

SEMBLANZAS DE LOS PREMIOS NOBEL 2015

EN FISIOLÓGÍA O MEDICINA

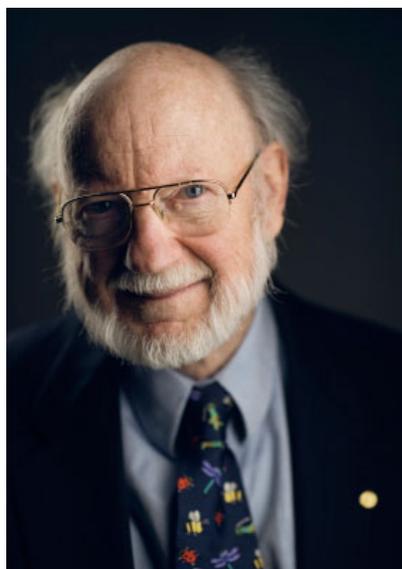
Los galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2015 han sido tres científicos que han desarrollado terapias revolucionarias para el tratamiento de algunas de las enfermedades parasitarias más devastadoras y que afectan a cientos de millones de personas anualmente en las zonas más pobres del mundo.

La mitad del premio ha sido otorgado a William C. Campbell, investigador de EEUU, de origen irlandés y al japonés Satoshi Omura, que descubrieron un nuevo medicamento, la ivermectina, cuyos derivados (ivermectinas) han reducido radicalmente la incidencia de la oncocercosis (ceguera de los ríos) y la filiarisis linfática (o elefantiasis), y han demostrado que son eficaces también frente a un creciente número de otras enfermedades parasitarias. La otra mitad del premio ha sido para la investigadora china Youyou Tu que descubrió la artemisina, un medicamento que ha reducido significativamente

te las tasas de mortalidad en pacientes que sufren de malaria.

ENFERMEDADES PARASITARIAS

Hay una gran variedad de parásitos que causan enfermedades, entre ellos, los gusanos responsables de la filiarisis linfática son de la especie *Wuchereria bancrofti*, que causa el 90% de los aproximadamente 120 millones de casos en 83 países, y de la especie *Brugia malayi*, que presenta una incidencia menor y se distribuye por Asia suroriental. El gusano se localiza en los nódulos linfáticos, con frecuencia en las extremidades y en los genitales masculinos; cuando alcanza el estadio adulto tiene una vida media de 5 a 8 años, produciendo millones de larvas o microfilarias que migran desde el sistema linfático a la sangre, alcanzando la zona periférica donde el vector (muchas especies de mosquito de los géneros *Culex*, *Anopheles*, *Aedes* y *Mansonia*) actúa como huésped intermediario del parásito y en el que las larvas crecen, mudan dos veces en un par de semanas y se convierten en larvas infecciosas que están listas para



William C. Campbell (Ramelton, Irlanda, 1930), doctor por la Universidad de Wisconsin (EE.UU.). Actualmente es investigador emérito en la Universidad Drew (Madison, Nueva Jersey, EE.UU.).



Satoshi Omura (Nirasaki, Japón, 1935), doctor por la Universidad de Tokio (Japón). En la actualidad es profesor emérito en la Universidad Kitasato (Tokio, Japón).



Youyou Tu (Ningbó, China, 1930) es una de las cinco galardonadas con el Premio Nobel sin el grado de doctor. Pertenece a la Academia China de Medicina Tradicional China (Pekín, China).

parasitar de nuevo otro huésped humano a través de la picadura del mosquito.

Otra especie que causa enfermedades importantes es el nematodo *Onchocerca volvulus* que afecta a casi 37 millones de personas en 34 países y es más abundante en África, con pequeños focos en América del Sur y Centroamérica. Los gusanos adultos residen en la zona subcutánea y tejidos profundos, forman nódulos que liberan microfilarias que migran hacia la piel y los ojos, y que cuando mueren provocan en el huésped inflamaciones cutáneas y ceguera. La oncocercosis es transmitida por la mosca negra (del género *Simulium*), que se reproduce en los ríos y arroyos y de ahí el nombre común de la ceguera de los ríos.

La malaria en cambio es una enfermedad transmitida por mosquitos y causada por parásitos unicelulares, protozoos del género *Plasmodium*, siendo el más peligroso para el hombre *Plasmodium falciparum*, que invade los glóbulos rojos provocando fiebre, escalofríos, cefaleas, anemia y, en casos graves, daños cerebrales y la muerte. La malaria se cobra cada año más de 450.000 vidas y más de 3.400 millones de seres humanos en el mundo están en riesgo de padecer esta enfermedad.

NUEVOS TRATAMIENTOS ANTIPARASITARIOS DE ORIGEN BACTERIANO

Satoshi Omura, doctor en Farmacia y Química del Instituto Kitasato de Tokio, es un experto en el aislamiento de bacterias de suelo productoras de compuestos bioactivos. En 1973, desarrolló un proyecto en colaboración con la compañía Merck (EEUU) y, usando sofisticados métodos para el cultivo a gran escala y caracterización,

aisló distintas cepas de *Streptomyces*. De los miles de cultivos de *Streptomyces* aislados seleccionó unos 50 que mostraron ser buenos candidatos para analizar su actividad frente a distintos microorganismos dañinos.

William C. Campbell, experto parasitólogo del Merck Shape-Dohme Research Laboratories, en 1974 adquirió de Omura los cultivos de *Streptomyces* y exploró su eficacia. Campbell demostró que un componente de uno de los cultivos (*Streptomyces avermitilis*) era notablemente eficaz contra parásitos de animales domésticos y de granja. El agente bioactivo se purificó y se denominó avermectina. Posteriormente fue modificada químicamente para obtener un compuesto más eficaz llamado ivermectina. *S. avermitilis* produce ocho avermectinas naturales, de las cuales tres, A_{2a}, B_{1a} y B_{2a}, se producen en gran cantidad. La síntesis química de B_{1a} (la molécula de partida para la ivermectina) es económicamente inviable, por lo que la producción a gran escala para su comercialización dependía de optimizar al máximo la producción por *S. avermitilis*.

La ivermectina se compone de una mezcla de los compuestos homólogos 22,23-dihydroavermectin B_{1a} (80%) y 22,23-dihydroavermectin B_{1b} (20%).

La ivermectina se une selectivamente y con gran afinidad a los canales del ion cloruro regulados por glutamato, que se encuentran comúnmente en las células nerviosas y musculares de invertebrados. La interacción provoca un aumento de la permeabilidad de la membrana celular para los iones de cloruro y por tanto la hiperpolarización de estas células, produciéndose en consecuencia la parálisis y muerte del parásito. Los compuestos de este tipo pueden interactuar con otros

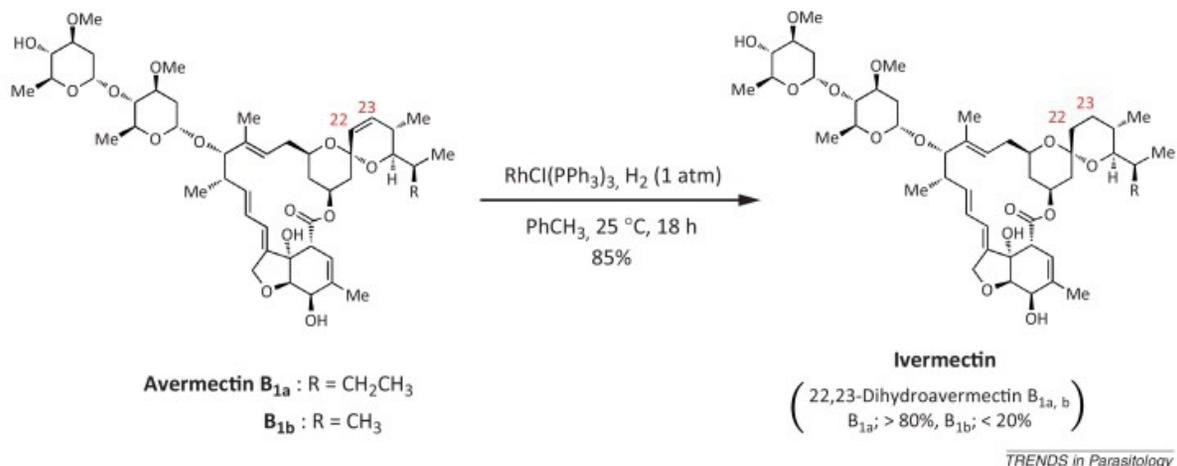


Figura 1. Desarrollo químico de la ivermectina a partir de la avermectina B₁. Fuente: Omura y Crump, 2014.

canales cloruro dependientes, tales como los activados por el ácido gamma-aminobutírico (GABA); sin embargo, los mamíferos solamente poseen canales de cloruro activados por glutamato en el cerebro y la médula espinal, y como las avermectinas tienen una baja afinidad por otros canales activados por ligando específicos de mamíferos, y no suelen cruzar la barrera hematoencefálica, son un medicamento muy seguro para los mamíferos.

Después de una extensa investigación y desarrollo, los productos que contienen ivermectina se introdujeron en el mercado de la salud animal en 1981, convirtiéndose rápidamente en los compuestos más vendidos internacionalmente, generando ventas anuales de alrededor de mil millones de dólares.

Tras el éxito sin precedentes en el mercado de la salud animal, los científicos de Merck pronto se dieron cuenta de que la potencia antihelmíntica de la ivermectina podría ayudar en la lucha contra enfermedades causadas por filarias en los seres humanos. Merck unió fuerzas con la OMS, organizaciones no gubernamentales, donantes internacionales, gobiernos y comunidades afectadas para impulsar ensayos a gran escala. Tras demostrar su eficacia también en humanos, en 1987 la ivermectina fue donada de forma gratuita durante todo el tiempo que fuera necesario para el tratamiento de la oncocercosis, y desde entonces se ha introducido su uso en el programa de lucha contra la oncocercosis en África. Desgraciadamente la ivermectina no mata los parásitos adultos, pero una única dosis anual suprime los síntomas que las microfilarias oncocerciales causan en la piel y los ojos, y previene que la enfermedad progrese. Comunidades enteras tienen que tomar el medicamento una vez al año. En el año 2000, la donación se extendió para el tratamiento de la filariasis linfática en los países que coexiste con la oncocercosis.

TRATAMIENTO DE LA MALARIA DESDE UN JARDÍN CHINO

La otra mitad del Premio Nobel 2015 ha sido para Youyou Tu por el descubrimiento de la artemisina para el tratamiento de la malaria.

La historia de la artemisina se inició en la atmósfera poco favorable de la Revolución Cultural China como una iniciativa del gobierno para ayudar a los norvietnamitas en su guerra con los Estados Unidos. Durante la guerra, la malaria causada por *Plasmodium falciparum*

era un problema importante que estimuló los esfuerzos de investigación en ambos lados del campo de batalla. En los EEUU estos esfuerzos culminaron en el descubrimiento de la mefloquina, un compuesto eficaz en una dosis única contra los parásitos resistentes a la cloroquina. Pero Vietnam del Norte carecía de medios para la investigación y por tanto volvió su mirada a China en busca de ayuda.

En 1967, bajo las instrucciones del Presidente Mao, se puso en marcha un programa nacional secreto llamado Proyecto 523, en el que participaron más de 500 científicos de aproximadamente 60 laboratorios. En el laboratorio dirigido por Youyou Tu investigaron más de 2000 recetas de hierbas tradicionales chinas, de las que 640 resultaron tener alguna actividad antimalárica estudiando sus efectos sobre un modelo animal. Los extractos de *Artemisa annua*, un tipo de ajenjo dulce nativo de Asia (qīnghāo), resultaron ser eficaces para inhibir el crecimiento del parásito en ratones. Sin embargo estos primeros trabajos no fueron reproducibles. Tu continuó su investigación buscando en los textos de la antigua medicina china referencias sobre esta planta, así descubrió que en el texto “Manual de recetas para emergencias” (340 d. C.) de Ge Hong se hacía mención a la capacidad del qīnghāo para la curación de la malaria, en él se decía: “tome un puñado de qīnghāo, sumerja en dos litros de agua, cuele el líquido y beba”. La investigadora se dio cuenta de que el procedimiento estándar de la ebullición y la extracción a alta temperatura podría destruir el ingrediente activo. Con esta idea en su mente Tu rediseñó el protocolo de extracción, realizándolo a bajas temperaturas y con éter como disolvente. También eliminó una fracción ácida que hacía tóxico el extracto y que no contribuía a la actividad antimalárica, se concentró en las hojas, desechando otras partes de la planta, y también descubrió cuándo cosechar la hierba para maximizar el rendimiento. Estas innovaciones aumentaron la potencia del extracto y recortaron la toxicidad.

Por tanto, la profesora Tu puso a punto el protocolo de extracción del principio activo presentando sus resultados en una reunión del Proyecto 523 celebrada en Nanjing el 8 de marzo de 1972. Había logrado un extracto, el 191, que eliminaba el *Plasmodium* de la sangre de ratones y monos de forma reproducible y eficaz. A raíz de este descubrimiento, otros grupos de investigación obtuvieron cristales puros de artemisina que resultaron ser muy eficaces contra la malaria en seres humanos. Si bien los resultados fueron presentados en reuniones

científicas, su publicación en revistas científicas estaba prohibida en aquel momento y nadie fuera del proyecto 523 conocía sus resultados. Finalmente la profesora Tu presentó su trabajo ante la OMS en 1981. Y a partir de entonces se mejoró la fórmula de administración y se ensayaron distintos derivados de la artemisina que aumentaron su eficacia. En 2005, la OMS adoptó una terapia combinada basada en la artemisina que actualmente está salvando muchas vidas, sobre todo de niños en las regiones en las que esta enfermedad es endémica.

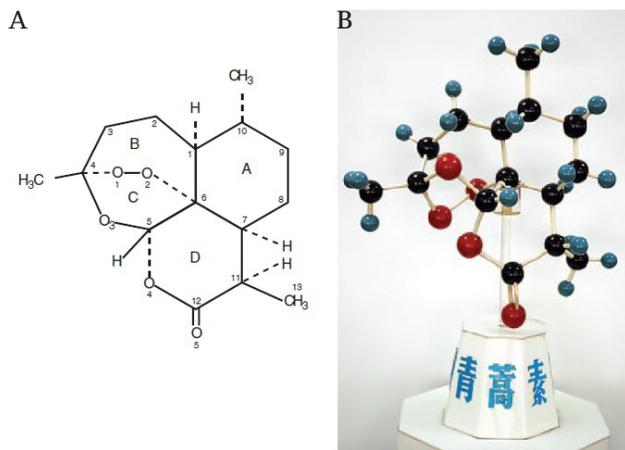


Figura 2. (A) Estructura molecular de la artemisina. (B) Modelo tridimensional de la artemisina. Fuente: Tu, 2011.

El trabajo de la profesora Tu fue finalmente reconocido primero con el prestigioso Premio Lasker~DeBakey Clinical Medical Research de EEUU en 2011, y en 2015 con el Premio Nobel.

Aunque hoy día no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la artemisina, muchas evidencias apuntan que el puente endoperoxido de su molécula interactúa con el grupo hemo cuando el parásito se encuentra en el interior de los eritrocitos del huésped, lo

que provoca la liberación de un radical libre altamente reactivo que se une a las proteínas de la membrana, causa la peroxidación de los lípidos, lesiona el retículo endoplasmático, inhibe la síntesis proteica y, por último, da lugar a la lisis del parásito.

Aunque los desafíos de la lucha contra las enfermedades parasitarias siguen siendo enormes, debido a que los tratamientos provocan la aparición de resistencias, los descubrimientos realizados por los tres investigadores galardonados con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina 2015 han sido fundamentales para el desarrollo de terapias que han proporcionado a la humanidad nuevos y potentes medios para combatir estas enfermedades que afectan a cientos de millones de personas cada año.

REFERENCIAS

- [1] El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2015 en Nobelprize.org. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/
- [2] S. Omura, A. Crump (2014). Ivermectin: panacea for resource-poor communities? Trends in Parasitology. 30: 445-455.
- [3] L.H. Miller, X. Su (2011). Artemisinin: Discovery from the Chinese herbal garden. Cell. 16: 146(6): 855-858.
- [4] Y. Tu (2011). The discovery of artemisinin (qinghao-su) and gifts from Chinese medicine. Nature Medicine. 17: 1217-1220.

Estrella Cortés Rubio
Grupo de Biología y Toxicología Ambiental
Dpto. de Física Matemática y de Fluidos