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 tłuszczy 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.

Wyizolowanie oraz kliniczne zastosowanie insuliny w roku 1922 było możliwe dzięki wcześniejszym równie ważnym badaniom, doświadczeniom czy wreszcie 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 wydzielać substancje, zaangażowane w regulację procesów trawiennych. Pierwsze doświadczenia, które potwierdziły powiązanie trzustki z mechanizmem powstawania cukrzy 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 roje much siedzących na moczu psów. Jak się okazało było to spowodowane obecnością glukozy w moczu, a badania laboratoryjne potwierdziły wystąpienie znacznej glikozurii. Psy padły po około 2-3 tygodniach na skutek ketozy i śpiączki cukrzycowej. Te wydawało by się drastyczne doświadczenia dostarczyły po raz pierwszy faktów świadczących o wzajemnym powiązaniu pomiędzy trzustką z rozwojem cukrzycy. Kolejne lata badań systematycznie odkrywały nowe fakty z fizjologii i patologii trzustki. W 1900 roku patolog Eugene Lindsay Opie opisał zwyrodnienie hialinowe w obrębie wysp trzustki w przebiegu cukrzycy. Odkrycie to bezpośrednio wskazywało na to, że wyspy Langerhansa produkują wydzielinę niezbędną do prawidłowego metabolizmu cukrów, 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 Ssobolew, który wykonał zabieg podwiązania przewodu trzustkowego u królików, kotów i psów. Zabieg ten doprowadzał 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 zaczopował 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 była znana substancja, produkowana przez wyspy, która mogła by być lekiem w leczeniu chorych na cukrzycę. Kolejne badania koncentrowały się na próbach izolacji owej tajemniczej wówczas substancji. Należy wymienić tu naziwska 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 Acomatrol. Początkowo ekstrakt ten był podawany psom z usuniętą trzustką. Później Acematrol wstrzyknięto 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 prze armię niemiecką. Podobne doświadczenia zostały przeprowadzone w latach 1911-1912 przez doktora E.L Scotta z Uniwersytetu w Chicago. Uzyskał on wodny ekstrakt z trzustki, który został podany psom powodując nieznaczne zmniejszenia stężenia glukozy w moczu. Niestety prowadzone przez Scotta badania nie zyskały aprobaty władz 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. Uzyskany 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 Wilhelm Kaurin Tiselius szefa Instytutu Noblowskiego, który wyraził opinię, że badania te były równie 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 Bantinga przerwał wybuch I wojny. Został on wówczas wcielony do korpusu medycznego Kanadyjskiej Armii Królewskiej. Studia medyczne udało mu się jednak ukończyć jeszcze w trakcie wojny, jesienią 1916 roku uzyskał tytuł lekarza medycyny. Następnie w randze kapitana trafił na fronty wojenne w Europie. Pracował jako lekarz w szpitach w Anglii i Francji. We wrześniu 1918 roku został ranny i jako pacjent trafił do szpitala w Anglii. Za heroiczną postawę w trakcie wojny został odznaczony przez rząd brytyjski Krzyżem Wojskowym. Do Toronto wrócił w marcu 1919 roku i podjął pracę jako 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 móżdżku u kotów.

30 października 1920 roku Banting przygotowując się do wykładu na temat trzustki natrafił na wspomiany już uprzednio artykuł Mosesa Barrona, w którym autor opisywał rzadki przypadek kamienia przewodu trzustkowego. Zaciekawiony lekturą Banting postanowił bliżej przyjrzeć się zagadnieniom związanym z trzustką i cukrzycą. Wówczas to o 2 w nocy napisał kluczowe zdanie, które jest wielokrotnie przytaczane przez wielu autorów opisujących biografię Bantinga. „Diabetus. Ligate pancreatic ducts of dog. Keep dogs alive till acini degenerate leaving Iselts. Try to isolate the internal secretion of these relieve glycosurea". Zapis ten świadczył o stosunkowo niewielkiej wiedzy Bantinga w tym temacie, zawiera bowiem dwa błędy literowe w słowach cukrzyca i cukromacz. Poza tym koncepcja zapisana przez Bantinga nie była wówczas nowatorska ponieważ takie badania były już w tym czasie prowadzone. Brak doświadczenia oraz nieznajomości literatury dotyczącej 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 uważany za autorytet w dziedzinie metabolizmu węglowodanów. W 1913 roku opublikował on artykuł zatytułowany „Diabetes: Its Pathological Physiology", w którym zakładał, że w trzustce istnieje część wewnątrzwydzielnicza, ale produkowana 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 niezdolnością 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 wewnętrznej 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. Uczeni spotkali się jeszcze dwa razy prowadząc dyskusje o trzustce i jej roli w cukrzycy. Ostatecznie Macleod zgodził się udostępnić swoje laboratoria do doświadczeń. Po uzyskaniu zgody Bantinga zachował daleko idącą ostrożność zdawał sobie sprawę, że jego doświadczenia mogą zakończyć się niepowodzeniem. Dlatego nie zrezygnował z pracy chirurga i wykładowcy. 8 marca 1921 roku Banting napisał do Macleoda, że chciałby podjąć pracę w jego laboratorium od drugiej połowy maja do końca lipca. W laboratorium Macleod Banting poznał Charlesa Herberta Besta oraz Edwarda Clarka Noble – asystentów profesora, studentów, którzy posiadali już jednak spore doświadczenie w pracach badawczych, przede wszystkim w oznaczaniu glukozy w małych objętościach 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. Z wyborem tym wiąże 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 doświadczalne 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 rodzimej 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 grupę stanowiły psy z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą na skutek usunięcia całej trzustki. Psy te miały otrzymywać ekstrakt z trzustek uzyskanych od zwierząt z pierwszej grupy. Zabiegi te były praco 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 znacznie upadki zwierząt spowodowały, że Banting był zmuszony do kupowania psów złapanych na ulicach Toronto. Płacili za nie od 1 do 3 dolarów. Po usprawnieniu technik chirurgicznych 27 lipca pobrano trzustki od pierwszych zwierząt. Dalej Banting i Best postępowali zgodnie z wytycznymi profesora Macleoda. Trzustki były rozdrabniane na małe kawałki, umieszczane w lodowatym roztworze Ringera, mielone na drobną masę, przesączane i ogrzewane do temperatury ciał. Tak uzyskany ekstrakt w ilości 5 ml podawane dożylnie psu z usuniętą trzustką. Próbki krwi pobierano w odstępach 30 minutowych. Podany przez Bantinga ekstrakt spowodował obniżenie stężenia glukozy z 200 mg% do 120 w ciągu godziny. Efekt był jednak krótkotrwały, pomimo dodatkowych iniekcji, poziom glukozy ponownie wzrósł, a śmierć zwierzęci nastąpiła najprawdopodobniej w wyniku zakażenia. Był to pierwszy uzyskany przez Bantinga i Besta eksperymentalny dowód potwierdzający przeciwcukrzycowe działanie wyciągu trzustkowego. Już 17 sierpnia 1921 roku Banting postanowił zmienić dotychczasowy plan doświadczeń. Przygotował w oparciu o sprawdzony schemat wyciąg z trzustki świeżej, który w ilości 10 ml został podany psu z usuniętą trzustką . Poskutkowało to znacznym spadkiem stężenia glukozy z poziomu 300 mg% do 120. Jednak już po dwóch dniach pies zaczął słabnąć i zdechł. Banting zdawał sobie sprawę, że uzyskany w ten sposób ekstrakt był zanieczyszczony enzymami trzustkowymi co było przyczyną 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 unieczynnić enzymy trzustkowe. Tego typu doświadczenia były bardzo trudne. W pierwszej kolejności uczeni musieli pozyskać sekretynę z jelit, a następnie podawać ją przez kaniulę przez okres około 4 godzin do przewodu trzustki. Wszystkie te zabiegi przeprowadzano w narkozie. Po tym okresie usuwali trzustkę i sporządzali z niej ekstrakt. Doświadczenia te potwierdziły, iż do uzyskania wyciągu trzustkowego z powodzeniem można wykorzystywać trzustki świeże bez konieczności wcześniejszego podwiązywania przewodu trzustkowego. Nieoczekiwanie prace doświadczalne zostały zahamowane przez czynniki 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 pokoju, dodatkowej osoby do opieki nad psami oraz remontu podłogi w sali operacyjnej. Macleod sprzeciwił się temu kategorycznie wiedząc, że mogą ucierpieć na tym inne kierowane przez niego badania. Wówczas Banting zagroził 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 przejść do testowania wyciągów na ludziach. W tym celu poprosił Macleoda o zgodę na rozszerzenie zespołu o osobę wybitnego chemika Jamsa Bertrema Collipa. Jednak profesor był przeciwny rozszerzaniu zespołu na tym etapie. Była już jesień 1921 roku, a prace posuwały się coraz wolniej. Banting zdawał sobie sprawę, że ten sposób pozyskiwania ekstraktu trzustki jest wystarczający do celów doświadczalnych lecz nigdy nie będzie możliwy 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 jako wspaniały mówca przedstawił prawie wszystkie wyniki uzyskane przez Bantinga, przypisując sobie znaczący wkład w doświadczenia. Banting, który był osobą mało elokwentna i nie mającą doświadczenia w wystąpieniach publicznych nie zdołał wybrnąć z zaistniałej sytuacji. To wszystko spowodowało, że studenci w kuluarach mówili o niezwykłej pracy profesora Macleoda pomijając zasługi innych uczonych. Również w tym czasie dotychczasowe wyniki badań Bantinga zostały podsumowane w artykule zatytułowanym „The internal secretions of the pancreas" a 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 opublikowanym streszczeniu umieścił siebie jako pierwszego autora, co po raz kolejny wzbudziło niezadowolenie Bantinga. Na owym zjeździe obecni byli czołowi naukowcy zajmujący się badaniami trzustki. Niektórzy jak Kleiner czy Scott prowadzili podobne badania. Po prezentacji Bantinga rozgorzała dyskusja, w trakcie której Bantingowi zadano dużo pytań, na które nie potrafił odpowiedzieć. Spowodowało to, że większość słuchaczy, uznała 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 unieczynniła 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 ekstrahowali w lekko kwaśnym 95% alkoholu. Przesącz został odparowany w prądzie ciepłego powietrza a suchą pozostałość zmieszano z roztworem Ringera i podano dożylnie psu z usuniętą trzustką. W ciągu 3 godzin uzyskali znaczne obniżenie stężenia glukozy we krwi z poziomu 460mg/% do 120. Do doświadczenia wykorzystano trzustkę wołową udowadniając 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 anoksemią na badania nad cukrzycą. Dodatkowo przychylił się do wcześniejszej prośby Bantinga, godząc się na udział w badaniach dr Collipa. James Bertram Collip był doświadczonym kanadyjskim biochemikiem pracującym na Uniwersytecie w Edmonton. W swojej pracy zajmował się sporządzaniem ekstraktów z różnych tkanek. Collip dołączał do zespołu Bantinga w połowie grudnia 1921 roku. W tym czasie Banting i Best ustalili, że 65 % alkohol stosowany do ekstrakcji trzustki unieczynnia trypsynę. Collip określił optymalne procentowe stężenia alkoholu pozwalające na usunięcie większości zanieczyszczeń białkowych i uzyskał wytrącony proszek, który następnie można było stosować na zwierzętach. Do tego celu Collip wykorzystywał zdrowe króliki, udowadniając, że do badań odpowiednie są również zwierzęta bez wcześniejszego zabiegu usunięcia trzustki. Collip zauważył również że podawany królikom proszek nie powodował powstawania ropni, z czego wyciągnął wniosek, że można przejść do badań klinicznych na ludziach. Pojawiły 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 tego typu doświadczeń i nie wydały mu pozwolenia. Dopiero rozmowa prof. Macleoda z dyrektorem szpitala spowodowała zmianę decyzji. 11 stycznia 1922 roku późnym wieczorem podano łącznie 7.5 ml ekstraktu w mięśnie pośladkowe młodemu 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/% 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 uzyskanego ekstraktu za nie skuteczny. W archiwach szpitala uniwersyteckiego w Toronto można z owego dnia odnaleźć jedynie notatkę, że pacjent Leonard Thompson otrzymał iniekcje „Malcleod's serum". Niepowodzenia w klinicznym zastosowaniem ekstraktu trzustkowego spowodowały niesnaski wśród uczonych. W drugiej połowie stycznia 1922 roku doszło do poważnej wymiany zdań pomiędzy Bantingiem a Collipem. Collip zirytowany niepowodzeniem zagroził wycofaniem 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 Labolatories. Laboratorium to, którego dyrektorem był pan Fitzgerald zajmowało się wówczas produkcją szczepionek. Współpraca ułożyła się bardzo pomyślnie gdyż już 23 stycznia 1922 roku po raz drugi przeprowadzono próby na ludziach. Oczyszczony ekstrakt podano Leonardowi Thomsonowi, ale tym razem w kilku iniekcjach dziennie. Doprowadziło to do znacznego obniżenia stężenia glukozy we krwi z poziomy 520mg/% do 120, jak również dziesięciokrotnego zmniejszenia poziomu glukozy i całkowitego braku ciał ketonowych w moczu. Był to pierwszy wyraźnie skuteczny kliniicznie efekt działania ekstraktu. W lutym 1922 roku kolejne 6 osób zostało zakwalifikowane do leczenia. We wszystkich przypadkach uzyskano pozytywny skutek. W tym czasie został 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 pozostawiają 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 Stowarzyszenia Amerykańskich Lekarzy, która miała się odbyć w maju 1922 roku w Waszyngtonie. W związku z ową konferencją, 22 kwietnia został 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. 2 maja podczas wspominanej wyżej konferencji profesor Macleod obwieścił całemu medycznemu światu, o odkryciu insuliny i jej efekcie terapeutycznym. Banting oraz Best nie pojechali do Waszyngtonu tłumaczac się zbyt wysokimi kosztami podróży.

Świat dowiedział się o insulinie i o jej zastosowaniu, ale nie rozwiązło to wielu problemów, które niebawem się pojawiły. Okazało się mianowicie, że Connaught laboratorium, które miało produkować insulinę na masową skalę nie podołało zadaniu. Ekstrakt uzyskiwany w masowej produkcji charakteryzował się nieodpowiednią skutecznością terapeutyczną, jego dłuższe podawanie powodowało powstawanie ropni a iniekcje były bardzo bolesne. Przez wiele miesięcy problemu nie udawało się rozwiązać. W czerwcu 1922 roku pracę nad insuliną rozpoczęła 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 główny 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 miedzy osobami zaangażowanymi w jej odkrycie. Jak potoczyły się ich losy?.

Udział Bantinga w pracach nad insuliną zakończył się właściwie w momencie jaj skutecznego klinicznego zastosowania. Potem aktywność zawodowa Bantinga wyraźnie spadła. Coraz rzadziej bywał 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 jedna noc w miesiącu marcu 1922 roku, żebym poszedłem spać trzeźwy". Dodatkowo kulisy personalnego sporu z Macleodem o udział i zaangażowanie w badaniach nad insuliną coraz częściej trafiły na łamy lokalnej prasy, a próby rozwiązania konfliktu przez osoby trzecie nie przynosiły skutku. Dodatkowo sytuacja zaostrzyła się w momencie kiedy świat nauki zaczął głośno mówić o uhonorowaniu odkrycia insuliny nagrodą Nobla. Wówczas to Macleod zaczął publicznie głosić, że bez jego wskazówek, wytycznych 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 insulną. Macleod wykorzystał wizytę Krogha do wypromowania własnej osoby. W odnalezionych po śmierci Macleoda dokumentach znajduje się fragment zapisanej rozmowy Macleoda z Kroghem, w której to Macleod stwierdza, że Banting i Best poszliby niewłaściwym torem gdyby nie jego rady i wskazówki. Wynikiem tej rozmowy był list prof. Krogha do Komitetu Noblowskiego, w którym napisał „Z informacji jakie uzyskałem osobiście w Toronto duży 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 Macleod'a".

W kwietniu 1923 roku zostały ogłoszone nominacje do nagrody Nobla. Wśród nominowanych znalazł 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 przyjmuje nagrody. Dopiero interwencja Albertha 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. Pojawił się na okładce magazynu Time, został przyjęty przez króla Anglii Jerzego V, a od kanadyjskiej Izby Gmin otrzymał dożywotnią rentę. Jednak pomimo tej popularności i sławy jego kariera naukowa nie rozwijała się. Nie prowadził dalszych badań nad insuliną a jego przygoda z nauką praktycznie zakończyła się w momencie odkrycia insuliny. Kiedy wybuchła II wojna światowa Banting pracował jako koordynator wojskowych 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 zbagatelizował rolę profesora Macleoda. Na początku 1941 roku udał się w kolejną podróż 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 drugi z silników również uległ awarii. Pilot postanowił awaryjnie lądować na tafli zamarzniętego 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 heparyny. 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, były przewodniczący 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 zawiłej 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 L (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.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