

Yüzyılın Molekülü İnsülin

Şeker hastalığı 3500 yıldan beri bilinmesine rağmen insülinin keşfinden önce etkili bir tedavisi yoktu. 1900'lü yılların başında şeker hastası bir çocuğun beklenen yaşam süresi iki yıl civarındaydı. İnsülinin keşfiyle hastalar uzun bir yaşam süresine kavuştular. 20. yüzyılda tıp alanındaki en büyük başarılarından birisi kuşkusuz insülinin keşfidir. Bilim insanları yanında öğrencilerin yaptıkları çalışmalar da insülinin keşfinde önemli rol oynadı.

1869 yılında, henüz tıp öğrencisi olan 22 yaşındaki Paul Langerhans (1847-1888) pankreas (mide ve ince bağırsağın arkasında bulunan, çok sayıda sindirim enzimleri ve hormon salgılayan organ) üzerinde yaptığı mikroskobik çalışmalar sırasında, bugün Langerhans adacıkları olarak bilinen hücre topluluklarını keşfetti. Langerhans, 1869 yılında sunduğu "Pankreasın mikroskobik anatomisine katkılar" başlıklı tezinde, pankreasta çevre dokulardan farklı boyanan adacıkların varlığından bahsediyordu. Langerhans bunların lenf bezleri olabileceğini ileri sürdü, ancak aslında değillerd.

1893 yılında Fransız patoloğ Gustave-Eduard Laguesse (1861-1927) pankreastaki bu hücre topluluklarına, Langerhans'ı onurlandırmak için, "Langerhans adacıkları" adını verdi. Ayrıca, Laguesse bu adacıkların besinlerin sindiriminde rol alan salgılar ürettiğini de iddia etti. Pankreas artık ilgi odağı olmaya başlamıştı. Oscar Mincowski (1858-1831) ve Joseph von Mering (1849-1908), sindirimdeki etkisini gözlemek için 1889 yılında sağlıklı bir köpeğin pankreasını çıkardılar. Birkaç gün sonra köpeğin idrarı üzerinde sineklerin uçtuğu fark edilince ilk kez şeker hastalığı ile pankreas ilişkisi ortaya konuldu. Bu bulgular şeker hastalığı ile ilgili çalışmalarda bir dönüm noktası oldu. Çünkü 3500 yıldan beri bilinen şeker hastalığının böbrek ve safra kesesinden kaynaklandığı düşünülüyordu. Bu görüşü bilimsel olarak desteklemek için 1776 yılında İngiliz hekim Matthew Dobson (1735 c.-1784) şeker hastalarının idrarını buharlaştırdıktan sonra, kalan kısımda şeker olduğunu göstermişti.

1901 yılında Eugene Opie (1873-1972) adacık hücreleri ile şeker hastalığı arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koydu. Opie henüz öğrenciyken şeker hastalarının Langer-

hans adacıklarındaki değişimi gözlemlemiştir. Opie, şeker hastalığı ile Langerhans adacıkları arasındaki ilişkiyi şu net ifade ile belirtmişti: "Şeker hastalığı pankreastaki Langerhans adacıklarının kısmi veya tamamen yıkımı sonucu meydana gelmektedir."

1900'lü yıllara gelindiğinde geçen 30 senede, Langerhans adacıkları keşfedilmiş ve bu adacıkların yıkımıyla şeker hastalığının ortaya çıktığı vurgulanmıştı. Acaba pankreas özütü kullanılarak şeker hastaları tedavi edilebilir miydi? Bu amaçla 20 yıl boyunca çok



Paul Langerhans

sayıda çalışma yapıldı. Bu sürede başarılar kadar, başarısızlıklar ve engellemeler de yaşandı. 1906 yılında Alman hekim George Ludwig Zülzer pankreastan elde ettiği özütü, şeker hastası bir köpeğe vererek kısmen de olsa başarı sağladı. Acomatrol isimli pankreas özütünü bir hastaya verdi; hasta önce tedaviye olumlu yanıt verdiyse de siğir pankreasından elde edilen özütün yan etkileri ortaya çıktı ve hasta yaşamını yitirdi. Araştırmalarına devam eden Zülzer kısmi başarılar sağladı, ancak I. Dünya Savaşı sırasında çalışmaları kesintiye uğradı. Pankreas özütünün kullanılmasıyla ilgili çalışmalar engellemelere ve savaşa rağmen devam etti. 1916 yılında Romanya asıllı Nicolae Paulescu ilk önemli başarıyı sağladı. Paulescu pankreastan elde ettiği ve pancreine adını verdiği özütü kullanarak şeker hastası köpeklerde kan şekeri düzenlemeyi başardı. Savaş nedeniyle bir süre çalışmalarına ara vermek zorunda kalan Paulescu, 1921 yılında çalışmalarını yayımladı; bu arada 1920 yılında da Pancreine'in patentini de almıştı.

Bu arada Toronto Üniversitesi (Kanada) araştırmacılarından Frederick Grant Banting (1891-1941), John James Rickard Macleod (1876-1935), Charles Herbert Best



Charles Herbert Best ve Frederick G. Banting

(1899-1978) ve James Bertram Collip (1892-1965) insülini saflaştırmak ve şeker hastalığını tedavi etmek için çalışmalarını yoğunlaştırmışlardı. İnsülin protein yapıda olup pankreasın Langerhans adacıklarında üretiliyor ve kandaki şekerin kas ve yağ hücreleri tarafından alınmasını sağlıyor. Eksikliğinde kan şekeri yükselir ve şeker hastalığı meydana geliyor. O zamana kadar yapılan çalışmalarda, elde edilen pankreas özütü, insülinin yanı sıra başka maddeler de içerdiği için hastalara verildiğinde alerjik reaksiyonlar geliyordu ve ilacın devamlı kullanılması mümkün olmuyordu. Bu engeli aşmak için Banting ilginç bir fikirle Macleod'un kapısını çaldı ve laboratuvarında kendisine uygun bir yer vermesini istedi. Minkowski'nin çalışmalarını okuyan Banting, pankreastan bilinen yöntemlerle başarılı bir özüt elde etmenin mümkün olmayacağını anladı ve pankreas salgılarını ince bağırsağa boşaltan kanalı bağlamayı düşündü. Bağırsağa akmayan salgılar Langerhans adacıkları dışında kalan pankreas dokusunu tahrip edecek ve kalan Langerhans adacıklarından saf insülin elde edilebilecekti. Macleod, Banting'in fikrine pek katılmasa da ona yardımcı oldu. Tatilde olduğu yaz mevsimi boyunca Banting'in laboratuvarında çalışmasına izin verdi. Ayrıca ona yardımcı olması için iki tıp öğrencisi (Charles Herbert Best ve Clark Noble) ve deneyler için 10 köpek verdi. Banting ve ekibi köpeklerin pankreas kanalını bağlayarak bir hafta beklediler ve daha sonra kalan Langerhans adacıklarından "isletin" adını verdikleri özütü elde ettiler. Sonraki aşamada isletini kullanarak şeker hastası bir köpeği uzun süre yaşatmayı başardılar. Çalışmanın değerini gören Macleod, bu sefer ekibe ciddi anlamda yardımcı oldu. Macleod protein saflaştırması için biyokimyacı Collip'i ekibe dâhil etti. Collip'in saflaştırdığı özüt 14 yaşındaki şeker hastası Leonard Thompson'a enjekte edildiğinde yeterince saf olmayan özüt alerjik reaksiyonlara neden oldu ve sonraki enjeksiyonlara ara verildi. Daha saf özüt elde etmek için çalışmalarını hızlandıran Collip 12 gün sonra, yeni özütü Thompson'a enjekte etti. Yeni özüt yan etki göstermediği gibi hastanın idrarındaki şekerin de kaybolmasını sağladı. Bu başarı üzerine Banting, Best ve Collip hastanedeki tüm yatakları tek tek dolaşarak şeker hastası çocuklara yeni özütü enjekte ettiler, sonuç o zaman için tam anlamıyla olağanüstüydü.

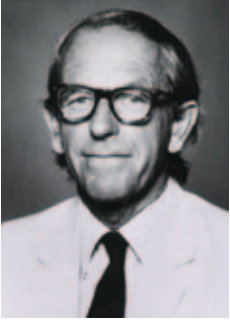
1909 yılında Jean de Meyer (1878-1934), adacıklardan salgılandığı düşünülen maddeye "insuline" adını vermişti. Bundan habersiz olan araştırmacılar 1922 yılında elde edilen özüte "insülin" adını verdiler. Collip ekibe değerli katkılarda bulunmasına rağmen Banting ve Best tarafından pek istenmiyordu; onlara göre Collip, Macleod tarafından araya sokulmuştu. Huzursuz olan Collip ekipten ayrıldı. Çalışmalarına devam eden ekip, Eli Lilly ilaç firmasının yardımıyla pankreas özütünden bol miktarda daha saf insülin elde etmeyi başardılar. Aralık 1922'de artık piyasada insülin bulmak mümkündü. Geliştirilen ilk insülinle tedavi edilen çocuklar uzun süre yaşadılar; bunlardan biri olan Elizabeth Hughes üç çocuk sahibi oldu ve 1981 yılına kadar yaşadı.



Frederick Grant Banting



John James Rickard Macleod

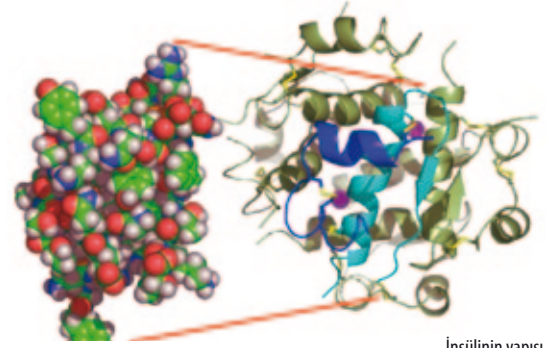
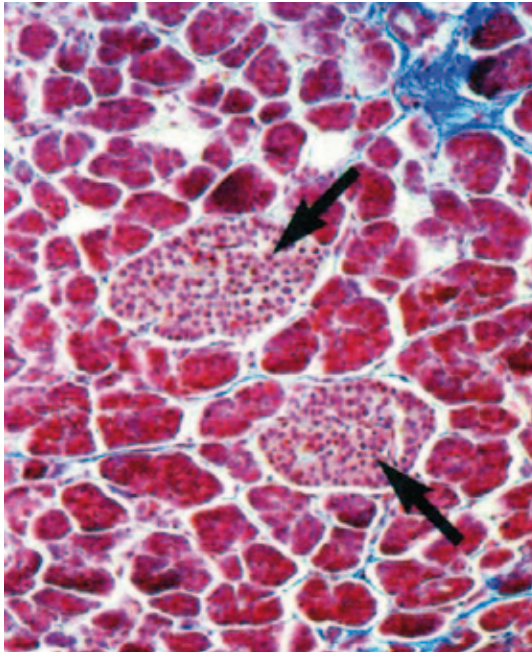


Frederick Sanger

İnsülinin başarısı kısa zamanda tüm dünyada duyuldu. 1922 yılında Danimarkalı fizyolog August Krogh (1874-1949) (1920 yılında Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü almıştı) ABD'yi ziyaretinde Toronto Üniversitesi araştırmacılarının insülinle ilgili başarılarını duydu ve eşi şeker hastası olduğu için Kasım 1922'de Toronto'yu ziyaret etti. Kanadalı araştırmacılardan insülin saflaştırma lisansını alan Krogh, ülkesine döndüğünde eşinin doktoru olan Hans Christian Hagedorn (1888-1971) ile birlikte 1923 yılında Nordisk Insulinlaboratorium'u (Nordisk) kurdu. Artık insülin ilaç olarak çok sayıda ülkede bulunuyordu ve yüz binlerce şeker hastası için yaşam kaynağı olmuştu. Kuşkusuz bu başarı taçlandırılmıyordu ve öyle de yapıldı.

1923 yılı Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü için aday gösterilen bilim insanları arasında Krogh'un aday gösterdiği Banting ve Macleod da bulunuyordu. Krogh, Banting ve Macleod'u neden aday gösterdiğini açıkladıktan sonra Collip'in katkılarını da vurgulamış, ancak bunun ödül için yeterli olmadığını belirtmişti. Beklendiği gibi 1923 yılı Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü Banting ve Macleod'a verildi. Banting ödülü hak etmişti. Çünkü pankreas kanalını bağlayarak pankreasın yıkımına neden olmuş ve ardından Langerhans adacıklarından insülin elde edilmesini sağlamıştı. Macleod'un katkısı Collip ve Best'ten daha fazla değildi. Belli ki Krogh'un raporu Nobel Komitesi'ni etkilemişti. Best ve Collip'e açıkça haksızlık yapılmıştı. O zamana kadar başka araştırmacılar tarafından da elde edilen pankreas özütleri, yeterince saf olmadıkları için ciddi alerjik reaksiyonlara neden oluyorlardı. Collip olmasaydı yeterince saf özüt elde edilemeyeceği açıktı. Zaten ilk denemede bu ortaya çıkmıştı ve Collip sıkı bir çalışmayla insülini insanlarda kullanılabilecek kadar saflaştırmayı başarmıştı. Ya Best'in katkıları... Belki öğrenci olduğu için ciddiye alınmamıştı. Kimse

Pankreastaki Langerhans adacıkları



İnsülinin yapısı

onu aday göstermemişti. Eğer aday gösteren olsaydı o da ödüle dâhil edilecekti. Yıllar sonra Nobel Komitesi bu durumu itiraf edecekti. Banting aldığı ödülü Best ile paylaşırken Macleod da Collip'le paylaştı.

Tüm gelişmelere rağmen, insülin domuz, sığır ve benzeri hayvanların pankreasından elde edildiği için bazı ciddi yan etkiler görülüyordu. İnsülinin içerdiği amino asitlerin dizilim sırasının ve üç boyutlu yapısının aydınlatılması için çok sayıda çalışma yapıldı. 1950'li yıllarda İngiliz moleküler biyolog Frederick Sanger insülinin amino asit dizilimini belirlemeyi başardı. Böylece insülin, amino asit dizilimi belirlenen ilk protein oldu. Bu çalışmasından dolayı Nobel Komitesi 1958 yılında Sanger'i Nobel Kimya Ödülü ile onurlandırdı. 1960'lı yıllarda Panayotis Katsoyannis ve Helmut Zahn insülini laboratuvarında sentezlemeyi başardılar ve insülin ilk sentezlenen protein oldu. Dorothy Hodgkin de (1910-1994) 1969 yılında insülinin üç boyutlu yapısını aydınlatmıştı. Hodgkin 1964 yılında, önemli biyokimyasal maddelerin yapısını aydınlatmak için geliştirdiği X-ışını tekniği sayesinde Nobel Kimya Ödülü'nü almıştı. İnsülin miktarı kanda bulunan şeker ve diğer maddelere göre düşük olduğu için bilinen tekniklerle kan düzeyini ölçmek pek kolay değildi. Rosalyn Sussman Yalow ve Solomon Berson tarafından geliştirilen radyoimmün ölçüm (RIA) tekniği ile insülin gibi, düşük düzeyde bulunan maddelerin miktarını ölçmek mümkün oldu. Radyoimmün ölçüm çalışmasından dolayı 1977 yılında Yalow, Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü ile onurlandırıldı. 1977 yılında genetik mühendisliği teknikleri kullanan Herbert W. Boyer (d. 1936) bakteriler yardımıyla (E. coli) insülin üretmeyi başardı. 1982 yılından bu yana biyosentetik insülin yaygın olarak şeker hastalarının tedavisinde kullanılıyor.

3500 yıldır devam eden uğraşın en önemli basamağı, çok sayıda bilim insanının 100 yıllık çalışması sonucunda biyosentetik insülinle aşılmış bulunuyor. Ancak şeker hastaları için henüz nokta konulmuş değil. Tahrip olmuş Langerhans adacıklarının yeniden oluşturulması ve bu hücrelerin insülin üretmesi belki noktayı koyacak.

Kaynaklar

Rosenfeld, L., "Insulin: Discovery and Controversy", *Clinical Chemistry*, Cilt 48, Sayı 12, 2002.
Rendell, M., "Insulin: Moments in History", *Drug Development Research*, Cilt 69, Sayı 3, 2008.