

Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2015

Tradición y modernidad en la lucha contra los parásitos

“En torno a nosotros –en la naturaleza, en nuestra piel, en nuestros cuerpos– se desarrolla una lucha de poder entre miríadas de pequeñas criaturas microscópicas que combaten por su supervivencia. Muchas son parte importante de los ecosistemas naturales mientras que otras nos atacan causando enfermedad y muerte. Este año el Premio Nobel en Fisiología o Medicina ha sido otorgado a científicos que, recurriendo a la ayuda de la naturaleza, han utilizado las armas empleadas en esa lucha de poder para desarrollar fármacos contra parásitos que han afectado a la humanidad desde los tiempos más remotos”. Con estas palabras, el profesor Hans Forssberg, miembro de la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska en Estocolmo e integrante del Comité Nobel, presentó a los galardonados con ese premio en 2015: Satoshi Omura, William Campbell y Youyou Tu.

Este año la Asamblea Nobel ha desviado su atención de los prodigiosos avances en el campo de la biología molecular hacia investigaciones que, aunque aparentemente menos sofisticadas, ejercen un profundo impacto en el tratamiento de enfermedades que afectan a millones de personas en el planeta. Se trata de las infecciones por parásitos, responsables de serias afecciones tanto en animales como en seres humanos. Entre ellos se encuentran los protozoos, los gusanos o helmintos y los ectoparásitos. Si bien son conocidos los avances en el tratamiento de las enfermedades producidas por bacterias mediante el empleo de los antibióticos –que han sido reconocidos con numerosos premios Nobel en el pasado– hasta hace pocos años habían sido muy escasos los éxitos logrados en el control de las enfermedades causadas por parásitos.

Sin embargo, estas enfermedades son muy frecuentes. Por ejemplo, se estima que los gusanos parasitan a casi un tercio de la población mundial y las helmintiasis que causan, son potencialmente muy graves e invalidantes. Entre sus múltiples variedades, se encuentran la filariasis linfática, también conocida como elefantiasis, y la oncocercosis. Esta última representa la segunda causa en importancia en la producción de ceguera después del tracoma. La enfermedad es producida por el gusano conocido como *Onchocerca volvulus* y fue descrita hace exactamente un siglo por el médico guatemalteco Rodolfo Robles Valverde. Transmitido por diversas especies de moscas negras –vecinas a los ríos de donde deriva el nombre de “ceguera del río”– el parásito causa lesiones importantes en la piel y en la córnea, que son las responsables de la ceguera. Se calcula que casi 20 millones de personas están infestadas con el parásito, siendo endémico en 30 países africanos y en algunas regiones de Sudamérica.

El microbiólogo japonés Satoshi Omura, experto en el aislamiento de productos naturales, estudió hace años un grupo de actinobacterias que se encuentran en el suelo, las *Streptomyces*, caracterizadas por producir numerosos agentes antimicrobianos. De ellas se extrae la estreptomycinina un antibiótico fundamental en el control de la tuberculosis y cuyo hallazgo le valió a Selman Waksman el Premio Nobel en 1952. Omura logró aislar nuevas cepas de *Streptomyces* del suelo de Japón y cultivarlas en el laboratorio, una técnica particularmente compleja que él manejaba muy hábilmente. Seleccionó medio centenar de las cepas más promisorias para analizar su actividad como potenciales herramientas terapéuticas ante diversos microorganismos patógenos. En esta tarea buscó la colaboración de William Campbell, un experto en biología de parásitos quien, en los EE.UU., procedió a analizar la eficacia de los compuestos aislados por Omura. La vinculación entre ambos científicos y, en especial la alianza

entre los grupos del Instituto Kitasato donde trabaja Omura y el de Merck & Co. entonces a cargo de Campbell, comenzó en 1971 en oportunidad de una visita de Omura a los EE.UU. Resultó posible demostrar que un componente de uno de los cultivos, el del *Streptomyces avermitilis* –proveniente de un campo de golf en la ciudad de Ito en Japón– poseía una notable eficacia contra parásitos en animales domésticos. Este agente, la ivermectina, se purificó y dio origen posteriormente, mediante modificaciones químicas de la molécula en el laboratorio de Campbell, a la ivermectina, con potente actividad para eliminar las larvas de los parásitos. Los estudios subsiguientes concluyeron en que la ivermectina es una molécula extraordinariamente potente; activa frente a muchos nematodos intestinales en diversas especies huésped; que exhibe una actividad prolongada ante parásitos extra intestinales incluyendo a las microfilarias que habitan en la sangre; activa ante los nematodos resistentes al benzimidazol y muy bien tolerada por el huésped, lo que sugiere un buen margen de seguridad. En base a estas características, Campbell propuso en 1977 que el efecto de estos compuestos fuera estudiado en seres humanos con infecciones parasitarias como las que causan la ceguera. Fue entonces que Mohammed Aziz en los laboratorios Merck emprendió el primer estudio clínico exitoso que permitió comprobar que en enfermos que recibieron una dosis única de ivermectina se producía una eliminación completa o casi completa de las microfilarias. Posteriormente el laboratorio Merck puso gratuitamente a disposición de gobiernos y pacientes las cantidades necesarias para tratar la “ceguera del río” y la filariasis linfática. En 2012 más de 200 millones de personas recibieron ivermectina durante periodos comprendidos entre uno y 25 años y su empleo permitió avizorar el logro del objetivo de la eliminación global de la filariasis linfática y de la oncocercosis fijados por la Organización Mundial de la Salud para 2020 y 2025 respectivamente.

Precisamente, por el desarrollo de este grupo de compuestos de inusual eficacia frente a las enfermedades parasitarias y cuyo empleo con solo una o dos dosis ha permitido erradicarlas en algunas zonas, ambos científicos compartieron la mitad del Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2015. William Campbell, nacido en Irlanda en 1930, desarrolló toda su carrera científica en los EE.UU. en el *Merck Institute for Therapeutic Research* y se desempeña en la actualidad como investigador emérito en la Universidad de Drew en Madison, New Jersey. A su vez Satoshi Omura, nacido en 1935 en Yamanashi, Japón, se graduó de farmacéutico y de químico en su país natal, desarrolló su carrera en la Universidad Kitasato, donde en la actualidad se desempeña como profesor emérito. Al enterarse de la noticia del premio Nobel, Omura declaró: *“Me pregunto si es correcto que yo reciba este premio. He aprendido durante toda mi vida de los microbios de modo que deberían ser ellos quienes recibieran la distinción en mi lugar”*. Omura ha reseñado en diversas publicaciones el desarrollo histórico de este campo de investigación^{1,2} al igual que lo ha hecho William Campbell³.

En esta oportunidad el premio ha reconocido también un avance fundamental producido en el campo de la malaria o paludismo, parasitosis ampliamente conocida desde tiempo inmemorial por los estragos que causa en la salud de centenares de millones de personas en todo el planeta. Cada año muere más de medio millón de personas a causa de la malaria, la mayoría de ellas son niños. Transmitido por un mosquito, el *Anopheles*, el parásito unicelular *Plasmodium* –del que se han identificado cinco especies– se multiplica en el interior de los glóbulos rojos lo que genera las numerosas manifestaciones que caracterizan a la enfermedad, entre las que se encuentran los típicos accesos febriles. Esquiva a las vacunas y a los tratamientos, la malaria ha atraído la atención de numerosos científicos de todo el mundo a lo largo de la historia y ha estado vinculada a varios premios Nobel: Ronald Ross en 1902 quien descubrió la participación de los mosquitos en su transmisión; Charles Laveran en 1907 que halló el parásito en los glóbulos rojos y demostró también el efecto deletéreo de la quinina sobre el mismo y Paul Herman Müller en 1948 por el descubrimiento del DDT como veneno de contacto para la eliminación de los mosquitos. Se estima que casi 3.4 billones de personas están en riesgo de infección por la malaria cada año. En 2013 se informaron 198 millones de casos de malaria que causaron la muerte de 584 000 personas. En África, donde la incidencia es mayor, se produce más del 90% de las muertes, el 78% de ellas en niños menores de 5 años.

En las décadas de 1960 y 1970 la mortalidad por malaria aumentaba debido al desarrollo de la resistencia al DDT y a la aparición de cepas de *Plasmodium* resistentes a la cloroquina. Una de las personas que se interesó por la búsqueda de un tratamiento para la malaria fue Youyou Tu, una farmacéutica china nacida en 1930 y graduada de la Universidad Médica de Beijing y que en la actualidad se desempeña como profesora en la Academia China de Medicina Tradicional.

Durante la Revolución Cultural en China surgió la iniciativa gubernamental de asistir a los norvietnamitas en su guerra contra los EE.UU. En esa contienda la malaria causada por el *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina constituía un serio problema lo que estimuló los esfuerzos de investigación en ambos lados del frente de batalla. En los EE.UU. se descubrió la mefloquina, un compuesto que era curativo en una sola dosis en infecciones causadas por parásitos resistentes a la cloroquina.

Como los norvietnamitas carecían de la infraestructura de investigación necesaria para estudiar el problema, acudieron a China en busca de ayuda. Siguiendo las instrucciones del presidente Mao (Figura) y del premier Zhou, se realizó una reunión el 23 de mayo de 1967 en Beijing para discutir el problema de los parásitos resistentes causantes de la malaria. Como resultado del encuentro se encaró un proyecto secreto que involucraba a toda la nación, conocido como “Proyecto 523” en el que participaron más de 500 científicos en más de 60 laboratorios e institutos diferentes. En este proyecto tuvo una participación destacada la profesora Youyou Tu. Aunque el objetivo de corto plazo era producir fármacos antimaláricos que pudieran ser empleados de inmediato en el campo de batalla —se obtuvieron tres tratamientos ya en 1969— el objetivo a largo plazo era buscar nuevas drogas analizando productos sintéticos y buscando recetas y prácticas usuales en la medicina tradicional china. Como este trabajo era considerado un secreto militar, no se permitió comunicar los resultados al mundo exterior y, de todos modos, durante la tumultuosa Revolución Cultural, estaba prohibida la publicación en revistas científicas. Por esas razones, nadie fuera del “Proyecto 523” conocía el trabajo que se estaba llevando a cabo. Sin embargo, entre los participantes del mismo la información circulaba libremente en oportunidad de las frecuentes reuniones en las que se evaluaba la marcha del proyecto.

Esta peculiar situación planteó el dilema acerca de la atribución del importante descubrimiento al que arribó el grupo liderado por Youyou Tu, cuestión que volvió a suscitarse en oportunidad de otorgársele una importante distinción internacional, el Premio Lasker, en 2011. Se planteó entonces el dilema si debía reconocerse a una persona cuando el hallazgo surgió como resultado del trabajo colectivo realizado durante la Revolución Cultural china⁴. Pero ya en 2007, tras un cuidadoso análisis de lo ocurrido, se pudo concluir más allá de toda duda que la mayor responsable del avance había sido la profesora Youyou Tu que era la investigadora principal del Instituto de *Materia Medica* china, Academia China de

中國醫學
一個偉大的寶庫,
應該努力發掘, 加
以提高
毛澤東

La medicina y la farmacología chinas constituyen un gran Tesoro. Debemos explorarlo y llevarlo a un nivel más elevado. Manuscrito de Mao Zedong

Ciencias Médicas⁵. En enero de 1969, la profesora Tu lideró un grupo que analizó en detalle la literatura y las recetas de la medicina tradicional china en relación al proyecto de donde surgió la clave para el hallazgo. Fue ella la elegida para presentar el trabajo del “Proyecto 523” por primera vez en octubre de 1981 en Beijing ante un grupo de la Organización Mundial de la Salud interesado en el tratamiento de la malaria.

¿En qué consistió el hallazgo? Tu y su grupo investigaron las características de los tratamientos de hierbas tradicionalmente aplicados a los accesos de malaria desde hacía varios siglos. Al cabo de esta investigación que involucró a más de 2000 recetas empleando hierbas que podrían tener actividad antimalárica, la doctora Tu emprendió un análisis en gran escala de los extractos de esas hierbas en animales infectados con malaria. Así surgió como un posible candidato el extracto de una de ellas, la *Artemisia annua*, cuyo efecto sobre esos pacientes había sido descrito por la medicina tradicional china. Si bien los resultados iniciales fueron inconsistentes, un análisis de las prácticas de extracción que se llevaban a cabo en el año 340 permitió a Tu –cuya historia personal es apasionante– descubrir que cuando esa extracción se hacía en frío se obtenía un compuesto activo de esa planta, la artemisinina, que demostró ser muy potente tanto en animales como en humanos. Se trataba de un nuevo tipo de antimalárico que mataba muy rápidamente al parásito en las etapas iniciales de su desarrollo lo que explicaba su potencia en el tratamiento de los casos severos de malaria.

La importancia de este hallazgo, comunicado inicialmente en publicaciones chinas y que le valió a Tu la otra mitad del Premio Nobel de este año, resulta evidente cuando se considera que la malaria infecta anualmente a casi 200 millones de personas y que, cuando se emplea combinada con otros agentes, la artemisinina logra salvar más de 100 mil vidas cada año. Entre 2000 y 2013 la mortalidad por malaria se redujo en un 47 % en todo el mundo y en un 54% en África. En los niños entre 2 y 10 años de edad, la prevalencia de la infección por malaria pasó del 26% al 14%.

Como se ha comentado, la profesora Youyou Tu recibió en 2011 el prestigioso premio Lasker-De-Bakey en investigación clínica –considerado como la antesala del Nobel– oportunidad en la que reseñó la apasionante historia de su descubrimiento⁶. En esa ocasión, Lucy Shapiro, miembro del jurado de ese premio y profesora en la Universidad de Stanford, EE.UU., señaló: *“Mediante la aplicación de técnicas modernas y rigor científico a una herencia de 5000 años de la medicina tradicional china, Tu y su grupo han ofrecido esas riquezas al siglo 21 en gran medida debido a su intuición científica, a su visión y a su inquebrantable determinación. No es frecuente en la historia de la medicina clínica poder celebrar un descubrimiento que ha aliviado el dolor y el sufrimiento de centenares de millones de personas y ha permitido salvar la vida de muchas más, en especial niños, en más de 100 países. El trabajo de Tu –concluyó– ha dado al mundo la que es posiblemente la más importante intervención farmacológica en los últimos 50 años”*.

El hallazgo de la avermectina –resultado de *“45 años de explorar, maravillarse y descubrir”*, como señala el título de un trabajo de Omura– y de la artemisinina ha transformado de manera radical el tratamiento de las enfermedades parasitarias que afectan a las poblaciones más vulnerables y que viven en comunidades marginales. La libre disponibilidad de estos agentes a escala mundial y su accesibilidad por parte de los sistemas de salud de los países que lo necesitan, explica el éxito que se está logrando en la prevención y el tratamiento de enfermedades serias y debilitantes que afectan a cientos de millones de personas en todo el planeta y que han aproximado el objetivo de su erradicación.

El análisis de la historia de estos descubrimientos demuestra que son el resultado de una singular combinación de técnicas modernas con conocimientos milenarios, de habilidades especiales de los investigadores y de una experiencia sólida en sus respectivos campos de actividad. Estos elementos tan diversos así como culturas tan lejanas entre sí han sido responsables de un evidente progreso para la humanidad. Como acertadamente señaló el profesor Hans Forssberg al anunciar el premio: *“Los hallazgos de los galardonados con el Premio Nobel 2015 representan un cambio de paradigma en la*

medicina ya que no solo han proporcionado un tratamiento revolucionario a pacientes que sufren de enfermedades parasitarias devastadoras sino que han promovido el bienestar y la prosperidad tanto de los individuos como de la sociedad. El impacto global de sus descubrimientos y el beneficio que representan para la humanidad son inconmensurables”.

Guillermo Jaim Etcheverry

e-mail: jaimet@retina.ar

1. Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin – a success story. *Nature Rev Microbiol* 2004; 2: 984-9.
2. Omura S. Microbial metabolites: 45 years of wandering, wondering and discovering. *Tetrahedron* 2011, 67: 6420-59.
3. Campbell WC. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Curr Pharm Biotechnol* 2012, 13: 853-65.
4. Hao C. Lasker award rekindles debate over artemisinin's discovery. *Science News* 29 September 2011. En: <http://news.sciencemag.org/asia/2011/09/lasker-award-rekindles-debate-over-artemisinins-discovery>; consultado el 2/1/2016.
5. Miller LH, Su X. Artemisinin: discovery from the Chinese herbal garden. *Cell* 2011; 146: 855-8.
6. Tu YY. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nature Medicine* 2011, 17: 1217-20.

Nota: *Medicina (B Aires)* ilustró la tapa de su N° 4, 2012 con una fotografía de *Artemisia annua* L.; ver también p 282 de ese número.