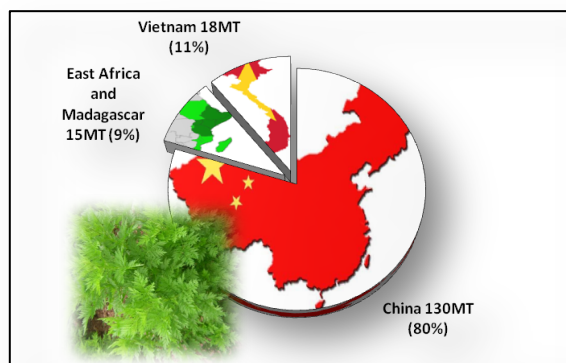


# ARTEMISININA

**PRODUCTO:** Artemisinina, el ingrediente clave en el fármaco anti-malaria más efectivo en el mundo, se extrae de la *Artemisia annua*, conocida también como ajenojo dulce. Hoy la industria farmacéutica obtiene la artemisinina natural de miles de familias campesinas en Asia y África.



**ESTADO DE DESARROLLO:** Quienes trabajan en biología sintética en la empresa californiana Amyris, Inc., han insertado una ruta metabólica en microbios para producir ácido artemisinico, precursor para la producción de artemisinina. El gigante farmacéutico Sanofi-aventis intenta ahora escalar la producción de ácido artemisinico en tanques de fermentación comerciales.

**PAÍS O REGIÓN AFECTADOS:** Actualmente, 80% de la Artemisia/artemisinina se produce en China, 15% en Vietnam y el restante 5% en Kenia, Tanzania, Uganda, Madagascar e India. Hay pruebas de campo para producirla en Zimbabwe, Sudáfrica y Nigeria.<sup>i</sup>

**MERCADO:** En 2011, el costo promedio artemisinina era de aproximadamente US\$550 por kilogramo. El mercado global para la producción y extracción de Artemisia/artemisinina osciló entre 82.5 millones de dólares y 93.5 millones de dólares.<sup>ii</sup>

**COMERCIALIZACIÓN:** En el corto plazo. (2013). Lotes de prueba estarán disponibles en Sanofi-aventis a finales de 2012.

## FÁRMACOS DERIVADOS DE LAS PLANTAS,

### BIOLOGÍA SINTÉTICA Y LA EVALUACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS:

Este caso ilustra desarrollos en biología sintética que podrían destruir las formas de sustento de miles de agricultores en pequeña escala que cultivan Artemisia para los compuestos anti-malaria. Si la biosíntesis de artemisinina puede lograrse a gran escala, la industria farmacéutica obtendrá sus suministros futuros de las fábricas celulares microbianas en vez de los agricultores en Asia y África.

La artemisinina es sólo un ejemplo de una materia prima que puede ser afectada; se estima, conservadoramente, que al menos 50% de los compuestos farmacéuticos que se usan, derivan de plantas, animales y microorganismos. El establecimiento de un mecanismo de evaluación de las tecnologías en Naciones Unidas podría alertar tempranamente a los países exportadores de los riesgos, oportunidades y alternativas, antes de que ocurran los altibajos en los mercados.

El ingrediente clave del fármaco anti-malaria más efectivo del mundo —artemisinina— se extrae de una antigua planta medicinal, *Artemisia annua*, conocida comúnmente como ajenojo dulce. Según la OMS, las terapias basadas en artemisinina brindan el tratamiento más efectivo contra la malaria. Hoy la industria farmacéutica obtiene la artemisinina natural de miles de agricultores en pequeña escala que cultivan la planta en China, Vietnam, Kenya, Tanzania, Uganda, Madagascar e India. La parcela promedio de un agricultor en China y África mide aproximadamente 0.2 hectáreas.<sup>iii</sup>

Sin embargo, el suministro global de artemisinina natural ha experimentado ciclos de auge y caída y los fármacos anti-malaria tienen precios que los pobres nunca pueden pagar. Debido al incremento en la demanda y el reforzamiento de las campañas anti-malaria, el Royal Tropical Institute de Holanda predijo en 2006 que el cultivo de *Artemisia* se extendería a aproximadamente 5 mil agricultores en pequeña escala y a 500 de escala mayor.

**INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO ACTUAL:** En 2006, el profesor Jay Keasling de la Universidad de California en Berkeley y 14 colaboradores anunciaron que habían desarrollado mediante ingeniería una cepa de levadura para producir ácido artemisínico, un precursor de la artemisinina. Con un apoyo de 42.5 millones de dólares de la Fundación Bill & Melinda Gates, los investigadores lograron la compleja tarea de diseñar la ruta metabólica, que incluyó 12 nuevas porciones genéticas.<sup>iv</sup> Inserta en la levadura, la ruta metabólica hace que la levadura produzca ácido artemisínico, y luego se utiliza un proceso químico para convertir ese ácido en artemisinina. En 2008, Amyris concedió una licencia sin pago de regalías, de su levadura sintética a Sanofi-Aventis por la manufactura y comercialización de los fármacos basados en artemisinina, con el fin de lograr la viabilidad de ese mercado para 2013.<sup>v</sup> Según el Assured Artemisinin Supply System (A2S2, en castellano “sistema de suministro seguro de artemisinina”), Sanofi tendría lotes de prueba hacia finales de 2012.<sup>vi</sup> Las compañías aseguran que la nueva tecnología diversificaría las fuentes, incrementaría los suministros de artemisinina de alta calidad y bajaría el costo de las terapias basadas en ella.

Si la producción microbiana de artemisinina sintética tiene éxito comercial, las firmas farmacéuticas serán beneficiadas con el reemplazo de una serie de proveedores pequeños por una o dos fábricas. El Royal Tropical Institute nota que “las empresas farmacéuticas acumularán control y poder sobre el proceso de producción; los productores de *Artemisia* perderán una fuente de ingresos y la producción, extracción y posible elaboración de terapias basadas en la planta en regiones donde prevalece la malaria se tornará a los lugares importantes de producción propiedad de las compañías farmacéuticas en el Occidente.”<sup>vii</sup> El Royal Tropical Institute asegura que los suministros suficientes de *Artemisia* podrían obtenerse cultivando mayores cantidades de ajenjo.

El informe calcula que entre 17 y 27 mil hectáreas de *Artemisia annua* se requieren para satisfacer la demanda global para las terapias basadas en artemisinina, lo cual puede cultivarse en áreas adecuadas del mundo en desarrollo. Después del informe del Royal Tropical Institute, en 2007 los campesinos plantaron decenas de miles de hectáreas adicionales y el mercado de artemisinina se saturó con la sobre oferta. Los precios se desplomaron de más de 1,100 dólares por kilo a 200 dólares por kilo y muchos agricultores quebraron. Como resultado, la disponibilidad de nuevo cayó por debajo de la demanda.<sup>viii</sup> El alza en la producción de 2007 demostró que es factible cumplir con la demanda mundial de artemisinina mediante los suministros botánicos. El organismo internacional de compras de fármacos, UNITAID, estableció subsecuentemente el sistema de suministro seguro de artemisinina (A2S2), iniciativa para brindar préstamos e inversiones a la cadena de suministros para incrementar la cosecha de *Artemisia* a niveles altos pero sostenibles.<sup>ix</sup> En 2011, la producción de artemisinina de los cultivos cosechados se calculó en 150 a 170 toneladas métricas, cercana a los niveles de 2007. Según la A2S2, “El panorama actual indica que el suministro de artemisinina estará cercano a cumplir la demanda para 2012.”<sup>x</sup>

El Instituto Tropical de Holanda, en su informe de 2006 advirtió que la perspectiva de producción de artemisinina sintética podría desestabilizar aún más un muy joven mercado para la *Artemisia* natural, mermando la seguridad de los agricultores que están comenzando a cultivarla por primera vez: “cultivar *Artemisia* es arriesgado y no será lucrativo por mucho tiempo, debido a la producción sintética que se espera comience en el futuro próximo.”

**Ya existen varias solicitudes de patente y patentes aprobadas, relacionadas a la biosíntesis de ácido artemisinínico:**

US8101399: Epóxido artemisinínico y métodos para producirlo. Asignatario: Regentes de la Universidad de California. Publicación: 24 de enero de 2012

US7622282: Biosíntesis de isopentenil pirofosfato. Asignatario: Regentes de la Universidad de California. Publicación: 24 de noviembre de 2009

US7192751: Biosíntesis de amorpha-4,11-diene. Asignatario: Regentes de la Universidad de California. Publicado: 20 de marzo de 2007

US7172886: Biosíntesis de isopentenil pirofosfato. Asignatario: Regentes de la Universidad de California. Publicación: 6 de febrero de 2007

**OTROS FACTORES:** La OMS requiere que la artemisinina sea mezclada con otras drogas para la malaria (ACT, terapias combinadas con base en artemisinina) para prevenir que el parásito de la malaria desarrolle resistencia. A pesar de los esfuerzos, se han encontrado parásitos de la malaria que son resistentes a la artemisinina en el occidente de Tailandia, Camboya y Vietnam.<sup>xi</sup> Existen graves preocupaciones de que la malaria resistente al fármaco pueda llegar a África, donde ocurren el 90% de las muertes por malaria.

## MÁS INFORMACIÓN

El Grupo ETC ha publicado varios documentos de temas relacionados con Río+20 y las nuevas tecnologías  
Ver: *Los impactos potenciales de la biología sintética sobre la conservación y uso de la biodiversidad*. Contribución al Órgano Subsidiario de Asesoramiento Científico, Técnico y Tecnológico del Convenio sobre Diversidad Biológica.

<http://www.etcgroup.org/es/content/impactos-potenciales-de-la-biolog%C3%ADa-sint%C3%A9tica-en-la-conservaci%C3%B3n-y-uso-sostenible-de-la>

## REFERENCIAS

<sup>i</sup> Comunicación personal con Malcolm Cutter, Director of FSC Development Services, UK and Project Manager of the MMV Artemisinin Programme, 24 de abril de 2012.

<sup>ii</sup> *Ibid.*

<sup>iii</sup> Assured Artemisinin Supply System (A2S2), *Production Cycle: from Artemisia to ACT*, 26 de enero de 2012: <http://www.a2s2.org/index.php?id=50>.

<sup>iv</sup> Withers, S. T. and J. Keasling, "Biosynthesis and engineering of isoprenoid small molecules," en *Appl. Microbiol Biotechnol.*, 73(5), pp. 980-90.

<sup>v</sup> Detalles disponibles en sitio web de Amyris <http://www.amyris.com>.

<sup>vi</sup> Assured Artemisinin Supply System (A2S2), A2S2 Newsletter No. 2, octubre de 2011: <http://tinyurl.com/7fantux>.

<sup>vii</sup> Heemskerk, W. *et al.*, *The World of Artemisia in 44 Questions*, The Royal Tropical Institute of the Netherlands, marzo de 2006.

<sup>viii</sup> Van Noorden, R., "Demand for Malaria drug soars," *Nature* 466, 3 de agosto de 2010, pp. 672-673.

<sup>ix</sup> <http://www.a2s2.org/>

<sup>x</sup> A2S2, "Supporting Sustainable Artemisinin Supplies," Newsletter No. 1, Julio de 2011.

<sup>xi</sup> Anónimo, Drug-resistant malaria spreads across Thailand, en *New Scientist*, abril 14 de 2012.