

La discuierte dai antibiotics. Gjentamicine: l'antibiotic che al à riscjât l'abort

ROMANO LOCCI *

Ristret. E ven ilustrade la storie de discuierte de gjentamicine, un antibiotic oti-gnût, come tal câs de streptomisine, di un atinomicêt, cheste volte par altri di un gjenar di atinomicêt pôc cognossût. Ancje in chest câs la discuierte e à vût lis sôs aventuris. Come simpri a vegnin presentâts fats che no si cjatin tes publica-zions uficiâls.

Peraulis clâf. Atinomicêt, antibiotic, brevet, gjentamicine, *Micromonospora*.

Continuant cu la nestre rassegne su la storie dai antibiotics plui impuar-tants, o volin cumò butâ un voli su lis vicendis che a àn puartât a la di-scuierte de gjentamicine. A si trate di un antibiotic une vore impuartant che al è rivât un pôc tart sul marcjât, ma che al à vût, e al à ancjemò, un grant sucès inte medisine. Tacant dal 1970, la gjentamicine e je un dai plui impuartants antibiotics par il tratament di infezions di bateris gram-negatîfs resistentis a chei altris antibiotics. Al à salvât e al salve vitis intes infezions che, in câs contrari, no podaressin jessi curadis. Tai agns Se-tante la vendite de gjentamicine e rive a plui di 200 milions di dolars, e pûr dome pôc timp prime e veve riscjât di jessi bandonade.

Come simpri la discuierte e je il risultât dal lavôr di ricercjadôrs im-pegnâts cheste volte cuintri dificolts no dome technichis ma ancje buro-cratichis. Ancje in chest câs l'autôr al à vût la fortune di cognossi di per-

* Dipartiment di Biologie Aplicade a la Protezion des Plantis, Universitât di Udin, Italie.
E-mail: romano.locci@uniud.it

sone cualchidun dai protagoniscj de storie e al pues contâ chel che no si cjate tes relations uficiâls de discuierte.

I protagoniscj. Carlos C. Carpenter, professôr di microbiologjie inte universitât di Syracuse (tal Stât di New York, SUA) al è il mestri di Luedemann e ancje di Woyciesjes. Al insegne microbiologjie dal teren e al fâs notâ ai siei students la impuartance dai atinomicêts. Di simpri al sta daûr dai studis su lis micromonosporis. Al è lui chel che al à ispirât dute la ricercje e a la fin nol à vût scuasit nuie in cambi. Par dî la veretât alc al à vût ancje lui, di fat cuant che al jere vecjo, par une infezion a varesin vût di amputâi une gjambe par vie di une *Pseudomonas* resistente ai antibiotics normâi. Dal jet dal ospedâl al domande che a provin a tratâ la sô infezion cu la gjentamicine, che lui al cognòs un pôc. Al à di firmâ il so consens parcè che l'antibiotic al è in vendite dome in Sud Afriche (o sin tal 1965), però la cure e funzione. Agns plui tart, fevelant cun Luedemann (1991), al confesse che se nol ves cognossût la gjentamicine al varès pierdût la gjambe. Di chê altre bande nol pues fâ di mancûl di butâ li une batude “o conven che o ai ancjemò la mê gjambe, chê volte però no savevi che o varès vût problemis cul zenoli pal rest de mê vite” (Figure 1).

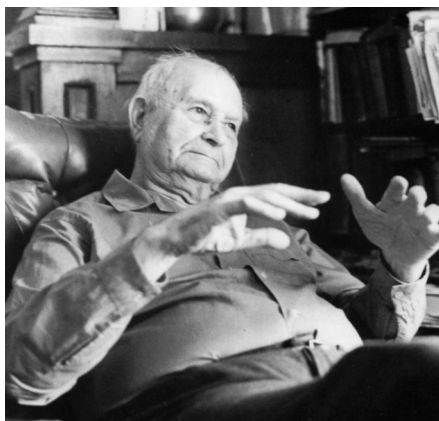


Figure 1. Il professôr Carpenter (1973) a cja-se sô, mentri che al conte la sô storie de gentamicine a George Luedemann.

George Miller Luedemann al nas a Englewood, New Jersey, tal 1928. Al frecuente la universitât St. Lawrence. Tal zenâr dal 1952 si iscrîf a la universitât di Syracuse e al cjape il dottorât (PhD) in siencis des plantis. Al è uli che al cognòs il professôr Carpenter che lu introdûs tal mont dai atinomicêts. Dal 1957 par 16 agns al lavore a la Schering e al colabore a la discuierte de gjentamicine.

Lât in pension, al fonde une piçule dite (*Microbial Environmental Research, Inc.*) e al lavore di bessôl tal desert di Arivaca (Arizone) par plui

di 20 agns a isolâ atinomicêts e a provâ la lôr ativitât antibiotiche. Al mûr a Arivaca ai 15 di avost dal 2000 par un tumôr.

Americo ("Rico") Woyciesjes al nas a Syracuse tal 1915. Al è il tierç fi di une famee scjampade de Ukraine al inizi de prime vuere mondiâl. I dan il non di Americo, stant che al è il prin frut nassût in Americhe. Di piçul al à atacs di tos paiane e al è pluitost debulut. Par ches a nol à vite facile a scuele cui fruts plui grancj di lui. Si svindicarà plui tart cuant che al impare a tirâ di boxe.

Il so non al è segnât inte *Greater Syracuse Sports Hall of Fame*. Par un american vê il non te sale des nominis de sô universitât al è il massim, ma lui nol è nomenât come scuvierzidôr de gjentamicine ma ben tant che campion universitari di boxe (*light heavy weight*) dai SUA tai agns 1939, 1940 e 1941. Al jere pront pes Olimpiadis, che no si faserin par vie de vuere, e invezit al finì a Guadalcanal.

Prime al jere lâ a studiâ siencis forestâls al New York State College. Par paiâsi i studis (o sin tai agns de depression) al scugne lavorâ intune açaiarie. Il so orari al fâs impression, ogni dì fin a lis cuatri al studie al *college*, des cuatri aes sîs alenament di boxe. Subit dopo cene a durmî. Di miezegnot aes vot di buinore a lavorâ. Cualchidun al si domandarà cemût che al rivave adore a studiâ. Il so alenadôr al veve un altri pinsîr: "se o lin tal forest, cui stiaial sù di gnot a tignî compagnie a Rico?" (Luedemann 1991).

Diplomât in siencis forestâls, tal 1941 al fâs domande di jentrâ, come so fradi, te aviazion, ma al ven scartât parcè che i mancje il sens de profunditât visive, in ogni câs al è bon pai Marines. Al sarà un dai prins a rivâ a Guadalcanal. La sô conte no je tant drammatiche "a lis siet di buinore la situazion su la splaze e jere relativementri calme, il brut al jere par chei su lis nâfs che a jerin bombardâts dai gjaponês".

La sô matetât no sparìs nancje denant de vuere. Tes polsis jenfri i scombatiments, Rico al cjate timp di fâ une racuelte dai insets (specialmentri chebars e paveis) de isule. Su la piste dal aeropuart di Guadalcanal al torne a viodi, daspò agns, so fradi pilote de aviazion dai SUA. Al cjape ancje la malarie e lu puartin a curâsi in Australie. Li al cognòs la peniciline e al si inamore des pussibilitâts dai antibiotics. Al torne tai SUA e al rive prin tal cors pai uficiâi dai marines tal setembar dal 1944 a Quantico, Virgjinie.

La Schering. La Schering e rive tai SUA tal 1929 tant che filiâl de Schering AG, un gjigant de industrie farmaceutiche todescje. L'interès principâl de dite al è chel dal disvilup dai steroits.

Daspò Pearl Harbor, tal 1942, la proprietât de dite, stant che e je chê di un paîs in vuere, e passe ai SUA. Francis C. Brown, un avocat, al ven nomenât vuardian de proprietât foreste.

Il gjenar *Micromonospora*. *Micromonospora* al è un dai tancj gjenars di atinomicêts. Il non i vignî dât stant che, invezit di produsi sporis in cjadene (come il gjenar plui cognossût, *Streptomyces*), al forme sporis ugnulis, al è dificil di coltivâ e al è lent te incesitate. Waksman, che o vin cognossût te prime pontade des nestris storiis, tal 1947 al veve bielzà discuvier un antibiotic produsût di une sorte di *Micromonospora*, la micromonosporine (Wagman 1980), di scjarse impuartance e pôc ative, e di fat al veve fermât la ricercje su chest grup di microorganisims.

La storie de discuvier. Tal 1957, cuant che Luedemann al cjape il so dottorât, a cambin un vore di robis tal dipartiment de universitât di Syracuse. Al rive un gnûf diretôr, l'istitût al cambie ancje di non, il prof. Carpenter al va in pension, e la colezion di microorganisims (ancje chês des micromonosporis curade di Woyciesjes) e va butade vie. Luedemann al informe dal destin des culturis un so coleghe che al lavore a la Schering e che al è interessât aes modificazions dai steroits causadis dai microorganisims. Pôc timp daspò ancje Luedemann al va a lavorâ te stesse dite.

Come che o vin dit il boss de Schering al è Frank Brown. Al podarès fâ dome la sô part uficiâl di curadôr e cirî di vendi la dite. Invezit al à altris ideis. Prime di dut al à un grant '*sense of business*', al capis che tal cjamp dai steroits la Schering e pues dominâ, di seconde – come che al conte lui stes – al à in man une dite cence azioniscj (Luedemann 1991).

E di fat al trasforme la piçule filiâl americane intun sucès comerciâl. Invezit di vendi, al pense ben di tirâ dentri int valide. Nol è facil, stant che o sin in timp di vuere, e ancje il diretôr al è dome un avocat. Però al rive adore, tal 1944, a tirâ dentri tant che vice president Robert Waterman, un chimic innomenât puartât vie al MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) e, da la universitât di Harvard, E.B. Herschberg, un espert

di steroids (che par altri al à dât une man ancje tal disvilup, di triste memorie, dal napalm). A chest pont e je fate, la dite e va che e je une maravee si ben che e sedi piçule. Brown però al à une idee fisse, al vûl sfondâ tal cjamp dai antibiotics. E somee une blesteme, par vie che lis pussibilitâts di grandis discuviertis in chest cjamp a jerin cuasi finidis e cun di plui si tratave di batisi cuintri dai gjigants, come Merck, Upjohn, Pfizer. E pûr Brown al capì che si pues vinci cun metodis e visions gnovis.

Cuant che Luedemann al rive ae Schering o sin in cheste atmosfere. Carpenter al ten simpri di voli i siei students e ancje lui al à ideis a rivuart. Woyciesjes al lavore intun laboratori industriâl de Solvay, ma al podarès judâ tal isolament di microorganisims gnûfs. Al à sistemât te sô cjanive un piçul laboratori e al continue a tirâ fûr atinomicêts gnûfs. Come che al conte Luedemann (1991), Rico al è un di chei cristians che a'nd àn avonde di trê-cuatri oris di sium in dì.

Jenfri la Schering e Woyciesjes al ven fat un acuardi di mût che Rico al furnìs culturis di *Micromonosporis* che a puedin jessi testadis pe produzion di antibiotics (Figure 2). Luedemann al note dut chel che al sucèt (Luedemann 1991). Il 2 di mai dal 1958 a rivin lis primis 35 culturis di *Micromonospora*, in jugn altris 40 e altris 70 in avost. Come che o vin dit prime, i microorganisims no son facii di coltivar e par di plui si scugne cjatâ ancje metodis par arlevâju in cuantitâts industriâls. Dutis lis culturis a vegnin testadis ancje pe lôr capacitât di modificâ la struture dai steroids (o sin simpri inte Schering!). Alc al salte fûr, come i antibiotics everninomicine, alomicine e v.i., ma al è pôc.

Inte dite si capì che la colaborazion e pues valê alc. Luedemann al proviôt che Rico al vedi un microscopi decent e che al puedi organizâ un mini laboratori inte sô cjanive. Di consequence a tachin a rivâ culturis bielzà te-



Figure 2. Une piastre di isolament di culturis di *Micromonospora* (lis coloniis piçulis e neris). Cualchidune e mostre ativitât antibiotiche.

stadis e tal jugn dal 1959 Woyciesjes al mande la culture Ba-3, otignude de tiere dal Burnett Park di Syracuse. Al è un sucès. Il prodot al funzione cuintri bateris gram negatîfs resistentis. La produzion e je basse; a chest i pense Luedemann, baste aumentâ il nivel dal carbonât tal mieç de culture e la produzion e cres di dîs voltis. In altris peraulis il truc al è chel di blocâ la aciditât dal teren di culture. Aromai si cjacare di brevet e di nons pal gnûf antibiotic.

Tal 1961 e cambie la direzion de Schering. In ogni câs il lavôr di ricercje al va indenant e si sclarîs che la gjentamicine e je in realtât une mixture di trê antibiotics. A nivel diretîf a saltin fûr robis impensadis, il gnûf diretôr de ricercje al pense dome al non dal antibiotic. Al propon garymicin, daûr dal non di so fi Gary. La propueste e fâs ridi ducj i ricercjadôrs che a replichin “parcè no clamâlu Garymyson” (Gary me fi, al sune cuasi compagn par inglês) e naturalmentri il dut al cole intal ridicul. Cheste manie no je gnove tal cjamp dai antibiotics. O vin prodots che, ancje se no àn vût sucès te pratiche terapeutiche, tancj diretôrs di ditis a àn nomenât daûr di fîs, feminis, madressis e madonis (tant par fâ nons: dorimicine, helenine, perlimicine, nancimicine, saramicetine, vernamicine, megalomicine, rickamicine e v.i.).

Par fortune che la propueste dal non no à sucès. A chest pont si trate di vê il brevet e Luedemann al ven proponût come l’inventôr de gjentamicine.

Il brevet de gjentamicine. Al torne fûr il probleme dai brevets, dome che cheste volte o sin suntun teren une vore diviers di chel de streptomisine, no si trate di ricercje fate intune universitât, ma intune industrie. Tai SUA lis invenziions e lis discuiertis a son opare di personis, une dite no pues otignî un brevet. Di chê altre bande une industrie e pues simpri comprâ i dirits dal brevet e par norme lu fâs denant trat, ven a stâi cuant che il dipendent al firme il contrat di vore. Su chest pont i contrats a son clârs e nets, i brevets a vegnin molâts a la dite a front di un paiaiment simbolic di un dolar. Al è ce che Luedemann al cjape pe sô discuierte.

Ai 16 di avost dal 1962 i ven assegnade a Luedemann la discuierte de gjentamicine e ai 28 di mai dal 1963 al ven presentât il brevet (US Patent 3,091,573).

Luedemann lu saveve prime (al veve firmât un contrat) e no si inrabie plui di tant, ce che lu tormento al è il fat che chês altris dôs personis (Carpenter e Woyciesjes) che a àn contribuît a la discuierte no vegnin nancje cjapadis in considerazion. Al prove a batisi, ma al è come lâ cuintri un mûr, plui che di gome, di ciment, ven a stâi cence nissun risultât. Il di-retôr nol à pèi te lenghe e a Luedemann i dîs che, se lui nol vûl firmâ, tal brevet al met il so non.

La posizion de dite no à bisugne di spiegazions, se tal brevet si met il non di un forest si scugne paiâlu. George Luedemann no si da pâs. Ancje daspò passâts 30 agns, cuant che o soi lât a cjatâlu in Arizone, al jere simpri ossessionât di chel pinsîr.

La sorprese di avost. De bande de ricercje dut al è sfendorôs e al somee che al vedi di finî in glorie, daspò il brevet e ven fate ancje la prime publicazion uficiâl de discuierte (Weinstein et al. 1963).

Di fat inte dite a vegnin fûr robononis. No son plui i tims di Brown, cumò la Schering e fâs gole ai investidôrs. Il prin segnâl preocupant al è che la Schering e domande la consulente di un psicolic industriâl che al pant lis sôs considerazions tal *The Stein Report*. In struc, al dîs che par fâ plui bêçs al è miôr lassâ pierdi lis aventuris tant che i gnûfs antibiotics, che no àn futûr, e butâsi su la vendite dai steroits.

Cuant che, tal avost dal 1963, i ricercjadôrs de Schering a tornin des feriis a cjatin la sorprese. Il personâl ministratîf al ven inressût. Il grup de ricercje sui antibiotics si sint sigûr, al è un dai pôcs che al à prodots potenziâi in disvilup e provis clinichis in vore.

Ma il prin di avost e rive la maçade. Propit il grup de ricercje sui antibiotics al ven ridusût a un tierç, ancje la segretarie e ven licenciade. Un tecnic, che Luedemann al è a pene rivât a vê, al ven licenciât daspò une setemane. Il chimic dal grup al torne a lavorâ te seconde setemane di avost, juste in timp par savê une ore daspò che al è restât cence lavôr.

No si capîs il parcè di dut chest. La dite e funzione e cun di plui e je ancje in atîf, e pûr la sezion antibiotics e ven decimade. Dome un pôc a la volte si comence a capî. O sin tai agns de tragedie dal talidomide e la int e tache a preocupâsi ancje dai efets secundariis dai antibiotics. Tal câs de gjentamicine a saltin fûr disturps tai rognons, e dome plui tart al

ven fûr che lis disfunzions a son causadis di curis precedentis ae aplicazion de gjentamicine.

I ricercjadôrs a tachin a fâsi intervistâ par jonzi posizions in altris ditis e daspò un pôc di timp la ricercje e je cuasi ferme. Ancje Luedemann al pense di molâ e al prove a cirî lavôr di altris bandis. E somee la fin de saghe de gjentamicine.

Daspò un pôc di timp la situazion si sclarìs, si trate di une lote a nivel managjeriâl, a saltin fûr figuris pôc claris, come il Dr. Sidney Fox, che al ven condanât par spionaç industriâl, vendite di culturis che a produsin antibiotics a paîs cence cuviertidure brevetuâl, e fra chescj e je cualchi storie pôc bieles ancje cun ditis talianis. La Lederle (une branche de American Cyanamid) e fâs cause e a la fin il Dr. Fox al scugne confessâ e al ven processât.

I volarà timp par comedâ dut, ma a la fin la gjestion si rignuvìs. Luedemann, che al à resistût a la tempieste, al torne a lavorâ su la gjentamicine. Tal 1968 si disberdee ancje la cuestion cun Rico, che de discuvierete de gjentamicine nol veve vût nuie, simpri tignût di voli dal prof. Carpenter. Purtrop ancje Woyciesjes, cuant che al tache a cjapâ bêçs, al cambie. Nancje Luedemann nol rive a cjacarâi di persone, al à di fevelâ cul so avocat par fâ in mût che i vegni dât alc ancje al vecjo professôr. La rispueste di Rico? “Lui al à bielzà la sô pension!”.

Il sucès de gjentamicine. A la fin lis robis si comedin. Luedemann al pues continuâ a lavorâ su la gjentamicine.

Tal 1964 la gjentamicine e ven metude sul marcjât, no tai SUA, ma tal Sud Afriche e l'antibiotic al è un sucès (50 milions di dolars ad an). Cuant che, dome cinc agns daspò, la gjentamicine e ven vendude ancje in Americhe e rive a fâ plui di 200 milions di dolars (simpri ad an).

L'antibiotic al funzione e, ancje se al è rivât tart sul marcjât, al è in di di vuê un dai miôr antibiotics in vendite.

Conclusion. Pôcs agns indaûr ancje George Luedemann al è muart. Lât in pension, si jere ritirât in Arizone, insom dal stât dongje il confin cul Messic.

Cuant che al è vignût a cjolimi tal aeropuart di Tucson, a sud di Phoenix la capitâl dal stât, al à vuidât par oris prime di rivâ in puecj cun nons

stranis come Arivaca, Amado e v.i. E propit in chescj puescj si jere fat sù une cjase e un laboratori privât, là che al continuave a lavorâ. Cun noaltris e jere ancje la Dr. Alma Dietz, che e veve lavorât te Upjohn, une di te farmaceutiche americane. Nus à puartât ator a viodi lis bielecis de Arizona, dal Grant Canyon al Parc Nazionâl Coronado, di Tumacacori al Whipple Observatory, dai *studios* di une vore di films western di Old Tucson al Seguro Parc.

Nus contave che al jere lâ a stâ là jù par vie de sô asme e che tal aiar net dal desert de Arizona si cjatave ben. Al jere propit un desert e daspò pôc timp ancje la sô femine lu veve lassât. Visitant il so laboratori no ai podût fâ di mancûl di notâ che George al jere come Woyciesjes. “O conven”, mi à rispuindût, “però cheste volte al è plui dificil cjatâ alc di gnûf”.

Il gno ultin ricuart di George Luedemann al è chel di une sere di avost in Arizona e di un cîl che cussì net no vevi mai viodût prime. La gnot di Sant Laurinç si sin metûts (cun George e Alma) sul tet de sô cjase, che al jere une terace, a cjalâ lis stelis. Un spettacul che no mi dismentearai pal rest de mê vite.

Pôcs agns daspò, inte stesse stagjon (il 15 di avost), George al è muart, forsi cjalant lis stelis de sô Arizona.

Bibliografie

- Luedemann G. (1991). Free spirit of enquiry. The uncommon common man in research and discovery. The gentamicin story. *Actinomycetes* (Suppl.), 2: 1-149.
- Wagman G.H. (1980). Antibiotics from *Micromonospora*. *Annual Review of Microbiology*, 34: 537-558.
- Weinstein M.J., Luedemann G.M., Oden E.M., Wagman G.H., Rosselet J.P., Marquez J.A., Coniglio C.T., Charney W., Herzog H.L. & Black J. (1963). Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micromonospora*. *J. Med. Chemistry*, 6: 463.