

Editorial

El bacteriófago, cien años de hallazgos trascendentales

Hace 100 años se dio cuenta de la existencia de un virus propio de las bacterias. ¿Cómo se produjo su hallazgo?, ¿a quién o a quiénes se debe?, ¿qué impacto ha tenido durante estos cien años en el desarrollo de la ciencia?

Para conmemorar el centenario de su descubrimiento bien vale la pena intentar dar respuesta a tales preguntas.

Dos personalidades, absolutamente diferentes, un inglés y un canadiense, son los protagonistas de este capítulo de la historia de la Microbiología. El médico militar inglés Frederick Williams Twort (1877-1950), fue un hombre bastante reservado que al investigar sobre lo que él denominaba “el compuesto esencial”, un nutriente misterioso que él consideraba esencial para la multiplicación de las especies microbianas, encontró que los cultivos de la cepa del virus de la vacuna contra la viruela siempre aparecían contaminados con una cepa de *Staphylococcus* spp. Esta observación lo llevó a pensar que este microorganismo sería el generador del compuesto esencial para el crecimiento de la cepa de la vacuna.

El examen meticuloso de los cultivos del microorganismo contaminante le reveló la presencia de pequeñas placas en donde el cultivo parecía haberse lisado, por lo que procedió a volver a cultivar en medio líquido aquellos que presentaban el fenómeno, luego los filtró y demostró que el filtrado contenía un componente que aparentemente tenía un efecto lítico, por lo que lo denominó “factor lítico bacteriano”. Twort intuyó que dicho factor era algo más que un compuesto lítico y que el responsable de lisar las bacterias podría ser un virus; esta suposición lo condujo a hacer algunos estudios al respecto, pero luego abandonó el asunto (1,2).

En París, aparentemente en forma independiente, el 3 de diciembre de 1917, un curioso personaje llamado Félix Hubert d’Herelle informó sobre el hallazgo y la caracterización de un “microbio invisible antagónico del bacilo de la disentería” (3), al cual denominó bacteriófago; d’Herelle consideró de inmediato que este podría tener un gran potencial terapéutico y, desde luego, comercial, pues intuyó que toda especie bacteriana que funcionara como agente etiológico de un proceso infeccioso debería tener un bacteriófago encargado de su destrucción (4).

La morfología exacta del misterioso bacteriófago solo sería descrita en 1939 por el alemán Helmut Ruska, gracias al desarrollo del microscopio electrónico logrado por su hermano Ernest Ruska (5).

¿Quién fue d’Herelle? Nacido en Montreal, Quebec, el 25 de abril de 1873, en el seno de una familia inmigrante francesa, quedó huérfano de padre a los seis años, situación que forzó a la familia a retornar a París. A los 16 años tomó una bicicleta e inició un amplio recorrido por varios países europeos y a los 17 viajó por Suramérica. Regresó a Canadá con esposa e hija, y allí construyó en su casa de habitación un laboratorio en el que se dedicó por su cuenta a estudiar microbiología, convirtiéndose en un experto en procesos de fermentación alcohólica y destilación, hasta el punto de prestar sus servicios al gobierno para la producción de aguardiente, utilizando como materia prima el jarabe de arce.

Apareció luego como médico de una expedición geológica sin haber realizado estudios de medicina ni tener idoneidad alguna para ello; viajó a Guatemala como jefe del laboratorio clínico de un hospital y simultáneamente se embarcó en la aventura de producir whisky utilizando como materia prima el banano, lo que terminó en un estruendoso fracaso. Posteriormente viajó a Mérida, México, y se involucró en la producción de un licor destilado a partir del agave, actividad en la que sí tuvo éxito y le permitió trasladarse a París con el fin de conseguir equipos industriales para mejorar la producción.

Sin saberse cómo, d'Herelle apareció luego en el Instituto Pasteur colaborando de manera gratuita en un laboratorio, del cual fue prácticamente expulsado después de sus enfrentamientos con el profesor Charles Albert Calmette.

Más adelante obtuvo un resonante reconocimiento internacional al lograr detener una invasión de langosta que azolaba las plantaciones en México con técnicas de control biológico que empleaban un "cocobacillus". Con este mismo fin viajó a Argentina, pero en aquel país no obtuvo el mismo resultado. Regresó entonces a París y se entregó a la fabricación de medicamentos para las tropas que luchaban en la primera guerra mundial. Es allí donde en 1917 anunció el descubrimiento del bacteriófago (3). Después de viajar por Indonesia, Egipto e India, aceptó una posición como profesor en la Universidad de Yale en Estados Unidos.

En 1934 viajó a Tbilisi, Georgia, invitado por el dictador Stalin, y allí fue recibido como todo un héroe, en agradecimiento de lo cual dedicó al dictador el libro "El bacteriófago y el fenómeno de la recuperación". Pensó seriamente en radicarse en Rusia, pero tuvo que salir precipitadamente de ese país al verse involucrado en líos de faldas en los que tuvo como rival a un alto agente de la tenebrosa KGB (6,7). D'Herelle murió en París en 1949.

Fue ocho veces candidato al premio Nobel y recibió innumerables reconocimientos internacionales, así como también la crítica y el rechazo de la comunidad científica de su tiempo dada su personalidad arrogante y su carencia de formación formal en el campo de la microbiología (8). Cabe preguntarse, entonces, si este personaje fue un auténtico científico o un aventurero. La impresión que se tiene es que fue un autodidacta extraordinariamente inteligente y audaz, y que más allá de toda controversia, dio a conocer, conjuntamente con Twort (9), la existencia del bacteriófago, un virus fascinante que ha permitido a la ciencia descifrar los más intrincados mecanismos biológicos (10,11), y cuyo estudio dio nacimiento a la biología molecular (12-14).

Cientos de científicos, todos ellos investigadores serios y respetados, han dedicado lo mejor de sus esfuerzos a develar los misterios que encierra este virus bacteriano. Entre todos ellos es justo destacar nombres como los de Lederberger (15,16), Delbruck (17), Stent (14), Hershey (18) y Luria (19,20).

El impacto que el conocimiento detallado y profundo del bacteriófago ha tenido en el desarrollo de la virología y la genética bacteriana es a todas luces inconmensurable. Es probable que la medicina, cuya práctica se ha beneficiado de este conocimiento para explicar la virulencia de algunos patógenos como *Corynebacterium diphtheriae* o *Streptococcus pyogenes*, por citar solo dos (21,22), siga obteniendo frutos de dicho conocimiento.

Podría resultar oportuno volver sobre los planteamientos iniciales de d'Herelle en torno a lo que él llamaba "terapia fágica" (4), es decir, el uso específico de bacteriófagos para controlar infecciones, una alternativa de indudable valor en la lucha contra el creciente y angustiante problema de la resistencia a los antimicrobianos. Superados por el tiempo la animadversión suscitada por la personalidad de d'Herelle y los prejuicios sociales y políticos que en su tiempo despertaron sus ideas, el mundo científico contemporáneo podría reconsiderar la aplicación terapéutica del bacteriófago con toda serenidad y rigurosidad (8,23-26).

Así, quizá, los próximos cien años sean los años de la renovada terapia fágica, y el bacteriófago continúe asombrando a las futuras generaciones con su actividad biológica.

Miguel Guzmán
Editor asociado, revista Biomédica
Investigador emérito, Instituto Nacional de Salud

Referencias

1. **Twort FW.** An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses. Lancet. 1915;186:1241-3.
2. **Twort FW.** Filter passing transmissible bacteriolytic agent. Lancet. 1930;216:1064-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)86452-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)86452-1)
3. **d'Herelle F.** Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentérique. Acad Sci Paris. 1917;165:373-5.

4. **d'Herelle F.** Traitement et prophylaxie par le bacteriophage des maladies epidemique de nature bactérienne. Le bacteriophage. Applications thérapeutiques. La Medicine. 1936;17(Suppl.2):23-32.
5. **Kruger DN, Schneck P, Gelderblom HR.** Helmut Ruska and the visualization of viruses. Lancet. 2000;355:1713-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02250-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02250-9)
6. **Ackerman HW, Martin M, Vieu JF, Nicolle P.** Felix d'Herelle: His life and work and the foundation of a bacteriophage reference center. ASM News. 1982;48:346-8
7. **Shrayer DP.** Felix d'Herelle in Russia. Bull Inst Pasteur. 1996;94:91-6.
8. **Fruciano E.** Phage as an antimicrobial agent: d'Herelle's heretical theories and the role in the decline of phage prophylaxis in the west. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2007;18:19-26.
9. **Duckworth DH.** Who discovered bacteriophage? Bacteriol Rev. 1976;40:793-802.
10. **Adelber EA.** Papers on bacterial genetics. Boston: Little Brown; 1960.
11. **Campbell A.** Transduction. In: Gunsalus IC, Stainer RY, editors. The bacteria. A treatise on structure and function. New York: Academic Press; 1964. p. 49-85.
12. **Summers WC.** Felix d' Herelle and the origin of molecular biology. New Haven: Yale University; 1999.
13. **Cairins J, Stent GS, Watson JD.** Phage and the origin of molecular biology. Cold Spring Harbor, N.Y: CSHL Press; 1992.
14. **Stent GS.** Molecular genetics: An introductory narrative. San Francisco: W. H. Freeman; 1978.
15. **Lederberger EM.** Lisogenicity in *Escherichia coli* strain K12. Microbial Gen Bull. 1950;1:5-9.
16. **Lederberger EM.** Lisogenicity in *E. coli* K-12. Genetics. 1951;36:560.
17. **Hayes W.** Max Ludwig Henning Delbruck (September 4- March 10, 1981). Biogr Mem Natl Acad Sci. 1992;62:67-117.
18. **Hershey AD.** Idiosyncrasies of DNA structure. In: Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1963-1970. Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 1972. p. 417-24.
19. **Luria SE.** A slot machine, a broken test tube. An autobiography. New York: Harper-Row Publishers Inc.; 1984.
20. **Luria SE.** Phage, colicins and macroregulatory phenomena. In: Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1963-1970. Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 1972. p. 426-36.
21. **Freeman VJ.** Studies on the virulence of bacteriophage-infected strains of *Corynebacterium diphtheria*. J Bacteriol. 1951;61:675-88.
22. **Kim YB, Watson DW.** Streptococcal exotoxins: Biological and pathological properties. In: Wannamaker LN, Matsen JM, editors. Streptococci and streptococcal diseases. New York: Academic Press; 1972. p. 33.
23. **Barrow PA, Soothill JS.** Bacteriophage therapy and prophylaxis. Rediscovery and renewed assessment of potential. Trends Microbiol. 1997;5:268-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X\(97\)01054-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X(97)01054-8)
24. **Carlton MR.** Phage therapy: Past history and future prospects. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1999;47:267-74.
25. **Summers WC.** Bacteriophage therapy. Ann Rev Microbiol. 2001;55:437-51. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.437>
26. **Thiel K.** Old dogma, new tricks - 21st century phage therapy. Nat Biotechnol. 2004;22:31-6. <http://dx.doi.org/10.1038/nbt0104-31>