

Nóbelsverðlaun í læknisfræði fyrir uppgötvun nýrra sýklalyfja

Magnús Gottfredsson

sérfræðingur í smitsjúkdómum á Landspítala og prófessor við læknadeild Háskóla Íslands

Situr í ritstjórn *Læknablaðsins*

magnusgo@landspitali.is



Sænska Nóbelsnefndin tilkynnti í byrjun október um verðlaunahafa ársins 2015 í lífeðlis- eða læknisfræði. Kínverska vísindakonan Youyou Tu hlaut helming verðlaunanna og hinum helmingnum skiptu á milli sín Japaninn Satoshi Omura og Bandaríkjamadurinn William C. Campbell. Öll hafa þau verið brautryðjendur í rannsóknum á sníkjudýrasýkingum og uppgötvað ný lyf sem valdið hafa straumhvörfum í meðferð þeirra. Sérstök ástæða er til að fagna þessari ákvörðun nefndarinnar, þar sem rannsóknir á sníkjudýrasýkingum hafa löngum verið vanræktar þrátt fyrir þær gríðarmiklu afleiðingar sem þær hafa, bæði dauðsföll og langvinnt heilsutjón um allan heim, oftast meðal þeirra sem minnst mega sín.

Nóbelsverðlaunin hafa áður verið veitt fyrir uppgötvun og þróun sýklalyfja en þá gegn bakteríusýkingum; Gerhard Domagk fékk verðlaunin árið 1939 fyrir uppgötvun súlfonamíða, Alexander Fleming, Ernst Chain og Howard Florey árið 1945 fyrir penicillín og Selman Waksman 1952 fyrir að einangra berklalyfið streptomycín úr jarðvegsbakteríu af ættkvíslinni *Streptomyces*. Það er því áhugavert að saga verðlaunanna nú í ár hófst með rannsóknum Satoshi Omura á jarðvegsbakteríum af sömu ættkvísl, er hann dvaldi sem gistvísindamaður í Bandaríkjunum árið 1971. Omura þróaði aðferðir til að einangra *Streptomyces*-stofna og rækta á rannsóknastofu í miklu magni. Þegar hann hafði rannsakað mörg þúsund slík afbrigði valdi hann 50 sem lofuðu góðu, meðal annars eitt sem hann fann í jarðvegi nálægt golfvelli í Ito í Japan. Campbell tók að sér að rannsaka virkni þessara bakteríuafbrigða með tilraunum í sýktum músum þar sem floti úr bakteríurækt var blandað saman við hefðbundið fóður sem mýsnar

átu og síðan fylgst með hvort sníkjudýrum í músunum fækkaði. Jákvæð niðurstaða mun hafa fengist úr einni mús en það ágæta nagdýr var þó nær dauða en lífi eftir tilraunina og má þakka forsjóninni fyrir að músin lifði af! Hið virka efni var einangrað og nefnt Ivermectin B1. Omura lýsti nánar bakteríunni sem framleiddi efnið. Var hún nefnd *Streptomyces avermitilis*, síðar *Streptomyces avermectinius*. Frekari rannsóknir og umbreytingar á virka efninu gáfu síðan af sér enn virkari afleiðu sem nefnd var Ivermectín. Efnið reyndist afar öflugt gegn fjölmörgum þráðormategundum í görn (*intestinal nematodes*) og jafnframt gegn sumum þráðormum utan meltingarfæra, svo sem í blóði (*microfilaria*). Jafnframt vakti athygli að Ivermectín var virkt gegn benzimidazole-ónæmum þráðormum og virtist nánast laust við aukaverkanir. Campbell varð innblásinn af þessum niðurstöðum og árið 1977 stakk hann upp á því að Ivermectín yrði prófað á sjúklingum með *Oncocerca volvulus*, en sá þráðormur veldur árblindu (*oncocerciasis, river blindness*). Niðurstöður voru sláandi – aðeins einn skammtur virtist drepa alla þráðorma í blóði.

Frekari rannsóknir sýndu gríðarmikla virkni gegn fleiri tegundum þráðorma, ekki síst *Wucheria bancrofti* og *Brugia malayi* sem valda langvinnri sogæðastíflu, bjúgmyndun og filaveiki (*elephantiasis*) í verstu tilvikum. Um árabíl hefur Merck-lyfjafyrirtækið gefið lyfið til fátækari landa þar sem árblinda og þráðormasýki af völdum *W. bancrofti* er landlæg. Lyfið þarf aðeins að taka einu sinni eða tvisvar á ári. Árið 2012 höfðu meira en 200 milljónir manna fengið Ivermectín, ýmist eitt sér eða ásamt öðrum lyfjum. Eitt höfuðmarkmið Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar WHO er að útrýma báðum sjúkdómum innan 5-10 ára og eru markmiðin nú innan seilingar.

Malaría hefur fylgt mannkyni um árþúsunda skeið. Fyrstu heimildir um sjúkdóminn er að finna í ævafornum ritum frá Kína, Egyptalandi og Grikklandi. Nú leggst malaría á um 200 milljónir manna árlega og talið er að um hálf milljón manna látist af hennar völdum. Börn eru þar í meirihluta.

Nóbelsverðlaun hafa verið veitt í þrígang fyrir tímamótauppgötvanir um sjúkdóminn,

sá fyrsti sem þau fékk var Ronald Ross árið 1902, breskur læknir á Indlandi sem uppgötvaði að sjúkdómurinn berst með moskítóflugum. Sá næsti var franskur læknirinn Charles Leveran 1907 sem starfaði í Alsír, en hann greindi malaríusníkilinn í rauðum blóðkornum og sýndi jafnframt fram á virkni kíníns gegn sjúkdómnum. Svissneski efnafræðingurinn Paul Herman Müller fékk verðlaunin árið 1948 fyrir uppgötvun sína á skordýraeitruinu DDT sem ásamt klórókíni gaf mönnum tímabundna sigra í baráttunni við sjúkdóminn.

Mikil bakslög fylgdu í kjölfarið, meðal annars DDT-ónæmar moskítóflugur og klórókín-ónæmir malaríusníklar. Hvort tveggja leiddi til aukinnar dánartíðni vegna malaríu á 7. áratug síðustu aldar. Þær kringumstæður urðu til þess að kínverska vísindakonan Youyou Tu hóf leitina að nýjum lyfjum við malaríu. Litlu munaði að nafn hennar félli í gleysku þar sem að hún vann alla sína vinnu í Kína og var nánast óþekkt utan heimalandsins. Það vakti athygli hennar að plantan *Artemisia annua* kom fyrir í mörg hundruð fornum kínverskum lækningarbókum og uppskriftum að lyfjum gegn hitasótt. Því beindust rannsóknirnar að því að einangra efni úr plöntunni og eftir mikla byrjunarörðugleika tókst að finna efni sem virtist geta dregið alla malaríusníkla í blóði tilraunadyra. Þessar vísendingar urðu Tu síðan hvarning til að rannsaka virknina í mönnum þar sem hinar jákvæðu niðurstöður voru staðfestar. Nýr flokkur afar öflugra malaríulyfja, Artemisinín, var kominn fram á sjónarsviðið.

Samsett lyfjameðferð með Artemisinín-samböndum ásamt bættum forvörnum gegn moskítóflugum hefur valdið straumhvörfum og dregið úr dánartíðni í heiminum vegna malaríu um 47% frá síðustu aldamótum og er árangurinn jafnvel enn betri í Afríku. Heimsbyggðin á Nóbelsverðlaunahöfum ársins 2015 mikið að þakka.

Nobel prize in physiology or medicine awarded to scientists for discoveries of new antimicrobial agents

Magnús Gottfredsson, MD, PhD, FACP, Consultant, Landspítali University Hospital, and Professor of medicine, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Iceland