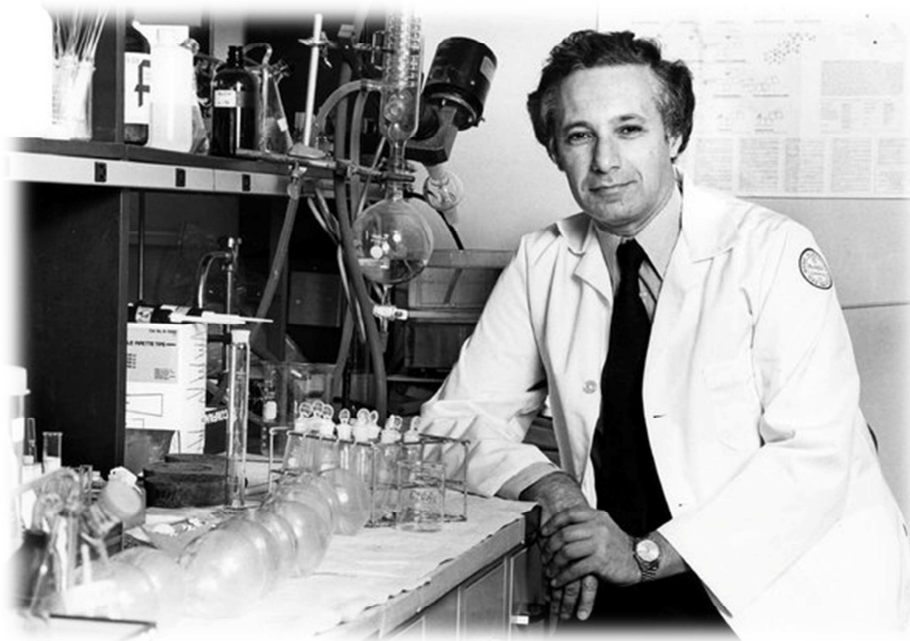
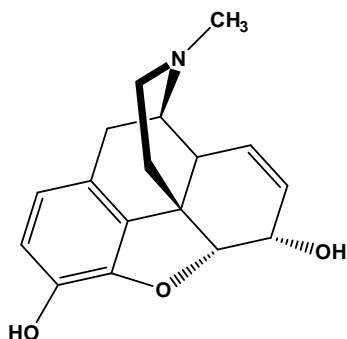


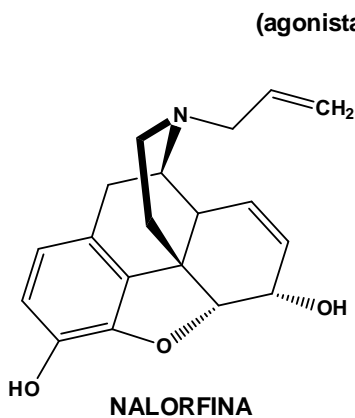
OBITUARIO DE JACK FISHMAN



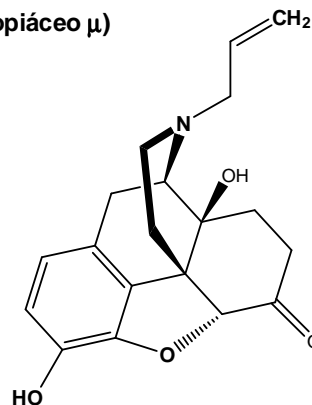
Jack Fishman, quien ayudó a salvar incontables vidas mediante su contribución en el desarrollo de la *Naloxona* (un potente antagonista del receptor opiáceo*), falleció el 7 de diciembre de 2013 en *Remsenburg, New Yersey*, a la edad de 83 años.



MORFINA
(agonista receptor opiáceo μ)



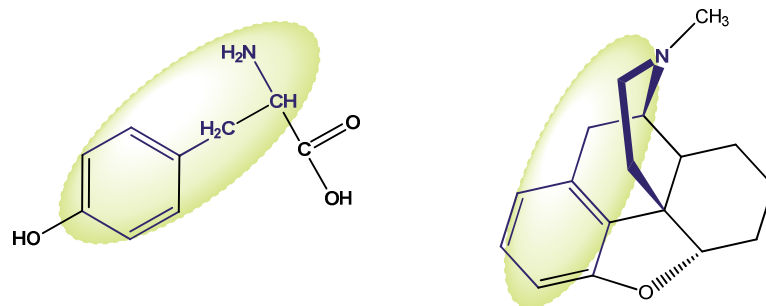
NALORFINA
Sobre receptor μ : antagonista
Sobre receptor κ : agonista



NALOXONA
(antagonista receptor opiáceo μ)

*: A mediados de la década de 1950 se enunció por primera vez que los efectos, tanto analgésicos como conductuales, de los opiáceos eran consecuencia de la interacción con receptores específicos. Sin embargo, la existencia de los receptores opiáceos solo se reconoció tras el descubrimiento de moléculas antagonistas de los efectos de los opiáceos, primero *Nalorfina*, más tarde *Naloxona*. Muy poco tiempo después se formuló la existencia de varios tipos de receptores opiáceos, designados con las letras griegas μ , κ y σ . [Los agonistas prototípicos de estos receptores son los siguientes: *Morfina* para el receptor μ ; *ketociclazocina* para el receptor κ ; y *N-alilnormetazocina* (SFK 10047) para el receptor σ]. La demostración de la existencia de receptores μ se infirió a partir de los estudios experimentales de *Simon, Synder y Terenius* en la década de 1970, usando técnicas de unión de *radio-ligandos*.

Desde el punto de vista de la teoría de receptores cabía suponer que si existían este tipo de receptores deberían existir diversas moléculas endógenas que se uniesen a ellos. En el año 1975 se lograron aislar e identificar las primeras de estas moléculas ligando, a las que se denominó *encefalinas*. Hoy sabemos que las *encefalinas* son moléculas ligando perteneciente a un conjunto de *opioides endógenos* conocidos genéricamente como *endorfinas*, péptidos que comparten una característica química común: la presencia de un aminoácido *tirosina* en su extremo N-terminal.



Observar la estructura común - resaltada en color azul - entre el aminoácido tirosina (izquierda) y la estructura básica (*hexahidro-metanobenzofuro-isoquinolina*) de los opiáceos (derecha). El aminoácido tirosina se halla en el extremo N-terminal de todas las *endorfinas* (opiáceos endógenos) aisladas hasta ahora. La similitud estructural de ambas estructuras explicaría la interacción (agonista o antagonista) con el mismo tipo de receptor.

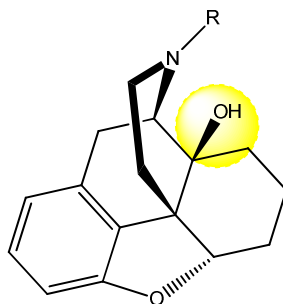
Obsérvese en la estructura de la *tirosina* la presencia de un grupo amino (-NH₂) separado de un grupo bencil (-C₆H₅) por dos átomos de carbono. Esta característica estructural también está presente en la molécula de la *Morfina* y sus análogos agonistas y antagonistas. Esta coincidencia molecular podría explicar la interacción tanto de los *opiáceos endógenos* (*endorfinas*) como de los *opiáceos exógenos* (*Morfina* y análogos) en los mismos receptores.

Además de los receptores opiáceos descritos (μ , κ y σ) se ha identificado recientemente por técnicas de clonación molecular el receptor designado por el acrónimo **ORL₁** (**Opioid Receptor Ligand**). Este receptor tiene una homología estructural >60% con los receptores clásicos (μ , κ y σ).

Los cuatro receptores opiáceos endógenos (μ , κ , σ y **ORL₁**) se hallan acoplados con *Proteínas G*. Los *receptores opiáceos* son inusuales en dos aspectos: (1º) hasta ahora se han aislado más de 20 endorfinas (opiáceos endógenos), pero solo 4 tipos de receptores. ¡Muchas moléculas ligando para pocos receptores!. Esto es contrario a lo que se consideraba habitual. Así, por ejemplo, la serotonina (5-hidroxi-triptamina) puede interactuar con al menos 14 receptores diferentes. Y, (2º) todos los receptores *opiáceos endógenos* se hallan acoplados al mismo tipo de *Proteínas G* (G_1/G_0) de lo que cabe inferir que su activación dará lugar a un número limitado de acciones celulares, bien similares o estrechamente relacionadas entre sí. En otros modelos de interacción *ligando* \leftrightarrow *receptor* (vg *receptores muscarínicos*), cada receptor activado se halla acoplado con un tipo distinto de *Proteínas G*, dando lugar en cada caso a una respuesta celular específica en función del tipo de receptor activado.

No obstante la aceptación de cuatro tipos de receptores opiáceos endógenos, existen opiniones divergentes acerca de si debe considerarse como tal al receptor σ . La activación del receptor σ ha adquirido entidad para explicar algunas acciones de los opiáceos tales como ansiedad, alucinaciones y alteraciones del patrón de sueño). Estos efectos “disfóricos” se pueden explicar también por el bloqueo del receptor **NMDA** (**N-Metil-D-Aspartato**). El estado (activado o desactivado) del receptor **NMDA** determina la apertura o cierre de un poro en la membrana celular.

La *Naloxona*, antagonista opiáceo estricto, al igual que otros opiáceos agonistas, se han desarrollado partiendo de la *tebaína*, el alcaloide más tóxico del opio [extracto seco obtenido a partir del jugo de los frutos inmaduros de *Papaver somniferum*].



Adición de un grupo hidroxilo en C14 de la estructura de "hexahidro-metanobenzofuro-isoquinolina"

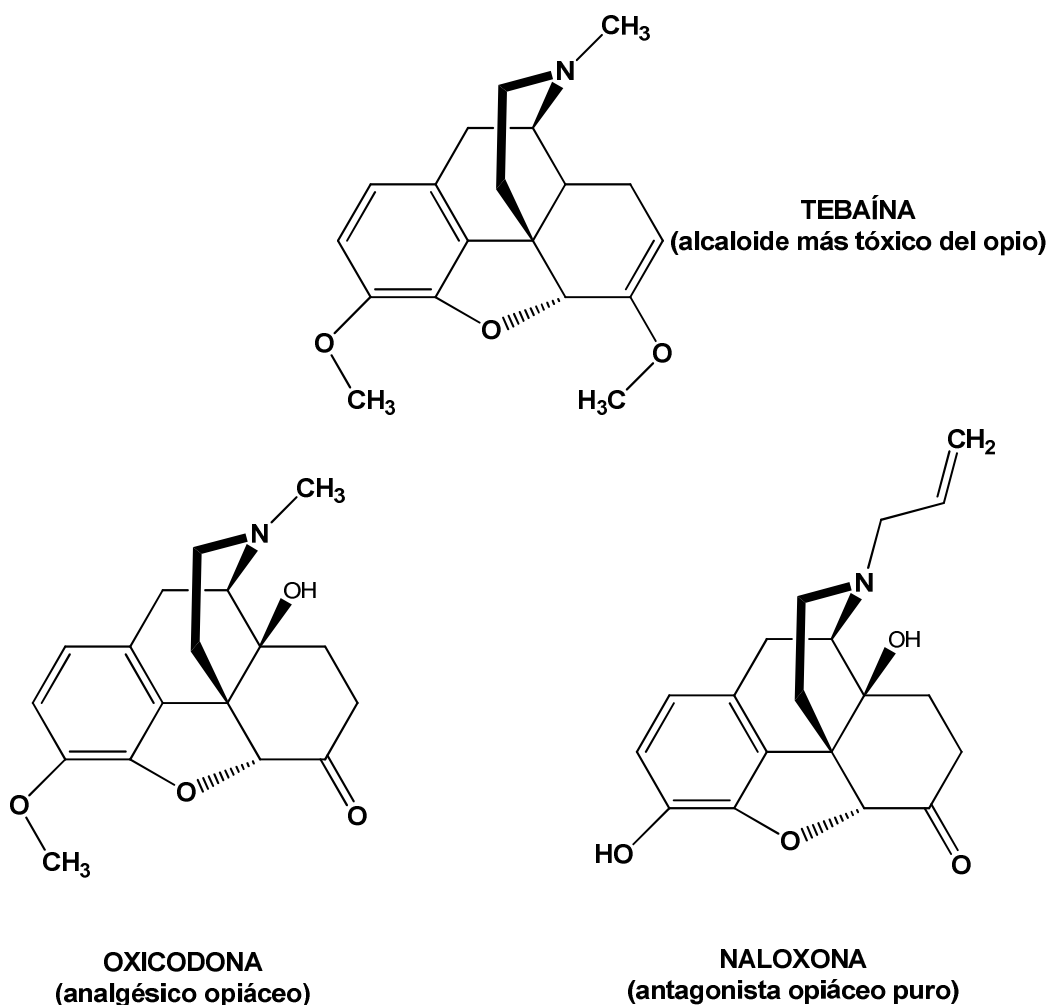
La introducción de un grupo hidroxilo (-OH) en el átomo 14 de la estructura "hexahidro-metanobenzofuro-isoquinolina", daba cuenta de una mayor potencia analgésica de los derivados de la Morfina. Siguiendo esta línea de investigación, *Martin Freund* y *Edmund Speyer* sintetizaron la *Oxicodona* en el año 1916 en la Universidad de *Frankfurt* [*Freund M, Speyer. Transformation of thebaine into hydroxicodeineone and its derivatives. J. Prakt. Chem. 1916; 94: 135-8*].

Años más tarde (1948), en los laboratorios *Knoll* (entonces el mayor fabricante de *Codeína* en Alemania) se logró preparar *Oxicodona* por una ruta de síntesis alternativa [*Weiss U. Derivatives of morphine. I. 14-Hydroxidihidromorphinone. J. Am. Chem. Soc., 1955; 77: 5891-2*]. El retraso de la publicación de los resultados (desde 1948 a 1955) fue consecuencia de las suspicacias post-bélicas hacia la entonces República Federal de Alemania.

Ulrich Weis, a la sazón en el *National Institute of Health*, sintetizó *oximorfona* en el año 1955. Este derivado era diez veces más potente que la morfina cuando se administraba por inyección. Sin embargo, no se introdujo en la *praxis* clínica. Su relevancia radica en que constituyó el punto de partida para la síntesis posterior por *Jack Fishman* de *Naloxona*, un poderoso y eficaz antagonista opiáceo. *Jack Fishman* llevó a cabo la síntesis de *Naloxona* mientras trabajaba en el laboratorio privado de *Mozes Lewenstein*, entonces director del equipo de investigación de Laboratorios *Endo*, quien solicitó la patente para la *Naloxona* en marzo del año 1961. Sin embargo, la Compañía Farmacéutica *Sankyo*, había solicitado otra patente para la misma sustancia.

La búsqueda de antídotos que contrarrestaran de manera rápida y eficaz los efectos potencialmente mortales de las sobredosis de *Morfina* y *Heroína*, tuvo su apogeo a lo largo de la década de 1950 y primeros años de la década de 1960, una época en que la adicción a los opiáceos administrados por vía intravenosa, sobre todo *Heroína*, se extendía por Occidente de manera casi epidémica. Algunos remedios tenían poderosos y arriesgados efectos adversos, además de ser por sí mismos adictivos. [*El término narcótico, desde un punto de vista legal engloba a los opiáceos (derivados de la morfina) y a la cocaína, aun cuando ésta no es farmacológicamente un narcótico sino un estimulante, lo opuesto a un narcótico*].

Tuvieron que transcurrir varios años antes de aseverar las ventajas de la *Naloxona* como antídoto opiáceo. Y así, en el año 1971 la *Food and Drug Administration (F.D.A.)* norteamericana autorizó su empleo para tratar las sobredosis por opiáceos. Desde entonces forma parte ineludible de la medicación de emergencia en todos los Centros Sanitarios. Además, en los últimos años también ha demostrado ser eficaz para contrarrestar las sobredosis de nuevos medicamentos opiáceos, tales como la *Oxicodona (Oxycontin®)*.



En España *Naloxona* debe ser administrado bajo supervisión médica. Pero en algunos Estados norteamericanos, el fármaco se distribuye directamente a los adictos a opiáceos para contrarrestar las potenciales sobredosis, y evitar las muertes por depresión respiratoria antes de poder acceder a un Servicio de Urgencias.

Jacob Fishman nació en *Krakow*, Polonia, el 30 de septiembre de 1930. Al día siguiente de su octavo cumpleaños, los Nazis invadieron Polonia. Su familia se vio impelida a huir dado su origen judío. Durante su juventud vivió en *Shanghai*, China, donde se educó en la *Jewish School*, antes de trasladarse a Estados Unidos a la edad de 18 años. En su nueva patria estudió Química en *Yeshiva University*, licenciándose en el año

1950; y logrando un Master en Química en *Columbia University* en el año 1952; doctorándose en *Wayne State University*, en *Detroit, Michigan*, en el año 1955.

Jacob Fishman contrajo matrimonio tres veces, y se divorció otras tres. Le sobreviven su hijo *Howard* fruto de su primer matrimonio, su actual esposa *Joy* (la cuarta en la lista), tres hijos, *Neil*, *Leslie* y *Daniel*, de su segundo matrimonio; una hijastra, *Julie Stampler*; junto con diez nietos, y un hermano, *Jerry*.

Mozes Lewenstein, quien había sido primero su mentor y más tarde su estrecho colaborador, había fallecido en el lejano año de 1966; y *Harold Blumberg* había muerto en el año 1999.

El Dr. *Fishman* también llevó a cabo prominentes trabajos en el área de los esteroides, estudiando el papel del estrógeno en el cáncer de mama. En el año 1977, tras una etapa como docente en el *Albert Einstein College of Medicine*, perteneciente al *Yeshiva University*, y de director del *Institute for Steroid Research*, en *Montefiori Medical Center*, en *Bronx, New York City*, llegó a ser Responsable de Endocrinología en *Rockefeller University*. Fue así mismo director de investigación en el *Strang-Cornell Institute for Cancer Research*.

Jacob (Jack) Fishman fue presidente de *Ivax Corporation*, un fabricante farmacéutico con sede en *Miami, Florida*. Trabajó como consultor en la Organización Mundial de la Salud y en la *National Science Foundation*. *Ex aequo Harold Blumberg* recibieron el *John Scott Award*, en el año 1982, por sus trabajos con la *Naloxona* como el antídoto perfecto para las sobredosis por opiáceos. El galardón *John Scott* es uno de los premios más antiguos de Estados Unidos, cuyo otorgamiento y entrega se lleva a cabo en *Philadelphia*, la que fue primera capital de Estados Unidos.

Zaragoza, 26 de diciembre de 2013

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza