

El Premio Lasker, la Medicina tradicional china y el descubrimiento de la Artemisina



José Miguel Ortiz Melón

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia
Recibido el 7 de noviembre de 2011
e-mail: edicion@ranf.com

Los Premios Lasker son considerados habitualmente como la antesala de los premios Nobel en Medicina y Fisiología. Recientemente, el premio Lasker-DeBakey 2011 en Investigación médica ha sido concedido a la científica china que descubrió la Artemisina y su utilidad en el tratamiento de la malaria. La científica china **Tu Youyou** de la Academia de Ciencias Médicas de Pequín ha desarrollado una terapia que ha salvado a millones de personas, la mayoría de ellos, de países en desarrollo. Una combinación de fármacos basados en la Artemisina es hoy el tratamiento estándar de la malaria y la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye a la Artemisina y sustancias relacionadas en el catálogo de “Medicinas Esenciales”. Cada año, varios cientos de millones de personas contraen la malaria. Sin el tratamiento citado muchos mas de los que ya lo hacen actualmente, morirían. **Tu Youyou**, dirigió un equipo de científicos que transformaron una antigua medicina china en el agente antimalárico mas potente que existe en la actualidad.



Tu Youyou
China Academy of
Chinese Medical Sciences

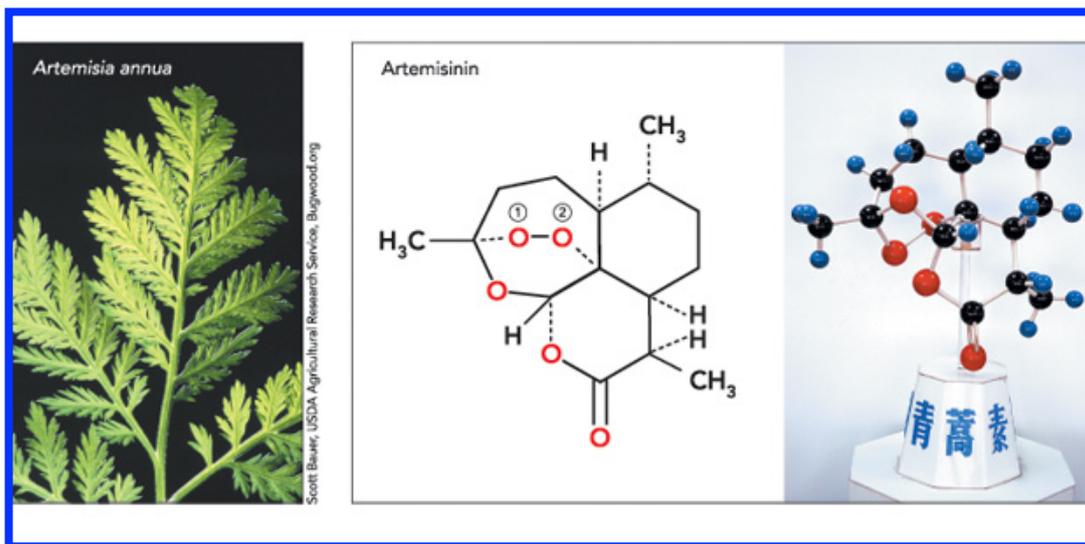
La malaria, ha sido y es una enfermedad devastadora para el ser humano. En el año 2008, el parásito que causa la enfermedad, el *Plasmodium*, infectó a 247 millones de personas y causó al menos un millón de muertes. Los niños, especialmente en los países del África subsahariana, fueron los mas afectados. Los ciudadanos de cerca de 100 países, especialmente de Asia, Iberoamérica y Oriente Medio lo están permanentemente por este parásito así como viajeros de todo el mundo. Los síntomas son por lo general fiebre, dolor de cabeza y vómito. La malaria se convierte rápidamente en enfermedad mortal al interrumpir el aporte de sangre a los

órganos vitales. El diagnóstico temprano y el tratamiento reducen la incidencia, previenen la muerte y cortan la transmisión.

En los años 1950 y posteriores, la Organización Mundial de la Salud inició un proyecto para erradicar la malaria. Tras un cierto éxito, la malaria rebrotó en muchos sitios, debido a la aparición de parásitos resistentes a los fármacos utilizados, como la cloroquina, que había sido empleada hasta entonces con éxito y había controlado la expansión de la enfermedad.

Al comienzo de la Revolución Cultural China, en los años 1960, el Gobierno Chino lanzó un proyecto secreto, de carácter militar, dirigido a encontrar un remedio para combatir el azote mortal de la malaria. China estaba motivada especialmente para encontrar un remedio, no solo por ser un problema importante para el propio país sino también, porque el Gobierno de Vietnam había solicitado su ayuda, en un momento en el que Vietnam se encontraba en guerra y la malaria hacía estragos entre la población civil y militar. La operación, denominada Proyecto 523 (por el día en el que fue anunciada, 23 de mayo de 1967) tenía por objeto combatir la malaria resistente a cloroquina. La naturaleza clandestina de la empresa y el clima político reinante en China creó una situación en la que no se permitía la publicación de trabajos científicos, de manera que la mayor parte de los avances realizados quedaron ocultos a la comunidad científica internacional y muchos detalles son todavía un misterio. **Tu Youyou**, fue nombrada Jefe del Proyecto 523 en su Instituto, en el que investigadores de la Medicina tradicional china trabajaban codo con codo, con modernos químicos, farmacólogos y otros científicos, presididos por el mandato de Mao Tse Tung de “*explorar y mejorar el gran tesoro*” de la Medicina China tradicional. Explorando viejos textos y remedios populares en busca de posibles pistas, el grupo de **Tu** y cols. obtuvieron hacia 1971, 380 extractos procedentes de más de 200 plantas. Los investigadores ensayaron la posibilidad de que alguno de estos extractos pudieran eliminar el *Plasmodium* de la sangre de ratones infectados con el parásito. Uno de los extractos pareció particularmente prometedor. Se trataba de material procedente de la planta *Artemisia annua* (Quinghao en chino) que resultó capaz de inhibir el crecimiento del parásito en animales. Sin embargo, estos esperanzadores resultados no resultaron ser muy reproducibles. Rebuscando en la literatura **Tu** y su equipo encontraron poco después, que la primera descripción de Quinghao databa de un documento de hacia 2.000 años llamado “*52 Recetas*” que detalla el uso de hierbas para combatir hemorroides. **Tu** y colegas, encontraron un pasaje referido a la capacidad de Quinghao para curar la malaria que decía “*Toma un puñado de Quinghao, remójalo en dos litros de agua, cuela el líquido y bebe*”. **Tu**, recapacitando sobre este texto, se dio cuenta que el procedimiento estándar de hervir y extraer a temperatura elevada podía destruir el ingrediente activo. Partiendo de esta idea, **Tu** rediseñó el proceso de extracción llevándolo a cabo a

baja temperatura y empleando el éter como solvente. Asimismo, eliminó una porción ácida del extracto que no contribuía a la actividad antiparasitaria, localizó el material activo en las hojas y mejoró la recolección de la planta con objeto de optimizar el rendimiento. Estas innovaciones, aumentaron la potencia de la sustancia activa y rebajaron su toxicidad y en 1972 **Tu** describió que el extracto vegetal era capaz de eliminar el *Plasmodium* de la sangre de ratones y monos. Poco después, **Tu** y su equipo probaron la efectividad de la sustancia en 21 personas con malaria en una isla del sudeste de China. Aproximadamente, la mitad de los pacientes fueron infectados con *Plasmodium falciparum* el más mortífero de los parásitos y aproximadamente la otra mitad con *Plasmodium vivax* la causa más común de la variante de la enfermedad que se caracteriza por fiebres recurrentes. En ambos grupos la fiebre desapareció rápidamente tras el tratamiento así como los parásitos sanguíneos. Durante ese tiempo, **Tu** comenzó a purificar el componente activo utilizando la cromatografía para separar componentes de los extractos. En Noviembre de 1972, obtuvieron la sustancia pura. La denominaron Qinghaosu (el principio del Qinghao) que corresponde a la actual denominación de artemisina en el mundo occidental. **Tu** y colegas, determinaron posteriormente la estructura que resultó ser la lactona de un sesquiterpeno con un grupo peróxido, es decir, una estructura totalmente diferente de cualquier otra sustancia conocida hasta entonces con propiedades antimaláricas. Estudios posteriores, demostraron que la porción peróxido es esencial para su efecto letal sobre el parásito



Ensayos clínicos subsiguientes sobre 529 casos de malaria, confirmaron que el cristal que Tu y cols habían encontrado proporciona la actividad antimalárica. Muchos científicos de otros institutos se unieron al proyecto para mejorar los procedimientos de extracción y llevar a cabo ensayos clínicos. La primera descripción en inglés sobre artemisina data de 1979. Por entonces, era costumbre en China, que los trabajos científicos publicados fueran anónimos de manera que

la autoría de **Tu** y cols permaneció algún tiempo sin el debido reconocimiento. El trabajo no obstante, llamó la atención internacional. En Octubre de 1981, el grupo de trabajo sobre quimioterapia de la malaria auspiciado por la OMS y el Banco Mundial invitaron a **Tu** a presentar su descubrimiento en un congreso. Su charla provocó una respuesta entusiasta. **Tu** habló no solo de la artemisina sino también de algunos derivados como la didihidroartemisina, un compuesto derivado generado por ella, que tiene diez veces mas de potencia y reduce el riesgo de recurrencia. Este compuesto proporcionó la base de otros fármacos derivados de artemisina.

En 1980, Keith Arnold de la Fundación Roche para Extremo Oriente se unió a Li's y dos años mas tarde publicaron el primer ensayo clínico masivo de artemisina en una revista internacional occidental. El mismo grupo llevó a cabo estudios comparando la artemisina con los agentes antimalaria mas conocidos . La Artemisina mostró una mayor efectividad sin añadir efectos secundarios.

Casi todos los nuevos fármacos antimalaria que habían sido empleados con anterioridad se caracterizaban por mostrar la capacidad de disminuir la incidencia de la enfermedad, pero poco después los parásitos dejaban de ser susceptibles, es decir, se hacían resistentes al tratamiento. En este punto, las cifras de incidencia y muertes empezaban de nuevo a subir. En este contexto desgraciadamente, la artemisina no ha sido una excepción, bolsas de resistencia a compuestos basados en artemisina han empezado a ser detectados en el oeste de Camboya. Para evitar la resistencia, los pacientes suelen tomar dos fármacos que atacan al parásito de diferentes maneras y desde 2006, la OMS desaconseja emplear un único fármaco contra la malaria. La organización recomienda ahora varios tratamientos combinados todos los cuales contienen un compuesto basado en la artemisina y otro no relacionado químicamente.

En el año 2001, la OMS firmó un acuerdo con la firma Novartis fabricante de una de estas combinaciones llamada Coartem, que consiste en artemether y lumefantrina, otro agente antimalaria que fue sintetizado originalmente en la Academias de Ciencias Militares de Pequín. Novartis suministra gratuitamente este compuesto a los sistemas de Salud Publica de los países en los que la enfermedad es endémica.

En resumen, **Tu Youyou** ha sido pionera de un nuevo tratamiento contra la malaria que ha beneficiado a millones de personas. Aplicando técnicas modernas y rigor científico a una herencia milenaria de la Medicina China tradicional la cual puede decirse que continua extendiendo su riqueza en el siglo XXI.