

UDK 06.068HOBEJ::61"2015"
UDK 61(091)
COBISS.SR-ID 203073801

Od Koha do mRNA vakcina — Nobelove nagrade i razvoj medicine sa komparativnom analizom dostignuća 20. i 21. veka (1901–2025)

Mila Bastać (1), Pavle Nešović (2), Dušan Bastać (2), Jasna Strajnić (1), Stanislav Tadić (1), Petar Basić (2)
(1) „MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA” ZAJEČAR; (2) INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAĆ” ZAJEČAR

Sažetak: Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu predstavlja jedno od najznačajnijih međunarodnih priznanja za naučna dostignuća koja su oblikovala razvoj savremene medicine. Od prve dodele 1901. godine, nagrada je prepoznavala naučna otkrića koja su fundamentalno promenila razumevanje ljudskog organizma, nastanka bolesti i mogućnosti njihovog lečenja. **Cilj** ovog rada iz istorije medicine je prikaz razvoja medicinske nauke kroz analizu Nobelovih nagrada za fiziologiju ili medicinu tokom 20. i 21. veka, sa posebnim osvrtom na najznačajnija otkrića i njihov uticaj na svakodnevnu kliničku praksu. Analizirana su ključna dostignuća 20. veka koja su postavila temelje moderne medicine — otkriće insulina, penicilina i strukture DNK — kao i njihov doprinos razvoju endokrinologije, infektologije, molekularne biologije i personalizovane medicine. Prikazan je i pregled najznačajnijih Nobelovih nagrada 21. veka, među kojima se izdvajaju istraživanja ćelijskog ciklusa, apoptoze, RNK interferencije, matičnih ćelija, imunoterapije malignih bolesti, mRNA tehnologije i mikroRNK. Danas inhibitori kontrolnih tačaka (PD-1, PD-L1, CTLA-4) omogućavaju dugotrajno preživljavanje kod mnogih bolesnika sa melanomom, karcinomom pluća, bubrega i drugim tumorima. Komparativna analiza pokazuje da su Nobelove nagrade u 20. veku uglavnom bile usmerene na otkrivanje uzročnika bolesti, razvoj antibiotika, hormona i dijagnostičkih metoda, dok su u 21. veku dominantna istraživanja molekularnih i ćelijskih mehanizama, genske regulacije, imunologije i precizne medicine. Od otkrića insulina i penicilina do mRNA vakcina i imunoterapije tumora, laureati Nobelove nagrade značajno su doprineli produženju životnog veka i unapređenju kvaliteta života miliona ljudi. Postoje više previda Nobelovog komiteta što se tiče ultrazvučne dijagnostike, inovativnih hirurških tehnika i novim inventivnim lekovima i terapijama. Iako su ove metode spasle ili poboljšale kvalitet života milionima pacijenata, Nobelov komitet tradicionalno mnogo češće nagrađuje fundamentalna biološka otkrića nego razvoj dijagnostike, farmakološke terapije i hirurških tehnika. Postoji značajna razlika između naučnog otkrića i njegovog kliničkog prevođenja u svakodnevnu medicinsku praksu. Zato mnoga naučna dostignuća sa ogromnim javnozdravstvenim značajem ostaju van njenog okvira. Istorija medicine ne može biti sagledana isključivo kroz Nobelove nagrade, već i kroz procenu stvarnog uticaja pojedinih dijagnostičkih i terapijskih metoda na preživljavanje, kvalitet života i smanjenje opterećenja bolestima u opštoj populaciji. **ZAKLJUČAK:** Ako je 20. vek bio vek naučnih otkrića organa, mikroba, hormona i antibiotika, onda je 21. vek vek molekularne medicine, genomike i personalizovanog lečenja. U 20. veku medicina je odgovorila na pitanje „Šta izaziva bolest?”, a u 21. veku pokušava da odgovori na pitanje „Zašto se bolest razvija baš kod ovog pacijenta i kako je lečiti ciljano?”.

Ključne reči: Nobelova nagrada; istorija medicine; insulin; penicilin; DNK; imunoterapija; mRNA vakcine; personalizovana medicina; molekularna biologija.

UVOD

Nobelova nagrada predstavlja jedno od najprestižnijih međunarodnih priznanja za naučna, književna i mirovna postignuća. Njena istorija počinje oporukom Alfreda Nobela, švedskog pronalazača i industrijalca, koji je svoje bogatstvo zaveštao za osnivanje fonda koji bi nagrađivao „one koji su tokom prethodne godine najviše doprineli dobrobiti čovečanstva” [1].

Alfred Nobel je rođen 1833. godine u Stockholmu. Veći deo života proveo je kao hemičar i pronalazač. Patentirao je ukupno 355

pronalazaka [2]. Njegov najpoznatiji izum, dinamit, patentiran 1867. godine, doneo mu je ogromno bogatstvo, ali i njegovu zabrinutost zbog destruktivne primene eksploziva [2,3]. Smatra se da su upravo ti razlozi, kao i uticaj Berte von Suttner, istaknute mirovne aktivistkinje, podstakli Alfreda Nobela da veći deo svog bogatstva nameni nagradama koje bi služile napretku čovečanstva [4].

U oporuci potpisanoj 1895. godine, Nobel je precizirao da se prihod od njegovog bogatstva podeli na pet jednakih delova i dodeljuje za izuzetna postignuća u oblastima

fizike, hemije, fiziologije ili medicine, književnosti i mira [1]. Nagrada za fiziologiju ili medicinu trebalo je da pripadne onome ko je dao najvažnije otkriće u tim oblastima. Nobel je veliki deo svog života i poslovanja bio povezan sa Francuskom. Imao je laboratoriju i imanje kod Pariza. Njegov poslednji testament potpisan je upravo u Parizu 27. novembra 1895. Alfred Nobel je preminuo 10. decembra 1896. godine u San Remu, a upravo taj datum kasnije je izabran za dan dodele nagrada [5]. Njime je praktično najveći deo svog preostalog bogatstva namenio fondu iz čijih bi se prihoda svake godine dodeljivale nagrade.

Nakon dugotrajnih pregovora (oko 5 godina), kako sa francuskom vladom tako i sa članovima Nobelove porodice, prva dodela Nobelovih nagrada održana je 10. decembra 1901. godine [6]. Te godine su dodeljene nagrade u svih pet kategorija, a prvi dobitnik Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu bio je Emil Adolf von Behring, nemački lekar i bakteriolog, za otkriće serumske terapije protiv difterije [3,7]. Ovo otkriće označilo je prekretnicu u razvoju modernih metoda imunizacije i spasilo bezbroj života širom sveta [7].

Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu, koja se dodeljuje od 1901. godine, postala je sinonim za najviša dostignuća u biomedicinskim naukama. Tokom više od jednog veka postojanja, ova nagrada je prepoznavala otkrića koja su fundamentalno promenila način na koji razumemo ljudsko telo, bolesti i lečenje [7].

Značaj Nobelove nagrade za medicinu ogleda se u nekoliko ključnih aspekata. Pre svega, nagrada je prepoznavala otkrića koja su direktno doprinela spašavanju miliona života — od otkrića insulina 1923. godine, preko penicilina 1945. godine, do razvoja mRNA vakcina 2023. godine [7]. Drugo, **Nobelova nagrada je služila kao svojevrsna mapa razvoja medicinske nauke, reflektujući promene u istraživačkim prioritetima — od proučavanja infektivnih bolesti u ranim decenijama, preko molekularne biologije i genetike u drugoj polovini 20. veka, do savremenih istraživanja na subcelularnom i molekularnom nivou [8].**

Pored toga, nagrada je institucionalizovala i afirmisala naučnu izvrsnost, podstičući međunarodnu saradnju i razmenu znanja. Analiza dobitnika pokazuje da

je većina laureata bila iz Sjedinjenih Američkih Država, Velike Britanije i Nemačke, ali su otkrića imala globalni uticaj na medicinsku praksu [9]. Takođe, nagrada je evoluirala od priznanja pojedinačnim istraživačima ka prepoznavanju timskog rada — u periodu od 1901. do 2019. godine, čak 71 od ukupno 110 nagrada za medicinu dodeljena je dvama ili trima naučnicima zajedno [8].

Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu predstavlja više od pukog priznanja — ona je ogledalo napretka medicinske nauke i svedok kontinuirane težnje čovečanstva ka boljem razumevanju života i zdravlja. Od prvog priznanja Emilu von Behringu za serum terapiju, do najnovijih otkrića u oblasti imunologije i genske terapije, ova nagrada dokumentuje istoriju medicine i istovremeno osvetljava put budućim generacijama istraživača.

MATERIJAL I METODE

Ovaj rad predstavlja pregled razvoja medicine kroz analizu Nobelovih nagrada za fiziologiju ili medicinu tj biomedicinska naučna dostignuća dodeljenih u periodu od 1901. do 2025. godine. Podaci o dobitnicima Nobelove nagrade, godinama dodele i obrazloženjima nagrađenih dostignuća prikupljeni su iz zvanične baze Nobel Prize Foundation i dostupne naučne literature [1,2].

U analizu su uključena otkrića koja su imala značajan uticaj na razvoj biomedicinskih nauka, dijagnostičkih metoda, terapijskih postupaka i preventivne medicine. Dobitnici Nobelove nagrade klasifikovani su prema dominantnoj oblasti istraživanja (mikrobiologija, imunologija, genetika, molekularna biologija, farmakologija, neurologija, kardiologija i druge oblasti), kao i prema njihovom doprinosu savremenoj kliničkoj praksi.

Primenjena je kvalitativna komparativna analiza Nobelovih nagrada dodeljenih tokom 20. i 21. veka sa ciljem sagledavanja promena u istraživačkim prioritetima medicine. Posebna pažnja posvećena je otkrićima koja su dovela do značajnog unapređenja dijagnostike, lečenja i prevencije bolesti, kao i njihovom uticaju na očekivano trajanje i kvalitet života stanovništva.

Za potrebe rada posebno su analizirane Nobelove nagrade koje su dovele do promena u svakodnevnoj kliničkoj praksi, uključujući otkriće insulina, krvnih grupa, penicilina, elektrokardiografije, kateterizacije srca,

strukture DNK, kompjuterizovane tomografije, magnetne rezonance, novih hirurških tehnika i transplantacije organa, imunoterapije malignih bolesti i mRNA tehnologije.

NOBELOVE NAGRADE 20. VEKA: *Ključna otkrića koja su postavila temelje moderne medicine (Tabela 1)*

Moderna medicina, kakvu danas poznajemo, rezultat je niza revolucionarnih otkrića koja su fundamentalno promenila način na koji razumemo ljudsko telo, bolesti i lečenje. Među najznačajnijim dostignućima koja su oblikovala medicinsku nauku u 20. veku izdvajaju se otkriće insulina, penicilina i strukture DNK. Za većinu istoričara medicine tri najveće prekretnice su:

1. **Insulin (1923)** — spasio milione bolesnika sa dijabetesom.
2. **Penicilin (1945)** — dramatično smanjio smrtnost od infekcija.
3. **Struktura DNK (1962)** — otvorila eru molekularne i personalizovane medicine.

Otkriće insulina (1921–1923)

Otkriće insulina predstavlja jedno od najvećih dostignuća medicinske nauke 20. veka i prvi put kada je moderna medicinska nauka uspela da obezbedi terapiju koja spašava živote kod bolesti koja je ranije bila univerzalno fatalna [10]. Dijabetes melitus, stanje koje je opisano još 1550. godine pre nove ere u Ebersovom papirusu, hiljadama godina je predstavljao medicinsku misteriju [11].

Istraživanje koje je dovelo do otkrića insulina sprovedeno je u Torontu 1921–1922. godine, a predvodili su ga Frederick Banting i John Macleod, uz ključni doprinos Charlesa Besta i Jamesa Collipa [12]. Njihov revolucionarni rad demonstrirao je da ekstrakt pankreasa može konzistentno da snizi nivo glukoze u krvi kod pasa sa dijabetesom [12]. Ovo otkriće označilo je prekretnicu u razumevanju endokrine regulacije metabolizma nutrijenata i funkcija drugih organa [12].

Za ovo dostignuće, Banting i Macleod su 1923. godine nagrađeni Nobelovom nagradom za fiziologiju ili medicinu, a svoju nagradu podelili su sa Bestom i Collipom [12]. Značaj otkrića insulina ogleda se u činjenici da je spasio živote miliona ljudi obolelih od dijabetesa tipa 1 širom sveta [12]. Ovo otkriće takođe je pokrenulo čitav vek istraživanja usmerenih na

prečišćavanje, izolaciju, strukturnu karakterizaciju i genetsko sekvenciranje insulina, što je kontinuirano unapređivalo terapijske formulacije [10].

Otkriće penicilina (1928–1945)

Otkriće penicilina predstavlja prekretnicu u borbi protiv infektivnih bolesti i jedan od najznačajnijih doprinosa modernoj medicini [13]. Istorija penicilina obuhvata tri ključne faze razvoja: Flemingovo otkriće, uspeh Floreya i njegovih kolega u dobijanju penicilina u relativno čistoj formi i demonstraciji njegove kliničke primene, kao i američki uspeh u masovnoj proizvodnji leka [14].

Sir Alexander Fleming je 1928. godine slučajno otkrio penicilin, ali njegovo otkriće nije privuklo značajniju pažnju više od decenije, a aktivna supstanca nije bila izolovana [13]. Tek 1939. godine, Sir Howard Walter Florey zajedno sa Ernstom Borisom Chainom predvodio je tim britanskih naučnika koji su uspešno proizveli lek iz tečnog medijuma u kojem penicilin raste [13].

Tokom Drugog svetskog rata, proizvodnja penicilina odvijala se u izuzetno teškim uslovima. U Holandiji, naučnici kompanije NG&SF nastavili su tajno istraživanje uprkos nemačkoj okupaciji. Koristeći Flemingovu publikaciju iz 1929. godine kao osnovu, uspeali su da izoluju supstancu koju su kodno nazvali „BacinoI” kako bi prikrili njen identitet od nemačkih vlasti [15]. Zanimljiv detalj iz ovog perioda jeste da su naučnici držali nemačkog stražara u pripitom stanju tokom rada, „časteći” ga džinom, što im je omogućilo da nastave proizvodnju [15].

Fleming, Florey i Chain su 1945. godine nagrađeni Nobelovom nagradom za fiziologiju ili medicinu za otkriće penicilina i njegovu terapijsku vrednost [16,17]. Razvoj penicilina predstavlja prekretnicu u borbi protiv infektivnih bolesti i postavio je temelje za eru antibiotika [13].

Otkriće strukture DNK (1953)

Otkrivanje molekularne strukture dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) predstavlja jedno od najznačajnijih naučnih dostignuća 20. veka i temelj moderne molekularne biologije [18]. Ovo otkriće transformisalo je razumevanje ćelijske funkcije i revolucionisalo oblasti kao što su medicina, forenzika, bioinformatika i nanotehnologija [19].

James Watson i Francis Crick objavili su 25. aprila 1953. godine u časopisu Nature svoj revolucionarni model dvostrukog heliksa DNK

[19]. U svom radu su zaključili da „specifično uparivanje koje smo pretpostavili odmah sugerira mogući mehanizam kopiranja genetskog materijala" [19]. Ova pronicljiva tvrdnja označila je početak nove ere u razumevanju nasleđivanja i prenosa genetske informacije. Model dvostrukog heliksa bio je rezultat sinteze brojnih istraživanja. Watson i Crick su koristili podatke mnogih istraživača, uključujući Oswalda Averyja, koji je dokazao da je DNK, a ne proteini ili RNK, nosilac naslednih informacija, kao i Erwina Chargaffa, koji je pokazao da u DNK broj adenina odgovara broju timina, dok broj guanina odgovara broju citozina [20]. Ključnu ulogu odigrala je i Rosalind Franklin, britanska biofizičarka i kristalografkinja, čiji su rendgenski snimci pružili ključne informacije koje su Watson i Crick iskoristili za izgradnju svog modela [19].

Struktura dvostrukog heliksa je antiparalelna i komplementarna, pri čemu se baze nalaze u unutrašnjosti molekula, adenin je povezan sa timinom, a guanin sa citozinom putem vodoničnih veza, dok se fosfati i dezoksiriboza nalaze sa spoljašnje strane [20]. Ova struktura sama po sebi otkriva svoju funkciju — način na koji se genetska informacija kopira i prenosi na potomstvo [20].

Watson, Crick i Maurice Wilkins, njihov saradnik sa King's Collegea, nagrađeni su 1962. godine Nobelovom nagradom za fiziologiju ili medicinu za ovo epohalno otkriće [16,17,19]. Rasvetljavanje strukture DNK omogućila je razvoj molekularne biologije do njenog „zlatnog doba", stvarajući strukturnu biologiju i postavljajući temelje za sekvenciranje ljudskog genoma dvadeset godina kasnije [18].

Tabela 1. Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu (1901–2000)

Godina	Dobitnik(ci)	Otkriće / doprinos
1901	Emil von Behring	Serumska terapija protiv difterije
1902	Ronald Ross	Prenos malarije preko komaraca
1903	Niels Finsen	Fototerapija (lečenje svetlošću)
1904	Ivan Pavlov	Fiziologija varenja
1905	Robert Koch	Tuberkuloza i njen uzročnik
1906	Camillo Golgi, Santiago Ramón y Cajal	Građa nervnog sistema i neuroni
1907	Alphonse Laveran	Protozoe kao uzročnici bolesti
1908	Ilija Mečnikov, Paul Ehrlich	Imunitet (ćelijski i humoralni)
1909	Theodor Kocher	Fiziologija i hirurgija štitaste žlezde
1910	Albrecht Kossel	Nukleinske kiseline i ćelijska hemija
1911	Allvar Gullstrand	Optika oka
1912	Alexis Carrel	Vaskularne anastomoze i transplantacija
1913	Charles Richet	Anafilaksija
1914	Robert Bárány	Vestibularni aparat i ravnoteža
1915–1918	—	Nagrada nije dodeljena
1919	Jules Bordet	Imunologija i sistem komplementa
1920	August Krogh	Regulacija kapilarne cirkulacije
1921	—	Nagrada nije dodeljena
1922	Archibald Hill, Otto Meyerhof	Energetski metabolizam mišića
1923	Frederick Banting, John Macleod	Otkriće insulina
1924	Willem Einthoven	Elektrokardiografija (EKG)
1925	—	Nagrada nije dodeljena
1926	Johannes Fibiger	Eksperimentalna kancerogeneza*
1927	Julius Wagner-Jauregg	Malarijoterapija neurosifilisa
1928	Charles Nicolle	Pegavi tifus
1929	Christiaan Eijkman, Frederick Hopkins	Vitaminski i deficitne bolesti
1930	Karl Landsteiner	Krvne grupe ABO
1931	Otto Warburg	Ćelijsko disanje
1932	Charles Sherrington, Edgar Adrian	Funkcija neurona
1933	Thomas Hunt Morgan	Hromozomi i nasleđivanje
1934	George Whipple, George Minot, William Murphy	Lečenje perniciozne anemije
1935	Hans Spemann	Embriologija i organizator razvoja
1936	Henry Dale, Otto Loewi	Hemijski prenos nervnih impulsa
1937	Albert Szent-Györgyi	Vitamin C i ćelijski metabolizam
1938	Corneille Heymans	Regulacija disanja
1939	Gerhard Domagk	Sulfonamidi (Prontosil)
1940–1942	—	Nagrada nije dodeljena

1943	Henrik Dam, Edward Doisy	Vitamin K
1944	Joseph Erlanger, Herbert Gasser	Funkcije nervnih vlakana
1945	Alexander Fleming, Ernst Chain, Howard Florey	Penicilin
1946	Hermann Muller	Mutacije izazvane X-zracima
1947	Carl Cori, Gerty Cori, Bernardo Houssay	Metabolizam glukoze i glikogena
1948	Paul Müller	DDT kao insekticid
1949	Walter Hess, Egas Moniz	Hipotalamus; psihohirurgija
1950	Edward Kendall, Tadeus Reichstein, Philip Hench	Kortikosteroidi i njihova primena
1951	Max Theiler	Žuta groznica i razvoj vakcine
1952	Selman Waksman	Streptomycin
1953	Hans Krebs, Fritz Lipmann	Krebsov ciklus i koenzim A
1954	John Enders, Thomas Weller, Frederick Robbins	Uzgoj poliovirusa u tkivnim kulturama
1955	Hugo Theorell	Oksidacioni enzimi
1956	André Cournand, Werner Forssmann, Dickinson Richards	Kateterizacija srca
1957	Daniel Bovet	Antihistaminici
1958	George Beadle, Edward Tatum, Joshua Lederberg	Uloga gena u biohemijskim procesima
1959	Severo Ochoa, Arthur Kornberg	Biosinteza RNK i DNK
1960	Frank Macfarlane Burnet, Peter Medawar	Stečena imunološka tolerancija
1961	Georg von Békésy	Mehanizam sluha
1962	Francis Crick, James Watson, Maurice Wilkins	Struktura DNK
1963	John Eccles, Alan Hodgkin, Andrew Huxley	Jonski mehanizmi nervnog impulsa
1964	Konrad Bloch, Feodor Lynen	Metabolizam holesterola i masnih kiselina
1965	François Jacob, André Lwoff, Jacques Monod	Genetska regulacija sinteze enzima
1966	Peyton Rous, Charles Huggins	Tumorski virusi i hormonsko lečenje karcinoma prostate
1967	Ragnar Granit, Haldan Hartline, George Wald	Fiziologija vida
1968	Robert Holley, Har Gobind Khorana, Marshall Nirenberg	Dešifrovanje genetskog koda
1969	Max Delbrück, Alfred Hershey, Salvador Luria	Replikacija i genetika virusa
1970	Julius Axelrod, Ulf von Euler, Bernard Katz	Neurotransmiteri i sinaptički prenos
1971	Earl Sutherland	cAMP kao sekundarni glasnik
1972	Gerald Edelman, Rodney Porter	Struktura antitela
1973	Karl von Frisch, Konrad Lorenz, Nikolaas Tinbergen	Osnove etologije
1974	Albert Claude, Christian de Duve, George Palade	Struktura i organizacija ćelije
1975	David Baltimore, Renato Dulbecco, Howard Temin	Interakcija tumorskih virusa i genetskog materijala
1976	Baruch Blumberg, Daniel Gajdusek	Hepatitis B i novi mehanizmi infektivnih bolesti
1977	Roger Guillemin, Andrew Schally, Rosalyn Yalow	Hipotalamični hormoni i radioimunološke metode
1978	Werner Arber, Daniel Nathans, Hamilton Smith	Restrikcioni enzimi
1979	Allan Cormack, Godfrey Hounsfield	Kompjuterizovana tomografija (CT)
1980	Baruj Benacerraf, Jean Dausset, George Snell	Genetska kontrola imunskog odgovora (MHC/HLA)
1981	Roger Sperry, David Hubel, Torsten Wiesel	Funkcionalna organizacija mozga
1982	Sune Bergström, Bengt Samuelsson, John Vane	Prostaglandini
1983	Barbara McClintock	Pokretni genetski elementi
1984	Niels Jerne, Georges Köhler, César Milstein	Monoklonska antitela
1985	Michael Brown, Joseph Goldstein	Metabolizam holesterola i LDL receptori
1986	Stanley Cohen, Rita Levi-Montalcini	Faktori rasta ćelija (NGF, EGF)
1987	Susumu Tonegawa	Genetski mehanizmi raznovrsnosti antitela
1988	James Black, Gertrude Elion, George Hitchings	Racionalno dizajnirani lekovi
1989	J. Michael Bishop, Harold Varmus	Protoonkogeni
1990	Joseph Murray, E. Donnall Thomas	Transplantacija organa i ćelija
1991	Erwin Neher, Bert Sakmann	Funkcija pojedinačnih jonskih kanala
1992	Edmond Fischer, Edwin Krebs	Reverzibilna fosforilacija proteina
1993	Richard Roberts, Phillip Sharp	Otkriće isprekidanih gena (introna)
1994	Alfred Gilman, Martin Rodbell	G-proteini i ćelijska signalizacija
1995	Edward Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard, Eric Wieschaus	Genetska kontrola ranog embrionalnog razvoja
1996	Peter Doherty, Rolf Zinkernagel	Specifičnost ćelijskog imunskog odgovora
1997	Stanley Prusiner	Prioni
1998	Robert Furchgott, Louis Ignarro, Ferid Murad	Azot-monoksid (NO)
1999	Günter Blobel	Signalne sekvence za transport proteina
2000	Arvid Carlsson, Paul Greengard, Eric Kandel	Signalna transdukcija u nervnom sistemu

Značaj fundamentalnih naučnih otkrića za razvoj kardiologije Pet Nobelovih nagrada sa najvećim uticajem na kardiologiju:

- 1924 — Einthoven (EKG) — najčešće korišćena dijagnostička metoda u kardiologiji.
- 1956 — Kateterizacija srca — omogućila koronarografiju, PCI i savremenu invazivnu kardiologiju.
- 1964 — Metabolizam holesterola — osnova prevencije ateroskleroze.

- 1985 — LDL receptor — direktan naučni temelj statina, ezetimiba i PCSK9 inhibitora.
- 1998 — Azot-monoksid (NO) — promenio razumevanje endotelne disfunkcije, koronarne bolesti i plućne hipertenzije.

Najznačajnija otkrića u istoriji medicine za 20. vek (Tabela 2).

Tabela 2. Najznačajnija otkrića u istoriji medicine

Godina	Laureat(i)	Otkriće	Uticaj na svakodnevnu medicinsku praksu
1901	Emil von Behring	Serumska terapija	Početak moderne imunoterapije i vakcinologije.
1905	Robert Koch	Tuberkuloza	Utemeljio medicinsku mikrobiologiju i etiološku dijagnostiku infekcija.
1908	Mečnikov i Ehrlich	Imunitet	Osnova savremene imunologije, vakcina i biološke terapije.
1923	Banting i Macleod	Insulin	Pretvorio dijabetes tip 1 iz smrtonosne u hroničnu bolest.
1924	Willem Einthoven	Elektrokardiogram (EKG)	Temelj savremene kardiološke dijagnostike.
1930	Karl Landsteiner	Krvne grupe ABO	Omogućio bezbedne transfuzije i razvoj transplantacije.
1945	Fleming, Chain i Florey	Penicilin	Revolucija u lečenju bakterijskih infekcija.
1952	Selman Waksman	Streptomycin	Prvi efikasan lek protiv tuberkuloze
1956	Forssmann, Cournand i Richards	Kateterizacija srca	Osnova invazivne kardiologije, koronarografije i hemodinamike
1960	Burnet i Medawar	Imunološka tolerancija	Omogućila razvoj transplantacione medicine.
1962	Watson, Crick i Wilkins	Struktura DNK	Temelj molekularne medicine, genetike i personalizovane terapije
1964	Bloch i Lynen	Metabolizam holesterola	Postavili osnove za statine i prevenciju ateroskleroze.
1968	Holley, Khorana i Nirenberg	Genetski kod	Osnova genetskog inženjeringa i moderne biotehnologije.
1977	Rosalyn Yalow	Radioimunološki testovi (RIA)	Preteča savremene laboratorijske dijagnostike hormona i biomarkera.
1979	Cormack i Hounsfield	Komputerizovana tomografija (CT)	Revolucija u radiološkoj dijagnostici
1984	Köhler, Milstein i Jerne	Monoklonska antitela	Temelj biološke terapije u onkologiji, reumatologiji i hematologiji.
1985	Brown i Goldstein	LDL receptor	Razumevanje hiperlipidemije i razvoj savremene lipidologije.
1988	Black, Elion i Hitchings	Racionalni dizajn lekova	Doprineo razvoju beta-blokatora, antiulkusnih i brojnih drugih lekova.
1990	Murray i Thomas	Transplantacija organa	Rutinska transplantacija bubrega, srca, jetre i koštane srži.
1998	Furchgott, Ignarro i Murad	Azot-monoksid (NO)	Razumevanje endotelne funkcije, hipertenzije, ateroskleroze i razvoj sildenafil terapije.

DOBITNICI NOBELOVE NAGRADE ZA MEDICINU U 21. VEKU

Dvadeset prvi vek doneo je ubrzani razvoj biomedicinskih nauka, a Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu postala je ogledalo tog napretka (Tabela 3). Od otkrića koja su rasvetlila osnovne mehanizme funkcionisanja

ćelija, preko razumevanja imunološkog sistema, do revolucionarnih terapija koje su spasile milione života tokom pandemije COVID-19, laureati 21. veka nastavili su tradiciju izuzetnih dostignuća koja su oblikovala modernu medicinu.

Tabela 3. Nobelove nagrade za medicinu u 21. veku (2001–2025)

Godina	Dobitnici	Otkriće	Klinički značaj
2001	Hartwell, Hunt, Nurse	Regulacija ćelijskog ciklusa	Razumevanje nastanka malignih bolesti
2002	Brenner, Horvitz, Sulston	Programirana ćelijska smrt (apoptoza)	Onkologija, neurodegenerativne bolesti
2003	Lauterbur, Mansfield	Magnetna rezonanca (MRI)	Revolucija u dijagnostici CNS, srca i mekih tkiva
2004	Axel, Buck	Receptori za miris	Neurobiologija i senzorna medicina

2005	Marshall, Warren	<i>Helicobacter pylori</i>	Čir želuca postaje izlečiva infektivna bolest
2006	Fire, Mello	RNA interferencija	Moderna genska terapija
2007	Capecchi, Evans, Smithies	Nokaut miševi	Modeli bolesti i razvoj lekova
2008	zur Hausen; Barré-Sinoussi; Montagnier	HPV i HIV	Prevenција karcinoma grlića materice, AIDS
2009	Blackburn, Greider, Szostak	Telomere i telomeraza	Starenje, kancerogeneza
2010	Robert Edwards	In vitro fertilizacija	Lečenje infertiliteta
2011	Beutler, Hoffmann, Steinman	Urođeni imunitet i dendritske ćelije	Vakcine i imunoterapija
2012	Gurdon, Yamanaka	Indukovane pluripotentne matične ćelije	Regenerativna medicina
2013	Rothman, Schekman, Südhof	Vezikularni transport u ćeliji	Dijabetes, neurološke bolesti
2014	O'Keefe, Moser, Moser	GPS sistem mozga	Demencije i neurologija
2015	Campbell, Ōmura, Tu Youyou	Terapija malarije i parazitoza	Milioni spašenih života
2016	Yoshinori Ohsumi	Autofagija	Kancer, neurodegeneracija
2017	Hall, Rosbash, Young	Cirkadijalni ritam	Medicina spavanja, metabolizam
2018	Allison, Honjo	Imunoterapija tumora	Jedna od najvećih revolucija u onkologiji
2019	Kaelin, Ratcliffe, Semenza	Ćelijski odgovor na hipoksiju	Anemija, kancer, kardiologija
2020	Alter, Houghton, Rice	Virus hepatitisa C	Eliminacija posttransfuzijskog hepatitisa
2021	Julius, Patapoutian	Receptori za temperaturu i dodir	Hronični bol
2022	Svante Pääbo	Paleogenomika	Evolucionarna medicina
2023	Karikó, Weissman	mRNA tehnologija	COVID vakcine i nova era vakcinacije
2024	Ambros, Ruvkun	mikroRNA	Regulisanje ekspresije gena
2025	Brunkow, Ramsdell, Sakaguchi	Periferna imunološka tolerancija	Autoimune bolesti i transplantacija

Ključne oblasti istraživanja u 21. veku

Analiza dobitnika Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu u 21. veku pokazuje nekoliko dominantnih pravaca razvoja biomedicinskih istraživanja.

1. Genetska regulacija i RNK biologija

Nobelove nagrade dodeljene za RNK interferenciju (2006) i mikroRNK (2024) ukazuju na centralni značaj RNK u regulaciji genske ekspresije. Ova otkrića pokazala su da se kontrola aktivnosti gena ne odvija isključivo na nivou DNK, već i kroz složene mehanizme posttranskripcione regulacije. Razumevanje ovih procesa otvorilo je nove mogućnosti za razvoj dijagnostičkih metoda, ciljane terapije i genske medicine. Otkriće RNK interferencije pokazalo je da ćelije poseduju prirodne mehanizme za selektivno „utišavanje“ gena, dok su istraživanja mikroRNK otkrila dodatni regulatorni sloj koji kontroliše sintezu proteina i funkciju ćelija. Danas se poremećaji ovih mehanizama povezuju sa brojnim bolestima, uključujući maligne, metaboličke i neurodegenerativne poremećaje.

2. Imunologija

Jedna od najznačajnijih oblasti savremene medicine jeste imunologija. Nobelove nagrade iz 2011, 2018. i 2025. godine osvetile su ključne mehanizme urođene imunosti, imunološke regulacije i periferne tolerancije. Otkrića Toll-sličnih receptora i dendritičnih ćelija objasnila su kako organizam prepoznaje patogene i pokreće imunski odgovor. Kasnije identifikovanje imunoloških kontrolnih tačaka omogućilo je razvoj savremene imunoterapije

malignih bolesti, dok su istraživanja regulatornih T-limfocita i periferne tolerancije značajno unapredila razumevanje autoimunih bolesti, transplantacione medicine i imunološke homeostaze.

3. Ćelijska biologija

Napredak ćelijske biologije omogućio je dublje razumevanje osnovnih mehanizama funkcionisanja živih sistema. Nobelove nagrade za transport vezikula (2013) i autofagiju (2016) razjasnile su procese intracelularnog transporta, međućelijske komunikacije i recikliranja ćelijskih komponenti. Ovi mehanizmi imaju ključnu ulogu u održavanju ćelijske ravnoteže, odgovoru na stres i prilagođavanju promenama spoljašnje sredine. Njihovi poremećaji povezani su sa nastankom brojnih bolesti, uključujući neurodegenerativne poremećaje, dijabetes, kardiovaskularne bolesti i maligne tumore.

4. Radiološka dijagnostika, translaciona i primenjena medicina

Posebnu karakteristiku medicine 21. veka predstavlja uspešno pretvaranje fundamentalnih naučnih otkrića u kliničku praksu. Nobelove nagrade za magnetnu rezonantnu tomografiju (2003), vantelesnu oplodnju (2010) i mRNA tehnologiju (2023) predstavljaju primere kako osnovna istraživanja mogu dovesti do revolucionarnih dijagnostičkih i terapijskih dostignuća.

Ove tehnologije značajno su unapredile dijagnostiku, reproduktivnu medicinu i prevenciju zaraznih bolesti, potvrđujući da se najveći napredak u medicini često ostvaruje

povezivanjem osnovnih istraživanja sa kliničkom primenom.

Dobitnici Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu u 21. veku nastavili su tradiciju velikih naučnih otkrića, ali su istovremeno usmerili medicinu ka novim konceptima molekularne biologije, imunologije i personalizovane terapije. Za razliku od mnogih dostignuća 20. veka, koja su bila usmerena na pojedinačne bolesti ili organe, savremena istraživanja sve više otkrivaju univerzalne molekularne i ćelijske mehanizme koji povezuju različite fiziološke i patološke procese. Takav pristup predstavlja osnovu savremene precizne medicine i budućeg razvoja novih dijagnostičkih i terapijskih strategija.

PET NAJVEĆIH MEDICINSKIH REVOLUCIJA 21. VEKA

1. Imunoterapija malignih bolesti (Nobel 2018)

Pre 2010. godine, metastatski melanom je bio jedna od najsmrtonosnijih dijagnoza u onkologiji. Pacijenti sa uznapredovalim melanomom imali su petogodišnje preživljavanje od svega oko 5%, a terapijske opcije bile su ograničene na hirurgiju, zračenje i citotoksičnu hemoterapiju, koje su retko davale trajne rezultate. Tumorske ćelije su uspevale da izbegnu napad imunog sistema koristeći sopstvene „kočnice“ koje sprečavaju prekomernu aktivaciju T-ćelija.

Ključno otkriće došlo je iz dva nezavisna pravca devedesetih godina prošlog veka. James Allison je otkrio da protein CTLA-4 na površini T-ćelija deluje kao inhibicioni receptor — svojevrsna „kočnica“ koja sprečava potpunu aktivaciju imunog odgovora. Blokiranjem CTLA-4 antitelima, njegov tim je pokazao da se T-ćelije mogu „osloboditi“ i usmeriti na uništavanje tumorskih ćelija. Tasuku Honjo je nezavisno otkrio drugi inhibicioni receptor, PD-1, koji se vezuje za PD-L1 na tumorskim ćelijama; ova interakcija šalje signal T-ćeliji da se povuče od napada. Mnogi tumori upravo prekomerno eksprimiraju PD-L1 kao strategiju izbegavanja imunog sistema [21,22].

Inhibitori kontrolnih tačaka (checkpoint inhibitors) postali su prva klasa lekova koja ne napada direktno tumor, već „popušta kočnice“ imunog sistema. Godine 2011. odobren je ipilimumab (anti-CTLA-4) za metastatski melanom, a potom i anti-PD-1 lekovi

poput pembrolizumaba (Keytruda) i nivolumaba (Opdivo). Rezultati su bili revolucionarni: kombinovana terapija anti-PD-1 i anti-CTLA-4 produžila je dugotrajno preživljavanje kod metastatskog melanoma sa 5% na oko 50% u najnovijim izveštajima [23]. Danas se ovi lekovi koriste za melanom, karcinom pluća, bubrega, mokraćne bešike, glave i vrata, kao i za Hodgkinov limfom [21].

Ipak, izazovi ostaju: samo deo pacijenata ima trajni odgovor, a terapija može izazvati autoimune nuspojave. Istražuju se nove kontrolne tačke (LAG-3, TIM-3) i kombinacije sa drugim modalitetima lečenja [23]. Danas inhibitori kontrolnih tačaka (PD-1, PD-L1, CTLA-4) omogućavaju dugotrajno preživljavanje kod mnogih bolesnika sa melanomom, karcinomom pluća, bubrega i drugim tumorima.

2. mRNA vakcine (Nobel 2023)

Prvi put u istoriji vakcina nije potreban uzgoj virusa ili bakterija. Dovoljna je genetska informacija za proizvodnju zaštitnog antigena. To je otvorilo mogućnost razvoja vakcina protiv malignih bolesti, HIV-a i brojnih infekcija.

Tradicionalne vakcine zahtevale su uzgoj virusa ili bakterija u laboratorijskim uslovima — dugotrajan, skup i tehnički zahtevan proces. Čak i nakon identifikacije patogena, bilo je potrebno nedeljama ili mesecima da se proizvede dovoljna količina oslabljenog ili inaktivisanog virusa. mRNA pristup je ovo potpuno promenio: umesto da se proizvodi sam antigen u laboratoriji, dovoljno je poznavati genetsku sekvencu koja kodira zaštitni protein, a telo pacijenta postaje „fabrika“ koja proizvodi taj protein i pokreće imuni odgovor [24,25].

Ključni naučni proboj dogodio se 2005. godine, kada su Katalin Karikó i Drew Weissman otkrili kako da modifikuju mRNA tako da ne izaziva nepoželjnu imunološku reakciju. Naime, sintetička mRNA koju su naučnici proizvodili u laboratoriji bila je prepoznata od strane receptora urođene imunosti (Toll-like receptora) kao strano telo, što je izazivalo snažnu inflamatornu reakciju i razgradnju mRNA pre nego što bi stigla do ribozoma. Karikó i Weissman su pokazali da zamena uridina — jednog od četiri osnovna nukleotida — pseudouridinom (njegovim izomerom) dramatično smanjuje imunogenost i istovremeno povećava translacionu efikasnost mRNA [26].

Ovo otkriće omogućilo je razvoj mRNA vakcina protiv COVID-19 u rekordnom roku. Za razliku od tradicionalnih vakcina, mRNA vakcine ne zahtevaju uzgoj virusa; dovoljna je genetska informacija. Pfizer-BioNTech i Moderna vakcine pokazale su efikasnost od oko 95% u sprečavanju simptomatske COVID-19 bolesti, uključujući i starije osobe koje obično slabije reaguju na vakcine [25]. Ova tehnologija je izuzetno fleksibilna: kada se pojavi nova varijanta virusa, mRNA sekvenca se može brzo prilagoditi. Isti princip otvara mogućnost razvoja vakcina protiv HIV-a, Zika virusa, influence, ali i terapijskih vakcina protiv malignih bolesti — na primer, protiv melanoma, gde se mRNA može programirati da kodira neoantigene specifične za pacijentov tumor [24,27].

3. Genomika i molekularna medicina

Od otkrića strukture DNK 1953. godine (Nobel 1962) do danas, genomika je prošla put od fundamentalnog istraživanja do rutinske kliničke primene. Projekat Humanog genoma, završen početkom 21. veka, bio je prekretnica: po prvi put je pročitana kompletna sekvenca ljudskog genoma. Danas sekvenciranje genoma nije više poseban događaj — ono postaje sveprisutni resurs u medicini. Celogenomsko sekvenciranje (WGS) prepoznato je kao prioritetna dijagnostička metoda za otkrivanje retkih genetskih bolesti, jer omogućava analizu nekodirajućih delova genoma koji čine oko 98,5% naše DNK, a sadrže regulatorne elemente ključne za kontrolu ekspresije gena [28,29]. U onkologiji, ovo je dovelo do promene paradigme: tumori se danas klasifikuju ne samo prema organu porekla, već prema molekularnim mutacijama. Sekvenciranje nove generacije (NGS) omogućava istovremenu analizu mnoštva gena iz ograničene količine uzorka, **identifikujući „driver” mutacije** koje pokreću rast tumora, translokacije, amplifikacije i druge genetičke promene [30]. Na primer, karcinom pluća se rutinski testira na mutacije EGFR, ALK, ROS1 i druge, jer svaka od njih ima odgovarajuću ciljanu terapiju. **Personalizovane vakcine protiv raka dizajniraju se na osnovu jedinstvenih mutacija pacijentovog tumora**, a tečna biopsija (analiza cirkulišuće tumorske DNK iz krvi) omogućava ranu detekciju recidiva [28].

Genomika takođe omogućava farmakogenomiku — prilagođavanje doze i izbora lekova na osnovu genetičkog profila

pacijenta. Ovo smanjuje nuspojave i povećava efikasnost terapije, posebno u pedijatriji i onkologiji [29]. Ipak, izazovi ostaju: referentni genom je nepotpun i ne predstavlja dovoljno dobro genetsku raznolikost čovečanstva, zbog čega se razvija koncept „pangenoma” koji bi obuhvatio obe kopije hromozoma i varijacije unutar populacija [28]. Interpretacija ogromne količine podataka takođe zahteva sofisticirane bioinformatičke alate i multidisciplinarnе timove.

4. Regenerativna medicina

Do 2006. godine, dominantno stanovište u biologiji bilo je da je diferencijacija ćelija nepovratan proces — da se zrela, specijalizovana ćelija ne može vratiti u matično stanje. Shinya Yamanaka je ovu dogmu doveo u pitanje. Yamanakine indukovanе pluripotentne matične STEM ćelije omogućile su vraćanje zrelih ćelija u embrionalno stanje, otvarajući mogućnost regeneracije tkiva i organa.

Njegov tim je pokazao da se zrele, diferencirane ćelije mogu reprogramirati u pluripotentno stanje jednostavnim uvođenjem samo četiri transkripciona faktora (poznatih kao Yamanaka faktori: Oct4, Sox2, Klf4 i c-Myc). Ovako nastale ćelije nazvane su indukovanе pluripotentne matične ćelije (iPS ćelije) [31,32].

Ovo otkriće je revolucionisalo razumevanje razvoja i otvorilo vrata regenerativnoj medicini. iPS ćelije imaju dva ključna svojstva: mogu se beskonačno deliti i mogu se diferencirati u bilo koji tip ćelije u telu — neurone, kardiomiocyte, hepatocyte, ćelije pankreasa. Za razliku od embrionalnih matičnih ćelija, iPS ćelije se mogu stvoriti iz pacijentovih sopstvenih ćelija (npr. iz kože ili krvi), čime se izbegavaju etička pitanja i rizik od imunološkog odbacivanja. Yamanaka je 2012. godine dobio Nobelovu nagradu za ovo otkriće, zajedno sa Johnom Gurdonom čiji su pionirski eksperimenti sa transferom jedra kod žaba decenijama ranije postavili temelje [33,31].

Klinički potencijal iPS ćelija je ogroman. Mogu se koristiti za modelovanje bolesti u laboratoriji (npr. stvaranje neurona od pacijenata sa ALS-om ili Parkinsonovom bolešću), za skrining lekova, i — što je najambicioznije — za regeneraciju oštećenih tkiva i organa. Prve kliničke studije su već sprovedene: transplantacija iPS-derived ćelija retine kod makularne degeneracije, i istraživanja za srčane bolesti, dijabetes tipa 1 i povrede

kičmene moždine [33]. **Ipak, izazovi ostaju: rizik od formiranja tumora (teratoma) ako se preostale nediferencirane iPS ćelije transplantiraju**, efikasnost reprogramiranja, i dugoročna sigurnost. Ipak, iPS tehnologija je već promenila način na koji razmišljamo o ćelijskom plasticitetu i otvorila put ka personalizovanoj regenerativnoj medicini.

5. Precizna regulacija gena

RNA interferencija i mikroRNA pokazale su da geni nisu samo „uključeni ili isključeni“, već da postoji složena mreža regulacije njihove aktivnosti. To predstavlja osnovu budućih genskih terapija.

Dugo se smatralo da su geni jednostavno „uključeni“ ili „isključeni“ — da se ekspresija gena reguliše prvenstveno na nivou transkripcije, putem transkripcionih faktora koji se vezuju za DNK. Otkriće RNK interferencije (RNAi) 1998. godine (Nobel 2006) pokazalo je da postoji potpuno drugi sloj regulacije koji deluje na nivou same RNK, nakon što je transkripcija već obavljena [34]. Andrew Fire i Craig Mello otkrili su da dvostruka RNK može aktivirati ćelijske mehanizme koji specifično razgrađuju mRNK koja joj odgovara po sekvenci, čime se ekspresija gena „utišava“ pre nego što protein uopšte nastane [34].

MikroRNK (microRNA), otkrivene 1993. godine ali priznate Nobelovom nagradom 2024, predstavljaju još finiji sloj regulacije [35]. Ovi mali molekuli RNK (dugi oko 22 nukleotida) ne razgrađuju mRNK direktno, već se vezuju za nju i inhibiraju translaciju ili podstiču njeno postepeno uništavanje [35]. Jedna mikroRNK može regulisati stotine različitih mRNK, stvarajući složenu mrežu međusobnih interakcija [36]. Ljudski genom kodira više od 1000 mikroRNK, a njihova disregulacija povezana je sa brojnim bolestima — od raka do neurodegenerativnih poremećaja [36].

Ova saznanja čine osnovu budućih genskih terapija. RNAi se već koristi kao istraživački alat za utišavanje gena, a odobreni su i prvi lekovi bazirani na ovom principu (npr. patisanir za hereditarnu transtiretinsku amiloidozu) [37]. MikroRNK se istražuju kao terapijske mete: inhibicija onkogenih mikroRNK ili dodavanje tumorsupresorskih mikroRNK mogla bi postati nova strategija lečenja raka [36]. Ključni izazov ostaje dostava ovih molekula do ciljnih ćelija in vivo, kao i izbegavanje neciljanih efekata [37]. Ipak,

razumevanje da geni nisu binarni prekidači, već da postoje u složnoj mreži regulacije, fundamentalno menja način na koji pristupamo genskoj terapiji i razvoju lekova [38].

KOMPARATIVNA ANALIZA Nobelovih nagrada za fiziologiju ili medicinu tokom 20. i 21. veka

Analiza Nobelovih nagrada za fiziologiju ili medicinu tokom 20. i 21. veka pruža jedinstven uvid u razvoj medicinske nauke i promene istraživačkih prioriteta tokom više od jednog stoleća [1,2]. Posmatrano kroz prizmu nagrađenih otkrića, jasno se uočava prelazak od istraživanja usmerenih na identifikaciju uzročnika bolesti i osnovnih fizioloških procesa ka proučavanju molekularnih mehanizama, genske regulacije i individualizovanog pristupa lečenju [8].

Prvu polovinu 20. veka obeležila su otkrića koja su postavila temelje savremene medicine. Radovi Roberta Koha, Ronalda Rosa i Alphonsea Laverana omogućili su razumevanje etiologije i prenosa infektivnih bolesti [1,2], dok su Landštajnerovo otkriće krvnih grupa, Bantingovo otkriće insulina i Flemingovo otkriće penicilina neposredno promenili kliničku praksu i značajno smanjili mortalitet [10,12,13]. U istom periodu nastaju i ključne dijagnostičke metode, poput elektrokardiografije, koje su omogućile objektivnu procenu funkcije organa i postavile temelje savremene dijagnostike [1,2].

Drugu polovinu 20. veka predstavlja era molekularne biologije. Otkriće strukture DNK 1962. godine označilo je početak nove epohe u medicini [19,20]. Naredne decenije donele su razumevanje genetskog koda, mehanizama ćelijske signalizacije, metabolizma holesterola, funkcije receptora i regulacije imunskog odgovora [1,2]. Tokom ovog perioda medicina je prešla sa nivoa organa i tkiva na nivo ćelije i molekula. Istovremeno su razvijene napredne dijagnostičke metode, među kojima kompjuterizovana tomografija predstavlja jednu od najznačajnijih tehnoloških revolucija u medicini [1,2].

Za razliku od 20. veka, Nobelove nagrade u 21. veku dominantno su usmerene na istraživanje regulatornih mehanizama unutar ćelije. Nagrađena su otkrića apoptoze, RNK interferencije, telomera, matičnih ćelija, autofagije, mikroRNK i imunoloških kontrolnih tačaka [34,35,36,40]. Zajednička karakteristika ovih istraživanja jeste proučavanje procesa koji

određuju ponašanje ćelije, ekspresiju gena i interakciju organizma sa bolešću na molekularnom nivou [8].

Posebno značajan trend 21. veka predstavlja razvoj personalizovane medicine. Dok su terapijski pristupi 20. veka uglavnom bili zasnovani na principu „jedna bolest — jedan lek“, savremena medicina teži individualizaciji dijagnostike i terapije na osnovu genetskih, molekularnih i imunoloških karakteristika svakog pacijenta [28,29]. Imunoterapija malignih bolesti, nagrađena Nobelovom nagradom 2018. godine, predstavlja jedan od najboljih primera ovog koncepta, jer omogućava aktiviranje imunskog sistema protiv tumora uz značajno poboljšanje preživljavanja kod pojedinih maligniteta [21,23,38].

Dodatno, Nobelova nagrada za razvoj mRNA tehnologije 2023. godine pokazala je kako fundamentalna istraživanja mogu dovesti do brzog razvoja novih terapijskih i preventivnih strategija [24,25,39]. Tokom pandemije COVID-19 mRNA vakcine omogućile su nezapamćeno brzu proizvodnju efikasnih vakcina, čime je

potvrđena praktična vrednost decenijama dugih osnovnih istraživanja [25,27,39].

Posmatrano u celini, Nobelove nagrade 20. veka bile su usmerene na otkrivanje uzroka bolesti, razvoj antibiotika, hormona, vakcina i dijagnostičkih metoda, dok Nobelove nagrade 21. veka odražavaju prelazak medicine ka razumevanju molekularnih i genetskih mehanizama bolesti [8]. Ova promena označava transformaciju medicine od pretežno reaktivne discipline ka prediktivnoj, preventivnoj i personalizovanoj medicini [28,29].

Može se zaključiti da Nobelove nagrade predstavljaju svojevrsnu istoriju razvoja tj evolucije biologije, posebno fiziologije i medicine (Tabela 4.). Od mikroorganizama, hormona i antibiotika do genoma, imunoterapije i mRNA tehnologije, nagrađena otkrića pokazuju kako se fokus medicine tokom poslednjih 125 godina pomerao sa lečenja manifestne bolesti ka njenom ranom otkrivanju, prevenciji i individualizovanom terapijskom pristupu [1,2,8].

Tabela 4. Razvoj ili evolucija medicine kroz Nobelove nagrade

Karakteristika	20. vek	21. vek
Dominantne bolesti	Infektivne bolesti	Hronične nezarazne bolesti i maligniteti
Nivo istraživanja	Organ i tkivo	Ćelija, genom i molekul
Glavna otkrića	Insulin, penicilin, EKG, DNK	Imunoterapija, mRNA, mikroRNK, matične ćelije
Cilj terapije	Lečenje bolesti	Predikcija, prevencija i personalizacija
Koncept medicine	„Jedan lek za mnoge“	„Pravi lek za pravog pacijenta“
Dominantna tehnologija	Mikrobiologija i biohemija	Genomika, bioinformatika i veštačka inteligencija

Kroz ovu tabelu vidimo da su Nobelove nagrade svojevrsno ogledalo razvoja medicine od 1901. godine do danas.

DISKUSIJA

Nobelova nagrada se daje za fundamentalni naučni mehanizam u dijagnostici i terapiji a ne za razvoj dijagnostičkih i terapijskih metoda i tehnika i razvoja novih lekova. Na primer, 2023. godine nagrada nije dodeljena za određenu vakcinu protiv COVID-19, već za otkrića koja su omogućila razvoj mRNA vakcina.

Međutim u diskusiji bi istakli naš stav da postoje više previda Nobelovog komiteta, što se tiče novih modaliteta ultrazvučne, skenerske MDCT, PET-SKEN i magnetno rezonantne dijagnostike, kao i revolucionarnih inovativnih hirurških tehnika i novih revolucionarnih inventivnih lekova i terapija. Iako su ove metode

spasle ili poboljšale kvalitet života milionima pacijenata, Nobelov komitet tradicionalno mnogo češće nagrađuje fundamentalna biološka otkrića nego razvoj dijagnostike, farmakološke terapije i hirurških tehnika.

Dakle, postoji značajna razlika između naučnog otkrića i njegovog kliničkog prevođenja u svakodnevnu medicinsku praksu. Nobelova nagrada tradicionalno favorizuje fundamentalne mehanizme i biološke principe, dok mnoga dostignuća sa ogromnim javnozdravstvenim značajem ostaju van njenog okvira. Zbog toga istorija medicine ne može biti sagledana isključivo kroz Nobelove nagrade, već i kroz procenu stvarnog uticaja pojedinih terapija na preživljavanje, kvalitet života i smanjenje opterećenja bolestima u opštoj populaciji.

ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA. Nijedan od ključnih pionira medicinskog ultrazvuka, ehokardiografije, Doplera, kolor Doplera,

trodimenzionalne ehokardiografije i speckle-tracking (strain) ehokardiografije, niti terapijskih intervencije pod kontrolom ultrazvuka, nije dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu, niti za fiziku zbog tih

dostignuća [41,42]. Zapravo, ultrazvučna dijagnostika je jedna od najvažnijih medicinskih tehnologija koja nikada nije nagrađena Nobelovom nagradom [41] (Tabela 5).

Tabela 5. Najvažniji pioniri ultrazvučne dijagnostike i Nobelove nagrade

Oblast	Pioniri	Nobelova nagrada
Ehokardiografija (1953)	Inge Edler i Hellmuth Hertz	Ne
Dopler ehokardiografija	Shigeo Satomura	Ne
Pulsni Dopler	Peter Wells, Paul Peronneau, Donald Baker	Ne
Dvodimenzionalna ehokardiografija	Bom, Lancée, Roelandt, Kisslo i drugi	Ne
Kolor Dopler	Razvoj više istraživačkih grupa tokom 1970-ih i 1980-ih	Ne
Trodimenzionalna ehokardiografija	Dekker, Roelandt i brojni kasniji istraživači	Ne
Strain / Speckle Tracking	Razvijan tokom 1990-ih i 2000-ih od više grupa	Ne

Dok su druge revolucionarne dijagnostičke metode u medicini dobile ovo prestižno priznanje, ehokardiografija i medicinski ultrazvuk ostali su bez Nobelove nagrade, uprkos tome što su potpuno promenili savremenu kliničku praksu [41,42].

Iako su Inge Edler (kardiolog) i Hellmuth Hertz (fizičar) još 1953. godine na

Univerzitetu u Lundu uspešno primenili ultrazvuk za pregled srčanih struktura, a Shigeo Satomura ubrzo nakon toga razvio dopler tehniku za analizu protoka krvi, Nobelov komitet ih nikada nije nagradio [41]. Njih dvojica (Inge Edler i Hellmuth Hertz) su 1977. godine dobili prestižnu Laskerovu nagradu, koja se često naziva „američkim Nobelom za medicinu“ [41].

Tabela 6. Poređenje sa drugim velikim slikovnim imidžing metodama koje *jesu* nagrađene Nobelovom nagradom za fiziologiju ili medicinu (ili fiziku)

Dijagnostička metoda	Laureati	Godina nagrade	Doprinos
Rendgensko zračenje (X-zruci)	Vilhelm Konrad Rendgen	1901. (Fizika)	Otkriće X-zraka koji su omogućili prvi uvid u unutrašnjost ljudskog tela.
Elektrokardiografija (EKG)	Vilem Ajnthoven	1924.	Pronalazak EKG aparata i registracija električne aktivnosti srca.
Kompjuterizovana tomografija (CT)	Alan Kormak i Godfri Haunsfild	1979.	Razvoj kompjuterski potpomognute tomografije za trodimenzionalni prikaz tkiva.
Magnetna rezonanca (MRI)	Pol Loterbur i Piter Mensfild	2003.	Otkrića u vezi sa vizuelizacijom struktura uz pomoć magnetne rezonance.

Istoričari medicine navode nekoliko razloga zašto nikada nije dodeljena Nobelova nagrada za ultrazvuk: postepena evolucija tehnologije, fokus na kliničku primenu, ultrazvučna dijagnostika nije delo jednog čoveka već velikog broja fizičara, inženjera i lekara tokom više decenija pa je teško bilo odrediti jednog ili najviše troje laureata, što Nobelova pravila zahtevaju [41,42]. Postepena evolucija tehnologije — medicinski ultrazvuk se razvijao korak po korak, adaptacijom postojeće industrijske i vojne tehnologije (poput sonara za otkrivanje podmornica), pa je Komitetu možda bilo teško da izdvoji jednog ili dva pojedinca koji su napravili definitivni naučni proboj [41].

Fokus na kliničku primenu — Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu često favorizuje fundamentalna, bazična naučna otkrića (poput genetike, imunologije ili ćelijske

biologije) u odnosu na inženjerska i tehnološka dostignuća u medicinskoj praksi [41,42]. Ipak, u medicinskim krugovima se smatra da je izostanak ove nagrade za ultrazvuk jedan od najvećih previda u istoriji Nobelovog komiteta, s obzirom na to da je reč o najdostupnijoj, potpuno bezbednoj (nejonizujućoj) i danas nezamenljivoj metodi za pregled srca i celog tela [41].

Najvažniji pioniri medicinskog ultrazvuka koji nisu dobili Nobelovu nagradu

1. Karl Theodor Dussik (Austrija) - Smatra se jednim od prvih istraživača koji je pokušao da primeni ultrazvuk za prikazivanje ljudskog tela. Već 1942. godine koristio je ultrazvučne talase za pokušaj dijagnostike tumora mozga metodom koju je nazvao „hiperfonografija“.

2. George Ludwig (SAD) - Prvi je pokazao da se ultrazvuk može koristiti za otkrivanje žučnih kamenaca i drugih struktura u tkivima. Njegov rad iz kasnih 1940-ih smatra se prvom praktičnom medicinskom primenom ultrazvuka.

3. John J. Wild (1914–2009) - Često se naziva „**ocem medicinskog ultrazvuka**“. Prvi je koristio ultrazvuk za razlikovanje normalnog i tumorskog tkiva, naročito kod dojke i gastrointestinalnog trakta. Razvio je prve ultrazvučne prikaze tumora dojke i učestvovao u razvoju transrektalnih i transvaginalnih sondi.

4. John Reid - Inženjer koji je zajedno sa Wildom konstruisao prve praktične ultrazvučne aparate za prikaz tumora dojke. Kasnije je učestvovao i u razvoju Dopler tehnologije.

5. Douglas Howry (1920–1969) - Radiolog koji je razvio B-mod ultrazvučno snimanje i napravio prve kvalitetne dvodimenzionalne presečne slike ljudskog tela. Smatra se jednim od osnivača moderne abdominalne ultrasonografije.

6. Joseph Holmes - Zajedno sa Howryjem razvio je prve 2D B-mod skenere i postavio temelje savremenog prikaza abdominalnih organa.

7. Ian Donald (1910–1987) - Poznat kao „**otac akušerskog i ginekološkog ultrazvuka**“. Njegov rad omogućio je rutinsku primenu ultrazvuka u trudnoći, dijagnostici abdominalnih masa i ginekoloških bolesti. Godine 1958. objavio je čuveni rad o primeni ultrazvuka u dijagnostici abdominalnih tumora i cista.

8. Tom Brown - Inženjer koji je sa Ianom Donaldom razvio prve praktične kontaktne B-mod skenere, bez potrebe za uranjanjem pacijenta u vodu.

U sličnoj situaciji su se našli naučnici sa Doplerovim efektom. Doplerov efekat je opisao austrijski fizičar Christian Doppler još 1842. godine. On nije dobio Nobelovu nagradu jer je umro mnogo pre osnivanja Nobelovih nagrada (1901). Nobelovu nagradu za fiziku 1919. nije dobio Dopler, već Johannes Stark za eksperimentalna istraživanja Doplerovog efekta u kanalnim zracima i Starkov efekat [1,2].

Revolucionarne hirurške tehnike i operacije

Takođe je veliki previd u dodeli Nobelove nagrade, po našem i mišljenju mnogih istoričara medicine, da lekari hirurzi inovatori koji su revolucionisali operativnu medicinu u drugoj polovini XX i u XXI veka nisu dobijali Nobelovu nagradu, iako su njihove metode promenile svakodnevnu hiruršku praksu više nego mnoga Nobelom nagrađena otkrića. Van

transplantacione hirurgije, vrlo malo hirurga je dobilo Nobelovu nagradu za razvoj operativnih tehnika: Alexis Carrel – Nobelova nagrada za medicinu 1912. za vaskularne šavove i transplantacionu hirurgiju; Joseph Murray – Nobel 1990. za transplantaciju organa.

Međutim, za laparoskopiju, minimalno invazivnu hirurgiju, videohirurgiju, endoskopsku hirurgiju, artroskopiju, robotsku hirurgiju ili savremene onkološke operacije nije dodeljena Nobelova nagrada uprkos tome što je njihova revolucija u hirurgiji trajno promenila gotovo sve hirurške discipline i postala standard savremene operativne medicine [43,44].

Pioniri laparoskopije koji nisu dobili Nobelovu nagradu:

1. **Kurt Semm** (1927–2003) - Najčešće se smatra jednom od najvažnijih ličnosti u istoriji minimalno invazivne hirurgije: prvi laparoskopski apendektomija (1980), razvio elektronski insuflator CO₂; razvio brojne laparoskopske instrumente; razvio trening-simulatore za laparoskopsku obuku. Njegov rad je u početku bio ismevan, a kasnije je postao osnova moderne laparoskopske hirurgije.

2. **Erich Mühe** (1938–2005) - Izveo prvu laparoskopsku holecistektomiju 1985. godine u Nemačkoj. U početku nije bio priznat od hirurške zajednice, a njegovo pionirstvo je zvanično priznato tek mnogo godina kasnije.

3. **Philippe Mouret** (1942–2008) - Francuski hirurg koji je 1987. popularizovao laparoskopsku holecistektomiju i pokrenuo svetsku „laparoskopsku revoluciju“.

4. **Camran Nezhat** - Jedan od pionira video-laparoskopije. Njegova ideja da se operacija izvodi gledajući monitor umesto direktno kroz optiku predstavljala je prekretnicu koja je omogućila razvoj moderne laparoskopske hirurgije.

Mnogi od ovih hirurga dobili su najviša profesionalna priznanja: SAGES Pioneer in Endoscopy Award, Jacobaeus Award, Semm Award, Počasna članstva vodećih svetskih hirurških društava, Medalje Američkog koledža hirurga (ACS), Evropske i svetske nagrade za minimalno invazivnu hirurgiju. Kurt Semm je, pred kraj života dobio priznanje **"Pioneer in Endoscopy"**, koje se smatra jednim od najvećih priznanja u oblasti endoskopske hirurgije. Ni pioniri sledećih oblasti nisu dobili Nobelovu nagradu: artroskopija (Masaki Watanabe); savremena kolorektalna totalna mezorektalna ekscizija (Bill Heald); laparoskopska

hernioplastika; video-torakoskopska hirurgija (VATS); endovaskularna hirurgija; robotska hirurgija (da Vinci era).

Iako su ove metode spasle ili poboljšale kvalitet života milionima pacijenata, Nobelov komitet tradicionalno mnogo češće nagrađuje fundamentalna biološka otkrića nego razvoj hirurških tehnika [43,44].

Revolucionarni inovativni lekovi

Mnogi pronalazači lekova u 20. i 21. veku jesu dobili Nobelovu nagradu, ali najčešće ne za sam lek kao proizvod, već za otkriće biološkog mehanizma ili principa na kome je lek zasnovan. Nobelov komitet tradicionalno više vrednuje **fundamentalno otkriće** nego razvoj pojedinačnog preparata. U Nobelovom testamentu ključni termini su „najvažnije otkriće“ i „najveća korist za čovečanstvo“.

Lekovi i terapije koje su donele Nobelovu nagradu:

Insulin – Banting i Macleod (1923).

Penicilin – Fleming, Chain i Florey (1945).

Sulfonamidi (prontosil) – Gerhard Domagk (1939).

Streptomycin (prvi efikasan lek protiv tuberkuloze) – Selman Waksman (1952).

Kortikosteroidi – Hench, Kendall i Reichstein (1950).

Beta-blokatori i H₂ antagonisti – James Black (1988).

Racionalni dizajn lekova – Gertrude Elion i George Hitchings (1988), čiji je rad doveo do brojnih lekova (azatioprin, alopurinol, aciklovir i dr.).

Aspirin, prostaglandini i mehanizmi delovanja – John Vane (1982).

Imunoterapija karcinoma (checkpoint inhibitori) – James Allison i Tasuku Honjo (2018).

mRNA vakcine – Katalin Karikó i Drew Weissman (2023).

Zašto onda mnogi veliki pronalazači lekova nisu dobili Nobelovu nagradu?

Prvi razlog, Nobel se dodeljuje za otkriće, ne za razvoj proizvoda. Na primer, razvoj statina, ACE inhibitora ili ARB lekova uključivao je desetine istraživačkih grupa, kompanija i kliničkih studija. Teško je izdvojiti najviše tri osobe, a Nobel može da se podeli najviše na tri laureata. **Drugi razlog** je da mnogi lekovi nastaju timskim radom. U 21. veku razvoj novog leka često uključuje stotine istraživača, farmakologa, biohemičara i kliničara.

Nobelov sistem je nastao početkom 20. veka kada su otkrića češće bila vezana za pojedince. **Treći razlog** je dugogodišnje ispitivanje i praćenje dejstva lekova i potrebne su decenije da se potvrdi značaj efekti i neželjena dejstva lekova pa Nobelov komitet često čeka 20–40 godina da vidi da li je otkriće zaista promenilo medicinu. Zbog toga mnogi istraživači umru pre nego što bi mogli biti nagrađeni, a Nobel se uglavnom ne dodeljuje posthumno. Važna je činjenica da se Nobelova nagrada daje za fundamentalni naučni mehanizam dejstva leka a ne za razvoj leka. Na primer, 2023. godine nagrada nije dodeljena za određenu vakcinu protiv COVID-19, već za otkrića koja su omogućila razvoj mRNA vakcina.

Mnogi kardiolozi smatraju da je otkriće statina među najvećim dostignućima moderne medicine, uporedivo po uticaju sa insulinom. Japanski biohemičar Akira Endo otkrio je prvi inhibitor HMG-CoA reduktaze, ali nikada nije dobio Nobelovu nagradu. Ipak, dobio je brojne druge prestižne međunarodne nagrade.

SGLT2 inhibitori (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin i dr.) predstavljaju jednu od najvećih terapijskih revolucija poslednjih 20 godina. Prvobitno su razvijeni kao antidijabetici, a zatim je pokazano da smanjuju hospitalizacije zbog srčane insuficijencije, usporavaju progresiju hronične bubrežne bolesti i smanjuju kardiovaskularni rizik čak i kod bolesnika bez dijabetesa. Međutim, zanimljivo je da ni danas nije potpuno razjašnjeno koji je dominantni mehanizam njihovog kardioprotektivnog i nefroprotektivnog dejstva. GLP-1 receptor agonisti (liraglutid, semaglutid, dulaglutid i dr.) takođe imaju snažan argument za Nobelovu nagradu. Ova grupa lekova promenila je lečenje: dijabetesa tipa 2, gojaznosti, kardiovaskularnog rizika kod gojaznih osoba. Ipak, verovatnije je da bi Nobelovo priznanje, ukoliko ga bude, bilo povezano sa: otkrićem inkretinskog sistema, biologijom GLP-1 receptora, novim saznanjima o regulaciji apetita i telesne težine,

Listu najvećih terapijskih otkrića 20. i 21. veka po uticaju na mortalitet, čine: Insulin, Antibiotici (penicilin i kasniji antibiotici), Vakcine, statini, diuretici i antihipertenzivna terapija, kortikosteroidi, antitrombocitna i antikoagulantna terapija, Antiretrovirusna terapija za HIV, Imunoterapija malignih bolesti SGLT inhibitori i GLT agonisti. Međutim, samo deo tih dostignuća je nagrađen Nobelovom

nagradom jer Nobel prvenstveno nagrađuje **otkriće naučnog principa**, a ne nužno terapiju koja je kasnije imala najveći klinički efekat.

Velika medicinska dostignuća bez Nobelove nagrade

Istorija medicine pokazuje da Nobelova nagrada, uprkos svom ogromnom značaju, nije obuhvatila sva dostignuća koja su suštinski promenila tok savremene kliničke prakse. Razlog za to leži u činjenici da se Nobelova nagrada najčešće dodeljuje za fundamentalna naučna otkrića, dok mnoga revolucionarna dostignuća nastaju kao rezultat dugotrajnog rada velikih istraživačkih timova, višedecenijskog tehnološkog razvoja i postepenog unapređivanja postojećih metoda. [53,54]. Jedan od najznačajnijih primera predstavljaju statini. Otkriće prvog inhibitora HMG-CoA reduktaze od strane japanskog biohemičara Akire Enda otvorilo je novu eru u prevenciji i lečenju aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Statini su tokom poslednjih nekoliko decenija doprineli značajnom smanjenju incidencije infarkta miokarda, moždanog udara i kardiovaskularnog mortaliteta širom sveta. Ipak, Nobelova nagrada nije dodeljena za samo otkriće statina, već su Braun i Goldstajn nagrađeni za fundamentalna otkrića mehanizama regulacije metabolizma holesterola, koja su omogućila razvoj savremene hipolipemijske terapije [50,54].

Sličan primer predstavljaju inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitori). Radovi Davida Cushmana i Miguela Ondettija doveli su do razvoja kaptoprila, prvog ACE inhibitora, čime je započeta nova era lečenja arterijske hipertenzije, srčane insuficijencije i dijabetične nefropatije. Uprkos ogromnom uticaju na smanjenje morbiditeta i mortaliteta, ovo dostignuće nije nagrađeno Nobelovom nagradom.

Beta-blokatori predstavljaju zanimljiv izuzetak. Iako Nobelova nagrada nije dodeljena za sam propranolol, već je Džejms Blek 1988. godine nagrađen za otkrivanje osnovnih principa racionalnog razvoja lekova koji su doveli do nastanka beta-blokatora i H₂-antagonista. Na taj način Nobelov komitet je nagrađio naučni koncept, a ne pojedinačni lek [49,54].

Razvoj transplantacije srca predstavlja još jedno dostignuće koje je iz temelja promenilo medicinu. Nakon prve uspešne transplantacije srca koju je izveo Kristijan Barnard 1967. godine, transplantaciona hirurgija postala je standardna terapijska opcija za terminalnu

srčanu insuficijenciju. Međutim, Nobelova nagrada nikada nije dodeljena za ovo dostignuće, delom zbog činjenice da su razvoju transplantacione medicine doprineli brojni istraživači i hirurzi, uključujući Normana Šamveja, Ričarda Louera i mnoge druge.

Koronarna revaskularizacija predstavlja jedan od najvećih terapijskih uspeha kardiovaskularne medicine. Razvoj aortokoronarnog bajpasa (CABG), koji se vezuje za Renea Favalora, omogućio je efikasno hirurško lečenje koronarne bolesti srca. Kasnije je Andreas Grincig razvio perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (PCI), čime je započela moderna intervencionista kardiologija, posebno usvršena sa razvojem koronarne STENT tehnologije. Obe metode značajno su produžile životni vek miliona bolesnika, ali njihovi tvorci nisu dobili Nobelovu nagradu. sve.

Prvi Stentovi su bili su bili **samorastegljivi (self-expanding) Wallstent** sistemi. **1986. godine** prvi koronarni stent kod čoveka razvili su **Ulrich Sigwart i Jacques Puel**. Prve implantacije Wallstenta izvedene su u **Lausanni (Švajcarska) i Tuluzu (Francuska)**. **Jacques Puel** je prvi implantirao Wallstent u koronarnoj arteriji u **Tuluzu**, dok je **Ulrich Sigwart** istovremeno radio prve implantacije u **Lausanni**. Njihov stent bio je **samorastegljiva mrežasta metalna proteza**, za razliku od kasnijih balon-ekspandirajućih stentova. **Julio Palmaz** je sa **Richardom Schatzom** razvio jedan od najvažnijih ranih **balon-ekspandirajućih koronarnih stentova – Palmaz-Schatz stent**. Koncept je nastao krajem 1970-ih, a klinički razvoj tokom 1980-ih. Prvi **Palmaz-Schatz stent u koronarnoj arteriji** implantiran je **1987. u Sao Paulu, Brazil**, u timu koji su činili Julio Palmaz, Richard Schatz i Eduardo Sousa. Međutim, još ranije tokom 1987. izvedene su prve implantacije drugih balon-ekspandirajućih stentova.

Slično tome, implantabilni kardioverter-defibrilator (ICD), koji je razvio Mišel Mirovski, omogućio je prevenciju iznenadne srčane smrti kod visokorizičnih bolesnika i predstavlja jedno od najznačajnijih dostignuća savremene aritmologije. Prvi uspešni implantabilni kardioverter-defibrilator kod čoveka implantiran je 4. februara 1980. godine u Johns Hopkins Hospital u Baltimoru, SAD. Uređaj je razvio kardiolog **Michel Mirowski**, zajedno sa Mortonom Mowerom i saradnicima. Prvu

implantaciju izveo je kardiohirurg **Levi Watkins Jr.** Uprkos ogromnom kliničkom značaju, ovo otkriće nije nagrađeno Nobelovom nagradom.

Poseban primer predstavlja vantelesna oplodnja (IVF). Za razvoj ove metode Nobelovu nagradu dobio je Robert Edwards 2010. godine, nakon što je njegova metoda omogućila rođenje miliona dece širom sveta i otvorila potpuno novo poglavlje reproduktivne medicine. Ovaj primer pokazuje da Nobelov komitet povremeno nagrađuje i kliničke inovacije kada njihov značaj postane nesumnjiv i dugoročno potvrđen [54]. Tokom poslednjih decenija veliki značaj stekla je i antiretrovirusna terapija za HIV infekciju. Iako su Fransoaz Bare-Sinusi i Lik Montanje dobili Nobelovu nagradu za otkriće HIV-a 2008. godine, razvoj savremene kombinovane antiretrovirusne terapije, koja je HIV infekciju pretvorila iz smrtonosne u hroničnu bolest, nije bio predmet Nobelovog priznanja [54].

Analiza ovih primera pokazuje da postoji značajna razlika između naučnog otkrića i njegovog kliničkog prevođenja u svakodnevnu medicinsku praksu. Nobelova nagrada tradicionalno favorizuje fundamentalne mehanizme i biološke principe, dok mnoga dostignuća sa ogromnim javnozdravstvenim značajem ostaju van njenog okvira. Zbog toga istorija medicine ne može biti sagledana isključivo kroz Nobelove nagrade, već i kroz procenu stvarnog uticaja pojedinih terapija na preživljavanje, kvalitet života i smanjenje opterećenja bolestima u opštoj populaciji [49,50,51,53,54].

Iz ugla istorije medicine, među savremenim terapijama koje imaju potencijal da jednog dana budu povezane sa Nobelovom nagradom zbog svog uticaja na mortalitet i morbiditet, često se navode:

- SGLT2 inhibitori i njihovi kardioresnalni mehanizmi.
- GLP-1 receptor agonisti i regulacija metabolizma/gojaznosti.
- Imunoterapija malignih bolesti (već nagrađena 2018).
- mRNA platforme (već nagrađene 2023).
- CRISPR genska terapija (Nobel za hemiju 2020, ali medicinske primene tek dolaze).

Ukoliko se dugoročni efekti SGLT2 inhibitora na srce i bubrege pokažu uporedivim sa istorijskim uticajem statina ili ACE inhibitora, ova grupa lekova mogla bi predstavljati jedno od najvećih terapijskih dostignuća početka 21. veka,

bez obzira na to da li će njihovi tvorci ikada dobiti Nobelovu nagradu - **predstavljaju potencijalno područje budućih Nobelom nagrađenih otkrića.** Trenutna literatura posebno naglašava da mehanizmi kardioresnalne zaštite SGLT2 inhibitora još nisu potpuno razjašnjeni.

SGLT2 inhibitori i GLP-1 receptor agonisti – potencijalni kandidati za buduća Nobelova priznanja

SGLT2 inhibitori predstavljaju jedno od najznačajnijih farmakoterapijskih dostignuća početka 21. veka. Iako su prvobitno razvijeni kao lekovi za snižavanje koncentracije glukoze u krvi kod bolesnika sa dijabetesom melitusom tipa 2, velika randomizovana klinička ispitivanja pokazala su da njihova korist daleko prevazilazi glikemijsku kontrolu. Ova grupa lekova smanjuje rizik od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i usporava progresiju hronične bubrežne bolesti, a pojedini efekti se ispoljavaju i kod bolesnika bez dijabetesa [55–58]. Posebno je značajno da su rezultati EMPA-REG OUTCOME studije sa empagliflozinom pokazali smanjenje kardiovaskularne i ukupne smrtnosti, kao i hospitalizacija zbog srčane insuficijencije kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom. Ovi rezultati bili su neočekivani jer je korist bila znatno veća nego što bi se mogla objasniti samo poboljšanjem glikemijske kontrole [55]. Dalja istraživanja pokazala su da SGLT2 inhibitori imaju kardioresnalnu zaštitu nezavisno od prisustva dijabetesa. U studijama DAPA-HF, DAPA-CKD i drugim velikim randomizovanim ispitivanjima potvrđena je njihova korist kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i hroničnom bubrežnom bolešću, uključujući i populacije bez dijabetesa [56–58].

Mehanizam kojim SGLT2 inhibitori ostvaruju tako široke efekte još nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da su važni povećanje natriureze i osmotske diureze, smanjenje intravaskularnog volumena i arterijskog pritiska, obnavljanje tubuloglomerularne povratne sprege i smanjenje intraglomerularnog pritiska. Pored toga, predloženi su efekti na energetske efikasnost miokarda i bubrega, oksigenaciju tkiva, metabolizam energetskih supstrata, inflamaciju i remodelovanje srca [55,59,60].

Upravo činjenica da jedna grupa lekova pokazuje istovremeno metaboličke, kardijalne i renalne efekte predstavlja posebno interesantan

naučni problem. Savremeni podaci ukazuju da se njihovo dejstvo ne može svesti samo na inhibiciju reapsorpcije glukoze u proksimalnom tubulu, već da postoji kompleksna interakcija između bubrega, srca, metabolizma i neurohumoralnih mehanizama [59–61].

Zbog toga bi eventualno buduće Nobelovo priznanje verovatnije bilo povezano sa otkrivanjem fundamentalnog mehanizma koji objašnjava široke kardioresnalne efekte SGLT2 inhibicije nego sa samim razvojem pojedinačnog leka, kao što su empagliflozin ili dapagliflozin. Takav scenario bio bi u skladu sa tradicionalnim obrascem Nobelove nagrade, koja se prvenstveno dodeljuje za fundamentalna otkrića i nove biološke principe, a ne za komercijalni razvoj pojedinačnog farmaceutskog proizvoda. Druga velika terapijska revolucija početka 21. veka povezana je sa GLP-1 receptor agonistima. Razumevanje inkretinskog sistema i fiziološke uloge GLP-1 omogućilo je razvoj lekova koji istovremeno utiču na sekreciju insulina, glukagon, pražnjenje želuca, unos hrane i regulaciju telesne mase [62]. GLP-1 receptor agonisti, uključujući liraglutid, dulaglutid i semaglutid, najpre su razvijeni za lečenje dijabetesa tipa 2, ali je njihova primena značajno proširena nakon dokaza o izraženom efektu na telesnu masu i kardiovaskularne ishode. Razvoj ove terapijske grupe predstavlja primer kako fundamentalno istraživanje fiziologije hormona može dovesti do potpuno nove klase lekova [62,63]. Poseban značaj imaju rezultati studije SELECT, u kojoj je semaglutid kod osoba sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću, bez dijabetesa, smanjio učestalost velikih kardiovaskularnih događaja u poređenju sa placebom. Ovi rezultati dodatno su proširili značaj GLP-1 receptor agonista izvan tradicionalnog lečenja dijabetesa i ukazali na mogućnost da farmakološka kontrola telesne mase predstavlja važnu komponentu kardiovaskularne prevencije [63,64]. Zbog toga se GLP-1 sistem može posmatrati kao još jedan potencijalno značajan kandidat za buduće fundamentalno otkriće koje bi moglo biti prepoznato najvišim naučnim priznanjima. Međutim, eventualna Nobelova nagrada verovatnije bi bila vezana za novo fundamentalno razumevanje regulacije metabolizma, apetita, energetske homeostaze i delovanja GLP-1 receptora nego za sam semaglutid ili neki drugi pojedinačni lek.

SGLT2 inhibitori i GLP-1 receptor agonisti tako predstavljaju zanimljiv primer savremene medicine u kojoj se granica između diabetologije, kardiologije, nefrologije i metaboličke medicine sve više briše. Njihov klinički značaj je već potvrđen velikim randomizovanim studijama, dok fundamentalni mehanizmi njihovih pleiotropnih efekata i dalje predstavljaju predmet intenzivnog istraživanja [55–64].

Ukoliko buduća istraživanja identifikuju fundamentalni biološki mehanizam koji će objasniti širok spektar metaboličkih, kardiovaskularnih i renalnih efekata ovih terapijskih grupa, upravo bi takvo otkriće, a ne sam lek, moglo predstavljati osnov za jedno od budućih velikih priznanja u oblasti fiziologije ili medicine.

ZAKLJUČAK

Posmatrano iz ugla savremene medicine, među najuticajnijim terapijskim dostignućima 20. i početka 21. veka po uticaju na mortalitet čine antibiotici, insulin, vakcine, kortikosteroidi, transplantacija organa, statini, antihipertenzivni lekovi, koronarna revaskularizacija, ICD terapija, antiretrovirusni lekovi, imunoterapija malignih bolesti, Imunoterapija malignih bolesti inhibitorum kontrolnih tačaka, natrijum-glukozni kotransporter tip 2 (SGLT2) inhibitori i agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), mRNA vakcine i siRNA usmerena na razgradnju PCSK9 mRNA-genska terapija. Međutim, samo deo tih dostignuća je nagrađen Nobelovom nagradom jer Nobel prvenstveno nagrađuje **otkriće naučnog principa**, a ne nužno terapiju koja je kasnije imala najveći klinički efekat što potvrđuje da značaj pojedinog medicinskog otkrića ne mora uvek biti proporcionalan njegovom Nobelovom priznanju [45–54].

Ako je 20. vek spasio milione ljudi zahvaljujući insulinu, antibioticima, transfuziji krvi, EKG-u i transplantaciji, 21. vek nastoji da svakom pacijentu pruži terapiju zasnovanu na njegovom genomu, imunološkom profilu i molekularnim karakteristikama bolesti [1,2,8].

20. vek je otkrio uzroke bolesti. 21. vek uči kako da ih leči precizno, ciljano i individualizovano [8,28,29].

Ključne razlike između 20. i 21. veka su:

- *Fokus na osnovne mehanizme:* Dok su otkrića u 20. veku često bila usmerena na konkretne bolesti i njihove uzroke

(npr. penicilin, virus polio), 21. vek se sve više fokusira na razumevanje osnovnih bioloških mehanizama koji stoje u pozadini zdravlja i bolesti [8].

- *Genetika i molekularna biologija*: 21. vek je doneo revoluciju u genetici. Otkrića poput RNK interferencije (2006) i uloge gena u razvoju ćelija i bolesti (npr. otkriće mutacija gena FOXP3 koje dovode do autoimunih bolesti) predstavljaju ogroman napredak u odnosu na ranija shvatanja genetike [34,35,36].
- *Imunologija i terapija*: Razumevanje imunološkog sistema je značajno

napredovalo. Otkriće regulatornih T ćelija i periferne imunološke tolerancije (2025) ključno je za razumevanje autoimunih bolesti i razvoj novih terapija [40]. Takođe, otkriće HIV-a (2008) i razvoj mRNA vakcina (2023) su primeri direktne primene ovih saznanja u medicini [24,25,39].

- *Tehnološki napredak*: Razvoj novih tehnologija omogućio je naučnicima da istražuju stvari koje su ranije bile nezamislive. Primer je sekvenciranje DNK Neandertalaca (2022), što je otvorilo potpuno novo polje u proučavanju ljudske evolucije [41].

LITERATURA:

1. Nobel Foundation. Nobel Prize Facts [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org>
2. Nobel Prize Outreach AB. All Nobel Prizes in Physiology or Medicine [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine>
3. Nobel Prize Outreach AB. Alfred Nobel [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://beta.nobelprize.org/alfred-nobel/>
4. Skole.hr. Nobelova nagrada [Internet]. Zagreb; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.skole.hr/nobelova-nagrada/>
5. Nobel Prize Outreach AB. The Nobel Prize Award Ceremonies and Banquets [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org/ceremonies/the-nobel-prize-award-ceremonies-and-banquets/>
6. Nobel Prize Outreach AB. From the First Nobel Prize Award Ceremony, 1901 [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org/ceremonies/from-the-first-nobel-prize-award-ceremony-1901/>
7. Nobel Prize Outreach AB. The Future of Health [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org/stories/article-future-of-health/>
8. PMC7927541. The Nobel Prize in Physiology or Medicine: A Century of Discovery [Internet]. 2021 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7927541/>
9. Europe PMC. The Nobel Prize in Physiology or Medicine: A Century of Discovery [PDF]. 2021 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://dev.europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7927541&blobtype=pdf>
10. BVS Brasil. Discovery of Insulin [Internet]. 2021 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-33393501>
11. OUCI. History of Diabetes Mellitus [Internet]. 2021 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4rN1rKY4/>
12. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. The Discovery of Insulin [Internet]. 2020 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00496.2020>
13. PubMed. The History of Penicillin [Internet]. 2004 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15185195/>
14. JAMA. The Discovery of Penicillin [Internet]. 2018 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-e-abstract/270514>
15. CDC. The Secret Production of Penicillin During WWII [Internet]. 2017 [cited 2026 Sep 11]. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/5/16-1556_article
16. Britannica. Nobel Prize in Physiology or Medicine [Internet]. 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.britannica.com/topic/Nobel-Prize/Physiology-or-Medicine>
17. Britannica. Winners of the Nobel Prize for Physiology or Medicine [Internet]. 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.britannica.com/science/Winners-of-the-Nobel-Prize-for-Physiology-or-Medicine-1856944>
18. TMGL. The Discovery of DNA Structure [Internet]. 2021 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://busqueda.tmg.org/portal/resource/pt/biblio-1584005>
19. IUPAC. The Double Helix: A Personal View [Internet]. 2012 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <http://www.list.iupac.org/publications/ci/2012/3405/si.html>
20. PMC10599781. DNA Structure and Function [Internet]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10599781/>
21. C&EN. Cancer Immunotherapy Pioneers Win 2018 Nobel Prize [Internet]. 2018 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://cen.acs.org/biological-chemistry/cancer/Cancer-immunotherapy-pioneers-win-2018-Nobel-Prize-in-Physiology/96/web/2018/10>
22. AIP. Two Share 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine for Cancer Discoveries [Internet]. 2018 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.aip.org/inside-science/two-share->

- 2018-nobel-prize-in-physiology-or-medicine-for-cancer-discoveries
23. PubMed. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy [Internet]. 2019 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783990/>
 24. Cedars-Sinai. mRNA Vaccines Explained [Internet]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.cedars-sinai.org/stories-and-insights/innovation-and-research/mrna-vaccines-explanation>
 25. Yale Medicine. Understanding COVID-19: How mRNA Vaccines Work [Internet]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://medicine.yale.edu/media-player/understanding-covid-19-how-mrna-vaccines-work/>
 26. PMC10758357. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors [Internet]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10758357/>
 27. Harvard Health. What Are mRNA Vaccines? [Internet]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.health.harvard.edu/healthy-aging-and-longevity/what-are-mrna-vaccines>
 28. Stanford Medicine. How Scientists Are Rethinking Genome Sequencing [Internet]. 2026 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://med.stanford.edu/news/insights/2026/09/how-scientists-are-rethinking-genome-sequencing-to-bolster-prec.html>
 29. Liječnički Vjesnik. Pedijatrijski kongres 2023 [PDF]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/pdf/supplement/supl_Pedijatrijski%20kongres_2023.pdf
 30. HAZU. Irena Drmić-Hofman [PDF]. 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: https://www.info.hazu.hr/upload/File/aba/0000000Irena-Drmic-Hofman_prezentacija.pdf
 31. Nature. Induced Pluripotent Stem Cells [Internet]. 2013 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://preview-www.nature.com/articles/nrm3463>
 32. Nobel Prize Outreach AB. Advanced Information: 2012 Nobel Prize in Physiology or Medicine [Internet]. 2012 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2012/advanced-information/>
 33. NHLBI. Shinya Yamanaka Selected to Receive Nobel Prize [Internet]. 2012 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/directors-messages/shinya-yamanaka-selected-receive-nobel-prize>
 34. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806-11.
 35. Ambros V, Ruvkun G. The 2024 Nobel Prize in Physiology or Medicine: microRNA — a new dimension in gene regulation. Nobel Prize Outreach AB; 2024 [citirano 11.09.2026.]. Dostupno na: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2024/advanced-information/>
 36. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-97.
 37. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.
 38. Allison JP. Immune checkpoint blockade in cancer therapy: the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(2):56-8.
 39. Karikó K, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the origin of mRNA therapeutics. *Immunity*. 2023;56(6):1185-98.
 40. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T cells and human disease. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:541-66.
 41. Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of movements of heart walls. *Kungl Fysiogr Sällsk Lund Förh*. 1954;24(5):40-58.
 42. Feigenbaum H. Evolution of echocardiography. *Circulation*. 1996;93(7):1321-7.
 43. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*. 1983;15(2):59-64.
 44. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Operative laparoscopy (minimally invasive surgery): state of the art. *J Gynecol Surg*. 1992;8(3):111-41.
 45. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923 – Frederick G. Banting and John Macleod for the discovery of insulin. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/summary/>
 46. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945 – Alexander Fleming, Ernst B. Chain and Howard W. Florey for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/summary/>
 47. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950 – Edward C. Kendall, Tadeus Reichstein and Philip S. Hench for discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/summary/>
 48. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952 – Selman A. Waksman for the discovery of streptomycin. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1952/summary/>
 49. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988 – Sir James W. Black, Gertrude B. Elion and George H. Hitchings for discoveries of important principles for drug treatment. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/summary/>
 50. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985 – Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein for discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1985/summary/>
 51. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 – James P. Allison and Tasuku Honjo for discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation. Stockholm: Nobel Prize Outreach;

2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>
52. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023 – Katalin Karikó and Drew Weissman for discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/summary/>
 53. Nobel Prize Outreach. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1901–2000. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2000. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/themes/the-nobel-prize-in-physiology-or-medicine-1901-2000/>
 54. Nobel Prize Outreach. All Nobel Prizes in Physiology or Medicine. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 2026. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/all/>
 55. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJV. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016;59(7):1333-9. doi:10.1007/s00125-016-3956-x. (PubMed)
 56. Cherney DZI, Verma S. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: a novel treatment for type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2016;134(18):1430-9.
 57. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
 58. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
 59. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17.
 60. Pollock C, Neuen BL. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: rationale and mechanisms for kidney and cardiovascular protection in people with and without diabetes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021;28(6):503-10. doi:10.1053/j.ackd.2021.02.006. (PubMed)
 61. Verma S, Mudaliar S. Potential underlying mechanisms explaining the cardiorenal benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22:293. (PubMed)
 62. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705. doi:10.1016/S0140-6736(06)69705-5. (PubMed)
 63. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
 64. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-32.