

PREMIO NOBEL DE FISILOGIA Y MEDICINA DE 1969 *

DR. JULIO DE MUCHA MACÍAS**

EL 16 DE OCTUBRE DE 1969 fue concedido el Premio Nobel de Fisiología y Medicina a 3 destacados investigadores que desde hace varios años dedican sus esfuerzos al estudio de los virus.

Max Delbrück, Salvador Luria y Alfredo Hershey son los tres científicos que con justo merecimiento se hicieron acreedores a tan señalada distinción. Los tres —ciudadanos de los Estados Unidos de Norteamérica. Delbrück y Luria por naturalización y Hershey por nacimiento— han aportado, mediante sus investigaciones básicas, un mejor conocimiento de los virus en particular y de algunos complejos e importantísimos fenómenos de la biología en general.

Para comprender el gran mérito de estos tres hombres, es necesario situar la época científica en que se desarrollaron y señalar el estado de los conocimientos que en ella existían acerca de los virus.

A pesar de que los padecimientos virales se conocen desde la más remota antigüedad, la virología científica comienza en 1892 con el célebre experimento de Iwanowsky a propósito del virus causante de un mal propio de las hojas del tabaco¹. Este botánico ruso demostró que el agente productor de la enfermedad es filtrable y de menor tamaño que las bacterias conocidas hasta entonces. Su hallazgo pasó inadvertido en su época y a semejanza de lo que en muchas ocasiones ha ocurrido y acontece aún, dicho descubrimiento fue cobrando paulatinamente importancia hasta constituirse en punto central de una serie de conocimientos, aportados muchos de ellos por hombres tan ilustres y conocidos como Jenner y Pasteur, en la que podríamos llamar época antigua de la virología.

En la segunda década del presente siglo, dos médicos bacteriólogos anuncian, en forma separada, el descubrimiento de un raro fenómeno relativo a la muerte de bacterias ocasionada por agentes que reúnan las características, descritas por aquel entonces, propias de los virus. Tras un largo período de escepticismo e incompreensión, el mundo científico tuvo que aceptar la existencia de los bacteriófagos.

* Trabajo leído en la Casa del Lago, el 16 de Noviembre de 1969.

** Profesor de Virología de la Facultad de Medicina de la UNAM. Departamento de Ecología. Investigador del Instituto Nacional de Virología de la S.S.A.

gos. El peso de las evidencias proporcionadas por d'Herelle² y Twort³ acerca de los virus bacterianos, aumentó gradualmente merced a nuevas investigaciones como las de Gratia^{4,5}, hasta quedar plenamente demostrado el que las "microscópicas" bacterias —cuyo estudio vivía la "edad de oro"— eran susceptibles de enfermarse y morir a consecuencia de las infecciones causadas por agentes aún más pequeños: los bacteriófagos de d'Herelle y Twort.

Aunque se admitía la existencia de los virus bacterianos, su naturaleza era poco o nada entendida y gran parte del auge que tuvo el estudio de los bacteriófagos fue debido al enfoque que se dio en esos años y que era el más lógico: su utilización como agentes curativos en padecimientos del hombre causados por bacterias. Si hay virus que aniquilan a los microorganismos patógenos del ser humano, administremos aquellos con fines terapéuticos. Esa fue la tendencia que determinó la profusión de estudios acerca de los bacteriófagos y, paradójicamente, al mismo tiempo, la que postergó el avance en el conocimiento de los virus bacterianos.

Gracias a los notables trabajos de Domagk se inicia en 1935 la era de las sulfadrogas⁶, que pronto se ve enriquecida por Fleming y Waxman al proporcionar al mundo el beneficio de los antibióticos. Ya el médico cuenta con formidables armas para la lucha contra las enfermedades bacterianas. Los bacteriófagos son relegados al olvido y su conocimiento queda colocado en los archivos médicos como una curiosidad científica sobre la cual muchos dudan de su autenticidad. . .

Por otra parte, la virología en general aunque aceptada, tenía pocos adeptos y eran varias las opiniones en el sentido de considerarla con serias reservas, no obstante que para la década de 1930 ya se habían logrado importantes avances en la virología médica, especialmente con relación a la fiebre amarilla y a la poliomielitis, enfermedades en las que empezaban a bosquejarse aspectos epidemiológicos y de prevención, derivados del aislamiento de los virus causales respectivos.

En 1935, un bioquímico norteamericano, Wendell Stanley, asombra a los científicos con sus trabajos acerca de la cristalización del virus del mosaico del tabaco⁷, aquel que unos 50 años atrás había sido estudiado por Iwanowsky. Dichos cristales resultaban estar compuestos de proteínas y lo

que era más importante, poseían, en ese estado de pureza química la capacidad de producir el mal si eran puestos en contacto con plantas susceptibles. Tal conocimiento provoca interminables discusiones sobre la verdadera naturaleza de los virus; ¿eran éstos macromoléculas inertes capaces de mostrar características propias de los seres vivos?, o bien, ¿se trataba de entidades pequeñísimas con suficiente autonomía para reproducirse por sí mismos y cumplir la preservación de su especie en el mundo biológico? Delbrück, Luria y Hershey tomaron en sus manos estas fascinantes incógnitas y después de muchos esfuerzos y brillantes trabajos fueron despejando gran parte de ellas.

Comenzó una segunda etapa en el estudio de los bacteriófagos conducida magistralmente por Burnet y Schlesinger. Ambos aceptaban en principio los trabajos y algunas de las teorías propuestas por d'Herelle. Sin embargo Burnet, microbiólogo australiano, enfocó el estudio de los bacteriófagos desde el punto de vista inmunológico, demostrando diferentes propiedades antigénicas de ellos que permitían establecer cierto criterio de clasificación⁸. Aún más, este investigador analizó el papel que desempeña la superficie de la bacteria en el momento que el virus se le adosa^{8,9}. Por su parte Schlesinger sentó las bases de la metodología que propiciaba el estudio físico y químico de las partículas virales, llegando a medir el tamaño de algunos bacteriófagos¹⁰ y a encontrar que éstos estaban constituidos químicamente sólo de proteínas y ácido desoxirribonucleico (ADN)^{11,12}. Schlesinger fue el primero en descubrir la analogía que existe entre la composición química de los bacteriófagos y los cromosomas o sea los portadores de la herencia en toda célula viviente.

Las brillantes investigaciones de Schlesinger se vieron interrumpidas por su muerte prematura en 1936 y Burnet desvió sus inquietudes científicas hacia el estudio de los virus que infectan a los animales. Fue entonces cuando el estudio de los bacteriófagos toma un nuevo, poderoso y definitivo impulso gracias al interés del que era en 1937 un joven y prometedor científico: Max Delbrück.

Oriundo de Berlín, Delbrück estudió física experimental en la Universidad de Gotinga de donde partió hacia el Instituto de Química "Kaiser Guillermo" en su nativo Berlín. En esos días mostraba interés en los fenómenos de la herencia y par-

tipió en una serie de discusiones en las que se abordó el problema tratando de explicarlo mediante la teoría física del quantum. Ello lleva a Delbrück a elaborar un modelo del gen basado en la mecánica del quantum¹³. En 1937 se trasladó al Instituto Californiano de Tecnología como investigador visitante y tuvo la oportunidad de adentrarse en el conocimiento de los virus bacterianos, comprendiendo que estos virus podrían constituir los objetos ideales para el estudio del mecanismo relativo a la biología de la réplica en sí misma. Pronto diseñó sus primeros experimentos con los bacteriófagos y llegó a demostrar que cada bacteria infectada con virus producía, al cabo de un período aproximado de 1/2 hora, algunos cientos de partículas virales^{14,15}. Este período se llama de "latencia" y a su término la bacteria muere por lisis. El experimento, ahora clásico en virología fue designado "desarrollo en una etapa" y arrojó las primeras luces sobre el modo de reproducción de las formas más elementales en el mundo biológico: los virus. Asimismo, esa experiencia centró la atención en el problema básico del mecanismo íntimo por el cual, un solo virus dentro de la célula induce la réplica de varios cientos de partículas semejantes a la que inició todo el proceso.

Delbrück no regresó a Alemania, y permaneció en los Estados Unidos, creando una escuela de investigación cuyo interés no era médico ni bacteriológico puro, sino que estuvo dirigido al empleo de los virus como instrumentos para analizar los fenómenos hereditarios.

Al mismo tiempo que esto sucedía, un médico italiano, Salvador Luria, se especializaba en física médica y radiología, después de haber obtenido en 1935 su título de Doctor en Medicina en la Universidad de Turín, ciudad que lo vio nacer. Al cabo de 5 años en la Universidad de Roma, lugar donde se especializó en las materias mencionadas, fue a trabajar, como investigador asistente en cirugía bacteriana, a la Universidad de Columbia en los Estados Unidos.

Para aquel entonces ya había escrito un artículo sobre el uso de métodos estadísticos aplicados al estudio de los virus¹⁶.

Después de una ejemplar trayectoria docente por varias universidades de Norteamérica, se unió en 1959 al personal científico del Instituto Tecno-

lógico de Massachusetts. Durante más de 15 años, Luria ha desarrollado un continuo esfuerzo dedicado a esclarecer difíciles problemas de genética relacionados al complejo virus-célula, traduciéndose el primero en el bacteriófago y la segunda como la bacteria¹⁷. Así, Luria tiene trabajos en los que el método estadístico y matemático son empleados en forma brillante para dilucidar intrincados aspectos de las mutaciones tanto de las bacterias como de los virus que las atacan. Ello dio por resultado el establecimiento de las bases que ahora explican el comportamiento de determinadas especies bacterianas, relativo a su capacidad de producir toxinas, o bien de convertirse ellas, de susceptibles a resistentes, frente a la acción de ciertos antibióticos. Por otra parte, Salvador Luria ha sido, a través de sus investigaciones con bacteriófagos, uno de los precursores en aclarar el efecto de las radiaciones sobre el ya mencionado complejo virus-célula¹⁸ o sea la asociación bacteriófago bacteria. De las muchas publicaciones del sabio italo-americano, destacan dos en las cuales sumó esfuerzos con Delbrück. Estos trabajos se refieren al interesante fenómeno de interferencia entre dos virus afines que en un momento dado infectan al mismo huésped (bacteria)^{19,20}. Independientemente del mérito que esos trabajos tienen desde el punto de vista de la metodología científica y de su intrínseco valor como investigaciones básicas, sus repercusiones fueron de gran alcance ya que problemas que surgieron 10 ó 12 años más tarde en relación a la vacuna antipoliomielítica, fueron resueltos al recordar las premisas sentadas por Luria y Delbrück respecto a la interferencia entre dos o más virus afines que coinciden en la infección de un grupo celular.

Como un mérito adicional de Salvador Luria, debe mencionarse que es autor de un libro que obligadamente es consultado por todo aquel científico cuya disciplina esté relacionada con la virología, la genética, el tratamiento estadístico de la investigación o la bacteriología básica. Su obra, "Virología General"²¹, constituye uno de los libros más completos que en las ciencias biológicas hayan sido escritos.

A mediados del presente siglo, el conocimiento que sobre los virus bacterianos se tenía, explicaba ya muchos aspectos relativos a la reproducción viral. La infección de un virus a nivel de la célula debía ser entendida para comprender tanto el proceso

infeccioso a nivel de todo un organismo como su comportamiento en la colectividad. Sin duda, las experiencias de Delbrück y Luria, acerca de los bacteriófagos, habían dilucidado muchos problemas de la réplica viral, sin embargo, aún quedaba pendiente de resolver el mecanismo íntimo del que se vale un virus para cambiar las funciones de la célula, en tal sentido, que ésta desvía su trabajo normal hacia la producción de nuevas partículas virales. Alfred Hershey, encontró la solución a esa interrogante y de paso abrió nuevos caminos no sólo a la virología, sino también a la genética, la bioquímica y a la biología molecular.

Hershey, nacido en Michigan, había venido trabajando infatigablemente por muchos años en el campo de la genética y los bacteriófagos. Sus investigaciones principales las desarrolló en el Instituto Carnegie de Washington.

En 1952, aparece en la literatura médica una publicación de Hershey y Chase, que revolucionó la ciencia. El título de ese trabajo era "Funciones Independientes de la Proteína y Acido Nucléico Virales, en el desarrollo del Bacteriófago"²². Valiéndose de técnicas muy sofisticadas, Hershey y Chase lograron marcar los dos componentes fundamentales de un virus: la proteína y el ácido nucléico. Azufre y fósforo radiactivos se emplearon para marcar la proteína y el ADN, respectivamente. Este bacteriófago así marcado, fue puesto en contacto con una bacteria susceptible, demostrándose que sólo el ADN penetraba en ellas, quedando la proteína afuera. La conclusión saltaba a la vista: el ácido nucléico es el responsable de todo el proceso infeccioso y, lo más importante, él lleva en su estructura toda la información genética, siendo capaz por sí sólo, es decir

sin la proteína, de promover mediante su mensaje hereditario, la formación de nuevos virus.

Este trascendental descubrimiento explicaba una etapa básica en la reproducción, no exclusivamente de los virus, sino de todos los seres que componen el mundo biológico, desde aquéllos hasta el hombre. Las contribuciones de Luria y Delbrück fueron así complementadas con el trabajo de Hershey.

Los tres, por medio de sus investigaciones con los bacteriófagos, establecieron las bases científicas de la virología moderna, abrieron nuevos horizontes para los estudiosos de la genética y pusieron los cimientos de esa joven disciplina científica que es la biología molecular.

Es de tal magnitud su obra, que notables y recientes avances en las ciencias biológicas, reconocen como punto de partida los conocimientos obtenidos de 1937 a 1952 por los tres virólogos citados. Así, y sólo para mencionar dos ejemplos, Watson y Crick²³ encuentran, en 1953, la estructura del ácido nucléico, diseñando el modelo de la molécula correspondiente al ADN. En 1955 y 1956, Ochoa²⁴ y Kornberg²⁵ respectivamente, logran formar en el laboratorio, valiéndose de enzimas, ácido ribonucleico y ADN. Estos asombrosos hallazgos, por los que sus respectivos autores reciben el Premio Nobel, tienen sus orígenes en los trabajos ya mencionados de Delbrück, Luria y Hershey. Es por lo tanto de estricta justicia el que en el presente año, a ellos se les haya otorgado el reconocimiento a su obra, con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología.

Max Delbrück, Salvador Luria y Alfred Hershey, han sido y todavía lo representan, un luminoso ejemplo de esfuerzo, dedicación y amor al trabajo científico que muchos investigadores han imitado y nuevas generaciones seguramente lo seguirán.

REFERENCIA

1. IWANOWSKY, D., 1892. *Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze*. Bull. Acad. Imp. Sci. de St. Petersburg, n.s. 3:67-70.
2. D'HERELLE, F., 1917. *Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques*. C. r. Acad. Sci. 165: 373-375.
3. TWORT, F. W., 1915. *An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses*. Lancet, 189:1241-1243.
4. GRATIA, A., 1922. *Concerning the theories of the so-called "bacteriophage"*. Brit. Med. J. (2) :296.
5. GRATIA, A., 1936. *Des relations numériques entre bactéries lysogènes et particules de bactériophage*. C. R. Soc. Biol., 122:812.
6. DOMAGK, G., 1935. *Ein Betrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen*. Deutsche med. Wchnschr. 61: 250.

7. STANLEY, W. M., 1935. *Isolation of a crystalline protein possessing the properties of the Tobacco-mosaic virus.* Science, 81:644-645.
8. BURNET, F. M., 1934. *The bacteriophages.* Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc., 9:332.
9. BURNET, F. M., 1929. "Smooth rough" variation in bacteria in its relation to bacteriophage. J. Pathol. Bacteriol. 32:15.
10. SCHLESINGER, M., 1932. *Ueber die Bindung des Bacteriophagen an homologe Bakterien. I. Die Unterscheidung von Gruppen von verschiedener Bindungsaffinität innerhalb der Bakterien des selben Lysats. Die Frage der Reversibilität oder Irreversibilität der Bindung.* Z. Hyg. Infektionskrankh., 114:149.
11. SCHLESINGER, M., 1933. *Reindarstellung eines Bacteriophagen in mit freiem auge sichtbaren Mengen.* Biochem. Z., 264:2.
12. SCHLESINGER, M., 1936. *The feulgen reaction of the bacteriophage substance.* Nature, 138:508.
13. TIMOFEEFF-RESSOVSKY, N. W., ZIMMER, K. G., and DELBRÜCK, M., 1935. *Gen Mutation und Gen Struktur.* Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, 1:189.
14. DELBRÜCK, M., 1940. *Adsorption of bacteriophages under various physiological conditions of the host.* J. Gen. Physiol., 23:631.
15. ELLIS, E. L., and DELBRÜCK, M., 1939. *The Growth of bacteriophage.* J. Gen. Physiol. 22:365.
16. LURIA, S., 1940. *Méthodes statistiques appliquées à l'étude du mode d'actions des ultravirus.* Ann. Inst. Pasteur, 64:415-436.
17. LURIA, S. E., 1945. *Mutations of bacterial viruses affecting their host range.* Genetics, 30:84-99.
18. LURIA, S. E., and EXNER, F. M., 1941. *The inactivation of bacteriophages by X-rays. Influence of the medium.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 27:370-375.
19. DELBRÜCK, M., and LURIA, S. E., 1942. *Interference between two bacterial viruses acting upon the same host, and mechanism of virus growth.* Arch. Biochem., 1:111.
20. LURIA, S. E., and DELBRÜCK, M., 1942. *Interference between bacterial viruses; II. Interference between inactivated bacterial virus and active virus of the same strain and of a different strain.* Arch. Biochem., 1:207.
21. LURIA, S. E., and DARNELL, J. E., Jr., 1967. *General Virology.* 2a, ed. pub. por John Wiley & Sons, Inc. New York, London, Sidney.
22. HERSHEY, A. D., and CHASE M., 1952. *Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage.* J. Gen. Physiol. 36:39-56.
23. WATSON, J. D., and CRICK, F. H. C., 1953. *A structure for deoxyribose nucleic acid.* Nature, 171:737.
24. OCHOA, S., 1959. *Biosynthesis of ribonucleic acid.* En: *Recent Progress in Microbiology* (G. Tunevall, ed.) Almqvist & Wiksell, Stockholm, p. 122.
25. KORNBERG, A., 1960. *Biological synthesis of deoxy-ribonucleic acid.* Science, 131:1503.