

# Instituto Max Planck de Historia de la Ciencia

PREPRINT 125 (1999)

## **Historia de los inicios de la investigación en virología** CÓMO LOS AVANCES TÉCNICOS EN EL ESTUDIO DE LOS AGENTES INFECCIOSOS "FILTRABLES" HABÍAN PERMITIDO COMPRENDER LA NATURALEZA DEL VIRUS<sup>0</sup>

Karlheinz Lüdtke

(Traducido por Jesus M.Romero. Italia, Abril de 2020)

---

0. Esta obra fue creada durante una estancia del autor en el Instituto Max Planck de Historia de la Ciencia en Berlín de julio de 1997 a enero de 1998. El autor trabajó en el departamento del Profesor Dr. Hans-Jörg Rheinberger, a quien debe la invitación amistosa y muchas sugerencias. También le debe mucho al Dr. Skúli Sigurdsson y al Dr. Ton van Helvoort, que siempre estaba dispuesto a discutir y revisar críticamente sus manuscritos.

## INTRODUCCIÓN

Generalmente se considera que los experimentos científicos tienen un carácter obligatorio, son considerados como un método para la ganancia de conocimiento lógico de la naturaleza. Los métodos para controlar y realizar adecuadamente los procedimientos y repetirlos se entienden como un medio de eliminar el desacuerdo sobre lo que puede considerarse la expansión "correcta" del conocimiento científico (ver Collins 1985b: 137). En la evaluación de un instrumento, su fiabilidad se considera un criterio clave que permite la transformación de la información, la transformación de la información de entrada y su salida al mundo exterior que puede ser absorbida por nuestro aparato sensorial<sup>1</sup>, una perspectiva que se cultiva en la educación y allá donde sea que se utilicen experimentos con fines de demostración. Para llevar a cabo una ciencia "normal", esta comprensión, que evita la reflexión de los supuestos de la realidad, ha demostrado ser una herramienta valiosa. Desde este punto de vista, el desarrollo del conocimiento científico se presenta como un proceso de eliminación progresiva de percepciones subjetivas en favor de cantidades mensurables e invariantes teóricamente fundadas, como un proceso en el que las construcciones subjetivas son sustituidas continuamente por el conocimiento objetivo. En contraste con esto, la nueva sociología de la ciencia funciona cuando analiza la conexión entre la práctica empírica de laboratorio y expresa el conocimiento teórico basado en la comprensión de que los objetos de investigación "dados" no pueden distinguirse de la forma en que son reconocidos. Los significados científicos no son algo que ya está contenido en los hechos, que está arreglado para los investigadores, como si el experimento y la observación no solo ayudaran a las habilidades prácticas de reproducir los fenómenos bajo investigación, sino que al mismo tiempo revelarían la "información" oculta a los investigadores que podría conducir a una expresión teórica adecuada (de acuerdo con los fenómenos) (ver Latour 1987: 27 y 30; Latour / Bastide 1986; Collins / Pinch 1982: 7 ss.; Collins 1985a, 1985b; Krohn / Küppers 1989: 28; Woolgar 1988: 28 y ss.).

El desarrollo del conocimiento científico no se debe a la adaptación de los patrones de interpretación a los fenómenos existentes. Más bien, lo que se examina e interpreta es modelado por los propios investigadores. La actividad de investigación está instruida por teorías y métodos dados de una disciplina, de modo que los resultados conducen en cierta medida a los requisitos de la investigación. Si hay discrepancias entre lo que se observó en el experimento y lo que debería haber ocurrido de acuerdo con la teoría, se hacen esfuerzos para cambiar los procedimientos y condiciones experimentales de tal manera que los objetos examinados se comporten como se esperaba. Esta conexión se puede expresar en forma de abstracción como un ciclo; Collins habla de un "círculo experimental" a este respecto.<sup>2</sup>

---

1. Lo explica utilizando el ejemplo de la historia de la radioastronomía: a finales de los años 60, el físico estadounidense Weber afirmó que un instrumento construido por él podía utilizarse para medir la radiación gravitacional, de la que no se sabía en ese momento si realmente existía. Los físicos no fueron unánimes en su opinión. Algunos estaban de acuerdo con Weber, otros consideraban su opinión como una afirmación no probada. Para probar esto, el dispositivo desarrollado tendría que haber demostrado ser fiable, pero esto habría dependido de si realmente registraba lo que se iba a registrar: la radiación gravitacional. Por lo tanto, debe proporcionar resultados "correctos". Pero lo que es un resultado "correcto" dependía de si la radiación gravitacional existía realmente, lo que, sin embargo, debía determinarse primero con el instrumento (Collins 1985a: 79 y sig. ).

2. Desde qué parte del círculo se comienza a contar la historia está influenciado por las condiciones sociales (la relación entre el narrador y el auditorio). Hay una diferencia notable entre que los destinatarios sean colegas profesionales más cercanos con los que se pueden mantener conversaciones informales, o si no son tan cercanos, un público con el que sólo tiene lugar la comunicación textual. En este último caso se desvanecen las historias contingentes sobre el origen de los experimentos, en el otro caso "los experimentos . . . definidos como clave, no por ninguna característica objetiva particular del experimento en sí o la recepción que el experimento recibió, sino por la forma en que se presentan cuando los participantes construyen un tipo particular de relato histórico justificativo" (Gilbert/Mulkay 1984: 117 s. ).

Esto también se aplica a los llamados experimentos clave. Gilbert y Mulkay describen cuán diferentes son las historias que los investigadores cuentan sobre un experimento de este tipo cuando la audiencia cambia, y resulta que hay diferentes maneras en que los experimentos clave se pueden usar para construir historias: se pueden representar como si hubieran conducido a una versión teórica, pero también pueden describirse como prueba de la validez de una teoría predefinida (Mulkay / Gilbert 1984: 117 ss.)<sup>3</sup>

Los conceptos que se debaten con público especializado de una disciplina científica solo pueden justificarse con referencia a los procedimientos técnicos aplicados. Debido a que la realidad solo se experimenta concretamente a través de procesos de procesamiento de información, guiados por las experiencias y las reglas de procesamiento creadas en el tema, la proporción de lo que es verdadero con la realidad nunca puede determinarse exactamente (ver Graber 1984), de modo que la mejora o el desarrollo posterior de las técnicas experimentales, que se espera para una mejor aproximación a la "realidad", no pueden entenderse como algo que reduciría cada vez más los "puntos ciegos". Esto no se puede usar para determinar totalmente cuál es la teoría correcta en describir un fenómeno o lo que es un objeto. El empirismo no controla el comportamiento del discurso de los investigadores de una manera que excluya las rivalidades en la forma en que debe entenderse la naturaleza de un objeto. Y así, la interpretación de los hallazgos nunca puede llevarse a una conclusión final. Para cualquier conjunto dado de resultados experimentales y datos empíricos, no existe una sola teoría que pueda explicarlo, lo que plantea la cuestión de si, siempre que las observaciones están guiadas por la teoría, las diferencias teóricas en un área determinada pueden entenderse como diferentes interpretaciones de los mismos datos de observación ( ver Hanson 1969: 18).

De lo anterior, surgen algunas preguntas: ¿Qué impulsa el desarrollo del conocimiento teórico si los datos experimentales y otros datos empíricos no son suficientes para determinar la teoría en la que se pueden explicar? ¿Y cuál es exactamente la "parte" que se ve en la mejora de las técnicas y métodos de investigación? La independencia de la estructura del conocimiento teórico en comparación con el conocimiento empírico no significa que el progreso sea irrelevante para los desarrollos teóricos que se logran en el desarrollo de dicho conocimiento que instruye actividades prácticas-objetivas.

¿Cómo se produce la transición del nivel de conocimiento empírico al nivel de conocimiento lógico-teórico cuando la práctica de la investigación empírica no puede entenderse como una prueba efectiva de la validez de afirmaciones separadas de los deseos e intenciones del investigador, si cree que la repetibilidad de los resultados en el experimento establecería una relación fija entre la teoría y la observación<sup>4</sup>?, es una pregunta que aún desencadena debates controvertidos. A continuación, se examinará esto utilizando un ejemplo de la historia de la ciencia. Nos referimos a secciones de la historia temprana de investigación sobre infecciones virales.

---

3. Según Bijker (1994: 242), el funcionamiento o no funcionamiento de una tecnología no es una característica inherente, sino el resultado de una construcción social.

4. Según Bijker (1994: 242), el funcionamiento o no funcionamiento de una tecnología no es una característica inherente, sino el resultado de una construcción social.

## DESCUBRIENDO UN AGENTE INFECCIOSO FILTRABLE Y LA DISPUTA DE LO QUE ES: UNA SUSTANCIA QUÍMICA O UN MICROORGANISMO

El virus se determina como una unidad biológica que consiste en ácido nucleico y proteína, como un complejo de macromoléculas, cuyo material genético consiste en ADN o ARN y las células huésped adecuadas deben estar presentes para su replicación. Esta definición (que se reproduce de forma incompleta aquí) difiere notablemente de la que todavía era válida a principios del siglo XX: el virus fue identificado como un patógeno filtrable, submicroscópico e infeccioso causante de enfermedades infecciosas.<sup>5</sup>

En la investigación de enfermedades etiológicas había otras dos características, la capacidad de reproducirse en el organismo infectado y la transferibilidad ilimitada de un organismo receptor a otro. Esta definición equivale a la manifestación verbal de una práctica de investigación específica en el sentido de que explica el patógeno a través de sus reacciones a las condiciones experimentales bacteriológicas comunes en ese momento. Estamos interesados principalmente en la transición del concepto de virus temprano al moderno y el papel desempeñado por el desarrollo de las condiciones de ingeniería de procesos.

Desde el principio, se tomaron puntos de vista muy diferentes con respecto a la naturaleza del virus. Fue pensado como una sustancia soluble, como una enzima, como un fermento, como proteínas de alto peso molecular, que pueden sobrevivir a una serie de procesos químicos sin perder su infecciosidad (es decir, sustancias orgánicas sin vida propia), o que el virus se consideraba un microbio particularmente pequeño. Los patólogos de plantas en particular concluyeron que había una sustancia soluble o una enzima. La historia de su naturaleza significaba que pensaban principalmente en compuestos químicos. Patólogos de animales, y humanos más cercanos a la bacteriología y el cultivo celular, fueron favorecidos por el concepto de microbio.

En 1879, Adolf Mayer se encontró con la naturaleza infecciosa de la enfermedad del mosaico del tabaco en una estación de pruebas agrícolas en Holanda. Sin embargo, no pudo aislar al patógeno que causaba esta enfermedad. Inicialmente consideró que la enfermedad podría haber sido causada por deficiencias nutricionales. Sin embargo, tras un análisis químico comparativo de las hojas de tabaco sanas y enfermas, encontró que las plantas enfermas no carecían de nitrógeno, potasa, cal u otras sustancias. Los suelos tampoco pudieron causar la enfermedad; estaban uniformemente fertilizados y eran adecuados para el cultivo de tabaco. Tampoco se pudieron determinar las modificaciones en la disposición de los lechos de estiércol (por ejemplo, la variación del calor). Las lesiones dirigidas a las raíces de las plantas jóvenes también resultaron ser inofensivas (Mayer 1886: 455 f.)

Entonces Mayer hizo el descubrimiento de que "el jugo obtenido de las plantas por fricción es un agente infeccioso seguro para las plantas sanas", si una hoja enferma se ralla finamente con la adición de unas pocas gotas de agua y la emulsión así producida se deja absorber por finos tubos de vidrio con los que perforamos los nervios foliares de una hoja más vieja, la enfermedad puede transferirse a las plantas sanas (ibíd., 461 s.). Mayer ahora estaba buscando un contenido de "conformación de cuerpos". Pero la sustancia infecciosa resultó ser algo que no podía verse al microscópico.

---

5. En la segunda mitad del siglo pasado, en el ámbito de la bacteriología, el término "virus" se asoció con cualquier tipo de agente microscópico infeccioso. Sin embargo, poco antes del cambio de siglo, después de Beijerinck (1899), sólo se usó para agentes infecciosos filtrables.

Los métodos de cultivo de Robert Koch en sustratos de nutrientes inanimados fallaron - según Koch, la cría de cultivos puros era el "enfoque real de todos los estudios sobre enfermedades infecciosas" (Koch 1912: 131) <sup>6</sup>. -

Mayer descartó la posibilidad de un fermento, porque esto no explicaría la proliferación del agente. Justificó esta decisión mediante un experimento de filtración: utilizando filtros dobles (consistentes en papel filtro) obtuvo un filtrado claro y supuso que una sustancia no celular había pasado a través de las capas de papel. Sin embargo, según el informe de Mayer, el filtrado no tenía ninguna infecciosidad (a. a. O. , 465). Esto ya excluiría la posibilidad de un efecto infeccioso por parte de un cuerpo de tipo enzimático, ya que contradice casi todas las propiedades conocidas de estas extrañas sustancias de ser disueltas en un líquido y eliminadas de él por simple filtración. "Su observación de que la infecciosidad del jugo fue destruida después de varias horas al calentar a 80 ° Celsius significaba que el patógeno no podía tener una organización celular. Mayer finalmente pensó en una enfermedad bacteriana, aunque "el conocimiento más detallado de la forma de vida de la bacteria culpable ... ciertamente no se puede obtener de esta manera" y debe reservarse para futuras investigaciones (ibid., 466).

En contradicción con Mayer, que solo era consciente de la naturaleza contagiosa de la enfermedad del tabaco, pero no del patógeno en sí, el fisiólogo de plantas ruso Ivanovskij (1892) pudo demostrar que era el líquido filtrado de las hojas de tabaco enfermas de mosaico lo que produce el efecto de infección. Ivanovskij presentó los resultados de sus observaciones en un ensayo titulado "O dvuch boleznyach tabaka", donde, basándose en sus propios estudios en Crimea y Besarabia, evalúa críticamente las observaciones hechas por Mayer en Holanda. La enfermedad del mosaico de la planta de tabaco descrita, determinó su carácter infeccioso y, por lo tanto, anunció el sorprendente hecho de que la savia celular con el patógeno pasa a través de filtros a prueba de bacterias sin perder virulencia (Ivanovskij 1892). Tal fenómeno no se había encontrado previamente al examinar los agentes transferibles conocidos hasta ese momento, e inmediatamente planteó serios problemas explicativos para la bacteriología. La tecnología de filtración utilizada en este área estaba destinada a filtrar el material infeccioso de los líquidos, de modo que solo se esperaban filtrados estériles, "productos de desecho" que se obtuvieron al manipular material infeccioso y, por lo tanto, no parecían ser de ninguna importancia.

Un poco más tarde, sin conocer el descubrimiento de Ivanovskij, el holandés también notó que se obtuvo un filtrado, que era contrario a esta expectativa, al examinar las hojas de tabaco enfermas. Beijerinck (1899). También logró propagar la enfermedad con filtrados de plantas enfermas. En sus experimentos, Beijerinck extrajo el jugo de las hojas de tabaco afectadas por mosaicos a través de filtros de porcelana después de que el examen microscópico del jugo prensado y los cultivos siempre arrojaron resultados negativos y no se pudieron identificar las manifestaciones biológicas del patógeno.

---

6. Behring subrayó en 1894 que los métodos de Koch permitían "la búsqueda deliberada y la identificación de especies animales adecuadas para las infecciones producidas experimentalmente, la separación de los diversos microorganismos en los productos de la enfermedad mediante la cría en medios de cultivo sólidos, la excreción de los microorganismos que no son esenciales para el desarrollo del carácter específico de la enfermedad, la producción artificial de los patógenos sospechosos en cultivos puros y el estudio morfológico exacto de los mismos y, por último, la producción arbitraria de una infección mediante los cultivos puros del patógeno parásito" (1894; citado después de Zeiss 2F; Bieling 1941: 31).

Después de una búsqueda fallida de bacterias anaerobias<sup>7</sup>, que podrían haber pasado por el filtro (se sabía que tenían esporas extremadamente pequeñas y filtrables)<sup>8</sup>, así como el hecho de que no se podían ver patógenos corpusculares con el microscopio, negaron al agente una naturaleza celular y lo caracterizaron como una sustancia infecciosa líquida viva (como "contagium vivum fluidum"), como una sustancia que, para replicarse, ejerce su influencia en las soluciones. Consideró que la solubilidad en agua es una característica de todo contagio filtrable.

Como agentes moleculares capaces de replicarse, solo deberían ser efectivos cuando se incorporan al protoplasma vivo de la célula. En ese momento, la suposición de que el patógeno era una sustancia de contagio viva en forma de líquido se encontró con una oposición generalizada porque era difícil imaginar una sustancia viva disuelta, una sustancia que, aunque no celular, podría reproducirse. Varios investigadores estaban más inclinados a asumir el contagio inanimado. Sin embargo, durante sus exámenes, no descartó que se hubiera encontrado con un organismo vivo en reproducción (1902: 198). Aproximadamente al mismo tiempo que Beijerinck, el fitopatólogo y fisiólogo estadounidense Woods (1899) también se ocupó de este fenómeno, utilizando la investigación enzimática para explicar el fenómeno y llegó a la conclusión de que la enfermedad del mosaico del tabaco no era infecciosa en absoluto, sino más bien el resultado de la sobreproducción de ciertas enzimas oxidantes específicas de la planta, que también se pueden encontrar en mayores cantidades en las hojas de tabaco enfermas. Entonces para él se trataba de buscar la causa de la enfermedad del mosaico del tabaco en la planta misma y no en un agente exógeno. Woods estaba particularmente interesado en el papel de las enzimas en la fisiología celular. A fines de la década de 1990, se ocupó del vínculo entre ciertas enzimas y las enfermedades asociadas con la destrucción de la clorofila de las plantas. Su investigación incluyó la decoloración de la clorofila, el tinte verde en las células vegetales. Woods creía que la decoloración de las hojas en otoño podría mostrarse como un efecto de las enzimas oxidantes. Con ciertos trastornos como la enfermedad del tabaco, donde la descomposición de la clorofila es claramente reconocible: las manchas en las hojas pueden entenderse como síntomas de esta destrucción; las enzimas oxidasa<sup>9</sup> y peroxidasa<sup>10</sup> podrían ser la causa de la enfermedad. Aunque las enzimas en cuestión no podían filtrarse, se transferían al medio de cultivo (agar) utilizado para el cultivo.

La naturaleza microbiana del virus también fue negada por Hunger (1905), la posición de Woods fue rechazada por él con el argumento de que la transmisibilidad ilimitada del patógeno de la enfermedad del mosaico del tabaco habla en contra de la suposición de una enzima oxidante. En su lugar, sugirió asumir una "fitotoxina" no viva. Este veneno, que normalmente es un producto metabólico inofensivo de la célula vegetal, causa trastornos fisiológicos (como la enfermedad del mosaico) cuando se acumula como resultado de un metabolismo vegetal muy elevado. La toxina puede entonces penetrar en las células normales donde induce un multi-producto de la toxina a través de un efecto de contacto fisiológico. La transferibilidad debe encontrar su explicación en el hecho de que el veneno tendría la propiedad de actuar en una forma fisiológico-autocatalítica (1905: 415 f.).

---

7. En ausencia de oxígeno (bajo exclusión del aire) crecen los microorganismos, que obtienen su energía vital a través de la fermentación. Cuando la respiración se realiza en condiciones anaeróbicas, los compuestos inorgánicos sirven como aceptores de hidrógeno en lugar de oxígeno.

8. Además, descubrió que la infecciosidad podía eliminarse aplicando calor sólo una vez, a un nivel hasta el cual las esporas no podían ser destruidas.

9. Enzimas que activan el oxígeno y transfieren hidrógeno o electrones directamente al oxígeno molecular, formando agua o peróxido de hidrógeno.

10. Enzimas que oxidan los sustratos con peróxido de hidrógeno, por lo que el peróxido de hidrógeno se reduce a agua por el hidrógeno separado de la sustancia que se va a deshidratar.

El hecho de que el virus de la enfermedad del mosaico sea un producto metabólico de la propia planta de tabaco (la secuencia de estímulo de una desviación patógena del metabolismo, que va acompañada de la nueva formación de la sustancia irritante), que por lo tanto tiene una historia de origen endógeno como producto del cuerpo huésped infectado, se desarrolló más tarde, entre otras cosas también presentada por Doerr (1923). En consecuencia, los resultados de los experimentos de laboratorio sobre la generación de enfermedades como la enfermedad del mosaico del tabaco no se interpretaron como el resultado de la activación de infecciones latentes por medio de cualquier tipo de intervención, sino en el sentido de estimular una desviación patológica del metabolismo del organismo respectivo (véase Fust 1944: 202 f. ).

Ni Ivanovsky, ni Beijerinck, ni Woods fueron capaces de satisfacer las demandas de las que dependía la fuerza probatoria de las afirmaciones sobre la causa de las enfermedades infecciosas en ese momento, demandas que se registran en los llamados postulados de Koch (Koch 1881).<sup>11</sup>

Posteriormente, esas dificultades se encontraron también en el estudio de otras enfermedades, y no sólo en las plantas, sino también en la patología animal y humana. El trabajo de Loeffler y Frosch sobre la etiología de la fiebre aftosa, que publicaron en 1897 y 1898, desempeñó un papel importante en la investigación de los virus. Descubrieron que los animales tratados con filtrados bacterianos estériles derivados de la linfa se enfermaban de la misma manera que los animales de control tratados con linfa no filtrada. Löffler y Frosch esperaban inicialmente obtener una toxina similar a la toxina de la difteria cuando descubrieron que los animales de laboratorio inyectados con filtrados libres de bacterias de la linfa de los terneros se enfermaban de la misma manera que los animales de control. No se habían encontrado bacterias como el patógeno de la fiebre aftosa. En la linfa bacteriológicamente estéril, probablemente se podrían encontrar elementos morfológicos de varios tipos. Sin embargo, no se pudieron detectar estructuras que pudieran considerarse patógenas. El sorprendente resultado de que la eficacia de la linfa no se veía influida por la filtración pudo reproducirse mediante experimentos en numerosos terneros y cerdos: una y otra vez se pudo producir el mismo cuadro clínico con el contenido de la vejiga de los animales que sufrían de fiebre aftosa, que había sido filtrado por velas de diatomeas, en animales infectados con ella. Löffler y Frosch vieron dos posibilidades para la explicación de este fenómeno: o bien el fluido tisular filtrado sin bacterias contenía un veneno disuelto y extraordinariamente eficaz, o bien los patógenos indetectables de la fiebre aftosa eran tan pequeños que podían pasar a través de los poros de un filtro que podía retener las bacterias más pequeñas conocidas. Los descubridores del agente filtrante de la fiebre aftosa optaron por esta última opción. En 1898, en un informe de la Comisión Alemana para la Investigación de la Fiebre Aftosa, escribieron lo siguiente: "Si las investigaciones posteriores de la Comisión confirman que los efectos del filtrado son, en efecto, como parece, causados por criaturas tan diminutas, entonces es razonable pensar que los patógenos de otras numerosas enfermedades infecciosas de los seres humanos y los animales, como la viruela, la viruela de las vacas, la escarlatina, el sarampión, el tifus moteado, la peste bovina, etc. , también son causados por criaturas tan diminutas, que hasta ahora se han buscado en vano, pertenecen al grupo de estos organismos más pequeños"; (1898: 371).

---

11. Koch ya había observado que un gran número de enfermedades infecciosas, que más tarde se identificaron con frecuencia como inducidas por virus, no se entendían desde una perspectiva bacteriológica. Ya en 1881, advirtió contra la suposición de que todas las causas de infección son de naturaleza bacteriana. Otros microorganismos en el cuerpo del animal también pueden ser eficaces. En un congreso celebrado en 1890, declaró que la investigación bacteriológica había fracasado en el caso de las enfermedades infecciosas que parecían ofrecer blancos particularmente fáciles para la investigación debido a su alta infecciosidad. Esto concierne en primer lugar a las ". . . enfermedades infecciosas exantemáticas . . . Incluso para ninguna de ellas ha sido posible encontrar la más mínima indicación de qué tipo de patógenos podrían ser . . . Me gustaría inclinarme por la opinión de que las enfermedades mencionadas no son en absoluto bacterias sino patógenos organizados que pertenecen a grupos de microorganismos completamente diferentes" (Koch en el 10º Congreso del Ministerio Federal de Educación e Investigación en Berlín). Congreso Médico Internacional en 1890. Cita de: Gildemeister 1939: 1; ver también Koch 1890: 756).

Las observaciones del fenómeno de que el jugo de las hojas del mosaico conservaba sus propiedades contagiosas después de la filtración a través de filtros de porcelana no habían sido continuadas por Ivanovsky durante varios años. No volvió a abordarlo hasta 1897/1898 como parte de su tesis de habilitación, que fue publicada en 1902 (sobre la base de este trabajo publicó un ensayo en una revista alemana en 1903). En este trabajo también trató las observaciones y opiniones de Beijerinck (1899), Woods (1899) y Löffler und Frosch (1898), que ya estaban disponibles para el público en ese momento. Se interesó especialmente por los dos primeros investigadores, que, como se ha explicado anteriormente, estaban convencidos del carácter no bacteriano de la causa de la enfermedad del mosaico del tabaco el cual estaba fuera de nuestro control. Ivanovskij consideró que el concepto de Beijerinck, que sugería la asunción de un carácter no corpuscular del patógeno, no era obligatorio. También consideró que la opinión de Woods no era válida. La transmisión artificial de la enfermedad por inoculación de plantas sanas en una gran población y varias generaciones no era compatible con la suposición de que se trataba de una enzima específica de la planta, porque el efecto infeccioso tendría que agotarse en algún momento. Sobre la base de sus propias investigaciones, estaba convencido de que se trataba de un patógeno exógeno infeccioso, que debía ser de naturaleza corpuscular pero que no podía cultivarse en medios artificiales. Ivanovsky llamó alternativamente al patógeno un virus o un microbio, aunque tendía a pensar que el agente que buscaba podría ser una bacteria con formación de esporas.

Ivanovsky llevó a cabo varios experimentos para corroborar su opinión de que el patógeno tenía carácter de partícula. Así que buscó microorganismos que fueran lo suficientemente pequeños para pasar por los filtros. Como resultado de los estudios microscópicos observó inclusiones y depósitos cristalinos en las células de las hojas enfermas incoloras (véase 1953: 109-110), en las que creía haber encontrado el origen patológico de la enfermedad del mosaico del tabaco. Sin embargo, estos "cristales de Ivanovsky"; - como se llamarán más tarde - podrían ser el propio virus buscado, algo que no fue aún sospechado por su descubridor. En su opinión, los depósitos cristalinos mostraron una reacción de las células a la irritación causada por los patógenos. Sin embargo, las pequeñas estructuras similares a las amebas descubiertas en las células fijadas y que él creía eran el agente causal de la enfermedad del mosaico del tabaco, que él llamaba "zooglea", no pudieron ser aisladas. Ivanovsky propuso entender el agente como un microorganismo formador de esporas. Las esporas, y no el microorganismo en sí, son filtrables. Con esto quería explicar la infectividad de un filtrado que no podía ser cultivado en medios de cultivo artificial. Si las esporas sólo pudieran germinar en plantas vivas o, en general, sólo en condiciones óptimas, esto también explicaría el fracaso de los intentos de cultivar el microbio in vitro a partir de un filtrado infeccioso. En la resistencia al calor y a la deshumidificación Ivanovsky vio más indicaciones de que podría haber esporas en los filtrados. La opinión de que el virus no es un organismo vivo (una bacteria diminuta, un "ultramicrobio"), sino una sustancia de tipo enzimático, estaba estrechamente vinculada a la expectativa de que se pudiera obtener un virus químicamente puro. El entendimiento de que los virus son moléculas químicas y que se producen espontáneamente en los cuerpos de los huéspedes sin infección exógena ganó plausibilidad después de 1935, cuando Stanley logró presentar el virus del mosaico del tabaco en forma cristalina. El virus se mostraría como algo que se comportaba en todas sus propiedades como una proteína químicamente pura, sin la adición de grasa, lipoides, carbohidratos y sales. Uno difícilmente podría imaginar tal cuerpo como un organismo individual.

El virus se presentaba como una molécula alargada de muy alto peso molecular. La sustancia obtenida en forma de cristal resultó ser algo entre 100 y 1000 veces más infecciosa que la materia prima de la planta viral de la que fue extraída.

Ni siquiera la recristalización repetida redujo el poder infeccioso. Stanley identificó el virus como una molécula de globulina o proteína.<sup>12</sup> Después de este descubrimiento, otras especies de virus de plantas demostraron ser cristalizables. Por último, se informó de que la investigación estructural química también había demostrado que varios virus animales tenían una composición material

definida. ". . . virus como la fiebre aftosa y el papiloma del conejo no son menos uniformes que el virus del mosaico del tabaco. La investigación de la enfermedad de los poliedros de los insectos mostró que los poliedros que aparecen en las orugas enfermas del virus, probablemente se entienden como cristales de proteínas virales puras. Estos virus animales son, por lo tanto, compuestos químicos y no organismos", dijo Schramm (1942a: 258).

En otro artículo del mismo año se afirmaba que se había aislado una proteína, con un peso molecular completamente uniforme, de las vesículas del ganado que sufre de fiebre aftosa. También se obtuvo una proteína uniforme de las verrugas del conejo de cola de algodón. Tendrían que ser consideradas como moléculas químicas, aunque todavía no hubiera sido posible obtenerlas en forma cristalizada (Schramm 1942b: 793).<sup>13</sup>

El efecto de los filtrados como causantes de enfermedades se demostró posteriormente en otros tipos de infección, pero la acumulación de conocimientos empíricos no había llevado a una comprensión uniforme de la naturaleza de estos patógenos. Quedó abierta la cuestión de si esos minúsculos agentes infecciosos eran realmente microorganismos o meras sustancias químicas. Ya sea que se haya adoptado o rechazado esta o aquella posición, en cualquier caso, las pruebas empíricas podrían presentarse tanto con fines a favor como en contra.

La naturaleza microbiana del virus quedó demostrada por la transmisibilidad ilimitada de enfermedades infecciosas causadas por patógenos filtrables de un individuo susceptible a otro, por lo que sólo se requería una cantidad mínima de sustancia cada vez, que debía ser sometida a una considerable dilución en el cuerpo del receptor. Se podría imaginar que incluso la sustancia más eficaz pronto se volvería ineficaz mediante esta dilución continua, a menos que interviniera un proceso compensatorio dirigido en sentido contrario, la capacidad de aumentar la cantidad desde el interior, de multiplicarse por la asimilación de sustancias extrañas manteniendo constantemente las propiedades originales, sin embargo, se consideraba exclusivamente un atributo de la sustancia viva (véase Doerr 1923: 909). "Que una molécula de proteína crezca de sí misma y se divida es todavía incomprensible con la visión actual de la vida y la reproducción", como explica Seiffert (1938: 9).

Dado que los diversos tipos de virus podían ser inactivados ("matados") por ciertas influencias físicas y químicas (de modo que el material alterado ya no era infeccioso) sin afectar las propiedades químicas y serológicas y la forma de los cristales microscópicos -que permanecían intactos-, también ayudó a entender el virus como un microbio: Los microbiólogos e inmunólogos estaban familiarizados con el hecho de que las bacterias eran privadas de su capacidad de

---

12, Bawden, Pirie et al. afirmaron algo más tarde (1936) que habían descubierto fósforo en la sustancia cristalina extraída de las plantas de tabaco enfermas de mosaico y que este elemento estaba contenido en forma de ácido nucleico. Se preguntaban si la sustancia cristalina que habían aislado era el propio virus o no. Para ellos todavía no se había probado, "que las partículas que hemos observado existen como tales en la savia infectada" (ibíd. , 1052). Stanley admitió que la sustancia aislada no consiste sólo en proteína. Después de eso, los resultados de su investigación fueron ampliamente reconocidos. Unos años más tarde, von Schramm informó que el virus del mosaico del tabaco todavía es capaz de producir una nueva generación de virus, incluso si su envoltura de proteínas se modifica químicamente y se rompen pedazos de ella. Schramm descompuso las partículas con un álcali débil. Luego se añadió ácido nítrico, después de lo cual las partículas volvieron a su forma original. Pero ya no contenían ácido nucleico y no eran capaces de reproducirse, lo que llevó a la conclusión de que la proteína del virus no contenía la información para su reproducción. En 1955/56, Schramm y Gierer lograron obtener el ARN libre de proteínas de este virus añadiendo fenol a una suspensión del virus del mosaico del tabaco. Con este ARN "puro" se pudo demostrar que sólo él contiene toda la información para la replicación de los virus (nota de Munk 1995: 37 f. ; sin referencias). Independientemente de estas investigaciones, Fraenkel-Conrat del Laboratorio de Virus en Berkeley, cerca de Stanley, llegó a la misma conclusión.

13. La cristalización de un virus animal no tuvo éxito hasta 1955, a saber, el virus de la poliomielitis (Schaffer/Schwerdt 1955).

reproducción y por lo tanto de su infectividad al matarlas, sin modificar reconociblemente la composición química de sus sustancias corporales y sin afectar de ninguna manera las funciones del antígeno.

Burnet y Andrewes se refirieron a "la aparición de tipos inmunológica o funcionalmente diferentes, cuya transmisión, dentro de límites bastante amplios, mantiene siempre el tipo inicial". Cada tipo de virus de la fiebre aftosa provoca el mismo cuadro clínico en las cobayas y, sin embargo, el carácter inmunológico de los diferentes tipos permanece inalterado, tanto si el pasaje se produce en la cobaya como en otro animal susceptible"; (1933: 169; véase también Munk 1995: 7 y ss. ). En el caso del herpes, continúan Burnet y Andrewes, es posible, "a través de pasajes adecuados, obtener cepas que son . . . neurotrópicas o dérmicas y multiplicarlas . . . con estas propiedades. "Los virus tumorales aviarios y los virus bacterianos tenían la misma característica" (estas especies se examinan a continuación), "una característica probablemente común a todos los organismos vivos de cualquier tipo". Cada cepa pura tendrá ciertas características hereditarias. . . que son independientes del ambiente circundante y lo distinguen de otras cepas. La aparición de ese tipo de individualidad en los patógenos transmisibles de las especies en cuestión sugiere la conclusión "de que se trata de microorganismos independientes con autoprofiteración" (ibíd. ). Sin embargo, los virus mantendrían su carácter original durante la transmisión en serie, incluso si la especie huésped cambia, lo que es un signo inequívoco de comportamiento autónomo. El hecho de que, por ejemplo, los virus del herpes sólo se conviertan en virus del herpes, independientemente de que se reproduzcan en la piel humana o en el cerebro del conejo, era para él una prueba contra el concepto de formación de virus endógenos. No fue posible probar empíricamente una relación química o serológica entre la proteína del virus y la proteína normal del huésped, lo que habría apoyado la hipótesis de la producción de virus endógenos. Así, Chester (1936) se convenció inicialmente de que había utilizado la fijación del complemento y la anafilaxia para detectar reacciones cruzadas entre la proteína del virus del mosaico cristalino y la proteína normal de la planta de tabaco. Sin embargo, las pruebas mostraron que los preparados de la proteína del virus estaban contaminados con proteína normal (véase Doerr 1938: 36). Seiffert se refirió a la investigación de la inmunidad: "Sobre la base de la investigación de la inmunidad, sabemos que cada virus que ha sido investigado en esta dirección tiene su propia estructura de antígeno. El virus de las vacunas, obtenido de humanos, ganado, conejos, cultivos de tejidos, cultivo de huevos, siempre produce las mismas reacciones específicas con los sueros inmunes. Sería biológicamente aún más difícil de entender que un virus con una estructura proteínica completamente idéntica se formara uniformemente en células de animales tan diferentes. Sin embargo, lo mismo se aplica al muy pequeño virus de la fiebre aftosa. Es bastante improbable que sus tres tipos, que se distinguen serológicamente de forma aguda en su estructura, puedan producirse de forma bastante uniforme en ganado, cobayas y cultivos. Tal desarrollo de un virus a partir de los componentes de las células es mucho más difícil de comprender que la igualmente incomprensible autorreplicación del virus, que son aparentemente moléculas de proteína pura"; (1938:9).

También se han conocido casos de una misma planta infectada con dos o más tipos de virus simultáneamente, por ejemplo, el tabaco con el virus del mosaico y el virus de la mancha anular. En tales casos, siguiendo la idea de la creación de virus endógenos, habría que suponer que el metabolismo de las proteínas patógenas en el mismo huésped es capaz de producir varios tipos de proteínas de alto peso molecular, que sin embargo conservan sus propiedades especiales, ya que pueden ser aisladas por varios métodos. Esto hizo que fuera problemático adaptar los hechos observados a la idea de que las especies de virus no son más que moléculas de proteínas (véase Smith 1935: 21 y siguientes).

La opinión de que el patógeno filtrable es un microbio podría hacerse creíble refiriéndose a su capacidad de cambio y adaptación. En lo que respecta a la enfermedad del tabaco, podría decirse que "además de las habituales manchas de color verde claro y oscuro, rara vez aparecen manchas

amarillas. Si ahora se cortan e inoculan en otras plantas, sólo aparece la variante amarilla. Ahora podría ser que la primera planta tuviera tres tipos diferentes de virus desde el principio. Sin embargo, si el virus verde, que siempre permanece verde con el mismo tipo de tabaco, se transfiere a otro tipo de tabaco, aparecen repentinamente manchas amarillas. Por lo tanto, el cambio ambiental juega un papel"; (Heilmann 1940: 657).

Sin embargo, también hubo argumentos de base empírica para defender el concepto de producción de virus endógenos y para apoyar la idea de que el virus es un *Contagium Inanimatum*, una proteína uniforme que actúa como un autocatalizador orgánico. La comprensión del virus como un microbio filtrable fue puesta en duda por muchos investigadores de virus porque, en su opinión, las dimensiones submicroscópicas no eran compatibles con el mínimo de organización y estructura que se requería para una "totalidad" viviente según la opinión generalizada. Guiados por la doctrina imperante de que los seres vivos deben organizarse de manera celular, parecía más plausible interpretar el fenómeno como una sustancia química, porque esas células diminutas, como se supondría en el caso de la naturaleza microbiana de los virus filtrables, eran difíciles de imaginar. El agente filtrable también parecía ser demasiado pequeño para satisfacer el "requisito de espacio de la proteína"(Errera 1903: 73), sin el cual la vida sería impensable. Incluso en la década de 1930 todavía era un misterio para muchos cómo una partícula compuesta por unas pocas moléculas podía ser hecha de tal manera que fuera capaz de llevar a cabo todas las funciones complejas de un organismo vivo y autónomo. Los organismos elementales parecían tener que ser al menos lo suficientemente grandes para cumplir este requisito.<sup>14</sup> Andriewsky (1915: 90) descubrió que el virus de la peste de los pollos pasaba a través de filtros que retenían la hemoglobina. El diámetro de las moléculas de hemoglobina se dio como 2,3-2,5  $\mu$ , y Andriewsky por lo tanto concluyó que las moléculas o micelas del virus tendrían que ser aún más pequeñas, de modo que las partículas del virus no podrían ser estructuras similares a las células animales o vegetales conocidas hasta la fecha<sup>15</sup>.

La existencia de seres vivos de dimensiones submicroscópicas también podría cuestionarse con el argumento de que los ultramicrobios patógenos, si existieran, tendrían que enfrentarse a organismos saprofitos que podrían cultivarse fácilmente *in vitro*.

---

14. Sin embargo, estudios posteriores de Stanley (1935), Best (1936), Beard y Wyckoff (1937) demostraron que incluso pequeños tipos de virus, como el virus de la enfermedad del mosaico del tabaco o el papiloma del conejo de Shope, contienen proteínas. Según otra variante, la imposibilidad de imaginar una célula con dimensiones tan diminutas que ni siquiera la proteína indispensable, el material de construcción absolutamente necesario de toda célula, encontrara espacio, parecía dejar de ser un problema si se permitía ver las partículas elementales no como células sino como moléculas. La idea de que la célula representa la forma básica más primitiva e indivisible de toda la vida había sido abandonada en gran medida. Inicialmente, las estructuras del plasma celular como la granula (mitocondrias) se identificaron como seres vivos independientes (simbiontes) que originalmente eran extraños a la célula pero que se habían vuelto dependientes de ella (Buchner 1930: 809 y ss. ). O las estructuras celulares fueron probablemente vistas como los propios elementos de forma de la célula, que sin embargo tenían una cierta independencia de las funciones de vida dentro del grupo celular. La investigación de la célula morfológica y, sobre todo, el estudio de los procesos implicados en la división celular mitótica y en la fecundación de los ovocitos tenía que dar constantemente un nuevo impulso a la idea de que la célula no es una unidad sino ya un complejo de unidades mucho más pequeñas. También se consideró que la vida terrestre no comenzó con una célula.

15. En vista de esto, se sintió tentado a estar de acuerdo con la hipótesis del *Contagium vivum fluidum*. Sin embargo, la hipótesis de la "molécula de proteína viva" estaba vinculada a la dificultad de atribuir a las moléculas de proteína aisladas la capacidad de alimentarse, reproducirse, heredar y adaptarse. A veces también se consideró que el virus puede corresponder a un estado límite entre lo animado y lo inanimado, que son equivalentes a meras moléculas o ensamblajes moleculares.

Cabe señalar que todos los esfuerzos realizados en ese momento para demostrarlo no habían tenido éxito (Molisch 1919)<sup>16</sup>.

El hecho de que la infecciosidad sólo era transmisible por medios artificiales también se utilizó como argumento contra la suposición de la naturaleza microbiana del virus. En vista de la transmisión artificial, parecía más apropiado suponer que una toxina capaz de causar una acción de contacto fisiológico en las células normales, con el resultado de que la misma toxina se produce allí secundariamente, tenía más peso. La toxina de la enfermedad del mosaico tiene la propiedad de actuar de manera fisiológico-autocatalítica (1905: 296). Baur también consideró que la transmisión artificial de la enfermedad era algo incompatible con la naturaleza microbiana del virus (1904).

Las especies de virus como la viruela mostraron un comportamiento contra las influencias mecánicas, osmóticas y químicas, que hicieron que la existencia de una membrana superficial pareciera cuestionable, pero que la mayoría de los microorganismos exhiben (ver Schramm 1942b:794).

El tipo de composición de los virus se consideró un criterio comprobable experimentalmente para la asignación de los virus a los organismos o a los agentes químicos, por lo que la uniformidad y una composición química definida sugerían esta última variante, mientras que una variabilidad dimensional de los elementos de los virus, que algunos investigadores afirmaban haber observado, era más probable que diera a estas entidades el carácter de organismos. La reproducción por división celular tendría que dar lugar a partículas de virus heterogéneas, mientras que la homogeneidad extensiva, tal como Svedberg y Erikson-Quensel afirmaron haber determinado en el virus del mosaico del tabaco en la ultracentrifugación y la electroforesis (1936; nota de: van Helvoort 1996: 288)<sup>17</sup>, se consideraba una propiedad de una sustancia química.

---

16. Para Doerr, esta no es una conclusión convincente, porque no se puede descartar que sólo haya ultramicrobios patógenos. . . estas formas de vida se reducirían entonces a meras regresiones en la observación filogenética y no habrían perdido el significado de la cuestión del origen de la vida y el problema de la abiogénesis como la "apertura de un mundo de ultrasondas" (1923: 910). En defensa de la opinión de que los virus son microbios, se desarrolló también la idea de que los virus eran posiblemente incapaces de crecimiento saprófito porque habían sufrido una pérdida inusualmente alta de las enzimas necesarias para ello durante el desarrollo, de modo que se habían convertido en parásitos obligatorios -variante explicativa que todavía se utilizaba en los años cincuenta, según Pirie (1973: 45, nota de: van Helvoort 1994a: 199; véase también Hershey 1957: 230 f. ), lo que permitió mantener la comprensión del virus como la forma de vida más simple a pesar de la falta de pruebas de crecimiento saprófito, lo que incluía la idea, ya criticada a finales de los años cuarenta, de que la reproducción de los virus tiene lugar mediante la división celular.

17. En contra de la idea de que el virus demostró ser inanimado cuando se cristalizó, se pueden hacer varias analogías que sostienen que una estructura cristalina puede ser compatible con propiedades y funciones vitales. Uno de los ejemplos más conocidos de "biocristales" dice Doerr (1944a: 44), "son las fibras musculares . . . los portadores de contractilidad son las moléculas filamentosas alargadas de la miosina, una proteína parecida a la globulina, altamente birrefringente, que en un arreglo experimental adecuado producen los mismos patrones de rayos X que los propios músculos . . . Incluso en una solución al 3%, la miosina . . . muestra la capacidad de solidificarse en un gel si se deja en pie durante mucho tiempo; la sacudida destruye este arreglo regular lanzando las moléculas filamentosas en desorden, licuando así la gelatina. Del mismo modo, las partículas alargadas y finas de las proteínas virales fitopatógenas . . . son paralelas entre sí, salvo que se requieren concentraciones más elevadas que para la miosina . . . Si existen múltiples y notables relaciones entre la miosina y las proteínas virales cristalinas, esto se aplica en mayor medida a otra contraparte biológica, a saber, las cabezas de espermatozoides, cuya sustancia tiene las propiedades que prueban la estructura paracristalina, y consiste en nucleoproteínas, probablemente en forma de moléculas filamentosas.

El hecho de que los virus pudieran representarse ahora en forma de proteínas macromoleculares -es decir, proteínas cuyas grandes moléculas pudieran identificarse con los elementos del virus en estado de solución- significaba que para los investigadores convencidos de un desarrollo endógeno de los virus, había quedado claro que los agentes infecciosos, según Schramm (1942b: 791), "son uniformes entre sí y están definidos en su composición química, por lo que deben considerarse agentes químicos después de todo". La capacidad de cristalización "generalmente sólo se da en las moléculas químicas, pero no en los organismos de composición complicada" (ibíd. , 792). La composición química del agente tendría que ser "variable dentro de ciertos límites y no definida de manera que la asignación de una fórmula química parezca tener sentido", si se tratara de individuos de unas "cantidad(es) ponderable(s) de microorganismos de una misma especie". La construcción de una red cristalina, sin embargo, presupone un gran grado de concordancia y una gran regularidad en la estructura de las partículas individuales (ibíd. , 791).

## EL DESCUBRIMIENTO DE LA "BACTERIOFAGIA"

A finales del siglo XIX se escribió un capítulo especial en la historia de la investigación de los virus. Esto fue anunciado por el descubrimiento de sustancias disolventes de bacterias a principios del siglo XIX. El elemento disolvente, el "bacteriófago", que también se denominaba "agente lítico" o "lisado de bacteriófagos"(von Preisz 1925: 2), tenía dimensiones que también se habían atribuido al tamaño de las partículas de un gran número de especies de virus patógenos para animales y plantas (véase, entre otras cosas Elford/Andrewes 1932; Schlesinger 1932). Pasaba a través de filtros de porcelana y necesitaba la presencia de bacterias para crecer, al igual que un virus sólo podía cultivarse en presencia de células vivas. Y con las mismas técnicas que permitían la purificación química de diferentes tipos de virus, también era posible obtener concentrados purificados a partir de suspensiones fágicas, cuya eficacia era hasta seis potencias de diez más que la de la solución de partida (véase Schlesinger 1934; Northrop 1938), y al igual que los virus animales y vegetales, parecían ser químicamente similares, es decir, consistir en una nucleoproteína (véase Alloway 1933: 255). Por lo tanto, algunos investigadores consideraron que el fago era uno de los fenómenos similares a los virus (véase Seiffert 1938: 194; Bloch 1940) y se lo denominó "virus bacteriano". Las analogías mencionadas anteriormente estimularon las investigaciones para averiguar hasta qué punto los procesos de bacteriofagia pueden equipararse a la infección en las enfermedades virales y si los fagos también se comportan de manera similar a los virus en otros aspectos más biológicos (véase Bloch 1940: 481)<sup>18</sup>.

Las bacterias son modificadas ("son dañadas y se "disuelven"). Las sustancias se observaron por primera vez a finales del decenio de los '80 del siglo XIX. Nuttal (1888) y Buchner (1889) informaron de un efecto bactericida del suero sanguíneo en el bacilo tifoidea, por lo que este efecto se atribuyó a la proteína contenida en él. Kruse y Pansini informaron de la desaparición de los neumococos en los cultivos de caldo más antiguos que se habían paralizado en su crecimiento (1892).

---

18. También hubo un interés práctico de investigación en la cuestión de si el fago puede utilizarse como objeto modelo de la investigación de los virus, donde se pueden estudiar aspectos esenciales su comportamiento. Una gran colonia de animales debía probar ser mejor modelo que el método de suspensión de virus. Además del gasto y los problemas que entraña el control de las condiciones del procedimiento experimental, se necesita un período de tiempo relativamente largo para un solo estudio, mientras que para probar una suspensión de fagos sólo se necesitan unas pocas horas. El trabajo con virus vegetales, como el virus del mosaico del tabaco, se encontraba entre los virus animales y los fagos eran mejores en cuanto al tiempo necesario y la cantidad de equipo de laboratorio. Por lo tanto, estaba claro que el bacteriófago era, con mucho, el mejor material en estos aspectos. Por lo tanto, tenía sentido tratar de aprender todo lo posible de este objeto experimental de fácil manejo antes de pasar a virus más difíciles que requieren sustratos vegetales o animales para las pruebas" dijo Ellis, que se había ocupado específicamente del crecimiento de cáncer inducido por virus (&lt;1966>; 1972: 63).

En 1899 se comunicaron conclusiones según las cuales las bacterias se disolverían por la pirocianasa (Emmerich, Loew 1899)<sup>19</sup>. Conradi y Kurpjuweit pudieron demostrar la presencia de sustancias termolábiles selectivas inhibitoras del crecimiento en los cultivos de bacterias del grupo de la tifoidea coli, que también se encontraban en el contenido intestinal de los seres humanos, sustancias que, en su opinión, eran formadas por las bacterias en el curso de su crecimiento y estaban estrechamente relacionadas con las enzimas intracelulares. Para nombrar tales "inhibidores"; propusieron el término "autotoxinas"; (1905a: 1764; véase también Conradi/Kurpjuweit 1905b).

En 1915, Twort, un bacteriólogo británico, informó de que se había encontrado con el fenómeno de la disolución bacteriana transmisible, la continua transmisibilidad de los efectos antibacterianos de un quantum de sustrato de cultivo a cultivo. El agente termolábil capaz de disolver las bacterias (lisis) seguía siendo eficaz en altas diluciones (transferencia de pequeñas cantidades de un lisado a un cultivo de caldo fresco) y filtrable a través de los poros de las velas de porcelana (velas Berkefeld). El objetivo inicial de Twort era demostrar la existencia de microorganismos ultramicroscópicos filtrables<sup>20</sup>, es decir, de virus, no sólo en el material patógeno (por ejemplo, en la linfa de los terneros) sino también en el suelo, el estiércol, etc. La existencia de ultramicrobios saprofitos se consideraba muy probable en ese momento.

Dado que se podía suponer que, además de las bacterias ordinarias, en la naturaleza se producen muchas variaciones no patógenas del mismo tipo para todos los microorganismos patógenos, era obvio suponer que se encontraba el mismo comportamiento en los virus filtrables (Twort 1915: 1241), a pesar de que era difícil justificar la suposición empíricamente. La suposición original de Twort era que si las variaciones no patógenas estaban presentes en la naturaleza, probablemente serían más fáciles de cultivar que las patógenas. Intentó hacerse con materiales como estiércol, hierba, agua, etc. en medios de crecimiento probados y especialmente preparados (agar, suero, etc.). Se les añadieron varias cantidades de productos químicos o extractos (setas, semillas). El material que se iba a analizar para detectar virus se mezcló con agua, se calentó a 30° Celsius (también en diferentes momentos) y luego se filtró a través de una vela. Después se inocularon diferentes medios con el filtrado.

Sin embargo, estos experimentos no dieron como resultado el crecimiento del virus filtrable. Con la esperanza de inducir la virulencia del virus que pasa a través del filtro, también se realizaron varios experimentos con animales. Pero los resultados siempre fueron negativos. Nunca ha sido posible hacer crecer un microbio filtrable ("un verdadero virus que pasa por el filtro") a partir de los filtrados mediante la reinoculación en los diversos medios de cultivo. Sin embargo, hubo resultados que no estaban previstos originalmente, resultados que surgieron durante la investigación de las posibilidades de reproducción de los gérmenes filtrables, para los cuales Twort había sembrado linfa de ternera glicerada en agar.

-----  
19. Producto metabólico de acción antibiótica de *Pseudomonas seruginosa*, una especie del género *Pseudomonas*, unos patógenos mixtos inflamatorios. Emmerich y Loew mencionaron el siguiente experimento con bacilos de cerdo rojo: En el cultivo de caldo de estas bacterias, la aglutinación y sedimentación se produjo con el tiempo. Si 1 cm<sup>3</sup> del líquido que se encuentra sobre el sedimento, nublado por las escamas bacterianas aglutinadas, se introducía en un nuevo caldo, la aglutinación y la sedimentación también se producía durante la incubación en períodos regularmente más cortos. Las repetidas transferencias dieron como resultado la disolución de toda la masa de bacilos sedimentados. Al final (como pensaron Emmerich y Loew, por acumulación de enzimas bacteriolíticas), la transferencia del cultivo ya no tuvo ningún éxito.

20. Según Burnet y Andrewes (1933: 162), todos los virus "que son menores de 0,2 μ" podrían describirse como "ultramicroscópicos". Sin embargo, esto no significaba que tuvieran que estar fuera de la visualización por el microscopio óptico". Se han observado corpúsculos diminutos característicos en varias enfermedades virales y parecen estar relacionados causalmente con las propiedades infecciosas del material. Se pueden "poner en el rango de visibilidad del microscopio" (ibíd.) de diversas maneras, por ejemplo, mediante métodos de tinción adecuados en los frotis.

Los tubos de agar inoculados, después de ser calentados a 37° Celsius durante un día, mostraron el crecimiento de colonias de cocos, que inicialmente se veían blancos y opacos (áreas de aspecto acuoso), pero después de algún tiempo la mayoría de ellos se veían vidriosos. Cuando se aplicaron frotis de las colonias que eran sólo ligeramente vidriosas, se formaron colonias opacas y vidriosas. Si, por otro lado, el resto de uno vidrioso era llevado al borde de una colonia opaca, la disolución vidriosa de la colonia comenzaba desde este punto. Toda la colonia apareció vítrea después de un corto tiempo y microscópicamente consistía en los más finos gránulos (y ya no de coco) que podían ser coloreados según Giemsa. Twort demostró que el agente efectivo de tales colonias transparentes es filtrable. Los experimentos con ciertos bacilos del grupo del tifus coli condujeron a resultados comparables.

Twort también observó que estos procesos son más rápidos y completos cuando se utilizan cultivos frescos y jóvenes en lugar de los antiguos, y que casi no sucedía nada con los cultivos muertos o jóvenes que habían muerto poco antes. El material vítreo, cuando se diluye con agua, pasa por los filtros más finos con facilidad. Y una gota de filtrado, transferida a un tubo de agar, fue suficiente para hacer el tubo inadecuado para los micrococos. Al principio se produjo un crecimiento, pero pronto aparecieron manchas vidriosas, que luego se expandieron. Estas manchas dependían de la dilución del material vítreo. En algunos casos era tan activo que se detuvo el crecimiento y ese fenómeno se hizo directamente efectivo. Resultó que el agente efectivo podía ser llevado de una generación de bacterias a la siguiente y que no era capaz de crecer por sí mismo. Twort había considerado inicialmente que había detectado el efecto de un ultramicrobio al tratar de sacar conclusiones definitivas de los resultados. Sin embargo, al final, consideró que se trataba de un principio autolítico (ibíd. , 1242 s.). En el siguiente paso, parte del líquido filtrado (10 gotas) se añadió a un tubo de caldo estéril fresco previamente inoculado con patógenos de disentería bacteriana (bacilos de Shiga) y también se incubó. Inicialmente, el oscurecimiento esperado se produjo en el tubo por la multiplicación de los gérmenes de disentería añadidos (después de la incubación). Después fue nuevamente filtrado y una parte de este se añadió a un nuevo tubo y así sucesivamente. Sorprendentemente, un día el tubo del último experimento quedó limpio (estéril). En un tubo de control (sin adición de filtrado), que también había sido cargado con bacilos, los gérmenes se reprodujeron normalmente y el caldo se enturbió. Esto demostró a d'Herelle que se puede filtrar algo en las heces que disuelve los bacilos y que, como se pudo deducir de la serie de dilución, se multiplica.

D'Herelle determinó que esta sustancia podía ser reproducida en serie. Si se sembraba una suspensión de bacilos Shiga frescos (obtenidos de un cultivo de agar ordinario) en el tubo en el que había fallado el crecimiento, estas bacterias se disolvían después de varias horas; el tubo aparecía completamente despejado. En detalle: D'Herelle añadió una gota del cultivo disuelto a un cultivo de caldo fresco de bacilos. Después de 15 horas esto también se produjo. De la misma manera añadió una gota de la cultura disuelta a una nueva suspensión y así sucesivamente. En lugar de debilitarse, la eficacia lítica se aceleró después de cada paso. En otras palabras, cuantos más pasajes la precedieron, menos tiempo tardó la solución en alcanzar un nivel mínimo, y ya no cambió. Esta continuación en serie del principio lítico y su multiplicación cuando la bacteria se disuelve fue interpretada ahora por d'Herelle -en contra de la opinión de Twort- como prueba de que el microbio vivía a expensas de la bacteria, como parásito de la misma (d'Herelle 1922), por lo que su estudio fue el estudio de "la patología de la bacteria" (d'Herelle 1921: 665). El tamaño de este "ultramicrobio", que también llama "micelo coloidal viviente" en uno de sus ensayos (1928: 541), no excedería al de una molécula de proteína (1921: 664).

Otro experimento tenía como objetivo apoyar esta tesis, un intento de hacer visible el efecto disolvente de las bacterias en los medios de cultivo sólidos: D'Herelle añadió una pequeña cantidad de un cultivo disuelto (unos 0,00001 cm<sup>3</sup>) a un cultivo de caldo de bacilos del Ruhr. Inmediatamente y después de una, dos y tres horas de incubación, se esparció una gota de cada uno

en un césped de bacilos (en tubos de agar inclinados). La variación del tiempo de contacto condujo a los siguientes resultados: en el primer tubo (sin incubación) el agar se cubrió con un césped de bacilos normales, que tenía dos agujeros, es decir, lugares donde no se podía detectar ningún crecimiento bacteriano. El tubo inoculado después de una hora de incubación mostró seis agujeros, el inoculado después de dos horas mostró sólo un rastro, el inoculado después de tres horas no mostró ningún cultivo. Si se dejaba un tubo que contenía bacilos shiga y unas pocas gotas de un cultivo disuelto, se producía una turbidez secundaria algún tiempo después de la aclaración -que indicaba la esterilidad- causada por los bacilos shiga que eran o habían llegado a ser obviamente resistentes al efecto disolvente. D'Herelle interpretó los resultados de sus experimentos como una confirmación de su punto de vista de que lo que disuelve la bacteria se multiplica y toma formas visibles. De los "agujeros" concluyó que las colonias se formaron con la reproducción, y por lo tanto sólo podía ser un ser vivo corpuscular. El agente lítico, que supuso que no sólo se encontraba en los convalecientes de disentería, sino que también estaba muy difundido en la naturaleza, se llamó primero "Bacteriophagum intestinale"; y más tarde "Protobios bacteriophage", que significa un microbio ultramicroscópico (invisible) que actúa contra los bacilos y pasa a través de los poros de un filtro de porcelana.

Los oponentes a la posición de d'Herelle - después de Hoder (1932: 4), Otto y Munter (1928: 410) y von Gutfeld (1925: 413) formaron la mayoría de los investigadores<sup>21</sup> - vieron un producto de descomposición bacteriana en el bacteriófago. Así pues, un gran número de investigadores también comunicaron que habían producido "lisina" sólo a partir de bacterias: Gildemeister y Herzberg informaron a mediados del decenio de los años 20 de que habían investigado la "formación espontánea de lisina" bajo la influencia de condiciones de cultivo variadas (los medios de cultivo, la temperatura y el tiempo eran variados), y las investigaciones habían demostrado que los bacteriófagos se habían formado en una cámara de reacción estéril de bacteriófagos, en la que la formación espontánea de lisina se regía principalmente por la temperatura (1925). Por lo que tales factores también fueron objeto de controversias (véase Otto 1923: 255). Se le dijo a Rosenthal (1926: 612) que de los cultivos sin fagos (disentería, tifus, coli, etc. ) después de algunos pasajes, se obtuvieron numerosos de ellos, por lo que hay que suponer un desarrollo espontáneo de los fagos. Bordet y Ciuca, que culpaban del fenómeno de d'Herelles a un trastorno metabólico de la bacteria ("viciation nutritive"), declararon que tras repetidas inyecciones de bacterias coli normales en la cavidad abdominal de cobayas pretratadas con cultivos de cólicos, se formó una lisina transmisible para la cepa de colis utilizada, que podía obtenerse fácilmente con el exudado. Es decir, afirmaban haber obtenido lisina dirigida contra los bacilos de coli de manera experimental a partir de ese exudado peritoneal sin utilizar filtrados de heces (1921). Los experimentadores identificaron entonces tal o cual condición, que tenía por objeto colocar a las bacterias normales en condiciones especiales que influían en sus condiciones de vida en una determinada dirección, lo que permitiría o favorecería la producción de lisina (adición de suero inmunitario, solución sublimada débil, enzimas leucocitarias, ciertas toxinas, etc.). A este respecto, se podría hacer referencia a las observaciones de Ehrenberg sobre las enzimas de las proteínas (1922: 432). En sus experimentos, Ehrenberg fue capaz de "cultivar" artificialmente y mantener un cierto grado de especificidad en los fermentos proteicos, por lo que la filtración había demostrado ser beneficiosa para la formación de fermentaciones. Sospechaba que la disolución bacteriana estaba causada por los leucocitos. Kuttner (1921a: 1921b) informó de que había obtenido un filtrado que disolvía las bacterias de los leucocitos, de las células de la mucosa intestinal y de las células hepáticas de los cobayas, que tenía un efecto disolvente sobre los gérmenes de la tifoidea y la disentería (shigabacillus). Según Proca (1926: 125, 153) la lisina pertenecía a las endotoxinas o fermentos intracelulares.

-----  
21. Sin embargo, según Doerr, la mayoría de los investigadores de fagos estaban indecisos (1923: 909).

Von Gruber y von Angerer vieron en la "lisina" enzimas digestivas que ya estaban presentes en las bacterias normales, pero que normalmente no eran efectivas (von Gruber 1923: 204 f. ; von Angerer 1923: 205 f. ). Von Gruber recordó la autodigestión del jugo de la levadura por la endotriptasa y el rápido derretimiento de la levadura bajo la influencia de pequeñas cantidades de benceno, éter, etc. Sobre esta base, Otto y Munter determinaron la "naturaleza biológica de la lisina bacteriófaga . . . sobre la base de su comportamiento químico-físico como una solución altamente molecular de proteína bacteriana . . . cuyas propiedades . . . pueden ser explicadas por las leyes que rigen las soluciones coloidales . . . (1928: 400). La disolución bacteriana debía iniciarse y mantenerse mediante la descomposición de las bacterias vivas en partículas proteínicas inanimadas y fermentativas (Otto/Munter 1923: 403); Otto y Munter determinaron que las sustancias que disolvían las bacterias eran las "partículas proteínicas bacterianas más pequeñas dotadas de propiedades fermentativas" (1928: 410 y ss. ). Bail (1925), que se inclinaba por la idea de que el bacteriófago formaba parte de la sustancia generada del cuerpo bacteriano, pensó en fragmentos liberados de células (especialmente cromosomas): las fuerzas protectoras del cuerpo conducen a una degradación de los bacilos, por lo que éstos pierden ciertas propiedades, y en algunos casos se reducen al "tamaño de los fragmentos", para que puedan pasar a través de filtros a prueba de bacterias. Si se unieran estos fragmentos, probablemente todavía viables, con los bacilos normales, se eliminarían las sustancias perdidas durante la descomposición y se volverían a convertir estos bacilos en fragmentos.

Otro representante de este entendimiento de la reproducción de fagos apoyado teóricamente por las enzimas es Northrop, quien se dedicó a los estudios de las enzimas cinéticas en la década de 1920, en un período en que la naturaleza proteica de las enzimas acababa de ser comprobada<sup>22</sup> . Las investigaciones arrojaron productos cristalinos que, sin embargo, no mostraron ninguna actividad enzimática. Se descubrió que esos productos eran precursores de proteínas con esa actividad y se pudieron demostrar sus propiedades autocatalíticas<sup>23</sup>. En el caso de Northrop, los procesos autocatalíticos proporcionaron un punto de partida adecuado para la interpretación de fenómenos biológicos como la síntesis y la propagación de proteínas en el contexto de la bioquímica y la fisiología. Y de manera similar a la forma en que las enzimas activas se forman por autocatálisis, Northrop también imaginó la formación de fagos (Northrop 1937; ver Olby 1974: 149 f. ), que para él y sus colegas no podía ser un organismo vivo y complejo (Krueger/Northrop 1931; Krueger/Scribner 1939; nota emitida: van Helvoort 1994b: 108). Según este concepto, el fago se desarrolla a partir de un precursor ya presente en la bacteria en una reacción análoga a la conversión del pepsinógeno y el trisinógeno en las enzimas pertinentes in vitro (véase Krueger 1937: 379)<sup>24</sup>.

---

22. Sumner (1926) fue el primero en lograr aislar la enzima urea-cortadora de la ureasa, presentándola en forma cristalina e identificándola como una proteína. No fue sino hasta principios de los años 30 que Northrop también proporcionó pruebas de pepsina y tripsina cristalina. La cristalización de las enzimas proteolíticas pepsina, tripsina y otras proteasas ha sido ampliamente reconocido como un avance significativo en el estudio de los procesos bioquímicos. En los años 30, no se habían desarrollado ideas claras sobre la formación de proteínas en general y la formación de enzimas en particular. Una posible explicación es que las enzimas proteolíticas que intervienen en la degradación de las proteínas también desempeñan un papel en su síntesis.

23. En otras palabras, en algunas enzimas el precursor de la enzima se transformó bajo la influencia de la enzima activa, lo que permitió llegar a la conclusión de que la formación de esas enzimas es un proceso autocatalítico.

24. Según Krueger (ibíd. ), la conversión en fagos podría basarse en la división hidrolítica de las proteínas o considerarse la fase final de una síntesis en la que el fago completo actuaría como catalizador. Estas afirmaciones se basaron principalmente en estudios que lograron aislar los fagos de estafilococos en forma de una nucleoproteína, de modo que a su precursor también se le pudo atribuir el carácter de proteína.

Doerr (1938: 65) probablemente consideró que las células bacterianas inactivas producen precursores de fagos, por así decirlo, que se convierten en tales en presencia de fagos activos, lo que constituye una "hipótesis bastante dudosa". Sin embargo, aunque no se esté de acuerdo con ello, hay que reconocer la importancia de los resultados experimentales "si resisten a un escrutinio cuidadoso; en cualquier caso, se argumenta en contra del hecho de que los fagos pueden ser parásitos exógenos de la bacteria".

Se llevaron a cabo investigaciones apropiadas para aislar el fago en forma pura y para probar la existencia de precursores de fago. Los resultados de los estudios en los que se utilizó una cepa de estafilococos se utilizaron para respaldar la opinión de que cuando los estafilococos se reproducen, se forma en ellos una etapa preliminar de fagos que, al entrar en contacto con ellos, se convierten en fagos<sup>25</sup>. La formación de fagos se detectó por un rápido aumento del título de fagos en la mezcla de precursores-fagos. Northrop recurrió al fago porque encontró que el virus bacteriano era un prototipo para estudiar la síntesis de proteínas, especialmente porque podía confiar en investigadores como Twort, Gratia, Bordet y otros que creían que los fagos eran enzimas producidas por bacterias.<sup>26</sup>

Varios investigadores no tardaron en incorporar las observaciones de los fenómenos de variabilidad en las bacterias a sus investigaciones sobre el fenómeno de disolución de las bacterias<sup>27</sup>, siguiendo la idea de que las propiedades bacterianas estaban causadas por la acción de los fagos, propiedades que se mantuvieron a lo largo de varias generaciones, por lo que también parecía permisible "hablar de herencia de las propiedades y suponer un cambio genotípico en la bacteria por el fago en cuestión" (Hoder 1932: 10). Se suponía que los fagos causaban un cambio en las características bacterianas y que había que afirmar la aparición de nuevos tipos en contradicción con la doctrina imperante de los bacteriólogos de la época, que se adherían a un esquema rígido de grupos bacterianos<sup>28</sup>. En el curso de los experimentos, las bacterias desaparecieron y volvieron como resultado del efecto de la lisina, como el colibacilo al comienzo de la disentería, el cólera, etc. desaparecen y reaparecen con la convalecencia, "interfirieron" con la práctica bacteriológica, que tenía por objeto extraer un microorganismo bien definido del material patógeno (por ejemplo, el pus) y detectar la cantidad y la distribución de la bacteria para interpretar los síntomas de la enfermedad<sup>29</sup>.

-----  
25. Sin embargo, la teoría de la existencia de un precursor de fagos se basaba únicamente en el trabajo con una misma cepa de estafilococos y un fago asociado. No ha habido intentos de detectar etapas precursoras en otras especies fágicas.

26. "La multiplicación del bacteriófago durante la bacteriofagia, combinada con la supuesta naturaleza no viviente del bacteriófago, constituyó una cuestión interesante para Northrop" (van Helvoort 1994b: 106).

27. La primera observación detallada de la variabilidad fue, como explica Fleck, relacionada con la llamada mutabilidad de la bacteria coli. Los observadores (Neisser y Mansini 1906) habrían examinado las culturas tanto después de 24 horas como de unos pocos años. Hoy en día, esta observación no se entiende como la "clásica . . . variabilidad, sino como el efecto bacteriófago"; (<1934>; 1980: 122 f. ). Ciertamente, la posibilidad de notar un agente disolvente y modificador de bacterias y su relación con ciertas sustancias químicas y físicas se creó con los cambios en la forma en que se crearon y cultivaron ciertas cepas de bacterias y con el uso de ciertas fuerzas químicas y físicas. La extracción de cultivos puros de placas lubricantes fue de gran importancia (inicialmente, mezclados o cultivos de frotis) ya que se necesitaban, por ejemplo, para probar la virulencia de los gérmenes sospechosos. Si se almacenan durante un período de tiempo adecuado, puede producirse una variabilidad de las bacterias, que es menos visible en las placas de lubricación.

28. Fracaso "por la resistencia de la naturaleza. . . que no tolera la esquematización" (Hoder 1932: 115).

29. Además, la "autocuración" que se puede esperar del principio lítico -la eficacia terapéutica del parásito disolvente de la bacteria en lo que respecta a las infecciones bacterianas- no se puede conciliar fácilmente con la idea de una terapia causal de las enfermedades infecciosas mediante el aislamiento, la identificación y la caracterización de un patógeno. Sin embargo, las expectativas de muchos médicos de que los fagos pudieran utilizarse con éxito para una terapia dirigida contra algunas enfermedades infecciosas no se cumplieron posteriormente.

Dado que los bacteriólogos estaban interesados principalmente en la identificación de las bacterias como patógenos -para lo cual había que suponer que la estabilidad de las características morfológicas no se veía afectada por el acceso experimental a los cultivos- apenas se interesaban por los fenómenos de variabilidad. Por consiguiente, las conclusiones que parecían indicar esos fenómenos se atribuían a menudo al efecto de errores técnicos<sup>30</sup>.

Bordet y Ciuca (1920) asumieron que la reproducción de los bacteriófagos se desencadena por elementos leucocitarios (que los leucocitos podrían causar la disolución de las bacterias fue - como se mencionó anteriormente - también asumido por Kabéshima 1920). Para explicar el efecto continuado de este estímulo, utilizaron el concepto de herencia: bajo la influencia de un estímulo que emanaba de los leucocitos (que son abundantes en la región del Ruhrstuhl, por ejemplo), se formaban variantes en las formas de las colonias que contenían el agente lítico. Bajo la influencia dañina de las células, aparecerían variantes de los bacilos de disentería que contienen una sustancia promotora de la autólisis. Las variantes autolisadas deberían poder heredar esta propiedad. Al morir los bacilos, se liberaría el fermento autolítico, que podría atacar a los bacilos de disentería normales, que entonces también desarrollarían una tendencia a la autólisis. Gildemeister (1917) determinó que en las placas de esparcimiento de las heces (entre otros disentería y colibacilo) en varios casos formaban un grupo de colonias de forma peculiarmente irregular que eran consistentes en sus características principales entre las diversas especies bacterianas. En estas colonias se observó un crecimiento más o menos restringido del bacilo. Las formas individuales de este grupo cambiaron constantemente entre sí durante la reproducción posterior, y los "clanes en constante cambio" se separaron de las formas normales (ibíd. , 54). A partir de suspensiones bacterianas, a las que Gildemeister había suministrado una "lisina" bacteriófaga (como llamó a este fenómeno), realizó inoculaciones y recibió formas similares de colonias (ibíd. , 56). Después de conocer el trabajo de d'Herelle, asumió que la bacteriofagia pertenecía al campo de los fenómenos de variabilidad (ibíd. ). Las llamó "formas aleatorias", con las que más tarde relacionó la afirmación de que ya había descubierto antes de d'Herelle que el agente lítico era precursor de formas de colonias (1923: 181).

Las investigaciones sobre el efecto fágico disolvente de las bacterias, cuya prueba, según Hoder, fue "una considerable complicación de la bacteriología y . . . un avance definitivo de su sistemática demasiado rígida", "que, gracias a la investigación de las mutaciones, de todos modos . . . ha empezado a flaquear y muestra alarmantes lagunas" (1932: 100 f. ), no condujeron inmediatamente a una nueva teoría unánimemente aceptada con la que se podría haber puesto fin a la situación de crisis. El hecho de que tanto el "fenómeno d'Hereliano" (blanqueamiento de los cultivos de caldo sin residuos visibles) como el "fenómeno twortsiano" (un material vítreo que se formó cuando se disolvieron las colonias de cocos que se habían esparcido en el agar) se referirían al "mismo fenómeno natural" era, entre otras cosas reclamado por Gratia (Gratia/Jaumin 1921: 880);

---

30. En la "época clásica de la cocina de Pasteur. . ." según Fleck, "se desarrolló un rígido estilo de pensamiento bacteriológico: al reconocerse sólo un método estrictamente ortodoxo, se obtuvieron resultados muy cercanos y uniformes. Por ejemplo, en general sólo se utilizaba una inoculación por cada período de 24 horas de los cultivos; no se consideraban dignos de investigación los cultivos muy frescos, de unas 2 a 3 horas de antigüedad, ni los muy viejos (de unos 6 meses). Por lo tanto, todos los cambios secundarios de las culturas, que constituyen el punto de partida de la teoría de la variabilidad en el nuevo estilo, escaparon a la atención" (Fleck, a. a. O. , 122).

que fue capaz de transferir un fenómeno a otro (esto contradijo a d'Herelle, quien al principio pensó que el fenómeno que había descubierto no era idéntico al fenómeno de Twort).<sup>31</sup>

Sin embargo, esto no niveló de ninguna manera la brecha entre las opiniones de ambos descubridores. Más bien, en el período siguiente se desarrolló una controversia entre los partidarios de los Tworts y los seguidores de la opinión de d'Herele, que se renovaría una y otra vez con los avances empíricos en la investigación de los fagos. "La polémica insensata que giró en torno a la palabra fenómeno "d'Hereliano" dice Anderson mirando hacia atrás (1969>; 1972: 72), "duró varias décadas y sólo se volvió irrelevante con el advenimiento de la investigación genética molecular de los fagos. Los resultados obtenidos no fueron tales como para hablar claramente a favor o en contra de la naturaleza animada del fago, de modo que "muchas evaluaciones sobre la naturaleza del bacteriófago son subjetivas", como descubrieron Gildemeister y Herzberg a mediados de los años 20 (1925: 403). Cada lado podría dar razones apoyadas en la experimentación para representar su posición, de modo que al decidir a favor o en contra de la teoría de los seres vivos "en última instancia depende del punto de vista del autor, cómo evalúa sus resultados", como juzgó von Gutfeld en 1925 (1925: 427). También se pudo observar el efecto bacteriófago con los ojos - se pudo observar como la inhibición de la turbiedad en los caldos de cultivo o el aligeramiento del caldo ya turbio y cómo la formación de manchas libres de crecimiento en los céspedes bacterianos en placas de agar - no contribuyó a una comprensión generalmente aceptada. "Ni una ni otra forma de hacer visible el efecto bacteriófago es completamente adecuada", dijo Hoder a mediados de los años 20, "para la determinación de los bacteriófagos" (1925: 424). De la misma manera, la tesis de que los bacteriófagos podían aparecer espontáneamente en cultivos puros fue evaluada "por los diversos autores según su actitud ante la teoría del virus de d'Herelle. . ." (Gildemeister/Herzberg (1925: 406). Doerr (1922: 1538) describe la situación de la siguiente manera: " . . . entre un ultramicrobio que es patógeno sólo para las bacterias, microscópicamente invisible y capaz de reproducirse sólo dentro de las células bacterianas vivas, y una sustancia inanimada, coloidalmente disuelta, que es tóxica sólo para las bacterias vivas (en crecimiento) y que se reproduce en una escala enorme por las bacterias influenciadas por ella, existe de hecho tal suma de relaciones que debe ser posible interpretar muchas observaciones y resultados de pruebas en un sentido así como en el otro".

La comprensión del virus como parásito se benefició del hecho de que el agente filtrable se reproducía sólo a expensas de las bacterias vivas. Dado que el efecto que se afirma que es parasitario podría extenderse a varias especies bacterianas, era obvio que probablemente sería necesaria una adaptación. Según Bruynoghe (1921), la virulencia de las distintas cepas fágicas debía considerarse como diferente y los pasajes como una posibilidad de aumentar la virulencia. Según Hoder (1932: 10), sólo una especie o grupo es atacado en un momento dado. En este caso, la intensidad con la que se ataca a los miembros individuales del grupo no es la misma para todos.

La formación de manchas asépticas en el césped bacteriano después de que una gota de suspensión bacteriana a la que se ha añadido una pequeña cantidad de virus se aplica al agar, podría entenderse como la formación de colonias del virus, causada por la multiplicación de fagos.

-----  
31. A principios del decenio de 1920, había propuesto el término "bacterioclasis" para describir el fenómeno de Tworts, es decir, fragmentos, gránulos diminutos que podían enrojecerse con Giemsa, mientras que lo que había descubierto debía llamarse "bacteriofagis" porque era otra cosa. La lisis, por ejemplo, es de una extensión que no deja ningún residuo; el fenómeno se extiende a todo el cultivo, mientras que el fenómeno que descubrió son parcelas circulares y estables en el cultivo (1923). Esta opinión fue, entre otras cosas de Gildemeister (1923: 182) rechazada. Las objeciones planteadas por d'Herelle a la identidad de su descubrimiento con el fenómeno de Twort no se consideraron válidas; por lo tanto, el fenómeno debería ser nombrado en honor a Twort y d'Herelle. Sin embargo, en un ensayo de Lisch (1925), publicado unos años más tarde, se afirma que entre varias cepas del *Bacilo pyocyaneus* mostraba dos fenómenos distintos, que correspondían al fenómeno de Twort y d'Herele. Nunca se pudo observar una transición de los dos fenómenos entre sí. Parece que un fenómeno es una solución de los individuos mayores, el otro es una inhibición del crecimiento o de la división.

Se podría suponer que el fago aquí se desarrolla a expensas de las bacterias que fueron inoculadas al mismo tiempo. La formación de los peculiares agujeros, que aparecieron cuando las soluciones de lisina que contenían bacterias se untaron en la superficie de medios de cultivo solidificados (como "colonias" de bacteriófagos), apoyó el argumento de que sólo podían formarse dejando gérmenes en esos lugares, que luego encontrarían la posibilidad de multiplicarse infectando las bacterias circundantes. La posibilidad de que las manchas estériles, en lugar de indicar colonias, pudieran haber sido causadas por la presencia de bacterias en las zonas en cuestión que eran débiles y, por lo tanto, incapaces de desarrollarse, fue considerada por d'Herelle como refutada experimentalmente por uno de sus experimentos<sup>32</sup>.

Las características eran heredadas. Se demostró que la cría en serie de cultivos bacterianos conserva ciertas propiedades de los fagos obtenidos en diferentes momentos contra ciertas o diferentes cepas bacterianas, de la misma manera que ciertas características de las especies se conservan o mejoran a lo largo de generaciones. D'Herelle y sus seguidores vieron un pasaje de agar, o el paso in vivo, como algo análogo a una generación de especímenes de una especie animal. In vitro, sólo se apuntó a una secuencia de generación más rápida (aumentando la virulencia).

Se señaló que el fago puede ser destruido por el cloroformo y la glicerina, sustancias que son particularmente capaces de atacar a los elementos vivos (otros investigadores, a su vez, atribuyeron la resistencia de la glicerina a todos los virus; véase Gildemeister 1939b: 103). Los fagos también demostraron ser muy poco resistentes a la quinina. Podría demostrarse que las sales de quinina neutras en una concentración del 1% de solución pueden hacer que el agente disolvente de bacterias sea ineficaz en unas pocas horas (en una concentración mayor, del 3%, incluso ya en 30 minutos). Esto se tomó como prueba de que el principio lítico debe ser un microorganismo, ya que la quinina es probablemente tóxica para las bacterias y protozoos, pero no tiene ningún efecto nocivo sobre las diastasas y las toxinas (véase Doerr 1922: 1537).

Janzen y Wolff (1922) informaron de que los fagos que habían obtenido en diferentes épocas pudieron acostumbrarse a los antisépticos (logro de la "toxicidad"). Asheshov anunció que había logrado acostumbrar al fago a desplegar su efecto incluso en un medio ácido, lo cual no había podido hacer originalmente (1925: 643 f. ). Y en condiciones de cría adecuadas, el fago podría hacerse gradualmente insensible a ciertas influencias o recuperar un efecto parcialmente perdido (disolución de bacterias). Tales propiedades sólo se conocían de los seres animados (ver von Gutfeld 1925: 426). Hay pruebas de que el fago se "acostumbró" a ciertas condiciones en las que originalmente no pudo desarrollar su efecto lítico. Por ejemplo, Prausnitz había logrado que los fagos fueran insensibles al efecto neutralizador de su antisuero mediante la habituación, es decir, que produjeran "lisinas" resistentes al antisuero (1923: 187). Se informó de un aumento de la resistencia del fago al efecto de los antisépticos en las culturas (Prausnitz 1922).

Sin embargo, la observación por sí sola no es suficiente para ese propósito. . . uno debe más bien examinar las características de la criatura en cuestión. Al comparar todas estas razones para aceptar la posición de d'Herele, llama la atención que, a pesar de sus diferencias, son comparables: son compatibles con la comprensión del fago como un ser vivo, pero con la comprensión que se tenía de la vida en ese momento.

-----  
32. Este experimento puede describirse de la siguiente manera: si se añaden cantidades crecientes de bacterias y una dosis constante de suspensión de bacteriófagos a varios tubos de caldo, y después de agitar cada tubo se transfiere la misma cantidad al agar, el número de manchas que se forman de cada tubo es el mismo. Si, por otra parte, se añaden cantidades crecientes de fagos a la misma cantidad de bacterias, el número de manchas será paralelo a la cantidad de fagos utilizada. Si cada tinción fue causada por una célula bacteriana particularmente débil, entonces en la primera disposición de la prueba el número de sitios estériles debe corresponder a la cantidad de bacterias utilizadas, en la segunda disposición el mismo número de sitios debe encontrarse en todas partes. Pero el experimento demostró justo lo contrario: d'Herelle concluyó a partir de esto que la suspensión bacteriana contiene el elemento que produce los sitios estériles y que el elemento activo es un parásito de la bacteria, un ultramicrobo.

"Es imposible", dice von Gutfeld (ibid. ), "caracterizar el término "vida". Llamamos a algo vivo cuando tiene esas cualidades que, según nuestra experiencia, pertenecen a esos seres que tendemos a considerar como vivos. Si estos son lo suficientemente grandes, no tiene dificultades. Pero la posibilidad existe también para los seres que están por debajo del límite de visibilidad."Las experiencias" que se hicieron en general sobre las propiedades de las formas de vida se encontraron con la prueba de la capacidad del fago para adaptarse a ciertos factores de influencia (asimilación, "habituación"), así como con la identificación de características especiales independientes del tipo de bacteria a expensas de la cual el fago se reproduce o es capaz de reproducirse. La retención de propiedades específicas de los fagos en relación con diferentes cepas, hacía que la heredabilidad pareciera probable.

Pero también había razones plausibles para suponer que el fenómeno era un producto de la descomposición bacteriana. Esto se apoyaba en particular en la dependencia del bacteriófago del metabolismo de la bacteria, que, como pensaban muchos investigadores, era difícilmente compatible con la existencia de un microbio (véase Doerr 1922: 1489 y s. y 1537 s. ; 1923: 909 y s. ).<sup>33</sup>

Bordet, que había dado al fenómeno la expresión "autólisis transmisible", y Ciuca (1920; 1921: 748 y 754; véase también Bordet 1924: 969; von Gutfeld 1925: 428) habían combinado una pequeña cantidad de lisina con una gran cantidad de bacilos y descubrieron que la lisina no se regeneraba en esas condiciones. Lo interpretaron como una prueba de que el principio lítico transferible no está organizado, es decir, no es un ser vivo, sino sólo un fermento sin vida, ya que no se había producido ninguna reproducción a pesar de la mejora en la nutrición. Según Bordet y Ciuca (ibid. ), no hay nada más que una variación bacteriana, producto de un desorden metabólico de la bacteria. Esta opinión también se hizo plausible gracias a las referencias que mostraban que se podía lograr un efecto lítico después de un daño a las bacterias (por ejemplo, el colibacilo).

También se sabía que ciertos fermentos inactivos pueden ser activados. Esta idea podría ciertamente estar relacionada con el hecho de que en las culturas preparadas con fagos calentados, se produjo nuevamente formación de lisina, después de resultados inicialmente negativos (véase Otto/Munter 1928: 400). Según Otto, las observaciones sobre la formación de esos fermentos a partir de la proteína bacteriana proporcionaron razones plausibles para suponer que el fenómeno de disolución de las bacterias se origina sólo en las bacterias (1923: 257).

También se informó de que las "lisinas" eran muy resistentes a las temperaturas más altas que de hecho mataban a los seres vivos (sin embargo, según d'Herelle, las sustancias disolventes de bacterias perdían su eficacia biológica cuando se calentaban a 60° centígrados durante una hora) y que un tratamiento con éter, que un ser animado no hubiera podido sobrevivir, no habría podido destruir el principio de disolución de bacterias (véase von Gutfeld 1925: 427 s. ). La resistencia a los desinfectantes químicos también hablaba en contra de la posición de d'Herelles. Kabéshima llegó a la conclusión, a partir de la ineficacia del cloroformo y el fluoruro de sodio en los bacteriófagos, de que estos últimos no deben ser un ser animado sino un fermento (1920: 471).

---

33. Este argumento también podría utilizarse para negar que los virus de cualquier tipo estén vivos. Para rechazarlo, los seguidores de la teoría de los seres vivos, entre otras cosas consideró que los virus filtrables podrían ser un caso de evolución retrógrada, resultado de un proceso en el que un organismo ha perdido algunas funciones -y se ha vuelto más pequeño y simple- lo que explicaría la dependencia del virus de las células vivas. Esta suposición se conoce como la hipótesis de Laidlaw Green. Afirma que los virus filtrables no pueden reproducirse de manera autónoma porque han perdido ciertas funciones metabólicas, por lo que dependen de ciertas sustancias de crecimiento disponibles en las células huéspedes (Green 1935; Laidlaw 1938).

Aunque estos hallazgos no parecían ser ciertos para otros investigadores (Seiffert 1938: 7), alimentaron la idea de que algún día los procesos respiratorios podrían ser probados también en los fagos. Si, como supuso d'Herelle, los fagos eran capaces de reproducirse en un medio extracelular, se habrían observado en ellos procesos de respiración, como se objetó. Bronfenbrenner (1926) y otros experimentadores también habían tratado de probarlo, para lo cual se utilizó un microrespirador especialmente construido, que permitía registrar incluso cantidades extremadamente débiles de ácido carbónico. Pero incluso después de varios días de uso, no se detectaron rastros de CO en el filtrado. Sin embargo, este fracaso podría explicarse en su momento por las insuficiencias en el diseño de las condiciones experimentales, por lo que los resultados de los experimentos, según Seiffert (1938: 7), no tienen por qué considerarse todavía definitivos. Cabe añadir que Breinl y Glowazky creían haber detectado la respiración en el virus de la vacuna purificado por centrifugación, de lo cual concluyeron que el patógeno de las vacunas debía ser un ser vivo (1935:1149).

Werthemann descubrió que "en los conejillos de indias, conejos y ranas, la lisina inyectada por vía intravenosa desaparece de la circulación según las leyes determinadas para las proteínas disueltas coloidalmente, pero no 'críticamente', como suele ocurrir con los ultramicrobios" (1922: 255).

### LA INVESTIGACIÓN DEL VIRUS COMO AGENTE GENERADOR DE TUMORES

Las controversias en torno al virus filtrable y al fenómeno de la disolución bacteriana tuvieron cierto impacto en la investigación sobre el cáncer, después de que varios investigadores informaran de que los tumores malignos de pollos, ratas u otros animales podían transferirse a canales sanos con sustancia libre de células a partir de material tumoral obtenido por filtración y otros métodos: el hecho de que la vacunación con filtrados de jugo tumoral volviera a causar tumores -el tejido tumoral secado, al vacío y pulverizado por encima con ácido sulfúrico también podía utilizarse para producir el tumor, aunque el material tumoral se mantuviera en glicerina durante muchas semanas sugería que los virus podían ser la causa de la formación de tumores. Sin embargo, hubo opiniones muy diferentes sobre la naturaleza del "virus del cáncer". Varios investigadores consideraron que los filtrados tumorales supuestamente libres de células eran un elemento de proliferación endógena y posteriormente autocatalítica e intracelular; otros investigadores consideraron que el agente era un patógeno exógeno. Un concepto que atribuye el desarrollo de tumores a agentes de tipo viral nos obliga a considerar este proceso como una infección exógena. Incluso los investigadores que rechazaron el concepto de un patógeno exógeno de los sarcomas transmisibles sin células u otros crecimientos cancerosos y pensaron, en cambio, en una sustancia que se desarrolla en el organismo huésped, creyeron en la naturaleza viral de los agentes cancerígenos, aunque todavía no se ha respondido a la pregunta de cómo se forma el tumor vírico en un organismo (véase, por ejemplo Doerr 1938; Graffi 1940).<sup>34</sup>

Creían que la célula era el origen del virus, pero que era transmisible a través de filtrados sin células. La mayoría de los investigadores del cáncer, por supuesto, rechazaron tanto la una como la otra variante del concepto de virus, en la convicción de que todos los fenómenos de proliferación del cáncer se debían a la propagación de las células cancerosas,

---

34. Sin embargo, también ha habido investigadores individuales que han equiparado el virus con un patógeno exógeno y por lo tanto se han negado a darle un papel en el cáncer. Por ejemplo, Murphy, que creía haber producido tumores filtrables a partir de células germinales de pollo, creía que los agentes generadores de tumores eran algo que sería fundamentalmente diferente de los tipos de virus porque los tumores se desarrollan de forma endógena y se deben a la eficacia de la sustancia química propia del organismo (1935; nota de: Seiffert 1938: 9). Comparó el agente causante de los tumores aviares con el principio transformador de los neumococos. Llamó a estos dos grupos de agentes "mutágenos transmisibles".

que el problema del cáncer era un problema de regulación de los procesos celulares en el organismo.<sup>35</sup>

En cierto sentido, la búsqueda de agentes filtrables era una continuación de la orientación de la investigación sobre el cáncer, en la que la formación de tumores malignos se consideraba una enfermedad infecciosa causada por parásitos que debía aclararse, combinada con la idea de que se podían desarrollar terapias dirigidas contra un patógeno en lugar de contra las células tumorales. Que un agente animado causara cáncer fue asumido por los clínicos y los médicos en particular. Se consideró si podían ser ciertos gusanos (nematodos, véase Fibiger 1921), blastomicetos (Roncali 1914; Pentimalli 1916)<sup>36</sup>, larvas de cucarachas, ácaros (Saul; nota de: Teutschlaender 1927: 231; no se cita fuente), protozoos (van Calcar; nota de: Teutschlaender 1927: 225; no se cita fuente), ciertas cepas bacterianas (Blumenthal 1918; Reichert 1925) u otros organismos que causan tumores. Y desde que existe la bacteriología, ha habido repetidos intentos de detectar carcinógenos específicos según los postulados de Koch. Las comunicaciones sobre presuntos agentes cancerígenos o sarcómeros se relacionaban a veces con la afirmación de haber descubierto el único "agente universal"<sup>37</sup>.

La idea de "inyectar jugo de cáncer sin células" para rastrear la formación de un tumor ya fue pronunciada por Lubarsch en 1902 (referencia de: Teutschlaender 1927: 242; no se cita ninguna fuente). Después de Lewin (1925: 456 f.) Borrel (1909) fue probablemente el primero en discutir el significado etiológico de un virus invisible para la cuestión de la formación de tumores. Sin embargo, no había logrado un resultado positivo por medios experimentales. Wunderlich y Uckert (1984: 7) citan la exitosa transmisión sin células de la leucosis de pollo de Ellermann y Bang en 1908 como la primera prueba de la naturaleza viral del cáncer (véase también Ellermann 1918)<sup>38</sup>.

-----  
35. Una hipótesis especial sobre la formación de cáncer endógeno fue presentada por O. Warburg (1926). Consideraba que el cáncer era el resultado de un daño irreversible en la respiración celular. Investigó el metabolismo de las células tumorales en comparación con las células normales y encontró diferencias significativas. Mientras que las células normales obtienen las energías necesarias para la vida sólo a través de la respiración, las células malignas muestran otra fuente de fuerza de su existencia, a saber, la capacidad de mantenerse vivas incluso cuando el oxígeno está completamente cortado, a saber, a través de la fermentación del azúcar en ácido láctico. Las células cancerosas tienen un mayor consumo de azúcar, de modo que la sangre que ha pasado por los tumores es más rica en ácido láctico que la sangre que fluye hacia ellos. Los tejidos normales no fermentan porque su respiración es tan grande que la fermentación de azúcar a ácido láctico se suprime en la célula. En todas las células en crecimiento, la respiración produce un crecimiento ordenado. En el cáncer, sin embargo, la respiración y la fermentación causan el crecimiento maligno desordenado. Sólo cuando hay falta de oxígeno las células normales también producen ácido láctico a partir del azúcar. En las células tumorales, sin embargo, la respiración no es normalmente lo suficientemente grande para suprimir la fermentación del azúcar. Todos los venenos y daños que dañan las células artificialmente normales en su respiración cambian estas células de tal manera que finalmente obtienen su energía vital principalmente de la fermentación del azúcar. Así que el problema del cáncer sería en última instancia un problema metabólico.

36. El término "blastomicetos" se refiere a los hongos unicelulares que se reproducen por brotación.

37. Ochsner describió el estreptococo descubierto por Nuzum en 1919 como "la causa última del cáncer". Había sido capaz de aislar regularmente el micrococo de los cánceres de mama humanos y producir carcinoma mediante repetidas inyecciones de cultivos puros en ratones y un perro. Ochsner informó de un éxito similar con el mismo micrococo. En 1921, Glover anunció el descubrimiento de un microorganismo que, según se decía, se cultivaba no sólo de tumores de mama sino también de tumores de la vejiga, el útero, los labios, el hígado, incluso de los ganglios linfáticos de pacientes con cáncer y también de tumores de ratones. Van Calcar vio la causa del cáncer en un protozoo (referencias de: Teutschlaender 1927: 225, 240 f.; sin referencias). Según la opinión de los alemanes, las alteraciones tisulares se presentaban a menudo como formación de cáncer sin tener en cuenta su comportamiento histológico, sin que se demostrara que el supuesto agente cancerígeno no sólo era capaz de causar un crecimiento epitelial atípico sino también una formación de cáncer detectable clínica y morfológicamente (ibíd., 225 y 226).

38. Según von Hansemann, estos experimentos "demostraron. . . que la leucosis de pollo es una enfermedad infecciosa. . . (y) una enfermedad transmisible" (von Hansemann 1919: 472 f.).

Las observaciones que Rous había iniciado en 1909 demostraron ser particularmente importantes para el desarrollo ulterior en esta dirección de investigación. Declaró que había descubierto en sus experimentos que el sarcoma de pollo podía transmitirse por medio de filtrados (1911a; texto completo reproducido en: Lechevalier/Solotorovsky 1965: 198 f. ). En sus primeros experimentos se había utilizado todavía papel de filtro ordinario, suponiendo que la fina capa de papel, que permitía el paso de glóbulos rojos y linfocitos, frenaría el tumor, por lo que tendría que resultar un filtrado inofensivo, especialmente porque otros investigadores que habían observado tumores en ratones y perros pensaban que los filtrados producidos eran estériles.

Pero Rous descubrió que los tumores podían crecer si a los pollos que usaba para sus experimentos se les inyectaba algo del filtrado acuoso, para lo cual sólo unas pocas gotas eran suficientes. Incluso cuando, después de centrifugar la suspensión tumoral, utilizó el líquido claro que se encontraba sobre el sedimento para la inoculación, llegó a esta conclusión, lo que le impulsó a llevar a cabo más experimentos: Rous molió material tumoral tomado del pecho de los pollos con arena, añadió la solución de Ringer y lo agitó durante un tiempo en la máquina (20 minutos). La arena y los trozos de tumor fueron centrifugados durante 5 minutos (a una velocidad de rotación de 2800 por minuto). El líquido sobrenadante fue entonces removido con una pipeta y centrifugado (a 3000 rpm) durante un cuarto de hora. Se tomó suficiente líquido para la inoculación de las capas superiores y se inyectó en uno de los lados de la pechuga de pollo (0,2 cm<sup>3</sup> cada uno), mientras que un pequeño trozo de tejido tumoral se inyectó en el otro lado. Rous obtuvo resultados positivos con los trozos de tumor en todos (92) los pollos, mientras que en algunos (7) especímenes, el desarrollo de sarcomas también se logró con el filtrado. En otro experimento (ver Rous 1911b) el líquido se pasó por los filtros de Berkefeld después de la centrifugación. Se inyectaron 9 pollos con 0,2 cm<sup>3</sup> del filtrado en cada lado de la mama, 22 pollos fueron inyectados en un solo lado, mientras que un poco de tejido tumoral fue añadido en el otro lado. Uno de los 9 pollos desarrolló gradualmente un sarcoma en cada lado. Y en 5 de los 22 pollos a los que se les inyectó tanto el filtrado como los fragmentos del tumor, también se observó el desarrollo de sarcomas a cada lado de la mama, y el proceso se produjo con especial rapidez en el lugar donde se inyectó el tejido tumoral.

Rous consideró los resultados de sus experimentos, que habían recibido poca atención del público científico durante mucho tiempo (véase Studer/Chubin 1980; nota de: Fujimura 1996: 32), como prueba de que después de filtrar una emulsión tumoral e inocular el filtrado en los músculos de la pechuga de un pollo sano, se puede producir un tumor del mismo tipo en el mismo pollo. Rous pudo señalar algunas características de este agente que ayudaron a comprender que era un microbio vivo, pero extremadamente pequeño, que la saturación con cloroformo anuló la virulencia del material. Además, el agente ya fue destruido a una temperatura de 55° Celsius en un tiempo relativamente corto (15 minutos). Sin embargo, Rous aún no era concluyente sobre la naturaleza del filtrado sin células de un sarcoma de pollo, que podría utilizarse para producir sarcomas en otros pollos. No había pruebas de la vitalidad del agente, lo que hubiera requerido demostrar que podía crecer fuera del cuerpo. Sin embargo, Rous tampoco veía una buena razón para suponer que la aparición natural de los tumores de pollo se debía a una infección exógena.

Aunque el problema del cultivo aún estaba esperando una solución, entre los investigadores que aprovecharon el hecho de que se habían encontrado con un virus cancerígeno en sus experimentos, se encontraban Keysser, que incluso afirmó haber determinado antes y de forma independiente de Rous, como resultado de los experimentos con tumores de ratones, que el agente causante del tumor no eran células de carcinoma sino un virus filtrable (1913: 1665). Keysser había partido de la pregunta de si "experimentalmente en ratones que se infiltran tumores en crecimiento. . . se puede (lograr), lo que puede considerarse equivalente a los tumores humanos" (ibíd. , 1664). Sin embargo, para lograr el crecimiento de los tumores infiltrados, consideró necesario realizar inoculaciones en los órganos en lugar de continuar con la "transferencia subcutánea practicada anteriormente mediante en el trasplante de trozos de tejido o la inyección de pulpa tumoral no diluida y triturada".

Como resultado de este método, los tumores subcutáneos aparecieron como cuerpos extraños en el ratón, que no tienen ningún parecido con los tumores humanos. Consideraba que el ojo era un órgano especialmente adecuado para sus experimentos, obedeciendo a la idea de que "posiblemente son las sustancias protectoras de la sangre y los jugos las que impiden que los tumores ataquen principalmente". Ahora tenemos en el ojo un organismo autónomo, del que sabemos que en los fluidos del cuerpo vítreo, así como en la cámara anterior, no hay sustancias protectoras o sólo hay pequeñas cantidades, que las proteínas contenidas en el ojo pertenecen a los tipos más bajos y simples de proteínas, que no tienen una especificidad" (ibíd. ) A su juicio, para utilizar un ojo (u otro órgano) en el sentido indicado, se necesitaba un método que pudiera evitar lesiones graves en los animales de prueba que se superponiera al efecto experimental previsto, al igual que cuando se transplantaran trozos de tejido o se inyectara una masa tumoral no diluida. Por lo tanto, llevó a cabo la inoculación con las suspensiones más finas posibles de tumores subcutáneos de ratones que se pasaron a través de cánulas muy finas. Según su informe, una inoculación de sólo una o dos gotas de esta fina emulsión fue capaz de inducir la formación de tumores en los órganos. Los tumores inoculados de esta manera crecieron después de sólo 8 a 14 días y alcanzaron el tamaño de una avellana a una nuez en 4 a 6 semanas. Todos los órganos fueron completamente penetrados por el tumor. Los tumores continuaron en el mismo porcentaje que los tumores subcutáneos después de la inoculación con masa tumoral no diluida, mientras que con la vacunación subcutánea con estas emulsiones finas, nunca hubo o sólo hubo un porcentaje muy pequeño de tumores subcutáneos. Además, Keysser comenzó a realizar experimentos de transmisión de tumores espontáneos de ratones a ratas de la misma manera que de tumores humanos. Las inoculaciones en el ojo podrían causar tumores macroscópicos visibles. También podrían lograrse mediante la inoculación en el bazo de las ratas. En un caso esto también fue posible con la inoculación en los testículos. En estas nuevas formaciones se encontraron complejos celulares que tenían células del mismo tipo que el tumor original. La aparición de masas necróticas (muertas) con infiltración de células pequeñas también fue considerada por Keysser como característica para el desarrollo de tumores en órganos de ratones "tenemos la misma imagen microscópica del desarrollo de tumores extraños que la obtenida con la inoculación de órganos de ratones con tumores de ratones" (ibíd. , 1665). Sin embargo, sólo se inocularon con éxito uno o dos pasajes de los tumores obtenidos en ratas y procedentes de ratones y humanos. Y las inoculaciones en animales de distinta especie sólo representaron el 5%. Keysser explicó que cuando se acercan los tumores heterólogos, hay que contar con momentos de disposición aún desconocidos que sólo pueden excluirse de momento mediante la creación de grandes series de inoculaciones.

Dado que la inoculación de los órganos con cantidades tan finas y extremadamente pequeñas de jugo tumoral ayudó a inducir el desarrollo del tumor, Keysser pensó que era obvio asumir que las células cancerosas podrían no ser importantes para la futura inoculación. Para probar esto, cambió a los experimentos con material de inoculación que quería haber hecho libre de células por centrifugación. Repetidamente inoculó a los órganos la ascitis de los ratones (con un líquido que se acumula en la cavidad abdominal durante la ascitis), que se había formado en ellos como resultado de un gran tumor hepático. Fue posible lograr la formación de tumores en los órganos utilizando la sustancia clara centrifugada de los tumores licuados. En su opinión, estos hallazgos sugieren que un material en el que macroscópicamente no hay células cancerígenas y con el que se pueden realizar inoculaciones con éxito debe contener un virus capaz de producir nuevos tumores independientemente de las células cancerígenas. Para corroborar esta suposición, extendió las pruebas de inoculación en una cierta dirección. Produjo filtrados de tumores de ratón (usando filtros de porcelana) y los usó para inocular a los animales en los órganos. Consiguió obtener un tumor macroscópico visible en el ojo de una rata y pudo demostrar que se había desarrollado un tumor a partir del filtrado que correspondía patológica y anatómicamente al tumor original a partir del cual se había producido el filtrado. En su opinión, este hallazgo estaba en consonancia con las investigaciones realizadas por Rous sobre la filtrabilidad de un sarcoma de pollo, que habían demostrado que se pueden obtener sarcomas de la misma estructura celular en pollos con un filtrado

y que se pueden cultivar continuamente nuevos pasajes con este filtrado.

El hecho de que un carcinoma de ratón pueda ser transmitido como material filtrado también fue comunicado algo más tarde por Henke y Schwarz (1914). Utilizaron una cepa de carcinoma muy virulenta para este propósito. Además de varios intentos fallidos, pudieron lograr un resultado positivo una vez con 8 ratones vacunados en 3 casos. A estos animales se les había inoculado un filtrado preparado de la siguiente manera: tras la trituración con arena de cuarzo de dos tumores vivos tomados de ratones, se lavó una emulsión en gran parte homogénea con 6 cm<sup>3</sup> de solución salina y se centrifugó durante mucho tiempo. El ya bastante claro líquido sobre el sedimento fue entonces filtrado para lograr la libertad celular. Las células no podían ser detectadas microscópicamente después. Henke y Schwarz se sintieron obligados a sospechar que podrían haber existido patógenos en el filtrado que reprodujeron el tumor en el nuevo cuerpo del animal. Los tumores recién formados lo habían hecho en el propio lugar de la inoculación. Al mismo tiempo, Fujinami e Inamoto (1914) describieron un mixosarcoma cuyo filtrado podía utilizarse para formar el mismo tumor por inoculación. De la misma manera, otros sarcomas podrían ser inoculados en los pollos. Morris (1917) había sido capaz de crear nuevos tumores en unas 3.000 ratas y ratones mediante la filtración de tumores, tumores que, sin embargo, diferían histológicamente de manera significativa del tumor original. Algunos de estos animales desarrollaron carcinomas glandulares, algunos de los cuales mostraron una degeneración mucosa. Morris también asumió que un virus invisible era la causa del desarrollo de un tumor. Un punto de vista similar fue sostenido por Teutschlaender (1920) con respecto a los sarcomas de pollo (más tarde se alejó de esto - ver Teutschlaender 1925). Según él, se podrían lograr inoculaciones positivas de tumores con el jugo de tumores filtrado, así como con polvo seco de tumores y células tumorales almacenadas en glicerina durante semanas. La idea de que los virus podían causar cáncer también había surgido de otra dirección de la investigación sobre el cáncer, a saber, de la biología de los trasplantes, que ya había cobrado importancia a principios del siglo XX, dirección que se ocupaba de responder a la pregunta de si los tumores de un animal podían a su vez producir tumores en otro animal o no. Los investigadores se interesaron por la susceptibilidad al cáncer y el desarrollo de tipos específicos de cáncer. En este contexto, pensaron en la heredabilidad y la transmisión, por lo que fue necesario descubrir los factores genéticos que podrían estar implicados en la etiología de los tumores. La pregunta era, entre otras, la razón por la cual hubo resultados de experimentos que mostraron que los tumores de ratas y ratones sólo podían ser transplantados a animales de la misma especie. Por lo tanto, era necesario averiguar si la tendencia a los tumores era un problema de control genético o no. Aquí era obvio incluir en los estudios a animales de experimentación con una composición genética en gran parte idéntica. Para que esto fuera posible, en la década de 1920 se crearon líneas endogámicas de ratones (más tarde también ratas y cobayas) mediante el apareamiento de hermanos a lo largo de varias generaciones. Genéticamente, la endogamia significa la reproducción de pares de genes homocigotos (de raza pura) y la reducción de pares de genes heterocigotos (de raza mixta). Las poblaciones con individuos fuertemente homocigotos también tenían tendencia a desarrollar los mismos tipos y estructuras de tumores. Se crearon dos tipos, uno con una fuerte y otro con una débil tendencia a formar tumores de mama. Los individuos de la primera se cruzaron con los de la segunda especie. Sin embargo, después de los experimentos de cruce, resultó que sólo los descendientes de los animales del grupo que sufría de tumores de mama volvieron a desarrollar tumores. Sin embargo, cuando los machos de este grupo se incluyeron en el experimento, la descendencia permaneció libre de tumores. Este resultado contradujo la tesis de la heredabilidad genética de los tumores: el sexo no podía desempeñar un papel en la formación de tumores genéticamente controlados, ya que hombres y mujeres tenían el mismo genotipo. Se pensaba que el cáncer era causado por un virus que se transmitía de las madres a su descendencia cuando estaban amamantando (ver Bittner 1936 y 1942). A mediados del decenio de 1920, parecía que las dificultades que habían llevado a la presunción de la existencia de virus cancerígenos - dificultades que habían surgido en la visualización de agentes causantes de tumores y en los intentos de cultivarlos - habían sido finalmente superadas. Desde Gran Bretaña llegó el sensacional anuncio al

público<sup>39</sup>, celebrado en la prensa británica como un punto de inflexión en la investigación del cáncer, de que había sido posible fotografiar algo que causaba tumores en la luz ultravioleta. Barnard (1925), que había desarrollado las condiciones técnicas para ello<sup>40</sup>, creía que podía distinguirlo de otros cuerpos similares que se encontraban en la mayoría de los líquidos orgánicos después de que fracasaran los intentos de hacerlo visible mediante diversas técnicas de tinción. Fue posible identificar los gránulos en las capas más finas de tejido por medio de la tinción, pero varios investigadores creen que estos no podrían ser los virus que estaban buscando. Las películas" dice Gye, "mostraron innumerables gránulos rosados en el límite de la resolución. Experiencias como estas me han llevado a la opinión de que tales gránulos no son el virus. El descubrimiento visual de estos pequeños organismos es obviamente un problema especial en la óptica" (Gye 1925: 114).

Los mensajes también tuvieron una importancia sensacional porque sacaron a la luz experimentos de cultivo exitosos. Gye (1925) informó de que ya era posible cultivar el agente de los sarcomas de pollo descrito por primera vez por Rous in vitro (con la adición de suero de conejo), de modo que el patógeno filtrable de la enfermedad cancerosa pudiera seguir reproduciéndose de cultivo en cultivo en medios nutritivos específicos. Había asumido a partir del descubrimiento de Rous que los filtrados y extractos de tumor de pollo pulverizado, que ya no deberían contener células vivas, inyectados a pollos sanos, producen tumores similares al sarcoma. Gye fue capaz de hacer que el agente de los tumores de pollo se multiplicara enormemente al añadir trozos del tumor al caldo, al que había añadido cloruro de potasio, suero de conejo y a menudo azúcar. Un fragmento de un embrión de pollo de 12 a 16 días fue añadido a tal caldo. Todo se mantuvo anaeróticamente a 35° y 36° Celsius. Una gota de la primera cultura fue añadida a esta mezcla. Si una pequeña cantidad de tal subcultura se llevara repetidamente a nuevas zonas de cría, el tumor podría producirse repetidamente inoculando a un pollo sano el líquido obtenido, a pesar de la dilución final del material de partida a una trillonésima parte. En otro experimento, Gye introdujo trozos de varios tumores de ratones y ratas en el líquido de cultivo descrito anteriormente, produjo subculturas que se mantuvieron en forma anaeróbica, e inoculó a los pollos con ellas. Los resultados fueron negativos. Luego mezcló el cultivo con kieselgur y filtrado de sarcoma de pollo tratado con cloroformo.

Gye había descubierto que el agente investigado perdía su eficacia después de varios pasajes de cultivo, es decir, el rendimiento de la vacuna antitumoral era cada vez menor. Por lo tanto, el hecho de que fuera posible producir rousarcomas típicos podría atribuirse inicialmente a la transferencia de una sustancia química así como de un agente vivo filtrable.

Los resultados de las inoculaciones de filtrados dosificados parecían hablar más a favor de la primera variante, que mostraba que la eficacia de los filtrados aumentaba o disminuía con su cantidad. Cuando se inoculó con 1 cm<sup>3</sup> de filtrado puro, se desarrolló un tumor palpable después de sólo 2 semanas, mientras que con la inoculación de 0,5 cm<sup>3</sup> el tumor sólo se desarrolló después de 3 semanas y con la inoculación de 0,25 cm<sup>3</sup> después de 4 semanas, el tumor era aproximadamente del mismo tamaño. Con cantidades aún más pequeñas, la formación de tumores no ocurrió. Por otra parte, el hecho de que la virulencia de los "cultivos primarios" obtenidos en los experimentos para hacer crecer primero el tumor en caldo que contenía cloruro de potasio se perdiera después de sólo 48 horas, o después de una semana si se añadía suero de conejo o en condiciones anaeróbicas, es decir, más lentamente que en ausencia de suero o en presencia de oxígeno, hablaba a favor de un agente vigorizante.

---

39. Por el sensacionalismo que las obras de Gyes y Barnard habían causado en el público de la época, Teutschlaender (1927: 251) culpó sobre todo al sensacionalismo de la prensa diaria, y temía que un miedo infundado a la infección y al cáncer pudiera extenderse como resultado.

40. Barnard ya había participado en el desarrollo de técnicas microscópicas para hacer visibles los agentes infecciosos filtrables desde 1916 (véase Barnard 1939: 3f. ).

Al explicar la disminución de la eficacia del material, Gyese planteó la idea de que este fenómeno no se debe a la muerte del virus sino a la desaparición de una sustancia química originalmente contenida en los cultivos primarios y originada en las células tumorales, de cuya presencia dependía la infecciosidad de las células sanas con el virus durante la inoculación (Gye 1925: 116). Ciertas sustancias químicas contenidas en el tejido tumoral son necesarias para mantener la virulencia del patógeno filtrable. Ni el filtrado esterilizado por sí solo, ni el virus por sí solo es capaz de producir tumores". "Ninguno de estos factores por sí solo causará la formación de un sarcoma" (ibíd. , 113). Los tumores de pollo se transmiten probablemente por un virus animado capaz de multiplicarse, pero la resistencia de los tejidos debe romperse primero por un factor químico que se puede extraer de los tumores".

Por lo tanto, para regenerar el agente, tenía que ser una cuestión - de acuerdo con esta tesis - de añadir de nuevo la sustancia en cuestión a la cultura. El filtrado de tumores frescos, en el que inoculados los patógenos habían sido eliminados por la adición de cloroformo, se mezcló con esos cultivos ineficaces, y esa mezcla de patógenos cultivados y de sustancia de extracto eficaz, pero eliminada, dio lugar a que la inoculación volviera a rendir plenamente. Las subculturas que contenían el virus en cuestión, que se utilizaron para replicar el virus en cuestión, eran en sí mismas ineficaces, es decir, se producían, se inyectaban pollos, pero no había tumores. Sólo se hicieron efectivos si, además de la arena de diatomeas, el filtrado pretratado con cloroformo se añadía después de que el cloroformo hubiera sido expulsado. Por el contrario, los experimentos descritos anteriormente no tuvieron éxito con los tumores de ratas y ratones. Gye sospechaba que la sustancia química activa estaba aparentemente contenida en ellos en cantidades demasiado pequeñas. Sin embargo, con mezclas de virus cultivados de tumores de ratas y ratones y el factor químico efectivo de los tumores de pollo, fue capaz de inducir tumores del tipo sarcoma en pollos". Esto indica", como concluyó Lehmann (1926: 226), "que el mismo virus está presente en todos los demás tumores malignos, pero la sustancia química activa debe ser específica para cada especie animal y para cada tipo de tumor. Con la introducción de ese factor específico de especie y tejido, fue posible tener en cuenta que sólo la especie animal y el tejido de los que se originó el extracto tumoral podían hacerse infecciosos con el agente (de lo contrario, habría que suponer por lo menos un grupo de virus para cada especie y un virus específico para cada tejido; véase Gye 1925: 110).

En una conferencia sobre el cáncer celebrada en Düsseldorf en septiembre de 1927, Blumenthal et al. declaró que en varios casos, "al inyectar moco esplénico de ratas tumorales en las que no se detectaron metástasis, lograron producir tumores en otras ratas sanas que aparentemente se desviaban en su histología de los tumores inyectados". Se suponía que en estos experimentos una célula cancerosa transferida no podía ser la causa del tumor recién formado, sino que creíamos que en estos casos se transfería un agente canceroso con el puré de bazo" (Blumenthal et al. 1927: 229; véase también Blumenthal 1925: 1306) También se informó de que se podían aislar varias cepas bacterianas de tumores humanos malignos y del crecimiento maligno de perros (véase Blumenthal 1925), algunas de las cuales tienen la capacidad de producir tumores malignos en ratas. Reichert (1925: 449) vio en este hecho, desde el punto de vista bacteriológico, de gérmenes muy diferentes para la formación de tumores, la expresión para el hecho de "que un virus ultra-visible originado en el tumor se adhiere a la bacteria, lo que debe considerarse como el verdadero patógeno del tumor"<sup>41</sup>. A principios de los años 30, Shope (1932, 1933) informó de que el papiloma de conejo (un tumor de vellosidades) también podía ser transmitido con éxito por el jugo de tumor filtrado sin células. En 1936 Bittner fue capaz de rastrear el carcinoma de mama de ratón hasta un agente filtrable.<sup>42</sup>

---

41 Anteriormente, Borrel (1909) ya había planteado la tesis de que los ectoparásitos y entoparásitos superiores podían considerarse portadores de un virus aún desconocido e invisible y que los ácaros de los folículos pilosos en particular desempeñaban este papel en el desarrollo del cáncer de mama.

42 A principios del decenio de 1950, se descubrió también esa conexión con respecto a la leucemia de los ratones (Gross 1951).

La afirmación de que las transferencias experimentales de filtrados de carcinoma con el efecto de crecimiento de nuevos cánceres en organismos previamente sanos había tenido éxito, es decir, la idea de que los tumores malignos en animales podían ser transferidos sin células, lo que sugería una transformación de células normales en células malignas inducida por un virus, encontró una feroz resistencia en la década de 1920 por parte de los investigadores que compartían la convicción tradicional de que las células cancerosas que vivían solas eran capaces de transferir el tumor a otros animales (véase Darányi 1937: 1267). La transmisibilidad de los tumores animales transplantables debería estar vinculada a la presencia de células intactas en el fluido de la inoculación. Esta comprensión correspondía a la citología representada por Virchow y la patología celular, según la cual la célula es la unidad fisiológica y morfológica fundamental del organismo y la enfermedad es la alteración de sus procesos fisiológicos normales (Virchow 1885).<sup>43</sup>

En 1930, Ludford caracterizó el contraste entre el enfoque de la infección y el de la teoría celular en la investigación del cáncer de la siguiente manera: "El crítico imparcial probablemente estará de acuerdo en que los tumores filtrables de las aves de corral son la objeción más fuerte que se puede plantear a la aceptación de la teoría de la mutación del cáncer, mientras que el ardiente defensor de la teoría aducirá pruebas para justificar la realización de las suposiciones necesarias que se requieren para explicar los tumores filtrables con su ayuda".<sup>44</sup> La incompatibilidad de ambas teorías también es subrayada por Gye y Purdy (1931): "La primera, que es inseparable de la teoría celular, supone que la causa del cáncer es algo que sólo es operativo en el momento en que las células primarias de un cáncer adquieren sus cualidades malignas, la enfermedad progresa después de forma independiente; la otra supone que el cáncer se debe a la acción continua de alguna causa persistente, como por ejemplo un virus vivo. Se verá que las dos teorías son mutuamente incompatibles" (1931: 501, citado después de van Helvoort 1994b: 138).

Los investigadores noruegos Margit y Magnus Haaland (1927) se encontraban entre aquellos que se resistieron a la teoría infecciosa de los tumores malignos. Revisaron los intentos de Gyes de usar caldo de carne sin células derivado de la centrifugación que contiene trozos de tumor para inocular a los ratones con tumores. También se inocularon células con fines de comparación. Se cargaron medios de cultivo líquidos adecuados (caldo de carne con adición de proteína animal) con material tumoral extraído y esterilizado (trozos de tumor de ratón con parte del órgano afectado) y se incubaron en parte aeróbicamente y en parte anaeróbicamente (bombeando el aire e introduciendo hidrógeno en algunos tubos de ensayo). La inoculación se realizó por separado, tanto con el sobrenadante claro pipeteado -que debería ser infeccioso después de Gye- como con el sedimento que contiene los restos del tumor inoculado.

---

43.Sin embargo, el propio Virchow no se oponía en absoluto a la suposición de una etiología infecciosa de los tumores malignos: "La evidencia de microorganismos parásitos en las partes enfermas, cuyo número ha ido aumentando a lo largo de varios años, ha despertado en muchos la esperanza cada vez más segura de que también se pueda encontrar un bacilo cancerígeno. Hasta ahora, los resultados de las investigaciones más ávidas aún no han presentado una demostración convincente. Sin embargo, la posibilidad de que esto ocurra no es fácil de descartar; de hecho, se puede admitir que el descubrimiento de un bacilo específico representaría un importante avance en el diagnóstico y el pronóstico del carcinoma. El intento de rastrear todos los fenómenos de proliferación del cáncer hasta la diseminación y metástasis y hasta la propagación de las células cancerosas no está de ninguna manera apoyado por los hallazgos anatómicos y experimentales de manera tan fiable que no quede espacio para otro modo de explicación. Por el contrario, la necesidad de un bacilo cancerígeno no es tan grande como para que sin él nos veamos privados de cualquier posibilidad de comprensión. Las células animales o humanas, al igual que las bacterias, poseen la capacidad de tener un efecto decisivo en el metabolismo y de producir sustancias secretas eficaces de los más variados tipos" (Virchow 1888: 18).

44.Jordan consideró en 1939 que la contradicción entre ambos conceptos podía eliminarse: "Dado que la experiencia serológica ha demostrado una relación entre los virus de los tumores aviares y los componentes de las células de pollo normales, es evidente que entre las dos interpretaciones opuestas del problema del cáncer, la teoría de las mutaciones y la teoría de los virus, podría considerarse una síntesis en el sentido de explotar las similitudes entre los elementos de los virus y los genes" (1939: 12).

Con un total de 168 vacunaciones con el líquido claro, Haaland y Haaland no pudieron en ningún caso provocar el crecimiento de tumores en los ratones. La inoculación del trozo de tumor después de 24 horas de incubación anaeróbica fue positiva en el 7% de los casos, después de la misma larga incubación aeróbica en el 11%. La inoculación del tumor fresco tuvo un resultado positivo en el 95%. Estos tumores también crecieron más rápido que los obtenidos del material no incubado, que los dos investigadores atribuyeron al hecho de que la incubación había dañado las células; se disolverían parcialmente, lo que podría determinarse microscópicamente. Sin embargo, es de esperar que estas células sobrevivan, también en los tubos de incubación anaeróbica, que transportan el tumor. Cuando faltan, como en el caso del líquido de cultivo de sobrenadantes claros, no es posible una inoculación tumoral exitosa. El hecho de que sólo logran la transmisión del tumor cuando se inoculan las células -que habían mantenido su capacidad de crecimiento incluso después de 24 horas de tratamiento anaeróbico- y de que el líquido sin células no fuera suficiente para la transmisión del tumor, fueron razones suficientes para que Haaland y Haaland rechazaran la hipótesis de la transmisión sin células del carcinoma de ratón y las ideas asociadas sobre el virus revivido.

La interpretación de la enfermedad orientada a las células todavía podía afirmarse a pesar de esos intentos de transmisión, que se explicaban por el virus filtrable, "parásito de las células". Por una parte, podría argumentarse que la anatomía patológica no había encontrado ningún parásito durante el examen microscópico (véase Pentimalli 1927: 348)<sup>45</sup>, que no había ninguna prueba clínica de la presencia efectiva de un microorganismo específico y de su transmisibilidad, por ejemplo de persona a persona, y por lo tanto la inoculación de la enfermedad causada por él. Desde tiempos inmemoriales, las ideas de culpar a los parásitos por el crecimiento de los tumores han sido rechazadas: a los investigadores que creían tener protozoos microscópicos, huevos de nematodos, ácaros o cualquier otra cosa que no fueran los patógenos de ciertos tumores se les dijo que de hecho habían encontrado células de corcho, fibras de lona u otras partículas (véase Teuttschlaender 1927: 230 f. ). O lo que los investigadores que pensaban haber encontrado la causa del cáncer como una enfermedad infecciosa fueron reinterpretados en un sentido teórico celular: lo que se presentaba como una bacteria podía interpretarse como elementos secundarios que habían penetrado en los tumores, o los protozoos y blastomicetos que se veían en las células de los carcinomas podían determinarse como productos de degeneración de tipo granular en el núcleo y el cuerpo celular (véase Roncali 1914: 152), como productos de regresión de la sustancia de la célula viva o como divisiones atípicas del núcleo celular, "inclusiones celulares" descubiertas en los carcinomas y atribuidas a los parásitos invasores como leucocitos degenerados, como metamorfosis regresiva (véase von Leyden 1904: 308 f. ) o como una secreción de sustancias hialinas (solidificados vítreos) del protoplasma (véase Honda 1903).

Por otra parte, el concepto de un desarrollo infeccioso de tumores malignos ya estaba abierto al ataque mientras no fuera posible superar las grandes dificultades de hacer efectivo un agente cancerígeno externo a los tumores. Según los postulados de Koch, no era posible separar un agente generador de tumores activo de la célula tumoral, aislar completamente el parásito del cuerpo del huésped y volver a cultivarlo en cultivo puro con la suficiente frecuencia para generar de nuevo el cáncer. Y esto explica en gran medida "por qué fue posible mantener el dogma de que sólo la célula cancerosa intacta en los cánceres de mamíferos es capaz de producir tumores de nuevo", según Blumenthal et al. 1927: 231).

---

45. Sin embargo, se planteó la cuestión de si esos métodos eran en absoluto adecuados para este fin. El problema de la relación entre los procesos regenerativos perturbados y la formación de tumores es un problema biológico, para cuya solución, en mi opinión, los métodos histológicos han demostrado hasta ahora ser casi insuficientes, ya que dichos métodos nunca pueden enseñarnos qué sucede y por qué sucede cuando un elemento regenerativo se transforma en un elemento neoplásico, es decir, maligno. Más cerca del objetivo de llevar los métodos fisiológicos de la célula, especialmente las reacciones químicas que proporcionan energía, que se han desarrollado en los últimos años y se han aplicado con éxito al problema del carcinoma", como explica Pentimalli (1927: 348).

Los investigadores también han llegado repetidamente a conclusiones que creen que muestran el efecto de la célula o residuos nucleares celulares en los filtrados que se afirma que están libres de células (véase Lewin 1925: 455; véase también ders. 1928: 466 y sig.). Las afirmaciones de los investigadores de tumores de que podrían haber excluido la presencia de células en el experimento podrían cuestionarse haciendo referencia a las insuficiencias de los medios utilizados para filtrar, pulverizar el material tumoral u otras técnicas. El hecho de que pudieran producirse transmisiones celulares efectivas con los filtrados -incluso cuando se utilizaban técnicas de filtración que habían demostrado ser particularmente eficaces- podía suponerse razonablemente con referencia a algunos experimentos<sup>46</sup>. Por ejemplo, en 1924 Jung informó de que el filtrado contenía al menos restos celulares, núcleos a los que todavía estaban adheridos fragmentos de plasma. Y Teutschländer algo más tarde (1925), que en los filtrados resp. del polvo tumoral, cuya producción estaba destinada a disolver todas las estructuras celulares, todavía había células aisladas o al menos restos celulares y gérmenes presentes. La teoría de que la carcinogénesis debería depender de las células también fue apoyada por experimentos cuyos resultados sugirieron que la formación de tumores se retrasa o incluso se detiene con la reducción del material celular en el líquido de la inoculación. La incertidumbre de que se produzca esa situación fué cada vez mayor. Y también se informó una y otra vez que sólo se podían obtener resultados negativos con filtrados sin células. Por ejemplo, Loeb informó de que en sus investigaciones sobre los sarcomas de rata no había logrado que se formaran tumores por filtración después de la eliminación de las células tumorales, mientras que los experimentos de control siempre habían sido positivos. Según todos los experimentos "se puede descartar con gran probabilidad que cualquier microorganismo que sea capaz de existir fuera de una célula y pueda filtrarse a través de los filtros de Berkefeld sea la causa de estos sarcomas. . ." (1903: 352 f. ). Königsfeld y Prausnitz (1914), que habían experimentado con tumores de ratones, llegaron a la misma conclusión; también ellos nunca pudieron observar la formación de tumores cuando utilizaron los filtros de Berkefeld. También se cree que Haaland y Haaland (1927) demostraron la ineficacia del material sin células (véase más arriba).

Para apoyar la idea de que el agente filtrable de tumores como el de los pollos podría originarse en los tejidos de los propios animales afectados por el tumor, se hizo referencia a la especificidad tisular distintiva de la transmisión. Con la idea de que se trata de un agente independiente y autónomo, según Teutschlaender (1927: 247), se debe suponer que los patógenos son ubicuos, lo cual es "la mejor prueba de la debilidad de la teoría de la infección". "Esta embarazosa hipótesis nos parece tanto más absurda cuanto que no la necesitamos en absoluto si no vemos el momento concreto del desarrollo del cáncer en un factor específico procedente del exterior, sino en un factor específico situado en el propio cuerpo afectado, que ya está presente en cualquier organismo de alguna forma o puede formarse en cualquier organismo".

Se consideró que no era improbable que la formación del tumor se debiera a un fermento en los filtrados o a toxinas<sup>47</sup>. Cuando los estudios químicos del virus de Stanley en 1935 lograron aislar una proteína cristalina con las propiedades del virus del mosaico del tabaco, se reforzó la suposición de que el virus era una proteína autocatalítica, suposición que también se refería a la naturaleza de los virus del cáncer. Fuchs, que había hecho un intento de detectar el agente de un tipo de cáncer con los mismos métodos que Stanley había utilizado, informó en una reunión de microbiólogos celebrada en Londres en 1936 de que había obtenido una sustancia cristalina a partir de un extracto

---

46. Los alemanes sostuvieron que "cualquiera que esté familiarizado con estas cosas ha experimentado que es necesario inyectar cantidades bastante considerables de células cancerígenas en forma de puré de tumores para inducir la formación de tumores. . ." Con las nuevas observaciones ha sido posible "tras la inyección subcutánea de puré de bazo, obtener tres tumores reales, dos de los cuales podrían seguir cultivándose mediante trasplante" (ibíd. , 229).

47. Según Lewin (1925: 455), con el tiempo se han eliminado algunos tumores del grupo de los tumores malignos como indudablemente tóxicos e infecciosos.

sin células de un carcinoma de conejo con el que podía volver a producir tumores histológicamente similares en los conejos (nota de: Seiffert 1938: 28; no se cita ninguna fuente). Cabe añadir que había indicios varios decenios antes de que se pudiera extraer tal sustancia de los tumores. En un ensayo de Novell (1913: 682) se afirmaba que se había aislado de los carcinomas humanos una sustancia química y cristalina característica del tumor, lo que lleva a la formación de múltiples cánceres en un conejo después de la vacunación. Novell había hecho extractos de tejido de carcinoma, de los cuales pensó que había extraído la sustancia cristalina confinándola en un baño de agua y agitándola con éter. Sin embargo, otros investigadores, como Fränkel y Klein en 1916<sup>48</sup>, cuestionaron esta declaración. Otro argumento a favor de un factor específico endógeno era que la formación de cáncer no podía equipararse a las reacciones normales contra los agentes infecciosos. Los tumores malignos no pueden interpretarse como síntomas defensivos contra los estímulos externos, como ocurre con los cambios en las enfermedades infecciosas. En el caso de Doerr se demostró que no existía una infección exógena como causa específica de los sarcomas de pollo transmisibles sin células que se producían espontáneamente (1938: 45 y sig. ).

Según Teutschlaender (1927: 247, 248), los cánceres impresionaban por ser formaciones de tejidos más o menos descarriladas, que sólo se desencadenaban por factores externos específicos, ya fueran parásitos o no parásitos (por ejemplo, el alquitrán y el brea lograban producir cáncer regularmente<sup>49</sup> ). Los parásitos no tenían un efecto cancerígeno directo, "específico", en el sentido usual de la palabra, sino sólo indirectamente y en condiciones especiales que dependían del propio organismo (ibíd. , 249). Sin embargo, fue posible oponerse a la idea de una sustancia química producida endógenamente como un patógeno tumoral, entre otras cosas. Sostenían que, como en el caso de los tumores de pollo, la vacunación con filtrados de emulsiones celulares difícilmente produce un resultado considerablemente peor de la inoculación que la transferencia de la pulpa celular utilizada habitualmente para la inoculación, aunque los filtrados no estén exentos de células, sólo se podrían contener muy pocas células en ellos (véase Lewin 1925: 461). Por ejemplo, se podría argumentar que no es la célula tumoral, sino el virus el que hace que el tumor sea inoculable, que la luz ultravioleta mata las células tumorales, pero no la transmisibilidad del tumor (véase Rous 1913). Otro argumento: Dado que el agente causante del tumor en el sarcoma de pollo de Rous no sólo se encontraba en el tumor primario sino también en las metástasis, debería considerarse posible que una sustancia química extraña pudiera multiplicarse en el organismo, pero no se conocía ningún ejemplo de ello.

Barnard (1925) informó que fue capaz de visualizar el agente de Rous tumor en placas de agar por medio de luz ultravioleta y con las longitudes de onda de 275  $\mu\mu$  con la ayuda de un iluminador combinado como un corpúsculo redondo o esférico en la placa fotográfica. Esto indicaría una naturaleza corpuscular del agente. La evidencia de que los patógenos del tumor son partículas de tamaño considerable y uniforme hizo difícil imaginarlos como un agente endógeno. De acuerdo con los resultados de una serie de investigaciones, se podría suponer que los elementos virales derivados del material tumoral (en la savia infecciosa del sarcoma de Rous) son del mismo tamaño y tienen un diámetro de partícula de unos 60 a 70  $m\mu$  (véase Elford/Andrewes 1935 y 1936), que podían ser centrifugados a la velocidad de rotación apropiada y presentados como gránulos en preparaciones teñidas del sedimento expulsado (véase Ledingham y Gye 1935).

---

48. Expresaron sus dudas en un ensayo en el Zeitschrift für Krebsforschung, vol. 15, 1916 (nota de: Lewin 1925: 463; sin título).

49. Carrel informó (1925: 1083) de que la inyección de puré de embriones, que había mezclado con alquitrán, indol y arsénico, podía causar tumores en los pollos cuyo virus podía transmitirse aún más a través de filtrados sin células. A. Fischer (1926: 1217; nota de Seiffert 1938: 9, sin título) creía que al tratar los cultivos de tejidos con arsénico había creado un virus filtrable y productor de tumores.

Para justificar la tesis de que un agente vivo está presente en el filtrado, también se podría argumentar que la adición de cloroformo afecta significativamente la virulencia del virus o completamente, de modo que ya no tiene un efecto formador de tumores. O se puede hacer referencia a los experimentos según los cuales el agente era todavía detectable incluso en extrema dilución del material de partida. Una sustancia química debería haberse agotado gradualmente.

Por consiguiente, en lo que respecta al virus tumoral, también puede afirmarse que las controversias sobre la comprensión de su naturaleza no pudieron resolverse experimentalmente. Las dudas sobre la filtrabilidad no desaparecieron, en parte porque los autores individuales llegaron a resultados negativos en los experimentos sobre la transmisión sin células de tumores como el sarcoma de pollo, y en parte porque se podía desconfiar de los resultados positivos con referencia a fuentes de error concebibles. Sin embargo, lo mismo puede decirse con respecto a la otra parte.

#### LA DECONSTRUCCIÓN DEL PARADIGMA BACTERIOLÓGICO DE LA ANTERIOR INVESTIGACIÓN SOBRE VIRUS COMO RESULTADO DEL DESARROLLO DEL PROCESO

Los agentes filtrables e invisibles no condujeron inmediatamente a la elaboración de una nueva teoría para su comprensión. Inicialmente, el esfuerzo predominante fue adaptar el nuevo fenómeno a la anticuada pauta explicativa de la bacteriología. Ya en el decenio de 1930, la mayoría de los investigadores de virus no se inclinaban por atribuir una característica biológica a los virus. Les pareció que las investigaciones de naturaleza bacteriológica podían establecer una transición continua y sin problemas a la investigación de los virus y viceversa. La investigación del virus se llevó a cabo como la "bacteriología sin microscopio" o la línea divisoria entre las dos áreas parecía resultar sólo de las limitaciones físicas del microscopio.<sup>50</sup> En los agentes filtrables se solía ver algo como "bacterias mínimas", "microbacterias" o "ultramicrobios" (Schuurman 1927: 136 y ss; Levinthal 1930), aunque no podían ser tratadas como bacterias ordinarias sin dificultad. Pero se creía que las dificultades podrían ser superadas en algún momento. Se podría prever que un día el virus podría hacerse visible con microscopios mejorados o métodos de tinción y separarse de los líquidos con filtros más finos. Además, se pudo observar que parecía haber similitudes entre los agentes filtrables y las bacterias más pequeñas en ciertas enfermedades virales. Según Burnet y Andrewes, con referencia a las fotografías (1933: 166), los pequeños glóbulos de diversos virus -en la vacuna, el ratón y el virus canario- mostraban una estructura y posiblemente incluso un modo de reproducción "que es esencialmente similar a la que se encuentra en las bacterias ordinarias". En las vacunas, las partículas también liberan una sustancia característica y soluble que es similar en muchos aspectos a la que segregan las bacterias.

También existía la convicción de que en algún momento se podrían cultivar agentes filtrables en medios de cultivo inactivos. Y los investigadores han afirmado repetidamente que han cultivado el virus en medios de cultivo sin células (véase Eagles y McClean 1931, que afirmaron haber cultivado el virus de la vacuna en tales medios; véase también Eagles 1935).

---

50. "No existe una línea divisoria evidente entre la Bacteriología y el estudio de los virus; de hecho, me parece que el estudio de uno conduce continuamente y sin interrupción al estudio del otro. La única línea divisoria demostrable, si es que la hay, parece ser la impuesta originalmente por los métodos de estudio disponibles - arbitrariamente impuesta de hecho por los límites físicos del propio microscopio. Cuando se descubrieron agentes patógenos demasiado pequeños para ser vistos y resueltos por los mejores microscopios que existían entonces, la morfología no pudo ofrecer ninguna orientación en cuanto a la naturaleza de estos agentes muy pequeños. Se pensaba que eran algo muy diferente de las bacterias ordinarias. Creo que no hay duda de que si el microscopio hubiera estado más desarrollado en aquellos días, mucho del llamado trabajo con virus no habría sido más que un desarrollo natural de la bacteriología. Es un hecho que la línea divisoria entre virus y bacterias se coloca justo donde el microscopio existente falló, en lo que se refiere a la observación de una imagen visual" (Barnard 1939: 2).

Sin embargo, informes de este tipo no pudieron ser confirmados por otros investigadores de virus (se llevaron a cabo prolongados experimentos de verificación para criar el virus de la vacuna en medios nutritivos artificiales, entre otras cosas, a fin de determinar si el virus de la vacuna podía cultivarse en un entorno seguro). (von Haagen en 1933 y empleado por Rivers and Ward en 1933). El hecho de que aún no se hubiera logrado el éxito a este respecto se interpretó como que aún no se había encontrado un terreno adecuado o que el conocimiento de la fisiología y el metabolismo de la célula no era todavía suficiente para crear artificialmente las condiciones ambientales necesarias para el crecimiento y la reproducción de los virus (véase Burnet/Andrewes 1933: 162). La búsqueda de terrenos adecuados continuó impertérrita hasta principios de la década de 1930<sup>51</sup>. La tesis emergente de que el virus sólo podía propagarse en presencia de células vivas fuera del cuerpo animal o vegetal, la asunción de un "parasitismo intracelular obligatorio" como característica esencial del virus, mientras que la filtrabilidad y la invisibilidad ya no debían considerarse como características decisivas, suscitó inmediatamente una fuerte oposición (véase Gildemeister 1939a: 9). Sólo unos pocos sospechaban que la presencia de células era una condición de la replicación viral. En esa época, la no cultivabilidad era un criterio totalmente discutible para distinguir la clase de virus filtrables de otros "microbios", mientras no fuera posible decidir si se debía a características esenciales del metabolismo del virus o sólo a técnicas de reproducción inadecuadas. La suposición de que se trataba de un problema sólo temporal se apoyaba en el hecho de que era posible referirse a ciertas bacterias que sólo podían propagarse en medios de cultivo artificiales si se añadía un determinado sustrato al nutriente como factor de crecimiento (por ejemplo, la hemoglobina)<sup>52</sup>. No había razón para suponer que la capacidad de una bacteria para multiplicarse en medios artificiales pudiera depender de su tamaño, de modo que por qué habría razones más profundas que las deficiencias técnicas para el fracaso de la reproducción de virus, que se entienden como ultramicrobios, de la manera probada (véase M'Fadyan 1908: 240 f. ), especialmente porque también había agentes filtrables para los que esto parecía haber tenido éxito, agentes que todavía se consideraban virus en ese momento (véase Ruska 1950b: 6). Así es como el agente causante de la pleuroneumonía en el ganado, que fue descubierto en 1898 por Roux, Nocard et al. en forma de puntos diminutos, móviles de extrema delgadez, se encuentran entre las pocas especies de virus que podrían cultivarse en medios de cultivo sin vida (véase Roux/Nocard et al. 1898: 244; Haagen 1939: 176; Barnard 1939: 8), así como el patógeno agalactia<sup>53</sup>. Hicieron posible que con un mayor conocimiento de la fisiología y el metabolismo de la célula, es decir, con una familiaridad más íntima con los procesos físico-químicos dentro de la célula viva, se pudieran crear artificialmente las condiciones ambientales necesarias para el crecimiento y la reproducción de los virus.

Con la perfección de la tecnología de filtración (en particular con los filtros de membrana graduada), finalmente fue posible separar el agente infeccioso de los líquidos. Se desarrollaron tipos de filtros con tamaños de poros normalizados, de modo que el tamaño de los diferentes tipos de virus -dependiendo de si pasaban o no los poros- podía medirse comparativamente 54.

---

51. "En la literatura de hace veinte años no es raro encontrar informes en los que se afirmaba que los virus se habían cultivado con éxito en medios sin vida. Estos informes no han sido confirmados y por el momento tales afirmaciones se hacen raramente", dice Rivers (1932: 429).

52. Según Fildes, una sustancia o un grupo químico que interviene en las cadenas de síntesis necesarias para el crecimiento bacteriano como factor esencial, pero que no puede ser sintetizado por la propia célula bacteriana -factores de este tipo que él denominó "metabolitos esenciales"- adquiere el significado de "agente de crecimiento" que debe añadirse al medio nutritivo para hacer posible la reproducción (1940). Además de las sustancias promotoras del crecimiento, también se prestó atención a las sustancias inhibitoras del crecimiento (véase también Doerr 1944b).

53. Enfermedad frecuente de las cerdas madres como resultado de las infecciones de los lechones al nacer.

54. El tamaño medio de los poros de una membrana determinada se determinó por la velocidad a la que una cierta cantidad de agua fluía a través de la superficie de una membrana de tamaño conocido en condiciones normales, teniendo en cuenta el contenido de agua de la membrana (véase Burnet/Andrewes 1933: 165).

Incluso las membranas de colodión no podrían ser vistas simplemente como tamices que retendrían partículas cuyo diámetro fuese mayor que el tamaño de sus poros. Ya en 1908 Prowazek había rechazado enfáticamente la idea que, en su opinión, se había rigidizado en un dogma, de que era posible obtener conocimientos sobre la naturaleza del virus sobre la base de experimentos de filtración, porque cada filtro dependía de fluctuaciones particulares en relación con su rigidez (1908: 166). Unos años más tarde, en una reunión de microbiólogos en Dresde, Doerr también adoptó una postura crítica sobre los problemas de la filtración viral. Discutió la naturaleza del medio (la naturaleza del líquido utilizado para la suspensión), las fuerzas de atracción molecular, la capilaridad, la duración y la presión de la filtración (1911). Con el perfeccionamiento de las técnicas de filtración, la dependencia del proceso de los hechos obtenidos se hizo cada vez más evidente. Las dificultades se vuelven insuperables cuando los resultados de la inoculación con los filtrados son completamente inciertos y fluctuantes, como en el caso de la gripe. . . Todos los filtros . . . siguen físicamente la ley de Poiseuille de filtración por capilares, cuya anchura media se determina así. . . La retención de los patógenos se logra por adsorción superficial, en parte por el bloqueo real de los "cuellos de botella". . . La exigencia de "isoporosidad" sigue siendo prácticamente un deseo piadoso" (Schmidt 1935: 1661). Además, la dificultad de distinguir los virus de otros agentes sobre la base de la filtrabilidad se debía a que se encontraban algunas bacterias que podían pasar a través de ultra filtros (como el bacilo de la gripe de Pfeiffer), mientras que algunos virus ("más grandes") eran impermeables a esos filtros. Estas dificultades no pudieron superarse mediante la construcción de nuevos filtros (filtros de membrana hechos de colodión y otros materiales) y la determinación aproximada de su "tamaño efectivo de poro".

Y así como la propiedad de filtrabilidad como criterio de evaluación de la naturaleza viral perdió su valor en la medida en que el perfeccionamiento de las técnicas hizo difícil separar los resultados empíricos de la naturaleza de las condiciones de observación, la propiedad de invisibilidad también resultó poco fiable para la identificación de los agentes infecciosos como virus con la perfección de las técnicas, como se verá a continuación.

Originalmente, se creía en general que la uniformidad biológica de los virus podía derivarse de su coherencia dimensional. Incluso en los textos de finales del decenio de 1930, todavía se encuentran ocasionalmente frases que expresan una conexión entre las diferencias de tamaño de los agentes y las características biológicas de los mismos. Por ejemplo, en un ensayo publicado en 1937, Haagen afirmaba: "La limitación dimensional hacia arriba representa también una separación biológica de los virus de los demás microorganismos, en la medida en que las Rickettsiae [género de bacterias -N.del T.-] ya difieren claramente de las primeras en sus necesidades de cultivo" (1937: 465)<sup>55</sup>. Sin embargo, ya se habían encontrado algunas bacterias ("pequeñas") que apenas podían hacerse visibles, mientras que había filtrados infecciosos (virus "grandes") que podían observarse con un microscopio óptico. En el caso de ciertas enfermedades en las que parecía haber virus filtrables, el microscopio reveló la existencia de los llamados "cuerpos de inclusión". En 1904 Borrel informó de la presencia de diminutos elementos corpusculares en la viruela ovina y la viruela aviar, que consideraba los patógenos de estas enfermedades. Resultados de observación similares fueron comunicados por Paschen (1906), que había examinado material de viruela humana, lo que permitía suponer que al menos algunos virus podían hacerse visibles con las técnicas microscópicas ordinarias.

---

55. Las Rickettsias fueron clasificadas inicialmente como bacterias. Sin embargo, debido a que pasaron los filtros y sólo se desarrollaron intracelularmente, más tarde se consideraron como una especie de virus con características específicas (para la historia de la clasificación de Rickettsia, véase Weindling 1995: 81 f. ). Esta clasificación ya no es válida hoy en día porque las rickettsias se diferencian de los virus por su contenido de ADN/ARN y su pared celular que contiene ácido murámico. Se determinan como un grupo de parásitos celulares obligatorios que no pueden cultivarse fuera de las células vivas y pertenecen a la clase de las eubacterias Gram-negativas (véase Scherf 1997: 405).

A este descubrimiento le siguió una animada búsqueda de elementos morfológicos. Tales hallazgos fueron descubiertos, por ejemplo, en una enfermedad viral de los canarios (véase Burnet 1933), en el Molluscum contagiosum<sup>56</sup> (Goodpasture/Woodruff 1931), en la psitacosis (Levinthal 1930) y en la Ectromelia, una enfermedad viral del ratón (Barnard/Elford 1931: 530). Para nombrar tales elementos, von Prowazek (1911) introdujo el término "cuerpos elementales" que todavía se utiliza hoy en día. En 1930 Lipschütz abogó por llamarlos "Chlamydozoae" y "Strongyloplasmas". Sin embargo, esta propuesta no fue aceptada. Los "cuerpos elementales" dieron lugar a un debate que duró varios años, en el que se debatió si estos cuerpos eran idénticos a los verdaderos patógenos. Algunos investigadores sospechaban que las diversas inclusiones celulares no eran más que formas especiales de virus morfológicos que correspondían a sus necesidades de reproducción intracelular. Las partículas del virus atacaban la célula, la lesionaban, y como resultado se formaban inclusiones a partir del material celular. Otros investigadores vieron en ella sólo una sustancia de reacción celular. Las partículas penetrarían en la célula, que reaccionaría formando un material plástico que se uniría alrededor del virus y lo cubriría parcial o totalmente. Más tarde, como resultado de la moderna diferenciación de tintes y el cultivo de tejidos, se extendió la opinión de que los cambios de virus y células (cuerpos de inclusión) deben estar estrictamente separados unos de otros (véase Haagen 1937: 468). La visibilidad de las especies de virus ha mejorado aún más gracias al desarrollo de dispositivos ópticos, el uso de luz ultravioleta<sup>57</sup> y métodos especiales de tinción. En las décadas de 1920 y 1930 se hicieron accesibles nuevas técnicas como la iluminación de campo oscuro y la microscopía-UV. Fue posible hacer visibles indirectamente las partículas de virus trabajando en el campo oscuro del microscopio, es decir, utilizando la posibilidad de iluminación indirecta para reflejar los rayos de luz que inciden lateralmente. Se podría detectar una cantidad de partículas más fuertemente refractarias en una matriz refractaria más débil. De esta manera los objetos podrían ser percibidos como puntos brillantes o puntos de luz. El uso de la microfotografía de rayos ultravioleta también permitió que las partículas más pequeñas fueran visibles antes de lo que era posible con las técnicas normales de microscopía de luz, porque la resolución de un microscopio depende de la longitud de onda de la luz<sup>58</sup>. Pero con estos medios, el tamaño de las partículas sólo podía determinarse indirectamente. Como resultado del aumento del poder de resolución, las impurezas en las culturas se volvieron mucho más perturbadoras que cuando se tomaban fotos con luz ordinaria. Cualquier otro control morfológico no era factible debido a la "ultravisibilidad" del agente, por lo que no se podía decidir con certeza si lo que se veía era el patógeno o una contaminación. La afirmación, por ejemplo, de que las formaciones negras profundas que podían descubrirse en la fotografía del filtrado obtenido del material infeccioso de la fiebre aftosa, que se conservaba con los rayos ultravioleta, eran los patógenos (véase Frosch/Dahmen 1924 y Frosch 1924; nota de: Pfeiler/Simons 1925: 255, 256) y no las formaciones de color claro de la plancha, no pudo verificarse fuera de toda duda. Según Pfeiler y Simons (ibíd. ), "El gran aumento de la capacidad de disolución puede, por muy deseable que sea para el morfológico, ser desastroso para la investigación etiológica de las especies de virus filtrables . . . Con el estado actual de la tecnología de cultivo bacteriológico, es completamente imposible producir cultivos puros que no contengan otras partículas en la frontera coloidal aparte del patógeno en su medio, y mucho menos 'ópticamente vacíos' más bien, tales cultivos contienen inevitablemente partículas más o menos grandes de polvo y de medio nutritivo, posiblemente también otros microorganismos filtrables vivos".

-----  
56 Pólipo cutáneo contagioso.

57. Para los primeros intentos de utilizar la luz ultravioleta, véase Köhler 1904.

58 Para obtener imágenes claras de las partículas del virus, se utilizó una fuente de luz cuya longitud de onda se origina en la parte ultravioleta del espectro y que no es demasiado grande en relación con el tamaño de la partícula a medir. Además de una fuente de luz ultravioleta monocromática, se requiere, por supuesto, una lente de cuarzo y un sistema de prismas de cuarzo, así como un dispositivo que permita encontrar los objetos buscados con luz visible. Después de que el objeto ha sido ajustado con luz visible, es llevado al foco de los rayos ultravioleta seleccionados para su registro mediante un ajuste fino y calculado, y luego la imagen invisible para el ojo humano es fotografiada con iluminación de campo oscuro de luz ultravioleta" (Burnet/Andrewes 1933: 164).

Además, no podía descartarse que los microorganismos sufrieran cambios morfológicos debido a los efectos químicos de la radiación ultravioleta, que resultaran en gran medida dañados o muertos durante la exposición.

A principios del decenio de 1930, Zweibaum había utilizado estas técnicas para estudiar las células del sarcoma de Rous y había visto algo muy distinto de lo que Barnard afirmaba haber visto en 1925 (véase más arriba), a saber, cantidades abundantes de hilos en los que se incrustaron los gránulos redondos más pequeños y que podían teñirse y ennegrecerse durante la ósmosis<sup>59</sup>. Percibió los hilos como orgánulos celulares específicos (estructuras celulares que desempeñan funciones específicas en la célula), a saber, como mitocondrias (por lo general orgánulos en forma de varilla que se producen en todas las células eucarióticas, se multiplican por división, poseen su propio material genético y llevan a cabo transformaciones de sustancias y procesos de formación)<sup>60</sup>. En algunas de sus ilustraciones se podría tener la impresión de que las mitocondrias filamentosas emergieron de estos pequeños gránulos al unirlos. Según Zweibaum, las mitocondrias de las células del sarcoma de Rous deberían mostrar diferencias con respecto a las de las células normales homólogas, lo que se pone de manifiesto en su comportamiento de tinción (comportamiento frente a los colorantes vitales) y en su rápida desintegración en pequeños gránulos únicos ya bajo la influencia de la luz en la observación del campo oscuro. Al igual que el agente Rous (centrifugación de alta velocidad), Amies también encontró diminutos corpúsculos de tejido normal de pollo (leucocitos, tejido del bazo) en la fracción obtenida del tejido, que no se podían distinguir de los corpúsculos del agente Rous ni en el campo oscuro ni en cuanto a su comportamiento de tinción (Amies, a. a. O. , p. 141; véase también Graffi, a. a. O. , 520).

Las imágenes de difracción producidas por la iluminación de campo oscuro no permitieron determinar directamente el tamaño de las partículas que las causaron. Para determinar el verdadero tamaño de las partículas del virus, ni siquiera la observación en la preparación teñida pudo proporcionar valores exactos. Se sabía, por ejemplo, que en un frotis manchado con Giemsa los agentes infecciosos parecen tener un diámetro mucho mayor que en el preparado no manchado. La envoltura de color circundante sólo lleva a los patógenos al rango de visibilidad del microscopio de luz. Por lo tanto, sólo se podía concluir de una preparación teñida que el tamaño de las partículas es más pequeño que el dado por la preparación teñida.

El hecho de que en 1939 se lograra una detección inmediatamente visible de los virus con la ayuda de la microscopía electrónica (Kausche, Pfankuch, Ruska 1939)<sup>61</sup>, en la que los rayos de electrones muy rápidos sustituyen a los rayos de luz, no eliminó en absoluto las dificultades para determinar la naturaleza del virus. Los daños ya se observaron en los primeros intentos de tomar imágenes de objetos biológicos bajo el microscopio electrónico. Y se describieron los cambios en los objetos. Esto había hecho que muchos biólogos se mostraran muy escépticos sobre los resultados del "microscopio". Y así Ruska et al. expuso razones para tratar la posible objeción de que "nuestras estructuras recién encontradas serían productos artificiales creados por el vacío o por haces de electrones" al presentar sus imágenes "super-microscópicas". En particular, "tal objeción es obvia si aparecen en la bacteria cáscaras o cápsulas hasta ahora desconocidas" (von Borries/Ruska/Ruska 1938: 923 f. ).

---

59. El osmio es un metal precioso que pertenece al grupo de los metales de platino, y el "ácido ósmico"; es un compuesto utilizado en la microscopía para teñir y endurecer preparados biológicos.

60. Esto significa que muestran continuidad genética, es decir, se reproducen exclusivamente por autodivisión y poseen capacidad de crecimiento autocatalítico. Se supone que fueron creados en el curso de la evolución a partir de bacterias que habían migrado a la célula.

61. Bacterias y virus estuvieron entre los primeros objetos de la microscopía electrónica. Debido a que la capacidad de penetración de los electrones es extremadamente baja, la utilidad del microscopio electrónico se demostró por primera vez en objetos biológicos tan pequeños y delgados (véase Hoppe 1991: 330).

Para el examen de objetos biológicos con radiografía surgieron las siguientes dificultades. 1. La preparación debe estar en un alto grado de vacío, lo que excluye el examen de los procesos vitales desde el principio. 2. La preparación se recalienta fácilmente por la fuerte radiación y es destruida por los rayos. 3. Después de atravesar el objeto, los electrones han sufrido pérdidas de velocidad de magnitud variable según el grosor de la capa o la densidad de la preparación que se está irradiando.

Sin embargo, los rayos de electrones de diferentes velocidades se comportan de manera similar a los rayos de luz de diferentes colores en la óptica. Son desviados por la lente en diversos grados, de modo que la aberración cromática de la lente impide una buena imagen"; (Rüchardt 1938: 1836).

El uso de la microscopía electrónica pareció nublar más que agudizar la imagen de la naturaleza del virus. Los resultados obtenidos con el nuevo método, como explicó Ruska en 1950, permitieron comprender "que las especies de virus no muestran ninguna correlación biológica". Resultaron ser en parte agentes infecciosos macromoleculares, en parte organismos muy pequeños y en parte estructuras para las que, por el momento, sólo se dispone de un virus de duración indefinida. Por lo tanto, "virus" no es un término de la sistemática biológica, sino un "nombre colectivo" para varios agentes. Hasta la llegada de la microscopía electrónica, las formas de los microbios más pequeños se habrían clasificado bajo el término colectivo de "virus". Pero 10 años después del comienzo de los trabajos de microscopía electrónica, todos los criterios basados en las peculiaridades metodológicas y considerados como límites fundamentales habían quedado obsoletos (Ruska 1950a: 223)<sup>62</sup>.

La introducción de la técnica de cultivo de tejidos fue particularmente significativa, lo que inicialmente no significó que se conociera la ubicación intracelular de la replicación del virus, lo que podría tenerse en cuenta con esta técnica. Inicialmente, este procedimiento sirvió sólo para preservar el virus en el tejido, y en el mejor de los casos permitió inicialmente que el virus continuara en forma infecciosa en unos pocos pasajes de cultivo. El perfeccionamiento del método permitió finalmente la reproducción permanente de los virus, lo cual fue logrado por primera vez por investigadores que estaban completamente familiarizados con la investigación celular, dijo Carrel (1925), quien había demostrado que el virus del sarcoma de pollo de Rouss puede multiplicarse cuantitativamente en explantes de tejidos y continuar permanentemente en pasajes de cultivo. Pero también la perfección de las técnicas de cría trajo problemas. La diferenciación de los virus de las bacterias en función del éxito o no del cultivo artificial resultó ser poco fiable porque algunas bacterias requerían medios de cultivo especiales para crecer, mientras que algunos patógenos filtrables, como los micoplasmas, podían cultivarse sin contacto directo con las células vivas. También se descubrió que algunos tipos de virus perdían patogenicidad cuando se cultivaban durante un largo período de tiempo y que los tejidos suprimían algunas características del virus. En general, todavía no estaba claro qué papel juega el tejido en la replicación del virus. Así, se sabía que una clasificación según la afinidad de los patógenos con los diversos tejidos del organismo y según los fenómenos clínicos que provocan sólo podía ser improvisada (véase Seiffert 1938: 15). También fue uno de los primeros intentos de sistematizar las especies de virus, guiados por la experiencia de que la colonización de las especies de virus en el organismo parecía obedecer a una especificidad tisular (Herzberg 1939: 17). El hecho de que la replicación del virus sólo fuera posible en el explante confirmó la idea, adquirida incluso antes de la cría del virus, de que deben existir relaciones muy estrechas entre el huésped y el virus. Sin embargo, permaneció abierta tanto si se produce una replicación intra- o extracelular del virus.

---

62. Sin embargo, según Ruska en otra publicación, aunque el "virus" no es un concepto de la sistemática biológica, "no obstante, es necesario un orden de las múltiples manifestaciones". La agrupación de todos los tipos de virus filtrables en un solo orden "vírico" y su posterior subdivisión en subórdenes, familias, géneros y especies es "no biológica" en su forma actual. Pero satisface la necesidad práctica de una posibilidad general de comunicación (Ruska 1950b: 57).

Dos interpretaciones mutuamente excluyentes eran todavía posibles, o bien que el virus se alimenta de la célula a la manera de un patógeno animado y se reproduce de forma autónoma o que el virus es una sustancia de tipo enzimático cuya regeneración sólo es posible por la célula viva (véase Hallauer 1938: 368). Así, se sabía que una clasificación según la afinidad de los patógenos con los diversos tejidos del organismo y según los fenómenos clínicos que provocan sólo podía ser improvisada (véase Seiffert 1938: 15).

También fue uno de los primeros intentos de sistematizar las especies de virus, guiados por la experiencia de que la colonización de las especies de virus en el organismo parecía obedecer a una especificidad tisular (Herzberg 1939: 17). El hecho de que la replicación del virus sólo fuera posible en el explante confirmó la idea, adquirida incluso antes de la cría del virus, de que deben existir relaciones muy estrechas entre el huésped y el virus. Sin embargo, permaneció abierta tanto si se produce una replicación intra- o extracelular del virus. Dos interpretaciones mutuamente excluyentes eran todavía posibles, o bien que el virus se alimenta de la célula a la manera de un patógeno animado y se reproduce de forma autónoma o que el virus es una sustancia de tipo enzimático cuya regeneración sólo es posible por la célula viva (véase Hallauer 1938: 368).

En 1938, Doerr atribuyó la injustificable adhesión, a su juicio, a la comprensión del virus como entidad biológicamente homogénea al hecho de que había que aplicar métodos "que sólo tienen unos pocos puntos de contacto con los medios de investigación de la microbiología; esto debe repercutir finalmente en la idea de que un objeto especial y uniforme (es decir, objetos biológicamente idénticos o relacionados de un tipo especial - K. L. ) también corresponde a la metodología especial y uniforme", conclusión que es tanto menos permisible cuanto que los métodos utilizados son, en principio, casi siempre los que deben caracterizarse negativamente, como la omisión del examen microscópico (de la luz) y la exclusión de dimensiones mayores por filtración (Doerr 1938: 98; 13). Y algunos años más tarde: el objeto de la investigación sobre los virus es uniforme sólo por los medios necesarios para su penetración científica, "es decir, en el respeto metodológico-tecnológico", aunque es comprensible hasta cierto punto "si la aplicación constante de medios de investigación idénticos da finalmente como resultado involuntario la idea de un objeto de investigación que no sólo es técnicamente sino . . . especialmente homogéneo en relación biológica, una idea que, una vez que ha echado raíces, uno se esfuerza por justificar lo mejor posible" (Doerr 1944a: 7). En este artículo, Doerr critica que o bien se extraen conclusiones de consideraciones válidas para tipos individuales de virus, o bien se buscan características más o menos hipotéticas que podrían atribuirse a todos los tipos de virus y que parecen adecuadas como puntos de partida para las consideraciones sobre su naturaleza. En cualquier caso, uno se desviaría de los hechos con el fin de generalizar las declaraciones (ibíd. , 7 f. ).

Del hecho de que las agrupaciones de tipos de virus, tal como se formaron en su momento, se anclaron en última instancia en los recursos de la investigación aplicada, se desprende de manera bastante imperativa que la clasificación no podía permanecer inalterada por los cambios en los métodos y procedimientos. La uniformidad metodológico-técnica del objeto de la investigación de los virus, que Doerr iluminó en 1944, se desarrolló y mejoró con el desarrollo y la evolución de la aplicación de nuevas técnicas.

-----  
63. Según Buchwald, refuerza la solidez de una taxonomía si no se debe sólo a la aplicación de un instrumento específico, sino que está en consonancia con muchos otros instrumentos con los que se persigue el objetivo de la clasificación, pero de diferentes maneras (1992: 44). Sin embargo, como muestra nuestro estudio de caso, inicialmente puede ocurrir lo contrario. Si bien en un principio los virus podían describirse como agentes filtrables, ligeros y microscópicamente invisibles que no podían cultivarse en medios de cultivo sin células, la coherencia de las características mencionadas se debilitó posteriormente. Por ejemplo, había patógenos submicroscópicos que no podían filtrarse, agentes visibles bajo el microscopio de luz que no podían cultivarse en medios de cultivo sin células, y así sucesivamente. Se tardó mucho tiempo en confirmar los resultados obtenidos por las diferentes técnicas y favorecer así el establecimiento de una clasificación satisfactoria.

Con las transformaciones de las condiciones de producción de hechos, la especialización, el mejoramiento, el cambio y la introducción de nuevas condiciones experimentales o procedimientos, éstos ya no podían actuar como condiciones de coherencia - como condiciones para el establecimiento de relaciones de similitud entre los agentes investigados<sup>63</sup>. En 1932, Rivers sugirió que el "virus" era sólo un término colectivo para una amplia variedad de cosas, un término que incluiría "microbios" así como agentes inanimados muy pequeños.

Las líneas de separación (según las cuales los virus se separan de las bacterias, protozoos, etc. ) se divorciaron (- K. L. ) y son ahora aún más borrosas de lo que eran a principios de siglo", dijo Doerr en 1938 (1938: 25 f. ). Y Seiffert en el mismo año: "Virus no es un término biológico científicamente fundado, como se cree a veces, sino sólo un término colectivo metodológicamente condicionado" (1938: 1). Kausche 1939: "En el estado actual de nuestros conocimientos, el perfeccionamiento de los métodos de investigación parece haber disuelto el término colectivo 'virus' en el sentido de que ahora hay que distinguir entre las especies que se asemejan a un ser vivo con las características de capacidad reproductiva, respiración y metabolismo propio, y las que aparentemente carecen de estas características y deben asignarse a las sustancias activas de naturaleza químicamente inanimada debido a su modo de acción y condiciones de acción" (1939: 9f. ). Y Blumenberg (1943: 629): "Al concepto de virus se le da la unidad que le falta sólo por su nombre; la pregunta sobre la naturaleza de un virus debe ser preguntada y respondida de nuevo en cada caso individual. Los intentos de centrar la fenomenología de los virus en otras características invariables para desarrollar una clasificación más estable que se aproxime al "orden natural" han fracasado una y otra vez. Las "relaciones de similitud" ganadas se desintegraron repetidamente con nuevos progresos empíricos: se habían realizado pruebas, por ejemplo, de si las características invariantes, que difieren significativamente de las observadas en otros agentes transmisibles, pueden obtenerse del análisis de las condiciones de inmunidad, la inmunidad contra las infecciones virales, las funciones antigénicas (si los virus tienen una estructura antigénica particular que da lugar a la producción de anticuerpos específicos) y las respuestas serológicas de la especie vírica. En 1928, Schultz había asumido que ningún tipo de virus era capaz de formar anticuerpos "aglutinantes de complemento" o "precipitantes" y que las llamadas sustancias inmunes "virolíticas" eran el único tipo de anticuerpo característico de los tipos de virus (1928; citado después de Doerr 1938: 90 f. ). Sin embargo, se estableció que el poder inmunizante del proceso de infección no depende del hecho de que el agente pertenezca a la especie del virus. Doerr (1938: 86) consideró que los esfuerzos por obtener aspectos generales de naturaleza biológica a partir del estudio de las condiciones de inmunidad no habían tenido éxito, ya que no había sido posible establecer diferencias radicales entre los tipos de virus y otras sustancias infecciosas. Las funciones antigénicas de los tipos de virus mostraron desviaciones fundamentales de las funciones antigénicas de otros agentes infecciosos o No reconocer los microbios.

También se probó si los virus pueden diferenciarse de otros patógenos en función de los huéspedes preferidos. Sin embargo, tampoco se encontraron diferencias fundamentales a este respecto. No fue posible clasificar los virus según la afinidad del huésped. Algunos virus podían replicarse en varios huéspedes, lo que dificultaba que a menudo se utilizaran nombres diferentes para el mismo virus (véase Ruska 1950b: 16), otros también podían perder la capacidad de infectar a un huésped concreto. De igual modo, el mismo huésped vegetal o animal también podría estar infectado por numerosos tipos de virus que difieren enormemente en otros aspectos dimensionales, morfológicos, químicos y serológicos (véase Fraenkel-Conrat 1974: 11).

Otro intento fue identificar los virus como una categoría separada de entidades infecciosas. Así, en 1928, Rivers sostuvo que los virus producían en su huésped efectos patógenos que, aunque no eran totalmente diferentes de otras enfermedades, eran "sin embargo suficientemente diferentes de ellos en lo que respecta a los fenómenos relacionados con la proliferación y la degeneración como para justificar la colocación de esos agentes en un grupo por sí mismos". Basándose en los cambios que

se supone que son consistentes, llegó a la conclusión de que "existe un tipo íntimo de parasitismo en las enfermedades virales" (1928: 111). Más tarde, Bedson pudo argumentar con él que lo que es común a los tipos de virus no se podía encontrar a nivel de las enfermedades relacionadas con los virus: ". . . no hay ninguna diferencia fundamental en el comportamiento clínico y epidemiológico de las enfermedades causadas por estos virus que pueda llevar a pensar que algunos virus son de naturaleza esencialmente diferente de otros" (Bedson 1950: 19). Las clasificaciones basadas en la sintomatología fueron rechazadas por Andrewes con el argumento de que las propiedades virales como la virulencia, la movilidad y la persistencia son en gran medida inadecuadas para establecer una clasificación simplemente debido a su variabilidad (Andrewes 1950: 165; citado en van Helvoort 1994a: 216). Ruska subrayó que lo que se obtuvo de esta manera no fueron "grupos sistemáticos". "En nuestra opinión, los síntomas similares o diferentes de la enfermedad causados por diferentes tipos de virus no pueden servir para agrupar grupos de virus más grandes ni para separar especies individuales en grupos muy diferentes. Sólo cuando existen formas de virus morfológicamente idénticas, las pautas desiguales de enfermedad causadas por ellas pueden servir para separar tipos de virus relacionados" (1950a: 389). Incluso antes de esto, a la sintomatología se le había negado un papel esencial en la explicación de la naturaleza del virus, porque, según ella, sólo podía ser cuestión de buscar características comunes de cómo los organismos infectados reaccionan a los virus (véase Gsell 1967).

#### ALGUNOS REQUISITOS PREVIOS BAJO LOS CUALES SE HA LLEGADO A UN CAMBIO EN LA COMPRESIÓN DE VIRUS BACTERIOLÓGICO A VIRUS GENÉTICO MOLECULAR

La historia de la investigación de los virus en el siglo XX suele describirse como un proceso continuo, una historia de revelación progresiva de la naturaleza del virus (véase Waterson 1978: xii; Hughes 1977: 75 ss; para una crítica de este concepto ver van Helvoort 1994a: 187). Sin embargo, nuestro análisis del material del estudio de casos ha revelado muchas cosas que nos alejan de tal cuadro histórico. En particular, se demostró que el perfeccionamiento y la ampliación de los medios y procedimientos experimentales, que en general se consideran una garantía de progreso incesante en el conocimiento de la naturaleza, habían tendido a provocar reveses en el período examinado (por ejemplo, en el desarrollo de la clasificación de los virus) y habían ampliado la brecha entre las partes en la controversia sobre la investigación de los virus. Con el virus "filtrable" se había descubierto algo de lo que, según los conceptos tradicionales, que en su mayoría se habían probado en la investigación de enfermedades infecciosas, no se podía dibujar un cuadro que todos los investigadores pudieran compartir. Hubo interpretaciones muy diferentes de la naturaleza de este fenómeno, que se enfrentaron entre sí. Ninguna prueba experimental de tal o cual concepto, que debería haber sido aceptada por todos los investigadores, podría ser presentada por ninguna de las partes. En otras palabras, la decisión de si tal o cual explicación expresa con mayor precisión la "verdadera" naturaleza del virus no podía ser "objetivada" por medios empíricos. Todas las versiones de la interpretación del fenómeno se mantuvieron abiertas a los ataques, los hechos presentados al público experto podían a menudo ser reinterpretados como ficciones por los opositores, que podían demostrar la dependencia de los hallazgos de las condiciones de observación, la situación local de los experimentos, la naturaleza relacionada con la investigación de las atribuciones de las características, etc. como fuentes de error. Por ejemplo, los hallazgos comunicados a menudo por ciertos investigadores de virus en ese momento no fueron confirmados por otros investigadores como resultado de sus propios experimentos. Las observaciones no pudieron ser reproducidas por todos los científicos que trabajaban en el virus. A menudo se comunicaban conclusiones contrarias o los hallazgos que se habían examinado se consideraban artefactos. Al igual que con la justificación, se podrían invocar razones de diversa índole para el rechazo de las posiciones debatidas. Los hallazgos utilizados para confirmar empíricamente un vínculo sospechoso a menudo se unieron pronto a los hallazgos negativos reportados por otros investigadores. Por muy cuidadosa y deliberadamente que se emplearan las técnicas en los experimentos, y a pesar de que cada parte pudo aportar razones creíbles para defender su posición

respectiva y presentar pruebas empíricas -lo que encuentra su explicación en el hecho de que "los diversos oponentes 'interpretaron' objetos de investigación muy divergentes que identificaron como el "virus" (van Helvoort 1994a: 202)- nunca ofrecieron razones convincentes que hubieran llevado a la otra parte a abandonar finalmente las alegaciones sobre los artefactos<sup>64</sup>. Lo ilustraremos con algunos ejemplos:

En defensa del concepto de que los virus se originan de forma endógena, se han presentado a menudo conclusiones con la afirmación de que en los organismos que se han protegido contra las infecciones exógenas y que, por lo tanto, han estado libres de virus en todas sus partes, se podrían detectar muchos virus después de unas pocas semanas. Contra el concepto de formación de virus endógenos se podría argumentar de nuevo que no se podían descartar completamente las infecciones exógenas debido a las insuficiencias técnicas de los experimentos realizados y que era de esperar que se produjeran infecciones en el laboratorio (véase Seiffert 1938: 9). Había motivos suficientes para sospechar que el virus había estado presente en los cultivos desde el principio, pero en concentraciones tan débiles que había eludido la identificación (véase Smith 1936). Los investigadores que creían que el virus era un microbio no podían prescindir de tales respuestas: con la comprensión del virus como un agente animado, el teorema de la continuidad de toda la vida también debe aplicarse a él. El fracaso de los intentos de probar los procesos respiratorios en los virus llevó a los investigadores, que creían que el virus era un ser vivo, a las deficiencias experimentales restantes o al hecho de que bajo las condiciones experimentales artificiales dadas el virus había sido posiblemente dañado (ver Seiffert 1938: 7). Los opositores, por otro lado, vieron en el fracaso algo que hablaba en contra de la naturaleza viva del agente.

La afirmación de que de los cultivos sin fagos (disentería, tifoidea, coli y otros) después de algunos pasajes se obtuvieron numerosos fagos, lo que debería ser una prueba de que el fenómeno de disolución de las bacterias se origina sólo en las bacterias (que la disolución es causada por una autolisina producida por las propias bacterias), se podría contrarrestar repetidamente el hecho de que muchos cultivos contenían bacteriófagos desde el principio, que a menudo eran difíciles de detectar. Incluso la completa disolución de la bacteria que alegaba d'Herelle no fue confirmada unánimemente. Por ejemplo, Gildemeister, que -como se ha dicho anteriormente- calculó que el fenómeno descubierto por d'Herelle era el de la variabilidad de las bacterias, no había podido reproducir este resultado ni por observación microscópica ni por aplicación de técnicas histológicas (1923: 184 f. ).

Una y otra vez, se han hecho objeto de controversia las normas en la fiabilidad de la exclusión de los residuos celulares de los filtrados tumorales, en la fiabilidad de procedimientos como el filtrado, la pulverización o el uso de glicerina (que disuelve las células) en el tratamiento del material tumoral antes de su sobreinoculación en animales sanos.

---

64. Hechos científicos, el Knorr-Cetina (1984, 1985a, 1985b), Collins/Pinch (1982) y otros que han surgido de procesos de construcción social pueden ser "deconstruidos" de nuevo. Latour se refiere a un proceso de "modalización": La transformación de ficciones en hechos o desde puntos de discusión controvertidos a los hechos indiscutibles. Añadiendo modalidades a las reivindicaciones de hecho, éstas adquieren el carácter de opiniones personales o especulación o ideas que están ligadas a las peculiaridades temporales de la formación de la opinión a las que están atadas. Una frase pierde su carácter fáctico si los lectores regresan al lugar donde se escribió la frase, a la boca y a las manos de quienes la escribieron (Latour, 1987: 25). Latour habla de una frase añadida de "modalidades negativas" cuando una reclamación se atribuye a las condiciones de producción. Por otra parte, llama a esas frases "modalidades positivas" a las que alejan una afirmación de sus condiciones de producción, por lo que la afirmación adquiere la condición de hecho (ibíd. , 23; véase también Latour/Woolgar 1980: 79 y ss. ). "Los científicos en las controversias actuales construyen y emplean historias de la medicina, la tecnología y la ciencia para apoyar sus argumentos o para deconstruir los argumentos de sus oponentes. . . Esto es más que una estrategia de debate. Construir la historia es un medio por el cual los científicos (re)construyen reglas para verificar hechos y hallazgos; es decir, construir la historia es parte del proceso de verificación en la ciencia" (Fujimura 1996: 53).

Los investigadores que vieron el origen del virus en la célula pudieron objetar que, aunque no se pudieron encontrar en los filtrados nidos de cáncer o lugares que pudieran identificarse como sospechosos de tumores bajo el microscopio, no se podía descartar que las células cancerosas individuales estuvieran todavía presentes en la circulación y que éstas hubieran cambiado de carácter dentro de los límites posibles. O uno se refirió a la experiencia de que hay que inyectar cantidades considerables de células cancerígenas en forma de masa tumoral para provocar la formación de un tumor.

Ha habido repetidas ocasiones para atacar las acusaciones o teniendo que defender el hecho de que se ha iniciado la transmisión de tumores por filtrados sin células, demostrando así la naturaleza viral del cáncer <sup>65</sup>.

Las declaraciones de que los elementos virales obtenidos por centrifugación del jugo infeccioso del sarcoma de Rous son del mismo tamaño y que aparecen como gránulos en preparaciones teñidas del sedimento expulsado, fueron realizadas con el argumento de que el hecho de que todas las partículas son del mismo o casi el mismo tamaño que las demás es una consecuencia natural de la técnica de centrifugación fraccionada. El hecho de que la supuesta homogeneidad morfológica de los elementos del virus se hubiera producido mediante experimentos de centrifugación se justificaba, por ejemplo, con los siguientes argumentos: se podían obtener por centrifugación (15.000 revoluciones por minuto) corpúsculos diminutos del mismo tamaño a partir de extractos de tejido normal, que eran similares en todos los aspectos a los corpúsculos elementales obtenidos con la misma técnica a partir de un jugo tumoral activo sin células (sarcoma de Rous). Estos portadores del efecto específico del virus no se diferenciaban en nada de otras partículas contaminantes de la misma dimensión (véase Fraenkel/Mawson 1937).

Estos ejemplos pueden bastar para ilustrar que los enigmas planteados por la naturaleza del virus a los investigadores en el período considerado no se produjeron de acuerdo con los éxitos empíricos (en bacteriología, fitopatología, etc. ) . . . que progresivamente se desarrollaban. La mejora de las condiciones de investigación, la acumulación de datos empíricos, el creciente número de descubrimientos de virus -a finales de los años treinta ya se conocían más de 100 enfermedades causadas por patógenos filtrables pero indetectables al microscopio de luz (Heilmann 1940: 65)- tendían a hacer incierto lo que se creía ya conocido sobre la naturaleza del virus. A medida que los métodos utilizados se iban perfeccionando, parecía cada vez más imposible decir cómo debían entenderse los virus en un sentido muy general, ya fueran animales o vegetales, virus "grandes" o "pequeños". Las controversias sobre la comprensión del virus no se desactivaron por los éxitos empíricos, ni se redujeron gradualmente, sino que se reavivaron una y otra vez.<sup>66</sup> La cuestión ahora es cómo se llegó a la comprensión moderna (genética molecular) de la naturaleza viral cuando no se pudo derivar de los avances empíricos en la investigación de los virus. El autor de estas líneas no está todavía en condiciones de dar una respuesta exhaustiva a esta pregunta, que ha sido probada sobre la base de material científico histórico. Esto requerirá más estudios extensos. Sin embargo, ya se puede decir que el desarrollo de una comprensión moderna del virus se ha visto favorecido por un proceso en el que los investigadores de virus han utilizado términos de otras disciplinas (investigación hereditaria, bioquímica y otros campos) para superar los problemas de interpretación y consolidar las posiciones que han adoptado en los debates. Incluyeron el "gen", la "macromolécula" o el "ácido nucleico" en las disputas.

---

65. Más tarde expresó en una conferencia que había que convencerlo de la completa disolución de las bacterias después de todo (1923: 184 f. ).

66. En la comprensión de la nueva sociología de la ciencia, el consenso surge de un proceso de construcción. "Puesto que la solución de una controversia es la causa de la representación de la Naturaleza, no su consecuencia, nunca podemos utilizar esta consecuencia, la Naturaleza, para explicar cómo y por qué se ha solucionado una controversia" (Latour 1987: 258).

Esto hizo interesante el fenómeno de los virus también para los genetistas, químicos, etc. y la disputa sobre su verdadera naturaleza se extendió más allá del círculo de investigadores de virus.<sup>67</sup>

Este fue el comienzo de un desarrollo al final del cual los términos prestados se encontraban en una relación teóricamente ordenada entre sí, como se expresa en la versión moderna del término virus, una relación que, sin embargo, era el resultado de un proceso de desarrollo más largo y no su prerrequisito, del que los investigadores sólo habrían tomado conciencia paso a paso. Inicialmente, los investigadores individuales sólo sospechaban que el "virus" era algo similar al "gen", a la "macromolécula" o a otra cosa, por lo que era una cuestión de libre discreción el guiarse o no por esas relaciones de similitud<sup>68</sup> construidas únicamente a nivel conceptual.

La motivación de tal acción surgió de la idea, nacida de los interminables debates, de que una comprensión generalmente aceptada de la naturaleza del virus difícilmente surgiría de la práctica tradicional de la investigación de las infecciones virales. Con los resultados experimentales y las observaciones estructuradas de acuerdo con tal o cual concepto, las distintas partes crearon sus propias áreas específicas de experiencia, de las que luego extrajeron pruebas para justificar su concepto. A medida que cada lado perfeccionaba sus enfoques, la línea divisoria entre las partes se hacía más nítida y las controversias más radicales. Pero en ese proceso se enriquecieron simultáneamente las condiciones que alentaron a los investigadores a buscar nuevos aspectos de referencia de la investigación que permitieran observar y evaluar el fenómeno viral de manera diferente a la habitual en la actividad convencional. Con el cambio de perspectiva - con la observación de la aparición del virus desde el punto de vista de los "forasteros" (genetistas, químicos, físicos, etc. ) - se vinculó a la expectativa de que ello pondría fin a las controversias sobre si los virus debían considerarse organismos vivos o sustancias o enzimas solubles.

El hecho de que los investigadores de virus consultaran términos de tal o cual disciplina a fin de superar los problemas de explicación no puede considerarse una consecuencia inevitable que deberían haber extraído de los resultados de su labor empírica (de lo contrario, no podría haber un cambio de perspectiva)<sup>69</sup>.

-----  
67. "Comprender el origen y la esencia de la vida fue y sigue siendo el último y más alto objetivo de la ciencia, y las propiedades de las sustancias infecciosas similares a los virus, sobre todo las mínimas y en las dimensiones mínimas pero nuevamente limitadas de sus unidades, justifican la expectativa de acercarse a este objetivo. Sólo de esta manera es comprensible que los resultados obtenidos por el especialista hayan podido despertar tan rápidamente el interés de los círculos más amplios, y que no sólo los biólogos, sino también los químicos y los físicos hayan comenzado a preocuparse por la "verdadera naturaleza de las especies de virus" (Doerr 1944a: 1).

68. Esto contrasta con las relaciones de similitud de las primeras clasificaciones. Por ejemplo, ciertas enfermedades de los humanos, vacas, caballos, ovejas y cerdos se clasificaron bajo el término "viruela". Se agrupan porque se asemejan entre sí en que todas se caracterizan por las erupciones. Desde la perspectiva actual parece ser incorrecto. "Varias de estas enfermedades fueron causadas por los virus de la viruela, pero las deficiencias de esta clasificación sintomatológica se ponen de manifiesto por la inclusión de la varicela y la "gran viruela" (sífilis) en la misma categoría", como señala Fenner (1988: 3).

69. La recepción de la herencia de Fleck es muy útil para el análisis de dicho proceso, que se inicia con la creación de nuevos puntos de referencia de investigación basados en el préstamo de conceptos disciplinarios extranjeros - y que además condujeron a una nueva coherencia en el conocimiento. El establecimiento de relaciones entre términos de diferentes disciplinas, que examina utilizando el ejemplo de la investigación sobre la sífilis, los describe como "acoplamiento activos", aunque no está seguro del por qué estos acoplamientos y no lo asocia al contexto cultural-histórico, que en ese momento eran las biografías de los investigadores involucrados. Los "acoplamiento activos" expresan el hecho de que los vínculos interdisciplinarios que inician la formación de una nueva disciplina o una nueva especialidad científica se caracterizan por la indeterminación. Fleck hace referencia a tal indeterminación con respecto a la historia interdisciplinaria de la serología. Afirma que el concepto moderno de la sífilis no era la única posibilidad lógica. Si los pioneros de este campo hubieran caído en otras conexiones distintas a las que entonces se dieron cuenta,

"Nuestro conocimiento de los "virus", dijo Darlington en una revisión a principios de los 50, "ha crecido en el mismo medio siglo que la genética. Pero los conceptos utilizados han sido bastante independientes hasta hace poco" (1951: 321). El hecho de que la ecuación del virus con el gen, así como con la macromolécula y otros términos, no resultara directamente de la experiencia empírica adquirida al tratar con el virus se apoya en lo siguiente:

Estos son términos que todavía eran muy controvertidos. Es muy difícil responder a la pregunta de si los virus "son organismos o . . . moléculas químicas . . . , (es) muy difícil, ya que no hay una opinión generalmente válida sobre la definición de estos dos conceptos básicos, ni en la química ni en la biología", según Schramm (1942b: 791)<sup>70</sup>.

Según Doerr, se dejó a la "libre discreción" si se quería hablar de moléculas gigantes o de agregados moleculares en el caso de las proteínas, "sobre todo porque ya no se conocen los enlaces que mantienen unidas a las unidades, excepto que parecen estar bastante sueltos y pueden romperse fácilmente" (Doerr 1944a: 11).

Tampoco existía una versión generalmente vinculante del término gen, por lo que también a este respecto se dejó a cada investigador la tarea de certificar o negar que el virus es similar al gen. Dependiendo del a priori o de la actitud profesional, los momentos comunes y a veces los diferentes momentos fueron puestos en primer plano . . ." (ibíd. , 63). Lo que es cierto (sólo) es que "los genes no pueden ser 'vistos'", Geitler se vio obligado a afirmar a finales de los años 30 (1939: 144), por lo que, por supuesto, todas las características en las que las analogías con los tipos de virus debían ser vistas tenían que ser hipotéticas. Todavía era cuestionable si los genes eran reales o meras ficciones. Son entidades insustanciales (ver Morgan 1933; 1965: 315), sobre todo porque uno no estaba seguro de los caminos de su investigación empírica, que podría haber sido prestada, " . . . el material utilizado por la genética en la primera mitad de este siglo (no permitió) ni estudiar la sustancia (los genes - K. L. ) ni investigar su mecanismo de acción", dice Jacob (1972: 278). Y Schrödinger (1951: 13): "Después del redescubrimiento de las reglas de Mendel . . . la ciencia de la genética clásica se había desarrollado de tal modo que, . . . por así decirlo había aprendido todo acerca de las habilidades del material genético, pero no sabía nada sobre la naturaleza de los genes en sí.

Por eso hubo, por supuesto, varios investigadores que negaron que el virus fuera similar al gen o a la macromolécula. Por ejemplo, Darányi pensó que era absurdo ver sólo macromoléculas en los virus, "porque la molécula es un término químico y no una unidad de vida".

-----  
se podría haber llegado a clasificaciones de enfermedades completamente diferentes, de modo que otras unidades de enfermedad, entre las cuales se encuentra la sífilis, no se podrían encontrar en las demarcaciones que se aplican hoy en día (<1935> 1980: 32 f.). Fleck explica estos acoplamientos como "puntos nudosos de las líneas del desarrollo ...de alguna imaginación colectiva..." Además, funcionaban como condiciones de trabajo cognitivo, que consiste en determinar los "resultados inevitables" que pueden obtenerse en las circunstancias. A fin de hacer plausible que la referencia a conceptos de otras disciplinas sea uno de los requisitos previos necesarios para cumplir el objetivo de la investigación y de manera adecuada a los supuestos de seguimiento que pueden derivarse de ellos – los "acoplamientos pasivos", cómo los llamó Fleck (ibid., 56) - , pueden ser comprobados empíricamente. Las condiciones "corresponden a los acoplamientos activos y forman la parte colectiva de la detección. Los resultados inevitables se asemejan a los acoplamientos pasivos y forman lo que se percibe como realidad objetiva" (ibid.).

70. Staudinger, actualmente considerado el fundador de la química macromolecular, no tuvo el reconocimiento general en su momento. Ni los químicos orgánicos ni los químicos coloidales aceptaron sus ideas sobre las estructuras de polímero, sobre todo porque no parecía muy atractivo en ese momento tratar con la "química de la mancha" (véase Staudinger 1961: 77). A principios de los años 20, se intentó desarrollar un nuevo método físico a los problemas de elucidación de estructuras de altos polímeros orgánicos. Sin embargo, la aplicación de este método, el análisis de la estructura de los rayos X, dio resultados contradictorios, tanto a favor como en contra de las ideas de Staudinger.

La molécula de proteína no está viva. Para poder vivir, "debe contener también otras sustancias (lipoides, sales, carbohidratos, etc. ). K. L. ), aunque esto no cambia sustancialmente su tamaño" (Darányi 1937: 1267). Doerr también se opuso al concepto de molécula gigante (1944a: 49). "Sería absurdo, por ejemplo, interpretar el patógeno de la psitacosis como una molécula gigante. No sólo el tamaño de estos elementos . . . sería incompatible con tal visión, sino también . . . el alto grado de pleomorfismo". Y los defensores de equiparar el virus con el gen han incluido los genes "en todo organismo vivo que se reproduce y transmite sus características a su descendencia". Preguntado de esta manera, "la cuestión de la analogía de estas dos unidades elementales es por lo tanto errónea", dice Kausche (1939: 73). Doerr reprochó a los investigadores que se aferraban a la presunta similitud del virus con el gen que habían "tratado de salvar todas las objeciones que se oponen a la identificación de las partículas del virus y del gen apilando sin restricciones las hipótesis" (1944a: 69). Los partidarios del concepto de virus microbianos consideraron que el recurso al concepto genético de la investigación sobre la herencia era una forma de invalidar el argumento que les habían expuesto sus oponentes de que la minúscula cantidad de virus filtrables era incompatible con la complejidad y la calidad de la organización, que generalmente se consideraban características de los organismos vivos. ¿Cómo podría una partícula tan pequeña como el virus contener todas esas estructuras parciales que son portadoras de las múltiples funciones vitales (respiración, asimilación y disimilación, reproducción, herencia)? Burnet y Andrewes señalaron en 1933 que la partícula individual del virus de la fiebre aftosa no podía ser mayor que 10-20 moléculas de hemoglobina. Les resultaba difícil comprender cómo una partícula compuesta por tan pocas moléculas puede organizarse de tal manera que "pueda cumplir todas las funciones complejas de un organismo vivo e independiente" (1933: 167).<sup>71</sup> La tesis de que el virus es similar al gen ahora parecía hacer que tales preguntas fueran irrelevantes: al ser tan pequeños como los genes, los investigadores de la herencia les atribuyeron el rango de unidades de vida. Se presentaron no sólo como meros componentes de la sustancia celular, sino como una propiedad fundamental de la materia viva<sup>72</sup>. A principios del decenio de 1930, se determinaron como objetos adecuados los diámetros del volumen de los genes correspondientes a las dimensiones de los elementos de virus más pequeños y medianos (gametos de *Drosophila melanogaster*), proporcionando así un punto de contacto. Según Bail en 1925, ciertas peculiaridades del bacteriófago, que habían causado dificultades a los adeptos de la teoría de los seres vivos, podían explicarse también a la luz del concepto de los genes: Los genes "realmente toman una posición muy independiente en la investigación hereditaria más reciente, aparecen casi como organismos en el organismo", como escribe (refiriéndose a un ensayo escrito por Muller en 1922). Esto permite comprender las peculiaridades del bacteriófago, que por un lado le hacen parecerse a un organismo y por otro lado le hacen carecer de importantes características de tal organismo", como la falta de reproducción independiente (1925: 15). "Parece" dijo Darányi en 1937, "como si tal unidad similar al gen, el virus, el fago fuese generalmente la unidad más pequeña de la vida" (1937: 1267). El recurso análogo al concepto de gen fue promovido por el hecho de que la investigación sobre la herencia atribuyó un alto grado de autonomía y estabilidad a los genes, lo que se acompañó de una cierta plasticidad que caracteriza a todos los organismos. Los genes podrían ser inducidos a variar en condiciones artificiales (por ejemplo, por irradiación), al igual que varían espontáneamente (mutación).

-----  
71 Al mismo tiempo, sin embargo, consideraron que había dificultades insuperables en el intento de "tratar todos los fenómenos complicados de las enfermedades virales como si fueran causados por un agente no organizado corpuscularmente" (ibíd.).

72 "... un gen es una partícula orgánica diminuta", como Demerec explicó unos años antes (1935: 271), "probablemente una sola macro molécula, que posee el poder de reproducción, cuyo poder es una de las principales características de la materia viva. Los cambios en los genes (mutaciones) se visualizan como cambios o re-arreglos dentro de los grupos de una molécula genética".

Y en términos fisiológicos, el crecimiento de los genes en las células parecía ser la multiplicación de unidades individuales, en las que se podía ver algo muy similar a la replicación viral. Y el hecho de que los genes durante la propagación - a juzgar por su efecto fenotípico - mostraron una tenacidad considerable en la preservación de sus propiedades, combinado con un cierto grado de variabilidad como se expresa en las mutaciones espontáneas e inducidas experimentalmente, ayudó a los investigadores de virus a comprender la relación entre las propiedades constantes del virus y la estabilidad o variabilidad de los síntomas (véase Melchers 1960: 97)<sup>73</sup>. Kausche vio la razón de ello en el hecho de que los virus, al igual que los genes del organismo, "son capaces de iniciar una cadena de reacciones, al final de las cuales se manifiesta una característica, es decir, el síntoma" (Kausche 1940: 362).

Los avances en la investigación de la herencia experimental tuvieron un impacto también en la investigación del cáncer. Inicialmente, entraron en juego las ideas clásicas de la genética: uno de los temas predominantes fue la idea de que las divisiones celulares patológicas pueden dar lugar a células que todavía son viables y capaces de proliferar y que poseen las propiedades que se pueden observar en las células tumorales, que es posible que exista un factor dentro de la célula que esté sustancialmente implicado en la formación del tumor. A principios de este siglo este factor fue llamado "cromosoma" (estructuras observadas durante la división nuclear). Así pues, se interpretó que el cáncer dependía de cromosomas malformados en el núcleo de la célula (véase Boveri 1914; ders., 1929). En detalle, este enfoque (descrito como la "teoría somática de la mutación celular") dice lo siguiente: La irritación crónica causa un cierto cambio en el contenido cromosómico de las células, lo que se supone que explica la proliferación anormal, la emancipación de las células tumorales del resto de las células del cuerpo, el cambio en la función celular, la herencia de las nuevas propiedades a todas las células recién formadas a partir de dichas células. Más tarde, cuando los genes de los cromosomas iban a ser los portadores del material genético en lugar de todo el cromosoma, como una sola entidad (véase Sutton 1902; nota de: Jahn et al. 1982: 465 s., 737; Boveri 1909), la formación del cáncer podía considerarse ahora como una mutación de los genes, basada en la idea general de que se trata de un cambio irreversible en las características hereditarias de una célula. Se preveía una transferencia genética de las características del tumor <sup>74</sup>.

-----  
73. "Las mutaciones de los virus se manifiestan en la alteración de los síntomas de la enfermedad" (Melchers 1960: 97).

74. Sin embargo, como Hildebrand objetó en 1939, este concepto no podía conciliarse con el largo período de latencia en la formación de tumores tras el contacto con productos químicos. ¿Cómo podría una mutación que es un cambio inmediato ser consistente con el lento desarrollo de los tumores? Hildebrand no creía que la conversión de una célula normal en una célula tumoral llevara a una mutación, sino que se debía a una modificación permanente, un cambio en los componentes citoplasmáticos de la célula causado por un estímulo que ataca al plasma de la célula y no al núcleo. Junto a la suposición de que la transformación maligna de una célula es una mutación somática, es decir, una modificación genética, no había pruebas compatibles de que el desarrollo de carcinomas en la piel, al cepillarse con una solución de alquitrán al ratón se produjera de tal manera como si las capas celulares superiores (epitelios) y las capas epidérmicas más profundas asumieran gradualmente el carácter de malignidad a lo largo de numerosas generaciones de células y que la transformación en una célula cancerígena se produce simultáneamente en muchos epitelios, es decir, de forma multicelular y multicéntrica. Las mutaciones genéticas, sin embargo, siempre se producen a pasos agigantados. Hildebrand fue capaz de mostrar esto en la transformación maligna de las células epidérmicas (Hildebrand 1939: 395). En este contexto, también es interesante el debate que se celebró en su momento sobre la cuestión de si no podría haber relaciones entre los agentes filtrables de los sarcomas de pollo y los genes de los núcleos de ciertas células de pollo, es decir, si el agente Rous se deriva genéticamente de los genes nucleares de la célula de pollo, es decir, el agente Rous es un gen maligno (mutado) de la célula de pollo. Por otra parte, podría argumentarse la incompatibilidad de los resultados del mencionado experimento con patos de Gye con el sarcoma de Fujinami. El núcleo y por lo tanto también los genes centrales individuales. Según Graffi, con referencia a ciertos experimentos, es autónomo con respecto a la especificidad de la especie, el material genético de un núcleo conserva su especificidad de especie original en el plasma de una especie exótica en todas las circunstancias. Si el agente de los sarcomas de pollo se derivó genéticamente del material genético del núcleo celular (genes), entonces uno tendría que esperar que el sarcoma de Fujinami mantuviera su especificidad en el pollo y en la célula de pato también. Sin embargo, según el experimento de Gye, la especificidad de la especie serológicamente comprobable del agente había cambiado, de especificidad de pollo a especificidad de pato (Graffi, loc. cit., 545).

Los investigadores que se inclinaban por la opinión de que el virus no era un organismo vivo sino una sustancia de tipo enzimático, y que un día sería posible obtener un virus químicamente puro, esperaban que el progreso en la química macromolecular en particular ampliara sus conocimientos sobre la naturaleza del virus (véase Schmidt-Lange 1943: 711). Aunque era discutible que las proteínas virales, como las de otras proteínas, estuvieran compuestas por varias subunidades idénticas, no había acuerdo sobre la estructura, el tamaño y la relación mutua de las unidades. En las primeras décadas del siglo XX, la bioquímica se basaba en gran medida en la teoría coloidal y de agregación de proteínas vivas, que afirmaba que las proteínas estaban presentes en el protoplasma de las células vivas como agregados de pequeñas moléculas. Se creía en general que la etapa coloidal de los compuestos proteicos debía considerarse como una especificidad de las células vivas a la que no se aplicaban plenamente las leyes químicas. En ese momento, no había ninguna razón justificable para investigar los procesos fisiológicos de la célula, los fenómenos intracelulares y la función del núcleo celular o de sus componentes materiales de acuerdo con las leyes químicas (véase Olby 1974: 19). Para la teoría de la producción de virus endógenos, se podría esperar una ganancia de plausibilidad si fuera realmente posible representar algunos tipos de virus en forma de proteínas macromoleculares, es decir, proteínas cuyas grandes moléculas en estado de solución pueden ser identificadas con los elementos del virus. La suposición de que los virus se producen espontáneamente en los cuerpos de los huéspedes sin infección exógena se hizo popular después de que Stanley lograra en 1935 presentar el virus del mosaico del tabaco en forma cristalina. El virus se le presentó como algo que se comportaba como una proteína químicamente pura en todas sus propiedades, lo que era contrario a la comprensión del virus como un ser vivo. A las moléculas proteínicas aisladas se les negó la capacidad de alimentarse, reproducirse, heredar y adaptarse. La capacidad de cristalizar fue generalmente negada a los organismos. Se señaló que la estructura de un entramado cristalino presupone un gran grado de concordancia y una gran regularidad en la estructura de las partículas individuales, pero si la teoría de los organismos vivos es correcta, la composición química del agente debe ser determinada por una cierta variabilidad o las partículas del virus tendrían que caracterizarse por una cierta heterogeneidad.

El uso de términos encontrados fuera del campo de la investigación de los virus no niveló inmediatamente la brecha entre los diversos grupos en este campo de investigación. Los frentes tendieron a endurecerse, con un choque de "áreas de experiencia" genéticas y bioquímicas en la interpretación e investigación del origen y los efectos del virus<sup>75</sup>. Con el giro a la "macromolécula" la cuestión de si el virus es un "contagium fixum" o algo soluble apareció bajo una luz diferente. A la luz de las avanzadas ideas químicas coloidales, ambas versiones tenían algo que ofrecer. Si se pudiera decir que el virus se encontraba en un estado de dispersión molecular, entonces la alternativa - agente infeccioso líquido o patógeno corpuscular - podría considerarse como una consecuencia del estado de desarrollo de la química de coloides, ahora superado, en el siglo XIX. Ni la ecuación del virus del mosaico del tabaco con las enzimas (Woods 1899), ni la comprensión del virus como agente patógeno externo a las plantas de tabaco (Ivanovskij 1902), pueden juzgarse en retrospectiva como erróneas per se (véase Wegmarshaus 1985: 78 f. ): Desde el punto de vista material, tanto las enzimas como los virus son proteínas, aunque con pesos moleculares diferentes, y los virus son proteínas con un contenido de ARN o ADN, pero no una enzima específica de la planta.

---

75. "El biólogo que considera los virus como vivos los estudia en huéspedes vivos donde se comportan como organismos; el químico que los considera químicos los estudia en el tubo de ensayo donde ve sólo su química y propiedades físicas", dijo Chester en 1947 sobre la situación de la investigación de los virus (1947: 313, nota de: van Helvoort 1993: 24).

El virus es en realidad un agente corpuscular. Basándose en consideraciones químicas coloidales, la tesis de Beijerinck sobre el agente infeccioso líquido también tenía algo que ofrecer: el virus estaba en un estado de dispersión molecular. A la luz del cambio de las directrices conceptuales, ya no se podía seguir apoyando plenamente la hipótesis del organismo ni la de la molécula<sup>76</sup>. "La palabra organismo exige" según Bawden (1964: 12; nota de: van Helvoort 1994a: 217), "una gran cantidad de actividades metabólicas independientes que nunca hubo razón para suponer que los virus posean, y la palabra molécula implica un conocimiento preciso de la composición química imposible de conseguir con partículas tan grandes como los virus, y exige una estructura inalterable que entra en conflicto de forma sorprendente con la gran mutabilidad de los virus".

Con las ecuaciones mencionadas, inicialmente sólo se crearon relaciones de transformación mediadas simbólicamente entre diferentes áreas, lo que, sin embargo, puso al descubierto un nuevo potencial de desarrollo para los procesos empíricos, para los procesos que condujeron a la coherencia operativa de áreas de experiencia previamente independientes. Se produjo una transferencia de métodos y procedimientos (véase Kay 1993: 5), una transferencia con la que se iba a establecer en la práctica la única equivalencia que se sospechaba anteriormente, por ejemplo, de virus y macromoléculas<sup>77</sup>.

-----  
76. Y en la investigación de los fagos, ni la posición de d'Herelle ni la de sus oponentes podían ser mantenidas sin reservas. La replicación del virus no estaba asociada con el crecimiento de una bacteria en un medio de cultivo o comparable a la conversión directa de un "precursor" inactivo en una enzima activa, de la cual Northrop había abandonado. Cuando se pudo demostrar que los sustratos utilizados para la manipulación estaban libres del agente lítico, y cuando se pudo producir suspensiones fágicas concentradas sin aditivos, después de haber sido transferidas a centrífugas de alta velocidad, a métodos mejorados de medición de la turbidez, el aislamiento de los virus como descendientes de una sola partícula de virus, después de que el fago se había convertido en un objeto genético molecular (a principios de los años 40) y se estaba estudiando independientemente de los objetivos terapéuticos - a un objeto que no podía ser utilizado ni por experimentos de lisis ni por simples experimentos genéticos como objeto genético molecular podría tratarse (Doermann 1972: 95) -, fue un punto de partida independientemente de las posiciones adoptadas en esa controversia, que en mi opinión se expresa en la siguiente cita de Delbrück: "En opinión de d'Herelle los bacteriófagos son células pequeñas, en opinión de Bordet son proteínas bacterianas modificadas. La cuestión sólo puede resolverse mediante una comprensión más clara de lo que realmente ocurre cuando se reproduce el bacteriófago. Los experimentos que se han ideado en el intento de resolver este argumento no han llevado aún a una comprensión más clara del mecanismo de reproducción de los fagos (1942: 2). Ellis, que había trabajado temporalmente con Delbrück, partía de la descripción de d'Herelle del proceso de reproducción de fagos "para acercarse notablemente a la imagen que tenemos hoy en día" (1972: 62). Pero no era una de las preocupaciones de d'Herelle investigar el proceso de reproducción en sí mismo, que era necesario para aclarar la base molecular de la propagación. Pero esta era una imagen diferente obtenida separando el proceso de reproducción de los fagos de cuestiones de terapia antibacteriana (véase Delbrück 1946: 174 f.). El enfoque orgánico de los bacteriófagos desarrollado por d'Herelle (los fagos equivalen a los microorganismos parásitos) ha sido radicalmente alterada por un cambio, que "utiliza una partícula fágica como paquete de información genética", "que está codificado en la longitud de una molécula de ácido nucleico que está alojada en un complicado aparato de infección", escribió Doermann en los años 50 (1972: 88). "Los fagos ya no podían considerarse simplemente como parásitos intracelulares extremadamente pequeños, como afirmaba d'Herelle, que "prefería mirar las cosas por analogía". La "debilidad de la analogía era que no se podía explicar la falta de metabolismo en las partículas...", dice Hershey (1972: 108).

77. Según Stichweh, la interacción de sistemas de conocimiento heterogéneos - se refiere a la relación de desarrollo entre la física y la ingeniería eléctrica - puede caracterizarse como un proceso de interpenetración, para el cual la tecnología instrumental o experimental funciona como una "zona de interpenetración" (Stichweh 1988: 702). Las diferentes culturas del conocimiento se conectan a los eventos en esta zona de diferentes maneras y los transportan a horizontes de significado divergentes. Por último, como resultado del desarrollo de la interdisciplinariedad la diferencia desaparece en los nuevos objetos.

La biología molecular "tomaría prestados métodos no sólo de la física, las matemáticas y la química, sino también de otros campos de las ciencias de la vida - genética, embriología, fisiología, inmunología, microbiología. La nueva biología pretendía trascender los límites disciplinarios y emplear lo que el problema en cuestión exigiera. Aunque la transferencia de técnicas entre campos no era ciertamente nueva, el diseño de un programa a gran escala basado en la investigación interdisciplinaria que abarca varias disciplinas no tiene precedentes" (Kay, 1993: 5; véase también 136 ff).

Que la convergencia de las direcciones de investigación de diversas disciplinas, que se inició a nivel de texto-lingüístico en el estudio del caso que se trata en este artículo, iba a continuar a nivel práctico de la investigación, queda claro, por ejemplo, en un ensayo de Kausche de 1940: escribió que si se buscaban analogías de tipo general y especial entre los genes y las proteínas de los virus, entonces esas consideraciones también tendrían que conducir experimentalmente "de acuerdo con la definición estricta de la genética" a la consecuencia "de que uno tiene que tratar de mantener las propiedades específicas, es decir, para vincular causalmente el modo de acción o el éxito de la acción de una proteína viral con sus constantes fisicoquímicas definidas. Los estudios sobre analogías entre genes y virus tienen como objetivo modificar el efecto de la proteína del virus mediante intervenciones supervisables de tal manera que pueda ser detectado física y químicamente. Para ello, el último eslabón de la cadena de reacción, es decir, el cuadro sintomático, debe manifestarse primero de forma alterada, junto con un cambio en las propiedades fisicoquímicas del cuerpo activo. Dada la plasticidad relativamente alta de los objetos de ensayo en relación con la infección viral, esas modificaciones inducidas artificialmente deben hacerse con tanta firmeza que cumplan los estrictos requisitos de la genética en cuanto a las mutaciones, es decir deben "permanecer en gran medida constantes" (Kausche 1940: 362 f. ). El hecho de que este préstamo tiene consecuencias en el plano metodológico y en otros aspectos para el campo de la investigación puede demostrarse también con respecto a las consecuencias que se conjugaron cuando se acordó que los virus debían equipararse a las nucleoproteínas macromoleculares: en los esfuerzos por hacer plausible la hipótesis del desarrollo endógeno de los virus, por ejemplo, ya no era posible contentarse con suponer que la estructura de una nucleoproteína de la célula huésped se convertiría directamente, es decir, sin transformación química, en un elemento viral. La idea es biológicamente inaceptable "que una partícula perteneciente a la célula anfitriona se vea afectada directa o indirectamente por la influencia de esta misma célula" sin cambiar sus dimensiones, sus reacciones de color y su constitución química se transforma en un agente reproducible, transferible y específico con todas las cualidades de un germen patógeno. . . Tal como están las cosas, la hipótesis de la formación de un virus endógeno no puede ser corroborada morfológicamente, sino sólo por argumentos de otro tipo" (Doerr 1944a: 25).

Al tomar prestados conceptos de otras disciplinas, los problemas de investigación asociados a ellos también tuvieron repercusiones en su propio campo, y hubo presiones para que orientaran sus propias investigaciones a los procedimientos y cuestiones de la disciplina extranjera. Para una presentación convincente de los conceptos de las comunidades extranjeras como algo que pertenece a las condiciones previas, las directrices de la propia producción de hechos, los resultados de la investigación deben presentarse como algo que puede ser evaluado y reconstruido en el sistema de referencia de la comunidad respectiva. Y esto significa, en consecuencia, que los propios hallazgos experimentales y de observación deben ser traducibles a los de la comunidad cuyos conceptos se han utilizado. Sólo así puede demostrarse que esa referencia era el requisito previo necesario para el logro de los objetivos de la investigación y formaba parte de las condiciones de observación de los objetos de investigación considerados. Cabe suponer -lo que, sin embargo, debe comprobarse mediante un análisis más detallado del estudio de casos en la historia de la ciencia- que las controversias en la investigación de los virus han pasado a ser irrelevantes en la medida en que las relaciones de similitud entre el virus, por una parte, y el gen, la macromolécula, etc. , que en un principio sólo se sospechaba, se consideraron en los debates. Por otra parte, se extrajeron consecuencias en términos empíricos-prácticos, lo que significó que la investigación del virus en el laboratorio también rompió el hechizo de los enfoques convencionales que no pudieron superar los problemas de explicación de la naturaleza del virus.

