

Akira Endo, el científico japonés que lideró “el segundo avance más importante del siglo XX, después de la penicilina”

Las estatinas son las medicaciones más efectivas para el tratamiento de las alteraciones de los lípidos como el colesterol que es un factor de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Akira Endo, PhD, el microbiólogo y bioquímico japonés conocido como **el padre de las estatinas**, falleció a los 90 años el 5 de junio de este año.

Su investigación llevó al descubrimiento y ascenso de una clase de medicamentos que revolucionaron la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Según el mismo relata en una revisión “A historical perspective on the discovery of statins” By Akira ENDO.

Compartimos un breve resumen de su trabajo de revisión, donde observamos algunas características por el mismo compartidas que nos muestran el derrotero de perseverancia y esfuerzo de un líder en la investigación como lo fueron otros muchos benefactores de la humanidad en el campo de la medicina.

Observamos:

- Confianza en sus ideas y perseverancia.
- Responsabilidad y dedicación en su trabajo.
- Inspiración en su familia.
- Sueños y humildad.
- Visión y energía.
- Empatía y humanidad.
- Flexibilidad.
- Habilidad.

Abstracto:

El colesterol es esencial para el funcionamiento de todos los órganos humanos, pero es causa de las enfermedades coronarias. A lo largo de casi un siglo de investigación, los científicos han desarrollado varias líneas de evidencia que establecen la conexión causal entre el colesterol sanguíneo, la aterosclerosis y la cardiopatía coronaria. Basándose en esos conocimientos, los científicos y la industria farmacéutica han desarrollado con éxito una clase de fármacos extraordinariamente eficaces las estatinas, que reducen los niveles de colesterol en sangre y la frecuencia de los infartos cardíacos.

Palabras Clave: Keywords: cholesterol, statin, cholesterol-lowering agent, HMG-CoA reductase inhibitor, atherosclerosis, coronary heart disease

“A historical perspective on the discovery of statins” By Akira ENDO.

Resumen:

Desde que fue aislado por primera vez de los cálculos biliares en 1784, el colesterol ha fascinado a científicos de muchas áreas de la ciencia y la medicina. Se han otorgado trece premios Nobel a científicos que dedicaron gran parte de sus carreras a la investigación del colesterol.

A medida que aumentaban las pruebas de que los altos niveles de colesterol en sangre estaban relacionados con enfermedades cardíacas, científicos tanto en el ámbito académico como en la industria comenzaron a buscar medicamentos para reducir el colesterol en sangre. En las décadas de 1950 y 1960, muchas compañías estaban buscando moléculas que bloquearan uno de los 30 pasos en la síntesis del colesterol a partir de acetil-coenzima A.

El nacimiento de la estatina:

Después de regresar a Tokio en 1968, los Laboratorios de Investigación de Sankyo me dieron la oportunidad de trabajar en un proyecto de mi elección. Se había demostrado que los antibióticos inhibían muchos tipos diferentes de enzimas, no solo en células bacterianas, sino también en células de mamíferos.

Inspirados por el éxito de Fleming con los mohos, comenzamos nuestro proyecto utilizando caldos de cultivo de miles de hongos en abril de 1971, y **un año después, tras probar 3800 cepas de hongos**, encontramos que un caldo de cultivo de moho mostraba una potente actividad inhibitoria. El principio activo resultó ser una sustancia conocida: la citrinina.

A mediados del verano de 1972, encontramos un segundo caldo de cultivo activo de moho azul-verde, *Penicillium citrinum* Pen-51, que fue aislado de una muestra de arroz recolectada en una tienda de granos en Kioto. Finalmente, en julio de 1973, pudimos aislar tres metabolitos activos del caldo de cultivo mediante extracción con solventes, cromatografía en gel de sílice y cristalización. Estos metabolitos mostraron una potente actividad para inhibir la síntesis de colesterol tanto in vitro como in vivo. El producto más activo de estos tres, llamado ML-236B, se utilizó para estudios de desarrollo posteriores. ML-236B, por razones históricas que se discutirán más adelante, fue referido en los primeros años como compactina.

En 1974, biólogos en Sankyo evaluaron la eficacia de la compactina alimentando ratas con una dieta suplementada con compactina durante 7 días. Desafortunadamente, no hubo reducción en el colesterol sérico. Con estos resultados, no había esperanzas de convencer a los biólogos de evaluar la

compactina, que no funcionó en ratas, en otras especies animales como perros y monos. ***Parecía que dos años de trabajo y más de 6,000 pruebas no habían llevado a ningún resultado.*** Afortunadamente, aunque Sankyo Co. no estaba muy interesada en desarrollar medicamentos para reducir el colesterol, permitieron que el proyecto continuara. Pasamos los siguientes dos años intentando elucidar el mecanismo de acción de la compactina y la razón por la cual no fue efectiva en ratas.

A principios de la primavera de 1976, Noritoshi Kitano, un patólogo en Sankyo que mantenía gallinas ponedoras con fines de investigación, amablemente accedió a un proyecto de investigación conjunto para evaluar la compactina utilizando sus gallinas. Los experimentos fueron un gran éxito. El colesterol plasmático de las gallinas que recibieron compactina disminuyó en un 50% después de un mes (resultados no publicados). También pudimos confirmar los profundos efectos de reducción del colesterol de la compactina en perros y monos.

Estos resultados definieron a la compactina como candidata para un nuevo tipo de fármaco. Así que el **"Proyecto de Desarrollo de Compactina", encabezado por mí e incluyendo a farmacólogos, patólogos, toxicólogos, químicos orgánicos y microbiólogos, fue lanzado en agosto de 1976.**

El éxito de nuestros estudios nos llevó a realizar un estudio clínico en pacientes que no fue autorizado por Sankyo. Debido a que no soy médico, realicé este estudio en colaboración con Akira Yamamoto, un médico del Hospital Universitario de Osaka en Osaka. En febrero de 1978, Yamamoto comenzó a tratar a una mujer de 18 años con hipercolesterolemia familiar grave.

A finales de 1978, dejé Sankyo y me mudé a la Universidad de Tokio Noko (Universidad de Agricultura y Tecnología de Tokio), donde continué mi trabajo en inhibidores de reductasa. En febrero de 1979, aislé otra estatina de cultivos de *Monascus ruber*. En el otoño del mismo año, se confirmó que la monacolina K y la mevinolina eran el mismo compuesto (más tarde ambos cambiaron a lovastatina).

En julio de 1982, varios clínicos trataron a pacientes con hipercolesterolemia grave que no respondían a los agentes disponibles. El medicamento mostró una actividad dramática en la reducción del colesterol LDL, con muy pocos efectos secundarios. Esto llevó a Merck a comenzar ensayos clínicos a gran escala de lovastatina en pacientes de alto riesgo y estudios de toxicidad a largo plazo en perros en 1984. El medicamento redujo drásticamente los niveles de colesterol y fue bien tolerado.

En noviembre de 1986, Merck envió la Solicitud de Nuevo Medicamento a la FDA de los Estados Unidos y la lovastatina recibió la aprobación de la FDA para convertirse en la primera estatina comercial en septiembre de 1987. Dos años antes, en 1985, Brown y Goldstein recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus descubrimientos sobre la regulación del metabolismo del colesterol.

Desde que la lovastatina fue comercializada, se han introducido al mercado 6 estatinas, incluyendo 2 estatinas semisintéticas (simvastatina y pravastatina) y 4 estatinas sintéticas (fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina).

Hoy en día, se estima que alrededor de 30 millones de personas en todo el mundo están tomando estatinas. Se dice que las vidas de millones de personas han sido prolongadas gracias a la terapia con estatinas.

Todos los derechos reservados

Fuente: https://www.jstage.jst.go.jp/article/pjab/86/5/86_5_484/pdf/-char/en, Akira.Endo, all rights reserved,