



Selman Abraham Waksman (1888-1973)

José L. Fresquet Febrer
(Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación. Universidad de Valencia - CSIC)

Versión impresa de
<http://www.historiadelamedicina.org/waksman.html>
(Diciembre, 2005)



Avenida de Valencia (España) rotulada con el nombre de Waksman

La segunda década del siglo XX trajo consigo cambios en el campo de la bacteriología agrícola que acabarían por tener profundas repercusiones en otros campos como la medicina. Hasta ese momento el interés se había puesto en los microorganismos que eran beneficiosos o perjudiciales para el cultivo de plantas y la cría de animales; pocos habían prestado atención a los miles de microbios del suelo. La situación cambió cuando se comprendió la profunda interdependencia de todos los microorganismos que habitan en un medio. La única forma de conocer bien a un microbio era conocer a sus “compañeros”. Uno de los que impulsó este movimiento fue Waksman.

Sin embargo, el nombre de Waksman se asocia al de la estreptomicina. El buen resultado de este antibiótico frente a infecciones como la tuberculosis, le proporcionó gran fama en su tiempo. El advenimiento de la Segunda Guerra Mundial y sus consecuencias, los años de la posguerra en España, así como los graves acontecimientos que vivió el mundo entonces, debieron jugar también su papel. En la actualidad todavía hemos escuchado testimonios directos de las dificultades que había en España para conseguir estreptomicina y de la casi imposibilidad que tenían las clases más

Obras fundamentales de S.A. Waksman

Con R.E. Curtis. The actinomycetes of the soil. *Soil Sci.* 1916; 1:99-134.

Con R.E. Curtis. The occurrence of actinomycetes in the soil. *Soil Sci* 1918; 6: 309-19.

Con J.S. Joffe. Microorganism concerned in the oxidation of sulphur in the soil. II *Thiobacillus thiooxidans*, a new sulphur-oxidizing organism isolated from the soil. *J. Bacteriol.* 1922; 7: 239-56.

Microbiological analysis of soil as an index of soil fertility. IV. Ammonia accumulation (ammonification), *Soil Sci.* 1923; 15: 49-65.

Con W. C. Davison. *Enzymes: Properties, Distribution, Methods and Applications.* Baltimore.

Con M. Tishler. The chemical nature of actinomycin, an antimicrobial substance produced by *Actinomyces antibioticus*. *J. Biol Chem.* 1942; 142: 519-528.

Con H.B. Woodruff. Streptothricin, a new selective bacteriostatic and bactericidal agent, particularly active against gram-negative bacteria. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942: 207-10.

Purification and antibacterial activity of fumigacin and clavacin. *Science*, 1944; 99: 220-21.

Con E. Bugic. Chactomicin, a new antibiotic substance produced by *Chaetomium cochliodes*. I. Formation and properties. *J. Bacteriol.*, 1944: 527-30.

Con A. Schatz. Streptomycin-origin, nature, and properties. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1945; 34: 273-91.

desfavorecidas de acceder a ella. Del éxito que tuvo Waksman en su tiempo, queda el testimonio de calles rotuladas con su nombre en muchas ciudades.

Selman Abraham Waksman nació el 22 de julio de 1888 en Novaya Priluka (Ucrania) en el seno de una familia judía. Su padre se llamaba Jacob Waksman y su madre Fradia London. Recibió su primera educación de manos de profesores particulares y en las escuelas de Zhitomir, la capital de Volhynia, y de Odessa. Obtuvo su diploma en 1910.

Waksman abandonó Rusia tras el fallecimiento de su madre en 1909 y de pasar sus exámenes poco después. Pensó en ir a Estados Unidos, Suiza o Sudamérica, decantándose finalmente por la primera posibilidad. Acompañado de su amigo Peisi Mitnik llegó a Filadelfia el 2 de noviembre de 1910 y se trasladó a vivir en Metuchen, Nueva Jersey, a una granja de un primo suyo.

Continuó sus estudios en el *Rutgers College* desde 1911 a 1915, recibiendo el grado de bachiller en 1915 y el máster en 1916. Por influencia de Jacob G. Lipman, bacteriólogo decano del *College de Agricultura* y también inmigrante, se inclinó por esta materia. Los cursos de bacteriología y la influencia del genetista Byron David Halsted le ayudaron a decidir su futuro. Desarrolló su proyecto de master en la Estación Experimental de Agricultura de Nueva Jersey, institución donde pasó gran parte de su vida estudiando hongos, actinomicetos y otros microorganismos del suelo.

Su primera presentación pública tuvo lugar ante la *Society of American Bacteriologist*, en Urbana, Illinois, en diciembre de 1915. Junto con R.E. Curtis, presentó el trabajo “Bacteria, Actinomycetes, and Fungi of the Soil”.

En dos años obtuvo el doctorado en bioquímica, trabajando con T. Brailsford Robertson, en la Universidad de California, en Berkeley. En 1916 obtuvo la nacionalidad. Se casó con Deborah B. Mitnik. Waksman tuvo que trabajar para los La-

Antibiotics and tuberculosis. A microbiologic approach. J. Am. Med. Assoc. 1947; 135: 478-85.

Con H.A. Lechevalier. Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms. Science, 1949; 109: 305-307.

Sergei Nikolaevitch Winogradsky: The Story of a Great Bacteriologist. New Brunswick, N.J., Rutgers University Press, 1953.

Con H.A. Lechevalier. Guide to the Classification of Actinomycetes and their Antibiotics. William and Wilkins, 1953.

Con W.A. Taber y L.C. Vining. Candicidin, a new antifungal antibiotic produced by *Streptomyces viridoflavus*. Antibiot. Chemother., 1954; 4: 455-61.

My Life with the Microbes. New York, Simon and Schuster, 1954.

Con L.H. Pugh; Lechevalier, H.; Braun, W. Effect of sulfocidin on transplantable tumors in mice. Antibiot. Ann. (1957-58): 972-76.

The Brilliant and tragic Life of Waldemar Haffkine. New Brunswick, N.J., Rutgers University Press, 1964.

The Antibiotic Era. A History of the Antibiotics and of Their Role in the Conquest of Infectious Diseases and in Other Fields of Human Endeavor. Tokyo, The Waksman Foundation of Japan, University of Tokyo Press, 1975.

laboratorios Cutter para complementar los ingresos de su beca. Regresó al *Rutgers Agricultural Bacteriology Department* como lecturer de microbiología en 1918. En este caso colaboró con la industria local, Laboratorios Takamine, en Clifton, para aumentar sus ingresos.

En 1919 nació su hijo Byron Halsted Waksman, que fue investigador asociado en el Hospital General de Massachusetts, Boston, y profesor auxiliar en la escuela médica de la Universidad de Harvard. Después ocupó la plaza de profesor de microbiología en la Escuela Médica de la Universidad de Yale.

Los primeros trabajos de Waksman estuvieron relacionados con los actinomicetos y con los organismos involucrados en la oxidación sulfurosa. Aisló el *Thiobacillus thiooxidans* (se le puede encontrar en depósitos de azufre y sulfurosos, desde donde es fácil aislarlo. Se caracteriza porque sólo es capaz de oxidar azufre. Se desarrollan a temperatura entre 5°C y 40°C, a un pH situado en el rango de 0.6 a 6.0, siendo el óptimo 2.5. Son aerobios estrictos). (Waksman y Joffe, 1922).

Waksman colaboró después con Robert L. Starkey, con quien llegó a mantener una profunda amistad. Con sus colegas desarrollaron técnicas para evaluar poblaciones de microbios en muestras de suelo y comenzaron los estudios sobre la descomposición de residuos orgánicos. La naturaleza, distribución y propiedades de los microorganismos y sus efectos sobre la estructura y las propiedades físicas y químicas de los suelos fue su tema durante dos décadas.

Durante este tiempo Waksman hizo un buen número de amigos de varios países: Sergei N. Winogradsky (Instituto Pasteur), John Russell y Marjorie Stephenson (Estación Experimental de Rotthamsted), Martines Willem Beijerinck, de Holanda, serían algunos ejemplos. Al mismo tiempo comenzó a tener contactos con la industria, donde había interés en la producción de enzimas, vitaminas y otros productos procedentes de recursos fúngicos y bacterianos. Esto le facilitaría el trabajo con los antibióticos en la década de los cuarenta del pasado siglo. Su primer libro llevaba como título *Enzymes*, y recoge la labor

realizada durante el primer periodo.

En 1924 estuvo viajando por Europa con su familia. Asistieron en Roma a la Conferencia Internacional de Ciencias del Suelo, estuvieron después en varios laboratorios de microbiología, y también visitaron Rusia. A su regreso a los Estados Unidos escribió *Soil Microbiology* (1924), texto precursor de su famosa obra *Principles of Soil Microbiology* (1927).

Su laboratorio se llenó de postgraduados y de becarios. Comenzó a desarrollar una labor de gestión: editorial, de organización de actividades, de relación con academias y asociaciones, etc. Viajó a Europa en 1929, 1930, 1933, 1935 y 1938, y a Tierra Santa en 1938. Trabajó sobre las turberas y los abonos en los Estados Unidos, Europa y Oriente Medio. Sus resultados están recogidos en las obras: *The Soil and the Microbe* (1931), y *Humus* (1936), entre otros. También fue asesor en el desarrollo comercial de estos productos.

En 1931 Waksman creó un laboratorio para estudiar la microbiología marina y promovió la construcción del Instituto Oceanográfico en Woods Hole, Massachusetts, donde, con algunos de sus discípulos, trabajó durante los veranos a lo largo de doce años.

En 1939, realizó con su equipo un extraordinario esfuerzo para identificar organismos que produjeran sustancias solubles que pudieran ser útiles para controlar las infecciones. En 1941 propuso restringir el significado de la palabra “antibiótico” a los productos microbianos con propiedades antimicrobianas. Junto con las sulfamidas, los antibióticos, han resultado ser un arma poderosa contra las infecciones.

Una de las razones que se barajan para que Waksman iniciara este nuevo periodo de investigación es la del descubrimiento de la tirotricina por su estudiante René Dubos en 1939. Éste fue también inmigrante. Viajó a Nueva York para hablar con Alexis Carrel, quien lo remitió a Oswald Avery. Éste estaba en el *Rockefeller Institute* buscando “algo” que destruyera la cápsula de polisacáridos de determinado

tipo de neumococo. Este microbio, al igual que el bacilo de la tuberculosis, se halla particularmente acorazado contra la acción de los leucocitos en el organismo. No era ni el primero en comprender el problema ni el primero en tratar de resolverlo sin recurrir a sustancias que eran tóxicas para el organismo. Dubos le sugirió que podían encontrarse algunas bacterias del suelo que realizaran tal labor. Más tarde ambos –Dubos y Avery- continuaron trabajando en el asunto. Dubos en 1939 encontró la mencionada tirotricina, compuesta de dos polipéptidos, la tirocina y la gramicidina, que tenía propiedades antibacterianas. Había utilizado la sustancia purificada que había producido una bacteria para inhibir el crecimiento de otra. Tenían una buena formación en lo que se refiere al conocimiento de los microbios, las técnicas de laboratorio, los saberes y la práctica bioquímica, etc. Muchos de ellos, con el tiempo, se comprobó que proporcionaron valiosas sustancias antimicrobianas.

No obstante, Waksman ya había considerado la posibilidad de utilizar como medicamentos sustancias producidas por microbios. En 1932 estudió la suerte de las bacterias tuberculosas en la tierra. En 1937 publicó tres trabajos sobre las relaciones antagónicas entre los microorganismos del suelo.

La Segunda Guerra Mundial estaba a punto de estallar. Waksman modificó el plan de trabajo de su laboratorio. Junto a las líneas de investigación de carácter agrícola instituyó un programa de investigación cuyo objeto era aislar sustancias que más tarde llamaría antibióticos. Por esta época la penicilina todavía no había demostrado su eficacia. Con unos pocos estudiantes graduados y de doctorado, Waksman desarrolló técnicas de chequeo para gran variedad de suelos y materias orgánicas. Realizó cultivos y estudió si inhibían el crecimiento de colonias de gérmenes patógenos tal como había hecho su discípulo Dubos. Como es lógico, comenzó con los microorganismos que más conocía, los actinomicetos. En una década fueron aislados y caracterizados diez antibióticos, tres de los cuales tuvieron importancia clínica: la

actinomicina (Waksman y Woodruff, 1940), la estreptomicina (Schatz, Bugie y Waksman, 1944), y la neomicina (Waksman y Lechevalier, 1949).

El hallazgo de la estreptomicina fue hecho por el laboratorio de Nueva Brunswick en febrero de 1944. En los *Proceedings* de la Sociedad de Biología y Medicina Experimental se describía un agente bacteriostático y bactericida selectivo, activo contra las bacterias grampositivas y gramnegativas. Se la llamó “estreptomicina”, nombre que deriva de una vieja denominación de los actinomicetos: estreptotríceas. La nueva sustancia se había aislado de cultivos de *Streptomyces lavendulae* (más tarde se utilizó el *Streptomyces griseus*) y llamó la atención de que era más activa contra los gramnegativos que con los grampositivos. Ese año la penicilina demostró también su extraordinaria capacidad para inhibir el desarrollo de los gérmenes grampositivos. Recibieron alguna ayuda del Gobierno y de la *Commonwealth Fund.*, por mediación de A.N. Richards.

En los años treinta ya había vivido el nacimiento del nacionalsocialismo y la persecución de los judíos. Waksman se abstuvo de mandar trabajos a las revistas alemanas y dimitió de los consejos de redacción donde figuraba.

La estreptomicina demostró su actividad en el laboratorio contra la *Escherichia coli*, la *Brucella abortus*, y la entonces llamada *Eberthella typhi*. De los tubos de ensayo se pasó a los estudios *in vivo*; se trabajó con embriones de pollo y con ratones. También hubo que vencer problemas técnicos de cultivo y lograr los medios adecuados para que pudiera producirse suficiente cantidad de antibiótico purificado.

Merk and Co., que estaba ubicada en Rahway, Nueva Jersey, siguió financiando los trabajos de búsqueda de antimicrobianos. Dos discípulos de Waksman, Dorothy Smith y Otto Graesle, no tardaron en confirmar los primeros experimentos realizados con estreptomicina en animales. Por otro lado, los químicos buscaron técnicas nuevas de cultivo y de recolectar, purificar y preparar

formas comerciales útiles. En 1945 la planta piloto de Merck ya estaba produciendo pequeñas cantidades de estreptomina que se facilitaban a grupos de médicos y al Cuerpo Médico del Ejército. Con el tiempo, Merck obtuvo compensaciones con las patentes; del beneficio que éstas generaban se destinaba un porcentaje a la Universidad. Cuando la estreptomina demostró su gran utilidad y fue un éxito, se traspasó la patente a la Universidad de Rutgers.

En 1946 dos investigadores de la Clínica Mayo, H. Corvin Hinshaw y William H. Feldman, comprobaron en cobayas los excelentes resultados de la estreptomina en la tuberculosis (Hinshaw, 1954). Los primeros ensayos clínicos en humanos comenzaron en 1945. También se da la circunstancia de que, bajo la influencia de los trabajos de Fisher y de sus publicaciones sobre el correcto diseño de experimentos, así como la utilización de la aleatorización como metodología para eliminar el sesgo y controlar la variabilidad experimental, la estadística comenzó a emplearse en la experimentación médica. Se suele citar como primer ensayo clínico aleatorizado el que efectuó el *British Medical Research Council* en 1946, sobre el uso de la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

La comunicación sobre el descubrimiento de la estreptomina se hizo, como hemos dicho, en los *Proceedings* de la *Society of Experimental Biology and Medicine* en 1944, con el título “Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria”. También en 1944 apareció en la revista *Science* el artículo de Jones, Metzger, Schatz y Waksman “Control of gram negative bacteria in experimental animals by streptomycin”. El volumen de trabajos sobre el nuevo antibiótico creció de forma extraordinaria. También es destacable el trabajo “Streptomycin. Origin, nature and properties” que publicaron Waksman y Schatz en el *Journal of the American Pharmaceutical Association*.

Después de la Guerra Waksman viajó a la Unión

Soviética con el fin de establecer mecanismos eficaces de intercambio científico y de buscar métodos de producción de antibióticos. Llegó a entrevistarse también con personajes como el papa Pío XI, el emperador Hirohito, el mariscal Tito, incluso el general Franco. Estuvo asimismo en París para visitar a su amigo Serge Winogradsky, cuando éste cumplía los noventa años. En 1952 recibió el Premio Nobel.

Buena parte de los derechos de patente que generó la estreptomicina, la neomicina, etc. sirvieron para fundar y financiar el Instituto de Microbiología de la Universidad de Rutgers. Hubo instalaciones para más de cien científicos y Waksman fue el primer director. También se constituyó una Fundación para la Microbiología en 1951 donde se impartían cursos y conferencias, se establecieron programas de intercambio, becas y premios relacionados con el área. Surgieron Fundaciones Waksman también en Francia y Japón, erigidas asimismo con los beneficios de las patentes.

La obra científica de Waksman culminó con la recopilación y edición de los trabajos más significativos sobre los enzimas, humus, microorganismos, turba y, finalmente, sobre los antibióticos. Se publicó la segunda edición de sus *Principles of Soil Microbiology* (1932) que llegó a convertirse en un superventas y fue el libro de referencia del área durante muchos años. También escribió las biografías de Winogradsky y de W.M.W. Haffkine.

Recordemos que el interés de Waksman no sólo fue la medicina y la agricultura. Como hemos visto, realizó varios trabajos sobre los microorganismos que oxidan el azufre, que han contribuido a los métodos de producción microbiana del ácido sulfúrico. Estudió también los hongos que producen ácido cítrico y fumárico, así como las enzimas que producen hongos y acinomicetos. Sus contribuciones en lo que se refiere a la erosión de los suelos y el papel que juega la población microbiana en la reducción de dicha erosión, fueron importantes. Hizo aportaciones al conocimiento de los abonos artificiales y naturales, resultado

de la descomposición microbiana de hojas, tallos, rastrojos y sustancias similares al humus.

Recordemos que en el mundo académico fue profesor asociado en 1925 y profesor en 1929. Su labor como tal concluyó en 1958. En 1927 fue el responsable de organizar el programa del Primer Congreso Internacional de Ciencias del Suelo, en Washington. Participó activamente en los que se celebraron después en Leningrado y Moscú (1930), Gran Bretaña (1935), y en el Congreso Internacional de Microbiología, en Nueva York (1939). Fue elegido presidente de la *American Society of Microbiology* en 1941.

A partir de 1940 recibió muchos premios. Su labor fue reconocida por más de veinte universidades de todo el mundo, por asociaciones y academias. En 1942 fue elegido miembro de la National Academy of Sciences. Recibió varios premios (un total de sesenta y seis), entre los que se encontraban el de la *Lasker Foundation*; el *Amory Award*, de la *American Academy of Arts and Sciences*; y la medalla Trudeau, de la *National Tuberculosis Association*. En Francia recibió la “Legion de Honor” y en España, la Gran Cruz de Salud Pública.

Publicó más de cuatrocientos trabajos y veintiocho libros, aparte de reseñas, notas necrológicas, prólogos, etc. Fue un gran bibliófilo y coleccionista de libros sobre temas de judaísmo, caricaturas, autobiografías, etc., que después se donaron a la *Sterling Library* de la Universidad de Yale, y a la *Burndy Science Library* de la Universidad de Brandeis.

Publicó su autobiografía con el título *My Life with the Microbes* (1954). También resulta interesante *The literature on streptomycin* (1952). Murió el 16 de agosto de 1973. Dos meses más tarde se celebró un simposio en su honor en el Instituto de Microbiología que lleva su nombre.

Bibliografía

•Biochemistry and Microbiology. Departmental History. Rutgers University. www.cook.rutgers.edu.

edu/~dbm/history.html (Consultado en noviembre de 2005).

- Dubos, R.J. Bacterial effect of an extract of a soil bacillus on Gram-positive bacteria. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1939; 40: 311-12
- Epstein, S; Williams, B. La estreptomycin y otras drogas maravillosas. México, Hermes, 1945.
- Hotchkiss, R. D. Selman Abraham Waksman. National Academy of Sciences. Biographical Memoirs V.83, 320-343, 2003.
- Nobelprize.org. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952: Selman A. Waksman. <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1952/>. Consultado en noviembre de 2005.
- Raju, T.N. The Nobel Chronicles. 1952: Selman Abraham Waksman (1888-1973). Lancet 1999 May 1;353(9163): 1536.
- Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Selman Abraham Waksman, Ph.D. 22 July 1888-16 August 1973. Streptomycin reported. Ann Intern Med. 1973 Nov, 79(5): 678
- Selman Abraham Waksman. Nature. 1973 Dec 7; 246 (5432): 367
- Shafir, F. Selman Abraham Waksman-pioneer in antibiotics. Isr J Med Sci. 1995 Apr; 31(4): 257.
- Waksman S. My life with the microbes. New York, Simon and Schuster, 1954.
- Waksman S. The conquest of tuberculosis. Berkeley, California: University of California Press, 1964.
- Waksman, B.H.; Lechevalier, H.A. Waksman, Selman Abraham. En: Holmes, F.L. (Ed.), Dictionary of Scientific Biography. New York, Charles Scribner's Sons, vol. 18, suplemento II, 1981, pp. 970-974.