

Marco Fontani ^a, Mariagrazia Costa ^b, Francesca Salvianti ^c e Mary Virginia Orna ^d

a) Dipartimento di Chimica dell'Università di Firenze; b) Laboratorio di Ricerca Educativa; Dipartimento di Chimica dell'Università di Firenze; c) Dipartimento Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio" dell'Università di Firenze; d) College of New Rochelle, New Rochelle, New York, USA

✉ marco.fontani@unifi.it

Il sottile confine tra inettitudine e inganno

Il caso degli amminoacidi tumorali della serie D

RIASSUNTO

Negli anni '30 i primi lavori a stampa di Fritz Kögl e dei suoi collaboratori iniziarono ad apparire sui D-amminoacidi presenti nelle proteine tumorali animali. La controversa storia su cui si basa questo articolo ricorda la disputa sorta tra Kögl e l'impressionante schiera di dissidenti altrettanto determinati e capaci. Il presente lavoro stimola, con aneddoti, la curiosità di saperne di più su ciò che potrebbe essere andato storto negli esperimenti di Kögl nei due decenni tra il 1930 e il 1950.

ABSTRACT

In the 1930s, the first published reports of Fritz Kögl and coworkers began to appear on the D-amino acids in animal tumor proteins. The controversial story, upon which this article is based, is reminiscent of the dispute that arose between Kögl and the impressive phalanx of equally determined and competent dissenters. The purpose of the present work is to arouse interest, complete with anecdotes, in learning more about what may have gone wrong with Kögl's experiments during the 1930s and 1940s.

Introduzione

Agli inizi del secolo scorso, l'enorme diffusione delle Neoplasie spinse molti stati a fondare istituti per studiarle. Prima della nascita dell'ingegneria genetica l'unica indagine risiedeva nello studio dei processi biochimici. Furono studiate molte macromolecole biologiche. Un impulso per la soluzione dell'antico quesito di come si generava un tumore fu dato quando chimici, biochimici e medici affrontarono il problema con nuovi metodi e nuove idee. Alcune di esse lasciarono sperare in decisivi risultati. Altre, spesso quelle più av-

ventate, finirono per nascondere gravi errori. Una di queste ipotesi riguarda l'eminente medico, Gaetano Fichera (1880 – 1935), primo direttore dell'Istituto Nazionale Vittorio Emanuele III di Milano (poi Istituto Tumori). Con eccessiva fiducia nei pochi dati noti, consegnò alla posterità una dubbia "dottrina", secondo la quale l'origine dei tumori andava ricercata in una disfunzione ghiandolare per la quale conì il termine "squilibrio oncogeno" [1]. Quello di Fichera fu un'ardita ipotesi da medico. Tuttavia, molti errori - se così vogliamo definirli - furono commessi anche dai chimici. Uno tra i più grossolani, addirittura in odore di frode, fu perpetrato da Fritz Kögl, un chimico tedesco naturalizzato olandese.

Sebbene i tumori fossero noti fin dall'antichità – Ippocrate conì il termine carcinoma – gli studi moderni iniziano dopo la scoperta delle cellule e successivamente con l'identificazione che le cellule neoplastiche non penetrano dall'esterno, non sono cioè estranee all'organismo, ma originano da una modificazione propria delle cellule del portatore [2]. Il successivo passo avanti fu dovuto a Rudolf Virchow (1821 – 1902), il quale insegnò a distinguere due tipi di tumori maligni: i carcinomi, i quali derivano da cellule epiteliali, e i sarcomi, i quali hanno origine da cellule connettive. Una così detta "chimica dei tumori" prese l'avvio soltanto quando i patologi furono in grado di distinguere istologicamente i tessuti neoplastici e furono condotti i primi esperimenti per comprendere i fondamenti del metabolismo dei differenti tessuti. La chimica dei tessuti cancerosi fu per semplicità così suddivisa:

- la composizione biochimica del tessuto neoplastico
- i processi biochimici che si svolgono in un tessuto malato

Nel contenuto e nei prodotti di ricambio dei tessuti tumorali non fu possibile caratterizzare nessuna molecola espressione del tessuto neoplastico. Tuttavia, alcuni ricercatori vollero credere che nel siero delle persone colpite da neoplasie si celassero proteine o lipidi specifici. All'inizio degli anni Trenta, il professor Fritz Kögl del Laboratorio di Chimica Organica dell'Università di Utrecht, in collaborazione con i dottori Arie Jan Haagen-Smit (1900-1977) e Wilhelmine (Hanni) Erxleben (1903 – 2001), fece una sorprendente scoperta.

Fin dai primi anni del secolo scorso, Emil Abderhalden (1877-1950) e Florentin Medigreceanu (1882 – 1917) avevano osservato che il contenuto di alcuni amminoacidi non differisce quantitativamente nelle cavie sane da quelle affette da sarcomi o carcinomi. Fu presto escluso che tra le proteine degli organi sani e quelle degli organi malati ci potessero essere delle differenze sostanziali; tutt'al più vi erano differenze nel rapporto reciproco delle differenti frazioni proteiche e nelle quantità dei singoli amminoacidi [3]. Al contrario, le minute analisi del professor Kögl e dei suoi collaboratori [4] sembravano indicare la presenza di differenze qualitative tra i costituenti chimici dei tessuti sani e di quelli malati. Com'è noto, tutte le proteine sinora studiate sono costituite da amminoacidi, i quali appartengono ad una sola serie sterica, e precisamente quella L. I D-amminoacidi si trovano in natura solo eccezionalmente.¹

Kögl asserì che il miscuglio di amminoacidi ottenuto idrolizzando le proteine dei tumori, conteneva alcuni amminoacidi della serie D. Kögl non osservò mai D-amminoacidi nelle proteine dei tessuti normali, mentre rinvenne D-amminoacidi in piccola quantità nei tumori benigni, in maggiore quantità in tutti i tumori maligni, sia spontanei (nell'uomo) che indotti (cavie di laboratorio). Kögl notò che l'acido D-glutammico compariva in quantità più abbondante degli altri amminoacidi. Egli aveva elaborato un preciso protocollo sperimentale: le proteine sia neutre che cariche venivano estratte a freddo con etanolo [5] e tenute a riflusso in tre volumi di acido cloridrico concentrato per sette ore. La completa idrolisi permise

a Kögl di estrarre non meno di quindici diversi amminoacidi in uno stato discretamente puro. Quattro di questi amminoacidi provenienti dall'idrolizzato proteico mostravano una rotazione specifica, che indicava, secondo l'interpretazione data dagli autori, che nei campioni proteici tumorali vi fosse più D-amminoacido di quello che si sarebbero attesi da una semplice racemizzazione del corrispondente L-amminoacido in soluzione. I quattro amminoacidi otticamente attivi erano: leucina, lisina, valina e acido glutammico. I primi tre contenevano una forma D non superiore al 4%, mentre l'acido glutammico spiccava per la sua abbondanza nella forma D. La presenza della forma D variava dal 30 a quasi il 50%. Tale variazione fu indicata da Kögl come un indicatore dello stato di avanzamento della malattia e della sua aggressività [6].

Successivamente isolò il cloridrato dell'acido D-glutammico. A suo avviso, esso avrebbe provato l'esistenza di un ipotetico enzima, il *D-amminoacidossidasi*. Infine, foraggiando cani con proteine tumorali, osservò nelle loro feci una quantità di acido D-glutammico superiore a quella fornita [7].

*Le affermazioni di Kögl, se vere, avrebbero aperto un nuovo approccio allo studio dei tumori. Molti scienziati cercarono conferma delle affermazioni del chimico tedesco. Gli esperimenti di Kögl furono ripetuti in molte parti del mondo, ma i riscontri favorevoli furono pochi ed incerti. Heinrich Th. Wieland (1877-1957) isolò l'acido glutammico con un metodo cromatografico, ma non riuscì a stabilire alcuna differenza nella rotazione ottica dell'acido glutammico estratto dal tessuto normale e da quello canceroso [8]. Abderhalden² controllò con scrupolosità i risultati avanzati da Kögl: solo in alcuni casi confermò la presenza di acido D-glutammico, ma in una concentrazione assai più limitata di quelle proposta dal collega [9]. Al contrario Fritz Albert Lipmann (1899 – 1986) e i suoi collaboratori escludono categoricamente la presenza della forma D dell'acido glutammico [10]. Contemporaneamente negli Stati Uniti, Samuel Graff (1905-1973), David Rittenberg (1906 – 1970) e G. L. Foster [11] ricorsero alla tecnica detta *isotopen-**

¹ Grazie agli sforzi iniziali di Emil Fischer (1852-1919) e ai successivi studi di Karl Johann Freudenberg (1886-1983), Paul Karrer (1889-1971), Richard Kuhn (1900-1967) e altri ancora, apparve chiaro che tutti gli amminoacidi proteinogenici hanno lo stesso arrangiamento dei sostituenti intorno all'atomo di carbonio asimmetrico in posizione α . Tutti questi amminoacidi appartengono alla serie L seguendo la convenzione di Fischer. La preferenza del mondo vivente per la serie L a discapito di quella D è pressoché totale. Soltanto a partire dagli anni Trenta si osservò la presenza di D-amminoacidi naturali. Essi sono stati rinvenuti esclusivamente in alcune muffe e batteri, espressioni forse di forme di vita arcaica.

² Emil Abderhalden godette in vita di un grandissimo prestigio. Molti anni dopo la sua scomparsa fu chiarito il carattere erroneo delle sue teorie. Abderhalden, infatti, aveva ipotizzato l'esistenza di un ipotetico *Abwehrfermente*, ossia una proteasi stimolata dalla risposta immunologica. Questa teoria sembrò confermata da numerose osservazioni sperimentali fatte dai suoi collaboratori. Solamente in seguito, grazie ad uno scrupoloso lavoro di Ute Deichmann e Benno Müller-Hill, fu chiaro che i test di Abderhalden furono eseguiti manipolando accuratamente i dati, ossia scartando tutti i risultati negativi.



Fig. 1 Bruxelles, Ottobre 1937: partecipanti al sesto Congresso Solvay di Chimica. Fritz Kögl è il sesto da sinistra in piedi.

verdünnungsmethode (diluizione isotopica), su una miscela L e D dell'acido glutammico. In nessun caso rinvennero più dell'1 % di acido D-glutammico. Tanto più gli esperimenti di Graff sembravano contraddire i risultati del biochimico tedesco, tanto più il gruppo di Utrecht si arroccò sulle proprie posizioni. Kögl, sebbene si trovasse in ristrettezze economiche dovute alle eccezionalità degli eventi bellici, riuscì a metter su un analogo esperimento [12]. Com'era prevedibile, confermò i suoi precedenti risultati [13] ed accusò i detrattori di imperizia. Kögl affermò che i tempi erano maturi per passare ad un concreto utilizzo della sua tecnica in campo diagnostico. Per comprendere appieno la complessa vicenda scientifica che lo vide coinvolto occorre soffermarsi sulla sua "teoria oncogenica".

1 La Teoria di Kögl sull'origine dei tumori

Sul finire degli anni Venti alcuni biochimici iniziarono ad interessarsi alla stereospecificità di enzimi chiamati peptidasi. Oltre alle L-peptidasi "naturali" furono osservati enzimi capaci di scindere le forme speculari del peptide L. Per comodità furono chiamate D-peptidasi. Nel 1939 Fritz Kögl e Hanni Erxleben trassero la conclusione che i peptidi provenienti da proteine naturali contenessero esclusivamente amminoacidi della serie D [14]. Il titolo di questa comunicazione scientifica annunciava qualcosa di veramente sorprendente: "Zur Ätiologie der malignen Tumoren", ovvero "Sull'origine dei tumori maligni". La spiegazione che davano al fenomeno dell'insorgenza dei tumori era di natura prettamente stereochimica. Secondo le loro vedute, i D-amminoacidi si incontrerebbero esclusivamente come prodotti di demolizione delle proteine di tessuti neoplastici. L'importanza di questa scoperta, se confermata, sarebbe stata incalcolabile: avrebbe permesso di sta-

bilire la natura del tumore e al tempo stesso di farne una diagnosi.

2 Novanta anni di controversie

La domanda, se la comparsa di D-amminoacidi fosse legata alla trasformazione delle cellule normali in cancerose, spinse molti ricercatori a ripetere gli esperimenti di Kögl. I risultati in contrasto con il chimico tedesco alimentarono una vivace discussione. La comunità scientifica si divise. Molti videro in questo uomo un geniale sperimentatore ed accolsero acriticamente la nuova teoria. Altri rimasero scettici non riuscendo a ripetere gli esperimenti. Con il passare degli anni, sempre più scienziati iniziarono a vociferare intorno ad una possibile frode scientifica. In dettaglio la teoria di Kögl e Erxleben prevedeva che gli "stimoli cancerogeni" avessero una causa endogena. Fin qua niente di nuovo: lo stesso Gaetano Fichera in Italia da anni andava pubblicizzando una simile teoria. Kögl però si spinse oltre. Forte dei suoi dati sperimentali egli credette che la causa dell'insorgenza dei tumori andasse ricercata nella sintesi proteica enzimatica. Per Kögl la cellula neoplastica, per sintetizzare le proteine, avrebbe perduto la capacità (propria della cellula sana) di utilizzare esclusivamente amminoacidi naturali. A corollario della sua ipotesi, andò affermando che le cellule normali sono incapaci di opporsi all'invasione delle cellule cancerose poiché sono prive degli enzimi proteolitici specifici. Egli affermò che la sua scoperta era talmente importante da dover essere considerata una pietra miliare nella storia della medicina. Per oltre un decennio il suo nome circolò nelle segrete stanze dell'Accademia Svedese come possibile vincitore del premio Nobel.

Kögl ed Erxleben proseguirono le ricerche. Se alle cavie venivano somministrati, come alimenti, tessuti



Fig. 2 Fritz Kögl, a sinistra, ritratto al fianco di Hans Karl August Simon von Euler-Chelpin, premio Nobel per la Chimica 1929 e membro influente in seno alla Fondazione Nobel.

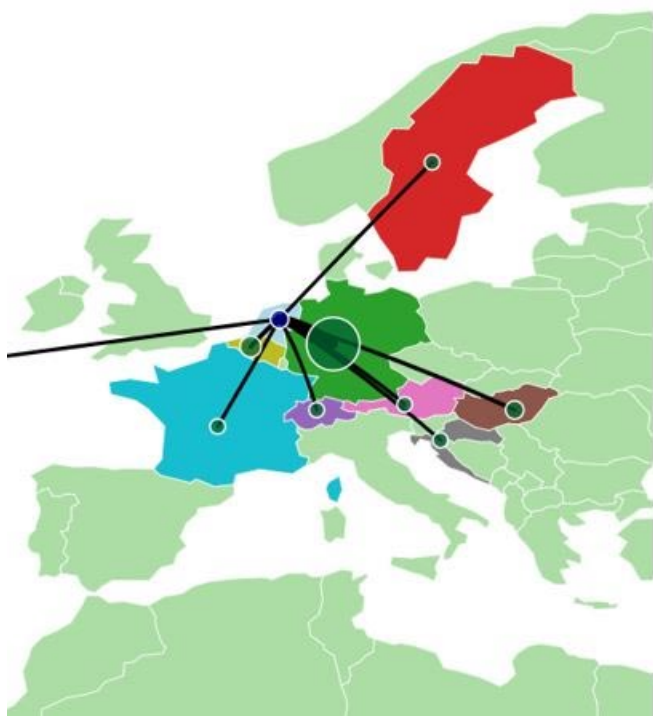


Fig. 3 Cartina che illustra la provenienza delle candidature di Fritz Kögl al premio Nobel; fonte Nobel Foundation. Il segmento incompleto a sinistra indica che alcune nomine sono giunte anche dagli Stati Uniti.

“normali”, i ricercatori trovavano esclusivamente acido L-glutammico. Altre ricerche sembravano andare nella direzione di quella indicata da Kögl: ad esempio innesti di tumori sembravano confermare l'improvvisa comparsa dell'enzima D-peptidasi [15]. Ernst Waldschmidt-Leitz (1894-1972) e i suoi colleghi fecero degli esperimenti che sembravano andare in direzione opposta, facendo sorgere non poche discussioni scientifiche ma anche di natura etica: eseguì, su un campione di ratti, 12 iniezioni di DL-valilglicina al 3% [16]. Dopo un certo tempo riscontrò che il siero di questi animali era divenuto capace di scindere la D-leucina. Lo stesso ricercatore ripeté l'analogo esperimento anche sull'uomo. Infatti, dopo che Kögl comunicò i risultati delle analisi dalle quali sembrava che nelle proteine dei tumori si trovassero D-amminoacidi, Waldschmidt-Leitz credette di aver dimostrato che nel siero dei portatori di tumori comparissero D-peptidasi (enzimi capaci di scindere proteine contenenti D-amminoacidi), attraverso una reazione immunitaria [17]. Dal 1941 il numero delle osservazioni in disaccordo con Kögl crebbe vistosamente. Da allora fu più difficile sostenere la teoria della genesi dei tumori. Anche per Waldschmidt-Leitz queste scoperte segnarono un brutto colpo, perché le sue affermazioni errate non passarono inosservate [18]. Aperta la falla nella teoria Waldschmidt-Leitz, seguì la disastrosa

rotta per Kögl e per le sue ipotesi. E. e R. Abderhalden [19], Berger, Baumann e Johnson [20], Hans von Euler (1873 – 1964), Alström ed Hölberg [21] dimostrarono in modo inoppugnabile che dopo iniezioni sottocutanee di D-peptidi nelle cavie non compariva alcuna D-peptidasi.

Sarebbe stato senza dubbio affascinante fornire una spiegazione così elementare in termini chimici, sul come le cellule potessero sottrarsi al controllo genetico di una crescita normale. Le ipotesi di Kögl furono da subito accompagnate da uno strascico di critiche nella forma di estese pubblicazioni scientifiche [22] e comunicazioni brevi [23]. In tutti i casi, gli autori contraddissero i risultati di Kögl. Nel febbraio 1950 apparve anche una dettagliata recensione a firma di James A. Miller (1915 – 2000) dell'Università del Wisconsin, il quale ripercorse con imparzialità l'intera vicenda [24]. Dal canto suo Kögl non subì passivamente la crescente ostilità dei colleghi. Fino al 1943 il suo gruppo di ricerca pubblicò non meno di dieci lavori, dove puntualmente veniva data conferma dei dati che negli altri laboratori di ricerca sembravano irripetibili.

Nel frattempo, altre discrepanze sorsero tra le due scuole: mentre nel gruppo di Kögl riferirono di non aver mai trovato acido D-glutammico nei tessuti sani, tutti gli altri laboratori di ricerca asserirono che una debole percentuale di acido D-glutammico era presente sia nei tessuti sani che in quelli maligni. Proprio questa affermazione indiretta appare come la prova della veridicità delle affermazioni della fazione avversa: infatti gli amminoacidi ottenuti sia dai tessuti sani che malati tendevano a racemizzare. E poiché sia nell'uno che nell'altro caso erano amminoacidi proteinogenici della serie L, per racemizzazione davano luogo a una piccola percentuale di forma D. Dato che le percentuali della forma D sia nei tessuti malati che sani erano uguali, gli scienziati dedussero che non vi fosse nessuna differenza stereoisomerica tra le proteine malate e quelle sane. In retrospettiva possiamo dire che il gruppo di Utrecht non prestò, o non volle prestare, sufficiente attenzione alle critiche che piovevano da tutte le parti del mondo. Appena terminata la guerra, David Rittenberg e David Shemin (1911 – 1991) pubblicarono un nuovo lavoro [25] molto scettico sull'operato di Kögl [26]. Il gruppo di Utrecht rispose alle critiche pubblicando un nuovo articolo [27], apparso nel 1949; in parte ammisero i propri errori, ma sostanzialmente le loro convinzioni rimasero immutate. Fin dagli anni Quaranta era noto che la racemizzazione dell'acido L-glutammico nelle condizioni di idrolisi menzionate da Kögl produceva circa 1% della specie D. Questa prova non lasciava spazio all'ipo-

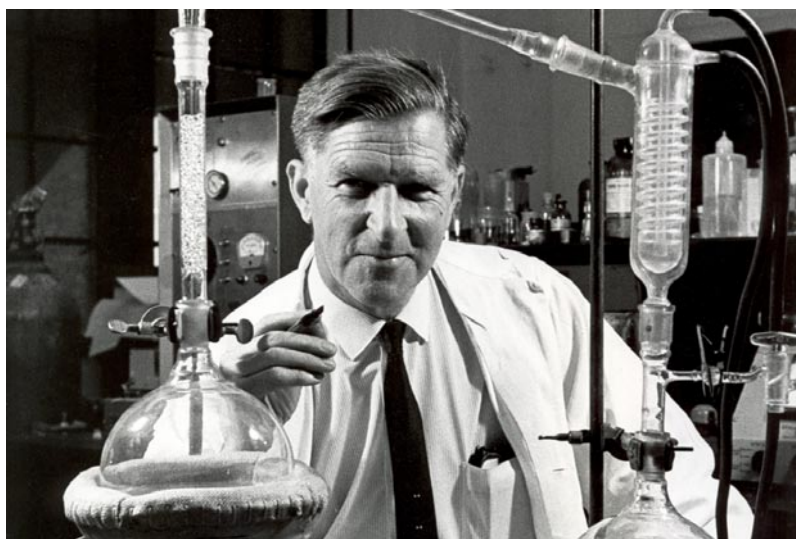


Fig. 4 Arie Jan Haagen-Smit, stretto collaboratore di Fritz Kögl nei primi anni Trenta.

tesi di Kögl e il professore tedesco-olandese l'aveva intuito. Ciò nonostante, si rifiutò di sconfessare il proprio operato. Ancora una volta il peso dell'orgoglio soffocava la verità. Nel corso degli anni furono pubblicati nuovi articoli scientifici dove, con sempre più sicurezza, si affermò che il lavoro di Kögl e Erxleben non fosse tanto il frutto di un errore, ma una vera manipolazione dei dati. La parola frode comparve in entrambe le review dedicate a questi due scienziati tedeschi. La prima pubblicazione [28] apparve nel 1997, mentre la seconda undici anni più tardi [29]. Nel primo lavoro, una monografia di oltre trenta pagine, Samuel Wildman (1912 – 2004) associò il nome di Kögl ad un'altra frode scientifica: la presunta scoperta di due ormoni responsabili della crescita delle piante, l'auxina-A e B. Il secondo lavoro di James Richard Troyer (1929 – 2014), invece, ripercorse l'intera vicenda legata alle scoperte di Kögl. L'autore fece ricadere il peso della frode esclusivamente sulla ricercatrice.

3 Fritz Kögl e gli altri autori

Fritz Kögl era nato il 19 settembre 1897 a Monaco di Baviera. Studiò chimica al Technische Hochschule di Monaco sotto la guida di Heinrich Otto Wieland, del quale divenne assistente nei primissimi anni Venti. Dal 1921 al 1926 lavorò nel gruppo di ricerca di un altro premio Nobel, Hans Fischer. Nominato *privatdozent* di chimica organica nel 1925, l'anno seguente si trasferì all'Università di Gottinga. Nel 1931 divenne professore di Chimica Organica e Biochimica presso l'Università di Utrecht [30]. Kögl nei primi anni Trenta insieme con Erxleben e Haagen-Smit, scoprì l'or-

gine della crescita delle piante che chiamò auxina [31].

Anche in questo caso le loro ricerche furono riconosciute fallaci. Nel mentre, fu eletto membro della Accademia Leopoldina, dell'Accademia delle Scienze di Gottinga e dell'Accademia delle Scienze di Heidelberg, nonché fu elevato al rango di cavaliere dell'Ordine del Leone dei Paesi Bassi. Ricevette anche altri ambiti riconoscimenti: la medaglia Emil Fischer e la Medaglia Scheele dalla Società Chimica Svedese. Durante la Seconda Guerra Mondiale, sostenne la resistenza olandese e poté quindi mantenere la sua posizione accademica in Olanda. Tutta-

via, gli anni olandesi non dovevano essere ancora molti: morì il 6 giugno 1959 di una malattia incurabile, come si diceva all'epoca [32].

Johanne Wilhelmine Erxleben era nata a Brema il 22 giugno 1903. Dopo un percorso scolastico non lineare, a ventitré anni, si iscrisse all'Università Tecnica di Monaco di Baviera. Nel 1929 passò all'Università di Gottinga dove iniziò la lunga collaborazione con Kögl. Nel 1936, dopo che il collega Haagen-Smit emigrò negli Stati Uniti, fu promossa assistente capo; due anni più tardi assunse la cittadinanza olandese e alla vigilia della Seconda Guerra Mondiale fu nominata *privaat-docent*. Durante l'occupazione nazista dei Paesi Bassi, manifestò aperta simpatia per le truppe occupanti. Nel febbraio 1944, quando la guerra si stava mettendo male per la Germania, chiese ed ottenne di riprendere la vecchia cittadinanza. La sua carriera riprese lontano dalle sedi universitarie: divenne prima insegnante di scuola superiore, poi direttrice scolastica del Ginnasio di Bielefeld. Contrariamente a quanto ci si potesse attendere Kögl si mostrò sempre disposto ad aiutarla: nell'immediato dopoguerra le offrì la possibilità di tornare a lavorare in Olanda. Non si può affermare con certezza se egli fosse a conoscenza dell'inganno perpetrato nei suoi confronti o, al contrario, se sia stato costretto a proteggerla per non compromettere la propria reputazione e quella dell'Istituto. Nel 1983, Bucher [33] seguito da Karslon [34] avanzarono l'ipotesi che la ricercatrice tedesco-olandese, in odore di simpatie naziste, avesse probabilmente arricchito i campioni con acido D-glutammico così da falsarne i risultati. Di parere discordante fu Wildman il quale, nel 1997, asserì di essere rimasto con la convinzione che sia Kögl che il collaboratore Haagen-Smith "*were not entirely innocent victims*". Detto ciò, non si sa con certezza di cosa fosse a conoscenza. A detta di Haagen-Smith, Kögl non svolgeva da tempo alcuna ri-

Classe	Nomina per l'anno	Nominatore	Vincitore del Premio Nobel
Chimica	1934	Richard Willstätter (1872-1942)	1915
Chimica	1934	Karl Bauer (1874-1944)	
Chimica	1934	Berthold Rassow (1866-1954)	
Chimica	1934	Wilhelm Böttger (1871-1949)	
Chimica	1934	Paul Pfeiffer (1875-1951)	
Chimica	1935	Hermann Fischer	
Chimica	1935	Hans von Euler-Chelpin (1873-1964)	1929
Chimica	1935	Fritz Hofmann (1866-1956)	
Chimica	1936	Hans Fischer (1881-1945)	1930
Chimica	1936	Heinrich Wieland (1877-1957)	1927
Chimica	1936	Hans von Euler-Chelpin (1873-1964)	1929
Chimica	1937	Heinrich Wieland (1877-1957)	1927
Chimica	1937	Adolf Windaus (1876-1959)	1928
Chimica	1937	Hans Fischer (1881-1945)	1930
Chimica	1937	Percy Brigg (1885-1945)	
Chimica	1937	Otto Hahn (1879-1968)	1944
Chimica	1940	Hans von Euler-Chelpin (1873-1964)	1929
Chimica	1940	Leopold Ruzicka (1887-1976)	1939
Chimica	1941	Julius Wagner-Jauregg (1857-1940)	1927
Chimica	1941	Leopold Ruzicka (1887-1976)	1939
Chimica	1943	M. Dezelic	
Chimica	1943	Leopold Ruzicka (1887-1976)	1939
Chimica	1944	Leopold Ruzicka (1887-1976)	1939
Chimica	1944	Jan Gillis (1893-1978)	
Chimica	1945	Hans von Euler-Chelpin (1873-1964)	1929
Chimica	1948	Eugène Aube (1884-1975)	
Chimica	1948	Heinrich Wieland (1877-1957)	1927
Chimica	1948	Walter Hieber (1895-1976)	
Chimica	1948	Hans von Euler-Chelpin (1873-1964)	1929
Chimica	1949	Avery Morton (1892-1987)	
Chimica	1949	Johannes Bijvoet (1892-1980)	
Chimica	1949	Jan Theodoor Overbeek (1911-2007)	
Chimica	1950	A Rutgers	
Chimica	1950	Eugène Aube (1884-1975)	
Chimica	1951	R. Ruysen	
Medicina	1933	Otto Warburg (1883-1970)	1931
Medicina	1940	Stafan Rusznayk (1889-1974)	
Medicina	1941	Albert von Szent-Györgyi (1893-1986)	1937

cerca di laboratorio sebbene “*he always put his name first on the paper*” e “*he had very little to do with it*” [31]. Kögl passava quasi tutto il giorno chiuso in ufficio, fuori dalla cui porta troneggiava una lampadina. Se era accesa una luce rossa il maestro non andava disturbato per nessuna ragione; se, invece, la luce era bianca l’interessato poteva bussare alla porta e chiedere udienza. Anni più tardi Sabbagh cercò di trovare una spiegazione sul perché Kögl avesse riscosso tanto successo tra i colleghi accademici e non fosse stato neppure “ufficiosamente” accusato dai collaboratori. Egli si soffermò su aspetti sociologici non irrilevanti, i soliti mali che tormen-

tano la scienza allora come adesso: ambizione, fretta nel pubblicare, riluttanza ad ammettere i propri errori, sbavature politiche e perfino il sesso [35]. Una lettera di Haagen-Smith potrebbe gettare nuova luce non sul come fosse iniziata la frode, ma sul perché fosse stato interesse di tutti coprirlo. Kögl veniva chiamato senza troppo affetto, “*Herr Professor*”, di carattere severo fino alla ruvidità: non si poteva porgli domande né tantomeno contraddirlo. Era un *barone* con inclinazioni dittatoriali [36]. Lodisch espresse l’opinione che la frode sia stata perpetrata dai subalterni e in questo caso sembra che le cose siano andate effettivamente così [37]. Tuttavia, se anche fosse vero, il capo non potrebbe uscirne immacolato. Da resoconti ufficiosi, poco più che voci di corridoio tra gli ex-colleghi di Kögl, raccolti con grande riservatezza da van Kolschooten, si evince che circolava un forte scetticismo sull’operato del chimico organico. I colleghi intervistati espressero tutta la loro riserva sull’effettivo contributo dato da Kögl alla chimica. Andarono ben oltre: “Vi era il tremendo sospetto che qualcosa di *maledettamente* falso fosse nascosto nel laboratorio di organica” [38].

Conclusioni

Non vogliamo esprimere un giudizio, ma cercare di stabilire quale errore sia all’origine della frode: una falsata interpretazione dei dati, un errore non denunciato in tempo. La decomposizione delle proteine con acido cloridrico avrebbe liberato i singoli amminoacidi dalla complessa costruzione. Come sappiamo essi erano nella totalità della specie enantiomerica “L”. Tuttavia, la presenza di un ambiente acido avrebbe catalizzato la formazione dell’enantiomero “D”. Tale reazione si sarebbe conclusa, con l’opportuna cinetica, a racemizzazione avvenuta [39]. L’interruzione di questo processo da parte dei ricercatori di Utrecht per purificazioni, estrazioni o misurazioni chimico-fisiche, possono essere avvenute di volta in volta in tempi diversi. Infatti, in tutti i lavori Kögl non riporta una percentuale costante dell’acido D-glutammico. Essa varia da poche unità percentuali a quasi il 50%. Un indizio che spiegherebbe la presenza di tracce di amminoacidi della serie D. Al tempo stesso non si esclude la

possibilità che qualcuno possa aver “aggiustato” gli esperimenti: Kögl e i suoi collaboratori avrebbero involontariamente interrotto la cinetica della reazione di racemizzazione ad intervalli di tempo non identici, ottenendo di volta in volta percentuali diverse della specie enantiomerica non naturale. Oggi sappiamo che la racemizzazione degli amminoacidi è un dato incontrovertibile; esso viene addirittura utilizzato in paleobiologia e nella scienza forense per stimare l'età di un campione biologico [40].

Bibliografia

- [1] P. Placucci, *Dal male oscuro alla malattia curabile*, Ed. Laterza, Bari, 1996, pp 57-60.
- [2] H. von Euler, B. Skarzynski, *La biochimica dei tumori*, Ed. Einaudi, Torino, 1945, pp. 15-26.
- [3] H. von Euler, B. Skarzynski, *La biochimica dei tumori*, Ed. Einaudi, Torino, 1945, pp. 69-75.
- [4] F. Kögl, H. Herken, H. Erxleben, *Z. physiol. Chem.*, 1940, **264**, 220.
- [5] F. Kögl, H. Erxleben, *Z. Phys. Chem.*, 1939, **258**, 57.
- [6] H. Erxleben, H. Herken, *Zeitschr. fuer Physiol. Chem.*, 1940, **264**, 240; F. Kögl, *Naturwissenschaften*, 1942, **30**, 46; F. Kögl, H. Erxleben, *Zeitschr. fuer Physiol. Chem*, 1939, **261**, 154.
- [7] H. von Euler, B. Skarzynski, *La biochimica dei tumori*, Ed. Einaudi, Torino, 1945, pp. 117-127.
- [8] H. Th. Wieland, *Ber. Chem. Ges.*, 1942, **75**, 1001.
- [9] E. Abderhalden, *Ber. Chem. Ges.*, 1942, **75**, 135.
- [10] F. A. Lipmann, O. K. Behernes, E. A. Kabat, D. Burk, *Science*, 1940, **91**, 21.
- [11] S. Graff, D. Rittenberg, G. L. Foster, *J. Biol. Chem.*, 1940, **133**, 745.
- [12] F. Kögl, H. Erxleben, *Z. Physiol. Chem.*, 1943, **277**, 251.
- [13] F. Kögl, H. Erxleben, A. M. Akkermann, *Z. Physiol. Chem.*, 1939, **261**, 141; F. Kögl, H. Erxleben, *Z. Physiol. Chem.*, 1940, **264**, 198; F. Kögl, H. Erxleben, *Z. Physiol. Chem.*, 1940, **264**, 211.
- [14] F. Kögl, H. Erxleben, *Z. Phys. Chem.*, 1939, **258**, 57; F. Kögl, H. Erxleben, *Z. Phys. Chem.*, 1939, **261**, 49; F. Kögl, H. Erxleben, H. Herken, *Naturwiss.*, 1939, **27**, 472; F. Kögl, H. Erxleben, H. Herken, *Klin. Woch.*, 1939, **18**, 801; C. Dittmar, *Krebsforsch.*, 1940, **50**, 472; R. Schoenheimer, *Annu. Rev. Biochem.*, 1941, **10**, 204.
- [15] H. von Euler, B. Skarzynski, *La biochimica dei tumori*, Ed. Einaudi, Torino, 1945, pp. 322-323
- [16] E. Waldschmidt-Leitz, K. Mayer, R. Hatschek, *Z. Physiol. Chem.*, 1940, **263**, 1.
- [17] E. Waldschmidt-Leitz, R. Hatschek, R. Hausmann, *Z. Physiol. Chem.*, 1940, **267**, 79.
- [18] H. Bayerle, F. H. Podlouchy, *Z. Physiol. Chem.*, 1940, **264**, 189; H. Bayerle, G. Borger, F. H. Podlouchy, *Bioch. Z.*, 1941, **307**, 341.
- [19] R. Abderhalden, *Z. Physiol. Chem.*, 1941, **270**, 1; R. Abderhalden, E. Abderhalden, *Fermentforsch.*, 1940, **16**, 194.
- [20] J. Berger, M. J. Johnson, C. A. Baumann, *J. Biol. Chem.*, 1941, **137**, 389.
- [21] H. von Euler, L. Ahlström, B. Högberg, *Z. Krebsforsch.*, 1941, **51**, 433.
- [22] R. Abderhalden, *Z. Physiol. Chem.*, 1942, **275**, 135; A. C. Chibnall, *Biochem. J.*, 1940, **34**, 285; S. Graff, *J. Biol. Chem.*, 1939, **130**, 13; S. Graff, D. Rittenberg, *J. Biol. Chem.*, 1940, **133**, 745; V. Klingmüller, *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1943, 278, 97; T. Wieland, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1942, **75B**, 1001; T. Wieland, P. W. von Bestimmung, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1944, **77**, 34; G. E. Woodward, F. E. Reinhart, J. S. Dohan, *J. Biol. Chem.*, 1941, **138**, 677.
- [23] C. Dittmar, *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1940, **50**, 472; J. M. Johnson, *J. Biol. Chem.*, 1940, **132**, 781; A. Konikova, *Nature*, 1940, 145, 312; B. W. Town, *Nature*, 1940, 145, 312.
- [24] J. A. Miller, *Cancer Research*, 1950, **10**, 65.
- [25] D. Rittenberg, D. Shemin, *Annual Review of Biochemistry*, 1946, **XV**, 247.
- [26] F. Kögl, H. Erxleben, G. J. Veersen, *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1943, **277**, 251.
- [27] F. Kögl, J. Halberstadt, *Rec. Trav. Chim.*, 1949, **68**, 387.
- [28] S. G. Wildman, *Plant Growth Regulation*, 1997, **22**, 37.
- [29] J. R. Troyer, *Journal of the North Carolina Academy of Sciences*, 2008, **124**(1), 1.
- [30] H. A. M. Snelders, Kögl, Fritz (1897-1959), in *Biografisch Woordenboek van Nederland*, 12 Februar 2012.
- [31] F. Kögl, A. J. Haagen-Smit, H. Erxleben, *Z. Physiol. Chem.*, 1934, **228**, 90.
- [32] E. Havinga, *Levensbericht F. Kögl*, in *Jaarboek*, 1959-1960, Amsterdam, 1960, 311-316.
- [33] T. Bucher, *Otto Warburg a personal recollection*, in H. Sund and V. Ullrich Eds, *Biological Oxidation*, Springer Verlag, Berlin, 1983.
- [34] P. Karlson, *Naturwiss. Rundschau*, 1986, **39**, 380
- [35] K. Sabbagh, *A Rum Affair: a True Story of Botanical Fraud*. Straus & Giroux Eds., N.Y., 1999
- [36] M. Barinaga, *Science*, 1991, **252**, 1776.
- [37] H. F. Lodisch, *Trends Biochem. Sci.*, **7**, 86.
- [38] F. van Kolfschooten, *Bedrog In De Nederlandse Wetenschap*, L. J. Veen, Amserdam, 1993.
- [39] K. Kaiser, R. Benner, *Limnology and Oceanography Methods*, 2005, **3**(8), 318.
- [40] J. L. Bada, *Annual Review of Earth and Planetary Sciences*, 1985, **13**, 241; L. Canoira, M. J. García-Martínez, J. F. Llamas, J. E. Ortíz, T. D. Torres, *Int. J. Chem. Kinetics*, 2003, **35**(11), 576; B. J. Johnson, G. H. Miller, *Archeometry*, 1997, **39**(2), 265.