

Nobelova nagrada za fiziologijo ali medicino podeljena moči narave

Miha Skvarč

Nobelovo nagrado za medicino so si v letu 2015 razdelili trije znanstveniki.

Youyou Tu je dobila nagrado za dokaz, da derivati artemizina, substance, izolirane iz sladkega pelina (*Artemisia annua*), zelo učinkovito zdravijo malarijo. Leta 1972 je skupaj z ostalimi sodelavci iz Enote 523 odkrila, da je artemizinin zelo učinkovit proti *Plasmodium* spp., povzročitelju malarije. Je prvi državljan Kitajske in prva Kitajka, ki je dobila Nobelovo nagrado. Svojo poklicno kariero je naredila izključno na Kitajskem. Do leta 2011 je bila neznana širši znanstveni skupnosti. V tem letu je za svoje dosežke na področju iskanja zdravil za malarijo dobila Lasker-DeBakeyjevo nagrado.

Polovico Nobelove nagrade sta si razdelila William C. Campbell in Satoši Omura za odkritje avermectina, spojine, ki deluje na parazite iz rodu glist (Nematoda). Avermectin je odkril Satoši Omura skupaj s skupino znanstvenikov leta 1979, ko so preučevali zemeljsko bakterijo *Streptomyces avermitilis*, ki izloča to substanco v okolico in se tako brani pred drugimi organizmi. William C. Campbell je avermectin preoblikoval v ivermectin, tega pa je farmacevtsko podjetje Merck leta 1987 kot sredstvo za boj proti rečni slepoti darovalo Svetovni zdravstveni organizaciji. Danes se rečna slepota pojavlja samo še v nekaj afriških državah, nekdanj pa je bila glavni razlog za slepoto v Afriki.

Nobelovo nagrado za medicino je dobilo že več znanstvenikov. Okoli leta 1883 so ugotovili, da malarijo povzročajo praživali. Charles Louis Alphonse Laveran je dobil za to odkritje Nobelovo nagrado za medicino leta 1907. Povezava s komarji in malarijo je

bila ugotovljena leta 1897 s pomočjo avtoposkusov. Ronald Ross je našel Laveranov parazit malarije, plazmodij, v komarju mrzličarju in dobil Nobelovo nagrado za medicino leta 1902. Youyou Tu je dobila Nobelovo nagrado za medicino leta 2015 za odkritje artemizina, zdravila, ki je zmanjšalo umrljivost otrok zaradi malarije, predvsem v Afriki, za več kot polovico.

Youyou Tu se je zahvalila z besedami, da v začetku sedemdesetih let 20. stoletja niso imeli učinkovitih zdravil proti malariji. Uspelo jim je izolirati qinghaosu – artemizinin, ki ni imel nič skupnega z ostalimi do tedaj znanimi substancami. Zahvalila se je tradicionalni kitajski medicini, saj je odkrila, da morajo artemizinin izolirati na nižjih temperaturah s pomočjo dietiletra, šele potem, ko je prebrala, kako so leta 340 izdelovali ekstrakt sladkega pelina.

Malarijo povzroča parazit rodu *Plasmodium*, ki ga prenašajo komarji rodu *Anopheles*, ki živijo v naravi, zunaj mest. Samci sicer sesajo rastlinske sokove, samice pa za razvoj svojih jajčec potrebujejo kri sesalcev. Za to vrsto komarjev je značilno, da jih privlačijo žive barve, znoj in izraziti vonji. Okužene samice komarja tako v žlezah slinavkah prenašajo sporozoit. Pri piku samica komarja v krvni obtok gostitelja s svojo slino vnese na tisoče sporozoitov, ki se s krvnim obtokom razširijo po telesu. Ko pridejo v jetra, se tam razvijejo in razmnožijo z nespolno delitvijo. Tako nastanejo merozoiti, ki se po šestih do štirinajstih dneh sprostijo v kri in v obtoku začnejo zajedati naslednjo žrtev: eritrocite ali rdeča krvna telesa. Znotraj eritrocitov se plazmodij skrrije in tako imunskemu sistemu

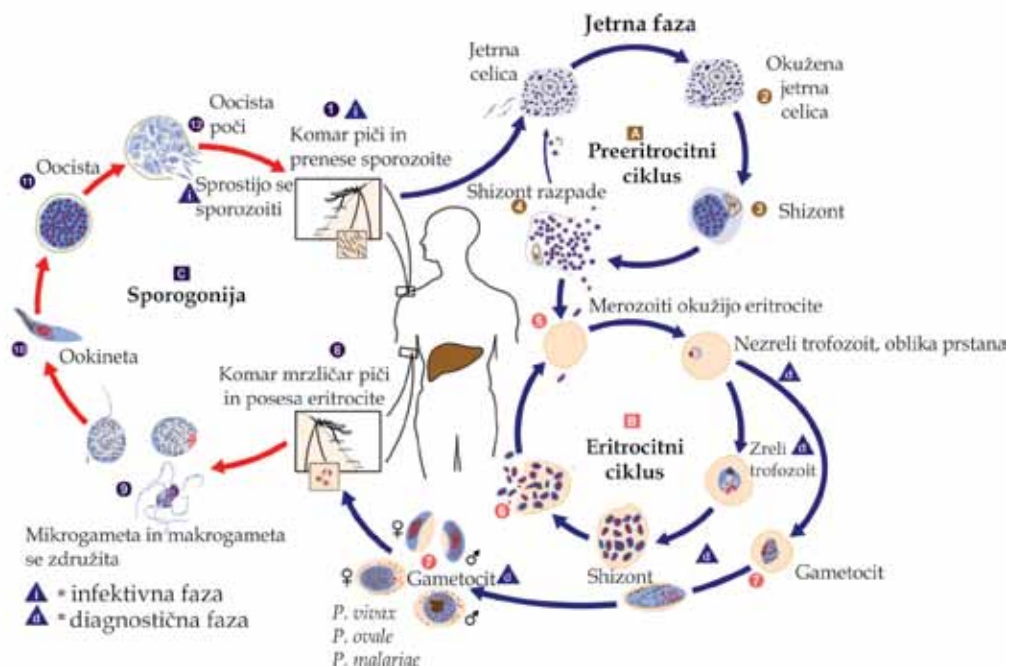
gostitelja onemogoči, da bi se ta pred paraziti lahko branil. Tu se sedaj merozoiti hranijo z vsebino eritrocitov in se spreminjajo v trofozoite. Ko okuženi eritrociti počijo, se pojavita vročina in mrzlica. Lahko se začne nov cikel. Delež parazitiranih eritrocitov v odstotkih imenujemo parazitemija. Bojimo se velike parazitemije, ki je pomemben napovedni dejavnik poteka bolezni pri okužbi z najbolj nevarno in svetovno prevladujočo vrsto *Plasmodium falciparum*. Spremenjena membrana okuženega eritrocita omogoči zlepljanje eritrocitov, to pa lahko pripelje do zamašitve malih žil kapilar v možganih, kar pripelje do pomanjkanja kisika v možganih in propadanja možganov. To imenujemo cerebralna malarija. Če ne ukrepamo dovolj hitro, lahko bolnik, ki je okužen z vrsto *Plasmodium falciparum*, v najslabšem primeru tudi umre.

Nekateri merozoiti se v eritrocitih razvijejo v spolne oblike – gametocite. To so oblike plazmodijev, s katerimi se ob naslednjem piku okuži komar.

Youyou Tu je svojo kariero začela v petdesetih letih kot doktor medicine. Konec šestdesetih let je začela sodelovati pri Projektu 523, ki je bil po odloku Mao Zedonga ustanovljen 23. maja leta 1967. Njegova naloga je bila raziskovanje možne substance za zdravljenje malarije. Z njim je Kitajska skušala pomagati severnovietnamski vojski, ki je imela velike izgube zaradi malarije v vietnamski vojni, saj derivati klorokvina niso bili več učinkoviti. Leta 1972 ji je uspelo izolirati aktivno substanco artemizinin. Leta 1979 so predstavili substanco v kitajski medicinski reviji. Leta 1983 je sledila prva sinteza artemizininina, leta 1986 prva registracija za uporabo artemizininina za zdravljenje malarije. Leta 1996 so registrirali derivat artemizininina – dihidroartemizinin. Iz derivata razvite substance, kot sta artesunat in artemeter, so sestavni deli zdravil, ki jih uporabljamo še danes. Artemizinin

Življenjski cikel Plasmodiuma spp.

Vir: <http://www.cdc.gov/dpdx/>.

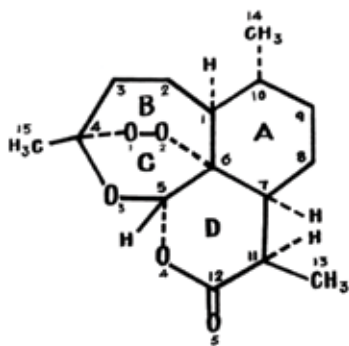


uniči parazit v okuženem eritrocitu tako, da se veže na železov(II) oksid v hemoglobinu, kar privede do tvorbe prostih radikalov. Bolj znan je postal artemeter šele leta 2005, ko je Novartis na trg dal prvo zdravilo v kombinaciji z lumefantrinom. Danes se v primeru malarije zaradi *P. falciparum* v Sloveniji uporablja Artemether-lumefantrine ali Riamet kot prvo zdravilo izbora. Artemizinski pripravki se priporočajo tudi že kot stand-by-emergency zdravilo. Uporabljajo ga v Jugovzhodni Aziji, izjema je Papua Nova Gvineja, če popotnik v ruralnem območju dobi vročino in nima dostopa do zdravnika. Zanimiva je zgodovina tudi ostalih zdravil proti malariji. Prvo zdravilo proti malariji, ki je bilo učinkovito, je bil kinin. Kinin je izvleček kininovca, rastline iz Južne Amerike. Izvleček lubja so kot zdravilo proti vročino uporabljali že v 17. stoletju. V Veliki Britaniji za zdravljenje malarije, ki jo povzroča *P. falciparum*, še danes uporabljajo več ali manj kinin.

Konec šestdesetih let prejšnjega stoletja so tudi Američani imeli podobne težave kot Vietnamci. Vojaški raziskovalni inštitut Walter Reed (Walter Reed Army Institute of Research) je dobil nalogo, da razvije novo zdravilo za zdravljenje malarije. Razvili so meflokin ali Lariam, ki ga danes uporabljajo tudi kot zdravilo, ki preprečuje okužbo z malarijo. Že takrat so vedeli, da ima meflokin neprijeten stranski učinek, ki pri

vojaku ni zaželen. Vojaki so imeli zelo žive sanje in dobivali privide, psihotične epizode. A ameriška vojska je dolgo vztrajala pri meflokinu, do leta 2009, dokler niso opazili nenavadno povečanje splavov pri ameriških vojakinjah, ki so jemale Lariam, da se ne bi okužile z malarijo. Vojska v Veliki Britaniji svojim vojakom še vedno predpisuje Lariam kot zdravilo, ki bi varovalo pred malarijo. Derivati artemizininina so rešili na milijone afriških otrok. Po uvedbi terapije se je smrtnost zaradi malarije med otroki v Afriki prepolovila. In to je glavni razlog, zakaj je Youyou Tu dobila Nobelovo nagrado za medicino leta 2015.

Satoši Omura je ob podelitvi Nobelove nagrade za medicino dejal, da si je sposodil moč narave in da si mogoče nagrade ne zasluži, ker je le preučeval bakterije, kar po njegovim niti ni bilo zelo zahtevno. Satoši Omura je svoje znanstveno življenje namenil raziskovanju zemeljskih bakterij iz rodu *Streptomyces* spp., za katere je bilo že dlje časa znano, da proizvajajo številne protimikrobne učinkovine. Zaradi težavnega gojenja bakterij je razvil nekaj prvenstvenih tehnik za gojenje kultur. Iz več tisoč kultur je izoliral petdeset najbolj obetavnih in med njimi odkril skupaj s svojo ekipo tudi bakterijo *Streptomyces avermitilis*, ki proizvaja avermectin. Njegovo odkritje avermectina je pripomoglo k upanju na skorajšnjo odpravo



Kemijska struktura artemizininina.

Vir: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/tu-lecture-slides.pdf



Sladki pelin (Artemisia annua).

Vir: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/59/Artemisia_annua_detail.jpeg.

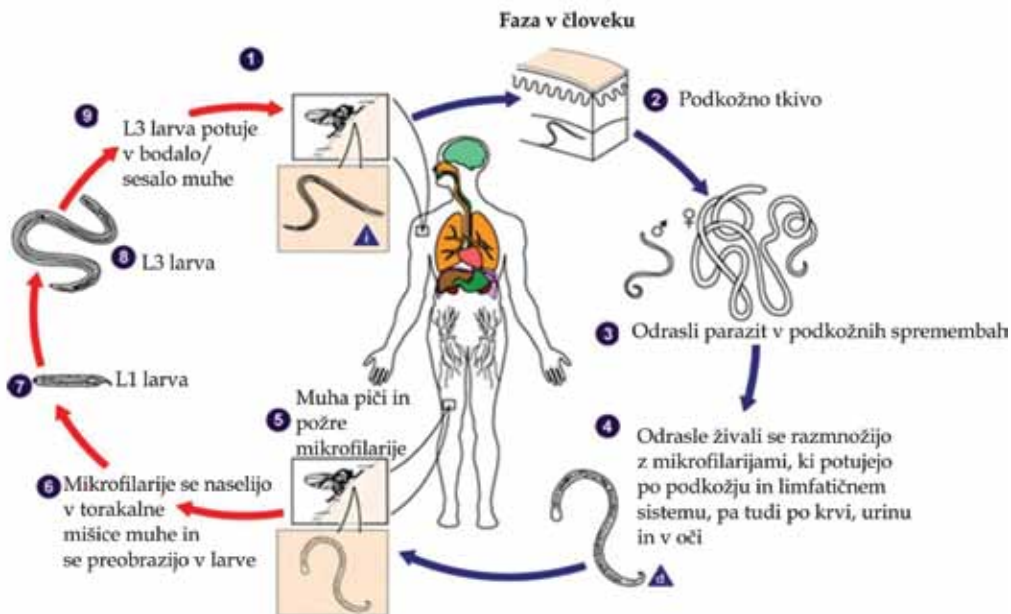
rečne slepote, ki jo povzroča okužba z filarijo vrste *Onchocerca volvulus*. Rečna slepota je četrti preprečljivi razlog za slepoto na svetu. Danes je ogroženih 37 milijonov ljudi, od tega jih 99 odstotkov živi v državah Zahodne in Centralne Afrike. Filarijo v teh državah prenašajo črne muhe, ki živijo ob tekoči vodi z veliko kisika. Ogroženi so poljedelci, ki ob rekah obdelujejo zemljo. Ker je to tropska bolezen, ki ne prizadene bogatega Zahoda, je bila do leta 1987 zelo zanemarjena. Takrat pa se je zgodil zanimiv preobrat, saj je Merck daroval derivat avermectina, ivermectin, Svetovni zdravstveni organizaciji za boj proti rečni slepoti. S pomočjo ivermectina, ki so ga dajali vsem prebivalcem ogroženih območij enkrat letno, so iztrebili rečno slepoto v Južni in Srednji Ameriki. V Afriki pa so bili zelo uspešni v državah, ki med izvajanjem programa zdravljenja niso imele državljske vojne, kot na primer Sierra Leone. Še en dokaz, kako pomembno je delovanje Svetovne zdravstvene organizacije skupaj z nevladnimi organizacijami, so danes afriške države, ki so v državljanski vojni, kot na primer Južni Sudan, Čad, Nigerija in Srednjeafriška Republika, kjer je rečna slepota še vedno problem.

William Campbell je bil zaslužen za to, da je avermectin spremenil v obliko, primerno za ljudi. To se je zgodilo leta 1981. William

Campbell je sodeloval z Omuro. Pridobil je obetavne seve in raziskoval njihove učinke na parazite. Ugotovil je, da zajedavec *Nematospiroides dubius*, ki okuži miši, propada v prisotnosti avermectina. Gre za izjemno učinkovito spojino, ki se uporablja za zdravljenje različnih parazitskih okužb. Poleg rečne slepote se ivermectin uporablja še za zdravljenje strongiloidoze, limfatične

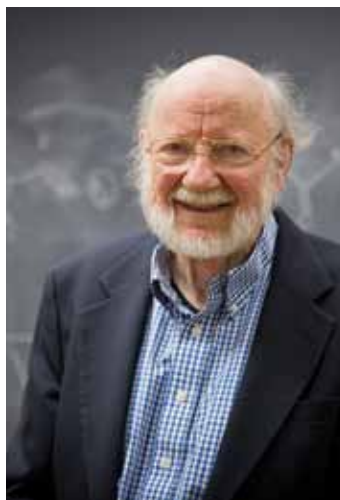
filarioze, okužbe s človeško glisto, bičjeglavci in podančicami. Glavna prednost je tudi odmerjanje, saj ga lahko jemljemo enkrat ali dvakrat letno, kar je velika prednost v revnih predelih brez stalne zdravniške oskrbe. Zanimivo je, da natančen mehanizem delovanja še vedno ni poznan, učinki pa so neizpodbitni. Domnevajo, da ivermectin vpliva na mikrofilarije, ki jih paralizira, kar omogoči imunskemu sistemu, da odstrani parazit. Ivermectin naj bi tudi steriliziral samice odraslih makrofilarij, ki ležejo mikrofilarije v kožnih nodulih.

Ivermectin je na neki način sodeloval tudi pri podelitvi Nobelove nagrade za mir leta 2002. Dobil jo je Jimmy Carter, nekdanji ameriški predsednik, ki je ustanovil Carterjev center. Carterjev center je nevladna organizacija, katere pomembna naloga je tudi boj proti boleznim, ki zavirajo razvoj revnega sveta. Pomemben uspeh je organizacija naredila pri drakunkulozi, imenovani tudi bolezen gvinejskega črva (angl. guinea worm disease). To je okužba s črvom *Dracunculus medinensis*, ki se naseli v koži človeka. Ko se črv razmnoži in človek ponovno pride v stik z vodo, se prebije na plano in v vodo. Še leta 1986 je bila bolezen velik problem v Afriki. Danes pa je po zaslugi različnih ukrepov edina parazitska bolezen



Življenjski cikel filarije *Onchocerca volvulus*. Vir: www.cdc.gov/dpdx/.

William Cecil Campbell levo, Satoši Omura na sredini in Youyou Tu desno. Vir: www.drew.edu, www.wikiwand.com, www.newscientist.com



na pragu izumrtja. Naslednji bolezni, ki ji ma Carterjev center napoveduje izumrtje, pa sta rečna slepota in limfatična filarioza ali elefantiaza.

Kaj se lahko naučimo iz Nobelovih nagrad za fiziologijo ali medicino leta 2015? Po-

membno je vztrajati in iskati rešitve z odprto glavo tudi v naravi. Že Pehta je rekla, da za vsako bolezen rožca raste. Pustimo pametne naprave doma in nazaj k naravi. A po pameti, ker poskus le redko uspe v prvo.