

Los microbios y el premio Nobel de medicina en 1908 (Ehrlich y Mechnikov).*

Juan-Carlos Argüelles

Área de Microbiología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia, E-30071 Murcia, España

Resumen

Correspondencia

Juan-Carlos Argüelles

E-mail: arguelle@um.es

Recibido: 5 mayo 2008

Aceptado: 13 octubre 2008

Desde su promulgación inicial en 1901, las primeras designaciones del denominado Premio Nobel en Fisiología o Medicina, reconocieron avances capitales en la función de los organismos microscópicos como agentes causales de las enfermedades infecciosas. Con la concesión a Paul Ehrlich e Ilya Mechnikov en 1908, el Instituto Karolinska de Suecia consolidó su propio criterio, galardonando la investigación trascendental sobre la naturaleza de las respuestas defensivas elaboradas por el cuerpo humano contra las agresiones provocadas por los microbios y las partículas extrañas. Estos descubrimientos constituyeron la base sobre la que ha emergido una nueva disciplina esencial: La Inmunología.

Abstract

The microbes and the Nobel Prize for Medicine in 1908 (Ehrlich y Mechnikov)

Since its launch in 1901, the first designations of the Nobel Prize for Physiology or Medicine, have recognized essential advances in our understanding of the role of microscopic organisms as causative agents of infectious diseases. With the nomination of P. Ehrlich and I. Mechnikov in 1908, the Swedish Karolinska Institute extended this policy by distinguishing the outstanding research on the nature of the defensive responses mounted by the human body against aggressions triggered by microbes and foreign particles. These discoveries were the basis of a new discipline: Immunology.

Introducción

“*El papel de lo infinitamente pequeño en la naturaleza es infinitamente grande*”, este pensamiento atribuido a Louis Pasteur, uno de los padres fundadores de la Microbiología como ciencia, sintetiza a la perfección el papel clave desempeñado por los seres vivos microscópicos como objeto material de estudio –aún plenamente vigente– en la elucidación de los procesos vitales y los mecanismos reguladores fundamentales de la vida.

En efecto, la investigación del mundo microbiano abordada con carácter sistemático y multidisciplinar, ha representado el sustrato sobre el que se ha cimentado buena parte de los grandes descubrimientos que han jalonado el progreso de la ciencia moderna desde mediados del siglo XIX hasta su dimensión actual, una época de grandes convulsiones sociales coincidente en sus inicios y su ulterior desarrollo con la gran revolución industrial. A fin de no remontarnos a los orígenes y no introducir una cronología exhaustiva, mencio-

* Artículo dedicado al Profesor Salvador Zamora Navarro, en recuerdo de los buenos ratos y las instructivas tertulias compartidas. Con mi amistad y sincero afecto.

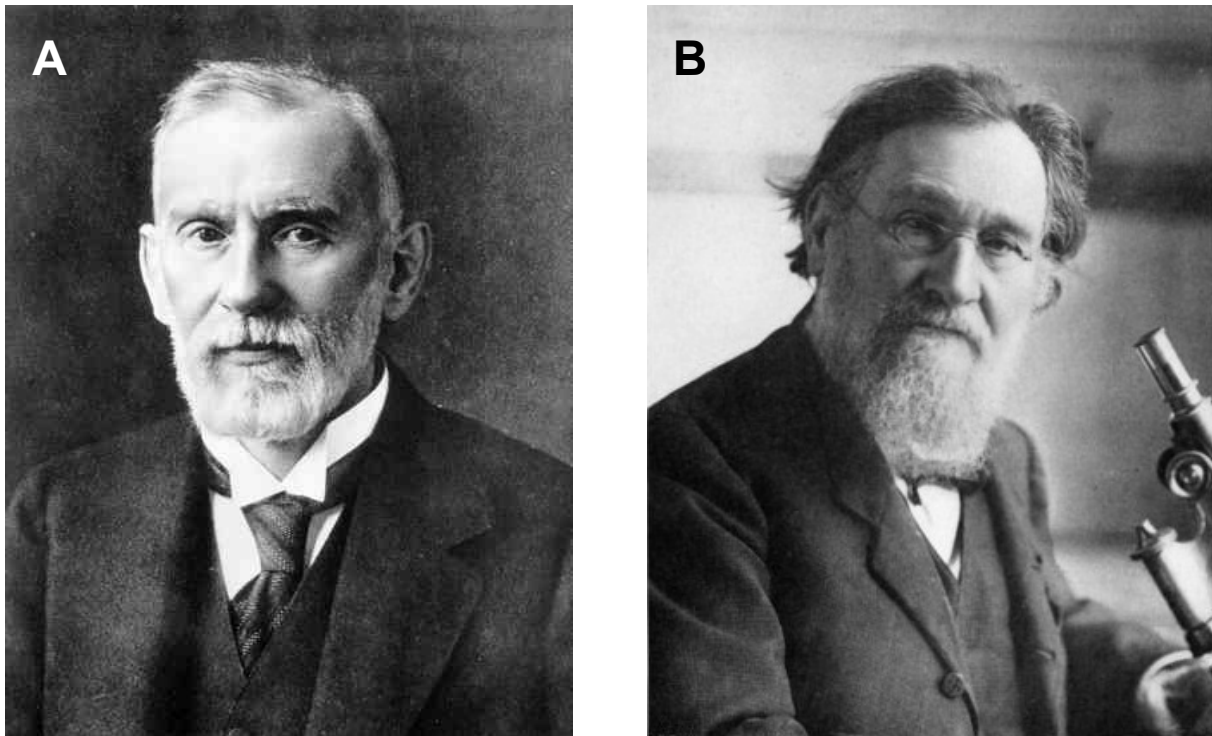


Figura 1. Fotografía de Paul Ehrlich (A) e Ilya Mechnikov (B). Los dos científicos compartieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1908 por sus descubrimientos decisivos en el establecimiento de las bases de la Inmunidad. Ambos realizaron también otras aportaciones conceptualmente esenciales en el desarrollo de la Ciencia moderna.

Figure 1. Photograph of Paul Ehrlich (A) and Ilya Mechnikov (B). Both scientists shared the Nobel Prize corresponding to Physiology or medicine in 1908 for their discoveries now considered essential for the foundation of a new specialty: Immunity. They also made other outstanding contributions, considered conceptually indispensable in the development of modern Science.

nemos siquiera entre los hitos más destacados la función primordial de los microorganismos en la constitución de la moderna biología molecular: el estudio de la cápsula polisacáridica en la bacteria *Streptococcus pneumoniae* (*Diplococcus*, según la denominación antigua), permitió demostrar de forma elegante e inequívoca que las instrucciones genéticas hereditarias residen en la molécula de ADN “la sustancia del gen”; un descubrimiento posteriormente confirmado por los experimentos clásicos de Hersey y Chase (1952), sobre la infección de *Escherichia coli* por el bacteriofago T2 como modelo. Fue precisamente la mítica escuela científica conocida como “Grupo del fago”, dirigida por Delbrück y Luria, quién desde 1940 sentara las bases conceptuales y metodológicas de la moderna Biología Molecular (Watson 1970). La elección de los sencillos virus bacterianos como material biológico resultó clave, al posibilitar el análisis funcional de los mecanismos de replicación y transmisión de la información hereditaria. Estos esfuerzos pioneros alcanzarían su cenit en 1953, con la propuesta de una estructura física de-

finida para el ADN por Watson y Crick (revisado en Argüelles 2003, 2007).

En la actualidad, el estudio de los microbios continúa siendo un área prioritaria de investigación, no sólo a nivel de ciencia básica, a fin de profundizar en la resolución de los misterios que todavía encierran los procesos fundamentales que controlan el desarrollo de los seres vivos; sino también como una herramienta imprescindible para atender problemas de orden biomédico, industrial, ambiental o tecnológico que acucian a nuestra sociedad, requiriendo soluciones rápidas y eficaces. Igualmente, el mundo microbiano está llamado a ser la piedra de toque central en los retos que tiene planteada a corto plazo la investigación científica, ejemplificados en el entendimiento de la programación celular o la integración global del enorme caudal de datos e información que proporcionan las tecnologías “ómicas” (Genómica, Proteómica, Metabolómica), convergentes en una nueva biología de sistemas (Nombela 2007). El lector interesado podrá encontrar una información más amplia y detallada sobre algunos de es-

tos temas en el número especial de la revista *International Microbiology* (2006) titulado *"The Microbe's contribution to Biology"*.

Los microbios protagonistas de los premios Nobel

Un ejemplo palmario de esta aportación esencial a los nuevos conocimientos realizada por los invisibles y humildes microbios, lo refleja la nomina de ilustres microbiólogos galardonados con el premio Nobel de Fisiología o Medicina. De hecho, recordemos que históricamente E. von Boehring fue el primer laureado en 1901, por sus estudios sobre la presencia en el suero de antitoxinas capaces de neutralizar el bacilo diftérico, le seguiría R. Ross con su investigación sobre el agente causal y el mecanismo transmisor del paludismo. Además de por su trabajo excepcional sobre la tuberculosis, el conjunto de las aportaciones trascendentales a la Microbiología realizadas por Robert Koch, le harían indiscutible merecedor del galardón en 1905. Dos años después, este honor recaería en el francés C. Laveran, por su demostración del papel preponderante de los protozoos como agentes patógenos, centrado de nuevo en el caso de la malaria (Nobel Foundation Web).

El Nobel de 1908 sería compartido por el científico alemán Paul Ehrlich y por Ilya Mechnikov, de origen ucraniano pero afincado en Francia. En su comunicación del galardón, el instituto Karolinska de Estocolmo, los catalogó como bacteriólogo y microbiólogo, respectivamente (Nobel Foundation Web). Sin embargo, el elogio de los méritos que justificaban la concesión resultó demasiado conciso, limitándose a resaltar textualmente *"...En reconocimiento por su trabajo sobre Inmunidad"*. Juzgadas con la perspectiva del tiempo, las aportaciones entonces reconocidas conllevaban implícitas, trascendentales repercusiones de orden científico y clínico que resultaban difíciles de prever en el marco de aquel contexto histórico. Indudablemente, los trabajos de Ehrlich y Mechnikov (Figs. 1 y 2), han sentado las bases de dos disciplinas, que han tenido un crecimiento espectacular a lo largo de la pasada centuria hasta poseer un cuerpo doctrinal propio y específico: la Inmunología y la Quimioterapia (se recomienda consultar sobre este tema la excelente revisión de Laín Entralgo, 1974).

Sin embargo, el profesor K.A. Horner, rector

del Karolinska, ya fue capaz de atisbar la importancia capital de las innovadoras propuestas realizadas por Ehrlich y Mechnikov. En una memorable *"Laudatio"*, Horner señala acertadamente que la prevención de las enfermedades infecciosas era el mayor desafío que tenía planteado –a comienzos del siglo XX– la medicina moderna y apunta una doble vía de actuación: (i) Encontrar y destruir los agentes patógenos responsables de las infecciones y (ii) dotar al cuerpo de la fortaleza necesaria para resistir su ataque. A pesar de las observaciones empíricas sobre protección adquirida frente a ciertas enfermedades infecciosas y del avance capital de Jenner –casi un siglo antes– con su eficaz método de vacunación contra la viruela... *"the ravages of which the present generation can hardly imagine"* (Nobel Foundation Web), la formulación de una teoría coherente sobre respuesta inmunitaria habría de esperar todavía hasta la consolidación definitiva del trabajo revolucionario de Pasteur y –muy particularmente– de Koch, quienes establecieron definitivamente la naturaleza causal de las enfermedades infecciosas.

Con ocasión de cumplirse en 2008 el centenario de la concesión del premio Nobel compartido por Ehrlich y Mechnikov, este breve comentario pretende repasar, rindiendo un modesto tributo de homenaje, la apasionante biografía científica de estos dos colosos de la ciencia; teniendo presente que *"...Somos como enanos a los hombres de gigantes. Podemos ver más, y más lejos que ellos, no por alguna distinción física nuestra, sino porque somos levantados por su gran altura"*, de acuerdo con la cita original de Bernardo de Chartres (s. XII), posteriormente retomada por el gran Isaac Newton.

Paul Ehrlich (1854-1915)

Ehrlich (Fig. 1A) nació en Strehlen, localidad situada en Silesia (hoy perteneciente a Polonia). Estudió medicina en varias universidades (Breslavia, Estrasburgo y Friburgo de Brisgovia), no destacando por ser un estudiante particularmente brillante. Obtuvo su doctorado en la Universidad de Leipzig con una tesis sobre las tinciones de tejidos animales empleando colorantes de anilina. Nombrado asistente clínico en la Clínica Médica de Berlín, Ehrlich continuó su trabajo sobre técnicas tintoriales de tejidos, estableciendo la clasificación primaria de los colorantes en ácidos, básicos

y neutros.

En 1882, Ehrlich consiguió una plaza de profesor Titular y describió un método específico para teñir el bacilo de la tuberculosis, previamente descubierto por Koch. Este nuevo método fue la base para las ulteriores modificaciones introducidas por Ziehl y Neelsen, todavía utilizadas en la actualidad como "*Tinción de ácido-alcohol resistencia*". Con posterioridad, Ehrlich fue nombrado Director del Hospital de la Caridad en Berlín. Allí, sus investigaciones sobre la coloración selectiva de gránulos incluidos en las células sanguíneas cimentó el desarrollo futuro de la Hematología. Observó nítidamente que la sangre contenía una importante variedad de morfologías celulares, descubrió las células cebadas y estableció la distinción de los glóbulos blancos en linfocitos y leucocitos. A su vez clasificó estos últimos en neutrófilos, basófilos y eosinófilos, en función de su tinción; introduciendo el concepto de metacromasia.

Además de su habilidad para la experimentación, Ehrlich consiguió cimentar una extraordinaria carrera científica sobre una personalidad entusiasta y una gran perspicacia para deducir las soluciones correctas de sus observaciones. De forma inesperada, Ehrlich enfermó gravemente de tuberculosis y hubo de pasar dos años curándose en Egipto. En 1890, el propio Robert Koch, quien había sido designado director del recientemente creado "Instituto de las Enfermedades Infecciosas", ofreció a Ehrlich un puesto de investigador asistente. Esta posición estable le permitió comenzar su trabajo fundamental sobre Inmunidad, consagrado con el galardón Nobel. El suero humano produce antitoxinas en respuesta a la acción de las toxinas bacterianas, Ehrlich mostró como las reacciones específicas toxina-antitoxina son aceleradas por calor y retardadas por el frío, debido a su carácter químico. Puesto que el contenido de antitoxina en suero variaba ostensiblemente dependiendo de diversos factores, Ehrlich –utilizando suero antidiftérico en colaboración con von Boehring– diseñó un método para estandarizar el contenido exacto (medido en unidades) de antitoxinas en suero. La exacta formulación de Ehrlich sentó las bases para todos los procedimientos futuros en la tipificación universal del suero y su uso rutinario en las pruebas diagnósticas.

Estos y otros muchos estudios inmunológicos permitieron a Ehrlich postular su crucial "*teoría de la cadena lateral*", a fin de explicar la especificidad

de la respuesta inmune y la síntesis de anticuerpos. Según sus premisas, las células (linfocitos) poseen receptores únicos y específicos (cadenas laterales) unidos a la superficie externa, los cuales son capaces de reconocer y unirse exclusivamente con ciertos grupos químicos de la toxina (epitopos). Tras la unión, se induce la síntesis masiva de cadenas laterales, que son mayoritariamente liberadas en la sangre como antitoxinas circulantes (anticuerpos).

La Bala Mágica

En 1899, Ehrlich se trasladó a Fráncfort como Director del Nuevo Instituto Real de Terapia Experimental, allí inició una nueva línea esencial de investigación, simiente de la moderna Quimioterapia, definida como el control de las enfermedades infecciosas mediante tratamiento con compuestos químicos sintéticos. En aquel entonces, Ehrlich reconsideró una idea antigua, ya implícita en su tesis doctoral, relativa a la propiedad singular de que la composición de las drogas de uso químico ha de ser examinada en relación con su modo de acción y su afinidad por las células de los organismos contra los que están dirigidas. Su propósito consistía en obtener sustancias químicas con elevadas afinidades hacia los patógenos, y por tanto ser empleadas en su neutralización –igual que las antitoxinas actúan bloqueando a las toxinas relacionadas–, y a la vez, ser totalmente inocuas para el organismo hospedador, que debería ser capaz de preservar intacta su integridad celular (toxicidad selectiva). El propio Ehrlich denominó a estos compuestos peculiares como "*balas mágicas*".

El laboratorio de Ehrlich recuperó los ensayos de "*tinciones vitales*", utilizando colorantes que eran incorporados selectivamente por los tejidos vivos. Se probaron un gran número de sustancias, aunque muy pocas fueron efectivas; así el azul de metileno tenía un efecto curativo parcial contra la malaria, que resultó mucho más conspicuo en la aplicación del rojo tripán para el tratamiento de la tripanosomiasis en caballos. No obstante, el mayor éxito se consiguió tras una búsqueda intensa de un remedio eficaz contra la espiroqueta causante de la sífilis. El mejor candidato fueron los óxidos de arsénico (atoxyl), a pesar de algunos daños secundarios inesperados en los pacientes tratados (como atrofia óptica). Este primer logro promovió una nueva estrategia basada en la modificación por síntesis química de los arsenicales, a fin de

obtener nuevos derivados más seguros y eficaces en el tratamiento de la sífilis, culminando en 1910 con el descubrimiento del archifamoso Salvarsan (compuesto 606 de toda la serie analizada).

Ehrlich también fue pionero en la introducción de nuevos conceptos y metodologías, imprescindibles en la investigación quimioterápica. Por ejemplo, el muestreo simultáneo de un gran número de compuestos potencialmente interesantes (screening), a partir de pruebas muy sencillas de actividad. Igualmente, acometió la síntesis de una colección de moléculas variantes a partir de una sustancia que posea efectos antimicrobianos relevantes, con objeto de mejorar su potencia y disminuir su toxicidad para los pacientes. Ehrlich demostró el proceso de activación metabólica que experimentan algunos fármacos dentro del cuerpo, mientras que in vitro son inactivos, y postuló la existencia de compuestos capaces de controlar las infecciones microbianas sin tener que matar necesariamente al patógeno, definiendo el concepto clave de drogas antibacterianas y antifúngicas, que actúan como moléculas “bioestáticas” antes que “biocidas”. Además, durante su trabajo inicial sobre tripanosomas, Ehrlich ya detectó la enorme dificultad en conseguir la eliminación completa de los microbios después del tratamiento con rojo tripan y atoxyl, y llamó la atención sobre el problema de la resistencia microbiana a los quimioterápicos. En la actualidad, el desafío sanitario más grave al que se enfrentan los servicios públicos de salud (al menos en el llamado “primer mundo”).

Paul Ehrlich fue siempre un trabajador riguroso y entusiasta, sinceramente apreciado y admirado por muchos compañeros, colegas y asistentes. En su vida personal se comportaba con afabilidad y modestia, mas sus hábitos de salud fueron terriblemente perniciosos. Comía muy poco, disfrutaba compartiendo las enormes jarras de cerveza alemana con sus amigos y fumaba incesantemente (más de 25 cigarrillos puros al día). Además del Premio Nobel, Ehrlich recibió importantes honores y perteneció como miembro de las academias científicas más prestigiosas. Recibió con gran disgusto y amargura el estallido de la primera Guerra Mundial en 1914, sufriendo un ataque al corazón del que se recuperó rápidamente, pero su frágil salud, ya deteriorada por el episodio de tuberculosis, empezó a agravarse sin remedio. En 1915, un segundo ataque cardíaco terminó con su vida.

Ilya Mechnikov (1845-1916)

Mechnikov (Fig. 1B) nació en la pequeña ciudad ucraniana de Járkov. Desde pequeño se sintió fuertemente atraído por la exploración de la naturaleza, especialmente la geología y la botánica. La lectura de “*El origen de las especies*” le produjo un fuerte impacto y reorientó sus concepciones naturalistas. En sólo dos años completó los estudios de graduación en Ciencias Naturales –programados para cuatro cursos– por la Universidad de Járkov, que luego ampliaría en diversas universidades alemanas (Gotinga y Munich). En 1870, Mechnikov regresó a Rusia para ser nombrado profesor de Zoología en la Universidad de Odesa. De temperamento pesimista, la muerte prematura de su primera mujer le condujo a un intento de suicidio, circunstancia que unida a las dificultades y privaciones de todo tipo que sufría la Universidad, determinaron su renuncia irrevocable a la posición académica que ocupaba en Odesa.

Descubrimiento de la fagocitosis

Mechnikov dio un cambio radical en su vida y viajó hasta Mesina para continuar sus investigaciones previas sobre embriología comparada. Estudiando larvas de estrella de mar, observó la presencia de células móviles y dedujo que podrían servir como parte del sistema defensivo de estos organismos. Posteriormente, mientras examinaba muestras de *Daphnia*, un crustáceo de agua dulce, Mechnikov encontró que las esporas de varios hongos patógenos eran atacadas por las células de *Daphnia*. Obtuvo pruebas adicionales de actividad fagocítica en sus estudios microbiológicos con el bacilo causante del carbunco; así pudo demostrar que las cepas más virulentas eran capaces de resistir los ataques del organismo hospedador, mientras las menos infecciosas resultaron ser más susceptibles.

En 1884, Mechnikov propuso una teoría general de la fagocitosis, entendida como la capacidad que poseen determinadas células especializadas (principalmente los leucocitos) de proteger la integridad del organismo mediante la ingestión y destrucción de bacterias y otras partículas extrañas. Postuló que la fagocitosis era un mecanismo general ampliamente desarrollado en la biosfera y conservado a lo largo de la evolución. Con independencia de su importancia decisiva en el futuro desarrollo de la Inmunología, el descubrimiento tuvo

una profunda influencia sobre la personalidad del propio Mechnikov. Consciente de la enorme trascendencia que conllevaba su descubrimiento, cambió su visión de la vida y abandonó del todo su filosofía pesimista.

Entonces, Mechnikov regresó a Odesa con el fin de encontrar nuevos apoyos experimentales para su teoría fagocítica. En paralelo intentó implantar la vacuna de Pasteur para el tratamiento de la rabia. Sin embargo, encontró una fuerte hostilidad entre la población local, en parte debida al hecho de que Mechnikov no era médico. El ambiente se volvió tan enrarecido que Mechnikov se sintió incapaz de proseguir su investigación y desistió. En 1888, dejó definitivamente Odesa y marchó a París en busca del consejo de Pasteur, quien le ofreció un laboratorio y una posición permanente en lo que sería el futuro Instituto Pasteur, donde Mechnikov permanecería el resto de su vida, alcanzado el cargo de subdirector del Instituto.

Mechnikov se embarcó con gran entusiasmo en el trabajo experimental orientado al establecimiento de la teoría de Inmunidad celular; su propuesta -como ha ocurrido con otras grandes contribuciones científicas- encontró en su tiempo una resistencia considerable antes de ser admitida. Además de varios artículos relevantes (*seminal papers*), Mechnikov publicó en 1892 los dos volúmenes de un libro muy notable *La Patología comparada de la inflamación*; desarrollando una importante obra como escritor científico y pensador, que incluye títulos destacados, como *La naturaleza del hombre* (1903), *Inmunidad en las enfermedades infecciosas* (1905) y *La prolongación de la vida: Estudios optimistas* (1908).

Al margen de la fagocitosis, su contribución esencial, Mechnikov dedicó en sus comienzos, un periodo considerable de trabajo científico, a la embriología comparativa de los invertebrados (centrada primordialmente en los insectos y las medusas). Con posterioridad, una vez instalado definitivamente en el instituto Pasteur, Mechnikov en cooperación con Roux acometió una extensa investigación sobre los mecanismos de transmisión de la sífilis y su tratamiento (introduciendo determinadas técnicas que luego serían utilizadas por Ehrlich). Según su criterio, la sífilis era una patología íntimamente asociada con la muerte y Mechnikov sentía un temor reverencial hacia la muerte. Escogió entonces el estudio de la micro-

flora habitual del intestino humano, formulando una teoría curiosa -y un tanto singular-, conforme a la cual, la causa de la senilidad era debida al envenenamiento del cuerpo por la acumulación de metabolitos y productos de desecho liberados por las bacterias entéricas. Él propuso como remedio impedir la multiplicación de estos microorganismos nocivos, mediante la aplicación de una dieta estricta basada en el consumo de leches fermentadas y bacterias lácticas, productoras de grandes cantidades de ácido láctico. Durante mucho tiempo, esta dieta fue muy popular entre sus coetáneos.

A pesar de su sólida reputación científica y prestigio social, Mechnikov no prestó ningún interés en guardar las formas externas, comportándose en sus frecuentes apariciones públicas como un hombre extravagante y despreocupado, con un estilo libre de vida (las fotografías le muestran exhibiendo largos cabellos y una poblada barba blanca). Además del Premio Nobel. Recibió importantes distinciones como la Copley Medal otorgada por la Royal Society y perteneció a las academias más reputadas. Después de sufrir varios infartos de miocardio y recuperarse de la enorme depresión causada por el estallido en Europa de la primera Guerra Mundial -exactamente igual que le ocurrió a Ehrlich-, Mechnikov falleció en Julio de 1916.

Agradecimientos

Agradezco a Gema López Vélez y a Ruth Sánchez-Fresneda la lectura crítica del manuscrito. El trabajo experimental en el laboratorio del autor ha sido financiado con cargo a los proyectos BIO-BMC 06/01-003 de la Dirección General de Investigación (Comunidad de Murcia) y BFU 2006-08684 del Ministerio español de Educación y Ciencia.

Referencias

- Argüelles JC. 2003. La Doble Hélice de ADN: mito y realidad. Murcia. Ed. Universidad de Murcia.
- Argüelles JC. 2007. The Double Helix revisited: A paradox of science and a paradigm of human behaviour. *Asclepio* LIX: 239-260.
- Hersey A & Chase M. 1952. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *Journal of General Physiology* 36. 39-56.
- International Microbiology. 2006. Special Issue: The Microbe's contribution to Biology. 9(3): 155-236.

Laín Entralgo P. 1974. La mentalidad etiopatológica: inmunoterapia e inmunología. Historia Universal de la Medicina, vol. 6, pp. 370-375. Barcelona. Ed. Salvat.

Nobel Foundation Web, disponible en <http://nobelprize.org> (accedido en 2008).

Nombela C. 2007. Señales y respuestas celulares en microorganismos eucarióticos: Globalización y re-

programación de sistemas. Discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid. Instituto de España.

Watson JD. 1970. La Doble Hélice. Barcelona. Ed. Plaza & Janés.