



Ernst Boris Chain (1906-1979)

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/chain.html>
(Marzo, 2009)

Selección de trabajos de Chain

Rona, P.; Chain, E., Beiträge zur enzymatischen Esterbildung und Esterspaltung, *Biochem. Zschr.*, 1932; 247: 113-45.

Rona, P.; Chain, E., Zur Konfigurationsspezifität der estersynthetisierenden Fermente, *Biochem Zschr.*, 1933; 258: 480-95.

Chain, E.; Kemp, I., The isoelectric points of lecithin and sphingomyelin, *Biochem J*, 1934; 28: 2052-5.

Fischgold, H.; Chain, E., The spontaneous decomposition of lecithin and its bearing on the determination of the isoelectric point, *Biochem J*, 1934; 28: 2044-51.

El nombre de Chain está unido al de la penicilina igual que el de Alexander Fleming (1881-1955) y Howard Walter Florey (1898-1968). No son los únicos, pero a ellos se les concedió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en el año 1945. Se trata de uno de los capítulos más importantes de la historia de la terapéutica y de la medicina.

Ernst Boris Chain nació en Berlín el 19 de junio de 1906. Su padre, de origen ruso, era químico e industrial, lo que influyó en su posterior orientación profesional. Durante sus estudios secundarios en el Luisengymnasium, de Berlín, frecuentaba a menudo el laboratorio de su padre.

Ernst siguió después estudios de química en la Universidad Friedrich-Wilhelm de Berlín y se graduó en 1930. Estuvo luego tres años investigando en el Instituto de Patología de la Charité de la capital alemana, donde obtuvo el grado de doctor con un estudio sobre la especificidad óptica de las esterasas.

Por razones políticas —el régimen nazi accedía al poder en 1933— tuvo que trasladarse a Cambridge, Inglaterra. Allí trabajó durante dos años en la Escuela de Bioquímica con Frederick Gowland Hopkins (1861-1947) en el aislamiento de sustancias biológicas activas como los fosfolípidos. Fue recomendado por el

Goodfriend, J.; Chain, E.; Florey, H.W. A reticulocytogenic agent for guinea-pigs present in certain gastro-intestinal secretions, *Q J Exp Physiol* 1838-39; 28: 115-35.

Chain, E.; Goldsworthy, L.J. , Studies on the chemical nature of the antifermenting principle in black tiger snake venom, *Q. J. Exp. Physiol.* 1937-38; 27: 375-9.

Heatley, N.G.; Berenblum, I.; Chain, E., A new type of micro-respirometer, *Biochem J*, 1939; 33: 53-67.

Epstein, L.A.; Chain, E., Some observations on the preparation and properties of the substrate of lysozyme, *Brits J Exp Path*, 1940; 21: 339-55.

Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, Sanders AG. Penicillin as chemotherapeutic agent, *The Lancet*, 1940;2: 226-228.

Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA. Further observations on penicilina, *The Lancet*, 1941; 2: 177

Chain, E.; Florey, H.W., The discovery of the chemotherapeutic properties of penicillin, *Bull U.S. Army M. Dep*, 1944, n° 77: 58-63.

Chain, E.; Duthie, E.S.; Bactericidal and bacteriolytic action of penicillin on the staphylococcus, *The Lancet*, 1945; 1: 652-657.

prof. J.B.S. Haldane (1892-1964). Chain les estuvo siempre agradecido porque se ocuparon de él cuando no era más que un refugiado. Su madre y su hermana se quedaron en Alemania, donde fueron vistas con vida por última vez en Theresienstadt. Obtuvo un segundo doctorado en Cambridge con un trabajo sobre las propiedades ácido-base de los fosfolípidos lecitina y cefalina. Obtuvo apoyo y financiación del Comité de Refugiados Judíos de Londres y de la Liberal Jewish Synagogue.

Hopkins recomendó a Chain al Prof. Florey que buscaba un bioquímico para crear una sección o departamento de bioquímica en su Instituto. Fue así como en 1935 comenzó a colaborar en la Escuela de Patología de Oxford William Dunn. Ambos estaban convencidos de que el desarrollo de esta disciplina podía ser de gran importancia en el futuro de la medicina.

El objetivo de Chain continuó siendo el estudio de los enzimas así como el aislamiento de sustancias activas procedentes de recursos naturales. Fue en 1939 cuando obtuvo la nacionalidad británica.

En 1922 Alexander Fleming había descubierto la lisozima, enzima que daña las células bacterianas. A finales de la década de los veinte, también observó que los exudados de un moho inhibían el crecimiento de las bacterias, pero le fue imposible aislar la sustancia de forma adecuada para que pudiera comportarse activamente en el organismo humano con el fin de atacar a las bacterias.

Aunque con anterioridad se utilizaron sustancias que actuaban directamente sobre determinados microorganismos, fue Paul Ehrlich el primero que llegó a crear un medicamento que actuaba sobre el germen produciendo el mínimo de repercusiones en el huésped. Nos referimos a su concepto de “bala mágica” y al salvarsán y neosalvarsán contra la sífilis. Por entonces la Bioquímica se encontraba todavía en “su infancia”.

Florey no impuso a Chain condiciones para organizar la sección de bioquímica, pero le sugirió estudiar la lisozima, la sustancia que había descrito Fleming en 1922. Si se trataba de un enzima, debía existir en las bacterias un sustrato sobre el que actuaba el producto. Otro de sus objetivos era el estudio de las sustancias antibacterianas producidas por los actinomicetos.

Respecto a la lisozima, Chain extrajo del *Micrococcus lysodeicticus* una sustancia (un polisacárido) que se descomponía por la acción de la misma. En una revisión bibliográfica de más de doscientos trabajos sobre sustancias antibacterianas, descubrió los trabajos de Fleming de 1929 sobre la penicilina, nombre que dio al exudado del hongo *Penicillium notatum*. A pesar de su poder, nadie creyó que podía tener utilidad en medicina.

Apenas iniciada la segunda guerra mundial Florey solicitó una ayuda para investigar *in vivo* sustancias antibacterianas y entre ellas la penicilina descubierta por Fleming. Obtuvo sólo parte de la cantidad solicitada. Los problemas de la guerra, entre ellos la escasez en todos los ámbitos, se notaban en todo el país. Por ello solicitó financiación al Rockefeller Institut de los Estados Unidos, quienes se la garantizaron para varios años. Habían planteado más de un tema: los venenos de las serpientes, los factores de difusión y el antagonismo bacteriano.

Chain comunicó a Florey que pensaba retomar los trabajos que otros habían iniciado sobre la penicilina. Éste le dijo que algunos investigadores, como los del equipo de Harold Raistrick (1890-1971), habían estudiado la sustancia pero no habían tenido éxito en aislarla y purificarla debido a la inestabilidad de la misma. Dadas las similitudes con la lisozima pensaron que se podía tratar de una enzima.

En uno de los laboratorios adjunto al que trabajaban, se conservaban cultivos del moho desde 1929 cuando Fleming ofreció muestras a quien quisiera. Chain intentó aislar la penicilina y purificarla partiendo del exudado. Repitió los pasos llevados a cabo por el equipo de Raistrick.

Los conocimientos y la experiencia en Bioquímica de Chain fueron decisivos. Logró evaporar en frío la sustancia y, creyendo que se trataba de una enzima, trató de precipitarla en alcohol. Sin embargo se disolvió y cuando intentó extraer el producto por evaporación del alcohol, el producto había desaparecido.

Entonces ya habían mejorado los procedimientos de extracción. Era posible, por ejemplo, “lío-filizar” es decir, congelar una disolución y aplicar el vacío sobre ella. Así, el agua pasaba al estado gaseoso y la sustancia soluta quedaba deshidratada. Por este procedimiento se obtuvo un polvillo oscuro que contenía, además de la penicilina, una serie de impurezas. Para separarlas probó el alcohol metílico y con sorpresa comprobó que al-

gunas impurezas se habían separado. El problema era que con el alcohol la penicilina se disolvía y volvía a ser inestable. La solución era diluir con agua la sustancia y volver a liofilizar. Obtenido el producto Chain tenía prisa por probarlo. Se dirigió entonces a un español que trabajaba en el mismo Instituto: era el cirujano Josep Trueta, que colaboraba con John Barnes. Inyectaron penicilina en la vena de un ratón y comprobaron que no se producía ninguna reacción de tipo tóxico. Florey volvió a repetir la prueba y llegaron a la conclusión de que la penicilina concentrada no resultaba tóxica para el animal igual que la penicilina “bruta” que había obtenido y ensayado Fleming.

A petición de Florey se integró en el equipo de investigación Norman Heatley, un joven que acababa de llegar de Copenhague. Se trataba de poner a punto un método práctico de extracción y purificación de la penicilina. Heatley proporcionó la idea de separar con éxito la penicilina del jugo crudo con disolventes como el éter y el acetato amílico. Si la sustancia se separaba del jugo cuando éste se acidificaba (lo que ya se sabía), se podía intentar una “retroextracción” en un medio alcalino.

Norman Heatley también aportó la idea de colocar tubitos de vidrio con diferentes disoluciones de penicilina que se difundían sobre un cultivo de gérmenes. Con los círculos de inhibición de crecimiento que producía cada uno, podían saber cuál era la concentración más eficaz. Esta idea condujo después a la creación de la Unidad para la medición de la penicilina, que acabó convirtiéndose en la Unidad Internacional del antibiótico.

Fue así como el equipo obtuvo el conocido polvillo con actividad bacteriolítica que podía guardarse siempre que se mantuviera seco. La sustancia obtenida tenía una concentración de 2UI/mgr. Chain y sus colegas mejoraron aun más el procedimiento con métodos de absorción en columna hasta lograr concentraciones de 50 UI/mg (año 1941) y de 1800 UI/mgr dos años después.

Había otros problemas que superar. Hasta entonces sólo se había utilizado localmente con buenos resultados en heridas externas. Otro problema es que tardaba en actuar y se eliminaba con rapidez por vía renal. En mayo de 1940 Chain y Florey inyectaron varios ratones con una dosis de estafilococos, estreptococos y *Clostridium septicum*. Una hora más tarde inyectaron a cuatro de ellos penicilina (a dos una sola dosis de 10 mg, y a otros dos, cinco dosis de 5mgr a lo largo de diez horas). Los cuatro a los que se les inyectó penicilina sobrevivieron. Descubrieron asimismo que la

inyección continuada de pequeñas dosis durante más tiempo era más eficaz. Se encontraban, pues, ante un nuevo medicamento.

Sin embargo los acontecimientos políticos ponían en peligro los experimentos. En junio de 1940 se estaba produciendo la gran ofensiva alemana. Inglaterra podía ser invadida. Había que salvar el polvillo que tanto les había costado obtener. Impregnaron los forros de sus vestidos con el líquido por lo que pudiera pasar. A finales del mes tenían suficiente penicilina para hacer una prueba decisiva. Se utilizaron cincuenta ratones blancos que recibieron una inyección de estreptococos virulentos. Veinticinco sirvieron de control. Los otros veinticinco recibieron inyecciones de penicilina cada tres horas durante dos días y dos noches. Dieciséis horas después los veinticinco ratones control habían fallecido y veinticuatro de los restantes, protegidos con penicilina, habían sobrevivido.

En 1940 el equipo firmó por orden alfabético un artículo que se publicó en *The Lancet* con el título “La penicilina como agente terapéutico”. La noticia llegó al otro lado del Atlántico. Cuando Fleming leyó el trabajo fue a Oxford a visitar al equipo.

Había llegado el momento de probar la sustancia en humanos. Era necesario buscar métodos para extraer y purificar cantidades mayores de penicilina. Heatley se puso a trabajar en la extracción y Chain y Abraham en su purificación. Tras muchos intentos que sería largo explicar, lograron una penicilina semipura. Florey comprobó que una solución a la treintamillonésima parte de este polvo era suficiente para impedir el desarrollo de estafilococos.

La obtención de penicilina en cantidades apreciables seguía siendo un problema. Se dirigieron a unos industriales químicos que rechazaron la oferta; estaban totalmente volcados en la fabricación de productos para el gobierno por motivos de la guerra. Con el material disponible pudieron probar el medicamento en un hombre que estaba agonizando por una septicemia producida por *Staphylococcus aureus*. Las sulfamidas no habían hecho efecto. El 12 de febrero de 1941 le inyectaron 200 mgr y después 100 mgr cada tres horas. A las 24 horas el enfermo mejoró de forma espectacular. Sin embargo, las reservas de penicilina se agotaron y no hubo tiempo de fabricar más. El enfermo murió el 15 de marzo.

Tras dedicar el tiempo necesario volvieron a obtener penicilina. Esta vez la probaron en otros tres enfermos infecciosos que mejoraron rápidamente, aunque uno de ellos, un niño, murió por otra causa: la rotura de un vaso.

La eficacia del medicamento parecía demostrada. Florey y sus colegas recurrieron a varios laboratorios farmacéuticos y fábricas de productos químicos para la elaboración industrial de penicilina, pero no tuvieron éxito. Se necesitaban enormes cantidades de litros de cultivo para tratar un solo caso. En 1941 se publicó en *The Lancet* un nuevo trabajo: “Nuevas observaciones sobre la penicilina”. En él ya se daba noticia de los procedimientos de purificación, el uso clínico y también la aparición de resistencias.

La situación política y económica no era favorable para seguir insistiendo en encontrar una empresa que se encargara de fabricar de forma industrial la penicilina. Sólo quedaba una posibilidad: recurrir a los Estados Unidos. Mientras tanto Florey convirtió su departamento en una especie de planta industrial para obtener el producto a la vez que Chain y Abraham mejoraban los procedimientos de purificación mediante la técnica de cromatografía en columna, como hemos señalado.

En junio de 1941 Florey y Heatley partían a América vía Lisboa. Tras muchos esfuerzos y tiempo lograron que se fabricaran grandes cantidades de penicilina. El mundo reclamaba ya por entonces millones de dosis.

El primer uso masivo de la penicilina se realizó el 6 de junio de 1944. Se salvaron miles de vidas. Por entonces en Oxford se establecía la correcta estructura de la penicilina por Abraham, Chain, Robinson y Baker. El grupo que dirigía Dorothy Hodgkin en 1945 utilizaron técnicas cristalográficas de rayos X. Quizás fue de los últimos productos en los que se determinó la estructura molecular con los procedimientos clásicos de la química orgánica. Unos mil científicos de 39 laboratorios de Inglaterra y de los Estados Unidos comenzaron a buscar la síntesis de la penicilina. Unos años después, en 1957, se logró en el MIT tras diez años de trabajo de John C. Sheehan y sus colaboradores.

Por su lado, Chain siguió una investigación sistemática de sustancias antibacterianas producidas por microorganismos. Al finalizar la Segunda Guerra

Mundial fue nombrado miembro de la Royal Society y debido a que no obtuvo financiación para sus trabajos, pasó a dirigir en 1948 el Centro Internacional de microbiología química del Istituto Superiore di Sanità, en Roma, hasta 1964. Una de sus colaboradoras fue su mujer Anne Beloff (hermana de Max Beloff, conocido historiador y de Nora Beloff) que también era bioquímica. Después aceptó el puesto de profesor de bioquímica del Imperial College de Londres. Permaneció allí hasta su jubilación en 1973. Gracias a sus trabajos se pudo comprender el mecanismo de acción de la penicilina contra las bacterias mientras que las células humanas no se veían afectadas.

Todos los trabajos comentados, significaron la culminación de una larga serie de investigaciones entre las que debemos destacar, entre otras, la descripción del fenómeno de los “antagonismos bacterianos” descrito por Pasteur y Joubert; los fenómenos observados por John Tyndall; el término “antibiosis” propuesto por Vuellemín en 1889; los trabajos de Waksman (1942) y la propuesta de la palabra “antibiótico” para referirse a las sustancias químicas elaboradas por microbios que poseen acción inhibitoria selectiva sobre el crecimiento y actividades metabólicas de otros microbios. Además de estos hallazgos habría que mencionar también los estudios sobre la acción antagonista de los mohos del género *Aspergillus* sobre el *Mycobacterium tuberculosis*. Florey hizo una revisión muy interesante en el *British Medical Journal* de 1945 (2: 635), aunque parece que ninguno de los logros mencionados influyeron en el descubrimiento que hizo Fleming.

Chain recibió numerosos premios y condecoraciones: La Medalla Berzelius de la Sociedad Sueca de Medicina, la Medalla Pasteur del Instituto Pasteur, Premio del Centenario de Paul Ehrlich (1945), Medalla de oro de terapéutica de la Worshipful Society of Apothecaries of London y la Medalla Marotta de la Sociedad Química de Italia (1962), entre otros.

También fue *Fellow* de la Royal Society en 1949 y recibió nombramientos honoríficos de las Universidades de Lieja, Bordeaux, Turín, París, La Plata, Córdoba, Montevideo, etc. Asimismo fue miembro honorífico de varias instituciones y academias, entre ellas la Real Academia de Ciencias de Madrid.

Una de sus aficiones era la música. Tocaba el piano. En 1975, en un recital en el Wigmore Hall, interpretó con su hijo Benjamin, varias piezas para dos pianos. Falleció el 12 de agosto de 1979 en Mulrany, Irlanda.

Bibliografía

—Abraham, E.P. Obituary: Sir Ernst Boris Chain, *J Antibiot* (Tokyo), 1979; 32(10): 1080-1.

—Abraham, E.P., An enzyme from bacteria able to destroy penicillin, *Nature*, 1940; 146: 837.

—Bentley, R. The development of penicillin: genesis of a famous antibiotic., *Perspect Biol Med*, 2005; 48(3): 444-52.

—Camacho Arias, J., *La prodigiosa penicilina*. Fleming, Madrid, Nívola, 2001.

—Chain, E.; Clark, R.W., *The life of Ernst Chain, Penicillin and Beyond*, London, Weidenfeld & Nicolson, 1985.

—Ernst B. Chain, The Nobel Prize in Physiology or Medicine, En: *The Nobel Prize*, (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/chain-bio.html), (Consultado el 2 de marzo de 2009).

—Fleming A. On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proc Roy Soc Ser B* 1922;93:306-17

—Fleming, A., *La quimioterapia*. Ayer, hoy y mañana, Madrid, Alhambra, 1947.

—García Rodríguez, J.A. et al, *Historia de la anti-bioterapia*, Barcelona, Doyma, 1997.

—Granjel, L.S. Ernst Boris Chain, En: *Premios Nobel de Medicina*, S.I., 1968, Para Antibióticos SA.

—Mansford, K.R., Sir Ernst Chain, 1906-1979, *Nature*, 1979; 281(5733): 715-7.

—Maurais, A. *Fleming*, 3ª ed., Madrid, Ediciones Cid, para Antibióticos SA., 1963. (Título original: *La vie de Sir Alexander Fleming*).

—Pratt, R.; Dufrenoy, J., *Cytochemical interpreta-*

tion of the mechanism of penicillin action, *Bacteriol Rev*, 1948; 12(1): 79-103.

—Radetsky, M., The Discovery of penicilina, *Pediatr Infect Dis J*, 1996; 15(9): 811-8.

—Shampo, MA, Kyle, RA, Ernst Chain. Nobel Prize for work on penicilina, *Mayo Clin Proc.*, 2000 Sep; 75(9): 882.

—Sir Ernst Chain, Obituary, *British Medical Journal*, 25 august, 1979, p. 505.

—Sykes, R., Penicillin: from discovery to product. En: *Public Health Classics*, *Bulletin of the World Health Organization*, 2001; 79(8): 778-779.

—Weintraub, B., Ernst Boris Chain (1906-1979) and Penicillin. Documento en pdf (<http://www.weizmann.ac.il/ICS/booklet/13/pdf/weintraub>). (Consultado el 2 de marzo de 2009).