



# IL DIABETE MELLITO *e* LA PIANTA DEL TABACCO

*Così le biotecnologie stanno rivoluzionando  
la produzione di insulina*

**Q**uando si parla di diabete mellito, ci si riferisce ad un gruppo di malattie metaboliche tutte caratterizzate da un innalzamento del livello di glucosio nel sangue (iperglicemia) come conseguenza di difetti nella produzione dell'ormone insulina o di un suo errato funzionamento.

L'iperglicemia cronica in cui versano le persone affette da diabete mellito è responsabile di severi disturbi a lungo termine, e a disfunzioni e danneggiamento di alcuni organi. I più colpiti sono gli occhi, i reni e il cuore).

Secondo le cause scatenanti, il diabete mellito viene suddiviso in due classi principali, denominate "Diabete di tipo I" e "Diabete di tipo II" (ne esistono tuttavia molte altre forme).

Il diabete di tipo I è il risultato di una distruzione autoimmune (cioè messa in atto dal nostro stesso organismo) contro le cellule  $\beta$  del pancreas, le quali sono deputate alla produzione di insulina, ormone coinvolto nel mantenimento dei corretti livelli di glicemia sanguigna.

Il diabete di tipo II è il più diffuso (colpisce il 90% degli affetti da diabete mellito in tutto il mondo) e si differenzia dal diabete di tipo I in quanto in chi ne è affetto, pur essendo in grado di produrre insulina nella forma corretta e potenzialmente funzionante, tale ormone non riesce a svolgere la propria attività. Questo perché perché non viene riconosciuto dai suoi bersagli molecolari o perché a causa di una sua cattiva secrezione nel sangue, la sua quantità relativa non risulta sufficiente a correggere l'iperglicemia.

## L'INSULINA

All'interno del complicato sistema di regolazione del contenuto degli zuccheri nel nostro organismo, un ruolo chiave è svolto dall'insulina. Questo ormone proteico deve essere immesso nella circolazione sanguigna dopo i pasti in quantità superiori rispetto alla condizione basale, in modo che favorisca l'ingresso nelle cellule del glucosio acquisito col cibo, dove potrà essere utilizzato per produrre energia.

La terapia con insulina è essenziale per la sopravvivenza degli affetti da diabete di tipo I ma può essere consigliata anche ad alcuni pazienti affetti da diabete di tipo II per controllare i sintomi e la progressione della malattia.

La scoperta dell'insulina risale al 1921, quando per la prima volta due scienziati canadesi, Frederick Banting e Charles Best, riuscirono a purificarla con successo dal pancreas di cane. Un anno più tardi, l'insulina venne per la prima volta somministrata al quattordicenne Leonard Thompson, segnando così l'inizio dell'insulinoterapia.

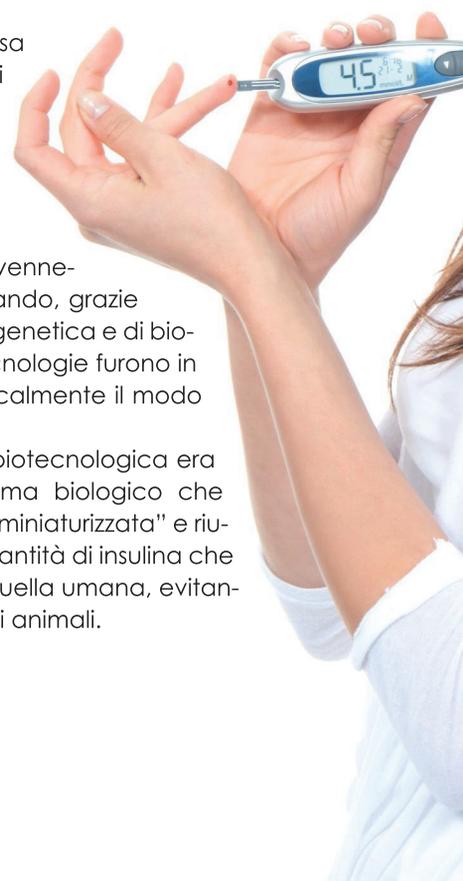
Per oltre 50 anni, l'insulina continuò ad essere reperita (mediante estrazione e purificazione) da campioni di pancreas animali, soprattutto bovini e suini. Tale processo, essendo molto complesso, non permetteva di ottenere grandi quantità di insulina: dal pancreas di un singolo suino si era grado di purificare, in media, la quantità di insulina sufficiente per trattare un singolo paziente diabetico per solo tre giorni.

Bisogna inoltre tenere presente che la struttura chimica dell'insulina estratta dagli animali non è del tutto identica a quella prodotta nell'uomo.

Questa differenza era causa in alcuni pazienti di reazioni allergiche, a seguito del riconoscimento da parte del proprio sistema immunitario di una sostanza estranea all'organismo.

Entrambe queste criticità vennero risolte negli anni '80 quando, grazie al progredire degli studi di genetica e di biologia molecolare, le biotecnologie furono in grado di rivoluzionare radicalmente il modo di produrre l'insulina.

L'obbiettivo della ricerca biotecnologica era quello di trovare un sistema biologico che agisse come un' "industria miniaturizzata" e riuscisse a produrre grandi quantità di insulina che fosse del tutto identica a quella umana, evitando così l'estrazione da fonti animali.



Tale "macchinario biologico" fu in principio rappresentato da *Escherichia coli*, un batterio che, se adeguatamente manipolato dai ricercatori, è in grado di produrre diverse sostanze di interesse.

Condizione necessaria perché questo "macchinario biologico" si inneschi è fornirgli le informazioni guida di cosa deve produrre. Tali informazioni sono contenute nella sequenza del DNA (nel caso dell'insulina, si usarono le stesse informazioni che il gene umano impiega per la sua produzione nel nostro organismo). Prodotta e commercializzata dalla Ely Lilly Corporation in collaborazione con Genetech con il nome commerciale di "Humulin", nel 1982 l'insulina umana fatta produrre nel batterio *E. coli* fu il primo prodotto farmaceutico approvato ad essere stato ottenuto con tecniche biotecnologiche.

Gli studi che seguirono nel campo dell'insulinoterapia furono per lo più improntati verso lo sviluppo di farmaci "analoghi" all'insulina che ad esempio vantassero una maggiore flessibilità di somministrazione o avessero meccanismi di funzionamento più o meno duraturi.

Negli ultimi anni però, avendo riscontrato un progressivo aumento di casi di affetti da diabete mellito, si sono resi necessari grandi investimenti e sforzi dal punto di vista scientifico in un'altra direzione: aumentare le rese di produzione dell'insulina.



### EMERGENZA MONDIALE

Secondo il National Diabetes Statistics Report del 2014, i casi di diabete diagnosticati negli Stati Uniti dal 1988 al 2008 sono aumentati del 128%, portando a stimare che nel 2050 un americano su tre sarà affetto da diabete. Per soddisfare la crescente domanda di insulina, recenti studi si sono occupati di cercare nuovi "macchinari biologici" da sfruttare per la sua produzione.

Accanto ai metodi biotecnologici tradizionali che usano colture batteriche e di lieviti, interessanti risultati si sono avuti facendo prove di espressione dell'insulina in piante transgeniche. Caso emblematico, le prove di espressione pubblicate nel 2011 che sono state condotte ingegnerizzando la pianta di tabacco per farle produrre un precursore dell'insulina umana, detta pro-insulina che, dopo i primi test condotti su topi, risulta funzionalmente uguale all'insulina attualmente approvata e commercializzata.

Le rese con cui questa proteina si accumula nelle foglie di tabacco sono tali che, teoricamente, da una piantagione di estensione pari ad un acro (circa 4000 metri quadrati) si potranno ottenere fino a 20 milioni di dosi giornaliere di insulina l'anno. Quantità che per i primissimi produttori di insulina erano assolutamente inimmaginabili.

Considerando che ad oggi il diabete causa più morti dell'Aids combinato al cancro al seno, con costi medici e per la diagnosi nell'ordine delle centinaia di miliardi di dollari (dati forniti da American Diabetes Association), la lotta al diabete rientra a pieno titolo tra le priorità in campo medico della nostra società. In ogni caso le biotecnologie, così come si sono dimostrate efficaci in passato, continuano a dimostrarsi un valido supporto per affrontare e vincere questa sfida.

