

TU YOUYOU

Tu Youyou è nata il 30 dicembre 1930 a Ningbo, Zhejiang, in Cina. Ha studiato presso la Peking University in Beijing dal 1965 ha lavorato presso la China Academy of Traditional Chinese Medicine, dove ora ha il titolo di Chief Scientist.

Il 5 ottobre 2015, dodicesima nel suo genere, ha ricevuto il premio Nobel per la medicina, grazie alle sue ricerche sulla malaria, che l'hanno portata a formulare una cura molto più efficace contro questa malattia.

MALARIA

COS'È?

La malaria è la più importante parassitosi e la seconda malattia infettiva al mondo per morbilità e mortalità dopo la tubercolosi, con 500 milioni di nuovi casi clinici all'anno (di cui il 90% in Africa tropicale) e 1 milione di morti all'anno. Ogni anno circa 10.000-30.000 viaggiatori europei ed americani, ufficialmente si ammalano di malaria. L'aumento dei viaggi internazionali negli ultimi decenni, e la presenza di flussi migratori dai paesi dove la malattia è endemica hanno prodotto un aumento dei casi di malaria nei paesi dove la malattia non è trasmessa, per mancanza della zanzara vettrice. I casi in Europa sono tutti di importazione, cioè il contagio è avvenuto nei paesi dove è presente la malattia e non si trasmette da persona a persona. Raramente si è verificato qualche caso autoctono, cioè la malattia si è manifestata in persone che non avevano viaggiato in territori endemici. Il trattamento della malaria ed il suo controllo è diventato più difficoltoso da quando la resistenza ai farmaci da parte dei parassiti si è diffusa a macchia d'olio in molte regioni dell'area tropicale.



La malaria è una malattia infettiva causata da protozoi del genere Plasmodium (P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae) trasmessi all'uomo da zanzare femmine del genere Anopheles.

Si tratta di un parassita, monocellulare, del genere Plasmodio, che, una volta immesso nel torrente circolatorio, dopo una puntura di una zanzara, infetta inizialmente le cellule del fegato (ciclo esoeritrocitario), quindi i globuli rossi (ciclo eritrocitario).

Ci sono 4 specie principali di Plasmodio che possono infettare l'uomo:

P. falciparum (Africa tropicale e meno in Asia ed America Latina), P. Vivax (ovunque nelle zone tropicali), P. Ovale (Africa occidentale tra i due tropici) e

P. malariae (poco diffuso). La diagnosi di specie è importante, poiché la malaria da P. falciparum è più pericolosa delle altre e potenzialmente mortale.

Perché la zanzara vettrice si possa riprodurre e sopravvivere nell'ambiente, la temperatura non deve scendere sotto i 18° C.

La trasmissione del parassita, attraverso la puntura della zanzara, può avvenire durante tutto

SINTOMI

Inizialmente i **sintomi della malaria** si presentano talvolta con caratteristiche simili all'influenza, tra gli 8 ed i 30 giorni dopo l'infezione.

La fase invasiva si manifesta con febbre intermittente, brividi, sudorazione, cefalea, artro-mialgie, talvolta riattivazioni di herpes labiale, prostrazione, dolore negli ipocondri, sindromi gastroenteriche (diarrea, vomito, dolore addominale). Nei bimbi si possono avere convulsioni febbrili.

La fase tardiva è caratterizzata dalla febbre terzana (tipico attacco malarico): brividi seguiti da rialzo termico, che si risolve dopo qualche ora con sudorazione profusa e uno stato di vaga euforia, e si ripete ogni 48 ore.

Nella maggioranza dei casi non trattati la malaria si risolve spontaneamente dopo 2 settimane; raramente dura più di un anno (mai più di 2 anni).

L'infezione da *P. falciparum* è detta febbre terzana maligna, quella da *P. vivax* e da *P. ovale* è detta febbre terzana benigna e quella da *P. malariae* è detta febbre quartana in base all'occorrenza di febbre intermittente.

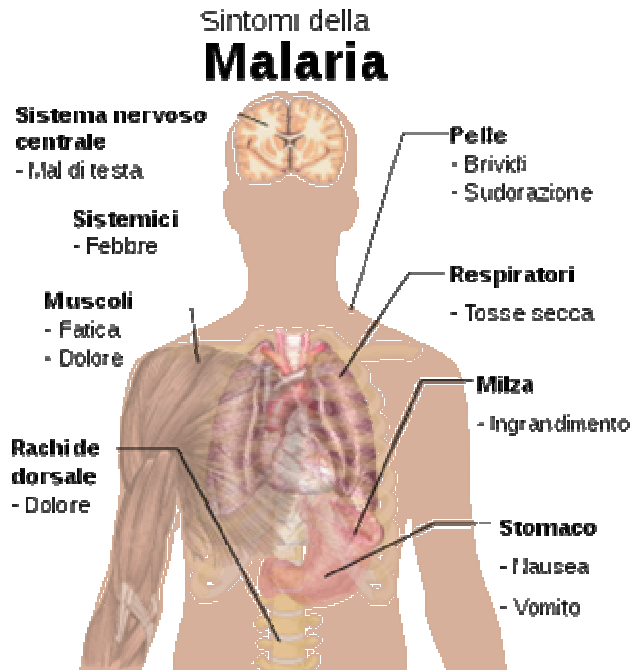
La malaria non sempre si presenta con le tipiche febbri cliniche ma nel corredo dei sintomi malarici sono quasi costanti la cefalea nucale, i brividi, e l'alternanza del caldo e del freddo, con un malessere ingravescente.

Le infezioni da *P. falciparum* non trattate o trattate in modo inadeguato possono provocare insufficienza renale, edema polmonare, ipertensione endocranica con coma e persino la morte.

La morte è provocata dall'impilamento delle cellule parassitate nel microcircolo di diversi organi vitali, in particolare nella circolazione cerebrale (malaria cerebrale), danneggiandoli. Nelle aree endemiche, i ripetuti contagi, a cui una persona è soggetta, sviluppano un livello elevato di anticorpi, che permette una resistenza alle infezioni. Nella maggior parte dei casi di infezione questi soggetti sono asintomatici pur portando nelle proprie cellule il parassita (portatori sani dell'infezione). I soggetti non immuni, in zona endemica, possono ammalare molto più facilmente di un soggetto considerato immune, e possono avere forme di malattie più gravi.

CASI RECENTI

Secondo le più recenti stime, nel 2010 si sono verificati circa 209 milioni di casi di malaria (con un margine di incertezza oscillante da 154 milioni a 289 milioni) e circa 660.000 decessi (con un margine di incertezza oscillante da 610.000 a 971.000). I tassi di mortalità per la malaria sono calati di più del 25% dal 2000, e del 33% nella Regione Africana dell'OMS. La maggior parte dei decessi si verifica tra i bambini che vivono in Africa, dove ogni 10 minuti un bambino muore di malaria. Le stime disponibili per il 2010 riguardo al carico di malattia a livello di paese mostrano che circa l'80% dei decessi ha luogo in appena 14 paesi e circa l'80% dei casi si verifica in 17 paesi. Insieme, la Repubblica Democratica del Congo e la Nigeria fanno registrare più del 40% del totale stimato di decessi a livello mondiale.



INTERVISTA

In un'intervista alla farmacista cinese pubblicata su Focus, la donna parla della sua impresa.

POCO NOTA. A raccontare la sua rocambolesca esperienza scientifica è stato il settimanale [NewScientist](#): era il 2011 quando Tu fu insignita del Lasker Award, un prestigioso riconoscimento scientifico assegnato a chi si distingue nel campo della ricerca medica. Prima di allora, il suo nome era quasi sconosciuto, persino tra gli addetti ai lavori. Una riservatezza che ha origine in parte dalla modestia della ricercatrice, in parte dal periodo storico in cui la donna condusse i suoi studi.

IN GUERRA. Tu era nel pieno della carriera tra gli anni '60 e '70, in piena Rivoluzione Culturale Cinese: un'epoca in cui intellettuali e scienziati erano osteggiati e le pubblicazioni accademiche, proibite. La Repubblica Popolare Cinese di Mao Zedong aveva però una necessità pressante: quella di salvare dalla malaria uno dei suoi pochi alleati politici, il Vietnam del Nord, all'epoca in guerra con Stati Uniti e Vietnam del Sud. La cloroquina, il farmaco usato fino ad allora contro l'infezione, stava iniziando a dare i primi fenomeni di resistenza e la malaria mieteva più vittime tra i soldati di quanto non facessero i proiettili nemici.

APPROCCIO ALTERNATIVO. Per provare a bloccare l'epidemia, Mao organizzò un progetto di ricerca segreto dal nome enigmatico di 523 (un "codice" che indica semplicemente la data di inizio delle ricerche: 23 maggio 1967). Per due anni centinaia di scienziati analizzarono ogni molecola sintetica conosciuta, ma senza risultati significativi. Il leader cinese si rivolse allora all'Accademia di Medicina Tradizionale di Pechino e Tu, una ricercatrice esperta anche di medicina occidentale, fu incaricata di seguire il progetto.

PATATA BOLLENTE. Non era un compito facile: «Quando iniziai, erano già stati testati 240 mila composti in Cina e Stati Uniti, senza risultati positivi» ha spiegato Tu in un'intervista. Per osservare di persona gli effetti della malaria, Youyou fu mandata nella regione meridionale dello Hainan, devastata dall'epidemia. Il marito della scienziata era stato inviato ai lavori forzati nelle campagne - una sorte che toccava a molti intellettuali cinesi dell'epoca - e la donna dovette affidare per sei mesi la figlia di 4 anni a un collegio di Pechino. Quando tornò dal viaggio, la figlia non la riconobbe. Ma Tu non si scompose: «Il lavoro era una priorità assoluta - dice - a costo di sacrificare la mia vita personale. Vidi molti bambini all'ultimo stadio della malattia, li vidi morire molto velocemente».

ANTICHE RICETTE. Insieme a tre assistenti, Tu passò in rassegna 2000 ricette di medicina tradizionale cinese, elaborando 380 preparati naturali da testare su topi contagiati dalla malattia. Uno di questi, un estratto di artemisia annuale (*Artemisia annua*: una pianta erbacea originaria della provincia cinese dello Hunan), consigliato in una ricetta di 1600 anni prima, mostrava una certa efficacia contro le febbri a intermittenza della malaria, ma non riusciva a funzionare fino in fondo.



ARTEMISININA

EUREKA! Qui, Youyou ebbe un'intuizione: far bollire l'artemisia in acqua finiva per danneggiarne il principio attivo. Provò quindi a utilizzare un solvente diverso, che bollisse a 35 °C. Il nuovo decotto dimostrò di funzionare al 100% su topi e scimmie. Tu si offrì quindi volontaria per escludere effetti collaterali sull'uomo. Scongiurate controindicazioni, l'artemisinina fu testata su lavoratori che avevano contratto la malaria durante la permanenza

in aree a rischio. A 30 ore dall'assunzione, la febbre diminuiva e i parassiti sparivano dal loro sangue.

QUASI INOSSERVATA. I risultati di Tu furono pubblicati solo nel 1977, quando i fervori della Rivoluzione Culturale Cinese si erano affievoliti. Ciò nonostante, l'articolo uscì anonimo, per enfatizzare il lavoro di gruppo in un contesto in cui la collettività contava più del singolo individuo.

DA SOLA O IN COMBINATA. Ancora oggi l'artemisinina, ottenuta sempre con lo stesso procedimento, tratta con successo milioni di persone affette da malaria. Il primo fenomeno di resistenza al farmaco ha iniziato ad emergere, nell'ultimo decennio, in Cambogia. Ma utilizzandolo in combinazione con altri antimalarici rimane comunque efficace: per un parassita è più difficile sviluppare resistenza a due diversi principi attivi.

UN NOBEL ALLA MEDICINA TRADIZIONALE? Non è ancora stato possibile raggiungere telefonicamente Youyou, né contattarla per avvisarla del premio. Alla notizia dell'assegnazione, una giornalista ha chiesto al Comitato svedese se quello dato a Tu sia un Nobel alla Medicina Tradizionale Cinese: «No - è stata la secca smentita - non alla medicina tradizionale cinese, ma a un singolo individuo che ad essa si è ispirato, e che ha poi proseguito in modo indipendente».

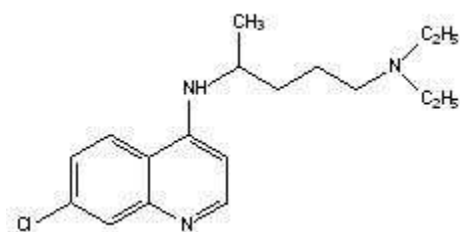
L'ARTEMISININA

«L'artemisinina è stato il primo nuovo farmaco scoperto in Cina dopo la Rivoluzione Culturale» ricorda la dottoressa Tu, ma non dice che mentre l'Occidente ignorava la sua scoperta, il farmaco, prodotto all'epoca in Cina, salvava migliaia di vite nel Sud-Est asiatico. «Adesso so che il mio farmaco - continua - può essere d'aiuto soprattutto ai Paesi poveri».

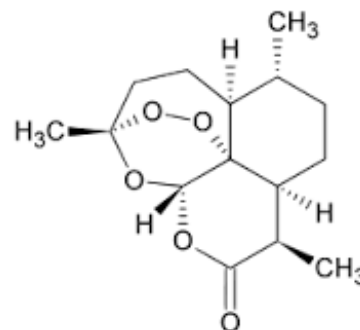
La scoperta dell'artemisinina, infatti, ha significativamente ridotto il tasso di mortalità dei pazienti colpiti da malaria, con milioni di vite salvate in Africa, Asia meridionale e Sud America.

Fino alla metà del secolo scorso questa malattia veniva curata tradizionalmente con cloroquina o chinina, spesso in associazione tra loro o con altri antimalarici per evitare la resistenza che si verifica sempre più spesso da parte di ceppi mutati del plasmodio, ma con scarso successo.

Chimicamente l'Artemisinina è un lattone sesquiterpenico con un anello triossanico comprendente un legame perossidico, al quale è essenzialmente legata l'attività antimalarica. Il plasmodio per sopravvivere metabolizza quasi il 25% dell'emoglobina dei globuli rossi in cui esso si insinua, e siccome non può eliminare il ferro contenuto nelle cellule del sangue di cui si nutre, lo immagazzina. Lo ione ferroso presente nel gruppo eme accumulato dal parassita riduce il legame perossidico comportando la formazione di radicali; questi risultano efficaci nel colpire alcuni siti proteici del parassita rendendo di fatto il ferro accumulato tossico per il parassita, ma non per l'uomo.



FORMULA DI STRUTTURA DELLA CLOROCHINA



FORMULA DI STRUTTURA DELL'ARTEMISININA

POTENZIALITA'ANTI-CANCRO DELL'ARTEMISININA

In modo simile, l'Artemisinina è in grado di influenzare l'attività delle cellule tumorali che contengono un'elevata concentrazione di ferro; infatti è riportato in diversi studi scientifici che alcuni derivati dell'artemisinina agiscono sulla proliferazione cellulare e la vitalità delle cellule tumorali attraverso un meccanismo d'azione ancora non ben chiaro. Oggi, è la stessa Tu Youyou, insieme a Henry Lai e Narendra Singh (Università di Washington), a studiare le potenzialità anti-cancro dell'artemisinina, soprattutto nel tumore al seno, in quanto sembra essere efficace a produrre l'apoptosi, ovvero la morte, delle cellule cancerogene, in maniera molto rapida.

SITOGRAFIA

<https://www.britannica.com/biography/Tu-Youyou>

<http://www.focus.it/scienza/salute/youyou-tu-la-donna-premio-nobel-che-ha-sconfitto-la-malaria>

<https://www.newscientist.com/article/mg21228382-000-the-modest-woman-who-beat-malaria-for-china/>

<http://www.artoi.it/farmaci-naturali/artemisinina/>

<http://www.treccani.it/enciclopedia/malaria/>

www.dpd.cdc.gov/HTML/malaria

https://it.wikipedia.org/wiki/Tu_Youyou