IVG

Inventata in Liguria l’insulina “intelligente”: basterà un’iniezione al mese, cambierà la vita ai diabetici

di **Fabio Canessa**
23 Gennaio 2022 – 9:40

Liguria. Una insulina **“intelligente” in grado letteralmente di cambiare la vita a un paziente diabetico, oggi** costretto a controllare la glicemia e ad assumere insulina più volte al giorno e in grado invece, in futuro, di condurre una vita normale con **una sola iniezione ogni 15 giorni o addirittura una volta al mese**, dimenticandosi tutto il resto. È lo scenario, oggi fantascientifico, che potrebbe diventare realtà nel giro di qualche anno grazie a un’invenzione nata a Genova dalla collaborazione tra il **reparto di endocrinologia del policlinico San Martino** di Genova e il **laboratorio di nanotecnologie dell’Istituto italiano di tecnologia**, con l’appoggio dell’università americana di **Stanford**.

I suoi ideatori l’hanno battezzata **“insulina intelligente**” e ne hanno già depositato il **brevetto** dopo aver concluso con successo la prima sperimentazione sugli animali. “L’idea è nata tre anni fa leggendo alcuni articoli di ricercatori americani che cercavano di modificare un’insulina già in commercio in modo che diventasse *intelligente*, affinché agisse solo in presenza di alti livelli di glicemia – racconta **Angelo De Pascale**, diabetologo responsabile dello studio per il policlinico San Martino -. Allora ho avuto l’intuizione: usare le **nanotecnologie**. In maniera fortunata ho incontrato **Roberto Cingolani**, che all’epoca era direttore dell’Iit, e gli ho presentato l’idea”.

Ed è così che viene coinvolto **Paolo Decuzzi**, direttore del laboratorio di nanotecnologie, insieme ai suoi collaboratori, **Rosita Primavera**, attualmente *senior scientist* dell'Università di Stanford, **Martina Di Francesco** e **Daniele Di Mascolo**: "Non avevamo mai lavorato sul diabete – precisa Decuzzi – quindi abbiamo dovuto prima studiare la patologia. Il pancreas ha cellule specifiche che producono granuli di insulina di circa 300 nanometri. Questi granuli vanno in circolo e progressivamente si disciolgono, andando a regolare la quantità di zuccheri nel sangue".

Paolo Decuzzi (Iit) e Angelo De Pascale (policlinico San Martino), gli inventori dell'insulina intelligente

Ecco quindi l'idea rivoluzionaria: **ricreare una sorta di pancreas artificiale che possa funzionare autonomamente a prescindere da cosa fa il paziente e da quello che mangia**. Spiega ancora Decuzzi: "Abbiamo realizzato delle **micro-particelle** di dimensioni comparabili alle cellule del pancreas, solo 20 micron più piccole, utilizzando un **polimero chiamato PLGA** (acido polilattico-co-glicolico), già ampiamente sfruttato in ambito clinico, biodegradabile e biocompatibile. All'interno di questa struttura abbiamo disperso **granuli di insulina da 200 nanometri**, un po' più piccoli di quelli naturali. Nel tempo questi granuli vengono messi in circolo, in parte perché la struttura del polimero si degrada e in parte perché l'acqua che penetra li discioglie. Così si ottiene un **continuo rilascio** di insulina".

Superata la sperimentazione in vitro, l'insulina intelligente è stata testata sugli animali nei laboratori dell'Università di Stanford, secondo rigidi protocolli che passano anche dall'approvazione di un apposito comitato etico. E i risultati sono stati confortanti: "Abbiamo reso diabetici alcuni topolini distruggendo le cellule che producono insulina – racconta De Pascale – e abbiamo iniettato loro questi micro-contenitori attraverso il peritoneo. **La glicemia si abbassava fino ai valori dei topi sani, poi si manteneva sempre agli stessi livelli di normalità per 10 giorni nonostante si nutrissero e facessero una vita normale**. Fatto sta che, in quell'arco di tempo, **i topi non sono mai andati in iperglicemia e nemmeno in ipoglicemia**. Il rilascio è sempre avvenuto in maniera complementare: iniettando glucosio in peritoneo, si è visto che la quantità di insulina liberata si è alzata. Il sistema 'sente' il livello di glicemia pur in assenza di un sensore specifico".

Obiettivo raggiunto? Ovviamente no: la ricerca è ancora alle fasi iniziali e ci sono ancora **molti margini di miglioramento**. "Adesso – continua Paolo Decuzzi – in collaborazione con una tesista in medicina dell'università di Genova, **Giulia Morando**, stiamo continuando a sviluppare le particelle cambiandone le dimensioni e le proprietà fisico-chimiche in modo da **controllare ancora meglio il processo di rilascio e far sì che i 10 giorni possano diventare 20 o 30**". Un altro passo avanti potrebbe essere l'**aggiunta di un enzima, la glucosio ossidasi**, che funziona da sensore per regolare il passaggio di insulina nel sangue, un potenziamento che tuttavia potrebbe complicare il processo di *manifacturing*, cioè la produzione del farmaco.

In ogni caso **questa tecnologia, se portata ai livelli di efficienza sperati, è destinata davvero a stravolgere in positivo la vita dei pazienti diabetici**, che in Italia sono complessivamente 5 milioni, e soprattutto di quelli affetti da **diabete mellito di tipo 1**, circa 300mila nel nostro Paese. "Per chi fa l'insulina sottocute il rischio è sempre dietro l'angolo – ricorda Angelo De Pascale -. Basta muoversi di più o mangiare di meno per alterare il livello di zuccheri nel sangue e andare incontro a **ipoglicemie a volte gravi**, senza contare che il diabete con le sue alterazioni porta a complicazioni come **patologie cardiovascolari, retinopatia e nefropatia**. Con questo metodo **il paziente si dimentica di essere diabetico per un mese, fa tutto quello che vuole senza preoccuparsi e avrà sempre la glicemia sotto controllo** grazie a un sistema che sostituisce completamente le funzioni del pancreas".

Lo *step* successivo sarà rappresentato dalla **sperimentazione in modelli di diabete più complessi**. Al momento l'iniezione in zona peritoneale è considerata la più efficace, ma verrà tentata anche la "normale" via sottocute, ben nota ai pazienti diabetici e più pratica da eseguire in totale autonomia. **In un paio d'anni si conta di arrivare alla sperimentazione clinica sugli esseri umani** e il San Martino si è già attivato per ottenere l'autorizzazione a procedere alla fase 1. Le prospettive sono rosee ma **il cammino non sarà né breve né semplice.** Per ora i fondi sono stanziati quasi interamente dall'Iit che detiene l'80% dei diritti sul brevetto (il 10% spetta al San Martino tramite De Pascale e il restante 10% a Stanford), ma in futuro bisognerà trovare altri canali propedeutici allo sviluppo su larga scala e alla commercializzazione.

"**Prima di avere questo sistema disponibile ci vorranno almeno 4-5 anni**, di cui sicuramente ancora un paio d'anni di ricerca pre-clinica con esperimenti in altre sedi – riflette Decuzzi -. Non vedo grossi limiti a livello tecnologico. **La grande sfida da superare**, qualora si decidesse di andare avanti, è la **creazione di una *company* che possa gestire lo sviluppo fino a un certo livello di *trial* clinico**. Quando parliamo di nanotecnologie è tutto diverso rispetto alle singole molecole: anche i **vaccini anti-Covid** a mRna sono nanotecnologie, e non è un caso che BioNTech abbia trovato Pfizer per aumentare la capacità produttiva finale. Ma il mondo delle grandi industrie farmaceutiche tende ad essere conservativo, loro non investirebbero mai in un sistema di questo tipo se non è già stato dimostrato un suo funzionamento sull'uomo. Solo dopo aver superato una fase 1 o 2, una grande casa farmaceutica investirà decine di milioni di euro per passare alla fase 3".

Nel frattempo si continua a lavorare e **Genova ha tutte le carte in regola per diventare protagonista di un'invenzione storica, che si è concretizzata proprio nel centenario della scoperta dell'insulina**, avvenuta nel 1921 per opera di due ricercatori canadesi dell'università di Toronto. "In letteratura scientifica non c'è alcun sistema simile al nostro", assicura Decuzzi. "Siamo gli unici in Italia e credo anche in Europa a lavorare

su un progetto simile – conferma De Pascale – e siamo convinti che un domani anche il nostro policlinico potrà averne un ritorno notevolissimo”.