

2015 års Nobelpris i fysiologi eller medicin

Läkemedel mot parasiter ger miljontals människor bättre hälsa



JAN ANDERSSON, professor, överläkare, institutionen för medicin; forskningsdirektör, Stockholms läns landsting; adjungerad ledamot, Nobelkommittén för fysiologi eller medicin
jan.andersson@ki.se



URBAN LENDAHL, professor; sekreterare, Nobelförsamlingen



HANS FORSSBERG, professor, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa; Astrid Lindgrens barnsjukhus; adjungerad ledamot, medicinska Nobelkommittén; samtliga Karolinska institutet, Stockholm

2015 års Nobelpris i fysiologi eller medicin belönar tre forskare – William C Campbell, Satoshi Ōmura och Youyou Tu – för deras upptäckter av nya behandlingsmetoder mot svåra parasitsjukdomar.

William C Campbell och Satoshi Ōmura upptäckte ett nytt läkemedel, avermectin, som i en vidareutvecklad form (ivermectin) radikalt har minskat förekomsten av flodblindhet och lymfatisk filariasis samt visat sig vara effektivt även mot en rad andra parasitsjukdomar.

Youyou Tu upptäckte artemisinin, ett läkemedel som avsevärt sänkt dödligheten för patienter som lider av malaria.

Sjukdomar som orsakas av parasiter är ett globalt hälsoproblem. Parasitsjukdomar drabbar särskilt den fattigaste delen av mänskligheten och är ett hinder för att förbättra människors hälsa och välmående. Årets Nobelpristagare har utvecklat nya terapier som har revolutionerat behandlingen av några av de mest spridda och förödande parasitsjukdomarna.

Parasitsjukdomar – ett gissel

Parasitsjukdomar har utgjort ett gissel för mänskligheten sedan urminnes tider. En medicinskt viktig grupp är parasitiska maskar (helminter), som beräknas infektera en tredjedel av världens

befolkning, särskilt i Afrika söder om Sahara, södra Asien samt Mellan- och Sydamerika. Parasitiska maskar orsakar ett antal sjukdomar, inklusive flodblindhet och lymfatisk filariasis. Flodblindhet (onchocerciasis) leder till blindhet till följd av kronisk inflammation i hornhinnan. Lymfatisk filariasis drabbar mer än 100 miljoner människor och orsakar kronisk svullnad samt livslång funktionsnedsättning och stigmatisering, bl a i form av elefantiasis (lymfödem) och ödem i skrotum.

Malaria har varit en farsot under hela mänsklighetens historia; namnet härstammar från medeltidsitalienskans »mal aria«, dålig luft, vilket syftade på en förmodad koppling mellan sjukdomen och träskmarker. Sjukdomen sprids via myggor och orsakas av encelliga parasiter, som infekterar levern och sedan de röda blodcellerna. Infektionen ger upphov till feberattacker och i svåra fall organskador som kan ha dödlig utgång. Mer än 3,4 miljarder människor, framför allt i fattiga områden, löper risk att bli smittade av malaria, och sjukdomen skördar varje år fler än 450 000 liv, framför allt bland barn.

Forskningen inom malariaområdet har belönats med två tidigare Nobelpris: Ronald Ross erhöll Nobelpriset år 1902 för upptäckten att malaria sprids via myggor, och Charles Laveran belönades med Nobelpriset år 1907 för insikten att en parasit (protozo) orsakade malaria.

Det förtjänar också att betonas att årets Nobelpris är det första som belönar upptäckten av antiparasitiska läkemedel, medan antibakteriella läkemedel har erhållit flera tidigare pris: Gerhard Domagk, som upptäckte sulfonamiderna, belönades med Nobelpriset 1939, och Alexander Fleming, Ernst Chain och Howard Flory erhölet Nobelpriset 1945 för upptäckten av penicillin. Selman Waksman upptäckte av streptomycin belönades med Nobelpriset 1952.

Från golfbanan till unik bakterie

Satoshi Ōmura är en japansk forskare

med stor expertis inom mikrobiologi, framför allt kring hur man utvinnet medicinskt intressanta naturprodukter ur mikroorganismer. Han forskade vid Kitasato Institute och var speciellt intresserad av en särskild sorts bakterier, Streptomyces, som lever i jorden och som man visste producerade en rad ämnen med antibakteriell aktivitet. Ett sådant ämne är streptomycin, som alltså upptäcktes av Selman Waksman.

Streptomyces var också kända för att vara extremt svårödlade i laboratoriet, men trots detta lyckades Ōmura isolera ett stort antal olika Streptomycesstammar. Från början hade han flera tiotusental olika bakteriekulturer under odling, och genom olika analysmetoder valde han ut ca 50 som han ansåg vara mest lovande, med en förhoppning om att de skulle kunna innehålla ämnen som kunde slå ut skadliga mikroorganismer. Den Streptomyces-kultur som sedan visade sig producera avermectin identifierade Ōmura från ett jordprov som han tog från ett område nära en golfbana vid Ito i Japan.

Revolutionerande nytt läkemedel

William C Campbell är född på Irland men flyttade till USA, där han bedrivit sin forskning. Han är expert på parasitologi och arbetade som forskare vid Merck Sharp and Dome Research Laboratories. Genom ett samarbetsavtal med Kitasato Institute tog han där emot Ōmuras Streptomyces-odlingar för att undersöka deras effekt på parasiter. Campbell kunde visa att en komponent från en av Ōmuras bakterieodlingar var särskilt effektiv när det gällde att slå ut parasiter i olika djurmodeller.

De första försöken gjordes på möss, och sedan visade Campbell att den aktiva substansen också gjorde det möjligt att avdöda parasiter som infekterar en

SAMMANFATTAT

2015 års Nobelpris i fysiologi eller medicin belönar för första gången upptäckter av nya läkemedel mot svåra parasitsjukdomar.

De nya läkemedlen ger helt nya möjligheter till behandling av malaria, flodblindhet och lymfatisk filariasis (elefantiasis).

Dessa läkemedel räddar liv, ökar livskvaliteten och ger stora hälsoekonomiska vinster i framför allt de fattigaste delarna av världen.

rad olika husdjur. Den verksamma substansen renades fram och fick namnet avermectin. Avermectin modifierades därefter kemiskt till en ännu mer effektiv form, ivermectin, som inte bara fungerade i lägre dos och på ett större antal parasiter, utan även visade sig avdöda parasitlarver (mikrofilaria) hos människor med flodblindhet.

Sammantaget har Omuras och Campbells upptäckter lett till en ny klass av läkemedel som är extremt effektiva mot parasitsjukdomar hos människa, och även hos husdjur.

Botaniserade i gamla örtrecept

Malaria behandlades traditionellt med klorokin och kinin, men med minskande framgång. Mot slutet av 1960-talet hade alla försök att utrota malaria misslyckats, och sjukdomen var stadd i spridning. Vid denna tidpunkt började Youyou Tu, som studerat traditionell kinesisk medicin i Beijing, Kina, att gå igenom gamla örtmedicinrecept för att se om detta kunde ge uppslag till nya former av behandling mot malaria.

Från en storskalig genomgång av olika örtbaserade dekokter framstod växten *Artemisia annua* (sommarmalört) som en intressant kandidat. Resultaten var dock inte entydiga, men efter att än en gång ha konsulterat månghundraåriga recept lyckades Tu utveckla en reningsslagmetod för att utvinna den aktiva beståndsdelen från *Artemisia annua*.

Tu kunde sedan påvisa att den framrenade beståndsdelen, som kom att kallas artemisinin, var mycket effektiv när det gällde att slå ut malaria-parasiten både i djur och hos människa. Artemisinin representerar en ny klass av malarialäkemedel som är unik genom att den avdödar malariaparasiten på ett tidigt stadium i dess livscykel, vilket är en förklaring till att artemisinin är den mest effektiva behandlingen för svåra former av malaria.

Som kuriosas kan nämnas att Carl von Linné inte bara namngav (var auktor för) *Artemisia annua*, utan också var dess febernedsättande förmåga på spår. I sin flora från 1755 skriver han om den svenska växten *Artemisia vulgaris* (gråbo), som är släkt med *Artemisia annua*, att den användes mot malaria, som på den tiden förekom i Sverige: »Dekokt på örten dricker lantmännen mot varannandagsfrossan.«

Mediciner för mänsklighetens bästa

Upptäckterna som gjorts av Campbell, Omura och Tu har på ett avgörande sätt förändrat hur vi i dag kan behandla parasitsjukdomar. Ivermectin används numera överallt där parasitsjukdomar härjar. Ivermectin har en mycket hög verkningsgrad mot en rad olika parasiter, tex löss och skabb, mycket begränsade biverkningar och tillhandahålls gratis till människor i hela världen.

Nyttan i form av förbättrad hälsa och

välstånd för de miljontals människor som lider av flodblindhet och lymfatisk filariosis kan inte överskattas. Behandlingen är i själva verket så framgångsrik att dessa två sjukdomar inom en snar framtid kan komma att utrotas, vilket vore en medicinsk framgång av mycket stora mått.

Nästan 200 miljoner människor infekteras årligen av malaria. Artemisinin används i dag som kombinationsterapi i alla områden i världen som drabbas av malaria, och man beräknar att dödligheten i malaria gått ned med totalt mer än 20 procent, hos barn med mer än 30 procent. Enbart i Afrika betyder detta att man årligen räddar fler än 100 000 liv.

Upptäckterna av avermectin och artemisinin har revolutionerat behandlingen av människor som drabbats av förödande parasitsjukdomar. Det globala genomslaget av upptäckterna och deras nytta för mänskligheten är gigantiska.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

LÄS MER Artikel sidan 1770