

# Insulina – fascynująca historia jej odkrycia.

Insulina – fascynująca historia jej odkrycia.

Michał Bulc

Katedra Fizjologii Klinicznej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, UWM Olsztyn

Insulina jest jednym z najważniejszych hormonów regulujących metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów w organizmie ssaków. Jest ona również lekiem, który ratuje życie milionom ludzi chorujących na cukrzycę. Historia jej odkrycia liczy już 90 lat. To właśnie w styczniu 1922 roku po raz pierwszy zastosowano ją do leczenia osób chorujących na cukrzycę. W artykule tym przedstawiono historię jej odkrycia oraz sylwetki osób związanych z tym epokowym wydarzeniem.

Wzrostywność oraz kliniczne zastosowanie insuliny w roku 1922 było możliwe dzięki wcześniejszym równie ważnym badaniom, doświadczeniom czy wrzesie odkryciom. W 1869 roku niemiecki student medycyny Paul Langerhans (1847-1888) obserwując trzustkę pod mikroskopem po raz pierwszy zidentyfikował nigdy wcześniej nie opisywane skupiska komórek rozrzucone w obrębie miąższu tego narządu. W opisie owych struktur Langerhans nie umieścił żadnych informacji na temat pełnionej przez nie funkcji. Skupiska te w 1893 roku zostały nazwane przez Edouarda Laguesse wyspami Langerhansa. Laguesse zasugerował również, że wyspy te mogą wydzielaa substancje, zaangażowane w regulację procesów trawiennych. Pierwsze doświadczenia, które potwierdziły powiązanie trzustki z mechanizmem powstawania cukru zostały przeprowadzone w 1889 roku. To wówczas niemiecki fizjolog pochodzenia polskiego Oscar Minkowski wspólnie z Josephem von Meringiem dokonali zabiegu usunięcia trzustki u zdrowych psów. Kilka dni po operacji Minkowski zauważył rolę much siedzących na moczku psów. Jak się okazało było to spowodowane obecnością glukozy w moczu, a badania laboratoryjne potwierdziły wystąpienie znacznej glikozurii. Pasy psów po około 2-3 tygodniach na skutek ketoz i śpiączki cukrzycowej. Te wydarzenia były się drastyczne doświadczenia dostarczyły po raz pierwszy faktów świadczących o wzajemnym powiązaniu pomiędzy trzustką a rozwojem cukrzycy. Kolejne lata badań systematycznie odkrywały nowe fakty z fizjologii i patologii trzustki. W 1900 roku patolog Eugene Lindsay Opie opisał wyrodzenie insulinowe w obrębie wysp trzustki w przebiegu cukrzycy. Odkrycie to bezpośrednio wskazywało na to, że wyspy Langerhansa produkują wydzielinę niezbędną do prawidłowego metabolizmu cukru, której brak prowadzi do rozwoju cukrzycy. Kolejne badania przeprowadzone na początku XX wieku potwierdziły udział wysp Langerhansa w metabolizmie glukozy. Badania takie przeprowadził w 1901 roku Sobolew, który wykonał zabieg podwiązania przewodu trzustkowego u królików, kotów i psów. Zabieg ten doprowadził do stopniowej atrofii i destrukcji pęcherzyków trzustkowych oraz zaniku syntezy enzymów trzustkowych, natomiast wyspy trzustkowe pozostawały znacznie dłużej nienaruszone, co skutkowało normoglikemią i brakiem glikozurii. Podobne wyniki uzyskał Moses Barron. Przeprowadzając sekcję zwłok zauważył bardzo rzadki przypadek kamienia trzustkowego, który kompletnie zaccpował przewód trzustkowy. Doprowadziło to do degeneracji pęcherzyków trzustkowych przy jednoczesnym braku uszkodzenia wysp. W ten sposób na początku XX wieku uzyskano niezbite eksperymentalne oraz patologiczne dowody potwierdzające kluczową rolę wysp w rozwoju cukrzycy. Nadal jednak nie było bna znana substancja, produkowana przez wyspy, która mogła by być lekiem w leczeniu choroby na cukrzycę. Kolejne badania koncentrowały się na próbach izolacji owych tajemniczych substancji. Należy wymienić tu nazwiska kilku uczonych, którym co prawda nie udało się wyizolować wydzieliny wyspowej, nazwanej później insuliną, ale ich doświadczenia były na ówczesne czasy nowatorskie i wnosiły wiele nowego do badań nad fizjologią trzustki. W roku 1906 niemiecki fizjolog George Ludwig Zuelzer uzyskał wyciąg z trzustek cielęcych, który nazwał Acematrol. Początkowo ekstrakt ten był podawany psom z usuniętą trzustką. Później Acematrol wstrzykiwano pacjentowi, który był w śpiączce cukrzycowej. W obydwu przypadkach nie odnotowano jednak polepszenia stanu klinicznego. Niestety prace Zuelzera zostały przerwane na skutek wybuchu I wojny światowej a jego laboratorium w Berlinie zostało przejęte przez armię niemiecką. Podobne doświadczenia zostały przeprowadzone w latach 1911-1912 przez doktora E.L. Scotta z Uniwersytetu w Chicago. Używał on wodny ekstrakt z trzustki, który został podany psom powodując nieznaczne zmniejszenia stężenia glukozy w moczu. Niestety prowadzone przez Scotta badania nie były aprotaby wady Uniwersytetu w Chicago i zostały wstrzymane. Podobne wyniki uzyskał w 1915 roku również Israel Kleiner z Uniwersytetu Rockefellera w Nowym Jorku, lecz jego badania zostały również przerwane na skutek wybuchu I wojny światowej. Po zakończeniu, wojny Kleiner podjął pracę w Nowojorskim Kolegium Medycznym, gdzie w 1921 roku objął funkcję dziekana i do swoich badań na trzustką już nie powrócił. Z kolei w 1916 roku rumuński profesor fizjologii Nicolae Paulescu z Uniwersytetu Medycznego w Bukareszcie prowadził badania nad udoskonaleniem uzyskiwania wyciągu wodnego z trzustki. Użyskany przez Paulescu ekstrakt podawano chorym na cukrzycę psom doprowadzając do częściowej normalizacji stężenia glukozy. Również w przypadku rumuńskiego profesora i wojna światowa wstrzymała dalszy rozwój badań. Powrócił do nich dopiero w 1921 roku publikując cykl artykułów podsumowujących swoje obserwacje. Dodatkowo Paulescu w 1922 roku opatentował metodę uzyskiwania ekstraktu wodnego z trzustki. Badania profesora Paulescu zostały docenione przez profesora Arne Wilhelms Kaurin Tiselius szefa Instytutu Noblowskiego, który wyraził opinię, że badania te były również godne udzielenia mu nagrody Nobla. Wszystkie te wcześniejsze badania i odkrycia miały istotny wpływ na ostateczne wyizolowanie insuliny oraz jej kliniczne zastosowanie. Dokonał tego Frederick Banting wraz z współpracownikami w roku 1922.

Frederick Grant Banting urodził się 14 listopada 1891 roku w Alliston w prowincji Ontario w Kanadzie. W młodości próbował dostać się do armii kanadyjskiej, ale z powodu wady wzroku nie został przyjęty. W 1910 roku rozpoczął studia teologiczne na Uniwersytecie w Toronto, aby po trzech semestrach nauki przenieść się do szkoły medycznej. Edukację Banting przerwał wybuch I wojny. Został on wówczas wcielony do korpusu medycznego Kanadyjskiej Armii Królewskiej. Studia medyczne ukończył w trakcie wojny, jesienią 1916 roku insulina uzyskał tytuł lekarza medycyny. Następnie w randze kapitana trafił na front wojny w Europie. Pracował jako lekarz w szpitalach w Angli i Francji. We wrześniu 1918 roku został ranny i jako pacjent trafił do szpitala w Angli. Za heroiczną postawę w trakcie wojny został odznaczony przez rząd brytyjski Krzyżem Wojskowym. Do Toronto wrócił w marcu 1919 roku i podjął pracę rezydent na oddziale chirurgii w szpitalu dziecięcym w Ontario. Równocześnie pracował jako wykładowca w miejscowej szkole medycznej prowadząc zajęcia z anatomii i fizjologii. Doświadczenie naukowe i dydaktyczne zdobywał u boku wybitnego neurofizjologa profesora Millera, który prowadził wówczas badania nad stymulacją kory mózku u kotów.

30 października 1920 roku Banting przygotowywał się do wykładu na temat trzustki natrafili na wspomniany już uprzednio artykuł Moseasa Barrona, w którym autor opisywał rzadki przypadek kamienia przewodu trzustkowego. Zaciekawiony lekturą Banting postanowił bliżej przyrzeć się zagadnieniom związanym z trzustką i cukrzycą. Wskazywał on to z w noy napisał kluczowe zdanie, które jest wielokrotnie przytaczane przez wielu autorów opisujących biografie Bantinga. „Diabetes. Ligatc pancreatic ducts of dog. Keep dogs alive till acin degenerate leaving islets. Try to isolate the internal secret of these relieve glycosuria”. Zapis ten świadczył o stosunkowo niewielkiej wiedzy Bantinga w tym temacie, zawiera bowiem dwa błędy literowe w słowach cukrzyca i cukromaciek. Poza tym koncepcja zapisana przez Bantinga nie była wówczas nowatorska ponieważ takie badania były już w tym czasie prowadzone. Brak doświadczenia oraz niezamierzona literatura dotycząca trzustki nie zniechęciły jednak Bantinga. Udał się wówczas do profesora Millera, który zaproponował mu, przedstawienie koncepcji badań nad trzustką profesorowi Macleodowi. John James Rickard Macleod profesor fizjologii na Uniwersytecie w Toronto i przewodniczący Amerykańskiego Towarzystwa Fizjologicznego był zaskoczony za autorzytet w dziedzinie metabolizmu węglowodanów. W 1913 roku opublikował on artykuł zatytułowany „Diabetes: Its Pathological Physiology”, w którym zakładał, że w trzustce istnieje część wewnątrzwydzielniczą, ale produkowaną przez nią wydzielina może zostać nigdy nie odkryta. Ponadto Macleod zakładał, że patofizjologia cukrzycy, a co za tym idzie wzrost stężenia glukozy we krwi i jej obecność w moczu jest spowodowana niedołącznością wątroby do magazynowania glikogenu. Banting po raz pierwszy spotkał się z prof. Macleodem 7 listopada 1920 roku. Jednak ten sceptycznie podszedł do pomysłów młodego naukowca. Posiadając wiedzę na temat dotychczasowych nieudanych prób wyizolowania wewnętrnej wydzieliny trzustki. Dodatkowo Macleod traktował Bantinga jako ignoranta z pola, który nie miał wystarczającej wiedzy, nie znał literatury oraz nie posiadał doświadczenia do wykonywania tego typu eksperymentów na trzustce. Sceptycyzm prof. Macleoda nie zniechęcił jednak Bantinga. Uczni spotkali się jeszcze dwa razy prowadząc dyskusje o trzustce i jej roli w cukrzycy. Ostatecznie Macleod zgodził się udostępnić swoje laboratorium do doświadczeń. Po uzyskaniu zgody Banting zachował daleko idącą ostrożność zdawał sobie sprawę, że jego doświadczenia mogą zakończyć się niepowodzeniem. Dlatego nie zrezygnował z pracy chrużąc ją wykładowcy. 8 marca 1921 roku Banting napisał do Macleoda, że chciałby podjąć pracę w jego laboratorium drugiej połowy maja do końca lipca. W tym laboratorium Macleod Banting poznał Charlesa Herberta Besta oraz Edwarda Clarka Noble – asystentów profesora, studentów, którzy posiadali już jednak swoje doświadczenie w pracach badawczych, przede wszystkim w oznaczaniu glukozy w moczach objętości krwi. Macleod nie zgodził się jednak aby obydwaj jego asystenci uczestniczyli w doświadczeniach Bantinga i kazał im wybrać między sobą, który z nich będzie mu pomagał. W wyborcie tym właśnie się ciekawa historia. Otóż o tym który z nich zostanie miał decydować rzut monetą. Losowanie to wygrał Best. Dopiero w 1971 roku Edward Noble napisał, że losowanie nigdy nie miało miejsca, a on dobrowolnie zrezygnował z pracy w laboratorium i dołączył do zespołu badawczego w późniejszym etapie badań.

Prace doświadczeń z udziałem Bantinga i Besta rozpoczęły się 17 maja 1921 roku. Ogólny plan doświadczeń został opracowany przez prof. Macleoda. On udzielił wskazówek na temat technik operacyjnych oraz sposobu ekstrakcji trzustki, jak również uczestniczył w operacji pierwszego psa. Opuścił Toronto dopiero 14 czerwca 1921 roku udając się na wakacje do rodzinnej Szkocji. Psy wykorzystywane przez Bantinga do doświadczeń zostały podzielone na dwie grupy. W pierwszej znajdowały się zwierzęta, którym podwiązano przewód trzustkowy w celu wywołania martwicy trzustki. Drugą grupą stanowiły psy z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą na skutek usunięcia całego trzustki. Psy te miały otrzymywać ekstrakt z trzustek uzyskanych od zwierząt z pierwszej grupy. Zabieg ten był pracą i czasochłonne szczególnie dla osób o niewielkim doświadczeniu w zakresie technik chirurgicznych. Głównie na skutek błędów w przebiegu operacji większość psów nie przeżyła (zdechło 7 z 10 operowanych psów). To znaczne upośledziło zwierząt spowodowały, że Banting był zmuszony do kupowania psów złapanych na ulicach Toronto. Płacił za nie od 1 do 3 dolarów. Po usprawieniu technik chirurgicznych 27 lipca pobrano trzustki od pierwszych zwierząt. Dalek Banting i Best postępowali zgodnie z wytycznymi profesora Macleoda. Trzustki były roztłaczane na male kawałki, umieszczane w lodowatym roztworze Ringera, mielone w drobny żaseg, przesączone i ogrzewane w temperatury ciała. Tak uzyskany ekstrakt w ilości 5 ml podawane dożylnie psu z usuniętą trzustką. Próbkę krwi pobierano w odstach 30 minutowych. Podany przez Bantinga ekstrakt spowodował obniżenie stężenia glukozy z 200 mg/dl do 120 w ciągu godziny. Efekt był jednak krótkotrwały, pomimo dodatkowych iniekcji, poziom glukozy ponownie wzrósł, a śmierć zwierząt nastąpiła najprawdopodobniej w wyniku zakażenia. Był to pierwszy uzyskany przez Bantinga i Besta eksperymentalnie udowodniający przeciwcukrzycowe działanie wyciągu trzustkowego. Już 17 sierpnia 1921 roku Banting postanowił zmieścić dotychczasowe plany doświadczeń. Przygotował w oparciu o sprawdzony schemat wyciąg z trzustki świeżego, który w ilości 10 ml został podany psu z usuniętą trzustką. Poskutkowało to znaczącym spadkiem stężenia glukozy z poziomu 300 mg/dl do 120. Jednak już po dwóch dniach psły zaczął słabnąć i zmieść. Banting zdawał sobie sprawę, że uzyskany w ten sposób ekstrakt był zanieczyszczony enzymami trzustkowymi co być przynajmniej jego krótkotrwałej aktywności. Kolejnym pomysłem Bantinga i Besta było wykorzystanie sekretyny do stymulowania aktywności wydzielniczej trzustki. Badacze liczyli na to, że w ten sposób uda im się unicynnić enzymy trzustkowe. Tego typu doświadczenia były bardzo trudne. W pierwszej kolejności uczeni musieli posiadać sekretynę z jeli, a następnie podawać ją przez kanulę przez okres około 4 godzin do przewodu trzustki. Wszystkie te zabiegi przeprowadzono w narkozie. Po tym okresie usunąć trzustkę i sporzadzić zał trzustki. Doświadczenia te potwierdziły, iż do uzyskania wyciągu trzustkowego z powodzeniem można wykorzystywać trzustki świeże bez konieczności wcześniejszego podwiązania przewodu trzustkowego. Nieoczekiwanie prace doświadczeń zostały zahamowane przez czynniky poza naukowe. Otóż 21 września ze Szkocji przyjechał prof. Macleod. Trudno było mu uwierzyć w postęp w doświadczeniach. Wykorzystał to Banting i żądając podwyższenia wynagrodzenia, oddzielnego pokójku, dodatkowej osoby do opieki nad psami oraz remontu podłogi w sali operacyjnej. Macleod sprzeciwił się temu kategorycznie wiedząc, że może ucieperć na tym inne kierowane przez niego badania. Wskazywał Banting zagrożni przeniesieniem się do Instytutu Rockefellera. Macleod ustąpił, po dwóch dniach żądania Bantinga zostały spełnione. Badacze otrzymali podwyżkę wynagrodzenia z wyrównaniem za cały okres pracy w laboratorium. Banting chciał jak najszybciej przetestować testowania wyciągów na ludzich. W tym celu poprosił Macleoda o zgodę na rozszerzenie sekcji do osobu wybitnego chemika Jamesa Bertrama Collipa. Jednak profesor był przeciwny rozszerzeniu zespołu na tym etapie. Była już jesień 1921 roku i prace posuwały się coraz wolniej, Banting zdawał sobie sprawę, że ten sposób pozyskiwania ekstraktu trzustki jest wystarczająco do celów doświadczeń lecz nigdy nie będzie możliwe do wykorzystania na dużą skalę i do zastosowania klinicznego. Dodatkowo nieporozumienia na linii Banting – Macleod narastały. W listopadzie 1921 roku Banting chciał przedstawić swoje dotychczasowe wyniki studentom na spotkaniu członków klubu fizjologicznego. Jednakże w przemówieniu inauguracyjnym Macleod, wykorzystując swoje doświadczenie jak spaniały mowca przedstawiał prawie wszystkie wyniki uzyskane przez Bantinga, przypisując sobie znaczący wkład w doświadczenia. Banting, który był osobą mało elokwentną i nie mającą doświadczenia w wystąpieniach publicznych nie zdołał wybrnąć z zainstalnej sytuacji. To wszystko spowodowało, że studentów w kularach mówili o niezwykłej pracy profesora Macleoda mówiąc: „The great man has done it”. W tym czasie dotychczasowe wyniki badań Bantinga zostały podsumowane w artykule zatytułowanym „The internal secretions of the pancreas” i ów artykuł, w którym autorami byli Banting, Best oraz Macleod miał się ukazać w lutym 1922 roku w czasopiśmie Journal of Laboratory and Clinical Medicine. Wcześniej bo 30 grudnia 1921 roku odbył się zjazd Amerykańskiego Towarzystwa Fizjologicznego. Była to dobra okazja, żeby zaprezentować dotychczasowe wyniki badań. Macleod jako członek towarzystwa na publikowanym strzeżeniu umieścił siebie jako pierwszego autora, co po raz kolejny wzbudziło niezadowolenie Bantinga. Na innym zjeździe obecni byli członkowie naukowcy zajmujący się badaniami trzustki. Niektórzy jak Kleiner czy Scott prowadzili podobne badania. Po prezentacji Bantinga rozgorzała dyskusja, w trakcie której Bantingowi zadano duże pytań, na które nie potrafił odpowiedzieć. Spowodowało to, że większość słuchaczy, uznając jego badania za mało nowatorskie i nie wnoszące nic nowego. Wykorzystał to Macleod, który włączył się do dyskusji, starając się rzeczowo odpowiadać na pytania. Na owym kongresie obecny był również George Clowes, dyrektor firmy Eli Lilly Company ds. badań, który zaproponował udział tej firmy w przygotowaniu ekstraktów trzustkowych do celów komercyjnych. Jednak prof. Macleod stanowczo odmówił twierdząc, że prace nie są wystarczająco zaawansowane, aby je wdrażać do celów handlowych. Mimo kontrowersyjnej postawy profesora Macleoda Banting kontynuował swoje badania. 6 grudnia 1921 roku Banting zdecydował się użyć alkoholu do przygotowania ekstraktu z trzustki. Największy bowiem problem z zastosowaniem ekstraktu wodnego polegał na tym, że odparowanie wody wiązało się z zastosowaniem wysokiej temperatury, która unicynniała większość substancji aktywnych, a alkohol mający niższą temperaturę parowania wydawał się być bardziej odpowiedni. Dnia 11 grudnia 1921 roku Banting i Best zgodnie z zaleceniami prof. Macleoda zmacerowali całą trzustkę, którą następnie ekstrakowali w lekko kwaśnym 95% alkoholu. Przesącz zostało odparowany w strącej ciepłego powietrza a suchą pozostałość zmieszano z roztworem Ringera i podano dożylnie psu. Unia 13 grudnia 1921 roku. W ciągu 3 godzin uzyskali znaczne obniżenie stężenia glukozy we krwi z poziomu 460mg% do 120. Do doświadczenia wykorzystano trzustkę wolową udoświadczając tym samym, że do badań można wykorzystywać trzustki innych gatunków. Wyniki badań w końcu przekonały profesora Macleoda, który zgodził się przesunąć część środków finansowych z badań nad anksiemą na badania nad cukrzycą. Dodatkowo przychylił się do wcześniejszej próby Bantinga, godząc się na udział w badaniach dr Collipa. James Bertram Collip był doświadczeniym kanadyjskim biochemikiem pracującym na Uniwersytecie w Edmonton. W swojej pracy zajmował się sporządzaniem ekstraktów z różnych tkanek. Collip dołączył do zespołu Bantinga w połowie grudnia 1921 roku. W tym czasie Banting i Best ustalili, że 65 % alkohol stosowany do ekstrakcji trzustki unicynnia trypsynę. Collip określił optymalne procentowe stężenia alkoholu pozwalające na usunięcie większości zanieczyszczeń białkowych i uzyskać wyciągorny proszek, który następnie można było stosować na zwierzętach. Do tego celu Collip wykorzystywał zdrowe trzidki, udoświadczając, że do badań odpowiednie są również zwierzęta bez wcześniejszego zabiegu usunięcia trzustki. Collip zauważył również, że podawany królikom proszek nie powodował powstawania proszek, z czego wysłalił wniosek, że można przejść do badań klinicznych na ludzich. Pojawili się jednak kolejne przeszkody. Okazało się, że Banting nie posiada odpowiednich kwalifikacji do prowadzenia testów klinicznych, gdyż nie prowadził praktyki lekarskiej. Dlatego władze szpitala uniwersyteckiego w Toronto były sceptycznie nastawione do przeprowadzenia przez Bantinga tych typów doświadczeń i nie wydaliły mu pozwolenia. Dostępny rozmowa prof. Macleoda z dyrektorem szpitala spowodowała zmianę decyzji. 11 stycznia 1922 roku późnym wieczorem podano łącznie 7,5 ml ekstraktu w miesinie podłojkowej młodym pacjentowi szpitala uniwersyteckiego w Toronto. Owym pacjentem był 14 letni Leonard Thompson, który został przyjęty do szpitala 2 grudnia 1921 roku z powodu ciężkiej cukrzycy. Analiz krwi dokonana po iniekcji wykazała tylko nieznaczne obniżenie stężenia glukozy z poziomu 440 mg/dl do 320 oraz ciągłą obecność glukozy i ciał ketonowych w moczu. Korzyści kliniczne były więc niższe niż oczekiwana. Dodatkowo w miejscu iniekcji rozwinął się ropień. Było to wystarczającym powodem do uznania uzyskano ekstrakstu za nie skuteczny. W archiwach szpitala uniwersyteckiego w Toronto można z owego dnia odnaleźć jedynie notatkę, że pacjent Leonard Thompson otrzymał iniekcję „Macleod’s serum”. Niepowodzenie w klinicznym zastosowaniu ekstraktu trzustkowego spowodowały niesnaski wśród uczonych. W drugiej połowie stycznia 1922 roku doszło do poważnej wymiany zdań pomiędzy Bantingiem a Collipem. Collip zitywny niepowodzeniem zwrócił uwagę ycofianiem się z dalszych eksperymentów i prowadzeniem badań niezależnie. Ostatecznie jednak do zerwania współpracy nie doszło. Zarówno Banting, Best jak i Collip ustalili wówczas, że najważniejsze jest uzyskanie czystego ekstraktu w odpowiednio dużej ilości. W tym celu postanowili zwrócić się z prośbą o współpracę z Connaught Laboratories. Laboratorium to, którego dyrektorem był pan Fitzgerald zamawiało się wówczas produkcją szczepionek. Współpraca ułożyła się bardzo pozytywnie gdyż już 23 stycznia 1922 roku po raz drugi przeprowadzono próby na ludzich. Oczyszczony ekstrakt podano Leonardowi Thompsonowi, ale tym razem w kilku iniekcjach dziennie. Doprowadziło to do znacznego obniżenia stężenia glukozy we krwi z poziomu 520mg% do 120, jak również pięciokrotnego zmniejszenia poziomu glukozy i całkowitego braku ciał ketonowych w moczu. Był to pierwszy wyraźnie skuteczny klinicznie efekt działania ekstraktu. W lutym 1922 roku kolejne 6 osób zostało zakwalifikowaó do leczenia. We wszystkich przypadkach uzyskano pozytywny skutek. W tym czasie zostało powołany zespół, w skład którego weszli dr Campbell oraz dr Fletcher ze szpitala uniwersyteckiego, a ich zadaniem ustalenie wytycznych do stosowania insuliny. Wstępny raport został opublikowany już w marcu i nosił tytuł „Leczenie cukrzycy ekstraktami z trzustki”. Kluczowe zdanie z tego raportu głosiło, iż wyniki nie pozostawiały wątpliwości, że w ekstraktach tych znajduje się środek terapeutyczny, który ma nie kwestionowaną wartość w leczeniu ludzi. Dokument ten został wysłany do Canadian Medical Association Journal. Natomiast szczegółową prezentację zaplanowano w czasie Konferencji Amerykańskich Lekarzy, która miała się odbyć w maju 1922 roku w Waszyngtonie. W związku z ową konferencją, 22 kwietnia zostało przygotowany artykuł podsumowujący wszystkie dotychczasowe prace. Jego autorami byli Banting, Best, Collip, Campbell, Fletcher, Macleod oraz Noble. W artykule tym zatytułowanym „Wpływ ekstraktów trzustkowych na cukrzycę” autorzy użyli słowa insulina w odniesieniu do substancji aktywnej znajdującej się w ekstrakcie, nie wiedząc że nazwa ta została już wprowadzona znacznie wcześniej. Wszyscy autorzy zgodzili się, że osobą odpowiedzialną za prezentację będzie Macleod, z tego powodu insulina została nazwana na jego cześć. Macleod obwieszczył całemu medycznemu światu, o odkryciu insuliny i jej efekcie terapeutycznym. Banting oraz Best nie pojechali do Waszyngtonu tłumaczyć się zbyt wysokimi kosztami podróży.

Świat dowiedział się o insulinie i o jej zastosowaniu, ale nie rozwiązało to wielu problemów, które niebawem się pojawiły. Okazało się mianowicie, że Connaught Laboratories, który miało produkować insulinę na masową skalę nie podolało zadaniu. Ekstrakt uzyskiwany w masowej produkcji charakteryzował się niepoważnością skuteczności terapeutycznej, jego długie podawanie powodowało powstawanie ropi a iniekcje były bardzo bolesne. Przez wiele miesięcy problemu nie udawało się rozwiązać. W czerwcu 1922 roku pracę nad insuliną rozpocząła firma Lilly, co jednak nie rozwiązało wszystkich trudności. Nie pomogła wymiana aparatury, a insuliny zaczęło stopniowo brakować. Problem został rozwiązany dopiero w listopadzie 1922 roku. Wówczas chemik firmy Lilly George Walden odkrył, że insulina była wytrącana w nie właściwym pH. Zmiana pH spowodowała uzyskanie insuliny o ok 100 razy większym stopniu czystości. Problem produkcji został więc rozwiązany, ale pojawiły się nowe problemy dotyczące standaryzacji produkcji oraz praw patentowych zarówno do samej produkcji jak i nazwy handlowej insuliny. Spowodowane było to tym, że do produkcji insuliny przystępowało coraz więcej ośrodków zarówno naukowych jak i komercyjnych. Problemy te udało się rozwiązać na początku roku 1923.

Insulinę zaczęto powszechnie stosować w leczeniu cukrzycy. Nie zakończyło to jednak konfliktów między osobami zaangażowanymi w jej odkrycie. Jak potoczyły się ich losy?

Udział Bantinga w pracach nad insuliną zakończył się właściwie w momencie ją skutecznego klinicznego zastosowania. Potem aktywność zawodowa Bantinga wyraźnie spadła. Coraz rzadziej był w laboratorium, praktycznie nie uczestniczył w pisaniu artykułu na konferencję w Waszyngtonie. Jak sam napisał w swoim pamiętniku w marcu 1922 roku, „Często dokonywałem kradzieży alkoholu z laboratorium. Nie sądzę, żeby była jedyna noc w miesiącu marca 1922 roku, w którym posiadam kradzieży szklanę trzeźwą”. Dodatkowo kulis personalnego sporu z Macleodem o udział i zaangażowanie w badaniach nad insuliną oraz częściej traflly na łamy lokalnej prasy, a próby rozwiązania konfliktu przez osoby trzecie nie przynosiły skutku. Dobyty tytuł nauk za sprawą insuliny w momencie kiedy szef nauki zaczął mówić o uhonorowaniu odkrycia insuliny nagrodą Nobla. Wówczas to Macleod zaczął publicznie głosić, że bez jego wskazówek, wycieczni i nadzoru nad badaniami do odkrycia insuliny nigdy by nie doszło. W listopadzie 1922 roku Uniwersytet w Toronto odwiedził prof. Krogh laureat nagrody Nobla z 1920 roku, który ze względu na chorobę swojej żony na cukrzycę był szczególnie zainteresowany insuliną. Macleod wykorzystał wizytę Krogha do wypromowania własnej osoby. W odwołanych przez Macleoda dokumentach znajduje się fragment zapiskanej rozmowy Macleoda z Kroghem, w której to Macleod stwierdza, że Banting i Best posszily niewiadcym tórem gdyż nie jego rudi i wskazówki. Wynikiem tej rozmowy był list prof. Krogha do Komitetu Noblowskiego, w którym napisał „Z informacji jakie uzyskałem osobiście w Toronto gdyż wkład w prace, które doprowadziły do odkrycia insuliny ma dr Banting. Jest on młodym i najwyraźniej bardzo utalentowanym człowiekiem. Ale na pewno nigdy nie byłby w stanie przeprowadzić eksperymentów na własną rękę. Od początku i na wszystkich etapach był kierowany przez profesora Macleoda”.

W kwietniu 1923 roku zostały ogłoszone nominacje do nagrody Nobla. Wśród nominowanych znalazli się Banting oraz Macleod. W dniu 25 października 1923 roku Komitet Noblowski w tajnym głosowaniu przyznał nagrodę Nobla za odkrycie insuliny obydwu uczonym. Kiedy Banting dowiedział się że otrzymał nagrodę Nobla wspólnie z Macleodem powiedział, że nie pragnie nagrody. Dopiero interwencja Alberta Gooderhama członka Rady Gubernatorów spowodowała, że Banting zmienił zdanie. Po otrzymaniu nagrody Nobla Banting stał się sławny i popularny. Został honorowym członkiem większości najważniejszych instytucji świata naukowego i medycznego. Pojawiał się na okładce magazynu Time, został przyjęty przez króla Anglii Jerzego V, a od kanadyjskiej królowej Elzbiety II. W 1924 roku Banting otrzymał dożywotnią rentę, jednak pomimo tej popularności i sławy jego kariera naukowa nie rozwijała się. Nie prowadził dalszych badań nad insuliną a jego praktycznie zakończyła się w momencie odkrycia insuliny. Kiedy wybuchła II wojna światowa Banting pracował jako koordynator wojсковych badań medycznych. Koncentrował się głównie na badaniu skutków wysokich prędkości na organizmy pilotów. Często podróżował do Anglii. Napisał również nigdy nie opublikowany manuskrypt dotyczący odkrycia insuliny, w którym to bagatelizował rolę profesora Macleoda. Na początku 1941 roku samolot uderzył w koleinę podłoża do Anglii. Żeby zaoszczędzić na czasie wsiadł na pokład bombowca Hudson. Wkrótce po starcie przestał działać jeden z silników. Pilot postanowił wrócić do bazy, ale z powodu z silników również uległ awarii. Pilot postanowił awaryjnie lądować na lądzie zamienianego jeziora, niestety samolot rozbił się. Banting zmarł na skutek odniesionych obrażeń w dniu 20 lutego 1941 roku.

Profesor Macleod w 1928 roku opuścił Uniwersytet w Toronto i przeniósł się do macierzystej uczelni Uniwersytetu w Aberdeen, gdzie później pełnił funkcję dziekana wydziału Medycznego. Większość dni w Aberdeen spędził w dokuczliwym bólu z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Zmarł w 1935 roku w wieku 59 lat.

Pozostałe osoby pracujące nad odkryciem insuliny nie zaznały sławy i zaszczytów, kontynuowały one jednak kariery naukowe. Best został szefem działu produkcji insuliny w laboratorium Connaught. W 1929 roku został szefem Katedry Fizjologii na Uniwersytecie w Toronto. Następnie skoncentrował się na licznych badaniach naukowych. Miał duży wkład w badaniach nad choliną oraz izolacją heparynu. Był autorem wielu podręczników lekarskich oraz członkiem wielu organizacji naukowych jak również otrzymał wiele tytułów i odznaczeń. Po śmierci Bantinga stał się głównym rzecznikiem poglądu, że on i Banting odkryli insulinę na własną rękę. W 1981 roku Rolf Luft, był przewodniczącym Komitetu Noblowskiego stwierdził, że pominięcie Besta w przyznawaniu nagrody Nobla było najgorszym z możliwych błędów.

James Collip po odkryciu insuliny poświęcił się pracy naukowej. Zasłynął szczególnie w badaniach endokrynologicznych. Wyizolował m.in. parathormon oraz opisał hormonalną kontrolę metabolizmu wapnia i fosforu. Opracował również metodę oznaczania stężenia wapnia w surowicy. Otrzymał wiele nagród za pionierskie badania w endokrynologii. Bardzo niechętnie mówił o odkryciu insuliny i nigdy już nie prowadził nad nią badań.

Pomimo zawilej historii jaka towarzyszyła odkryciu insuliny, licznym sporom i konfliktom pomiędzy osobami bezpośrednio zaangażowanymi w jej odkrycie najważniejsze jest bez wątpienia to że jej odkrycie i zastosowanie uratowało życie wielu chorym na cukrzycę.

Literatura:

Rosenfeld I (2002) Insulin: Discovery and Controversy. Clinical Chemistry, 48: 2270-2288.

Bliss M (1982) The discover of insulin. University of Chicago. Press, 59-83.

Bliss M (1989) J.R. Macleod and the discovery of insulin. Q J Exp Physiol, 87-96.

Banting FG (1929) The history of insulin. Edinburgh Med J, 36: 1-18.

## Galeria



Frederick Grant Banting