



SELMAN A. WAKSMAN *
1 8 8 8 - 1 9 7 3

Por *C. Casas-Campillo* **

Nació en la Villa de Priluca en Ucrania (Rusia), el 22 de julio de 1888. Desde muy temprana edad se sintió atraído hacia el estudio de las Ciencias Naturales y en el año de 1910, emigró a los Estados Unidos de Norteamérica en busca de nuevos horizontes y mejores oportunidades de estudio formal en Ciencias Agrícolas e inspirado en las investigaciones de su mentor científico, el Dr. Jacob Lipman. Empezó a interesarse en el conocimiento de los microorganismos del suelo y su posible papel en los procesos del suelo relacionados con la fertilidad. En el año de 1915, obtuvo su diploma de Bachiller en Ciencias y al año siguiente el grado de Maestro en Ciencias, ambos en el Colegio de Rutgers. En este mismo año, fue designado Ayudante de Investigación. Con el deseo de ampliar y cimentar su preparación en Bioquímica, se trasladó a la

* Trabajo leído en la II Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Micología, el 25 de octubre de 1974.

** Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. I.P.N., México, D. F.

Universidad de California, en donde trabajó en el Laboratorio del Dr. T.B. Robertson hasta obtener su doctorado en Bioquímica en el año de 1918. Este mismo año retornó a Rutgers por invitación del Dr. Lipman para hacerse cargo de un puesto docente y de investigación. A esta institución científica y educacional permaneció vinculado el resto de su vida.

Sus primeros trabajos de investigación, siendo aún estudiante en Rutgers, estuvieron dedicados al estudio de diversos grupos microbianos del suelo, en especial protozoarios, hongos filamentosos y actinomicetos, logrando establecer que los microorganismos del suelo se encuentran formando poblaciones heterogéneas y complejas, en donde cada uno de los grupos ejerce influencias variadas sobre los miembros de otros grupos. Asimismo, sus estudios llevaron a demostrar la existencia de una flora fungosa del suelo y a establecer que este grupo microbiano está notablemente adaptado para desarrollarse normalmente en gran variedad de suelos. En el lapso comprendido entre 1921-1926, llevó a efecto diversos estudios sobre las bacterias del azufre y el metabolismo de este elemento en los suelos, que condujeron al aislamiento de *Thiobacillus thiooxidans*. Esta línea de investigación fue continuada por R. L. Starkey, uno de sus alumnos más brillantes. Durante una década (1929-1939) Waksman y sus colaboradores llevaron al cabo extensas investigaciones acerca de la descomposición de la materia orgánica en el suelo, el origen y naturaleza del humus y aspectos microbiológicos de los fertilizantes orgánicos. Gran parte de estos estudios fueron recopilados en su libro que, bajo el título de "humus", fue publicado en el año de 1936. Otro período importante de su vida científica abarca de 1933 a 1956, durante el cual desarrolló estudios sobre Microbiología Marina en un programa colaborativo con el Instituto Oceanográfico de Woods Hole. A partir de 1939, las investigaciones de Waksman se orientaron hacia el estudio de las interrelaciones de los diversos grupos microbianos del suelo, en especial los efectos antagónicos debidos a la elaboración de sustancias químicas.

El interés de Waksman por el estudio de los antibióticos, emerge así, en forma natural, de sus estudios fundamentales sobre la microbiología de los suelos (Waksman, 1932; 1952). Desde los primeros estudios, dirigió su atención a los grupos microbianos que hasta esa época habían sido considerados con escaso interés, los hongos filamentosos y los actinomicetos. Estas investigaciones iniciales le llevaron a establecer que los hongos filamentosos integran un grupo heterogéneo de microorganismos ampliamente representado en el suelo, concentrándose en los horizontes superficiales, en donde es mayor el acúmulo de materia orgánica. La naturaleza específica de estos microorganismos, demostró Waksman, está influenciada en forma notable, por el tipo de suelo, las condiciones climáticas, la vegetación y la forma de manejo del suelo. Hizo también la importante observación de que la flora fúngica de los suelos contiene formas autóctonas o nativas que pueden desarrollarse ampliamente en la fase micelial y también formas invasoras que únicamente prosperan cuando existen eventuales adiciones de materia orgánica de origen exógeno (Waksman, 1944). Waksman estudió extensamente algunas de las actividades bioquímicas de los hongos filamentosos, dando preeminencia a la descomposición de los materia-

les celulósicos, la degradación de residuos agrícolas y la descomposición de la materia orgánica propia del suelo (humus); asimismo, contribuyó notablemente al conocimiento de cómo el crecimiento micelial de los hongos participa en la formación del propio humus (Waksman, 1938). Sus estudios con los actinomicetos fueron iniciados casi simultáneamente y este grupo fue motivo de cuidadosa consideración durante toda la vida científica de Waksman. Años más tarde, habría de recopilar su experiencia en relación con la taxonomía, fisiología y actividades bioquímicas de este grupo, en su notable monografía en tres volúmenes sobre "Los Actinomicetos" (Waksman, 1959-1962). No es de sorprender, entonces, que Waksman al interesarse en el estudio de las interrelaciones de asociación y de antagonismo de los microorganismos del suelo, concretase sus primeros estudios a estos fascinantes grupos microbianos. La capacidad de los hongos del suelo para inhibir el crecimiento de bacterias o de otros hongos y aun causar su destrucción (lisis) había sido reconocida con anterioridad por diferentes investigadores y aun se había considerado la posibilidad de que esta propiedad de antagonismo pudiese tener derivaciones prácticas en el control de las enfermedades de las plantas, originadas por microorganismos que persisten en el suelo (Waksman, 1945). El redescubrimiento de las propiedades antagónicas de los hongos filamentosos, especialmente del género *Penicillium* y el interés concomitante en el estudio de la penicilina, por el grupo de Oxford en el año de 1941, inicialmente considerada en los estudios de Fleming (Waksman, 1945), llamó poderosamente la atención de los investigadores en este campo de la ciencia. En el año de 1936, Waksman inició una serie de investigaciones para adentrarse en los fenómenos de antagonismo microbiano y la formación de sustancias antimicrobianas por hongos del suelo. Estos estudios llevaron a descubrir, entre 1941 y 1944, diversas sustancias antimicrobianas, tales como la clavacina (*Aspergillus clavatus*), la quetomina (*Chaetomium cochloides*), y la fumigacina (*Aspergillus fumigatus*). Cuando estas sustancias fueron obtenidas en estado de pureza, se demostró que eran definitivamente tóxicas para los animales de experimentación. La clavacina, mostró toxicidad para el ratón en concentraciones 25 mg por kilogramo de peso. Simultáneamente a estos estudios, Waksman y su grupo empezaron a examinar extensamente los actinomicetos del suelo. Este grupo había sido objeto de atención desde los albores de su carrera científica, cuando era estudiante en el Colegio de Agricultura de la Universidad de Rutgers. A través de estos estudios había observado que los Actinomicetos constituyen un grupo prominente dentro de la microflora del suelo, y que mostraban características muy peculiares, como son la de exhibir mayor resistencia a las condiciones desfavorables del medio ambiente y la de reprimir ostensiblemente el crecimiento de otros microorganismos. Los estudios de Waksman acerca de la potencialidad de los actinomicetos del suelo como productores de sustancias antimicrobianas, puede considerarse como un modelo de estudios planificados con un propósito bien definido: la búsqueda de antibióticos para bacterias patógenas Gram negativas y para bacterias ácido resistentes. Hubo que desarrollar una metodología a propósito, que permitiese explorar en gran escala, cultivos de

actinomicetos y descubrir aquéllos que tuviesen las propiedades buscadas. Cuando estos estudios se iniciaron, el único antibiótico conocido que ofrecía posibilidades para su empleo terapéutico, era la penicilina, cuyo descubrimiento fue accidental; empero, su actividad estaba circunscrita a la inhibición de bacterias Gram positivas. Los estudios sistematizados de Waksman, llevaron pronto a demostrar la potencialidad de los actinomicetos para sintetizar antibióticos con las propiedades requeridas. La primera sustancia descrita, la actinomicina, fue biosintetizada por una cepa especial de *Streptomyces antibioticus*. Su separación de los cultivos se hizo mediante extracción con disolventes no miscibles en agua y finalmente se purificó por cromatografía. Esta sustancia resultó ser muy tóxica para los animales de experimentación y en aquella época no se le prestó mayor atención.

Posteriormente, dilucidada su estructura química como una quinona conjugada a una cadena palipeptídica, permitió demostrar la existencia de una familia de estructuras químicas análogas de la actinomicina y también que era posible su modificación química, alterándose notablemente su toxicidad. Algunas actinomicinas han sido empleadas con éxito para el tratamiento de ciertos neoplasmas (Waksman, 1968), en particular linfomas.

Subsecuentemente, en el año 1942, en el laboratorio de Waksman se aislaron otras sustancias antibióticas y en particular una de ellas, la estreptotricina que fue estudiada por Waksman y Woodruff, resultó ser muy prometedora. Mostró actividad contra bacterias Gram negativas y limitada toxicidad para animales. Fue producida por una cepa de *Streptomyces lavendulae* originalmente aislada del suelo. La estreptotricina mostró características físicas, químicas y antimicrobianas muy deseables, como son: ser soluble en agua, resistente al calor, mantener su actividad en un amplio grado de valores de pH y con actividad antimicrobiana para numerosas bacterias Gram negativas y algunas Gram positivas, tanto "in vitro" como "in vivo". Sin embargo, estudios farmacológicos detallados, descubrieron ciertos efectos tóxicos en los animales de experimentación y su uso parenteral quedó excluido. El descubrimiento de esta sustancia señaló que era factible encontrar en la naturaleza cepas de *Streptomyces* capaces de producir sustancias antimicrobianas con limitada toxicidad para animales (Waksman, 1949). La experiencia obtenida en los estudios con la estreptotricina, fue un factor determinante para estimular nuevas investigaciones, que permitiesen encontrar alguna sustancia antibiótica con similares características físicas, químicas y antimicrobianas, pero con menor toxicidad. Después de extensos programas de selección que incluyeron varios miles de cepas representativas de los diversos grupos de actinomicetos, se aislaron dos cultivos de *Streptomyces* que producían una sustancia antimicrobiana con las características requeridas; ambas correspondieron a la especie *S. griseus*. En vista de la similitud de características con la estreptotricina, rápidamente se desarrollaron métodos para su separación y purificación, que permitieron evaluar sus propiedades antimicrobianas y llevar a efecto estudios en animales. En menos de un año, después de su aislamiento, se habían llevado a efecto extensos estudios microbiológicos, químicos, farmacológicos y también los primeros estudios clí-

nicos, estableciéndose, en forma definitiva, la potencialidad de este antibiótico como agente quimioterápico (Waksman, 1949). Inicióse así, la etapa de investigación clínica para el tratamiento de diversas enfermedades producidas por bacterias Gram negativas (fiebre de Malta, peste, etc.) y bacterias ácido resistentes (tuberculosis), así como bacterias resistentes a la penicilina o a las sulfadrogas. En el año de 1946 se informó del tratamiento de los primeros cien casos de tuberculosis humana. Este rápido desarrollo en los estudios de la estreptomocina, se debió, en gran parte, al espectacular resultado obtenido con el uso de la penicilina, que señaló la posibilidad de encontrar nuevos agentes terapéuticos de origen microbiano, con actividad distinta y también en parte, al acúmulo de conocimientos que se obtuvieron en el laboratorio de Waksman, acerca de la extraordinaria capacidad de los actinomicetos para producir sustancias antimicrobianas; muy especialmente el trabajo desarrollado con la estreptotricina. Los estudios clínicos de la estreptomocina fueron llevados en forma coordinada, por agencias gubernamentales de los Estados Unidos de Norteamérica, los productores de la estreptomocina y el Consejo Nacional de Investigación. El programa del Consejo fue sostenido mediante donativos de investigación provenientes de once compañías químicas y farmacéuticas. Se estimó que para el año de 1946, los laboratorios productores de la estreptomocina habían invertido la suma de 20 millones de dólares para la producción industrial. Este mismo año se inició la distribución en gran escala del antibiótico para su uso en 1600 hospitales. La primera conferencia sobre la Estreptomocina y la Tuberculosis, organizada por la Organización Mundial de la Salud, tuvo lugar en 1948, en la Ciudad de Nueva York y en ella se establecieron recomendaciones precisas para el uso del nuevo fármaco. Esta fase de la investigación fue ampliamente descrita por Waksman en su libro "La Conquista de la Tuberculosis" (Waksman, 1965).

Los descubrimientos de Waksman y su grupo, abrieron campos insospechados a la investigación científica. Otros antibióticos, derivados de cepas de *Streptomyces*, como la neomicina, candidina, candicidina, ehrlichina y viscosina, fueron encontrados posteriormente en sus laboratorios y más de 500 compuestos con propiedades antimicrobianas han sido aislados de cultivos de actinomicetos en diferentes laboratorios industriales o institucionales. Aproximadamente 80 de estos compuestos, han encontrado utilidad en el tratamiento de diversas enfermedades del hombre, los animales y las plantas. Destacan las tetraciclinas, cloranfenicol, tilosina, eritromicina, monesina, kanamicinas, mikamicinas, rifamicinas, etc. Los estudios de Waksman estimularon especialmente a las grandes industrias de fermentación, para mejorar sus procedimientos de producción, estableciéndose durante los años subsiguientes al descubrimiento de la estreptomocina, una nueva disciplina, la Bioingeniería, cuyas contribuciones han sido factor decisivo en el extenso desarrollo de novedosos procesos de fermentación en las últimas décadas. La extraordinaria variabilidad de los actinomicetos dio origen, a su vez, a estudios fundamentales sobre genética, aplicados a la selección de cepas microbianas con mayor productividad de

determinados metabolitos, incluyendo nuevos antibióticos. Otros campos de la ciencia, además de la Microbiología, se vieron estimulados. La química proporcionó procedimientos para caracterizar las estructuras de los nuevos antibióticos y métodos para formar derivados, tales como la dihidroestreptomina y las tetraciclinas que resultaron de menor toxicidad y más eficientes. La farmacología señaló los caminos para obtener antibióticos de menor toxicidad. En años recientes, se han introducido nuevos conceptos y metodologías para la modificación microbiológica de moléculas orgánicas derivadas del metabolismo microbiano, con el fin de eliminar efectos tóxicos o conferirles alguna actividad biológica peculiar, estableciéndose así nuevos enfoques en la experimentación para obtener sustancias con actividad antimicrobiana más deseable.

El interés por encontrar sustancias antibióticas continúa con particular énfasis en aquellas que pudieran ser aplicables para la inhibición de tumores o virus. Además de las actinomicinas, ya mencionadas, se han aislado diversos antibióticos, como la azaserina, sarcomicina, mitomicina, etc. con actividad antitumoral. Solamente algunas de ellas han mostrado algunas posibilidades de uso clínico, ya que por lo general, ofrecen cierto grado de toxicidad. Se han descrito en los últimos años, algunos agentes antivirales de origen microbiano, con muy limitada promesa de aplicabilidad. No obstante, el camino queda abierto a la investigación.

En años recientes, se ha encontrado que la candicidina, antibiótico descubierto por Waksman y Lechevalier (1961), y representante de una familia que corresponde a los macrolídes poliénicos, y que originalmente fue descrito como un potente agente antifúngico, posee otras notables actividades biológicas. La candicidina administrada oralmente, tiene un efecto pronunciado sobre el desarrollo de la próstata; inhibe la absorción del colesterol y otros lípidos en el tractus intestinal; disminuye la concentración de colesterol en la sangre, así como de la fracción llamada β -lipoproteína.

Waksman fue esencialmente un educador; su laboratorio dio siempre albergue a estudiantes de todos los países, ávidos de asimilar sus enseñanzas, contribuyendo en esta forma al desarrollo de la Microbiología en todo el mundo, labor que se continúa a través de la Fundación Waksman. En el año de 1954, fundó el Instituto de Microbiología de la Universidad de Rutgers, cuya edificación y mantenimiento fueron propiciados por las regalías derivadas de la producción de la estreptomina. La edificación de este Instituto puede considerarse como la obra culminante de la carrera científica y docente de Waksman y actualmente es uno de los centros de investigación y enseñanza de la Microbiología de mayor reputación internacional. Como fueron sus deseos "...este Instituto dedica sus esfuerzos al estudio de las formas de vida más pequeñas... sirve como un centro donde científicos de todas partes del mundo se reúnen para trabajar, aprender y enseñar... y se dedica a la adquisición del conocimiento científico para beneficio de la Humanidad.

Waksman convivió con los científicos mexicanos en varias ocasiones. Su primera visita a México, en febrero de 1949, tuvo particular significado porque en aquella ocasión, discutiendo con algunos microbiólogos acerca del estado de

la Microbiología en el país, sugirió que el primer paso para lograr un franco adelanto de la especialidad, sería contar con una organización que trabajase para mejorar los aspectos formativos y profesionales. Ese mismo año, surgió la *Asociación Mexicana de Microbiología* que, a través del tiempo, contó con su simpatía y estímulo. Años más tarde, el Instituto de Microbiología de Rutgers, empezó a colaborar en la formación de jóvenes microbiólogos mexicanos. En el año de 1956, ya en el pináculo de su carrera científica, Waksman presentó conferencias en México y como una muestra de reconocimiento, se dio su nombre al laboratorio de Microbiología Agrícola, de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, del Instituto Politécnico Nacional, y fue designado Miembro Honorífico de la Asociación Mexicana de Microbiología. En el año de 1970, en ocasión de celebrarse el X Congreso Internacional de Microbiología en la Ciudad de México, fue Invitado de Honor. Esta fue la última ocasión que tuvimos la oportunidad de convivir con él en una reunión científica internacional. Waksman a través de la Fundación que lleva su nombre, dio generoso apoyo a las actividades de este Congreso Internacional. El repentino deceso del Profesor Waksman tuvo lugar el 16 de agosto de 1973. Además de su extraordinaria personalidad científica, su sencillez, bonhomía y generosidad, son características que harán perdurable su memoria.