

Els premis Nobel de Fisiologia o Medicina a la recerca microbiològica. Una perspectiva de més d'un segle

Mercè Berlanga,¹ David Miñana i Galbis¹ i Ricard Guerrero^{2,3}

¹ Departament de Biologia, Sanitat i Medi Ambient, Secció de Microbiologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona

² Departament de Patologia Terapèutica Experimental, Laboratori de Microbiologia Molecular i Antimicrobians, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

³ Director acadèmic, Barcelona Knowledge Hub de l'Academia Europaea

Correspondència: Mercè Berlanga. Departament de Biologia, Sanitat i Medi Ambient, Secció de Microbiologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona. Avinguda de Joan XXIII, 27-31. 08028 Barcelona. Adreça electrònica: mberlanga@ub.edu.

DOI: 10.2436/20.1501.02.172

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (ed. digital): 2013-9802

<http://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 06/02/2017

Acceptat: 13/02/2017

Resum

No existeix cap altre premi en l'entorn intel·lectual i científic amb el prestigi dels premis Nobel. La llista de guanyadors del Premi Nobel de Fisiologia o Medicina des del primer (concedit el 1901) fins a l'actualitat presenta el nom de molts microbiòlegs i indica la importància de la microbiologia en la recerca biomèdica. Una visió general d'aquests premis Nobel dona una perspectiva fascinant dels importants progressos que s'han fet en microbiologia en els últims cent quinze anys, des del descobriment de l'etiologia de moltes malalties infeccioses a les idees fonamentals que s'han incorporat a la biomedicina en general. No obstant això, alguns avenços notables en microbiologia no han estat premiats pel Comitè Nobel, tot i la seva vàlua. D'altra banda, hi ha investigadors que, encara que no van rebre el Premi Nobel, han participat molt activament en alguns camps que sí que han estat guardonats. La ciència depèn d'un col·lectiu de pensament, i en últim terme de la naturalesa humana; per tant, quan se selecciona i premia una persona no sempre les decisions són encertades o justes. Ara bé, amb polèmiques i encerts, els premis Nobel són d'una importància cabdal a l'hora de fer visibles els principals avenços científics de la humanitat.

Paraules clau: Premi Nobel de Fisiologia o Medicina, microbiologia, malaltia infecciosa.

Introducció

Després de la seva mort el 1896, el testament de l'industrial i inventor suec Alfred Nobel (1833-1896) va establir els premis que porten el seu nom. El testament de Nobel especifica que els premis han de ser anuals i atorgats a aquelles persones que han aportat un gran benefici per a la humanitat en els camps de la física, química, fisiologia o medicina, literatura i pau. Per tant, solen premiar les aportacions de tota una trajectòria o carrera en la ciència, la cultura o en pro de la societat. El Premi Nobel és el més alt honor que un científic pot rebre. D'ençà del primer Premi Nobel de Fisiologia o Medicina (*Nobelpriset i fysiologi eller medicin*, en suec) concedit el 1901, la llista de guardo-

nats s'ha anat nodrint de molts microbiòlegs i posa en relleu la importància que té la microbiologia en la investigació biomèdica. Fer un recorregut pels noms dels guardonats amb el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina permet tenir una perspectiva fascinant dels importants progressos que s'han fet en el camp de la microbiologia en els últims cent quinze anys, des dels descobriments dels agents causals de les principals malalties infeccioses a l'establiment de coneixements fonamentals de la biologia en general i de la biomedicina en particular (vegeu la taula 1). Aquest trajecte, però, no és a les acaballes, ja que el coneixement genera més coneixement i, per tant, encara queda molt per descobrir. No hi ha dubte que, en el

futur, s'atorgaran més premis Nobel per la recerca en les diverses especialitzacions que acull la microbiologia.

Descobriments dels agents causals de les malalties infeccioses. Molts dels premis Nobel relacionats amb la microbiologia, sobretot durant la primera meitat del segle xx, es van atorgar per la identificació d'organismes que causen malalties o pel descobriment de mecanismes o tècniques per combatre'ls. El primer Premi Nobel de Fisiologia o Medicina va ser concedit el 1901 a Emil Adolf von Behring (1854-1917), pioner de la immunitat humoral pels seus estudis sobre la teràpia del sèrum, especialment en la seva aplicació contra la diftèria,

Nobel Prizes in Physiology or Medicine for microbiology research. A perspective spanning more than a century

Summary

No other intellectual or scientific award carries the same prestige as the Nobel Prize. The list of laureates since the first Nobel Prize in Physiology or Medicine (awarded in 1901) to the present day includes many microbiologists, exemplifying the significance of microbiology to biological research. An overview of those Nobel laureates provides a fascinating insight into the major progress made in microbiology over the last 115 years: from the discovery of the aetiology of many infectious diseases to the incorporation of fundamental ideas into biomedicine. Nevertheless, a number of substantial developments in microbiology failed to receive a prize from the Nobel committee despite their value. On the other hand, certain researchers who have not yet been awarded a Nobel Prize have indeed been actively involved in certain fields that have received the prize. Science relies on collective thinking and, ultimately, on human nature; therefore, when an individual is selected and awarded a prize, the choice is not always the right one or indeed fair. However, controversy and good decisions excepted, Nobel prizes are unquestionably vital when it comes to showcasing mankind's foremost scientific developments.

Keywords: Nobel Prize in Physiology or Medicine, microbiology, infectious illnesses.

↓ Taula 1. Premis Nobel de Fisiologia o Medicina relacionats amb la microbiologia

Any	Científic	Treball	Camp*
1901	Emil Adolf von Behring	Pel seu treball en teràpia sèrica, concretament per la seva aplicació contra la diftèria	I-B
1902	Ronald Ross	Pel seu treball sobre la malària	P
1904	Niels Ryberg Finsen	Pel tractament del lupus vulgar amb llum ultraviolada	B
1905	Robert Koch	Per les seves investigacions i descobriment de la tuberculosi	B
1907	Alphonse Laveran	En reconeixement del paper que tenen els protists com a agents causants de determinades malalties	P
1908	Paul Ehrlich Ilià Métxnikov	En reconeixement dels seus treballs en immunitat	I-B
1919	Jules Bordet	Pels seus treballs relacionats amb la immunitat	I
1926	Johannes Fibiger	Pel descobriment de <i>Spiroptera carcinoma</i> (un nematode, que semblava que produïa càncer)	P
1927	Julius Wagner-Jauregg	Pel valor terapèutic de la inoculació de la malària en el tractament de la demència paralítica	P
1928	Charles Nicolle	Pel treball sobre el tifus epidèmic	B
1939	Gerhard Domagk	Pel descobriment dels efectes antibacterians del prontosil	A
1945	Ernst B. Chain Alexander Fleming Howard Florey	Pel descobriment i desenvolupament de la penicil·lina i dels seus efectes curatius en diferents malalties infeccioses	A
1951	Max Theiler	Pel descobriment de la febre groga i com combatre-la	V
1952	Selman A. Waksman	Pel descobriment de l'estreptomicina, el primer antibiòtic efectiu contra la tuberculosi	A
1954	John F. Enders Frederick C. Robbins Thomas H. Weller	Pel descobriment de la capacitat del virus de la poliomièlitis de créixer en diferents teixits cel·lulars	V
1958	Joshua Lederberg	Pel descobriment de la recombinació genètica en bacteris	B
1960	Frank Macfarlane Burnet Peter Medawar	Pel descobriment de la tolerància immunitària adquirida	I
1966	Peyton Rous	Pel descobriment de la inducció de tumors feta per virus (treballs fets el 1912)	V
1969	Max Delbrück Alfred D. Hershey Salvador E. Luria	Pel descobriment dels mecanismes de replicació i estructura genètica dels virus	V
1972	Gerald M. Edelman Rodney R. Porter	Pel descobriment de l'estructura química dels anticossos	I
1975	David Baltimore Renato Dulbecco Howard M. Temin	Pel descobriment de la interacció dels virus tumorals i el genoma cel·lular	V
1976	Baruch S. Blumberg D. Carleton Gajdusek	Pels seus estudis sobre l'origen i la disseminació de les malalties infeccioses	V-B-P
1997	Stanley B. Prusiner	Pel descobriment dels prions	V
2005	Barry J. Marshall J. Robin Warren	Pel descobriment del bacteri <i>Helicobacter pylori</i> i del seu paper en les malalties gastroduodenals	B
2008	Harld zur Hausen	Pel descobriment del virus del papil·loma i la seva relació amb el càncer de cervix	V
	Luc Montagnier Françoise Barré-Sinoussi	Pel descobriment del virus de la immunodeficiència humana	
2015	William C. Campbell	Pel descobriment d'una teràpia contra infeccions causades per nematodes	A
	Satoshi Omura Youyou Tu	Pel descobriment d'un nou tractament contra la malària	
2016	Yoshinori Ohsumi	Pel descobriment dels mecanismes de l'autofàgia	I

*Camp (o relacionat): A: antimicrobians; B: bacteriologia; I: immunologia; P: parasitologia i prostistologia; V: virus i prions.

malaltia causada pel bacteri *Corynebacterium diphtheriae* o «bacil de Klebs-Löffler». El 1902 Ronald Ross (1857-1932) va ser honorat pel seu treball sobre la malària (o paludisme), mitjançant el qual va demostrar que la transmissió d'aquesta malaltia estava vehiculada pel mosquit *Anopheles*. El protist causant de la malaltia,

Plasmodium, va ser descobert anys abans, el 1880 per Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922), que va haver d'esperar més temps a rebre el Nobel (1907). El 1905 Robert Koch (1843-1910) va rebre el Premi per les seves investigacions i descobriments en relació amb la tuberculosi, que incloïa els seus famosos —en-

cara ara— quatre postulats que serveixen per a la identificació de l'agent causal d'una malaltia, com ara *Mycobacterium tuberculosis* (també anomenat *bacil de Koch*) en el cas de la tuberculosi. Precisament l'any anterior, el tractament amb llum ultraviolada d'un tipus de tuberculosi cutània anomenada *lupus vulgar* va motivar la concessió del Nobel a Niels Ryberg Finsen (1860-1904). El 1908 Ilià Métxnikov (1845-1916) i Paul Ehrlich (1854-1915) van compartir el Premi Nobel; el primer pel descobriment dels fagòcits com a part del sistema immunitari (cosa que fa Métxnikov el pioner de la immunitat cel·lular), i el segon pels treballs que expliquen com es formen els anticossos.

Tot i el degoteig constant en el descobriment dels agents infecciosos en els inicis dels premis Nobel, aquests tipus de troballes han continuat mereixent nous guardons pràcticament un segle després. A Stanley B. Prusiner el 1997 pel seu descobriment dels prions com a nous agents infecciosos, causants de malalties neurodegeneratives. A Barry J. Marshall i Robin Warren el 2005 per la identificació d'*Helicobacter pylori* i el paper d'aquest bacteri en la gastritis i l'úlcer a pèptica. A Harald zur Hausen el 2008 pel descobriment que els virus del papil·loma humà poden causar càncer de coll uterí, premi que va ser compartit amb Françoise Barré-Sinoussi i Luc Montagnier, pel descobriment del VIH (virus de la immunodeficiència humana).

Descobriments d'agents antimicrobians. El progrés en el descobriment d'antibiòtics per al tractament de les malalties infeccioses també queda reflectit en diversos premis Nobel. El més conegut és el Premi de 1945 a Alexander Fleming, Ernst B. Chain i Howard Florey pel descobriment i desenvolupament de la penicil·lina. Abans, el Premi de 1939 va ser concedit a Gerhard Domagk per demostrar l'efecte antibacterià del prontosil (una sulfonamida). El 1952 Selman A. Waksman va rebre el Premi pel descobriment d'un altre antibiòtic, l'estreptomicina, el primer agent efectiu contra la tuberculosi. El 2015 van compartir el Premi Nobel William C. Campbell i Satoshi Omura pel descobriment de l'ivermectina (produïda pel bacteri *Streptomyces avermitilis*), que és activa contra nematodes intestinals, i Youyou Tu pel descobriment de l'artemisina (extreta de les fulles de la planta *Artemisia annua*), que és activa contra els protists causants de la malària.

Descobriments fonamentals de la biologia. Alguns científics han guanyat el Premi

Nobel pel descobriment de principis biològics bàsics relacionats amb els microorganismes. Joshua Lederberg va ser premiat el 1958 pels descobriments relatius a la recombinació genètica i l'organització del material genètic dels bacteris. Peyton Rous el 1966 pel descobriment que els virus poden induir la formació de tumors (un premi molt tardà, atès que els principals experiments els va fer el 1912). Max Delbrück, Alfred D. Hershey i Salvador E. Luria el 1969 pels descobriments sobre el mecanisme de replicació i l'estructura genètica dels virus. Altres exemples de premis Nobel de Química, però relacionats amb aquests principis bàsics de biologia i microbiologia, han estat: Kary B. Mullis el 1993, per la invenció del mètode de la reacció en cadena de la polimerasa (PCR); Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Steitz i Ada E. Yonath el 2009, pels estudis de l'estructura i funció del ribosoma, i Tomas Lindahl, Paul Modrich i Aziz Sancar el 2015, pels mecanismes de reparació del DNA. A tota aquesta llarga llista també s'ha d'afegir l'últim Premi Nobel de Fisiologia o Medicina (2016), ja que ha estat concedit recentment a Yoshinori Ohsumi pel descobriment dels mecanismes de l'autofàgia en *Saccharomyces cerevisiae*, el llevat responsable de la producció de pa, vi o cervesa.

Paral·lelisme entre els premis Nobel de Koch (1905) i de Warren-Marshall (2005)

El descobriment de *Mycobacterium* i *Helicobacter* comparteixen objectius i metodologia del treball similars, tot i estar separats en el temps per cent anys d'estudi en el camp de la microbiologia.

Robert Koch i la «pesta blanca». La tuberculosi és un importantíssim problema de salut mundial, una de les principals causes de mort per infecció, malgrat els esforços per erradicar-la. Pels efectes que causa, hi ha proves de l'existència d'aquesta malaltia des de l'antiguitat. Hipòcrates va descriure la malaltia, coneguda com a tisi, al voltant de l'any 400 abans de la nostra era. Però la causa de la tuberculosi, el microorganisme responsable, va ser desconegut al llarg de mil·lennis. Koch va rebre el Nobel el 1905 pel descobriment i aïllament del bacteri que causa la malaltia, per la seva trajectòria en l'estudi dels bacteris patògens, amb la descoberta també del bacteri (*Bacillus anthracis*) causant del carboncle (o «àntrax»), i per la utilització de tècniques pioneres imprescindibles per a l'estudi de qualsevol bacteri (entre d'altres: la utilització de lents

d'oli d'immersió i el condensador Abbe, com són els microscopis Carl Zeiss; el cultiu axènic i el desenvolupament de diferents medis de cultiu, o els quatre postulats que porten el seu nom) (vegeu la figura 1).

Mycobacterium tuberculosis era, i encara ho és, difícil de cultivar i tenyir per veure'l al microscopi. Koch, després de tornar d'una visita a Londres el 1881, es va interessar per la tuberculosi i va intentar aïllar el microorganisme. Koch sabia que el 1865 Jean Villemin, un metge francès, va mostrar que la tuberculosi podia transmetre's a animals d'experimentació. Però ningú no va ser capaç de veure i aïllar el bacteri dels teixits. Koch va començar la seva investigació inoculant cobais amb material infectat. Els cobais van desenvolupar la malaltia i això li va permetre agafar els teixits infectats per estudiar-los. Va fer diferents proves amb colorants per tenyir les mostres de teixit i mirar-les al microscopi, sense gaire èxit. Koch va aconseguir observar uns bacils blaus en el teixit de color marró quan va tenyir amb blau de metilè amb amoniac i vesuvina com a colorant de contrast. Koch es va adonar que la presència d'amoniac, que altera el pH, era responsable de l'èxit de la tinció, i va determinar la concentració d'àlcali òptim i el millor procediment de tinció. Va provar molts medis de cultiu diferents en tubs inclinats incubats a 37 °C. Observava cada dia si es veia o no creixement del bacteri. Deixava incubant els cultius fins a una setmana, però no observava cap creixement. Va decidir provar augmentant el temps d'in-

cubació, i va veure que al cap de dues setmanes, en els tubs amb sang coagulada, es veien petites colònies que, en tenyir-les amb la tècnica que havia desenvolupat ell mateix, mostraven estar compostes per uns petits bacils blaus similars als de les mostres de teixit infectat. Va inocular cobais amb les mostres cultivades i va observar que els animals d'experimentació van reaccionar de manera idèntica als inoculats amb extractes de teixit infectat (treballs realitzats el 1882). Poc després (1883) dos metges alemanys, Franz Ziehl i Friedrich Neelsen, van millorar la tinció basant-se en la que Koch va utilitzar. La tinció Ziehl-Neelsen es continua utilitzant actualment en els hospitals per al diagnòstic de la tuberculosi.

En un dels primers treballs sobre la tuberculosi, Koch discuteix la necessitat d'aïllar el patògen en cultiu axènic i d'induir la malaltia experimentalment en un animal de laboratori, com ara el ratolí. Koch va proposar diferents criteris per establir la relació de causalitat microorganisme-malaltia, però fins al 1884 no va publicar els quatre postulats tal com els coneixem ara, i que mantenen els criteris següents: 1r) L'organisme ha d'estar sempre present en el teixit de l'animal malalt i absent en l'animal sa. 2n) L'organisme ha de ser aïllat i créixer en cultiu axènic o pur. 3r) El cultiu axènic ha de produir la malaltia quan s'injecta en un animal experimental sa. I 4t) L'animal infectat ha de desenvolupar la mateixa malaltia i d'aquest animal s'ha d'aïllar el mateix microorganisme que es va injectar.



↑ Figura 1. a) Robert Koch (dibuix a partir d'una foto). b) Micrografia al microscopi electrònic de rastreig de *Mycobacterium* amb color artificial, en què es mostra una coloració blau-violeta que vol representar un bacteri grampositiu que conté una paret especial (foto del Museu de Ciències Naturals de Barcelona, Museu Blau).

Els postulats de Koch encara avui dia continuen vigents en microbiologia clínica. Es manté l'essència dels postulats, és a dir, buscar l'agent etiològic d'una malaltia, tot i que els mètodes per arribar a confirmar-lo no sempre requereixen ni el cultiu axènic ni l'ús d'animals d'experimentació de laboratori per comprovar la simptomatologia, sinó que es poden utilitzar altres mètodes alternatius moleculars. De fet, alguns bacteris, com ara *Treponema pallidum* (sífilis) o *Mycobacterium leprae* (lepra), no poden créixer en cultiu axènic, així com tampoc cap virus, ja que requereixen el cultiu conjunt amb les cèl·lules hostes corresponents. Tanmateix, es coneix perfectament quina malaltia produeixen molts d'aquests agents infecciosos.

La base de la tècnica per a l'aïllament de bacteris en medis sòlids o semisòlids va ser proposada el 1875 per Joseph Schroeter (1835-1894), un estudiant de Ferdinand Cohn (1828-1898), que utilitzava talls de patata bullida dins de recipients esterilitzats. Koch estava totalment familiaritzat amb els treballs de Schroeter, ja que visitava freqüentment el laboratori de Cohn. No obstant això, Koch no el va citar en els seus treballs. La patata bullida servia de medi nutritiu i de suport per als microorganismes, però molts microorganismes patògens no hi podien créixer. A més, la patata regalimava líquid, cosa que feia que els microorganismes es dispersessin per la superfície, i s'ajuntaven o tocaven diferents colònies.

Koch volia trobar uns medis que poguessin suportar el creixement dels microorganismes patògens, sense tocar-se, sobre una superfície sòlida. Primer va utilitzar la gelatina (substància derivada del col·lagen) com a agent per solidificar els diferents medis líquids (brous) que feia servir per al creixement dels microorganismes patògens. Aquest medi sòlid el cobria amb una campana de vidre per evitar la contaminació amb els microorganismes de l'ambient. Els brous amb gelatina eren un bon medi de cultiu per a l'aïllament de microorganismes, però presentaven dos inconvenients importants: la gelatina no es manté sòlida a 37 °C, que és la temperatura òptima de creixement de la majoria de microorganismes patògens humans, i alguns microorganismes la utilitzaven com a font de carboni per al seu creixement. Calia, doncs, un altre agent solidificant més resistent i que no fos metabolitzat pels microorganismes. Un col·laborador de Koch, Walter Hesse (1846-1911), per suggeriment de la seva esposa, Fanny Angelina Eilshemius Hesse (1850-1934, nascuda als Estats Units) va incorporar als medis de cultiu una

substància que es deia *agar-agar* i que Frau Hesse utilitzava a la cuina per fer pastissos i gelatines. L'agar és un polisacàrid derivat de les algues roges (rodòfits), que s'utilitzava com a agent gelificant de pastissos i postres, especialment en les zones tropicals. Actualment, l'agar continua sent un component imprescindible en la preparació dels medis sòlids utilitzats en microbiologia (vegeu la figura 2).

El misteriós *Helicobacter* i els seus detectius: Marshall i Warren. El 2005, el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina va ser concedit a dos metges australians, Barry J. Marshall (nascut a Kalgoorlie, Austràlia, el 1951) i J. Robin Warren (nascut a Adelaide, Austràlia, el 1937), pel descobriment d'un nou bacteri patògen, *Helicobacter pylori*, a l'estómac humà, i per dilucidar la relació existent entre el patògen i la producció de gastritis i úlceres pèptiques. El discurs de recepció del Premi Nobel de Marshall es titulava «*Helicobacter. The good, the bad and the ugly*», una referència no solament a la famosa pel·lícula de Sergio Leone, sinó també al fet que la medicina ha de canviar la manera de considerar les malalties infeccioses i els microorganismes. Per a la comunitat mèdica, el reconeixement que l'úlceres pèptica o gastroduodenal podia ser causada per un microorganisme significava un profund canvi de paradigma (vegeu la figura 3).

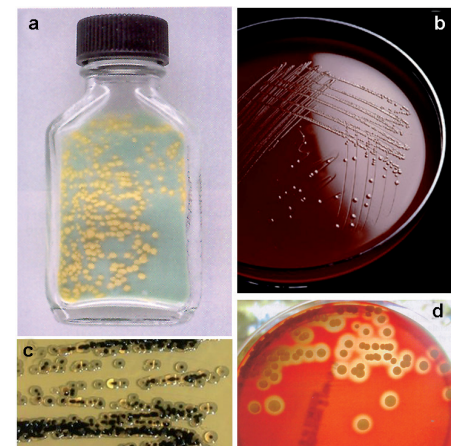
Els histopatòlegs havien detectat la presència de bacteris espirals en l'estómac humà des d'abans de 1906. I encara que observacions similars es van fer més vegades, no cridaven l'atenció perquè els bacteris observats no podien ser cultivats i es pensaven que eren contaminacions dels teixits. A més, es pensava que l'estómac no podia tenir microorganismes de manera permanent, a causa del baix pH (~1-2) del suc gàstric. El cultiu fet per Marshall d'un nou bacteri a partir de la mucosa gàstrica, el 1982, va fer trontollar les idees anteriors. El bacteri aïllat va ser anomenat primer *Campylobacter pyloridis* (1984), després *Campylobacter pylori* (1987) i finalment *Helicobacter pylori* (1989). Marshall i Warren van descriure bacteris espirals o corbats en seccions histolò-

giques de la mucosa gàstrica; a més, podien trobar bacteris de la mateixa forma en teixits gàstrics ulcerats. *Helicobacter* és un microorganisme «exigent» (*fastidious*, en anglès) que s'ha de cultivar en un medi ric complementat amb sang, ciclodextrina, etc. Necessita condicions de microaerofília, i algunes soques són auxotròfiques per a l'arginina, histidina, leucina, isoleucina, metionina i fenilalanina. Quan Marshall intentava aïllar els bacils que observava en les biòpsies gàstriques els incubava com si es tractés d'un *Campylobacter* (en microaerofília, a 37 °C i 48 h de cultiu), però el nou bacteri, aparentment, no creixia. L'èxit va arribar quan va marxar de vacances uns dies i es va oblidar de treure les plaques de l'estufa d'incubació. A la tornada, cinc dies després, va trobar colònies diminutes del bacteri que tantes vegades havia intentat cultivar. *Helicobacter* s'ha d'incubar un mínim de 4-5 dies a 37 °C i amb microaerofília.

Atès que la hipòtesi de la relació directa entre *H. pylori* i les úlceres gastroduodenals no era acceptada, Marshall va prendre una decisió dràstica, partint de la base que ell no estava infectat per *H. pylori* i que coneixien el tractament antibiòtic adequat en cas d'infecció. Així, Marshall mateix (Warren no podia afegir-se a l'experiment perquè ja patia d'úlceres pèptiques) va ingerir voluntàriament un cultiu del bacteri aïllat, i en pocs dies es va desenvolupar una forta gastritis, prelude de l'úlceres. El tractament amb antibiòtics molt potents el va guarir. Cent anys després de Koch, i seguint la mateixa base conceptual i metodològica, s'havia arribat a la identificació de l'agent etiològic d'una malaltia. Posteriorment, altres persones que patien úlceres gastrointestinals van ser tractades amb èxit amb antibiòtics antibacterians.

Es podria pensar que, davant l'evidència, la comunitat mèdica acceptaria immediata-

.....
 → Figura 2. Diferents medis de cultiu bacterians on es mostren cultius axènics de diferents microorganismes: a) *Mycobacterium tuberculosis*, en agar Löwenstein-Jensen. b) *Helicobacter pylori*, en agar xocolata (que és, en realitat, sang «recremada»). c) *Salmonella typhimurium*, en medi *Salmonella-Shigella*. d) *Staphylococcus aureus* beta-hemolític, en agar sang.



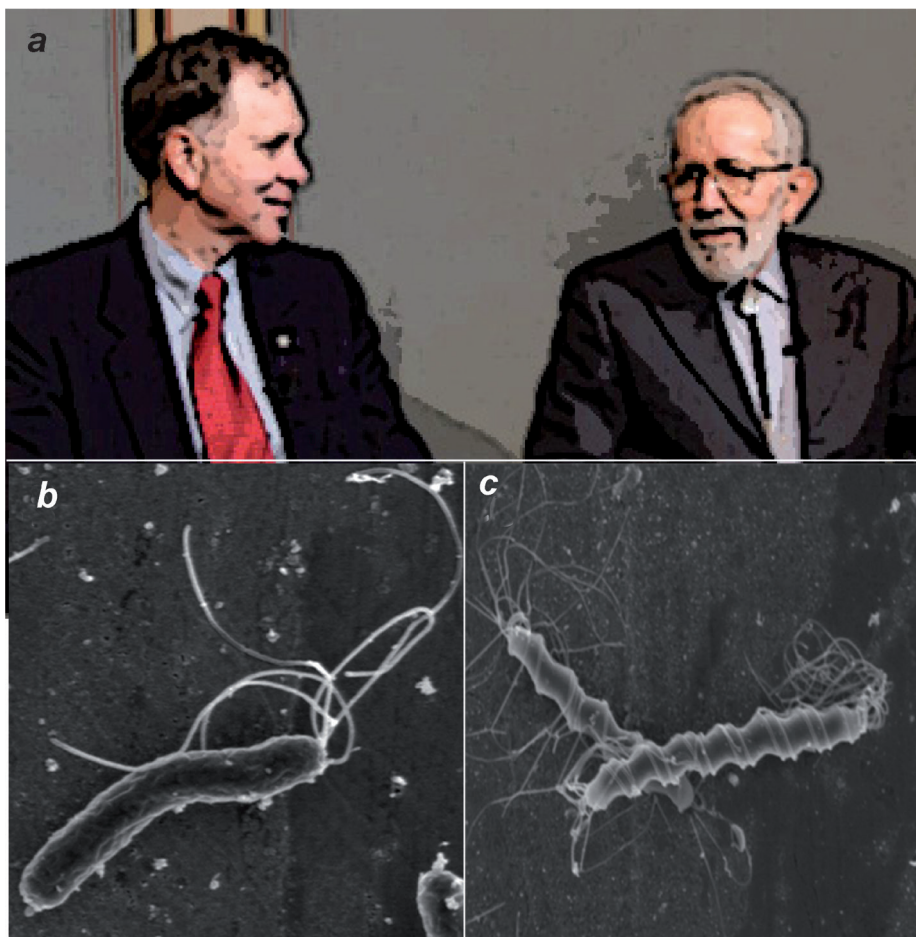


Figura 3 a) Barry J. Marshall (esquerra) i J. Robin Warren (dreta), el desembre de 2005 (dibuix a partir d'una foto). b) Micrografia amb el microscopi electrònic de rastreig d'*Helicobacter pylori* aïllat de l'epiteli gàstric humà. S'aprecia la forma corbada del bacteri. c) Micrografia amb el microscopi electrònic de rastreig d'*Helicobacter felis* aïllat de la mucosa gàstrica d'un gat. Micrografies de Lucinda Thompson, publicades a *Int. Microbiol.*, 8: 231-234, amb permís de la revista.

ment l'agosarada proposta de Marshall i Warren. No va ser així en absolut; canviar una idea tan profundament arrelada entre els metges de tot el món no va ser tasca fàcil. Moltes persones es van resistir durant anys a creure que les úlceres tenien origen infeccioses. La idea anava en contra del «dogma» tradicional, acceptat sens dubte per dècades: que la causa de la malaltia era l'estrès i l'excés d'àcid, i podia tenir un mecanisme hereditari. Si la causa real era un bacteri, les freqüents extirpacions del teixit ulcerat s'haurien d'aturar. La gran quantitat de medicaments, produïts per moltes empreses farmacèutiques, deixarien de vendre's. Calia un canvi radical de pensament, un canvi de paradigma, que conduís a modificar la pràctica mèdica i la producció de medicaments específics. Aquest canvi solament es va produir cap al 1994, dotze anys després del descobriment. El 1994 *H. pylori* va ser el primer bacteri, i el segon organisme infecciosos després del virus de l'hepatitis B, que va ser considerat un carcinogen de classe I, segons els criteris de l'Organització Mundial de la Salut. La comparació de les dates de concessió dels premis Nobel a Koch i a Marshall i Warren donen un resultat

sorprenent, encara que purament casual (vegeu la taula 2).

Dos bacteris i un destí

L'enorme diversitat que presenta el món microbià (prions, viroides, virus, bacteris, arqueus, protists i fongs) es tradueix no només en molts tipus diferents de reproducció, metabolisme, relacions ecològiques amb altres espècies, etc., sinó també en una gran varietat de maneres d'entrar en contacte amb els éssers humans. *Mycobacterium* i *Helicobacter* són dos patògens bacterians que presenten diferents estratègies a l'hora d'infectar i produir una malaltia.

La tuberculosi és responsable de la mort d'aproximadament un milió i mig de persones a l'any. *Mycobacterium tuberculosis* continua

sent un dels patògens humans més reeixits, i la causa d'una de les principals lluites mèdiques en la història de la humanitat. Però la tuberculosi és molt més que una aflicció mèdica. Ha inspirat grans obres de la literatura (*La muntanya màgica*, de Thomas Mann), de la pintura (*Simonetta Vespucci*, pintada després de la seva mort per Piero di Cosimo; ella va ser la primera model de la Venus de Botticelli) i de l'òpera (*La Traviata*, de Giuseppe Verdi). També ha causat la mort de molts personatges famosos (Tutankamon, Frederick Chopin, Franz Kafka, Miguel Hernández, George Orwell, etc.). Els éssers humans són els únics hosts naturals de la infecció de *M. tuberculosis*. Un terç de la població mundial està infectada, però no ha desenvolupat la malaltia. El manteniment del cicle infecciosos entre els éssers humans depèn de la transmissió de *M. tuberculosis* des dels pacients amb tuberculosi pulmonar activa cap als individus susceptibles. Els macròfags alveolars són la cèl·lula diana del bacteri. *M. tuberculosis* pot créixer com a patògen intracel·lular en els macròfags no activats. En la majoria de casos persisteixen durant dècades en un estat de repòs, formant un granuloma. Amb els anys aquests bacteris poden activar-se, de manera que es multipliquen al pulmó i es poden transmetre a altres persones a través de la formació d'aerosols en tossir, esternudar, cantar o parlar. En aquells individus en què els bacteris no són controlats per l'organisme la infecció provoca una destrucció del teixit pulmonar i la disseminació a altres parts del cos i condueix a la mort. En pocs casos una infecció primària passa a ser aguda (multiplicació dels bacteris en el pulmó, sense poder ser

Taula 2. Paral·lelisme cronològic entre Koch i Warren-Marshall

Koch (Alemanya)		Warren i Marshall (Austràlia)	
1882	Cultiu axènic de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1982	Cultiu axènic d' <i>Helicobacter pylori</i>
1884	Postulats de Koch	1984	Marshall prova els postulats de Koch amb <i>H. pylori</i> sobre ell mateix
1905	Koch guanya el Premi Nobel en Fisiologia o Medicina	2005	Warren i Marshall guanyen el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina

controlada pel sistema immunitari) i causa la mort del pacient.

M. tuberculosis ha adquirit un gran nombre de mecanismes per interferir amb l'activació del sistema immunitari innat i adaptatiu de l'hoste. El bacteri inhibeix l'acidificació del fagosoma dels macròfags, resisteix a la destrucció pels radicals d'oxigen a través de la producció de superòxid-dismutasa, i indueix els macròfags a produir citocines inhibidores, com ara la interleucina (IL)-10 i el factor de creixement transformant (TGF)- β . Aquestes molècules, durant la replicació activa de la tuberculosi (per exemple, durant la infecció primària i la reactivació), inhibeixen els efectes de les citocines proinflamatòries com ara l'interferó γ (IFN) i el factor de necrosi tumoral α (TNF). A més, la infecció de *M. tuberculosis* activa s'associa amb un augment de l'apoptosi de les cèl·lules T específiques d'antigen de micobacteris.

Helicobacter està present en el tracte gastrointestinal de molts mamífers i aus. S'ha observat, però, que les espècies d'*Helicobacter* exhibeixen una relació d'especificitat d'hoste. La història de la infecció d'*H. pylori* en humans és molt antiga, ja que s'estima que *H. pylori* ha coevolucionat amb el seu hoste humà des de fa més de seixanta mil anys, abans de l'inici de les migracions de les poblacions d'*Homo sapiens* fora d'Àfrica. Per aquesta raó, no ens cal estranyar que *H. pylori* sigui un dels patògens humans amb més prevalença en tot el món (50 % de la població mundial, que pot arribar al 80 % en països en desenvolupament). En la major part de la població infectada el bacteri actua com a comensal induint gastritis crònica asimptomàtica, però en altres casos la gastritis crònica pot progressar, en l'anomenada *cascada Correa*, cap a atròfia, metaplàsia, displàsia i finalment càncer gàstric (vegeu la figura 4).

La capacitat de colonitzar l'estómac humà i de persistir-hi durant anys indica que *H. pylori* s'ha adaptat específicament a ocupar aquest hàbitat, i que aquesta adaptació és conseqüència d'unes capacitats fisiològiques úniques, com ara la colonització, l'adhesió, la resistència al pH, la motilitat i rentat de l'estómac, la protecció contra el sistema immunitari de l'hoste i la capacitat de transmissió a un altre hoste. La via de transmissió d'*H. pylori* d'un individu a un altre encara no es coneix amb certesa. L'únic reservori conegut és l'espècie humana. S'ha suggerit que la transmissió de persona a persona podria fer-se per la via fecal-oral, oral-oral o gàstrica-oral; això podria explicar l'alta incidència en poblacions en què les condicions higièniques són deficientes. Per a

la colonització i supervivència a l'estómac, *H. pylori* necessita ureasa i flagels. La ureasa metabolitza la urea a amoni i CO_2 , la qual cosa eleva el pH de l'àcid gàstric, d'1 a 6. Els flagels permeten que el bacteri nedi en aquest medi viscos fins a trobar el pH idoni. Quant a altres factors de patogenicitat, *H. pylori* utilitza com a mínim cinc adhesines (factors bacterians d'adhesió) diferents per unir-se a l'epiteli gàstric. La persistència d'*H. pylori* està fortament influenciada per la capacitat del bacteri per «escapar-se» i «manipular» el sistema immunitari de l'hoste. Aquest bacteri pot evadir la detecció feta pels macròfags mitjançant la modificació de la diana i la supressió de la transducció d'alguns senyals, mentre que l'evasió de la immunitat adaptativa s'aconsegueix mitjançant la modulació de les funcions efectores de cèl·lules T.

Entre els diferents factors de patogenicitat d'*H. pylori* descrits fins ara, els més importants són les proteïnes CagA i VacA. La proteïna CagA, codificada en un illot de patogenicitat que no sempre està present, és una citotoxina amb múltiples funcions i molt immunògena. La proteïna VacA també indueix múltiples activitats cel·lulars, com ara la vacuolitització, la formació de canals en la membrana, l'alteració de la funció endosòmica-lisosòmica, la destrucció de la integritat de l'epiteli, l'apoptosi i la immunomodulació. El gen que codifica VacA pot presentar diferents al·lels que estan relacionats amb més o menys virulència de les soques, així, el genotip *vacA s1/i1/m1* és el que s'ha correlacionat amb més activitat citotòxica.

Cap al 1900 el càncer d'estómac era molt prevalent als Estats Units. L'any 2000, en canvi, la incidència i mortalitat havien baixat més del 80 %, i se situava per sota del càncer de còlon, pròstata, mama o pulmó. Hi ha una relació entre la regressió d'*H. pylori* i aquest canvi. No obstant això, durant aquest mateix període, i coincidint amb la desaparició d'*H. pylori*, s'ha produït un augment en la incidència d'altres malalties esofàgiques (per exemple, la síndrome de Barrett i l'adenocarcinoma), degudes al reflux del contingut gàstric, altament àcid.

Sembla que la colonització de l'estómac d'*H. pylori* protegeix l'esòfag. *H. pylori* també està implicat en la regulació de la gana. L'estómac produeix dues hormones relacionades amb l'apetit: grelina i leptina. La primera informa que el cos necessita menjar i la segona, entre d'altres, que l'estómac és ple i no cal menjar més. Quan l'estómac conté *H. pylori*, es produeix un descens ràpid de grelina després de menjar, però en les persones que no en



↑ Figura 4. Barry J. Marshall i Ricard Guerrero, en el Saló de Cent de l'Ajuntament de Barcelona, el 19 de juny de 2006.

tenen els nivells de grelina es mantenen, de tal manera que la sensació de fam es prolonga durant més temps i es menja més. Això fa pensar que *H. pylori* pot intervenir en la regulació de la grelina i, per tant, de l'apetit, encara que es desconeix el mecanisme d'aquesta regulació.

Mycobacterium es considera un patògen «ben adaptat» a l'espècie humana. En el cas d'*Helicobacter*, es podria considerar un patògen més adaptat als humans que *Mycobacterium*? Tot i que no hi ha dubte que pot causar greus problemes de salut, sembla que pot «controlar» l'acidesa de l'estómac o la síntesi d'hormones, i que la llarga evolució compartida amb l'hoste i l'elevada freqüència d'infecció poden fer pensar en una relació més enllà de la patogenicitat. Potser en un futur pròxim es podrà demostrar que algunes soques d'*H. pylori* no són patògenes sinó únicament comensals o fins i tot beneficioses.

El que va poder ser i no va ser

Alguns avenços notables en microbiologia no han estat premiats pel Comitè Nobel, tot i la seva vàlua. Algunes persones havien mort quan els premis es van començar a donar i, per tant, no podien ser escollides. Els més destacats són Louis Pasteur (1822-1895), una de les figures cabdals de la microbiologia o la bioquímica, o Ignaz Semmelweis (1818-1865), que va demostrar la causa de les infeccions mortals que patien moltes dones després del part (tot i no conèixer el principal microorganisme responsable, *Streptococcus pyogenes*). Altres, en canvi, sí que estaven en vida però no van rebre el guardó. Per exemple, Dimitri Ivanovski (1864-1920), el descobridor dels virus (el 1892), Sergei Winogradski (1856-1953), amb una enorme contribució al coneixement del metabolisme bacterià i Martinus Beijerinck (1851-1931), el pioner dels estudis sobre ecologia microbiana, entre d'altres.

D'altra banda, encara que no van rebre el Premi Nobel, hi ha investigadors significats que han participat molt activament en alguns dels camps que sí que han estat guardonats. Entre d'altres, un dels primers científics que va donar suport a la teoria vírica del càncer: Francesc Duran i Reynals (Barcelona, 1899 - New Haven, 1958). El 1953, Duran i Reynals va publicar en un llibre sobre la fisiopatologia del càncer el capítol titulat «Tumors induïts per virus i la teoria vírica del càncer», cosa que l'emparellaria en mèrits amb Peyton Rous (però el descobriment d'aquest no va ser reconegut fins al 1966). El 1924, quan encara no havia marxat als Estats Units, l'escultor Josep Llimona el va utilitzar com a model per a la seva estàtua *Sant Jordi Triomfant*, que es va col·locar sobre un alt pedestal prismàtic a Montjuïc, prop d'on actualment està situat el Poble Espanyol (vegeu la figura 5).

Originàriament el descobriment de l'estreptomocina va ser reconegut únicament a Selman Waksman, Premi Nobel el 1952. Però Albert Schatz, un estudiant de doctorat de Waksman, va fer la seva tesi doctoral sobre l'estreptomocina i és el veritable descobridor d'aquest antibiòtic. El 1950 Schatz va posar un plet a Waksman per la falsa acreditació de mèrits, en va demanar el reconeixement com a descobridor de l'estreptomocina i va reclamar la part de la patent que l'antibiòtic havia generat. En un acord extrajudicial aquests requisits es van veure satisfets.

La història del descobriment de l'estreptomocina seria breument la següent: quan Schatz estava fent la tesi al Departament de Microbiologia del Sòl de la Universitat de Rutgers, els doctors William Feldman i H. Corwin Hinshaw, de la Clínica Mayo, van demanar a Waksman, director del departament, que busqués algun antibiòtic efectiu per a la tuberculosi. Waksman es va mostrar recelós, tenia por de la tuberculosi. Però un estudiant del departament, Albert Schatz, que havia estat treballant amb bacteris patògens en els hospitals de l'exèrcit, estava convençut que podia dur a terme els assajos de manera segura. Waksman va autoritzar el projecte i Schatz va començar a treballar al soterrani, lluny de la tercera planta, on hi havia el despatx de Waksman. Finalment, va aïllar dues soques de *Streptomyces griseus* que produïen un nou antibiòtic que va resultar efectiu contra *M. tuberculosis*, i que va anomenar *estreptomocina*.

Joshua Lederberg (1925-2008) va rebre el Nobel de Fisiologia o Medicina el 1958 per la seva contribució al coneixement de la recombinació del material genètic en bacteris, quan tenia trenta-tres anys, un dels premiats més joves



↑ Figura 5. Estàtua de *Sant Jordi triomfant*, de Josep Llimona. Francesc Duran i Reynals va ser el model per al «Sant Jordi nu», com també es coneix l'estàtua. El 1924 es va col·locar a Montjuïc, prop d'on actualment està situat el Poble Espanyol. En la foto de la dreta es poden apreciar els detalls de la fisonomia del jove metge, interpretats amb unes característiques heroiques i postromàntiques pròpies de l'escultor modernista.

amb el Nobel. El premi també el van guanyar G. W. Beadle i E. L. Tatum, però ningú no es va recordar de la seva dona, Esther Lederberg (1922-2006). El premi hauria d'haver estat compartit amb ella, però ni el seu marit la va mencionar en el seu discurs durant el sopar de gala, ni posteriorment en les seves conferències. Esther s'havia casat amb Joshua el 1946 i es van traslladar a la Universitat de Wisconsin a Madison. El 1950 va acabar la seva tesi doctoral. El mateix any va descobrir el pròfag lambda. El 1958, el seu marit es va traslladar a Stanford, i ella el va seguir. Esther es va quedar a Stanford fins que es va jubilar el 1985. Es van divorciar el 1966. Els treballs amb el lambda realitzats per Esther Lederberg van permetre elucidar els fenòmens de transferència genètica entre bacteris (transferència horitzontal), i diversos mecanismes de regulació genètica amb múltiples aplicacions en biologia molecular (com ara, els marcadors de pes molecular, els vectors de clonatge i la recombinació en estudis d'enginyeria genètica i manipulació de gens). Esther també va desenvolupar la tècnica de replicació de colònies de placa a placa per trobar mutants auxòtrofs en els bacteris.

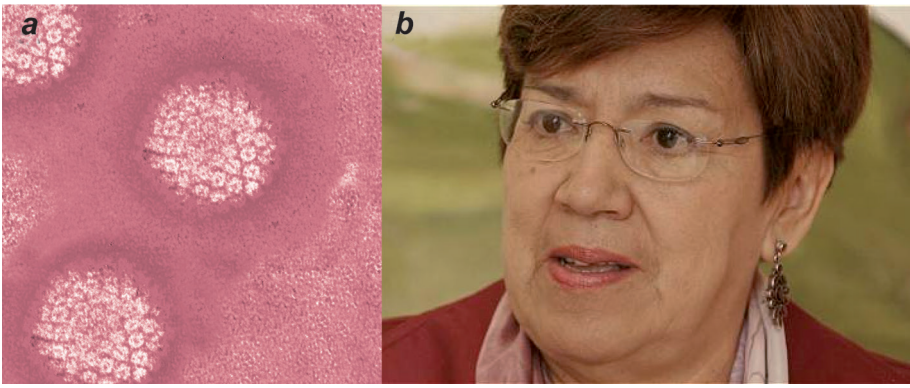
En un altre cas més recent, la persona que va demostrar més clarament la relació que hi ha entre els virus del papil·loma i el càncer de cèrvix, i per tant, l'autèntica mereixedora del Nobel el 2008, va ser la investigadora Nubia Muñoz (nascuda a Cali, Colòmbia, el 1944) (vegeu la figura 6). Muñoz ha desenvolupat tota la seva carrera científica a l'Agència Internacional per a la Investigació del Càncer de Lió. El 1992, després de molts anys d'investigació, va demostrar que el virus del papil·loma humà era la causa del càncer de cèrvix. Ha rebut moltes distincions pel seu treball i va estar

en la llista de candidats als Nobel el 2008, però finalment el van donar a l'alemany Harald zur Hausen pel mateix descobriment. Però Muñoz no es va limitar a comprovar al laboratori que el càncer era produït pel virus, sinó que ho va corroborar amb una anàlisi epidemiològica. Per fer aquesta tasca, va disposar de l'ajut de Xavier Bosch, director del Programa d'Investigacions Epidemiològiques en Càncer a l'Institut Català d'Oncologia (ICO), a Barcelona. Inicialment es van analitzar 2.500 dones amb càncer i es van comparar amb el mateix nombre de dones sanes en dotze països. Posteriorment, l'estudi es va estendre a vint-i-dos països i es van agafar mostres de dones amb càncer invasiu; en el 99,7 % de les biòpsies es va detectar el virus. El 1992 van demostrar que el virus era la causa i el 1999 van assegurar que sense el virus no hi havia càncer de coll uterí. Nubia Muñoz és una fervent lluitadora a favor de la vacuna contra el papil·loma, perquè, encara que no evita al 100 % els càncers de cèrvix, sí que en redueix la freqüència molt significativament, i això significa que pot salvar moltes vides. Aquest cas contrasta amb l'altra meitat del Premi Nobel del 2008, que va ser atorgat als descobridors del VIH Montagnier i Barré-Sinoussi. Durant anys hi va haver una important polèmica sobre l'autoria del descobriment, que es disputaven Montagnier i l'estatunidenc Robert C. Gallo, fins que finalment es va demostrar que Montagnier havia enviat a Gallo mostres del virus que havia descobert prèviament.

I, en el futur?

No existeix cap altre premi en l'entorn intel·lectual amb el prestigi dels premis Nobel.

La ciència depèn d'un col·lectiu, de naturalesa humana, en què s'inclouen persones que



↑ Figura 6. a) Virus del papil·loma, l'agent causal de diverses malalties humanes, algunes amb desenvolupament de càncer. Micrografia al microscopi electrònic amb el permís d'*Int. Microbiol.*, portada vol. 19, 2016. b) El vincle definitiu entre la presència dels virus del papil·loma i el càncer de coll uterí en les dones va ser establerta per la metgessa i investigadora colombiana Nubia Muñoz, a Lió, França.

pertanyen a comitès que decideixen premis, que seleccionen i premien persones, i no sempre les decisions són encertades o del grat de tothom. Els investigadors que van fer gran part de la feina —els estudiants predoctorals i postdoctorals que van dur a terme els experiments— poques vegades s'esmenten. Els premis se solen donar als caps del grup de treball com a reconeixement a una llarga trajectòria investigadora en un determinat camp de recerca. No obstant això, els estudiants que han participat solen tenir la recompensa de la promoció de les seves carreres científiques.

És difícil recordar una revolució que hagi impactat la biologia més ràpidament que el sistema CRISPR ('repeticions palindròmiques curtes agrupades i regularment espaiades'). Fa tres anys, els científics van informar que el mecanisme immunitari CRISPR, utilitzat pels bacteris per defensar-se contra la infecció dels virus i plasmidis, podria ser utilitzat en una tècnica senzilla i fiable per a l'edició de genomes de qualsevol cèl·lula, com ara, les de mamífers i altres animals. En un futur se'n planteja la utilit-

zació en el tractament de malalties genètiques humanes o l'eliminació de virus latents com ara l'herpes. El sistema CRISPR-Cas9 s'ha convertit en objecte d'un intens debat i batalla de patents. Jennifer Doudna i Emmanuelle Charpentier, Premi Princesa de Astúries el 2015, s'han convertit en celebritats científiques, i es rumoreja que seran candidates per a un proper Premi Nobel de Fisiologia o Medicina.

Però el descobridor del sistema CRISPR, que fins fa poc havia passat força desapercbut pels mitjans de comunicació, no estava fent recerca per modificar el genoma humà, ni per estudiar les malalties humanes. Francisco Mojica, de la Universitat d'Alacant, va trobar una curiosa estructura en el genoma d'un arqueu halòfil, *Haloferax mediterranei*, que consistia en múltiples seqüències palindròmiques repetides de trenta nucleòtids, separades per espaiadors d'aproximadament trenta-sis nucleòtids, i que no s'assemblaven a cap família de repeticions conegudes en microorganismes. Mojica es va adonar de la presència d'estructures similars en altres microorganismes distants

filogenèticament i va assenyalar que haurien de tenir una funció important en els procariontes. Aquestes repeticions les va anomenar *primer SRSR (short regularly spaced repeats)* i posteriorment els va donar el nom de *CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)*, amb què es coneix actualment. Mojica es va adonar que aquestes seqüències CRISPR codificaven les instruccions per a un sistema immunitari adaptatiu que protegia els bacteris i arqueus contra la infecció de bacteriòfags específics. Els resultats d'aquesta descoberta els va publicar a *Journal of Molecular Evolution* el febrer del 2005, després d'un seguit de publicacions relacionades que van començar el 1993 en un article al *Molecular Microbiology*. Amb pocs mesos de diferència, el març del 2005, Gilles Vergnaud va publicar resultats similars als de Mojica en *Yersinia pestis*, i Alexander Bolotin en setembre del 2005. Posteriorment, Jennifer Doudna i Emmanuelle Charpentier van definir el 2012 quins eren els components d'aquests sistemes per tallar el DNA d'una manera dirigida. Van ser les primeres a dir que el sistema CRISPR podria servir per editar genomes. Feng Zhang i George Church (el 2013) són els que ho van demostrar experimentalment en cèl·lules de ratolí, resultat que dona suport a la utilització en cèl·lules humanes. Altres investigadors que van participar en l'estudi com a estudiants postdoctorals, i que ara són investigadors independents que continuen treballant també en el tema, reclamen el reconeixement de la seva participació en el desenvolupament del sistema CRISPR. Tenen dret a reclamar ser candidats per optar al Premi Nobel?

Ara bé, amb polèmiques i encerts, els premis Nobel tenen un gran ressò en tota la societat a escala mundial i són un reflex dels principals avenços de la humanitat, com són el descobriment dels agents infecciosos, les vacunes, els antibiòtics, i els fonaments de la biologia.

Bibliografia

- EDITORIAL (2010). «A Nobel endeavour». *Nat. Rev. Microbiol.*, 8: 755.
- FOCK, K. M. [et al.] (2013). «*Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions». *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 10: 495-500.
- GAYNES, R. P. (2011). *Germ theory: Medical pioneers in infectious diseases*. Washington: ASM Press.
- GRADMANN, C. (2014). «A spirit of scientific rigour: Koch's postulates in twentieth-century medicine». *Microbes Infect.*, 16: 885-892.
- GUERRERO, R. (2005). «Year's comments for 2005». *Int. Microbiol.*, 8: 231-234.
- KAUFMANN, S. H. E. [et al.] (2005). «100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus». *Trends Microbiol.*, 13: 469-475.
- KINGSTON, W. (2004). «Streptomycin, Schatz v. Waksman, and the balance of credit for discovery». *J. Hist. Med. Allied. Sci.*, 59: 441-461.
- KRUIF, P. de (1926). *Microbe hunters*. Nova York: Blue Ribbon Books.
- LANDER, E. S. (2016). «The Heroes of CRISPR». *Cell*, 164: 18-28.
- MARSHALL, B. [et al.] (2014). «Q&A: Barry Marshall. A bold experiment». *Nature*, 514: S6-7.
- MARTÍNEZ, A. [et al.] (2016). «Entrevista a Francisco Mojica». *SEM@foro*, 61: 16-19.
- PIQUERAS, M. (2016). «Esther Lederberg: pioneer of bacterial genetics». A: SCHAECHTER, E. (ed.) *In the company of microbes*, p. 59-65. Washington: ASM Press.
- SUZUKI, R. [et al.] (2012). «Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*». *Infect. Genet. Evol.*, 12: 203-213.
- VERMA, I. M. (2012). «Renato Dulbecco (1914-2012)». *Nature*, 483: 408.
- WEISS, R. A. [et al.] (2011). «100 years of Rous sarcoma virus». *J. Exp. Med.*, 208: 2351-2355.
- WILLIAMS, G. (1959). *Virus hunters*. Nova York: Alfred A. Knopf.
- ZUR HAUSEN, H. (2009). «The search for infectious causes of human cancers: where and why (Nobel lecture)». *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 48: 5798-5808.