



Selección de trabajos de Gertrude B. Elion

Burchenal, J.H.; Bendich, G.B.; Brown, G.B.; Elion, G.B.; Hitchings, G.H.; Rhoads, C.P.; Stock, C.C. (1949). Preliminary studies on the effect of 2,6-diaminopurine on transplanted mouse leukemia. *Cancer*, vol. 2, pp. 119-120.

Elion, G.B.; Hitchings, G.H.; Vanderwerff, H. (1951). Antagonists of nucleic acid derivatives. VI. Purines. *J. Biol. Chem.*, vol. 192(2), pp. 505-518.

Elion, G.B.; Singer, S.; Hitchings, G.H. (1953). The purine metabolism of a 6-mercaptapurine-resistant *Lactobacillus casei*. *J. Biol. Chem.*, vol. , pp. 35-41.

Elion, G.B.; Singer, S.; Hitchings, G.H. (1954). Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites. *J. Biol. Chem.*, vol. 208, pp. 477-488.

Elion, G.B.; Callahan, G.B.; Rundles, G.B.; Hitchings, G.B. (1966). Relationship between metabolic fates and antitumor activities of thiopurines. *Cancer Res.*, vol. 23, pp. 1207-17.

Gertrude Belle Elion (1918-1999)

José L. Fresquet Febrer
Universitat de València, España

Versión en pdf de:
<http://www.historiadelamedicina.org/elion.html>

Julio, 2017

En 1988 Gertrude B. Elion recibía el premio nobel de fisiología y medicina junto con George H. Hitchings y Sir James Black por sus investigaciones sobre el tratamiento con determinados fármacos. No por haber descubierto nuevas sustancias, sino por las ideas novedosas que utilizaron para llegar a ellos.

Gertrude nació el 23 de enero de 1918 en Nueva York. Robert Elion emigró desde Lituania y se hizo dentista. Bertha Cohen procedía de Polonia y era ama de casa. La familia quedó muy afectada económicamente por el crac de 1929. Decidieron dar estudios a sus hijos porque era la única manera de que pudieran tener una vida mejor. Gertrude era una lectora voraz y entre sus libros favoritos estaba la conocida y popular obra *Cazadores de microbios*, libro que ha fascinado a varias generaciones .

En principio Elion estaba interesada en estudiar cualquier materia, todo le interesaba. Antes de ingresar en el College, durante el verano, murió su abuelo materno de cáncer, hecho que le influyó para que consagrara su vida a enfrentarse a esta enfermedad . No pudo ingresar en una universidad privada y tuvo que estudiar en el centro público Hunter College para mujeres. Se graduó en Química en 1937. Para seguir su carrera escribió a varias universidades, de las que no recibió noticias, quizás por ser judía y mujer. No contaba con recursos propios, por lo que tuvo que aceptar puestos como profesora para poder pagarse su propia formación. También estuvo como ayudante de un químico percibiendo un salario exiguo. En 1939 pudo ingresar en la Universidad de Nueva York donde recibió el grado de máster en 1941, que en aquella época era lo máximo a que una mujer podía aspirar. La Química, como otras tantas áreas, era un mundo completamente mascu-

Elion, G.B.; Yü, T.F.; Gutman, A.B.; Hitchings, G.H. (1968). Renal clearance of oxipurinol, the chief metabolite of allupurinol. *Am. J. Med.*, vol. 45(1), pp. 69-77.

Elion, G.B. (1982). Mechanism of action and selectivity of acyclovir. *Am. J. Med.*, vol. 73(1A), pp. 7-13.

Kucera, L.S.; Furman, P.A.; Elion, G.B. (1983). Inhibition by acyclovir of herpes simplex virus type 2 morphologically transformed cell growth in tissue culture and tumor-bearing animals. *J. Med. Virol.*, vol. 12(2), pp. 119-127.

Elion, G.B. (1993). Acyclovir: discovery, mechanism of action, and selectivity. *J. Med. Virol.*, suppl 1, pp. 2-6.

Hanley, M.L.; Elion, G.B.; Colvin, O.M.; Modrich, P.L.; Keir, S.; Adams, D.J.; Bigner, D.D.; Friedman, H.S. (1998). Therapeutic efficacy of vinorelbine against pediatric and adult central nervous system tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 42(6), pp. 479-482.

lino donde el papel que podía desempeñar una mujer era despreciado . Ese mismo año murió su prometido de una endocarditis bacteriana .

En principio Elion no quiso seguir hasta llegar a obtener el doctorado. Su intención era encontrar un trabajo donde pudiera desarrollar sus ideas. De hecho es uno de los pocos premios nobel que no tenía el grado de doctor. Solicitó trabajo en varios lugares y recibió otras tantas negativas en las entrevistas que mantuvo. La segunda guerra mundial provocó la necesidad de personal, lo que facilitó la entrada de mujeres al mundo laboral. Primero trabajó como química analítica, pero con el tiempo vio que esto no cubría sus expectativas. Estuvo después en los laboratorios Johnson & Johnson, pero cerraron a los seis meses . Finalmente George Hitchings (1905-1998), de la Borroughs Wellcome Company, se fijó en ella. La máxima de esta compañía era “si alguien tiene una buena idea, se le da total libertad para desarrollarla”. De esta forma ingresó en 1944 y se mantuvo en el puesto durante treinta y nueve años. Cuando Hitchings se jubiló en 1969 ocupó la jefatura del departamento de terapéutica experimental .

Al poco tiempo de estar en el laboratorio se matriculó en los cursos nocturnos del Instituto Politécnico de Brooklyn para realizar el doctorado. A los dos años el decano le pidió que se dedicara a tiempo completo si quería obtener el grado. Entonces decidió abandonar y dedicarse en exclusiva a su trabajo .

La purina es una molécula orgánica simple, una base nitrogenada denominada así por Emil Fischer en 1884 y sintetizada por éste en el cambio de siglo. Dos de las cuatro bases del ADN son derivados purínicos, la adenina y la guanina, mientras que los otros dos son derivados pirimidínicos. Aunque entonces no se había dilucidado todavía la estructura del ADN sí que se conocía que era necesario en el crecimiento de bacterias, parásitos y células tumorales. El objetivo de Hitchings fue bloquearlos reemplazando determinados bloques de sus ADN (teoría de los antimetabolitos). Se trataba de hallar moléculas similares a las bases pirimidínicas y purínicas de los ácidos nucleicos pero con algún error estructural que detuviera su metabolismo. Este era un enfoque novedoso en farmacología máxime cuando en esos años todavía era reducido el número de científicos interesados en el ADN. Se superaba así el típico método del ensayo-error en el descubrimiento de nuevas drogas . Junto con Gertrude se puso a preparar diversos derivados purínicos. Su campo de trabajo, por tanto, abarcó tanto el espacio de la bioquímica como el de la farmacología, como el de la inmunología. Uno de sus principales trabajos es el que publicó en 1954: “Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites” .

En 1948 Elion sintetizó la diaminopurina, que inhibía el crecimiento del *Lactobacillus casei*. Pronto se percataron

de que podía ser útil en las leucemias. Realizados los ensayos se vio que poseía efectos secundarios de importancia. Siguieron trabajando y tres años después llegaron a obtener dos derivados que inhibían la biosíntesis purínica, la 6-tioguanina y la 6-mercaptopurina. Esta última dio buenos resultados en la leucemia linfoblástica aguda. Para que fuera eficaz reemplazó un átomo de oxígeno del anillo de purina con un átomo de azufre. Joseph Burchenal, del Sloan Kettering Institute de Nueva York, la usó en cuatro pacientes con leucemia granulocítica crónica y obtuvo dos remisiones. Fue tal su éxito que la FDA americana aprobó muy pronto su uso. Se trata, pues, de la primera purina antagonista de utilidad que supuso un hito en la historia de la medicina. Hoy en día sigue utilizándose en combinación con otros productos.

El hallazgo animó a proseguir la búsqueda de nuevas sustancias. En 1950 se halló la pirimetamina, eficaz contra la malaria. Siguió la trimetoprima (antibiótico bacteriostático) y la azatioprina, que se utiliza como agente inmunosupresor, especialmente en los casos en los que es necesario modular el sistema inmunitario como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, hepatitis autoinmune, etc., y fundamental en los trasplantes de órganos.

A la lista habría que añadir también el alopurinol, sintetizado en un principio como antineoplásico, que se comporta como sustrato e inhibidor competitivo de la xantina oxidasa, enzima que transforma la hipoxantina en xantina, y ésta en ácido úrico. Se utiliza, pues, para reducir la fabricación de este ácido y para tratar la gota.

Aunque el aciclovir fue originalmente sintetizado por Howard Schaeffer, Elion lo estudió y explicó cómo actuaba. Se trata de un análogo del nucleósido púrico guanosina en el que una cadena lateral acíclica sustituye al anillo de ribosa. Se utiliza en las infecciones por herpes simple y profilaxis en inmunocomprometidos, en inmunodeprimidos con herpes zóster, en especial infecciones cutáneas progresivas o diseminadas.

A Trudy, tal como se la llamaba de forma familiar, le gustaba la música, especialmente las óperas de Puccini, Verdi y Mozart; la fotografía y viajar. Sin embargo, disfrutaba trabajando y decía que era una afortunada por cobrar haciendo lo que le gustaba.

Tras su jubilación Elion se mantuvo siempre activa. Fue asesora de varias organizaciones, entre las cuales figura la OMS y la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer. También siguió ligada a la Wellcome en el Research Triangle Park, Carolina del Norte. Allí trabajaba un equipo de investigación modélico que ella había ayudado a formar y que creó el AZT, azidotimidina o zidovudina, fármaco eficaz en el tratamiento de la infección por VIH.

Elion creía que una de las cosas más importantes era enseñar a los médicos cómo investigar, tema que no se abordaba a lo largo de la licenciatura. Siempre que pudo se puso a disposición de los estudiantes. Le gustaba recibirlos en el laboratorio y mostrarles lo que allí se hacía. También les regalaba libros. Mientras fue visitante en la Universidad Brown evitaba reunirse con los personajes importantes y los jefes, prefería invertir su tiempo con los estudiantes .

Recibió el doctorado honoris causa de las universidades de Washington, Brown y Michigan. En 1968 recibió la Medalla Garvan de la Sociedad Química Americana; en 1970 la President's Medal del Hunter College; en 1983 el Premio Judd del Memorial Sloan Kettering Institute; en 1984 el Premio Cain de la Asociación Americana de Investigación del Cáncer; y en 1988 la National Medal of Science .

Fue miembro de la National Academy of Sciences desde 1990 y del Instituto de Medicina desde el año siguiente. También fue miembro extranjero de la Royal Society, y miembro honorario de la Academia Española de Dermatología y Venereología, entre otras .

En 1991 se le otorgó la Medalla Nacional a la Ciencia y en 1997 el Premio Lamelson-MIT a la trayectoria de toda una vida. En 1991 también se convirtió en la primera mujer que perteneció al National Inventors Hall of Fame.

Murió el 21 de febrero de 1999 en Chapel Hill, NC, Estados Unidos, mientras realizaba su paseo diario. Se derrumbó y fue llevada al Hospital de la Universidad de Carolina del Norte donde falleció a medianoche a los ochenta años de edad.

Bibliografía

–Altman, L.K. (1999). Gertrude Elion, Drug Developer, Dies at 81. *The New York Times*, February 23, 1999. Section A., p. 21.

–6-Mercaptopurine. En Chemical & Engineering News. Disponible en <http://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/83256-mercaptopurine.html> Consultado el 15/7/2017.

–Avery, M.E. (2000). Gertrude B. Elion (1918-1999). *Biographical Memoirs*, vol. 78, Washington: The National Academy Press.

–Elion, G.B.; Singer, S.; Hitchings, G.H. (1954). Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites. *J. Biol. Chem.*, vol. 208, pp. 477-488.

–George Hitchings and Gertrude Elion. En “Chemical Heritage Foundation”. Disponible en <https://www.che->

mheritage.org/historical-profile/george-hitchings-and-gertrude-elion, consultado el 15/7/2017.

–“Gertrude B. Elion - Biographical”. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 15 Jul 2017. <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/elion-bio.html>

–Hargittai, M. (2015). *Women Scientists. Reflections, Challenges, and Breaking Boundaries*. New York: Oxford University Press [edición libro electrónico].

–Labrecque, E. (2017). *Gertrude B. Elion and pharmacology*. Ann Arbor, Michigan: Cherry Lake Publishing.

–MacBain, J. (2004). *Gertrude Elion. Nobel Prize Winner in Physiology and Medicine*. New York: The Rosen Publishing Group.

Notas

- [1] Hargittai, M. (2015); Labrecque, E. (2017), pp. 7-12; Altman, L.K. (1999); “Gertrude B. Elion - Biographical”
- [2] Avery (2000), p. 17; “Gertrude B. Elion - Biographical”
- [3] Véase George Hitchings and Gertrude Elion; “Gertrude B. Elion - Biographical”
- [4] Avery, (2000), pp. 17-18
- [5] Véase George Hitchings and Gertrude Elion
- [6] Hargittai, M. (2015)
- [7] Avery, M.E. (2000), pp. 18-20; “Gertrude B. Elion - Biographical”
- [8] Avery, M.E. (2000), p. 21
- [9] Véase George Hitchings and Gertrude Elion
- [10] Elion, G.B.; Singer, S.; Hitchings, G.H. (1954)
- [11] Avery, M.E. (2000), p. 20
- [12] Véase 6-Mercaptopurine
- [13] Véase George Hitchings and Gertrude Elion
- [14] Avery, M.E. (2000), p. 21
- [15] Avery, M.E. (2000), pp. 21-22
- [16] Avery, M.E. (2000), p. 23
- [17] Avery, M.E. (2000), p. 23

[Imagen procedente de Wikipedia English]