

Selección de obras de Metchnikoff

Über eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserregen, Virchow's Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie, 1884; 96:177-95.

Embryologische Studien an Medusen, ein Beitrag zur Genealogie der Primitiv-Organen, Wien, A. Hölder, 1886.

Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation, faites à l'Institut Pasteur en avril et mai 1891, par Élie Metchnikoff, ..., Paris, G. Masson, 1892.

Sur la destruction extracellulaire des bactéries

Elie Metchnikoff (1845-1916)

José L. Fresquet Febrer

Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia
(Universidad de Valencia - CSIC)

Versión en pdf de:
<http://www.historiadelamedicina.org/metchnikoff.html>
(Julio, 2009)

Como señala Laín, varios momentos de orden experimental se combinaron de forma sucesiva para dar lugar a la inmunología: el descubrimiento de la fagocitosis y de los fagocitos; el descubrimiento de la toxina diftérica, de la correspondiente antitoxina y de venenos vegetales capaces de producir anticuerpos; el estudio de las propiedades y la composición de los sueros inmunes; el descubrimiento de la porción termolábil del suero inmune, alexinas o complemento, y estudio de su desviación o fijación; intento de conciliar la concepción celular (fagocitosis) y la concepción humoral (antitoxinas) de la inmunidad; descubrimiento de la anafilaxia por inyección experimental de extractos de medusa y de anémona, del fenómeno de Arthus, de la enfermedad del suero y de la teoría de la alergia.

Es en este marco en el que debemos situar la figura de Metchnikoff. Sin embargo, sus primeros estudios giraron en torno a la embriología y anatomía comparadas. Para él sólo se podía comprender bien el funcionamiento del cuerpo humano en el contexto de la evolución. El organismo está compuesto por muchos elementos y cada uno trata de dominar a los demás. Se preguntaba cómo tenían lugar la integración y coordinación de las células, las estructuras y los procesos fisiológicos; cuál era el mecanismo; cómo se adaptaban a los cambios. Desde muy temprano co-

dans l'organisme, Annales de l'Institut Pasteur, 1895; 9: 433-61.

Immunität, Jena, G. Fischer, 1897.

L'Immunité dans les maladies infectieuses, Paris, Masson, 1901.

Die Lehre von der Phagozyten und deren experimentelle Grundlagen, En: W. Kolle und A. Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Jena, 1903-1909.

Études sur la nature humaine: essai de philosophie optimiste, Paris, Masson, 1903.

Essais optimistes. Étude sur la vieillesse. La longévité dans la série animale..., Paris, A. Maloine, 1907.

Médicaments microbiens: bactériothérapie, vaccination, sérothérapie / par les docteurs Metchnikoff ... [et al.], Paris, J.-B. Baillière, 1912.

noció las teorías evolucionistas de Darwin y los sucesivos hallazgos del mundo alemán en el campo de la histología y de la teoría celular. Fue así como llegó a describir la fagocitosis y a estudiar la fisiología de la inflamación. No obstante también trabajó en otros campos.

Elie Metchnikoff nació en Ivanovka, cerca de Kharkoff, el 16 de mayo de 1845. Tuvo otros cuatro hermanos, todos mayores que él. Su padre se llamaba Ilya y era oficial de la Guardia Imperial. Su madre, Emilia Nevakhovich. Era hija de un emprendedor judío y ejerció sobre él una gran influencia. Desde muy joven sintió gran atracción por la historia natural.

En 1856 ingresó en el liceo de Kharkoff. Aquí conoció el socialismo, el ateísmo y el materialismo y la idea de que el progreso de la civilización dependía del avance de las ciencias. Estas ideas le marcaron. Fue también durante esta etapa que pudo observar seres vivos con un microscopio. Aunque la Universidad de Kharkoff no le permitió la entrada en el laboratorio, pidió prestado uno y tomó lecciones privadas de histología. Finalizados los estudios secundarios fue persuadido por su madre de que no estudiara medicina y decidió hacer biología. En ese momento era Alemania el lugar donde se estaban desarrollando los saberes en torno a los tejidos y a las células y estaba constituyéndose la teoría celular. Metchnikoff quería estudiar en la Universidad de Würzburg, donde se encontraba Rudolf von Kölliker. Sin embargo, debido a presiones familiares se quedó en Kharkoff e ingresó en la Facultad de Ciencias naturales. Completó los cuatro cursos sólo en dos. Necesitaba hacer la tesis y marchó a la isla de Helgoland en el Mar del Norte. Ferdinand Cohn le recomendó a Rudolf Leuckart (1822-1898), el gran taxonomista, que se encontraba en la Universidad de Giessen. Éste, sin embargo, le publicó un artículo sin su consentimiento mientras estuvo en Ginebra visitando a su hermano, lo que Metchnikoff denunció en *Du-Bois-Reymond's Archiv*, (*Arch. Anat. Physiol. wiss. Med.*).

Después Metchnikoff dejó Alemania para ir con su compatriota Alexander Kovalevsky a Nápoles. Realizó trabajos de tema embriológico. El libro que publicó Fritz Müller (1821-1897) *Für Darwin* (1864), estimuló el interés de Metchnikoff por los estudios comparativos. Hay que señalar que la obra de Darwin le influyó a lo largo de toda su vida. Comenzó a trabajar con embriones de invertebrados marinos. Buscó homologías estructurales e intentó seguir el desarrollo

de las células de cada una de las capas. Su tarea se vio interrumpida por el estallido del cólera en Nápoles, pero logró presentar su tesis en la Universidad de Kharkoff sobre la morfología embriológica de los cefalópodos, destacando la similitud entre el primer desarrollo de estos y el de los vertebrados.

En otoño de 1867 fue contratado como profesor de zoología en la recién fundada Universidad de Odessa. Después de unos meses tuvo problemas, renunció a su puesto y se resignó a aceptar un contrato de profesor en la Universidad de San Petersburgo. Antes de tomar posesión regresó por un tiempo a Nápoles para seguir trabajando con Kovalevsky. Con éste obtuvo el Premio von Baer en 1867. En San Petersburgo tuvo su primer episodio depresivo. Las razones no faltaban ya que allí no tenía medios ni laboratorio, y sus colegas no le prestaban ninguna ayuda. El dinero también escaseaba y se vio obligado a dar clases en la Escuela de minas para poder comer. Se casó con Ludmilla Feodorovitch que estaba enferma de tuberculosis.

En 1869 Metchnikoff marchó a Italia por razones de salud de su esposa. Escribió varios trabajos que fueron ilustrados por ella. Solicitó un puesto en la Facultad de medicina de San Petersburgo, pero no lo consiguió. En 1872 fue contratado como profesor de zoología y anatomía comparada en la Universidad de Odessa. Su mujer, que permanecía en la isla de Maderia, murió en 1873. Metchnikoff entró de nuevo en estado depresivo e intentó suicidarse ingiriendo una fuerte dosis de opio.

Con problemas en la vista para hacer microscopía y dada su situación, decidió hacer antropología. Hizo dos largos viajes por las estepas de Astrakan y Stavropol. Allí se encontró con grupos humanos que presentaban ciertas peculiaridades, lo que Metchnikoff atribuyó a su hábito de beber leche fermentada. Años después volvió a esta idea en otro contexto.

A su regreso a Odessa decidió casarse con una joven. Lo hizo en 1875 con Olga Belokopitova, de dieciséis años, de la que era tutor mientras ésta estudiaba. Tres años después falleció su padre. Su madre y dos de sus hermanas fueron a vivir con él y su esposa. Poco tiempo después también murió su madre. Al mismo tiempo su suegro les dejó sus hijos a su cargo. Metchnikoff se encontró así con una familia. Los años siguientes fueron de gran actividad política en Rusia. Debido a sus ideas liberales, en la Universidad se le miraba con suspicacia. Su mujer enfermó de tifus y Metchnikoff entró de nuevo en estado de depresión. A esto siguió un nuevo

intento de suicidio. Se inoculó *Treponema* para evitar la vergüenza a la familia. Estuvo enfermo unas semanas, pero finalmente se recuperó.

Durante esta etapa Metchnikoff ya había puesto su atención en el proceso digestivo, en concreto el mecanismo de la digestión como criterio de evolución del desarrollo.

En 1881 murieron sus suegros y Metchnikoff quedó como responsable de toda la familia. En 1882 con su esposa y dos de hermanas de ella, y con tres de sus hermanos, fueron a vivir a Messina. Él continuó sus estudios de la fauna marina. Intentó trazar el desarrollo filogenético del sistema digestivo. Según él, las células del mesodermo de organismos superiores preservan la primitiva función digestiva intracelular que se observa en organismos inferiores. Esta idea era el germen de su teoría de la fagocitosis. Hundió espinas de rosas en larvas *bipinnaria* de estrellas de mar y observó la acumulación de diversas células móviles como los amebocitos en torno a estos cuerpos extraños. Esta observación, no obstante, no era la primera. Virchow, Davaine y otros ya la habían visto. La penetración de diversas partículas en los leucocitos de los vertebrados era un fenómeno descrito, pero fue Metchnikoff el primero en comprender el alcance del mismo, como mecanismo de defensa del organismo frente a los microbios. Empezó entonces otros experimentos con los crustáceos (*Daphnia*) parasitados por un hongo (*Neurospora*) (1884) para pasar, más tarde, a los vertebrados portadores de bacterias patógenas.

Los trabajos de Metchnikoff fueron rechazados por los defensores de la teoría humoral de la inmunidad. En cambio, fueron apoyados por varios histopatólogos como Virchow. Durante los años siguientes Metchnikoff se dedicó a buscar pruebas que minimizaran el papel de la inmunidad humoral y resaltaran la importancia de la fagocitosis. Metchnikoff admitió la decisiva función de los componentes del suero inmune (anticuerpo, complemento) en la inmunidad adquirida y específica, pero negaba su participación en la innata y no específica. Ésta sería obra de los fagocitos cuya anatomía comparada, como hemos visto, estudió en las amebas, las esponjas inferiores, las superiores y la pulga de agua. A finales del siglo XIX y principios del XX otros autores demostraron que los mecanismos humorales y celulares de defensa del organismo actuaban de forma sinérgica. Uno de ellos fue Almroth E. Wright (1861-1947) quien hizo compatibles la concepción celular y la concepción humoral de la reacción inmunitaria.

La estancia en Messina sólo se vio interrumpida por un viaje a la villa de Riva en 1883 y otro a Odessa para asistir al Congreso de médicos y naturalistas en donde ofreció un adelanto de sus trabajos sobre la fagocitosis. Una bronquitis de su mujer hizo que buscaran ciudades más al sur. Estuvieron por España, Italia y Tánger. En 1884 publicó su trabajo “Über eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserregen”, en el *Virchow's Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie*. En 1885 regresaron a Europa. Ese mismo año le ofrecieron dirigir la estación bacteriológica de Odessa para fabricar vacunas y sueros después de los éxitos obtenidos por Pasteur en París. Aquí sufrió la agresividad de los médicos y finalmente se vio obligado a dimitir.

En 1887 fue con su esposa al Congreso de Higienistas en Viena. Intentó quedarse en algún laboratorio alemán pero no lo consiguió. Decidió entonces ir a hablar con el propio Pasteur. Se estaba construyendo entonces un nuevo instituto en París. Éste le ofreció un laboratorio. Antes de aceptar valoró otras posibilidades, entre ellas el Instituto Koch de Berlín, pero finalmente decidió quedarse en París.

En la capital de Francia por fin Metchnikoff parecía haber encontrado lo que tantos años estuvo buscando por toda Europa. Aparte de su intenso trabajo de investigación se dedicó también a divulgar la ciencia en forma de artículos, de conferencias y concediendo entrevistas. También participó en las actividades docentes del Instituto.

Metchnikoff asistía a todos los congresos que podía con el fin de dar a conocer y defender su teoría de la fagocitosis. Trabajó también en el estudio comparativo de la respuesta inflamatoria. El año que le fue concedido el doctorado honorario por la Universidad de Cambridge dio un curso sobre el tema que después se recogió en el libro *Leçons sur la Pathologie Comparée de l'Inflammation*. Las principales manifestaciones de la inflamación (acumulación de suero y células fagocíticas en el lugar del tejido dañado) aparecen también en los metazoos. La fagocitosis es un fenómeno universal en la respuesta inflamatoria. En los Anales del Instituto Pasteur publicó varios trabajos, entre los que se encuentran: “Recherches sur la digestion intracellulaire” (1889), “Recherches sur le choléra et ses vibrations” (1894), etc.

A finales de la centuria, en 1897 y 1898, Metchnikoff observó que los polimorfos eran muy activos en la ingestión de bacterias y que los mácrófagos lo eran de otras células. Concibió entonces la idea de que la atrofia senil del cuerpo humano podía deberse a una fagocitosis de los tejidos alterados. Quizás fuese una idea inicial de lo que luego se conoció como enfermedades autoinmunes. Poco a poco fue abandonando los estudios de inmunidad y se centró más en el proceso de envejecimiento. En 1899 escribió el libro *L'Immunité dans les Maladies Infectieuses*, que se publicó en 1901.

En estos años también concibió la idea de que la senilidad en general era el resultado de una intoxicación crónica debida a la presencia de microbios en el intestino. Sobre el tema pronunció una conferencia en Manchester en 1901 que llevaba como título “Flora and the human body”. Preconizaba el control de la dieta y un estilo de vida determinado para evitar esta “intoxicación”.

Las investigaciones en este campo las hizo en dos direcciones. Por un lado estudió la flora intestinal y los tejidos que más envejecen a lo largo de la vida. La otra línea era de tipo antropológico y psicológico. El resultado de sus trabajos los recogió en el libro *Études sur le Nature Humaine. Essai de philosophie optimiste* (1903) y en *Étude sur la vieillesse. La longévité dans la série animale.* (1907). Pensaba que la vejez se podía retrasar por procedimientos científicos y otorgó al intestino un papel fundamental. Para buscar lo que llamó un estado “ortobiótico” en el intestino preconizó la sustitución de la flora bacteriana perjudicial por otra en la que predominaran los lactobacilos. Para ello recomendó la dieta láctea que acidificaba el intestino disminuyendo así la “intoxicación”. En 1908 publicó en los Anales del Instituto Pasteur “Études sur la flore intestinale” y “Poissons intestinaux et sclérose” (1910).

Como vemos, investigó la arteriosclerosis, otra alteración muy unida a la vejez. Además, la etiología del cólera (papel de los microbios asociados al vibrión colérico) y la sífilis experimental, en colaboración con E. Roux. Ambos demostraron que la sífilis se podía transmitir de forma experimental al mono. Los trabajos más representativos al respecto fueron “Études expérimentales sur la syphilis (1903-04)” y “Recherches microbiologiques sur la syphilis” (1905), que se publicaron en los Anales del Instituto Pasteur.

En 1908 se le otorgó el Premio Nobel. Lo compartió con Paul Ehrlich. Los trabajos de ambos fueron decisivos para elaborar la doctrina de la inmunidad.

En 1911 el Instituto Pasteur financió una expedición para estudiar la tuberculosis en las tribus de la estepa de Kalmuk, al sur de Rusia. También estudiaron la peste endémica en las estepas de Kirghiz. Después de la expedición Metchnikoff regresó al Instituto para seguir trabajando sobre la flora intestinal.

A partir de 1913 comenzó a sufrir fallos cardíacos. En 1915 se celebró su jubilación. En noviembre de 1916 se resfrió, fue emperorando y volvió a sufrir ataques cardíacos. Murió el 15 de diciembre.

Entre los distintos discípulos que tuvo podemos mencionar a A. Besredka (1870-1940), el rumano C. Levaditi (1874-1953), M. Weinberg (1868-1940) y E. Wollman (1883-1943).

Bibliografía

—Kaufmann, S.H., Elie Metchnikoff's and Paul Ehrlich's impact on infection biology, *Microbes and Infection* 2008; 10: 1417-1419.

—Lain Entralgo, P., *Historia de la medicina*, Barcelona, Salvat, 1977.

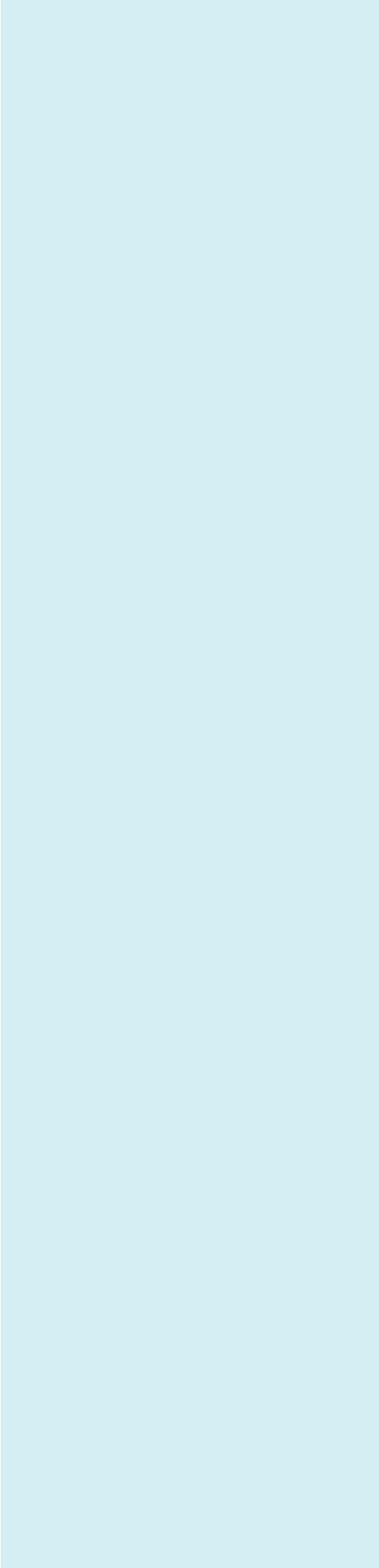
—Metchnikoff, Ilya, Biografía, En: Nobelprize.org (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/mechnikov-bio.html). Consultado en Junio de 2009.

—Schmalstieg, F.C. Jr.; Goldman, A.S., Ilya Ilich Metchnikoff (1845-1915) and Paul Ehrlich (1854-1915): the centennial of the 1908 Nobel Prize in Physiology or Medicine, *J Med Biogr*, 2008;16(2):96-103.

—Tan, S.Y.; Dee, M.K., Elie Metchnikoff (1845-1916): discoverer of phagocytosis, *Singapore Med J* 2009; 50(5): 456.

— Tauber, A.I., Metchnikoff and the phagocytosis theory, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003; 4: 897-901.

— Tauber, A.I.; Chernyak, L., *Metchnikoff and the Origins of Immunology*, New York, Oxford University Press, 1991.



— Théodorides, J., La mentalidad etiopatológica. La microbiología médica, En: Pedro Laín (dir) Historia Universal de la Medicina, Barcelona, Salvat, 1974, vol. 6, pp. 175-201

— Vaughan, R.B., The romantic rationalist a study of Elie Metchnikoff, Med. Hist., 1965; 9(3): 201-215.