

## EL REY MITRÍDATES Y LA HIERBA DE SAN JUAN

El poeta y erudito clásico inglés Alfred Edward Housman (1859-1936) fue catedrático de latín en las Universidades de Londres y Cambridge siendo muy respetado por sus profundos conocimientos sobre las obras de los poetas latinos como Juvenal, Lucano y Manilio. Pero, sin duda, por lo que pasó a la posteridad fue por la calidad de sus propias obras poéticas, de gran belleza y delicado sentido irónico.

Fue precisamente uno de sus poemas el que inmortalizó y popularizó la leyenda del rey Mitrídates VI Eupátor (132-63 a.C.) quien, hace más de dos mil años, reinaba sobre el Ponto, en lo que actualmente es el noreste de Turquía. Su espíritu combativo y guerrero le mantuvo en continua lucha contra los generales romanos hasta que, en el año 63 a.C., cuando intentaba invadir la península Itálica desde el Norte, sus tropas, mandadas por su hijo Farnaces, desertaron. Mitrídates se suicidó. Contaba con la avanzada edad, para esa época, de 69 años y habían resultado infructuosos los múltiples intentos de envenenarlo que fueron pertrechando sus enemigos a lo largo de los años. De ahí que viviese rodeado de una leyenda de inmortalidad. ¿Cuál era su secreto?.

**HIPÉRICO.** En el poema de Housman se dice “Ellos le ponían arsénico en la carne / y, espantados, le observaban comer / ellos vertían estricnina en su copa / y, conmocionados le veían beber...”. Posiblemente, y gracias a unas interesantísimas y prometedoras recientes investigaciones farmacológicas realizadas, entre otros, por el endocrinólogo molecular Ronald Evans, hoy, podemos estar en disposición de saber las razones moleculares de la resistencia del rey Mitrídates: su consumo habitual de la hierba de San Juan le hizo activar unos receptores celulares conocidos como SXR, lo que condujo a una hiperactividad de su sistema hepático enzimático CYP3A. Pero expliquemos ello de un modo más sencillo.

El hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) es el nombre común de algunos miembros de la familia Hipericáceas. Es la especie más abundante de una familia de hierbas anuales y perennes de las regiones subtropicales y templadas de todo el mundo. Algunas de ellas se usan en arriates y jardines de rocalla. La hierba de San Juan, nativa de Europa, se ha naturalizado en el Nuevo Mundo, donde se comporta como mala hierba. Los pétalos de la flor, de color amarillo dorado y moteados de negro a lo largo de los bordes, son el doble de largos que los sépalos.

Su uso medicinal ha sido variado a lo largo del tiempo. Con motivo de una celebración académica personal, fui obsequiado con un precioso ejemplar facsímile de la edición de Salamanca, de 1556, de la valiosísima obra de los Discórides, de Andrés de Laguna, subtitulada “Acerca de materia medicinal y de los venenos mortíferos”. De ella extraigo los siguientes comentarios sobre la hierba de San Juan: “El hipérico, llamado ambroseno de unos, de otros corio y camepitys por otros, que quiere decir pinillo, porque su simiente huele a resina de pino...Tiene facultad de mover la orina, y aplicado por abajo provoca el menstuo. Bebido con vino extermina las tercianas y las quartanas. Su simiente bebida por una cuarentena de días, cura la ciática, y las hojas con la simiente aplicadas en forma de emplasto, sana las quemaduras del fuego”.

**BASURERO HEPÁTICO.** ¿Qué maquinaria posee nuestro cuerpo para defendernos contra los venenos y sustancias químicas foráneas?. Sabemos que nuestro hígado, ante la presencia de moléculas potencialmente peligrosas, responde incrementando la producción de la enzima CYP3A, que es capaz de romper esas moléculas, inactivándolas, actuando como una especie de trituradora específica contra los desechos indeseables y peligrosos, entre los que se incluirían, posiblemente, muchas de las toxinas que las plantas contienen para luchar biológicamente contra el peligro de ser comidas por sus depredadores.

¿Cómo se pone en marcha el proceso?. Se creía que las células hepáticas podrían poseer un gran número de receptores capaces de reconocer a cada una de las moléculas amenazantes. Esos receptores actuarían como el interruptor de puesta en marcha del proceso de defensa. Pero la sorpresa está siendo el que todas las investigaciones apuntan hacia una única (o unas pocas) proteína receptora (quizá ayudada por otra serie de ellas) que puede reconocer a todos de los miles de compuestos peligrosos y alerta a las células hepáticas para destruirlos.

La clave de este descubrimiento provino de observaciones realizadas sobre muchos pacientes consumidores habituales de la hierba de San Juan, usada muy extensamente para el tratamiento de la depresión. Se comprobó que en ellos era normal que fuesen muy bajas las concentraciones plasmáticas de los diferentes fármacos que pudieran tomar por sus distintas patologías. Así, estos dos últimos años se han acumulado datos de este tipo relacionados con los siguientes medicamentos: teofilina (contra el asma), warfarina (anticoagulante), hormonas contenidas en las píldoras para el control de la natalidad, ciclosporina (inmunosupresor usado tras un trasplante de órganos), idinavir (una de las drogas antivirales contra el SIDA). Todo ello ha obligado a que las autoridades médicas avisen a los enfermos que han de usar estos u otros medicamentos para que no simultaneen ello con el consumo de la hierba de San Juan.

**HIPERFORINA.** Varios grupos de Investigación han aclarado el proceso. La hierba de San Juan contiene un compuesto denominado hiperforina que, posiblemente es también el responsable de su acción antidepresiva. La hiperforina es reconocida por un receptor específico proteínico de las células hepáticas, el receptor SXR. Ese reconocimiento activa al receptor, lo que provoca la estimulación de la enzima CYP3A, que es capaz de romper a la ciclosporina, idinavir, teofilina, warfarina, hormonas sexuales, etcétera.

Otro hallazgo ha sido que el sistema CYP3A ayuda a fraccionar a los ácidos biliares, lo que puede ser de gran ayuda en la condición conocida como colestasis o cálculos biliares. Estos descubrimientos pueden conducir a otros semejantes, también de gran interés. Por ejemplo, en la revista Nature se ha descrito que el fenobarbital activa a un gen CAR que codifica a otro receptor, el cual posee unas propiedades semejantes al SXR, activando a otra enzima, la CYP2B, que es capaz de romper a otra serie de productos, entre ellos la cocaína.

Por tanto, sin conocimientos de la Bioquímica más actual, hace más de dos mil años posiblemente el rey Mitrídates la practicó, de modo que su consumo habitual de hierba de San Juan pudo incrementar sus niveles de receptores SXR y de enzimas CYP3A a niveles tan altos que fueron capaces de destruir los venenos con los que sus enemigos trataban de asesinarle.