

Premio Nobel de Fisiología/Medicina 2015

Dra. Doris Perdomo de Ponce

Individuo de Número, Sillón XXXIX

Desde 1901 el Premio Nobel ha sido otorgado a los científicos que han realizado los descubrimientos más importantes en beneficio de la humanidad. Este año 2015, la Asamblea Nobel, que consta de 50 profesores del Instituto Karolinska, el pasado 5 de octubre comunicó que entregará el Premio de Fisiología/Medicina a tres investigadores: William C. Campbell, Satoshi Omura y Youyou Tu, quienes han trabajado arduamente desarrollando terapias contra enfermedades causadas por parásitos, un verdadero flagelo para la humanidad desde hace miles de años y que han afectado a las poblaciones más pobres del mundo (1).

Los titulares de noticias han resaltado que el Nobel de Medicina premió la lucha contra los parásitos, reconociendo la labor hacia la filariasis linfática, la oncocercosis y la malaria. Los tres ganadores se repartirán el premio de ocho millones de coronas suecas (963.000 dólares, 855.000 euros). Campbell y Omura se llevan un cuarto cada uno y Tu, la mitad de la recompensa.

Es importante conocer la trayectoria científica de estos tres premiados por el Nobel de Medicina.

William C. Campbell nació en 1930 en Ramelton, Irlanda, nacionalizado estadounidense en 1962. Después de recibir una licenciatura de Trinity College de la Universidad de Dublín Irlanda, con honores en Zoología para el año 1952, recibió un doctorado de la Universidad de Wisconsin, Madison, WI, EE.UU, en 1957. A partir de 1957 hasta 1990 estuvo laborando en el Instituto Merck para la Investigación Terapéutica,

desde 1984 a 1990 como Científico Senior y Director de Análisis de Investigación y Desarrollo. Campbell actualmente es Investigador Emérito de la Universidad de Drew, Madison, Nueva Jersey, EE.UU (2).

W. C. Campbell, experto en biología de parásitos trabajando en EE.UU, adquirió cultivos de *Streptomyces* del Dr. S Omura y exploró su eficacia. Campbell demostró que un componente de una de los cultivos era notablemente eficaz, contra los parásitos en animales domésticos y de granjas (3). El agente bioactivo se purificó e identificó como Avermectina, esta posteriormente fue químicamente modificada a un compuesto más eficiente llamado Ivermectina. La Ivermectina fue posteriormente probada en seres humanos que tuviesen infecciones parasitarias, eliminando de forma segura las larvas del parásito (microfilarias). El mecanismo de acción de este agente se basa en bloquear la transmisión eléctrica de las células de los nervios y músculos del parásito, causando un flujo de iones de cloro hacia las células llegando a paralizar su sistema neuromuscular (4).

En la primera entrevista realizada desde el Nobel prize.org por Adam Smith al Dr. Campbell, este expresó que solo era un representante del equipo de investigadores de la compañía de Laboratorios Merck para recibir el premio Nobel. Cuando le preguntaron, si consideraba que la naturaleza es una tienda de enormes cantidades de medicamentos anti-parasitarios que aún se desconocen, respondió: “que ha estado escribiendo sobre ese tema durante 40 años y piensa que la naturaleza puede

crear moléculas en términos de la diversidad que no han sido pensadas por los seres humanos”.

El segundo galardonado del premio, es Satoshi Omura, nació en 1935 en la prefectura de Yamanashi, Japón y es un ciudadano japonés. Recibió un doctorado en Ciencias Farmacéuticas en 1968 de la Universidad de Tokio, Japón, y un doctorado en Química en 1970 por la Universidad de Ciencias de Tokio. Fue investigador en el Instituto Kitasato, Japón 1965-1971 y profesor en la Universidad de Kitasato, Japón desde 1975 hasta el 2007, continuando como profesor emérito de la misma (5).

Omura es un microbiólogo experto en el aislamiento de productos naturales, se centró en un grupo de bacterias, *Streptomyces*, que viven en el suelo, conociendo que producen una gran cantidad de agentes con actividad antibacteriana (incluyendo estreptomycin descubiertos por Selman Waksman, Premio Nobel 1952). Logró aislar nuevas cepas de *Streptomyces* de muestras de suelo y las cultivó con éxito en el laboratorio, seleccionando unos 50 de las más prometedoras, con la intención de que serían analizadas por su actividad frente a microorganismos dañinos (6).

De nuevo, el entrevistador Adam Smith, quien es el actual Director científico de medios del Nobel, le enfatizó durante la conversación, si había dedicado toda su vida a la búsqueda de los regalos de la naturaleza que nos dan los microorganismos. Su respuesta fue muy clara, al expresar: “que cree que tal vez su creencia es correcta, al considerar que los microorganismos son muy importantes en la naturaleza y solo aprende continuamente de ellos”.

Los doctores S Omura y W. Campbell contribuyeron en el descubrimiento de una nueva clase de medicamentos (Avermectina) con una eficacia extraordinaria contra enfermedades parasitarias. Figura 1.

Inicialmente, los investigadores que trabajaban en el desarrollo de la ivermectina pensaron que bloqueaba los neurotransmisores a nivel de los receptores GABA del sistema neuromuscular somático de los nematodos. Posteriormente, descubrieron que se trataba en realidad del blanco de acción de la ivermectina y medicamentos relacionados a nivel de los canales de Cl⁻ glutamato (GUCI-). La ivermectina mientras paraliza el cuerpo de la pared y músculo

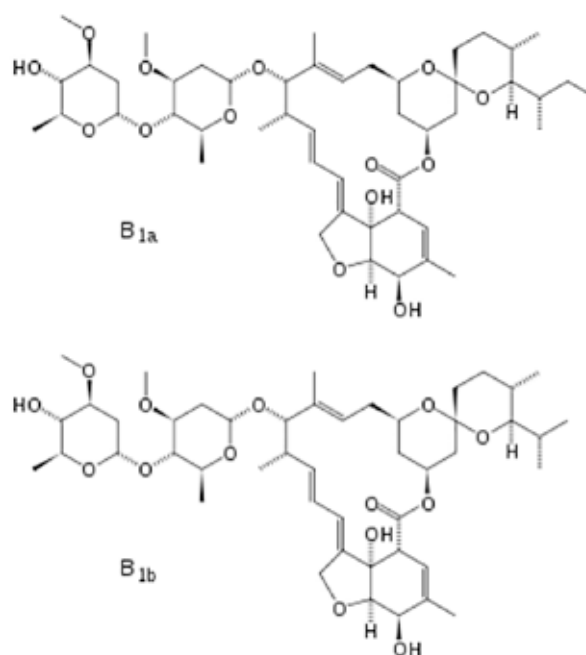


Figura 1. Ivermectina estructura molecular.

faríngeo en nematodos, no tiene tal impacto en los mamíferos al no poder atravesar la barrera hematoencefálica de su sistema nervioso central, donde se encuentran los receptores GABA (7).

Durante mucho tiempo, se creía que la ivermectina estaba contraindicada en niños menores de cinco años o que pesaran menos de 5 kg, por el temor de neurotoxicidad. Se ha documentado que el medicamento es seguro y efectivo en el tratamiento de parasitosis cutáneas en edades comprendidas entre 14 meses y 18 años de edad (8).

De gran interés ha sido la intervención de linfocitos Th1 y Th2, en la respuesta inmune contra la infección por filarias adultas. La ivermectina en realidad interfiere con la capacidad de las microfilarias de evadir la acción del sistema inmunológico humano (9). Existen evidencias que apoyan la teoría del aclaramiento rápido en la oncocercosis de las microfilarias, posterior al tratamiento con ivermectina a través de la supresión de la capacidad del parásito, para secretar proteínas que le permitan evadir el mecanismo de defensa inmunológico natural del huésped (10).

La oncocercosis en última instancia conduce a la ceguera, debido a la inflamación crónica en la córnea. La Filariasis linfática, afecta a más de 100 millones de personas, generando inflamación crónica y conduciendo a la estigmatización de toda la vida, e incapacidad por síntomas clínicos, incluyendo lesiones en la piel con presencia de nódulos, elefantiasis (linfedema) e hidrocele escrotal (11).

El tercer investigador premiado corresponde, a una farmacóloga Youyou Tu, quien nació en 1930 en China y es ciudadana china. Se graduó en el Departamento de Farmacia de la Universidad Médica de Beijing en 1955. Desde 1965-1978 fue profesora asistente en la Academia de Medicina Tradicional China. Desde 1979 a 1984 ejerce como profesora asociada y desde 1985 profesora en el mismo Instituto. A partir de 2000, ha sido profesora Jefe en la Academia de Medicina Tradicional China (12).

Youyou Tu de 84 años, comenzó su investigación mediante la combinación de textos médicos antiguos de su país de origen, evaluando los llamados “remedios populares”. Logró recolectar unos 2 000 potenciales, a partir de los cuales su equipo preparó 380 extractos de plantas. Uno de estos extractos de la planta de ajeno (*Artemisia absinthium*) demostró ser muy prometedor en ratones. Tu, se inspiró en un documento antiguo modificando el proceso de extracción de una sustancia para que fuese más efectiva antes de aislar el ingrediente activo, es decir la artemisinina a principios de 1970 (13).

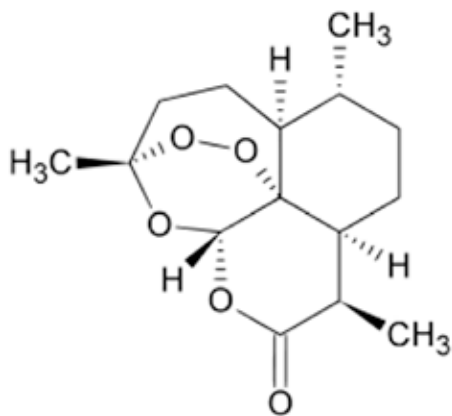


Figura 2. Artemisinina. Estructura molecular.

La artemisinina es el tratamiento más eficaz y seguro contra la malaria. El mecanismo de la artemisinina se dirige a los parásitos dentro del ciclo de *Plasmodium falciparum* en la fase eritrocítica de la infección. Los endoparásitos requieren la presencia de bacterias simbióticas del género *Wolbachia* para la fertilidad y la viabilidad del parásito. Recientemente, se ha reportado un prometedor avance terapéutico para eliminar la carga de microfilarias adultas con ivermectina y la co-administración del antibiótico doxiciclina contra la bacteria *Wolbachia* dentro de nanopartículas logrando una reducción aproximada de 4 000 veces superior al tratamiento previo (14).

La malaria, es una enfermedad que afecta un estimado de 3,2 billones de personas en 97 países y 1,2 millones se encuentran en riesgo de contraerla, de acuerdo a los datos que presenta la Organización Mundial de la Salud (OMS) en seis regiones del mundo. Esta patología, es una enfermedad transmitida por mosquitos causada por parásitos unicelulares, que invaden los glóbulos rojos, produciendo fiebre y, en algunos casos daño cerebral grave y hasta la muerte. En el reporte 2014 de la OMS, para el año 2013 se infectaron 198 millones de los ciudadanos más vulnerables del mundo y aproximadamente cobró unas 584 000 vidas, principalmente entre los niños (15).

Particularmente en Venezuela están encendidas las alarmas. En el impactante trabajo presentado por el Dr. José Félix Oletta en la Academia Nacional de Medicina, galardonado con el Premio “Francisco Antonio Risquez” 2015 y publicado en este número de la Revista, intitulado: “Epidemiología en tiempos de censura”, resalta el autor un incremento alarmante de la malaria en nuestro país superior a un 110 %, al ser comparado con el inmediato quinquenio previo 2010-2014, aunado a la deficiencia del medicamento en los centros de expendio (16).

Posterior, a décadas de progreso limitado en el desarrollo de terapias duraderas para las enfermedades parasitarias, la ivermectina y artemisinina han revolucionado el arsenal terapéutico para los pacientes que sufren de enfermedades parasitarias devastadoras. Campbell, Omura y Tu, han transformado el tratamiento de las enfermedades parasitarias.

El impacto global de sus descubrimientos y el beneficio resultante para la humanidad es de un valor incalculable. El tratamiento es tan exitoso que ha mejorado el estilo de vida de unos 3,4 billones de personas en el mundo, considerando el Comité del Nobel que estas enfermedades están muy cerca de ser erradicadas, lo que sería una hazaña importante en la historia médica de la humanidad (17).

La Academia Nacional de Medicina venezolana celebra este reconocimiento a tan importantes investigadores, por ser nuestro país, uno de los que ha sufrido de manera vertiginosa el incremento de la frecuencia de estas enfermedades en nuestra población de riesgo, durante este nuevo milenio.

REFERENCIAS

1. Campbell W. Lesson from the history of ivermectin and other antiparasitic agents. *Annu Rev Anim Biosci.* 2015 Oct 29. [Epub ahead of print]. Consultado en 08 de noviembre 2015.
2. https://en.wikipedia.org/wiki/William_C._Campbell. Consultado el 12 de octubre 2015.
3. Bloomquist J.R. «Ion Channels as Targets for Insecticides». *Annu Rev Entomol.* 1966;41: 163–190.
4. Bloomquist J. Toxicology, mode of action and target site-mediated resistance to insecticides acting on chloride channels. *Comp Biochem Physiol Ser.* 1993;106:301-314.
5. <http://www.satoshi-omura.info/biography/>. Consultado el 12 de octubre 2015
6. Crump A, Omura S. Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan: The human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011;87(2):13-28.
7. Yates D, Wolstenholme A. An ivermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel subunit from *Dirofilaria immitis*. *Int J Parasitol.* 2004;34(9):1075-1081.
8. Del Mar Saez-De-Ocariz M, McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sánchez L, Ruiz-Maldonado R. Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:264-267.
9. Mackenzie C, Geary T, Gerlach J. Possible pathogenic pathways in the adverse clinical events seen following ivermectin administration in onchocerciasis patients: *Filaria J.* 2003;2(Supl 1):55.
10. Moreno Y, Nabhan J, Solomon J, MacKenzie C, Geary T. Ivermectin disrupts the function of the excretory-secretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(46):20120-20125.
11. <http://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/>. Consultado el 18 de octubre 2015.
12. https://en.wikipedia.org/wiki/Tu_Youyou. Consultado el 13 de octubre 2015.
13. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nature Med.* 2011;(17):1217-1220.
14. Binnebose A, Haughney S, Martin R, Imerman P, Narasimhan B, Bellaire B. Polyanhydride Nanoparticle Delivery Platform Dramatically Enhances Killing of Filarial Worms. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 Oct; 9(10): e0004173. Published online 2015 Oct 23. doi: 10.1371/journal.pntd.0004173
15. Yates D, Wolstenholme A. An ivermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel subunit from *Dirofilaria immitis*. *Int J Parasitol.* 2004;34(9):1075-1081.
16. Oletta JF. Epidemiología en tiempos de censura. *Gac Méd Caracas.* 2015;123(4):1-15.
17. <https://www.newscientist.com/article/mg22830423-600-2015-nobel-prize-winners>. Consultado el 05 de noviembre de 2015