

Sobre la historia de la penicilina

La segunda línea

Los Premios Nobel son el máximo reconocimiento que un científico, un literato, un pacifista, o un economista puede pretender. Premian logros alcanzados en la física, la química, la medicina o la fisiología, la literatura, la paz y las ciencias económicas. Se otorgan cada año desde 1901, excepto el de Economía creado en 1968. El de la Paz comenzó dividido, el de Física se dividió en 1902, el de Literatura en 1904 y el de Química en 1912. El de Medicina o Fisiología se otorgó sólo a una persona hasta 1906. En 1906 se otorgó a dos, Camilo Golgi y Santiago Ramón y Cajal¹.

Se reparten los honores y el dinero del premio Nobel, pero nunca son más de tres personas (o instituciones en el premio de la Paz) los premiados. ¿Es que con sólo tres personas se representa el máximo reconocimiento a los méritos en la ciencia o la literatura? La analogía con los tres actores de las tragedias griegas, pero con tres protagonistas, o con las tres medallas de las olimpiadas modernas, éstas sí con protagonista, deuteragonista y tritagonista, tal vez brote de la cultura clásica de los miembros del Comité Nobel, se deba a creencias en los números mágicos, o a una razón prosaica: si se menudean y distribuyen las coronas suecas a más de tres personas la suma no cambiaría para nada la vida del premiado y perderían valor el premio y los honores. Lo cierto es que siempre quedan sin el premio un cuarto, un quinto o más pretendientes, tal vez tan meritorios. Sus colaboradores, amigos y más a menudo sus compatriotas –el patriotismo es esencial– proceden a considerarlos héroes relegados, ganadores morales.

Si se piensa un poco, ambos bandos tienen razón. Por un lado, todo tiene un límite. Por el otro, es improbable que sólo una persona, o tres, hayan sido determinantes totales del éxito de los trabajos premiados. Más de una vez fue decisiva la participación de algún colaborador, sea este profesional, técnico, o aun algún familiar.

Patricia Fara, en su libro *Pandora's Breeches* socava el concepto heroico en la ciencia y resalta que los logros de grandes científicos y pensadores no dependen sólo de ellos, son una obra de conjunto, de muchas habilidades, de muchas personas, de muchas mujeres, de un medio adecuado². Los protagonistas no son héroes, pero tienen singulares cualidades. Detrás de los famosos y premiados, detrás de los actores conocidos de cualquier drama histórico, quedan actores olvidados, personas de la segunda línea, para nada menores, porque sin ellas los protagonistas tal vez no hubieran alcanzado ni la fama ni la gloria ni las coronas suecas. En otras palabras, de Tony Rothman esta vez: "Pero si la historia de la ciencia tiene alguna relevancia, seguramente es recordarnos que la ciencia es una empresa colectiva y engendrar en nosotros la humilde conciencia que el panorama de la ciencia sería muy diferente si la mayoría no reconocida nunca hubiera existido"³.

Esta nota se limitará a un ejemplo: tres personas premiadas con el Nobel y una olvidada. Esta última recordada por Eric Lax en *The mold in Dr. Florey's coat. The story of the penicillin miracle*⁴. Lax enfoca su relato en cuatro personajes. Uno muy conocido: Alexander Fleming, escocés, (1881-1955); dos pocos conocidos: Ernst Boris Chain, alemán refugiado en Inglaterra (1906-1979) y Howard Walter Florey, australiano afincado en Inglaterra (1898-1968), los tres galardonados con el Premio Nobel de Medicina o Fisiología del año 1945. El premio, en partes iguales, lo obtuvieron "for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases"⁵. La penicilina comenzó el mayor cambio de la medicina

en el siglo XX. El cuarto personaje es un desconocido, Norman George Heatley (1911-2004), y, lo que ahora nos interesa, Lax destaca su participación en el logro.

El libro de Lax, publicado en el 2004, refiere de nuevo y con ecuanimidad la historia, agrega noticias íntimas, impublicables en vida de los actores, y el testimonio de Heatley, resultado de sus conversaciones y el acceso a sus diarios. Lax caracteriza a Fleming como “el escocés callado”(o taciturno), a Florey como el “áspero genio colonial” y a Chain como el “temperamental continental” (europeo), y al tercer miembro del equipo inicial de Florey, Heatley, el que no recibió el premio, como el “maestro de los micro-métodos” (*The micro master*).

De Alexander Fleming poco diremos; es casi el único conocido y endiosado de los tres premiados. En nuestro país, como en otros, calles, avenidas, clínicas, institutos, hospitales, colegios, y hasta una imprenta, llevan su nombre. A su personalidad, suficientemente excepcional, el periodismo y la propaganda le han fabricado mitos que periódicamente se repiten y adornan⁶. Para muestras algunos botones, por ejemplo: un mito repetido en un éxito editorial local⁷. O atolondradas contribuciones vernáculas al mito, por ejemplo: “Alexander Fleming, que trabajaba en un hospital público y gratuito en Londres, descubrió la penicilina”⁸. O este otro: “A diferencia del médico escocés que llevó adelante sus investigaciones en un modesto laboratorio, Florey contaba con un laboratorio bien equipado y con un aceitado equipo de investigadores”⁹. Por supuesto que son o medias verdades o fantasías. El lector interesado puede recurrir, para clarificarse, a la documentada biografía de Fleming escrita por Gwyn MacFarlane¹⁰ (traducida al castellano), a la biografía de Florey escrita por el mismo MacFarlane¹¹, a la de Chain escrita por Ronald W. Clark¹², o, para empezar, al libro de Lax.

Pero, quien desee conocer cómo la penicilina llegó a la terapéutica, nada mejor que el capítulo *Penicillin: Historical introduction* en *Antibiotics*, obra escrita por Florey y sus colaboradores¹³. El trabajo de Fleming sobre el descubrimiento de la penicilina se publicó en 1929. Desde entonces hasta 1940 sólo se utilizó el caldo de cultivo del *Penicillium notatum* como antiséptico local con buenos pero no resonantes resultados. Los intentos de extraer la sustancia activa se abandonaron por ser ésta muy lábil. No se hicieron experimentos en animales para determinar su eficacia en infecciones sistémicas, “esto es, su poder quimioterapéutico no se había revelado”^{13a}.

Aquí interviene, a fines de 1939, el “aceitado equipo” de la *Sir William Dunn School of Pathology* de Oxford, y el trabajo sobre la penicilina “es tomado vigorosamente por Chain, Florey y Heatley”^{13b}. Chain, se ocuparía de las propiedades químicas y bioquímicas, Heatley, al comienzo asistente de Chain, de la producción, de cómo cultivar la mayor cantidad posible de *P. notatum* que produzca la mayor cantidad del principio activo y, finalmente, de separarlo del caldo de cultivo y purificarlo, Florey se ocuparía de los aspectos biológicos y farmacológicos y de la ardua tarea de conseguir fondos. Entre septiembre de 1939 y mayo de 1940 trabajaron para obtener esa cantidad de penicilina. Finalmente Heatley consigue un “extracto de penicilina” suficiente para estudiar su toxicidad y realizar la prueba terapéutica. El 25 de mayo de 1940 llega la prueba terapéutica: inyectan dos ratones con una cepa de estreptococo hemolítico y les administran cinco dosis del extracto de penicilina a distintos tiempos después de la infección; otros dos ratones se infectan y reciben sólo una dosis de penicilina una hora después de infectados. Cuatro ratones sirven de controles, se infectan y no reciben penicilina. De los ratones que reciben cinco dosis de penicilina uno muere 16 días después, el otro vive indefinidamente; los que reciben sólo una dosis de penicilina mueren dos y seis días después. Todos los controles mueren dentro de las 16 ½ horas después de la inyección de estreptococos. Total de ratones: ocho. Cuando, después del experimento, Florey, Chain y Heatley se reunieron, se dice que Florey dijo: *It looks quite promising*. Con otra persona mostró más entusiasmo, le dijo: *It looks like a miracle*^{11a}.

The experiment, imperfect as it was, sufficed to give grounds for the hope that penicillin would have some systemic chemotherapeutic properties so that it was clear that further investigation should be carried out

with as great speed as possible. N.G. Heatley devoted his attention to the production of penicillin while the collaboration of others workers secured a wider examination of the other problems involved. [...]^{3c}.

El párrafo enumera una lista de colaboradores y termina con esta frase: *The work was much accelerated by the most intimate collaboration of all concerned and the success attained was undoubtedly due to the combined efforts of the members of the group.*

Heatley se concentró en la producción de penicilina y consiguió: 1) Cultivar una gran cantidad de hongos que produjeran más rápido mayor cantidad de penicilina, suficiente para que Chain estudiara sus características químicas y Florey probara sus propiedades biológicas. Primero en Oxford, en escala reducida (y el recipiente más eficiente para el cultivo resultó el orinal chato de los hospitales). Luego se trasladó a EE.UU. para colaborar en la producción en escala industrial. 2) Un método para medir la actividad de esa penicilina, el método del cilindro y la placa, usado luego millones de veces. 3) Un ingenioso método de contracorriente para extraer la inestable penicilina del caldo del cultivo sin perderla en los pasos intermedios. El procedimiento estaba basado en hechos conocidos desde 1932: si una solución acidificada con penicilina se mezcla y sacude con éter, la penicilina pasa al éter, pero no si la solución tiene pH neutro. La contribución de Heatley, a su juicio risible, aunque admitía que le había costado un duro esfuerzo mental, fue sacudir el extracto etéreo con agua mantenida en pH neutro con un buffer o álcali, de esa manera la penicilina pasaba a la fase acuosa¹⁴. 4) Demostrar su estabilidad en los tejidos y líquidos del organismo: el hígado y la sangre de rata no la destruían.

Florey pensó que si Alemania invadía Gran Bretaña y se producía el desastre, debían destruir registros y aparatos; a Heatley se le ocurrió preservar la cepa de *Penicillium notatum* productor de la penicilina, frotando esporas del hongo, indetectables y durmientes, en el forro de sus ropas. De allí el título de *The mold in Dr. Florey's coat*. Las esporas se frotaron en las ropas de Florey, Chain, Heatley y otras dos personas, si alguno escapaba podía reanudar el trabajo^{11b, 4a}.

Chain, hijo de un químico industrial, quería patentar los descubrimientos. Florey, indeciso, y ante la insistencia de Chain, recurrió al consejo de E. Mellamy, Secretario, y de Sir Henry Dale, Presidente, del *Medical Research Council*, quienes lo persuadieron de que no era ético patentar un descubrimiento médico. Florey, probablemente de acuerdo con ellos, no insistió, no lo hizo^{11c}. Y el Reino Unido debió pagar regalías por muchos años para fabricar una droga descubierta, aislada, investigada y desarrollada allí.

Heatley, hijo de un veterinario, desde niño mostró una habilidad manual fuera de lo común, como la de su padre. Estudió en Cambridge, fue ayudante de Frederick Gowland Hopkins y se convirtió en un experto en cualquier micro-método: químico, bioquímico, físico, etc. Recomendado por Chain fue reclutado por Florey cuando estaba a punto de instalar un laboratorio comercial; Heatley comenzó como asistente de Chain, pero no pueden concebirse dos personalidades más distintas y opuestas. Ocurrió lo que era de esperar, pasó a depender directamente de Florey. Heatley era: "El más versátil ingenioso y habilidoso mecánico en cualquier escala, grande o minúscula. A su formación en biología y bioquímica podía añadirles sus habilidades técnicas en óptica, trabajo con vidrio o metal, plomería, carpintería y toda labor en electricidad necesaria en esos días pre-electrónicos. Sobre todo podía improvisar, usar los más improbables pedazos de equipos de laboratorio o domésticos para hacer un trabajo con la mínima pérdida posible de tiempo"^{11d}. "Modesto en exceso, cortés, bueno, considerado, constante en buscar la manera de ayudar a colegas y amigos [y a becarios inexpertos, desorientados, y cortos de genio]. Era un jugador de equipo más que un líder"¹⁵.

La publicidad y la fama atraparon a Fleming. A los tres premiados se les concedió el rango de caballeros. Florey quiso compartir las coronas suecas con sus colaboradores, E. P. Abraham le aconsejó no hacerlo, divididas no serían muchas para nadie. En agradecimiento Florey compró, a cada uno, un juego de copas de vino de cristal sueco de color azul. Heatley nunca las usó; en ellas no se puede apreciar el color del vino, dijo, y cuando se rompió una copa, no le importó^{4b}.

Florey fue luego Presidente de la *Royal Society*, *Provost* del *Queen's College* de Oxford, se convirtió en Lord Florey, *Baron of Adelaide and Marston*, y recibió la Orden del Mérito, la más alta distinción civil del Reino Unido.

Después de la penicilina, Heatley colaboró en el comienzo del estudio que condujo a las cefalosporinas. El trabajo lo continuaron E. P. Abraham y Guy Newton quienes descubrieron, purificaron y establecieron la estructura de la cefalosporina C, la primera de la familia. Esta vez el compuesto y la estructura del anillo básico se patentaron y los cuantiosos beneficios se dedicaron a la investigación en la universidad y el *Lincoln College*¹⁶. E.P. Abraham le ofreció a Heatley participar en los beneficios, Heatley le respondió que el sueldo de la Universidad bastaba para su familia^{4c}.

A Heatley no lo alcanzó la publicidad ni la fama ni la fortuna. La *Royal Society* no lo incorporó cuando fue propuesto. Su apocamiento y el rumor que sólo era un par de manos de Florey no lo favorecieron. Los honores llegaron tarde; finalmente llegaron. En 1978, cuando se retiró, Heatley recibió la Orden del Imperio Británico (*OBE*) y, en 1990, la Universidad de Oxford le confirió el grado honorario de Doctor en Medicina, el primero conferido en los 800 años de historia de la universidad^{4d}.

La interpretación más breve y acertada de esta historia es la de Henry Harris, sucesor de Florey en la *Sir William Dunn School of Pathology*. *To sum it all up: without Fleming, no Chain or Florey; without Chain, no Florey; without Florey, no Heatley; without Heatley, no penicillin*.¹⁷.

Juan Antonio Barcat

e-mail: jabarcat@yahoo.com.ar

1. Nobel Foundation. En: <http://nobelprize.org/>; consultado 27-1-06.
2. Fara P. Pandora's Breeches. Women, Science and Power in the Enlightenment. London: Pimlico, 2004. Epilogue, p 232-6. Comentario en *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65: 89-90.
3. Rothman T. Lost in Einstein's Shadow. Einstein gets the glory, but others were paving the way. *Am Sci* 2006; 94: 112.
4. Lax E. The mold in Dr. Florey's coat. The story of the penicillin miracle. New York: Henry Holt, 2004. a)p126; b)260-1; c)p 260; d)p 261.
5. Nobel Foundation. En: <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1945/index.html>; consultado el 18-2-06.
6. Barcat JA. Churchill, Fleming y la penicilina. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 175-6.
7. Paenza A. Matemática... ¿Estás ahí? Sexta Edición. Buenos Aires: Siglo XXI, 2006. p 96-7).
8. Capanna P. El precio del saber. Página/12. 3-05-2003.
9. Marconi A. Informe penicilina. Página/12. 13-5-2003.
10. MacFarlane G. Alexander Fleming. The man and the Myth. Cambridge (MA): Harvard UP, 1984. Versión en español: Fleming. Barcelona: Salvat, 1988.
11. MacFarlane G. Howard Florey. The making of a great scientist. Oxford: Oxford UP, 1979. a) p 315; b) p 321-2; c) p 336; d) p 302-3.
12. Clark RW. The life of Ernst Chain. Penicillin and Beyond. New York: St. Martin's Press, 1985.
13. Florey HW. Chain E, Heatley NG, Jennings MA, Sanders AG, Abraham EP, Florey ME. Antibiotics, II. Chapter 15: Penicillin: Historical Introduction. p 632-71. a) p 637; b) p 635; b) p 638-9.
14. Anón. Making Penicillin Possible: Norman Heatley Remembers. (An interview with Norman Heatley). En: *Science Watch*, Nov/Dec. 1995. http://www.sciencewatch.com/interviews/norman_heatly.htm; consultado el 18-4-06.
15. Anón. Norman Heatley – A remarkable man. *Fusion. A newsletter of the Sir William Dunn School of Pathology*. 2004; 1: 6-9(Issue 3. Trinity 2004). En: <http://www.path.ox.ac.uk/news.htm>; consultado el 16-4-06.
16. University of Oxford. Annual Review 2000/2001. En: <http://www.ox.ac.uk/publicaffairs/pubs/annualreview/ar01/11.shtml>; consultado el 16-4-06.
17. Harris H. Howard Florey and the development of penicillin. *Notes Rec R Soc Lond*. 1999; 53: 243-52.

Cruz, lazo y flecha, viejos utensilios del hombre, hoy rebajados o elevados a símbolos; no sé por qué me maravillan, cuando no hay en la tierra una sola cosa que el olvido no borre y la memoria no altere y cuando nadie sabe en qué imágenes lo traducirá el porvenir.

Jorge Luis Borges (1899-1986)

Mutaciones. En: *El hacedor* (1960). Buenos Aires: Planeta, 2001, p 43-44