90869-1)
- [23] Bøler J, Enzmann JF, Folkers K, Bowers CY, Schally AV. The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1969;37(4):705-10. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(69\)90868-7](https://doi.org/10.1016/0006-291X(69)90868-7)
- [24] Chang RC, Huang WY, Redding TW, Arimura A, Coy DH, Schally AV. Isolation and structure of several peptides from porcine hypothalami. *Biochim Biophys Acta*. 1980;625(2):266-73. [https://doi.org/10.1016/0005-2795\(80\)90290-1](https://doi.org/10.1016/0005-2795(80)90290-1)
- [25] Schally AV, Redding TW, Bowers CY, Barrett JF. Isolation and properties of porcine thyrotropin-releasing hormone. *J Biol Chem*. 1969;244(15):4077-88. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)36387-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)36387-1)
- [26] Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, Matsuo H. Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science*. 1971;173(4001):1036-8. <https://doi.org/10.1126/science.173.4001.1036>
- [27] Schally AV, Arimura A, Baba Y, Nair RM, Matsuo H, Redding TW, et al. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun*. 1971;43(2):393-9. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(71\)90766-2](https://doi.org/10.1016/0006-291X(71)90766-2)
- [28] Schally AV, Comaru-Schally AM, Redding TW. Antitumor effects of analogs of hypothalamic hormones in endocrine-dependent cancers. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1984;175(3):259-81. <https://doi.org/10.3181/00379727-175-41797>
- [29] Schally AV, Redding TW, Paz-Bouza JI, Comaru-Schally AM, Mathe G. Current concept for improving treatment of prostate cancer based on combination of LH-RH agonists with other agents. *Prog Clin Biol Res*. 1987;243A:173-97.
- [30] Schally AV, Srkalovic G, Szende B, Redding TW, Janaky T, Juhasz A, et al. Antitumor effects of analogs of LH-

- RH and somatostatin: experimental and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990;37(6):1061-7. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(90\)90466-X](https://doi.org/10.1016/0960-0760(90)90466-X)
- [31] Schally AV, Kastin AJ, Arimura A, Coy D, Coy E, Debeljuk L, et al. Basic and clinical studies with luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) and its analogues. *J Reprod Fertil Suppl.* 1973;20:119-36.
- [32] Schally AV, Comaru-Schally AM, Nagy A, Kovacs M, Szepeshazi K, Plonowski A, et al. Hypothalamic hormones and cancer. *Front Neuroendocrinol.* 2001;22(4):248-91. <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0217>
- [33] Schally AV. Oncological applications of somatostatin analogues. *Cancer Res.* 1988;48(24):6977-85.
- [34] Barss P. A.V. Schally. Boletín de la Universidad de McGill, Montreal, Canadá. <https://mcgillnews.mcgill.ca/s/1762/news/interior.aspx?sid=1762&gid=2&pgid=2319>
- [35] Louzada RA, Blandino-Rosano M, Flores S, Lubaczeuski C, Cui T, Sha W, Cai R, Schally AV, Bernal-Mizrachi E. GHRH agonist MR-409 protects  $\beta$ -cells from streptozotocin-induced diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;20;120(25):e2209810120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2209810120>.