

## Cento anni fa: luci ed ombre sulla scoperta dell'insulina

Di Piergiacomo Oderda

L'Accademia di Medicina di Torino organizza una seduta scientifica "on line" dal titolo "Cento anni fa: luci ed ombre sulla scoperta dell'insulina". Il tema viene introdotto da Paolo Cavallo Perin, professore di Medicina Interna all'Università di Torino nonché Presidente della Società Italiana di Diabetologia dal 2008 al 2010. L'insulina è un farmaco salva vita destinato ad una porzione di diabetici insulindipendenti. In questi cento anni, l'uso si allarga ad altri ambiti come i diabetici di tipo due, pazienti che necessitano di una correzione della glicemia, in gravidanza. Presenta il relatore dell'incontro, Massimo Porta, anch'egli professore di Medicina Interna all'Università di Torino, già Segretario generale della "European Association for the Study of Diabetes" dal 1999 al 2001. Accanto all'attività clinica, si occupa di ricerca focalizzata sulle complicanze del diabete, specialmente la retinopatia. I suoi studi spaziano dalla biologia molecolare fino all'applicazione farmaceutica, all'educazione del paziente. Mantiene il gusto per le radici storiche della diabetologia. Il percorso va collocato storicamente negli anni precedenti il 1921, quando la comunicazione tra laboratori è scarsa ed è difficoltoso accedere alle pubblicazioni provenienti da tutte le parti del mondo. Massimo Porta introduce la sua relazione sostenendo che la scoperta dell'insulina sia accompagnata da una situazione controversa che vale la pena ripercorrere per trarne una lezione per il presente e il futuro della ricerca. Propone ai partecipanti il caso clinico di un uomo di ventotto anni con un'infezione all'occhio destro. Il malessere dura da una settimana. Il paziente è un ufficiale a riposo con normale ciclo sonno/veglia, fumatore, sportivo. L'infezione è determinata da una scheggia di osso infetto che lo colpisce mentre opera una dissezione in un paziente deceduto per mastoidite. L'occhio si presenta gonfio con una secrezione di pus. La glicemia è superiore a 200, ne consegue una diagnosi di diabete ma siamo nel 1919 e «le possibilità della medicina erano più limitate». Si tratta del dott. Lawrence, i dati sono raccolti dal suo articolo "I have lived for forty years the life of a diabetic patient" ("Diabes", 1961).

Cosa offriva la medicina? Oskar Minkowski (1858-1931) intuisce nel 1889 l'origine pancreatica del diabete, insieme a Mering. Paul Langherans (1847-1887) studia agglomerati di cellule del pancreas. La degenerazione delle cosiddette "isole di Langherans" viene associata alla comparsa del diabete. Nel 1909 si inizia a parlare di insulina. Il prof. Porta proietta uno studio dell'ospedale Rockefeller di NewYork nel 1918. Si evidenzia come la mortalità decresce al crescere dell'età. Chi contrae il diabete nei primi dieci anni di vita ha il 75% di probabilità di morire, la percentuale scende al 64% per la fascia di età 20/29 anni in cui si trova il dott. Lawrence. Il diabete viene curato con una dieta severa come indicato da Elliot P. Joslin e Frederik M. Allen. Si tolgono progressivamente grassi, proteine e carboidrati per ritardare l'insorgenza del coma. Si ottiene il

risultato di prolungare la sopravvivenza da pochi mesi a più di un anno. I pazienti incapaci di assorbire nutrienti deperiscono fino alla morte.

Il dott. Lawrence si trasferisce a Firenze dove riveste il ruolo di medico della comunità anglosassone. La neuropatia periferica rende penosa la qualità della vita, non riesce nemmeno ad accendersi una sigaretta! Riceve un telegramma nel 1923, il dott. Harrison gli parla di “una nuova sostanza chiamata insulina” in arrivo dal Canada. Lawrence salta sulla Fiat con un autista italiano e la “slide” mostra la Fiat 501 con cui impiega tredici giorni per attraversare la Francia. Al King’s College Hospital di Londra, riceve la prima iniezione di insulina che gli salva la vita.

Tornando indietro nel tempo, a London nell’Ontario, Frederik G. Banting (1891-1941) a fine ottobre del 1920 sta preparando una lezione sul metabolismo dei carboidrati. Si nota nella “slide” la pagina dei suoi appunti (in particolare il termine “Diabetes”), scritti esaminando un articolo del chirurgo Barron. Una rara situazione di calcoli nel dotto pancreatico causato l’atrofizzazione del pancreas preservando le isole di Langherans. Il diabete in questo caso non compare. Banting pensa che se si fosse potuto legare il dotto pancreatico, lasciando atrofizzare il pancreas, si sarebbe potuto estrarre la secrezione interna. Va a Toronto, dove incontra John James Rickard Macleod (1876-1953), un fisiologo di origine scozzese. Questi ascolta con condiscendenza l’idea del giovane chirurgo che avrebbe consentito di risolvere un problema che da trent’anni assilla i ricercatori. E’ necessario ottenere un estratto di pancreas efficace e non tossico. Gli affida un laboratorio e uno studente di medicina, Charles Herbert Best (1899-1978). E’ il 17 maggio 1921. Le prime settimane si fanno esperienza nelle pancreatomie e nella legatura dei dotti. Testano l’estratto ottenuto senza un preciso piano di lavoro ma pervengono ad una quantità di estratto che riduce la glicosuria e mantiene in vita cani a cui era stato estirpato il pancreas. Si perdono in esperimenti non pianificati correttamente per cui coinvolgono un biochimico, James Collip al fine di chiarificare l’estratto e renderlo utilizzabile nell’uomo. L’estratto viene provato sul paziente Leonard Thompson (23-1-1922). Con la prima iniezione si ottiene un calo di glicosuria, la ripetizione delle iniezioni consente il mantenimento del risultato raggiunto. Viene redatto uno studio a cura di Banting, Best, Collip con i due medici che hanno in cura il paziente sul “The Canadian Medical Association Journal” (1922). Macleod comunica i risultati il 3 maggio 1922 di fronte ai principali diabetologi del tempo tra cui Allen e Joslin: si è ottenuto un estratto che funziona nell’animale e nel paziente. Banting ora intende chiudere il rapporto con Macleod accusandolo di volersi appropriare del merito della scoperta, «comincia un’animosità che cresce negli anni successivi». Si ottengono risultati straordinari, bimbi tornano a vivere, circolano immagini nel Nord America.

Si narra la vicenda di Elizabeth Hughes Gossett, figlia del Governatore di New York, candidato repubblicano alle elezioni presidenziali del 1916 poi giudice della Corte Suprema. A undici anni pesa 34 chili. Le viene prescritta una dieta di 500 calorie al giorno per cui scende a 25 chili. Con

una dieta a 1250 calorie risale a 30 chili ma quando nell'inverno 1921/22 ridiscende a venti chili, la madre si rivolge a Banting. Avrà tre figli, riceverà nel corso della sua vita (1907-1981) 42 mila iniezioni.

La scoperta dell'insulina è di dominio pubblico, occorre brevettare la sostanza. I ricercatori non vogliono approfittarne economicamente, ricevono simbolicamente un dollaro a testa Banting, Best e Collip mentre Macleod non si associa. La Lilly detiene i diritti per gli Stati Uniti ma non per il resto del mondo. Commercia il prodotto con il nome "Iletin" mentre "insulina" resta il nome generico. Il premio Nobel arriva nel 1923 a Banting e Macleod che rispettivamente condividono il premio con Best e Collip, non citati.

La domanda chiave è se loro siano stati davvero i primi ad ottenere un estratto di pancreas. Tre nomi cita il prof. Porta. Eugène Glay (1857-1930), professore alla Sorbona, al meeting della Società di Biologia il 23-12-1922 apre una busta consegnata il 5-2-1905. Il suo contributo si intitola "Sulla secrezione interna del pancreas e il suo utilizzo terapeutico". Studia dal 1891 l'induzione del diabete dalla pancreatectomia osservando una considerevole riduzione della glicosuria e un impoverimento dei sintomi del diabete attraverso la somministrazione di estratti pancreatici.

Georg Ludwig Zuelzer (1870-1949) dimostra tra il 1905 e il 1908 che la somministrazione parenterale di estratto pancreatico da equini, ovini e suini riduce la secrezione di glicosuria in cani pancreatectomizzati e in pazienti diabetici. Il nuovo estratto è estremamente potente, la glicemia si riduce del 50%. Due cani sviluppano una severa ipoglicemia che li conduce alla morte. Nel 1914 parte come medico sul fronte russo. L'ingegnere chimico Camille Reuter chiede di continuare il progetto ma Hoffman-La Roche rinuncia per le difficoltà causate dalla guerra, la breve durata degli effetti, la sorveglianza necessaria per evitare l'ipoglicemia. Avevano un interesse maggiore per studiare farmaci a somministrazione orale. Zuelzer ottiene nel 1932 una cattedra a Berlino per le malattie infettive.

Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931) è un brillante scienziato. Nel suo manuale di fisiologia medica (1920) descrive in dettaglio nel secondo volume gli effetti della somministrazione di estratti pancreatici in cani pancreatectomizzati in esperimenti condotti dal 1916. Il 31 agosto 1921 pubblica su "Archives Internationales de Physiologie" i risultati di 12 esperimenti. Un estratto acquoso riduce la glicemia, la glicosuria e l'acetonuria in cani pancreatectomizzati. Ottiene il brevetto in Romania. Quando viene a sapere della pubblicazione di Banting e Best manda una lettera il 5 febbraio 1923. Chiede a Banting un estratto della sua pubblicazione ma non ottiene risposta. Nella pubblicazione di Banting ("The internal secretion of the pancreas"), si cita il lavoro di Paulescu asserendo che l'estratto non abbia prodotto gli effetti desiderati. Paulescu muore nel 1931 ma nel 1969, a cinquant'anni dalla scoperta, il prof. Pavel da Bucarest redige una lettera a Best chiedendo di rendere giustizia alla memoria di Paulescu. Nel medesimo anno scrive al comitato

del premio Nobel ma il comitato pare non avere meccanismi tecnici per esaudire la richiesta. Nel 2003 si organizza l'inaugurazione di un bassorilievo con i ritratti di Lancereux e Paulescu a Parigi, nel contesto dell'International Federation of Diabetes, come documenta "The Lancet". Un fax proveniente dal Comitato Wiesenthal ammonisce che si tratterebbe di dare un'onorificenza ad un noto antisemita rumeno. Nessuno sa che Paulescu abbia fondato insieme a professori di altre facoltà la "Garda de Fer", «un movimento che attraverso pubblicazioni si era macchiato di propaganda antisemita».

Chi fu il primo a produrre insulina? Secondo I. Murray ("The search for insulin", 1969) si tratta di Zuelzer che è stato il primo ad avere un successo almeno parziale per l'estratto pancreatico. Perde la cattedra nel 1933 in seguito ai provvedimenti antisemiti, lascia la Germania l'anno successivo sul piroscampo con destinazione New York. Vediamo nella "slide" il necrologio pubblicato sul N. Y. Times il 20 ottobre 1949. Il canadese Michel Bliss a Toronto si è dedicato in modo approfondito a questa storia ("The discovery of Insulin", Chicago Press, 1982). Secondo lui, Banting e Best non hanno ottenuto risultati più degni di nota di quelli ottenuti da Paulescu. E' stato fondamentale l'aiuto di Collip. Il prof. Porta mostra una foto del primo congresso della International Federation of Diabetes dove appaiono affiancati Best, Joslin e Lawrence. In quell'occasione, nel menù del pranzo sociale (6 luglio 1955), il dott. Lawrence si firma come "Roberto Lorenzo" ricordando i tempi di Firenze. Infine, presenta il libro di cui Massimo Porta è coeditore insieme a Viktor Jörgens: "Unveiling Diabetes – Historical Milestones in Diabetology" (ed. Karger). A fianco compare l'editoriale in Acta Diabetologica "One hundred years ago: the dawning of the insulin era" (<https://doi.org/10.1007/s00592-020-01642-1>).

Piergiacomo Oderda