

A szerző ezt a munkát Papp Zoltán professzornak,
az Orvosi Hetilap főszerkesztőjének ajánlja,
születésének kerek évfordulója alkalmából.

Hogy volt? Adalékok az inzulin felfedezésének történetéhez

RÁCZ Olivér dr.^{1, 2}

¹Pavol Jozef Šafárik Egyetem, Orvosi Kar, Kóréletani Intézet, Kassa, Szlovákia

²Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Miskolc

Az előzmények

A diabetes mellitus története az inzulin felfedezése előtt általánosan ismert, és részletesen le van írva Buzás György Miklós monográfiájában [1], ezért ezeket a kezdeti ismereteket és felfedezéseket csak címszavakban foglalom össze. Az ókori orvostudomány nagy egyéniségei – Arateusz, Demetriosz, Hippokratész – mind ismerték ezt az akkoriban ritka és titokzatos betegséget, de ismert volt a diabetes az indiai és a kínai orvosi gyakorlatban is [2]. A diabetes és a hasnyálmirigy közötti lehetséges összefüggés vizsgálatának egyik érdekes példája Johann Conrad Brunner (1653–1727, a heidelbergi egyetem anatómia- és élettantanára) tévedése. Kutyák hasnyálmirigyének eltávolítása után észlelte a polyuriát, de nem tudott még vizeletcukrot mérni, ezért nem tudatosított ennek jelentőségét. A kutyák később meggyógyultak

(a hasnyálmirigyük regenerálódott), és Brunner 1683-ban publikált munkájában arra a következtetésre jutott, hogy a hasnyálmirigy nem életfontosságú szerv [3]. A szigetek felfedezése és leírása (*Langerhans*, 1869, 1. ábra) sem lendítette elő a diabetes okának a kutatását, mert a fiatal kutató a hasnyálmirigy szövettanával foglalkozott, nem a cukorbetegséggel [4].

Fordulat

A hasnyálmirigy ismételen csak a XIX. század végén került a figyelem középpontjába, amikor az akkor már ismert kutatóorvos, Oskar Minkowski kezdett foglalkozni a hasnyálmiriggyel (1858–1931). Munkásságát elsősorban az akkori porosz Königsbergben (amely 1946-tól Kalinyingrád néven a Szovjetunió része lett, ma pedig Oroszország enklávéja) és Strasbourgban folytatta.



1. ábra | Paul Langerhans felfedezi a hasnyálmirigyben található szigeteket



2. ábra | Az állatház gondnoka jelenti Meringnek és Minkowskinak, hogy a néhány nappal korábban operált kutya szokatlanul sokat vizek

(Olyan elismert szaktekintély volt, hogy 1924-ben konzíliumra hívták Moszkvába, amikor Lenin agyvérzést kapott. Öccse, Hermann Minkowski matematikus Albert Einstein egyik tanára volt.)

Minkowski Josef von Meringgel 1889-ben visszatért a kutyák hasnyálmirigyének eltávolításához. Eredetileg a zsíryanycserét akarták vizsgálni, de amikor az állatház gondnoka figyelmeztette a professzorokat, hogy az addig szobatiszta állatok a beavatkozás után sokat vizeznek, és bepizskítják ketteceiket, azonnal vizeletcukor-mérést végeztek, amely pozitív lett (2. ábra). Ettől a pillanattól világos volt, hogy a hasnyálmirigy termel valamit, ami biztosítja a normális cukoranyagcserét. A gyanú logikusan a Langerhans-szigetekre terelődött [5].

Innen már csak rövid az út az inzulinig, de ez az út nem volt egyenes

Minkowskiék felfedezése után sok kutató számára nyilvánvaló volt, hogy a cukorbetegséget gyógyító szubsztanciát a hasnyálmirigyben kell keresni. Keresték is sokan, de Banting és Best előtt senki sem ért célhoz. Eugène Gley francia egyetemi tanár és kutató a XIX. század végén szintén vizsgálta a hasnyálmirigy működését, és már 1905-ben közölt egy cikket a hasnyálmirigy-kivonat vércukorcsökkentő hatásáról [6], de a hatóanyagot nem találta. Lehet, hogy nem is nagyon kereste, mert lefoglalta a pajzsmirigy működésének és a véralvadásnak a kutatása. Ezt bizonyítja az is, hogy Bantingék cikke után röviddel a francia akadémián felnyitott egy borítékot, amelyben nem közölt eredményei voltak. Nála jóval messzebbre jutott Zülzer (1870–1949) Németországban, aki az általa kikísérletezett és kifejlesztett hasnyálmirigy-extraktumot Acomatol néven a Hoffmann-La Roche cég segítségével forgalomba is hozta

[7]. Sajnos a szernek súlyos mellékhatásai voltak, ezért nem terjedt el. Lehet, hogy a kivonat nem volt tiszta, és anafilaxiás sokkot okozott, vagy pedig sok volt benne az inzulin, aminek következménye hypoglykaemiás sokk lehetett. A XIX. században sok más kísérlet is történt, de ezek egyike sem jutott el a gyakorlati felhasználásig.

Frederick G. Banting (1891–1941, Toronto, Kanada) az I. világháborúban katonaoorvosként szolgált, majd visszatérve magánpraxist nyitott, de nem volt elég beteg a megélhetése biztosítására, és elfogadta az egyetem kérését gyakorlatok és előadások megtartására az Orvosi Karon. Ehhez tanulmányozta a szakirodalmat, és saját bevallása szerint így jutott a cukorbetegség elleni hatóanyag izolálásának ötletére [8]:

„Meg voltam zavarodva, és nem tudtam aludni. Az előadáson, a cikken és saját nyomorúságomon gondolkodtam, és azon, hogyan jutok ki az adósságomból. ...reggel két óra körül, miután az előadás és a cikk egymást kergették a gondolataimban ... az az ötletem támadt, hogy a vezeték experimentális leköttése és az ezt követő hasnyálmirigy-degeneráció után ki lehet nyerni a belső elválasztást a külsőtől szabadon... Felkeltem, és leírtam az ötletet...”

Banting leírta az ötletét. Ennek lényege az volt, hogy a hasnyálmirigy kivezetővezetékének elzárása után az exokrin rész elrohad, és abból, ami megmarad (a Langerhans-szigetek), izolálni lehet a hatóanyagot. Elmondta Macleod professzornak (John James Rickard Macleod, 1876–1935), a Torontói Egyetem Élettani Intézete vezetőjének, aki a cukrok anyagcseréjének elismert szakembere volt. Ő az ötletet jónak találta, de megalapozott kétségei voltak Banting szakmai tudását illetően.

„Dr. Bantingnak csak felszínes tankönyvi tudása volt ... arról, hogy mi volt már elvégezve a hasnyálmirigy-kivonat hatásáról a diabetesre...”

Érezte ezt Banting is.

„Macleod hátradólt ... becsukta a szemét... elkezdett beszélni. Úgy gondolta, hogy így meg lehet szabadulni a külső elvástástól ... soha azelőtt nem próbálták ... érdemes megpróbálni ... még a negatív eredménynek is nagy élettani értéke lehet...”

Mindezek ellenére hozzájárult, hogy Banting elvégezze az állatkísérleteket, és a rendelkezésére bocsátott néhány kutyát és egy szűk helyiséget a kísérletekhez. Ezenkívül mellé adott egy harmadikos orvostanhallgatót, Charles Herbert Bestet (1899–1978, USA, Kanada, Macleod professzor utódja a Torontói Egyetem Élettani Intézetében), akinek megfelelő biokémiai és élettani tudása volt. Bestet az is motiválta, hogy szeretett nagynénje diabetesben halt meg. Macleod a kísérletek alatt nem tartózkodott az egyetemen – elutazott Skóciába.

Banting és Best 1921. május 17-én kezdték el a munkát, amely abból állt, hogy néhány kutyának elköttették a hasnyálmirigy-vezetékét, hogy ennek következtében elsorvadjon a mirigy exokrin része. Más kutyáknak eltávolították a hasnyálmirigyét, ezek voltak a diabeteses állatok, amelyeknél az első csoportból izolált hatóanyagot ki lehetett próbálni. Néhány hét múlva rendelkezésükre állt néhány milliliter, nem túl tiszta kivonat, amely csökkentette a cukorbeteg kutyák vércukrát. A hatóanyagot először isletinnek nevezték, később lett átnevezve inzulinra.

Banting eredeti ötlete, amely szerint az exokrin részt el kell sorvasztani, szükséges volt az első sikeres izolációhoz, de nem volt alkalmas a kezeléshez szükséges mennyiség előállításához. Banting és Best később sertéshasnyálmirigyből próbáltak hatásos kivonatot készíteni. A levágott állatoknak természetesen nem köttették el a hasnyálmirigy-vezetékét, csak hidegen tartották a vágóhídról kapott hasnyálmirigyeket. A hatóanyag tisztításában komoly szerepe volt James Bertram Collip biokémikusnak (1892–1965, Kanada). Az első 7,5 ml, nem teljesen tiszta injekciót 1922. január 11-én kapta az akkor 14 éves Leonard Thompson, majd az újabb technikai problémák megoldása után minden nap újabb, egyre tisztább adagot kapott. Állapota a második hét után gyorsan javult, és vércukra az eredeti extrém értékekről lecsökkent majdnem a normális szintre. Thompson 13 évvel később halt meg egy súlyos motorbicikli-baleset miatt bekövetkezett fertőzésben.

Nobel-díj, botrány és az inzulin gyártása

Az első két cikk az inzulin felfedezéséről 1922-ben jelent meg [9, 10], és egy évvel később Bantingék már több beteg eredményes gyógyításáról számoltak be [11]. A felfedezés híre nagyon gyorsan elterjedt, és a Nobel-díjat szokatlanul hamar, már 1923-ban odaítélték Macleodnak és Bantingnek. Ezzel kezdődtek el a felfedezéssel kapcsolatos bonyodalmak. Banting a díj rá eső részét megosztotta Besttel, Macleod Collippal. Sokáig tartotta magát az a tévhit (főleg Banting által terjesztve), hogy Macleodnak semmi érdeme nem volt az inzulin felfede-

zésében, hiszen a kísérletek idején Skóciában tartózkodott. A későbbi kutatások ezt megcáfolták – Macleod tudása és tanácsai nélkül és Collip biokémiai tapasztalatai nélkül az inzulin valószínűleg soha nem jutott volna el a széles körű gyakorlati felhasználásig [12–14]. Ennek ellenére a Banting–Macleod-vita ma sincs teljesen lezárva, bár ma már nincs jelentősége. A lényeg az, hogy hamarosan elindult az inzulin nagybani előállítása.

Az inzulint először rövid ideig a kanadai Connaught Laboratories gyártotta, majd az amerikai Eli Lilly, amely cégekkel a Torontói Egyetem 1922. május 30-án kötött szerződést. Ebben azt is rögzítették, hogy a gyártott inzulin jelentős részét ingyen adják az egyetemnek, kutatási célokra. A kereslet olyan nagy volt, hogy 1922 végén már hetente 100 000 egységet termeltek, napi három műszakban. Egy évvel később a gyártást a dán Novo cég is elkezdte.

Még egy felfedező

Bantingtól és Besttől függetlenül a kérdéssel eredményesen foglalkozott Nicolae Constantin Paulescu (1869–1931). Paulescu Párizsban tanult, majd az egyetem elvégzése után Bukarestben dolgozott az egyetem élettani intézetében. 1916-ban előállított egy hasnyálmirigy-kivonatot, amely cukorbeteg kutyákban vércukorcsökkenést okozott, de behívták katonai szolgálatra, és eredményeit csak 1921-ben publikálta egy általánosan ismert francia szakfolyóiratban [15] (felfedezését pancrein néven Romániában szabadalmaztatta is). Amikor megtudta a Nobel Bizottság döntését, tiltakozott, de eredménytelenül. Munkásságára a múlt század hatvanas éveiben hívták fel a figyelmet a Román Tudományos Akadémia, és röviddel utána Rolf Luft (1914–2007, az International Diabetes Federation és a Nobel-díj Élettani és Orvosi Bizottságának elnöke) kezdett foglalkozni az üggyel. Ebben segítségére volt a kassai Orvosi Kar Kórélettani Intézetének vezetője, Rudolf Korec professzor (1921–2003), a szlovák diabetológia neosztora. Luft professzor megállapította, hogy Bantingék az 1922-ben publikált második munkájukban idézték, de tévesen értékelték Paulescu eredményeit. Ezt követően 1969-ben Best elnézést kért a Román Tudományos Akadémia tagjaitól:

„Szeretném kijelenteni, hogy sajnálom ezt a szerencsétlen hibát, és bízom abban, hogy igyekeztük Paulescu professzor elismerésével kapcsolatban nagyon sikeres lesz.”

Luft azzal zárta le vizsgálatait, hogy a Nobel Bizottság 1923-ban hibát követett el azzal, hogy nem ismerte el Paulescu munkásságát, és a díjat Bantingnek, Bestnek és Paulescunak kellett volna odaítélni.

Paulescu nevére és utólagos megítélésére rossz hatással volt az a tény, hogy megrögzött antiszemita és ultranacionalista volt, és több könyve is megjelent ezekről a témákról. Ez nagyon sajnálatos, kutatói eredményei azonban egyértelműek.



3. ábra | Sokan voltak versenyben, de a győzelem Bantingot és Bestet illeti

A helyes kezelés kidolgozása

A legnagyobb amerikai diabetológus, Elliott Proctor Joslin (1869–1962) orvosi munkásságának első évtizedeiben semmit sem tudott tenni betegeiért. Az inzulin felfedezését Ezékiel próféta látomásához (Ószövetség, Ez 37., 1., 5., 6.) hasonlította:

„Lón én rajtam az Úrnak keze, és kivitt engem az Úr lélek által, és letett engem a völgynek közepette, mely csonkokkal rakva vala. Így szól az Úr Isten ezeknek a tetemeknek: Imé, én bocsátok ti belétek lelket, hogy megéledjete. És adok reátok inakat, és hozok reátok húst, és bőrrel beborítalak titeket, és adok belétek lelket, hogy megéledjete, és megtudjátok, hogy én vagyok az Úr.”

Joslin magas kort ért meg, és nemcsak tanúja volt a nagy változásnak, de elsősorban alkotója volt az inzulinkezelés lényegében ma is érvényes szabályainak [16]. Egyesítette a kezelés három alapelvét (diéta, testmozgás és inzulin, 3. ábra). Rájött arra is, hogy a betegek edukációja és az önellenőrzés (vizeletvizsgálattal) motiválja a betegeket a jó anyagcserekontroll eléréséhez. Állította, hogy a cukorbeteg legyen a saját orvosa is. Bostoni klinikáján, amely ma az ő nevét viseli, életében több mint 2 millió cukorbetegot kezeltek eredményesen.

A felfedezést követő diadalmenet

A cukorbetegséggel kapcsolatos tudományos kutatások története az elmúlt 100 évben még sok érdekes eredményt (és Nobel-díjat) hozott. Néhány példa:

- Az inzulin két láncának aminosavsorrendje (Frederick Sanger, 1953; kémiai Nobel-díj: 1958).
- Az orális antidiabetikumok felfedezése és alkalmazása (Loubatières, 1946, és utána sokan mások).
- A radioimmunoassay (RIA) felfedezése és alkalmazása az inzulin és más peptid- és fehérjehormonok mérésére

Rosalyn S. Yalow és Solomon A. Berson nevéhez fűzhető (1959; orvosi Nobel-díj: 1977).

- A glikohemoglobin (HbA_{1c}) felfedezése és mérésének bevezetése, az anyagcserekontroll integrált mutatójaként (Samuel Rahbar és sokan mások, 1968).
- Géntechnológia. Az Eli Lilly és a Novo (ma Novo Nordisk) cégek ma is gyártanak inzulint, de már nem állati hasnyálmirigyből. Az inzulin két láncának mesterséges génjeit bejuttatták baktériumokba és élesztőgombákba, ezek termelik a tiszta emberi inzulint.

A két említett Nobel-díjasnak van a kassai egyetemhez fűződő kapcsolata is: Sir Frederick Sanger 1967-ben előadott a kassai Šafárik Egyetem Orvosi Karán. E cikk szerzője másodikos orvostanhallgató korában jelen volt, és figyelemmel követte Sanger vízióját arról, hogyan kell a nukleotidok sorrendjét elolvasni (ezért 1980-ban még egy kémiai Nobel-díjat kapott). A kassai Kórélettani Intézetet volt vezetője, dr. Anna Šofranková a hetvenes évek elején tanulmányúton volt Rosalyn Yalow laboratóriumában, és hazatérve úttörője lett a RIA-módszer bevezetésének Csehszlovákiában.

Zárszó: a győzelemhez kreativitás és egy kis szerencse (serendipity) is kell

Egy felfedezés soha nem egyetlen ember munkája, mindig vannak előzmények és konkurencia is. Így volt ez az inzulin esetében is. 100 év elteltével már sikerült lezárni a régi vitákat. Le kell szögezni, hogy a győztes a torontói csapat volt, mert nekik sikerült a cukorbetegség elleni gyógyszert hozzáférhetővé tenni a betegek számára (4. ábra). Ebben szerepet játszott egy magyarra nehezen lefordítható fogalom, a „serendipity” is. A szó eredetileg „A Serendip három hercege” című perzsa meséből származik (a régmúltban Serendipnek nevezték Ceylon szí-



4. ábra | Joslin professzor konzultál egyik kis betegével. A rajz alapja egy 1953-ban készült fénykép. Nincs kizárva, hogy hála az inzulinnak és Joslin munkásságának, a hölgy ma is él

getét, ma Srí Lanka). A hercegek arról voltak híresek, hogy képesek voltak meglátni a lényegét ott, ahol az nem volt nyilvánvaló. Az inzulin felfedezésének kanyargós története jó példa arra, hogy a kreativitás és a serendipity rokon fogalmak.

A diabeticus ketoacidoticus kóma, amelyet Joslin 53 éves koráig minden nap látott, ma extrém ritka eset, de a sok gyógyszer, ellenőrzési módszer és modern technológia ellenére még ma sem jutottunk el az 1-es típus megelőzéséhez, sem a többi cukorbeteg meggyógyításához. Ehhez még sok Banting, Best, Macleod, Paulescu, kreativitás és serendipity szükséges.

Irodalom

- [1] Buzás GyM. The history of diabetology. [A diabetológia története.] Akadémiai Kiadó, Budapest, 2010. [Hungarian]
- [2] Schadowaldt H. The history of diabetes mellitus. In: Engelhardt D. (ed.) Diabetes, its medical and cultural history. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1989; pp. 43–100.
- [3] Zimmermann OC. The first description of the symptoms of experimental pancreatic diabetes by the Swiss Johann Conrad Brunner (1653–1727). In: Engelhardt D. (ed.) Diabetes, its medical and cultural history. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1989; pp. 209–228.
- [4] Langerhans P. Contributions to the microscopic anatomy of pancreas. [Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse.] Inaugural Dissertation, zur Erlangung der Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie vorgelegt der Medicinischen Facultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, am 18. Februar 1869. [German]
- [5] Mering JV, Minkowski O. Diabetes mellitus after extirpation of pancreas. [Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation.] Arch Exp Pathol Pharmacol. 1890; 26: 371–387. [German]
- [6] Gley E. The effect of pancreas extract of sclerotic pancreas on dogs with diabetes (due to pancreas extirpation). [Action des extraits de pancréas sclérosé sur des chiens diabétiques (par extirpation du pancréas).] CR Seances Soc Biol. 1905; 2: 1322. [French]
- [7] Zülzer G. On attempts of specific ferment therapy of diabetes. [Über Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes.] J Exp Pathol. 1908; 5: 307–318. [German]
- [8] Bliss M. The discovery of insulin. University of Chicago Press, Chicago, IL, 2013. (Previous editions: 1982, 2007.)
- [9] Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Can Med Assoc J. 1922; 12: 141–146.
- [10] Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med. 1922; 7: 251–266.
- [11] Banting FG, Campbell WR, Fletcher AA. Further clinical experience with insulin (pancreatic extracts) in the treatment of diabetes mellitus. Br Med J. 1923; 1(3236): 8–12.
- [12] Martin E. Problems of priority in the discovery of insulin. In: Engelhardt D. (ed.) Diabetes, its medical and cultural history. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1989; pp. 420–426.
- [13] Fralick M, Zinman B. The discovery of insulin in Toronto: beginning a 100-year journey of research and clinical achievement. Diabetologia 2021; 64: 947–953. Erratum: Diabetologia 2021 Mar 30.
- [14] Williams MJ. Professor Macleod's role in diabetes history. Pract Diabetes 1990; 8: 118.
- [15] Paulescu NC. Research on the role of pancreas on nutrient assimilation. [Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive.] Arch Int Physiol. 1921; 17: 85–103. [French]
- [16] Joslin EP. Diabetic manual for the doctor and patient. 9th edition. Lea & Febiger, Philadelphia, PA, 1953.

(Rác Olivér dr.,

Kassa-Košice, Trieda SNP 1., Szlovákia,

e-mail: olliracz@gmail.com)

Az illusztrációkat korabeli fényképek alapján
Iglai Filip iparművészeti tanuló készítette.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.