

Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2015

Celia E. Coto

celiaecoto@yahoo.com.ar

Tres científicos fueron galardonados este año con el premio Nobel de Fisiología o Medicina, William C. Campbell y Satoshi Ōmura, que compartieron mitad del premio, por su descubrimiento de la droga ivermectina, eficaz para combatir enfermedades parasitarias producidas por nematodos y una investigadora china, Tu Youyou, que obtuvo la otra mitad del premio, por su descubrimiento de la artemisinina, droga que permitió la cura de millones de personas afectadas por la malaria. Es la primera mujer de origen chino que recibe este galardón. El reconocimiento le llega a Tu Youyou a sus 84 años, cuando se cumplen más de cuarenta de su descubrimiento. Se considera que la elección de su candidatura supone también un reconocimiento internacional a la contribución de la medicina tradicional china al tratamiento de la malaria y otras enfermedades ya que el aislamiento de la droga se realizó a partir de la planta *Artemisia annua* conocida como qinghao en China y utilizada por milenios como remedio para los estados febriles. Recién en 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó su uso a nivel internacional y, en la actualidad, la droga se usa en combinación con otra y salva más de 100.000 vidas por año.



Figura 1. Tu Youyou

La enfermedad

La malaria ha devastado la humanidad desde hace miles de años y sigue haciéndolo al día de hoy, a pesar de los adelantos científicos, siendo una de las enfermedades más extendidas del planeta. La malaria es causada por parásitos del género *Plasmodium* que se transmiten al ser humano por la picadura de vectores, los mosquitos hembra del género *Anopheles*, que pican

en la franja horaria que abarca desde el anochecer hasta el amanecer. La enfermedad prevalece en un total de más de cien países distribuidos en Asia, Latinoamérica, el Oriente Medio, parte de Europa y el África subsahariana. En 2008 hubo unos 214 millones de casos de la enfermedad, que según las estimaciones de la OMS, costaron la vida a 438.000 personas. La intensificación de las medidas de prevención y control se ha traducido en una reducción de las tasas de mortalidad por paludismo de más del 60% en todo el mundo en comparación con los índices registrados en el año 2000. Lamentablemente, los niños que habitan el África subsahariana siguen soportando una parte desproporcionadamente elevada de la carga mundial de malaria. En 2015 la región acaparó el 89% de los casos de malaria y el 91% de las muertes por esta causa.

Tu Youyou y su participación en el proyecto secreto de Mao Tse Tung

Tu Youyou nació el 30 de diciembre de 1930 en Ningbó, una ciudad portuaria del sur de la República Popular China, estudió en la Universidad de Pekín donde obtuvo los títulos de científica médica, química y farmacéutica en 1955. Cuando en 1967 se inició un proyecto militar secreto en busca de una droga efectiva contra la malaria, la profesora Youyou Tu tenía 37 años y trabajaba en la Academia de Medicina Tradicional China de Pekín.

Se considera que el descubrimiento de la artemisinina (ACT) es uno de los mayores aportes de los científicos chinos a la medicina del siglo XX pero la historia de su descubrimiento es en cierto modo oscura, ya que surgió de un proyecto militar y porque las noticias de su hallazgo llegaron muchos años más tarde al conocimiento de Occidente. La historia de este hallazgo está descrita por Elizabeth Hsu [1] y la misma TuYouyou en ocasión de recibir el premio Lasker-De Baakey [2]. Se han expresado también voces en contra de la investigadora de parte de otros científicos chinos indicando que no es la única responsable del hallazgo, ella misma menciona a numerosos colaboradores, sobre todo en las pruebas clínicas, mientras que otros reconocidos científicos aceptan el papel principal de Tu en la obtención de la droga por su intensa dedicación al proyecto que lideró por pedido del jefe de gobierno chino Mao Tse Tung.

La guerra de Vietnam, llamada también Segunda Guerra de Indochina, fue un conflicto bélico librado entre 1955 y 1975 para evitar la reunificación de Vietnam del Sur con Vietnam del Norte este último bajo un régimen comunista. Esta guerra de guerrillas, que costó miles de vidas, tenía como escenario zonas selváticas y pantanosas infestadas de mosquitos en cantidad tal que al decir de los líderes de Vietnam del Norte perdían más soldados por la malaria que por las balas, de ahí que Ho Chi Minh que gobernaba el país, solicitara la ayuda de Mao Tse Tung quien junto al primer ministro Zhou resolvió entonces iniciar un gran proyecto científico en busca de una cura contra la malaria.

La revolución cultural china (1966-1976) fue una época difícil para los investigadores, destinados por entonces a la reeducación rural, sin embargo, cuando se puso en marcha el programa secreto de investigación farmacológica para encontrar un tratamiento contra la malaria, unos 500 investigadores pertenecientes a 60 instituciones civiles y militares

participaron en el mismo. El Proyecto 523, denominación debida a que se inició el 23 de mayo de 1967, tenía como principal objetivo encontrar una forma de detener la malaria, para ello un grupo de investigadores intentaría buscar una droga de síntesis a la manera occidental y otro grupo bucearía en los medicamentos usados en la medicina tradicional china y se nutriría de los antiguos libros de medicina tradicional.

La doctora Youyou se unió al proyecto a los dos años de iniciarse y trabajando en el Instituto Chino de Materia Médica, lideró la línea de investigación basada en el uso popular de remedios tradicionales contra las fiebres. En oportunidad de recibir el premio Albert Lasker-De Bakey de investigación médica clínica en 2011[2], la científica contó que en primer lugar fue enviada a la región meridional de Hainan, un grupo de islas ubicadas al sur de China devastada por la epidemia. Pudo observar allí que la enfermedad hacía estragos entre los niños y entrevistó a sanadores rurales que utilizaban hierbas para la cura de enfermedades febriles. Al mismo tiempo comenzó a investigar textos antiguos de herbología. La tarea no fue fácil en palabras de Youyou: "Cuando empecé, ya se habían probado 40.000 compuestos en China y en Estados Unidos, sin resultados positivos".

En 1971, junto con tres ayudantes, seleccionó dos mil recetas de la medicina tradicional china de extractos potenciales con actividad antimalárica de los cuales finalmente probó 380, inoculando cada uno de ellos en ratones infectados con los plasmodios. Las preparaciones de los extractos se realizaban ya sea con agua hirviendo o con etanol. Uno de los compuestos evaluados redujo el número de parásitos de malaria en la sangre de los roedores resultando ser un derivado del ajeno dulce, planta cuyo nombre científico es *Artemisia annua* L (qinghao), llamada también ajeno chino (ver figura 2).

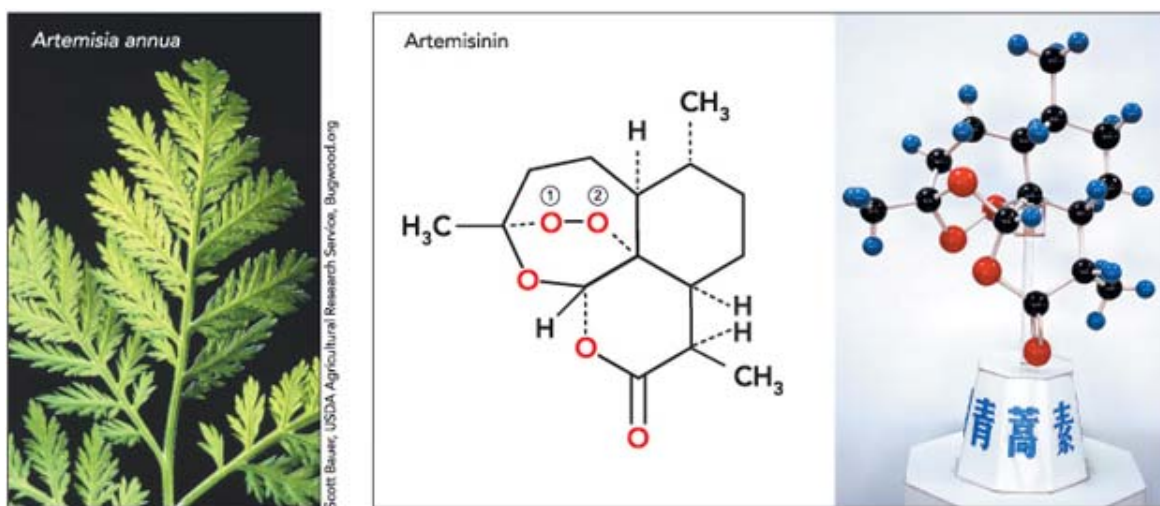


Figura 2. Parte aérea del ajeno dulce, fórmula de la artemisinina y modelo tridimensional

Dado que los resultados no eran reproducibles Youyou y su equipo se pusieron a revisar los manuscritos antiguos en la búsqueda de una posible explicación. La primera descripción del

efecto medicinal del qinghao la encontraron en un documento de dos mil años de antigüedad llamado "52 prescripciones" que fue desenterrado de una tumba de la Dinastía Mawangdui Han. Pero finalmente la Dra. Youyou descubrió un pasaje en el "Manual de recetas para emergencias" escrito por el médico Ge Hong en 340 DC en éste recomendaba para los casos de malaria: "*Tomar un puñado de qinghao, sumergirlo en dos litros de agua, filtrar y beber el líquido*". Ella pensó entonces que en sus preparaciones el calor destruía el principio activo y ensayó otras formas de extracción con éter a baja temperatura, dejó de utilizar la planta entera y se concentró en las hojas y además eliminó una porción ácida del extracto, con esto logró extractos activos neutros capaces de eliminar los plasmodios de la sangre de ratones y monos consistentemente. El paso siguiente fue probar en humanos para conocer su toxicidad, siendo ella la primera voluntaria, luego trataron a un grupo de 21 personas que vivían en la Provincia de Hainan, la mitad infectada con *Plasmodium falciparum* y la otra mitad con *P. vivax*, en ambos grupos el tratamiento tuvo éxito. Mientras otros grupos de investigadores seguían probando la eficacia clínica de los extractos, Youyou Tu se volcó a la tarea de aislar el principio activo mediante cromatografía con la ayuda de investigadores del área de Química orgánica. En noviembre de 1972 logró aislar el principio activo resultando ser una molécula de estructura rara, como se ve en la figura 2, se trata de una lactona de un sesquiterpeno con un grupo peróxido, que posteriormente se demostró ser la parte activa de la molécula contra los plasmodios. Esta molécula cristalina se denominó Qinghaosu (principio del qinghao), luego conocida como artemisinina. Se realizaron cientos de ensayos clínicos todos con resultados positivos en los que ya intervinieron numerosos grupos de trabajo. En tanto YouyouTu, preparó una serie de compuestos derivados de la artemisinina como la dihidroartemisimina que resultó ser diez veces más activa que la ACT. El primer trabajo que describe el efecto de la ACT en idioma inglés se publicó en diciembre de 1979, como era la costumbre en China no figuraban los autores. A esa altura, se habían tratado dos mil pacientes con ACT, algunos que presentaban resistencia a la cloroquina un antimalárico conocido, con una gran efectividad y sin consecuencias secundarias. Recién en octubre de 1981 la publicación tiene repercusión internacional, e invitaron a Youyou Tu a presentar sus resultados en una reunión patrocinada entre otros organismos por la OMS.

Algunas voces se han levantado en su contra, acusándola de que había otros investigadores a los que agradecer el descubrimiento de la ACT, en tanto, otros la han defendido y si bien la consideran una persona de difícil trato, reconocen su perseverancia y dedicación en su trabajo. Los que han buscado un cambio son los plasmodios, hacia el año 2006 aparecieron en Camboya del Este, parásitos resistentes a la artemisinina, debido a ello los tratamientos actuales con esta droga son mixtos combinándola con otras de diferente fórmula química.

He tratado de reflejar en pocas palabras esta compleja historia del descubrimiento de una de las drogas de mayor uso para combatir una enfermedad tan difundida y nefasta como la malaria.

Referencias

1. **Hsu E** (2006) Reflections on the discovery of the antimalarial qinghao *British Journal of Clinical Pharmacology* 61: 666-670
2. http://www.laskerfoundation.org/awards/2011_c_accept_youyou.htm

La autora dirigió Química Viva en el período 2002-2013. Actualmente es directora honoraria de la revista.



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **QuímicaViva**

Número 3, año 14, Diciembre 2015

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar