

# Los premios Nobel de medicina y fisiología en 2008

José Luis Valdespino,<sup>a\*</sup> Samuel Ponce-de-León<sup>a</sup> y María de Lourdes García<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México (Birmex), México D.F., México

<sup>b</sup>Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

Recibido: 21 de octubre de 2008

Aceptado: 9 de enero de 2009

## RESUMEN

*El otorgamiento de los premios Nobel en las áreas de fisiología y medicina durante los últimos 100 años constituye uno de los reconocimientos principales a los descubrimientos torales. El evento brinda la oportunidad de difundir los logros de los premiados, de promover la comprensión de los hallazgos científicos en el público y de atraer a los jóvenes estudiantes a la investigación biomédica. Esta nota tiene como propósito hacer un breve recuento de los premios otorgados en el área médica y de fisiología, con énfasis en los que guardan relación con el desarrollo de vacunas.*

## Palabras clave:

*Premio Nobel, fisiología, medicina, vacunas*

## SUMMARY

*For the last century, the Nobel Prize in physiology and medicine has been awarded worldwide to significant discoveries. The prize allows the dissemination of information on the achievements of recipients, promotes understanding of scientific knowledge among the public and attracts young students to biomedical research. This paper briefly describes the prizes granted to the fields of physiology and medicine, emphasizing those that related to development of vaccines.*

## Key words:

*Nobel Prize, physiology, medicine, vaccines*

## Introducción

Alfred Nobel (1833-1896), químico e industrial de nacionalidad sueca, quien había inventado la dinamita, con objeto de atenuar los efectos sociales de este explosivo instituyó en su testamento, firmado el 27 de noviembre de 1875, el legado de la mayor parte de su fortuna para el otorgamiento de cinco premios a quienes durante el año previo hubieran conferido el mayor bien a la humanidad.

Esta nota tiene como propósito hacer un breve recuento de los premios otorgados en el área médica y de fisiología, con énfasis en los que guardan relación con el desarrollo de vacunas. Se describen de manera sucinta los premiados desde su origen en 1901 y se comentan los seleccionados en 2008.<sup>1</sup>

## Los premios relacionados con vacunas de 1901 a 2008

Durante este periodo se otorgaron premios cada año, exceptuando los correspondientes a las dos guerras mundiales, habiéndose concedido un total de 100 galardones a 192 investigadores. En varias ocasiones lo han recibido dos o

más investigadores simultáneamente. Aunque la aplicación de los conocimientos científicos es con frecuencia una actividad multidisciplinaria, de manera arbitraria podemos señalar que en 30 ocasiones los científicos que han recibido este reconocimiento han contribuido directamente al desarrollo de vacunas (Cuadro I).

Notoriamente, el primer Premio Nobel en este campo se le otorgó a Emil von Behring por sus contribuciones en la sueroterapia en los casos de difteria y posteriormente al toxoide diftérico. En 1905, Roberto Koch lo recibió por el descubrimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y sus trabajos en tuberculosis, que eventualmente llevarían a Albert Calmette y Camille Guerin al desarrollo de la vacuna BCG y a su administración en humanos en 1921. En la primera década del siglo XX, Ross y Laveran recibieron sendos premios por sus trabajos en paludismo, padecimiento para el cual no se dispone aún de una vacuna eficaz.

Durante los primeros 50 años, los premios fueron principalmente en los campos de inmunología (Behring, Ehrlich, Mechnikov, Richet y Bordet), bacteriología (Koch y Nicolle) y parasitología (Ross y Laveran).

A partir de la segunda parte del siglo XX, los premios correspondieron principalmente a los campos de genética y biología molecular (Beadle, Tatum Lederberg, Ochoa y

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Luis Valdespino. Desarrollo y Aseguramiento de la Calidad (IDyAC), Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México (Birmex), Amores 1240, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, 03100 México D.F., México. Correo electrónico: jvaldespinog@birmex.gob.mx

**Cuadro I.** Premios Nobel de medicina y fisiología relacionados con vacunas, 1901-2008

Behring (1901)	Sueroterapia en difteria
Ross (1902)	Vectores en el ciclo de transmisión de malaria
Koch (1905)	Tuberculosis
Laveran (1907)	Protozoario de la malaria
Ehrlich y Mechnikov (1908)	Inmunidad y fagocitosis
Richet (1913)	Anafilaxis
Bordet (1919)	Reacción antígeno y anticuerpo en la respuesta inmune
Nicolle (1928)	Transmisión del tifus
Theiler (1951)	Virus de la fiebre amarilla
Enders, Weller y Robbins (1954)	Cultivo <i>in vitro</i> del poliovirus
Beadle y Tatum (1958)	Un gen-una proteína
Lederberg (1958)	Recombinación genética de bacterias
Ochoa y Kornberg (1959)	Síntesis de ARN y ADN
Crick, Watson y Wilkins (1962)	Estructura molecular de ácidos nucleicos y su significado en la transferencia de herencia
Jacob, Lwoff y Monod (1965)	Control genético de enzimas y síntesis viral
Holley, Khorana y Nirenberg (1968)	Código genético y su papel en la síntesis proteica
Delbrück, Hershey y Luria (1969)	Mecanismo de la replicación y la estructura genética de virus
Edelman y Porter (1972)	Estructura de anticuerpos
Baltimore, Dulbecco y Temin (1975)	Interacción entre virus tumorales y células del huésped
Blumberg y Gajdusek (1976)	Mecanismos de la diseminación de enfermedades infecciosas
Arber, Nathans y Smith (1978)	Enzimas de restricción y su aplicación en la genética molecular
Benacerraf, Dausset y Snell (1980)	Regulación de la respuesta inmune
Jerne, Köhler y Milstein (1984)	Control del sistema inmune y anticuerpos monoclonales
Tonegawa (1987)	Genética de la formación de anticuerpos
Roberts y Sharp (1993)	Split genes
Doherty y Zinkernagel (1996)	Inmunidad mediada por células
Prusiner (1997)	Priones
Brenner, Horvitz y Sulston (2002)	Regulación genética de la muerte celular
Marshall y Warren (2005)	<i>Helicobacter pylori</i>
Fire y Mello (2006)	Interferencia de ARN
zur Hausen, Barré-Sinoussi y Montagnier (2008)	Virus del papiloma humano y virus de la inmunodeficiencia humana

Kornberg, Crick, Watson y Wilkins, Jacob, Lwoff y Monod, Holley, Khorana y Nirenberg, Delbrück, Hershey y Luria, Arber, Roberts y Sharp, Fire, Mello), virología (Theiler, Enders, Weller, Robbins, Delbrück, Hershey, Luria, zur Hausen, Barre-Sinoussi y Montagnier) e inmunología (Edelman, Benacerraf, Dausset, Snell, Jerne, Köhler y Milstein, Tonegawa, Doherty y Zinkernagel).

Los premios son causa y efecto del desarrollo de la ciencia y de los problemas de salud en cada época.

## Harald zur Hausen: el virus del papiloma humano

En los países en desarrollo, el cáncer más frecuente en mujeres es el de cuello uterino asociado a algunos de los serotipos del virus del papiloma humano. Las aportaciones del profesor zur Hausen condujeron a establecer la etiología de esta neoplasia, el desarrollo de técnicas diagnósticas más específicas que las pruebas citológicas, y finalmente, al desarrollo de vacunas preventivas que están siendo utilizadas a nivel masivo en los programas de salud pública.

El profesor Harald zur Hausen estudió Medicina en la Universidad de Bonn, Hamburgo y Dusseldorf. Su posdoctorado lo realizó en el Instituto de Microbiología en Dusseldorf. Fue profesor asistente en los Laboratorios de Virología del Hospital del Niño en Filadelfia, investigador del Instituto de Virología de la Universidad de Würzburg, y director y profesor de Virología en la Universidad de Erlangen-Nürnberg. En 1977 ocupó una plaza equivalente en la Universidad de Freiburg. De 1983 a 2003 fungió como director del Centro Alemán de Investigación en Cáncer ubicado en Heidelberg.

El profesor zur Hausen ha desarrollado la línea de virus oncovíricos, con particular interés en los virus del papiloma asociados a cáncer cervical, y ha contribuido al descubrimiento de nuevos virus.

Existen en la actualidad dos vacunas contra virus del papiloma humano licenciadas en México y en varios países: Gardasil®, desarrollada por Merck Sharp and Dohme, vacuna tetravalente que contiene los serotipos 16, 18, 6 y 11 del virus de papiloma humano, considerados los dos primeros de alto riesgo y de bajo riesgo los segundos. La otra vacuna licenciada en México es Cervarix®, desarrollada por GlaxoSmithKline, vacuna bivalente que contiene los serotipos de alto riesgo 16 y 18. Uno de los problemas más importantes para

el uso masivo de estas vacunas en los países en desarrollo es su elevado costo.<sup>2</sup>

## Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier: el virus de la inmunodeficiencia humana

En junio y julio de 1981 se publicaron en la revista de los Centros de Control de Enfermedades de Estados Unidos, diversos artículos describiendo una nueva entidad clínica caracterizada por infecciones y neoplasias poco frecuentes, y disminución de las defensas del organismo en varones homosexuales, enfermedad que no se conocía hasta entonces.

En 1983, hace 25 años, se identificó el agente causal de lo que entonces ya se conocía como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).<sup>3</sup> En el hospital de la Pitié-Salpetrière de París, el 3 de enero de 1983 se le extirpó un ganglio a un enfermo con linfadenopatías y sospecha de padecer inmunodeficiencia. Esa misma tarde, Luc Montagnier recibió la muestra y trabajó el tejido para intentar recuperar algún agente en su laboratorio del Instituto Pasteur. En el curso de las siguientes semanas, con la colaboración de Francoise Barré-Sinoussi, demostró que las pequeñas partículas virales encontradas producían transcriptasa reversa (una enzima propia de los retrovirus), muy difíciles de mantener en cultivo porque aniquilaban los linfocitos donde se multiplicaban. Para entonces se tenía ya la descripción epidemiológica que sugería que la nueva enfermedad era causada por un agente infeccioso que se transmitía por sangre y otros líquidos y secreciones del cuerpo. El comportamiento era semejante al del virus de la hepatitis B. Múltiples grupos se dedicaron a la búsqueda del agente causal de esta nueva enfermedad y fueron muchos los patógenos sospechosos que se fueron descartando.

El grupo de Montagnier identificó un agente que se asemejaba a un retrovirus pero que no lograban mantener en cultivo, empero lo identificaron como la causa de la creciente epidemia y lo denominaron "virus asociado a linfadenopatía" o LAV. Simultáneamente, en Estados Unidos, Robert Gallo sostenía que el agente causal pertenecía a una variedad de retrovirus bien conocidos por él, los virus linfotrópicos T, y lo denominó HTLV-III. El grupo francés decidió enviar muestras de este agente LAV a Estados Unidos, precisamente con Robert Gallo, para resolver el problema de mantenerlo en cultivo. Sin embargo, en su momento el grupo norteamericano no dio importancia a este análisis y no respondió a la solicitud. Meses más tarde, el grupo de Gallo anunció el descubrimiento de un nuevo virus, precisamente un retrovirus, que podía mantenerse en cultivos celulares. Hubo una gran difusión de las primeras microfotografías del agente: una pequeña figura redonda con espículas y un centro oscuro, adherida o brotando de la células infectadas. Entonces, en medio de la euforia de los medios especializados que solicitaba para Gallo el Premio Nobel, surgió el reclamo de Montagnier que identificaba el agente que Gallo aseguraba como descubrimiento propio,

como el que se le había enviado de París pidiendo su colaboración para identificar y mantener en cultivo.

Durante 1984 hubo largas discusiones y se inició una batalla legal por los derechos que se derivaban de la producción de métodos de diagnóstico serológico elaborados a partir de los agentes descritos, o sea el LAV y el HTLV-III. Aunque Robert Gallo lo negó en un principio, finalmente aceptó que quizás se había equivocado y por error habría usado en sus cultivos el agente aislado por Luc Montagnier, y que incluso una fotografía del virus publicada en la revista *Science* como el agente descubierto por Gallo en 1984, correspondería al virus enviado por Montagnier meses antes.

Es de suponer que el equipo norteamericano estaba convencido de que el HTLV-III era el agente causal y en algún momento terminaron usando el virus proveniente de Francia como el original suyo. Cuando se analizaron genéticamente ambos virus, LAV y HTLV-III, resultaron idénticos. El virus identificado en 1983 por Montagnier era y es el actualmente denominado virus de inmunodeficiencia humana (VIH), causante del sida. La aportación de Robert Gallo fue desarrollar la metodología que permitió el cultivo permanente del virus.

Finalmente, en 1987 se logró un acuerdo donde se reconocía la participación de ambos investigadores en el descubrimiento y también un arreglo comercial, que se anunció con una declaración conjunta de Ronald Reagan y Jacques Chirac. El interés comercial dejaba a los investigadores franceses sin el reconocimiento de la originalidad de su descubrimiento.

El otorgamiento en 2008 del premio Nobel a Luc Montagnier y Francoise Barre-Sinoussi por el descubrimiento del VIH, junto con Haral zur Hausen por el descubrimiento del virus del papiloma humano (VPH), agente causal del cáncer cervicouterino, constituye en el caso del VIH una zaga sorprendente por la velocidad del descubrimiento y que culmina permitiendo novedosos tratamientos (si bien no una vacuna) y haciendo justicia a los descubridores originales.

Estos autores, además, han tenido un papel sobresaliente en la difusión del conocimiento científico. Hace 20 años uno de los autores (JLV) fue el revisor técnico, de la versión en español de un libro sobre sida, escrito por la doctora Barre-Sinoussi y otros investigadores del Instituto Pasteur.<sup>4</sup>

## Conclusiones

Es interesante comentar algunos aspectos controversiales o problemáticos en el proceso de otorgamiento de los premios. El primero es en torno al propósito original de Alfred Nobel de que estos premios se entregaran a investigadores jóvenes y promisores para permitirles continuar sus investigaciones. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones y principalmente en las décadas recientes, el premio se ha otorgado a investigadores maduros, para quienes el premio no significa una diferencia notable en su capacidad de realizar investigación como ocurría hace 100 años. Es indudable, por otro lado, que la investigación médica requiere presupuestos considerables y de grupos de investigación numerosos.

Un segundo comentario se refiere al hecho de que se han omitido personajes cuyas propuestas se adelantan a su época. Sin embargo, una vez reconocidos sus méritos no se les puede otorgar el premio por haber ya fallecido, ya que el reglamento no considera los premios póstumos. Es el caso de Oswald T. Avery, quien describió en 1944 que el ADN era el portador del material genético.

Un tercer comentario se refiere a posibles errores en el otorgamiento de los premios y se sabe de los casos de Banting y Macleod (1923), Fibiger (1926) y Moniz (1949). El primero corresponde a los investigadores involucrados en el descubrimiento de la insulina y el tema a discusión es la inclusión de Macleod, jefe del laboratorio y quien estaba ausente del mismo cuando se hizo el descubrimiento, y la exclusión del joven investigador Charles Best, quien había participado en los trabajos. El segundo caso corresponde a la descripción de la primera etiología infecciosa para una neoplasia, el nematodo *Spiroptera carcinoma*, como causante de cáncer gástrico en estómagos de ratas. En la actualidad se conoce que el nematodo no es causante directo de las neoplasias. El tercer caso corresponde al otorgamiento del premio Nobel al inventor de la lobotomía (Moniz), procedimiento que en la actualidad tendría opositores desde el punto de vista ético.

Un cuarto comentario se refiere a la escasa participación de mujeres. Solamente ocho de los 192 premiados en

fisiología y medicina son mujeres: Gerty T. Cori (1947), Rosalyn Yalow (1977), Barbara McClintock (1983), Rita Levi-Montalcini (1986), Gertrude B. Elion (1988), Christiane Nüsslein-Volhard (1995), Linda B. Buck (2004) y Francoise Barre-Sinoussi (2008). Esta situación seguramente se invertirá en el curso de este siglo.

El otorgamiento de los premios Nobel en las áreas de fisiología y medicina durante los últimos 100 años constituye sin lugar a dudas uno de los reconocimientos principales a los descubrimientos torales y existe, en general, el acuerdo de la comunidad científica sobre el mérito de los recipiendarios. El evento brinda la oportunidad de difundir los logros de los premiados, de promover la comprensión de los hallazgos científicos en el público y de atraer a los jóvenes estudiantes a la investigación biomédica.

## Referencias

1. Levinovitz A, Ringertz N. The Nobel Prize: the First 100 Years. Imperial College Press and World Scientific Publishing; 2001.
2. CDC/ACIP. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007;56:RR-2
3. Grmek M. Historia del sida. México: Siglo XXI; 1992.
4. Barré Sinoussi F, Cherman JC, Rozenbaum W. El sida en preguntas. México: Edivisión; 1989.