

Gertrude Belle Elion: lucha y modestia en un nuevo entorno de investigación farmacológica

Laia Rosich Moya y Fèlix Bosch Llonch

Fundación Dr. Antonio Esteve, Barcelona

Las bases de la quimioterapia moderna se establecieron a principios del siglo pasado a partir del concepto de “la bala mágica” preconizado por el alemán Paul Ehrlich (1854-1915) con la idea de obtener fármacos selectivos para destruir los patógenos del organismo. Así, después del primer compuesto obtenido por Ehrlich, el *Salvarsan*[®] o arsfenamina, aparecieron las sulfamidas y la penicilina, y a partir de ahí el amplio desarrollo de los antibióticos. Al margen de esta idea de “bala mágica”, unos años más tarde surgió una nueva aproximación al diseño racional de fármacos, ejemplarizado principalmente por tres investigadores que en 1988 fueron distinguidos con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina: Gertrude B. Elion (1918-1999), Georges H. Hitchings (1905-1998) y James W. Black (1924).

Sin menospreciar el papel de los investigadores masculinos galardonados, en este capítulo pretendemos destacar algunos hechos biográficos y las aportaciones que, desde la modestia y la dedicación, hizo Gertrude Belle Elion. Química entregada a la investigación y la docencia, por su condición de mujer tuvo que enfrentarse a más batallas y superar más obstáculos que muchos de los que en aquella época se dedicaban a la investigación, en concreto a la investigación farmacológica.

Elion y Hitchings trabajaron conjuntamente y se valieron de nuevos procedimientos de investigación, dejando atrás el tradicional método del ensayo y error. Así desarrollaron una impresionante lista de fármacos, entre los que se incluyen el primer tratamiento contra la leucemia (6-mercaptopurina), el primer agente inmunosupresor

que permitió el trasplante de órganos (azatioprina), el primer antiviral selectivo contra la infección por herpes (aciclovir) y tratamientos contra la gota, la malaria y otras enfermedades. Incluso después de su jubilación, Elion contribuyó en cierta medida al desarrollo del primer fármaco contra el sida.

Gertrude B. Elion fue una persona con gran determinación y perseverancia, lo que le permitió afrontar los prejuicios contra su condición de mujer. A pesar de las dificultades que le tocó vivir, su tenacidad, dedicación y validez científica la llevaron a lo más alto en su profesión: es una de las doce mujeres científicas que han ganado un Premio Nobel.

De las vivencias personales a la vocación científica

Nacida en Nueva York en 1918, Elion era hija de inmigrantes judíos. Su padre, dentista, procedía de Lituania, y su madre, costurera, de la parte de Rusia que actualmente corresponde a Polonia. Su insaciable sed de conocimientos era ya patente a una temprana edad, cuando recibió su educación básica en una escuela pública del Bronx. Historia, idiomas o ciencia, Elion disfrutaba con cada asignatura por igual.

La dolorosa muerte de su abuelo como consecuencia de un cáncer gástrico resultó ser uno de los factores decisivos para la trayectoria investigadora de Elion. Ella misma reconoce: “Fue como si la señal estuviese allí: ésta es la enfermedad contra la que tendrás que luchar”.

Su urgencia por resolver los misterios de la ciencia se intensificaría con el fallecimiento de su prometido, en 1941, como consecuencia de una endocarditis bacteriana, una enfermedad mortal en aquel entonces que pocos años después sería tratable con la penicilina. De nuevo, otro trágico evento reforzó ese mismo mensaje cuando, en 1956, su madre murió por un cáncer de cérvix. Elion estaba plenamente convencida de la necesidad de encontrar tratamientos para el gran número de enfermedades que hasta entonces eran incurables.

En 1933, con 15 años, dos menos de lo que correspondía, Elion finalizó los estudios superiores y entró en el Hunter College de Nueva York para estudiar química. Afortunadamente, esta formación era gratuita para aquellos estudiantes que, como Elion, obtenían buenas calificaciones. Así pudo recibir una educación superior que, de otro modo, hubiera sido imposible para una familia que como tantas otras había quedado económicamente afectada por la caída de la bolsa neoyorquina en 1929 y la subsiguiente crisis económica.

Una dura lucha durante su formación científica y profesional

En 1937, con tan sólo 19 años, Elion se licenció en el Hunter College con un excelente expediente académico. Con el deseo de dedicarse a la investigación científica en el área química, empezó a buscar quien le proporcionase la ayuda económica necesaria para realizar su doctorado. Sin embargo, a pesar de su brillante currículum académico, no fue tarea nada fácil. Como en toda crisis económica, los puestos de trabajo escaseaban y mucho más para las mujeres. Por aquel entonces, las posiciones en investigación estaban estrictamente reservadas a los hombres y raramente se veían mujeres en los laboratorios. Incluso en una entrevista de trabajo, Elion fue rechazada por temor a distraer la atención de los trabajadores que, por supuesto, eran todos hombres.

Elion tuvo que buscar otras alternativas al verse incapaz de obtener un puesto como investigadora. Trabajó como profesora en una escuela

de enfermería y como ayudante de laboratorio hasta ahorrar lo suficiente para proseguir sus estudios. En 1939 empezó un máster en Química en la Universidad de Nueva York. Era la única mujer de la clase. Durante el día trabajaba como recepcionista en un consultorio médico primero, y como profesora de química y física en una escuela de secundaria después, para dedicar las noches y los fines de semana al máster que finalizó en 1941. Ésta sería la máxima titulación académica que conseguiría.

Con la llegada de la Segunda Guerra Mundial, muchos hombres científicos se implicaron en ella, lo que permitió finalmente el acceso de las mujeres a los laboratorios de investigación. Así fue como Elion tuvo su primera oportunidad laboral como química analítica. Realizaba análisis de control de calidad para una empresa de alimentación. Se trataba de un trabajo repetitivo que dejó al cabo de un año y medio, al encontrar un puesto de investigadora en la farmacéutica Johnson & Johnson. Desafortunadamente, el laboratorio cerró seis meses después.

En 1944, a los siete años de licenciarse, Elion estaba sopesando varias ofertas de trabajo cuando su padre recibió una muestra de un analgésico en su consultorio dentista. Al tratarse de un medicamento de la empresa Burroughs Wellcome, actualmente GlaxoSmithKline, sugirió a su hija que probara suerte allí. La perseverancia la llevó a presentarse por una plaza de ayudante en el laboratorio de George Hitchings de esta compañía. Hitchings la entrevistó personalmente y quedó impresionado de la inteligencia y la energía de la candidata. Así se inició una colaboración que significaría toda una carrera para ambos.

A pesar de su excelente expediente y trayectoria investigadora, después de afrontar las vicisitudes estrechamente vinculadas a ser mujer, Elion no consiguió doctorarse. A los dos años de trabajar en Burroughs Wellcome, por presión del decano del Brooklyn Polytechnic Institute, donde inició sus estudios de doctorado, tuvo que decidir entre dedicarse plenamente a su tesis doctoral o abandonar definitivamente sus opciones de conseguir el PhD. Elion eligió esta última alternativa convencida de seguir disfrutando de su trabajo en la compañía farmacéutica. Paradójica-

mente, se dio el caso de que una persona sin doctorado fue galardonada con el Premio Nobel por su capacidad investigadora. Previamente a este reconocimiento internacional, Elion obtuvo tres doctorados honorarios por la George Washington University, la Brown University y la University of Michigan.

En el aspecto personal, entre sus aficiones destacaron la fotografía, la ópera y los viajes. Trudy, que así la llamaban los más próximos, no se casó ni tuvo descendencia, aunque convivió con los hijos y los nietos de su hermano Herbert como suyos propios. Esta situación pudo haber favorecido su gran dedicación a la investigación, por lo que la incógnita que podría plantearse es si Elion hubiera llegado tan lejos profesionalmente en caso de haber asumido mayores responsabilidades familiares.

Un extenso legado de compuestos

Cuando Elion se incorporó al laboratorio de Hitchings, éste dirigía sus investigaciones al estudio del metabolismo de las purinas y pirimidinas en distintos tipos celulares. Su objetivo se basaba en inhibir selectivamente la síntesis de ácidos nucleicos de las células de rápida división, como las cancerígenas, pero dejando el resto de las células intactas.

En los años 1940 poco más se conocía sobre los ácidos nucleicos que el hecho de que las purinas y las pirimidinas se incorporaban al DNA. Aun así, nueve años antes de que James Watson (1928) y Francis Crick (1916-2004) propusieran la estructura de doble hélice del DNA, Hitchings y Elion fueron capaces de demostrar que la inhibición de la síntesis del DNA en las células tumorales, las bacterias y los virus, podía conseguirse utilizando análogos de ácidos nucleicos. Se basaban en la teoría de los antimetabolitos, es decir, alteraban ligeramente compuestos que, como las purinas y las pirimidinas, eran utilizados por las células en división. El análogo resultante debía ser suficientemente similar al compuesto original para incorporarse en su lugar habitual, y al mismo tiempo presentar ciertas diferencias para bloquear la replicación de la célula y con ella la expansión de la enfermedad.

Este tipo de razonamientos supondrían un nuevo y revolucionario sistema de investigación de compuestos con posible actividad farmacológica. Elion y Hitchings pretendían sintetizar moléculas para unas dianas específicas, en lugar de someter a evaluación un gran número de compuestos seleccionados aleatoriamente, método que había estado aplicándose durante los años previos.

Elion obtuvo versiones ligeramente diferentes de purinas, y en 1948 logró sintetizar la diaminopurina, un compuesto que mediante su incorporación en las cadenas de DNA inhibía el crecimiento de la bacteria *Lactobacillus casei*. Estudios con *L. casei* resistentes a la diaminopurina revelaron su dificultad para crecer en medios donde la adenina era la única fuente de purinas, con lo cual dedujeron que la adenina y la diaminopurina tenían que ser metabolizadas por la misma enzima, y que el producto del metabolismo de la diaminopurina interfería con la interconversión de nucleótidos de purina. Aunque con esta sustancia se obtuvieron esperanzadores resultados clínicos en la leucemia, en la mayoría de los casos produjo importantes episodios de náuseas y vómitos. Curiosamente, la diaminopurina mostró cierta actividad antiviral *in vitro*, pero su evidente toxicidad hizo abandonar cualquier posibilidad terapéutica.

Tres años después del descubrimiento de la diaminopurina, Elion y Hitchings diseñaron dos derivados que inhibían la biosíntesis purínica: la 6-tioguanina y la 6-mercaptopurina (6-MP). Se observó que las células leucémicas eran altamente sensibles a la 6-MP, mientras que las células normales eran resistentes. Rápidamente se probó en niños con leucemia aguda, cuyo único tratamiento disponible hasta entonces consistía en metotrexato y esteroides. Con 6-MP se consiguió incrementar su esperanza de vida de tres a doce meses, motivo por el cual en 1953, tan sólo dos años después de su síntesis, la 6-MP fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA). Sin embargo, el mecanismo de la citotoxicidad de la 6-MP aún no estaba resuelto. La inhibición del crecimiento de *L. casei* producida por la 6-MP era revertida por más de una base purínica: hipoxantina, xantina, adenina y guanina. Estudios con *L. casei* resistentes a la

6-MP revelaron que la bacteria era incapaz de utilizar hipoxantina. De nuevo, Elion pudo concluir que la 6-MP y la hipoxantina eran metabolizadas por la misma enzima (posteriormente identificada como hipoxantina fosforribosiltransferasa, HGPRT), y que la 6-MP inhibía las interconversiones de nucleótidos de purina. La 6-tioguanina resultó ser más activa, pero también más tóxica que la 6-MP. Finalmente, encontró su principal aplicación en el tratamiento de la leucemia aguda mielocítica en los adultos.

Indudablemente, el éxito de este fármaco revolucionó el campo de la quimioterapia del cáncer. Actualmente, la 6-MP se administra en combinación con otros fármacos a pacientes con leucemia linfoblástica aguda, permitiendo un pronóstico mucho más favorable de la enfermedad. Ésta remite en torno al 80% de los casos, y como resultado del gran incremento de su esperanza de vida, los niños que superan la enfermedad alcanzan la edad adulta.

En 1950 se sintetizó el antimalárico pirimetamina. Este compuesto, de gran afinidad para la enzima dihidrofolato reductasa, mostró ser infinitamente más tóxico para el parásito de la malaria que para el huésped humano. Y en 1956 se sintetizó la trimetoprima, un fármaco antibacteriano utilizado contra la meningitis, la septicemia y otras infecciones bacterianas de los tractos urinario y respiratorio, que también ha resultado eficaz para el tratamiento de las infecciones por *Pneumocystis jiroveci*, comunes en pacientes con sida.

Poco después de la aprobación de la 6-MP para el tratamiento de la leucemia, el hematólogo Robert Schwartz, de Boston, descubrió que el fármaco bloqueaba la formación de anticuerpos en conejos cuando eran expuestos a un antígeno externo. A raíz de ello, un joven cirujano inglés, Roy Calne, decidió utilizar 6-MP con la intención de suprimir el rechazo de los trasplantes de riñón en perros. Así consiguió retardar significativamente el rechazo en más de un mes. En vista de los resultados, Elion le sintetizó varios compuestos estrechamente relacionados con la 6-MP, entre los cuales figuraba la azatioprina, un profármaco de la 6-MP que había sido sintetizado para mejorar su eficacia y protegerlo temporalmente de su catabolismo. Tras observar su

efecto inmunosupresor, la azatioprina sería incluida rápidamente en ensayos clínicos con pacientes receptores de trasplantes de riñón. La combinación de azatioprina y prednisona permitió realizar trasplantes de riñón con éxito durante 16 años, hasta que llegó la ciclosporina. Asimismo, proporcionó un tratamiento efectivo para enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide.

Aplicando los mismos principios que para la obtención de los anteriores fármacos, en el año 1963 se sintetizó el alopurinol, un nuevo análogo de la purina. Este compuesto resultó ser sustrato e inhibidor de la enzima xantina oxidasa. El oxipurinol, el compuesto resultante de la oxidación del alopurinol, es también un inhibidor de la xantina oxidasa. Previendo la acción de esta enzima y, por lo tanto, la oxidación de hipoxantina a xantina, se bloquea la formación de ácido úrico, por lo que este compuesto se convirtió en el tratamiento de la gota. Años después se descubrió que el alopurinol también era efectivo contra la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas (causada por *Trypanosoma cruzi*), gracias a las diferencias en el metabolismo del fármaco entre la célula huésped y el parásito.

Tras la jubilación de Hitchings, en 1967, el grupo de Elion desarrolló el aciclovir, primer fármaco antiviral que bloquea selectivamente la replicación del virus herpes. En 1968 se constató que un nucleósido purínico, el arabinósido de adenina (ara-A), podría ser un futuro antiviral. En palabras de Elion: "Eso me hizo pensar que si con adenina funcionaba, ¿por qué no con diaminopurina?". En un principio la diaminopurina había mostrado una sorprendente actividad antiviral, pero rápidamente se observó su potencial antileucémico, a la par que sus efectos demasiado tóxicos, y el laboratorio reorientó su estrategia hacia el tratamiento del cáncer. Tras sintetizar el arabinósido de diaminopurina se comprobó que en el ratón era transformado a arabinósido de guanina (ara-G), ambos compuestos activos. Sin embargo, el análogo de guanina, el aciclovir, resultó ser mucho más activo *in vivo* que el arabinósido de diaminopurina. Y así fue como a partir de una revisión de un antiguo compuesto se logró el aciclovir, otro de los grandes descubrimientos de Elion.

El reconocimiento, con cierto retraso

Durante su carrera profesional, Elion fue adquiriendo progresivamente más y más responsabilidades dentro del grupo de investigación de Hitchings. En 1967 fue nombrada Jefe del Departamento de Terapia Experimental, una posición que mantuvo hasta su jubilación en 1983.

Justo un año después de retirarse oficialmente –pero permaneciendo como científico emérito–, su laboratorio desarrolló la 3'-azido-3'-desoxitimidina o zidovudina (AZT) como el primer tratamiento frente al sida. Aunque Elion siempre negó cualquier implicación con el desarrollo de este fármaco, sus aportaciones en el campo de los antivirales fueron esenciales para el descubrimiento de la AZT.

Conociendo la decepción que Elion sentía por su falta de titulaciones académicas oficiales, Hitchings pensó que pertenecer a la distinguida American Society of Biological Chemists sería una grata compensación para ella. Y con este objetivo, Hitchings se dirigió a la sociedad con estas palabras: “Sé que Elion tiene tres desventajas: no tiene un PhD, es una mujer y trabaja para la industria. Aun así, les hablaré de ella”. A principios de los años 1950, Elion consiguió ser miembro de esta institución científica. Como ya se ha comentado previamente, el reconocimiento de la trayectoria como investigadora también le llegó algo más tarde, cuando tres universidades americanas le concedieron el doctorado honorario.

A las 6:30 de la mañana del 17 de octubre de 1988, Elion recibió una llamada que la despertó. Se trataba de un periodista que la felicitaba por el Premio Nobel que acababa de ganar. Inicialmente pensó que era una broma, pero ante las continuas llamadas de felicitación no tuvo más remedio que convencerse de que era cierto. El comité de los Premios Nobel afirmó que cada uno de los fármacos descubiertos por Elion podría merecer un premio por sí mismo.

Otros reconocimientos siguieron al Premio Nobel. En 1990, Elion fue admitida como miembro de la Academia Nacional de Ciencias, y un año después se convirtió en la primera mujer perteneciente al National Inventors Hall of Fame.

Ese mismo año recibió la Medalla Nacional a la Ciencia.

Sensibilizada en alentar a las mujeres a desarrollar sus carreras científicas, Elion encabezó un programa en Glaxo Wellcome que proporcionaba becas y mentores a las mujeres científicas, y creó una beca en el Hunter College para mujeres graduadas en química.

A pesar de las más de 45 patentes en que aparece su nombre, los numerosos títulos honorarios y premios, Elion siempre trató sin pretensiones las cuestiones del honor y el prestigio: “El Premio Nobel está bien, pero los fármacos que he desarrollado son recompensas en sí mismos”, afirmó en más de una ocasión.

Nunca del todo cómoda entre grandes científicos, a Elion le gustaba estar cerca de los estudiantes y estimularles a empezar sus carreras científicas. Después de su jubilación de Burroughs Wellcome ejerció como profesora investigadora de medicina y farmacología en la Universidad de Duke. Allí tuvo la oportunidad de ofrecer valiosísimas lecciones sobre cómo y por qué hacer ciencia; una experiencia muy estimuladora para Elion, que veía cómo su carrera la llevaba de nuevo a la enseñanza. Sin embargo, ella creía que la motivación de los estudiantes para dedicarse a la ciencia tenía que ser promovida mucho antes, a la edad de 8 o 9 años: “Les encanta descubrir. Si consigues mantener esa curiosidad y que se den cuenta de lo que se trata en realidad, entonces se dirigirán hacia la ciencia”.

Generosa en acreditar el trabajo de sus colaboradores, Elion los animó y apoyó cuando lo necesitaron. Más pendiente de los resultados conseguidos por su equipo que de su propia reputación, Elion se centró en las aplicaciones prácticas de su investigación y nunca dejó de tener en mente los pacientes cuyas enfermedades podían ser curadas con sus fármacos.

A raíz de la muerte de Elion, el 21 de febrero de 1999, el mismo director de Glaxo Wellcome afirmó: “la pasión que Gertrude Elion sentía por la ciencia fue únicamente superada por su compasión por la gente”.

Los esfuerzos por la investigación que realizó Gertrude Elion, al igual que hicieron Hitchings y Black, la llevaron a descubrir importantes fárma-

cos gracias a un nuevo abordaje basado en la integración de los estudios bioquímicos y los procesos fisiológicos. Sus aportaciones científicas deberían ser consideradas de mucho más valor, si cabe, teniendo en cuenta que en aquellos tiempos no se disponía de los sofisticados instrumentos de investigación que existen en la actualidad. Si bien la comunidad científica sabe que esta manera de investigar proporcionó herramientas farmacológicas de gran valor terapéutico, no es tan conocido lo que realmente aconteció tras cada descubrimiento. En el caso que nos ocupa, cabría destacar el perfil humano y profesional de aquella mujer que con la lucha y desde la modestia tanto aportó a la investigación farmacológica del siglo XX.

Bibliografía

- Autobiography of Gertrude B. Elion, the Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988. *Oncologist*. 2006; 11:966-8.
- Colvin M. Gertrude Belle Elion (1918-1999). *Science*. 1999;284:1480.
- Elion GB. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture. The pharmacology of azathioprine. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;685:400-7.
- Elion GB. The purine path to chemotherapy. En: Frångsmyr T, Lindsten J, editores. *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981-1990*. Singapur: World Scientific Publishing Co.; 1993. p. 447-68.
- 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.
- Holloway M. Profile: Gertrude Belle Elion. The satisfaction of delayed gratification. *Sci Am*. 1991;265:21-2.
- JWA.org. Where history lives and grows. Brookline: Jewish Women's Archive; c1998-2007 [consultado el 28 de marzo de 2007]. Disponible en: <http://www.jwa.org/exhibits/wow/elion/over.html>.
- Kent R, Huber B. Gertrude Belle Elion (1918-99). *Nature*. 1999;398:380.
- Koenig R. The legacy of great science: the work of Nobel Laureate Gertrude Elion lives on. *Oncologist*. 2006;11:961-5.
- Nobelprize.org. Gertrude B. Elion. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988. Estocolmo: The Nobel Foundation; c1988 [consultado el 13 de julio de 2007]. Disponible en: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/elion-autobio.html
- 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.
- 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.