

Sense amnèsia: DOTZE DONES EN LA BIOMEDICINA DEL SEGLE XX

Gertrude Belle Elion: Lluita i modèstia en un nou entorn de recerca farmacològica

Laia Rosich¹, Fèlix Bosch¹⁻²

¹ Fundació Dr. Antoni Esteve. Barcelona; ² Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

Les bases de la quimioteràpia moderna es van establir a principis del segle passat a partir del concepte de la “bala màgica” preconitzat per l’alemany Paul Ehrlich (1854-1915) amb la idea d’obtenir fàrmacs selectius per destruir els patògens de l’organisme. Així, després del primer compost obtingut per Ehrlich, el Salvarsan® o arsfenamina, van aparèixer les sulfamides i la penicil·lina, i a partir d’aquí l’ampli desenvolupament dels antibiòtics. Al marge d’aquesta idea de “bala màgica”, uns anys més tard va sorgir una nova aproximació al disseny racional de fàrmacs, exemplificat principalment per tres investigadors que el 1988 van rebre el premi Nobel de Fisiologia i Medicina: Gertrude B. Elion (1918-1999), Georges H. Hitchings (1905-1998) i James W. Black (1924-2010).

Sense menysprear el paper dels investigadors masculins guardonats, en aquest capítol pretenem destacar alguns fets biogràfics i les aportacions que, des de la modèstia i la dedicació, va fer Gertrude Belle Elion. Química lliurada a la recerca i la docència, per la seva condició de dona es va haver d’enfrontar a més batalles i superar més obstacles que molts dels científics que en aquella època es dedicaven a la recerca, en concret a la recerca farmacològica.

Elion i Hitchings van treballar conjuntament i es van valer de nous procediments de recerca, deixant enrere el mètode tradicional de l’assaig i l’error. Així són els responsables d’una llista de fàrmacs impressionant, entre els quals s’inclouen el primer tractament contra la leucèmia (6-mercaptopurina), el primer immunosupressor que va permetre el trasplantament d’òrgans (azatioprina), el primer antivíric selectiu contra la infecció per herpes (aciclovir) i tractaments contra la gota, la malària i altres malalties. Fins i tot un cop jubilada, Elion va contribuir en certa mesura a l’obtenció del primer fàrmac contra la sida.

Gertrude B. Elion va ésser una persona amb una gran determinació i perseverança, això li va permetre afrontar els prejudicis contra la seva condició de dona. No obstant les dificultats que li va tocar viure, la tenacitat, la dedicació i la validesa científica la van portar al cim de la seva professió: és una de les dotze científiques guanyadores d’un premi Nobel.

De les vivències personals a la vocació científica

Nascuda a Nova York el 1918, Elion era filla d’immigrants jueus. El seu pare, dentista, procedia de Lituània, i la seva mare, costurera, de la part de Rússia que actualment correspon a Polònia. La seva set insaciable de coneixements ja es va fer palesa en una edat primerenca, quan va rebre l’educació bàsica en una escola pública del Bronx. Història, idiomes o ciència, Elion gaudia amb totes les assignatures.

La dolorosa mort del seu avi com a conseqüència d’un càncer gàstric va ésser un dels factors decisius per a la trajectòria investigadora d’Elion. Ella mateixa reconeix: “Va ésser com si fos un senyal: aquesta és la malaltia contra la qual hauràs de lluitar”.

La urgència que sentia per resoldre els misteris de la ciència s’intensificaria amb la defunció del seu promès, el 1941, com a conseqüència d’una endocarditis bacteriana, una malaltia mortal en aquell temps que pocs anys després seria tractable amb la penicil·lina. De nou, un altre esdeveniment tràgic va reforçar aquest mateix missatge quan, el 1956, la seva mare va morir de càncer de cèrvix. Elion estava plenament convençuda de la necessitat de trobar tractaments per al gran nombre de malalties que aleshores eren incurables.

El 1933, amb quinze anys, dos anys del que corresponia, Elion va finalitzar els estudis superiors i va entrar al Hunter College de Nova York per estudiar química. Afortunadament, aquesta formació era gratuïta per a aquells estudiants que, com Elion, obtenien bones qualificacions. Així va poder rebre una educació superior que, d’altra manera, hauria resultat impagable a una família que, com tantes altres, havia quedat afectada econòmicament per la caiguda de la borsa novaiorquesa el 1929 i la crisi econòmica subsegüent.

Correspondència: Dr. Fèlix Bosch
Fundació Dr. Antoni Esteve
C/ Llobet i Vall-Llosera, 2
08032 Barcelona
Tel. 934 335 320
Fax 934 504 899
Adreça electrònica: fbosch@esteve.org

Una dura lluita durant la formació científica i professional

El 1937, amb tan sols dinou anys, Elion es va llicenciar al Hunter College amb un expedient acadèmic excel·lent. Amb el desig de dedicar-se a la recerca científica en l'àrea química, va començar a buscar algú que li proporcionés l'ajuda econòmica necessària per realitzar el doctorat. Malgrat el seu brillant currículum acadèmic, però, no va ésser una tasca gens fàcil. Com en tota crisi econòmica, els llocs de treball escassejaven i encara més per a les dones. En aquella època, les places de recerca estaven reservades estrictament als homes i ben poques vegades es veien dones als laboratoris. Fins i tot en una entrevista de feina, van rebutjar Elion per temor que distraigués els treballadors que, per descomptat, eren tots homes.

Elion es va haver de buscar altres alternatives en veure's incapaç d'obtenir una plaça d'investigadora. Va treballar de professora en una escola d'infermeria i d'ajudanta de laboratori fins que va estalviar prou per continuar els seus estudis. El 1939 va començar un màster de Química a la Universitat de Nova York. Era l'única dona de la classe. De dia treballava de recepcionista en un consultori mèdic, primer, i de professora de química i física en una escola de secundària, després. Dedicava les nits i els caps de setmana al màster que va finalitzar el 1941. Aquesta seria la titulació acadèmica més alta que aconseguiria.

Amb l'arribada de la Segona Guerra Mundial, molts científics homes s'hi van implicar, fet que va permetre finalment a les dones accedir als laboratoris de recerca. Així va ésser com Elion va tenir la primera oportunitat laboral com a química analítica. Realitzava anàlisis de control de qualitat per a una empresa d'alimentació. Es tractava d'una feina repetitiva que va deixar al cap d'un any i mig, en trobar una plaça d'investigadora al laboratori farmacèutic de Johnson & Johnson. Malauradament, aquest laboratori va tancar sis mesos després.

El 1944, al cap de set anys de llicenciar-se, mentre Elion sospesava diverses ofertes de feina, el seu pare va rebre una mostra d'un analgèsic al seu consultori de dentista. Com que es tractava d'un medicament de l'empresa Burroughs Wellcome, actualment GlaxoSmithKline, va suggerir a la seva filla que hi provés sort. La perseverança la va dur a presentar-se a una plaça d'ajudant al laboratori de George Hitchings d'aquesta empresa. Hitchings la va entrevistar personalment i va quedar impressionat per la intel·ligència i l'energia de la candidata. Així es va iniciar una col·laboració que significaria tota una carrera per a ambdós.

Malgrat un expedient i una trajectòria investigadora excel·lents, després d'afrontar les vicissituds estretament vinculades al fet d'ésser dona, Elion no va aconseguir doctorar-se. Al cap de dos anys de treballar a Burroughs Wellcome, per pressió del degà de l'Institut Politècnic de Brooklyn, on havia iniciat els estudis de doctorat, es va haver de decidir entre dedicar-se plenament a la tesi doctoral o abandonar-lo definitivament. Elion va triar aques-

ta última alternativa convençuda que continuaria gaudint amb la seva feina a l'empresa farmacèutica. Paradoxalment, es va donar el cas que una persona sense doctorat va ésser guardonada amb el premi Nobel per la seva capacitat investigadora. Prèviament a aquest reconeixement internacional, Elion va obtenir tres doctorats *honoris causa* de la Universitat George Washington, la Universitat Brown i la Universitat de Michigan.

En l'aspecte personal, entre les seves aficions van destacar la fotografia, l'òpera i els viatges. Trudy, com l'anomenava la gent més propera, no es va casar ni va tenir descendència, encara que va conviure amb els fills i els néts del seu germà Herbert com si fossin seus. Aquesta situació podria haver afavorit la gran dedicació a la recerca, per la qual cosa la incògnita que es podria plantejar és si Elion hauria arribat tan lluny professionalment en cas d'haver assumit majors responsabilitats familiars.

Un extens llegat de compostos

Quan Elion es va incorporar al laboratori de Hitchings, aquest científic dirigia les seves investigacions a l'estudi del metabolisme de les purines i les pirimidines en diferents tipus cel·lulars. El seu objectiu es basava a inhibir selectivament la síntesi d'àcids nucleics de les cèl·lules de divisió ràpida, com les cancerígenes, però deixant la resta de les cèl·lules intactes.

Als anys quaranta poc més se sabia sobre els àcids nucleics que el fet que les purines i les pirimidines s'incorporaven al DNA. Tanmateix, nou anys abans que James Watson (1928) i Francis Crick (1916-2004) proposessin l'estructura de doble hèlix del DNA, Hitchings i Elion van demostrar que la inhibició de la síntesi del DNA en les cèl·lules tumorals, els bacteris i els virus, es podia aconseguir emprant anàlegs d'àcids nucleics. Es basaven en la teoria dels antimetabòlits, és a dir, alteraven lleugerament compostos, com les purines i les pirimidines, que utilitzen les cèl·lules en divisió. L'anàleg resultant havia d'ésser prou similar al compost original per incorporar-se al seu lloc habitual i, alhora, presentar certes diferències per bloquejar la replicació de la cèl·lula i, així, l'expansió de la malaltia.

Aquest tipus de raonaments suposava un nou i revolucionari sistema de recerca de compostos amb una possible activitat farmacològica. Elion i Hitchings pretenien sintetitzar molècules per a unes dianes específiques, en comptes de sotmetre a avaluació un gran nombre de compostos seleccionats aleatòriament, mètode que s'havia aplicat durant els anys previs.

Elion va obtenir versions lleugerament diferents de purines, i el 1948 va aconseguir sintetitzar la diaminopurina, un compost que mitjançant la seva incorporació a les cadenes de DNA inhibia el creixement del bacteri *Lactobacillus casei*. Estudis amb *L. casei* resistents a la diaminopurina van revelar la dificultat que tenia per créixer en medis on l'adenina era l'única font de purines, amb la qual cosa van deduir que l'adenina i la diaminopurina les havia de meta-

bolitzar el mateix enzim, i que el producte del metabolisme de la diaminopurina interferia amb la interconversió de nucleòtids de purina. Encara que amb aquesta substància es van obtenir resultats clínics esperançadors en la leucèmia, en la majoria dels casos va produir episodis importants de nàusees i vòmits. Curiosament, la diaminopurina va mostrar certa activitat antivírica *in vitro*, però la toxicitat evident va fer abandonar qualsevol possibilitat terapèutica.

Tres anys després del descobriment de la diaminopurina, Elion i Hitchings van dissenyar dos derivats que inhibien la biosíntesi purínica: la 6-tioguanina i la 6-mercaptopurina (6-MP). Es va observar que les cèl·lules leucèmiques eren altament sensibles a la 6-MP, mentre que les cèl·lules normals hi eren resistents. Ràpidament es va provar en nens amb leucèmia aguda. Fins aleshores l'únic tractament disponible d'aquesta malaltia consistia en metotrexat i esteroides. Amb 6-MP es va aconseguir incrementar l'esperança de vida dels pacients de tres a dotze mesos, motiu pel qual el 1953, tan sols dos anys després de la seva síntesi, ja la va aprovar la FDA (la Direcció Federal de Fàrmacs i Aliments dels Estats Units). No obstant això, el mecanisme de la citotoxicitat de la 6-MP encara no estava resolt. La inhibició del creixement de *L. casei* produïda per la 6-MP, la contrarestava més d'una base purínica: hipoxantina, xantina, adenina i guanina. Estudis amb *L. casei* resistents a la 6-MP van revelar que el bacteri era incapaç d'emprar hipoxantina. Altra vegada, Elion va concloure que la 6-MP i la hipoxantina, les metabolitzava el mateix enzim (més endavant identificat com a hipoxantina-fosforibosiltransferasa, HPRT), i que la 6-MP inhibia les interconversions de nucleòtids de purina. La 6-tioguanina va resultar més activa, però també més tòxica que la 6-MP. Finalment, va trobar l'aplicació principal en el tractament de la leucèmia aguda mielocítica en els adults.

Indubtablement, l'èxit d'aquest fàrmac va revolucionar el camp de la quimioteràpia del càncer. Actualment, la 6-MP s'administra en combinació amb altres fàrmacs a pacients amb leucèmia limfoblàstica aguda, cosa que en permet un pronòstic molt més favorable. Aquesta malaltia remet en prop del 80% dels casos i, com a resultat del gran augment de l'esperança de vida, els nens que supe- ren la malaltia arriben a l'edat adulta.

El 1950 es va sintetitzar l'antipalúdic pirimetamina. Aquest compost, de gran afinitat amb l'enzim dihidrofolat-reductasa, va resultar ésser infinitament més tòxic per al paràsit de la malària que per a l'hoste humà. I el 1956 es va sintetitzar el trimetoprim, un fàrmac antibacterià emprat contra la meningitis, la septicèmia i altres infeccions bacterianes dels tractes urinari i respiratori, que també ha resultat eficaç per al tractament de les infeccions per *Pneumocystis jiroveci*, comunes en pacients amb sida.

Poc després de l'aprovació de la 6-MP per al tractament de la leucèmia, l'hematòleg Robert Schwartz, de Boston, va descobrir que aquest fàrmac interferia la formació d'anticossos en conills quan els exposaven a un antigen extern.

Arran d'això, un jove cirurgià anglès, Roy Calne, va decidir emprar 6-MP per mirar d'evitar el rebuig dels trasplantaments de ronyó en gossos. Així va aconseguir alentir de manera significativa el rebuig en més d'un mes. En vista dels resultats, Elion li va sintetitzar diversos compostos estretament relacionats amb la 6-MP, entre els quals figurava l'azatioprina, un profàrmac de la 6-MP que s'havia sintetitzat per millorar-ne l'eficàcia i protegir-lo temporalment del seu catabolisme. Després d'observar-ne l'efecte immunosupressor, l'azatioprina es va incloure ràpidament en assaigs clínics amb receptors de trasplantaments de ronyó. La combinació d'azatioprina i prednisona va permetre realitzar trasplantaments de ronyó amb èxit durant setze anys, fins que va arribar la ciclosporina. Així mateix, va proporcionar un tractament efectiu per a malalties autoimmunitàries com l'artritis reumatoide.

Aplicant els mateixos principis que per a l'obtenció dels fàrmacs anteriors, l'any 1963 es va sintetitzar l'al·lopurinol, un nou anàleg de la purina. Aquest compost va resultar ésser substrat i inhibidor de l'enzim xantina-oxidasa. L'oxipurinol, el compost resultant de l'oxidació de l'al·lopurinol, és també un inhibidor de la xantina-oxidasa. Impedint l'acció d'aquest enzim i, per tant, l'oxidació d'hipoxantina a xantina, es bloca la formació d'àcid úric, per la qual cosa aquest compost es va convertir en el tractament de la gota. Anys després es va descobrir que l'al·lopurinol també era efectiu contra la leishmaniosi i la malaltia de Chagas (causada per *Trypanosoma cruzi*), gràcies a les diferències en el metabolisme del fàrmac entre la cèl·lula hoste i el paràsit.

Després de la jubilació de Hitchings, el 1967, el grup d'Elion va formular l'aciclovir, el primer antivíric que bloca selectivament la replicació del virus herpes. El 1968 es va constatar que un nucleòsid purínic, l'arabinòsid d'adenina (ara-A), podria ésser un futur antivíric. En paraules d'Elion: "Això em va fer pensar que si amb adenina funcionava, per què no amb diaminopurina?". Al principi la diaminopurina havia mostrat una activitat antivírica sorprenent, però ràpidament es va observar el seu potencial antileucèmic, a la vegada que uns efectes massa tòxics, i el laboratori va reorientar l'estratègia cap al tractament del càncer. Després de sintetitzar l'arabinòsid de diaminopurina, es va comprovar que en el ratolí es transformava en arabinòsid de guanina (ara-G), tots dos compostos actius. No obstant això, l'anàleg de guanina, l'aciclovir, va resultar molt més actiu *in vivo* que l'arabinòsid de diaminopurina. I així va ésser com a partir d'una reconsideració d'un antic compost es va obtenir l'aciclovir, un altre dels grans descobriments d'Elion.

El reconeixement, amb cert retard

Durant la seva carrera professional, Elion va anar adquirint progressivament més i més responsabilitats dins del grup de recerca de Hitchings. El 1967 la van nomenar cap del Departament de Teràpia Experimental, un càrrec que va mantenir fins a la jubilació el 1983.

Just un any després de retirar-se oficialment –però encara present com a científica emèrita–, el seu laboratori va desenvolupar la 3'-azido-3'-desoxitimidina o zidovudina (AZT) com el primer tractament contra la sida. Encara que Elion sempre va negar qualsevol implicació amb la creació d'aquest fàrmac, les seves aportacions en el camp dels anti-vírics van ésser essencials per al descobriment de l'AZT.

Sabent la decepció que Elion sentia per la seva manca de titulacions acadèmiques oficials, Hitchings va pensar que pertànyer a la distingida American Society of Biological Chemists seria una grata compensació. I amb aquest objectiu, Hitchings es va dirigir a la societat amb aquestes paraules: “Sé que Elion té tres desavantatges: no té cap doctorat, és una dona i treballa per a la indústria. Tanmateix, els parlaré d'ella”. A principis dels anys cinquanta, Elion va aconseguir esdevenir membre d'aquesta institució científica. Com ja s'ha comentat prèviament, el reconeixement de la trajectòria com a investigadora també li va arribar una mica més tard, quan tres universitats nord-americanes li van concedir el doctorat *honoris causa*.

A dos quarts de set del matí del disset d'octubre de 1988, la va despertar una trucada. Es tractava d'un periodista que la felicitava pel premi Nobel que acabava de guanyar. Primer es va pensar que era una broma, però davant de les contínues trucades de felicitació no va tenir més remei que convèncer-se que era cert. El comitè dels premis Nobel va afirmar que cadascun dels fàrmacs descoberts per Elion podria merèixer un premi per si sol.

Altres reconeixements van seguir al premi Nobel. El 1990 van admetre Elion com a membre de l'Acadèmia Nacional de Ciències dels Estats Units, i un any després es va convertir en la primera dona escollida per al National Inventors Hall of Fame. Aquell mateix any va rebre la Medalla Nacional de la Ciència dels Estats Units.

Sensibilitzada per encoratjar les dones a desenvolupar les seves carreres científiques, Elion va dirigir un programa a Glaxo Wellcome que proporcionava beques i mentors a científiques, i va crear una beca al Hunter College per a graduades en química.

Malgrat les més de quaranta-cinc patents en què apareix el seu nom, els nombrosos títols honorífics i premis, Elion sempre va tractar sense pretensions les qüestions de l'honor i del prestigi: “El premi Nobel està bé, però els fàrmacs que he desenvolupat són recompenses per si mateixos”, va afirmar en més d'una ocasió.

Mai del tot còmoda entre grans científics, a Elion li agradava estar prop dels estudiants i estimular-los a emprendre les seves carreres científiques. Després de la jubilació a Burroughs Wellcome, va exercir de professora investigadora de medicina i farmacologia a la Universitat Duke. Allí va tenir l'oportunitat d'oferir lliçons valuosíssimes sobre com i per què fer ciència; una experiència molt estimulante per a Elion, que veia com la seva carrera la duia de nou a l'ensenyament. No obstant això, ella creia que la motivació dels estudiants per dedicar-se a la ciència s'havia de fomentar molt abans, a l'edat de vuit o nou anys: “Els encanta descobrir. Si aconseguixes mantenir aquesta

curiositat i que s'adonin de què es tracta en realitat, llavors es dirigiran cap a la ciència”.

Generosa a acreditar el treball dels seus col·laboradors, Elion els va animar i ajudar quan ho van necessitar. Més pendent dels resultats aconseguits pel seu equip que de la seva pròpia reputació, Elion es va centrar en les aplicacions pràctiques de la seva recerca i mai no va deixar de tenir presents els pacients, les malalties dels quals es podien guarir amb els seus fàrmacs.

Arran de la mort d'Elion, el vint-i-u de febrer de 1999, el mateix director de Glaxo Wellcome va afirmar: “La passió que Gertrude Elion sentia per la ciència només la va superar la seva compassió per la gent”.

Els esforços per la recerca que va realitzar Gertrude Elion, igual que van fer Hitchings i Black, la van dur a descobrir fàrmacs importants gràcies a un nou enfocament basat en la integració dels estudis bioquímics i els processos fisiològics. Les seves aportacions científiques s'haurien de considerar de molt més valor encara, tenint en compte que en aquella època no disposaven dels instruments de recerca tan sofisticats que existeixen avui dia. Si bé la comunitat científica sap que aquesta manera de fer recerca va proporcionar eines farmacològiques de gran valor terapèutic, no és tan conegut què va succeir realment després de cada descobriment. En el cas que ens ocupa, cabria destacar el perfil humà i professional d'una dona que, amb la lluita i des de la modèstia, tant va aportar a la recerca farmacològica del segle XX.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Autobiography of Gertrude B. Elion, the Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988. *Oncologist*. 2006;11:966-8.
2. Colvin M. Gertrude Belle Elion (1918-1999). *Science*. 1999;284:1480.
3. Elion GB. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture. The pharmacology of azathioprine. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;685:400-7.
4. Elion GB. The purine path to chemotherapy. A: Frångsmyr T, Lindsten J, editors. *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981-1990*. Singapur: World Scientific Publishing Co.; 1993. p. 447-68.
5. Giner-Sorolla A. The excitement of a suspense story, the beauty of a poem: the work of Hitchings and Elion. *Trends Pharmacol Sci*. 1988;9:437-8.
6. Holloway M. Profile: Gertrude Belle Elion. The satisfaction of delayed gratification. *Sci Am*. 1991;265:21-2.
7. JWA.org. Where history lives and grows. Brookline: Jewish Women's Archive; c1998-2007 [consultat el 23 de juliol de 2010]. Disponible a: <http://www.jwa.org/exhibits/wov/elion/over.html>
8. Kent R, Huber B. Gertrude Belle Elion (1918-99). *Nature*. 1999;398:380.
9. Koenig R. The legacy of great science: the work of Nobel Laureate Gertrude Elion lives on. *Oncologist*. 2006;11:961-5.
10. Nobelprize.org. Gertrude B. Elion. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988. Estocolm: The Nobel Foundation; c1988 [consultat el 23 de juliol de 2010]. Disponible a: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/elion-autobio.html
11. Raju TN. The Nobel chronicles. 1988: James Whyte Black, (b 1924), Gertrude Elion (1918-99), and George H. Hitchings (1905-98). *Lancet*. 2000;355:1022.
12. Zetterstrom R. G.B. Elion (1918-1999) and G.H. Hitchings (1905-1998): breakthrough in the treatment of childhood leukaemia. *Acta Paediatr*. 2006;95:898-900.