

NICOLAE CONSTANTIN PAULESCU ȘI DESCOPERIREA INSULINEI

Alexandra CIOROBESCU¹

ninascoicaru@yahoo.com

ABSTRACT: Nicolae Constantin Paulescu who did some work on pancreine (a pancreatic extract containing insulin). The „pancreine” was an extract of bovine pancreas in salted water, after which some impurities were removed with hydrochloric acid and sodium hydroxide. In the autumn of 1888, Paulescu left for Paris, where he enrolled in medical school. In 1897 he graduated with a Doctor of Medicine degree, and was immediately appointed as assistant surgeon at the Notre-Dame du Perpétuel-Secours Hospital. In 1900, Paulescu returned to Romania, where he remained until his death (1931) as Head of the Physiology Department of the University of Bucharest Medical School, as well as a Professor of Clinical Medicine at the St. Vincent de Paul Hospital in Bucharest. In 1916, he succeeded in developing an aqueous pancreatic extract which, when injected into a diabetic dog, proved to have a normalizing effect on blood sugar levels. From 24 April to 23 June 1921, Paulescu published four papers at the Romanian Section of the Society of Biology in Paris:

1. The effect of the pancreatic extract injected into a diabetic animal by way of the blood.
2. The influence of the time elapsed from the intravenous pancreatic injection into a diabetic animal.
3. The effect of the pancreatic extract injected into a normal animal by way of the blood.

An extensive paper on this subject – *Research on the Role of the Pancreas in Food Assimilation* – was submitted by Paulescu on 22 June to the *Archives Internationales de Physiologie* in Liège, Belgium, and was published in the August 1921 issue of this journal. Paulescu then secured the patent rights for his method of manufacturing insulin on 10 April 1922 (patent no. 6254) from the Romanian Ministry of Industry and Trade. In 1990, he was elected posthumously as member of the Romanian Academy. In 1993, the Institute of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases in Bucharest was named in his honor (Institute of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disease „N. C. Paulescu”).

¹ Elevă la Școala Gimnazială „Alexandru Colfescu”, Alexandria, județul Teleorman; profesor coordonator: Scoicaru Nina (ninascoicaru@yahoo.com).

KEYWORDS: diabetes, insulin, biology, sugar level.

Nicolae Paulescu este unul dintre acei oameni care merită recunoștință eternă. Potrivit Federației Internaționale a Diabeticilor, în România, un procent de aproape 10% din locuitori suferă de diabet. Datorită lui, acești oameni încă trăiesc și suferința le este mai suportabilă. Nu a pus



Foto: Nicolae Paulescu (8 nov. 1869 – 19 iul. 1931)

niciodată problema de a rămâne în străinătate pentru cercetare, deși instituții faimoase îi oferiseră un post. S-a întors în România, unde a descoperit leacul-minune, dar a rămas doar cu o mulțumire interioară că a putut ajuta întreaga umanitate. La data de 8 noiembrie 1869, într-o casă de pe Calea Moșilor, se naștea Nicolae Paulescu, cel care avea să ofere medicamentul care salvează zilnic viața a sute de mii de oameni, insulina.

Fiu al negustorului Costache Paulescu și al Mariei Paulescu, Nicolae mai avea încă un frate și două surori. În 1888, absolvă „Gimnaziul Mihai Bravul”, astăzi Liceul Mihai Viteazul. Încă din adolescență, Nicolae a arătat un interes aparte pentru fizică și chimie, dar și pentru studierea limbilor străine. Nicolae Paulescu a studiat medicina la Paris, începând cu anul 1888, obținând în 1897 titlul de doctor în medicină cu teza „Recherches sur la structure de la rate” („Cercetări asupra structurii splinei”).

A lucrat în spitalele din Paris, mai întâi ca extern la spitalul parizian „Hôtel-Dieu” (1891–1894), în serviciul profesorului Étienne Lancereaux, ilustru clinician și anatomo-patolog, și apoi ca intern (1894–1897) sau ca medic secundar (1897–1900) la spitalul Notre Dame du Perpétuel-Secours, fiind adjunct al profesorului Lancereaux și secretar de redacție al revistei *Journal de Médecine Interne*. Între anii 1897–1898 a urmat și cursurile de chimie biologică și fiziologie generală la Facultatea de Științe din Paris, obținând în 1899, titlul de Doctor în Științe cu lucrările „Cercetări experimentale asupra modificărilor ritmului mișcărilor respiratorii și cardiace sub influența diverselor poziții ale corpului” și „Cauzele determinante și

mecanismul morții rapide consecutivă trecerii de la poziția orizontală la cea verticală”. În anul 1901, obține la Universitatea din Paris al doilea doctorat în științe cu dizertația „Étude comparative de l’action des chlorures alcalines sur la matière vivante” („Studiu comparativ asupra acțiunii clorurilor alcaline asupra materiei vii”). Cu toate că are numeroase oferte de a profesa ca medic în Franța, Elveția sau Statele Unite ale Americii, el preferă să se întoarcă în 1900, în țara natală. Paulescu înființează Catedra de Fiziologie la Facultatea de Medicină din București, pe care o conduce până la sfârșitul vieții. Tot de atunci, el a ocupat funcția de Director al Clinicii de Medicină internă, de la spitalul St. Vincent de Paul din București, astăzi Spitalul de Endocrinologie.

În anul 1902, își deschide cursul de Fiziologie cu prelegerea „Generația spontană și darwinismul în fața metodei experimentale”, iar în 1905 ține trei lecții faimoase („Finalitatea în biologie”, „Materialismul”, „Suflet și Dumnezeu”) ce vor alcătui volumul *Noțiunile „suflet” și „Dumnezeu” în fiziologie*, publicat în același an și reeditat în 1944 și 1999. Concepțiile sale antidarwiniene vor determina o aprigă polemică cu Nicolae Leon și Dimitrie Voinov în paginile revistelor *Convorbiri literare* și *Spitalul*. Profesorul universitar Ionescu-Târgoviște în articolul „Despre știința lui Paulescu și neștiința altora” enumeră 20 de priorități medico-chirurgicale ale prof. Paulescu, între care:

- 1897. Nicolae Paulescu demonstrează (contrar opiniilor unor autori ai timpului) că coagularea sângelui obținut din vena suprahepatică se face aproximativ în același timp cu coagularea sângelui obținut din vena portă sau din venele periferice;

- 1897. Realizează, în colaborare cu Reynier, anastomoza mucoasei, cap-la-cap, a venelor, ureterului și coledocului.

- 1897. Clasifică glandele vasculare în trei categorii și anume: a) glande de natură epitelială cu secreție exocrină și endocrină, exemplu ficatul și pancreasul; b) glande de natura epitelială cu secreție doar endocrină, de exemplu tiroida și glandele suprarenale; c) glande de natură conjunctiv-limfatică care nu au canale excretorii, de exemplu, splina, timusul sau ganglionii limfatici.

- 1898. Elaborează un tratament pentru anevrisme în general și al anevrismului aortic în special, prin utilizarea injecțiilor cu colagen (gelatina) steril, introdus subcutanat.

- 1898. Priorități în studiul funcției tiroidei și tulburările asociate acesteia.

– 1898. Priorități în cercetarea „specificității celulare în cancer”, adică dezvoltarea cancerului din celulele țesutului în care acesta apare, infirmând astfel teoria „indiferenței celulare”, adică a caracterului nespecific al acestei maladii.

Nicolae Paulescu a desfășurat o remarcabilă activitate de cercetare științifică în domeniul fiziologiei, studiind metabolismul glicogenului, diabetul, rolul pancreasului în asimilația nutritivă, coagularea sângelui hepatic, mecanismele producerii febrei și combaterea ei, moartea subită, fiziologia glandei hipofize, anevrismele ș.a, notează Agerpres. Pe baza cercetărilor asupra fiziologiei hipofizei și epifizei, a elaborat, în 1906, o metodă originală de extirpare a hipofizei la câine, pe cale temporală, aplicată ulterior și în chirurgia hipofizei la om. A făcut descoperiri însemnate privind structura splinei.

Referitor la istoricul descoperirii insulinei se cuvine să menționăm: Laguesse (în 1893) și Leonid V. Sobolev (în 1899) au sugerat că insulele lui Langerhans (descoperite de acesta în 1869) produc o substanță care controlează metabolismul carbohidraților. Această substanță a fost numită *insulină* de belgianul Jean de Meyer (în 1909). În 1903, John Rennnie și Thomas Fraser au încercat fără succes un tratament oral cu cu extras de cod (care are insulele separate de pancreasul exocrin). În 1904, au încercat injectarea hipodermică la om, dar au renunțat datorită efectelor secundare. În 1906, la Berlin, Georg Zuelzer a aplicat metoda precipitării proteinelor din extrasul pancreatic cu alcool și a testat acest tratament pe 8 pacienți, constatând eliminarea glicozuriei și cetonuriei, dar au renunțat din nou datorită efectelor secundare. În 1908, Ernest Scott a obținut reducerea glucozei urinare la 3 câini cu extras de pancreas tratat cu alcool.

Efectul hipoglicemiant al unui extract pancreatic injectat intravenos la câinele pancreatectomizat a fost demonstrat de Israel S. Kleiner (1915, 1919). Efectul unui extract pancreatic asupra corpilor cetonicici și ureii (substanțe produse în diabetul zaharat dezechilibrat) a fost demonstrat de Paulescu (1921). Descoperirea unui extract pancreatic eficace în tratamentul diabetului la om îi aparține lui James B. Collip, care a lucrat sub îndrumarea lui John J. R. Macleod, la Toronto, în 1921. *Pancreina* brevetată de Paulescu, în aprilie 1922, era un extract apos al omogenizatului tisular de pancreas bovin, purificat (parțial) prin acidulare cu acid clorhidric și neutralizat cu hidroxid de sodiu. Acest preparat a fost administrat de Paulescu bolnavilor săi sub formă de clismă (necesită citare) și nu a avut

niciun efect asupra glicemiei. În 1916, Nicolae Paulescu a izolat substanța pe care a numit-o pancreină (azi considerată a fi insulină), injectând extractul său în vena jugulară a unor câini diabetici și observând că glicemia lor patologică a revenit temporar la normal. Cu puțin timp după terminarea acestor experiențe, savantul român a fost mobilizat în armata română. După război, începând cu iulie 1921, a publicat patru articole în care își descria cercetările, ultimul dintre ele, cel mai detaliat, apărând la finele lui august 1921.

În concluzie, prof. dr. Nicolae Paulescu (1869–1931) a lucrat timp de 16 ani pentru a rezolva cele două dificultăți: prima dificultate consta în extirparea întregului pancreas astfel încât respectivul animal de experiență să supraviețuiască minimum încă o lună pentru a se putea urmări efectul administrării extractului; a doua dificultate: după distrugerea părții exocrine a pancreasului să se obțină din partea lui endocrină recte insulele Langerhans un extract nu alcoolic, ci apos pentru administrare subcutană. El a făcut cunoscută și a publicat descoperirea insulinei numită de el pancreină prin: patru comunicări succesive din 24 aprilie pînă la 23 iunie 1921 în „Comptes rendus de la Societe de Biologie de Paris”; primul memoriu la 31 august 1921 al „Archives Internationales de Physiologie” de la Bruxelles și al doilea memoriu la 31 Mai 1923 al „Archives Internationales de Physiologie” de la Bruxelles.

La data de 10 aprilie 1922, prof. dr. Nicolae Paulescu înregistrează și obține de la Ministerul de Industrie și Comerț din București „Brevet pentru descoperirea științifică și prepararea industrială a pancreinei”. Canadienii citiseră despre cercetările și rezultatele lui Nicolae Paulescu, cum cunoșteau și despre rezultatele similare obținute de Israel Kleiner și, mai înainte, de germanul Zuelzer și încă alții, însă cel puțin în cazul articolelor lui Păulescu nu fuseseră capabili să le înțeleagă corect (traducând greșit din limba franceză *non plus* din textul articolului lui Nicolae Paulescu, prin aproximativul *no bon*). Pe de altă parte, canadienii au detectat totuși și defecte reale, obiective, în metoda, protocolul și interpretarea rezultatelor savantului român, și, impulsionați de înaltele exigențe ale lui MacLeod, au sfârșit prin a ajunge la utilizarea terapeutică a unui extract purificat la care Paulescu, din lipsă de fonduri și sprijin multidisciplinar (biochimiști), n-a ajuns.

La diferență de aproximativ un an, cercetătorii canadieni Fr. Grant Banting și Ch. Herbert Best anunță că au descoperit insulina. Ei spun că,

deși Paulescu ar fi demonstrat eficacitatea substanței pancreatice, acesta ar fi spus că injecțiile cu pancreină nu au efect. Insulina a fost purificată suficient pentru uzul clinic, pentru prima oară, de biochimistul canadian James B. Collip în decembrie 1921 prin tratarea omogenizatului tisular de pancreas bovin cu alcool, eter, și din nou alcool. Acest extract și-a dovedit eficacitatea în mod spectaculos începând din ianuarie 1922, când a fost injectat de Frederick G. Banting bolnavilor de la Toronto General Hospital. Astfel, în 1923, cei doi sunt premiați cu Premiul Nobel (C.H. Best era la data aceea student în anul II de medicină, iar F.G. Banting n-avea nicio specialitate și n-a mai făcut nicio altă cercetare științifică nici înainte de 1922 și nici după 1922. Singurul lui merit este că știa limba franceză și citind publicațiile prof. dr. N. Paulescu i-a încolțit gândul de a-și însuși descoperirea acestuia).

Răspunzând campaniei internaționale de restabilire a adevărului inițiată de fiziologul scoțian Ian Murray, Comitetul Nobel recunoaște în 1969 meritele și prioritatea lui Nicolae Paulescu în descoperirea tratamentului antidiabetic. Profesorul A.W.K. Tiselius, directorul Institutului Nobel, deplânge situația din 1923, dar – conform statutelor Comitetului – exclude posibilitatea unei reparații oficiale, exprimându-și doar speranța că *opera de pionerat* a lui Paulescu va fi elogiată cum se cuvine de forurile științifice internaționale. Cu ocazia semicentenarului descoperirii insulinei, aceste foruri au recunoscut în mod unanim prioritatea savantului român. În cartea „The Priority of N.C. Paulescu in the Discovery of Insulin” (1976), profesorul Ioan Pavel a prezentat documente incontestabile care atestă meritele lui Paulescu. Însă Paulescu nu apucă să se bucure de recunoștința internațională, el încetând din viață pe 19 iulie 1931. Profesorul Paulescu declara cu amărăciune „(...)unii m-au devalizat, alții încearcă să-mi înăbușe plângerile. Și aceasta se petrece în sânul cinstitei familii a oamenilor de știință. Odinioară credeam că un cercetator poate munci în liniște, căci eram convins că publicațiile sale îl pun la adăpost de orice nedreptate. Din nefericire, astăzi sunt silit să mărturisesc că m-am înșelat cu desăvârșire”.

A murit neîmpăcat în 1931, fiind înmormântat în cimitirul Bellu.

Este autorul a numeroase lucrări, dintre care menționăm „Tratamentul febrei” (1916), „Traite de physiologie medicale” (trei volume, 1919–1922), „Traitement du diabete” (1924). Pentru meritele sale deosebite, la 13 noiembrie 1990, a fost ales membru post-mortem al Academiei Romane. În 1990, el este numit post-mortem membru al Academiei Române.

Statuia lui Nicolae Paulescu, de lângă Facultatea de Medicină din București, este dezvelită pe 31 august 2001, în prezența președintelui Federației Internaționale de Diabet, Sir George Alberti. În ciuda contribuțiilor sale în domeniul metabolismului uman, Nicolae Paulescu este ignorat de școala de medicină și istoriografia științifică occidentală (de exemplu, monografia „The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery” (Edited by H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler, R. A. Kozarek, M. M. Lerch, J. P. Neoptolemos, K. Shiratori, D. C. Whitcomb, and B. M. Rau, Blackwell Publishing Limited 2008), o lucrare-mamut cu mai bine de 1000 de pagini și care debutează cu o istorie a contribuțiilor medicale la înțelegerea rolului și modului de funcționare ale pancreasului, numele românului Paulescu nu este menționat). La 3 martie 1993, prin Decret al Ministerului Sănătății, Institutul de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice din București a fost redenumit Institutul de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „Prof. dr. N. Paulescu”.

La 8 noiembrie 2011, la Academia Română, a avut loc o sesiune omagială prilejuită de aniversarea a 90 de ani de la descoperirea insulinei. Contribuția lui Nicolae Paulescu în domeniul diabetului și în descoperirea insulinei au fost subliniate cu acest prilej de prof. dr. Nicolae Hâncu, de la Institutul de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice din Cluj, membru titular al Academiei de Științe Medicale din România, de acad. Eugen Simion, care a remarcat că Nicolae Paulescu a reușit cu mijloace puține să facă o mare descoperire și meritele sale sunt excepționale, precum și de profesorul Alberto de Leiva (Spania). De asemenea, la 30 noiembrie 2011, cu prilejul celei de-a 132-a Gale de Medicină, Artă și Cultură, desfășurată la Cluj-Napoca, a avut loc conferința intitulată „Nicolae Paulescu în memoria noastră”. *„Paulescu a vrut să întreacă natura și a reușit, dăruind umanității insulina. Terapia cu insulină este cel mai complex, pretențios și copleșitor tratament din patologia umană. Nimic nu o depășește”*, a afirmat, cu acest prilej, prof. dr. Nicolae Hâncu.

Bibliografie:

- [1] Angelescu, Constantin; Sigarteu-Petrina, Laura, *Nicolae C. Paulescu*, Editura Științifică și Pedagogică, București, 1982.
- [2] Ionescu-Târgoviște, C., *Despre știința lui Paulescu și neștiința altora*, Cultura, februarie 2001.

- [3] Paulescu, Nicolae C., *Fiziologie filosofică: noțiunile de „Suflet” și „Dumnezeu” în fiziologie*, Ediție îngrijită, prefață și repere bio-bibliografice de Răzvan Codrescu, Editura Anastasia, București, 1999.
- [4] Simion, Eugen (acad.), *Câteva precizări în Cazul Paulescu*, Formula As, nr. 585, 2003, București.