

## HOMENAJE AL Dr. BARUJ BENACERRAF

El doctor Baruj Benacerraf fue un ilustre venezolano, nacido en Caracas en Octubre de 1920 (<sup>1</sup>) quien desarrolló una meritoria labor de investigación, centrada en los Estados Unidos de América, país donde fijó residencia desde 1940, salvo un paréntesis de 7 años en Francia. Sus trabajos en el campo de la inmunología le hicieron acreedor al Premio Nobel en 1980 “«por sus descubrimientos acerca de estructuras de la superficie celular determinadas genéticamente que regulan las reacciones inmunológicas».”<sup>2</sup> En 1983 visitó Venezuela y dictó una conferencia magistral en el VI Congreso Latinoamericano y Primer Congreso Venezolano de Genética, realizado en Maracaibo En 1994 fue designado Miembro Honorario de nuestra Sociedad, durante la presidencia del Lic. David Fernández. Su muerte ocurrió en Boston, el pasado 2 de Agosto. Hemos creído de justicia publicar el Acuerdo de Duelo de nuestra institución, una Nota Luctuosa aparecida en Internet (3) y la Autobiografía que el Dr. Benecerraf envió para el libro de los Premios Nobel 1980.

<sup>1</sup> Autobiografía. En Odelberg Wilhelm (Edit) Los Premios Nobel 1980. Nobel Foundation, Estocolmo, 1981

<sup>2</sup> [The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1980.](#)

<sup>3</sup> <http://the-scientist.com/2011/08/03/baruj-benacerraf-dies/> August 3, 2011

### NOTA DE DUELO DE LA SOCIEDAD DE HISTORIA DE LA MEDICINA

La Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina, a nombre de sus integrantes, cumple con el penoso deber de informar el fallecimiento del Dr. **BARUJ BENECERRAF**, ciudadano venezolano-estadounidense, Miembro Honorario de nuestra Sociedad, ex-profesor de la Facultad de Medicina de Harvard, jefe del Departamento de Patología por 21 años (1970-1991), investigador insigne en el area de la genética inmunológica, lo que le valió el Premio Nobel de Medicina en 1980, junto a los Dres. Jeann Dausset (Univ. de París) y George Snell (Laboratorio Jackson, Maine, EE.UU.)

Caracas, 2 de Agosto de 2011

## BARUJ BENACERRAF HA MUERTO

Edyta Zielinska \*

Baruj Benacerraf, el genetista y un inmunólogo que ganó el 1980 el Premio Nobel por su descubrimiento del gen que gobierna la reacción del sistema inmune a los cuerpos extraños, murió el 2 de agosto de 2011 de neumonía, a la edad de 90 años. Benacerraf comenzó su trabajo ganador del Premio Nobel con una observación casual. Había inmunizado a un grupo de conejillos de Indias con un antígeno sintético, esperando que los animales desarrollaran una respuesta inmune. Sin embargo, sólo alrededor del 40 por ciento de los roedores reaccionaban, lo que sugiere que diferencias genéticas individuales controlaban la respuesta. Agrupados los animales en positivos y negativos, a través de una serie de experimentos de apareamiento cruzado, confirmó que la respuesta era controlada por un gen dominante.

Curiosamente, Benacerraf se hizo alérgico al conejillo de Indias, como resultado de los experimentos, pero ese fue "un pequeño precio por el éxito del proyecto" Escribió una autobiografía publicada en el Certamen anual de Inmunología (ARJ) en 1991. Hugh McDevitt y Chinitz Allen, de la Stanford University School of Medicine, descubren más tarde que "la respuesta inmune" del gen codifica el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) molécula, que a su vez fue considerada principal implicada en el rechazo del injerto. Ese hallazgo de que el rechazo del injerto y el rechazo de patógenos fueron mediadas por la misma molécula abrió el camino para una comprensión de la enfermedad autoinmune, el trasplante de órganos y las diferencias en individuos en una población de responder al mismo patógeno.

Sin embargo, sus antiguos alumnos no recuerdan a Benacerraf por sus descubrimientos, sino por su pasión por la ciencia. "*Había un brillo en sus ojos, cuando se le llevaba un resultado interesante*" dijo Ronald Germain, jefe de sección del Laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y discípulo de Benacerraf en Harvard, en la década de 1970.

Igual afirma Steven Burakoff, director del Instituto de Cáncer de Tisch en el Mount Sinai Medical Center, quien trabajó con Benacerraf y Germain en Harvard. Benacerraf no se preocupaba por donde estaban publicando o por dar una conferencia, Benacerraf comenzó su carrera como médico, pero cambió a Inmunología, debido a una curiosidad intelectual que se deriva de su experiencia con el asma cuando niño. Después de completar sus estudios de Medicina y servir en la Segunda Guerra Mundial como teniente, Benacerraf regresó a Nueva York y encontró un puesto de trabajo con jóvenes inmunólogos de la Universidad de Columbia.

Se le acredita un profundo respeto por la ciencia rigurosa y cuantitativa. Con el tiempo, Benacerraf comenzó su propio laboratorio en la Escuela de Medicina de la Universidad de New York, donde completó su trabajo para el Nobel. Fue allí donde comenzó también su trabajo como mentor, que él consideraba lo más gratificante de su carrera. *"Tenía [con sus postdoctores] una relación de familia. Le gustaba ser impugnado y rodearse de estudiantes que fueran capaces de eso"* dijo William Paul, jefe del Laboratorio de Inmunología del NIAID. Sin embargo, sus alumnos tenían que ganarse su estima, agregó Germain. *"Uno nunca cruzó el umbral de su oficina sin tocar a la puerta y pedir por favor, el permiso. Difícil era llegar al punto donde se puede pasar de "Profesor Benacerraf" a "Baruj" y donde se podría entrar sin llamar"*, dijo Germáin, quien asegura que disfrutó de una relación bastante cercana. Después de NYU, Benacerraf dirigió el Laboratorio de Inmunología del NIAID por dos años. Luego fue invitado a encabezar el Departamento de Patología de la Harvard Medical School y fue presidente del Dana Farber Cancer Institute en 1980. A lo largo de su carrera, los trabajos de Benacerraf estaban citados más de 38.000 veces, según la ISI. Su artículo más citado fue "La histocompatibilidad de genes ligados a la respuesta inmune," (Adv Cancer Res., 21:121-73, 1975), mencionado cerca de 1.200 veces. Le sobrevive su hija Beryl. Su esposa Annette Dreyfus había muerto en junio.

## **AUTOBIOGRAFÍA (1980)**

**Publicada en Odelberg Wilhelm (Edit) Los Premios Nobel 1980. Nobel Foundation, Estocolmo, 1981**

Nací en Caracas, Venezuela, 29 de octubre de 1920, de ascendencia judío español. Mi padre, un hombre de negocios hecho a sí mismo, era comerciante textil e importador. Había nacido en el Marruecos español, mientras que mi madre nació y se crió en la Argelia francesa. Cuando tenía cinco años, mi familia se trasladó a París donde residió hasta 1939. Mi educación primaria y secundaria en francés, fue determinante en mi vida. La Segunda Guerra Mundial obligó a regresarnos a Venezuela, donde mi padre mantenía un negocio próspero. Se decidió que debía continuar mi educación en los Estados Unidos y nos mudamos a Nueva York en 1940. Me registré en la Universidad de Columbia, en la Escuela de Estudios Generales y obtuve la licenciatura en Ciencias en 1942, completando también los pre-requisitos para el ingreso a la Facultad de Medicina. Había elegido estudiar Biología y Medicina, en lugar de dedicarme al negocio familiar, como mi padre hubiera preferido. No pensaba, sin embargo, que el ingreso a la Facultad de Medicina era una tarea formidable para alguien con mi origen étnico y extranjero en los Estados Unidos de aquella época. A pesar de un excelente historial académico en Columbia, se me negó la admisión en numerosas escuelas médicas y habría resultado imposible estudiar Medicina, excepto por la amabilidad y el apoyo de George W. Bakeman, padre de un amigo cercano, que era entonces asistente del presidente del Colegio Médico de Virginia en Richmond. El Sr. Bakeman se entrevistó con profesores y examinó cada uno de los dos puestos restantes en la clase de primer año. Me aceptaron y empecé mis estudios de Medicina en julio de 1942. Mientras estudiaba, fui reclutado por el Ejército de los EE.UU. junto a otros estudiantes, dentro del programa de formación en tiempos de guerra y me nacionalicé estadounidense en 1943. Yo disfruté mucho de mis estudios, que en el Colegio Médico de Virginia tenían una orientación muy clínica. Recibí la que puede considerarse una educación médica de excelencia, en un período de tiempo relativamente corto de tres años, durante la guerra. Estaba muy feliz por mi matrimonio en 1943 con Annette Dreyfus, una estudiante francés, hija de un refugiado de París, a quien había conocido en la Universidad de Columbia. Me formé como pasante en el Hospital General de Queens en Nueva York en 1945 y fui nombrado primer teniente del Cuerpo Médico del Ejército, en 1946.

<sup>1</sup> Autobiografía. En Odelberg Wilhelm (Edit) Los Premios Nobel 1980. Nobel Foundation, Estocolmo, 1981

Después de seis semanas de entrenamiento básico en Fort Sam, Houston, Texas, fui enviado a Alemania, con varios miles de médicos. Yo estaba feliz cuando fui enviado a Francia, primero en París y luego en Nancy, donde mi esposa se me unió. Estuve allí casi dos años, como jefe de una unidad médica, donde disfruté de la práctica de lo que hoy se llama Medicina de la comunidad. Me dieron el alta en 1947 y motivado por la curiosidad intelectual, me decidí por una carrera en investigación médica, en un momento en que esa opción no estaba de moda. Mi interés se dirigía, desde mis días de estudiante de Medicina, hacia la Inmunología, y en particular a los mecanismos de hipersensibilidad. Yo había sufrido de asma bronquial cuando niño y había desarrollado profunda curiosidad por los fenómenos alérgicos. Busqué el consejo de varios científicos, entre ellos René Dubois de la Universidad Rockefeller, John Enders de Harvard Medical School y Julio Feund en el Instituto de Investigación de Salud Pública de Nueva York, a quien había sido recomendado por miembros de la facultad, en Richmond. Me dediqué firmemente a trabajar una inmunología joven y dinámica, con Elvin Kabat, cuyos laboratorios se encontraban en el Instituto de Neurología de la Universidad de Columbia. Tras una entrevista con él, me ofreció una beca en su laboratorio y comencé mi carrera de investigación en febrero de 1948. El entrenamiento con Kabat fue una de las experiencias significativas de mi formación científica.

Elvin Kabat era un jefe exigente, con estándares rigurosos y que priorizaba el enfoque cuantitativo de la ciencia. Pensaba que si un fenómeno no puede ser cuantificado, no merecía ser estudiado. Él me enseñó inmunoquímica y la inmunología básica, pero lo más importante: la importancia de la prueba experimental, la necesidad de la honestidad intelectual y la integridad científica. Tuve la suerte también de que mis dos primeros años como científico fueron muy productivos y logré mi objetivo inicial de comprensión de los mecanismos de hipersensibilidad experimental. Mi vida en los próximos seis años estuvo muy influenciada por circunstancias familiares. Mi hija Beryl nació en 1949, y mis padres habían regresado de Venezuela a su casa en París. Mi padre había sufrido un derrame cerebral grave y era un inválido. La familia de mi esposa también vivía en París. La atracción de mudarse a Francia y de sedimentar nuestras respectivas familias era muy

fuerte. En consecuencia, me trasladé a París a mediados de 1949 y acepté un puesto en el laboratorio de Bernard Halpern, en el Hospital Broussais.

Esta posición me permitió también hacer viajes frecuentes a Venezuela, donde los negocios de mi padre requerían mi participación personal. Durante este período tuve el privilegio de formar una estrecha relación con un joven científico italiano, que se había unido también al laboratorio de Halpern, Guido Biozzi. Durante seis años trabajamos en equipo y él participó en el estudio de la función del Retículo endotelio en relación con la inmunidad. Desarrollamos técnicas para remoción de partículas de la sangre y formuló las ecuaciones que rigen este proceso en los mamíferos. Después de seis años en París, empecé a darme cuenta de que como extranjero, a pesar de mi educación francesa, tendría dificultades para seguir una carrera científica y establecer un laboratorio independiente. Esto se hizo dolorosamente claro para mí, por las advertencias del doctor Halpern. Ese mensaje se vio acentuado por mi descubrimiento infeliz de que no podía entrar a otro laboratorio en París, en 1956, que me diera oportunidad de trabajar y establecerme. Por lo tanto decidí regresar a los Estados Unidos. Estoy profundamente agradecido a Lewis Thomas, quien me ofreció un puesto como profesor asistente de Patología en la New York University School of Medicine, me ayudó a desarrollar mi propio laboratorio y apoyo en la investigación. Volví a mis estudios anteriores sobre mecanismos de hipersensibilidad, pero esta vez también por la hipersensibilidad humoral.

Entre 1956 y 1961, trabajé en mecanismos celulares de hipersensibilidad con Philip Gell, enfermedades por complejos inmunológicos con Robert McCluskey y Pierre Vassalli, hipersensibilidad anafiláctica en ovario, con Zoltan, inmunidad tumoral específica con Lloyd, y estructura de los anticuerpos, en relación con su especificidad, con Gerald Edelman. Los años de Universidad de Nueva York fueron muy felices y pronto comprendí que había hecho la elección correcta. El ambiente científico en la Universidad de Nueva York durante ese período fue particularmente favorable para el desarrollo de la inmunología. Inmunólogos numerosos trabajaron con entusiasmo e interactuaron favorablemente: entre ellos Jonathan Uhr, Jeanette Thorbecke, Eduardo Franklin, Víctor Nussenzweig y Robert McCluskey. Es el momento en que comencé a enseñar a los becarios de investigación. La formación de jóvenes científicos fue una de mis experiencias más

gratificantes. Más tarde elegí "La formación de científicos", como tema de mi discurso ante la Asociación Americana de Inmunólogos.

Entre los inmunólogos jóvenes con quienes he tenido el placer y el privilegio de trabajar en la Universidad de Nueva York están Lloyd Antiguo, Paul William, Victor Nussenzweig, Michael Lamm, Pierre Vassalli, Stanley Cohen, Jeanette Thorbecke, Fred Kantor, Gregory Siskind, Stuart Schlossman, Kurt Bloch, Bernard Levine, Francois Kourilsky, Ted Brunner y Yoshida Takeshi. Durante este período también conseguí que un banco de Nueva York, el Trust Company Colonial, que había sido comprado por mi familia y asociados de Venezuela. Sin embargo, el éxito de mi laboratorio me hizo darme cuenta de que tenía que elegir entre una carrera científica y mis intereses empresariales. Tomé la decisión de dedicarme exclusivamente a mi laboratorio y mis alumnos y sentí que los retos eran mucho mayores en mi profesión.

Es precisamente el momento en que inicié los estudios de inmunogenética que resultaron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. Hice la observación de que animales inmunizados con antígenos de heterogeneidad restringida, como los conjugados hapteno de poli L-lisina, se distribuyen en dos grupos, con respuesta y sin respuesta. Percibí que se trataba de un fenómeno importante. Supuse que la respuesta a estos u otros antígenos similares, era controlada por genes autosómicos dominantes. Fue el comienzo de una historia larga y compleja que condujo a la comprensión de la manera en que actuaban estos genes, presentes en el complejo mayor de histocompatibilidad de los mamíferos, el ejercicio de sus funciones y la determinación de la respuesta inmune. Para entonces me había convertido en profesor de Patología en la Universidad de Nueva York. Surgió la oportunidad de asumir la dirección del Laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas en Bethesda, donde se mudé en 1968 junto a William Paul e Ira Green.

El laboratorio ofrecía instalaciones muy atractivas y preciosas cepas puras de conejillo de Indias, esenciales para mi trabajo en Inmunogenética. Gran parte del conocimiento sobre el mecanismo de la función del gen Ir, fue obtenido en ese laboratorio, a partir de experimentos de William Paul, Ira Green, Alan Rosenthal, Ethan Shevach y Ronald Schwartz, con los sistemas que he desarrollado.

En 1970, el decano Robert Ebert me ofreció la Presidencia del Departamento de Patología en la Escuela Médica de Harvard. Me trasladé a la Universidad de Harvard, porque había perdido contacto con el ambiente universitario y más concretamente estimular la interacción con mentes jóvenes, entusiastas y sin prejuicios de estudiantes y becarios. A petición de Robert Ebert, se inició un programa de postgrado interdepartamental de Inmunología en la Facultad de Medicina de Harvard que se ha desarrollado con gran éxito bajo la dirección de mi colega, Emile Unanue. En Harvard, he continuado mi trabajo en genes de respuesta inmune y su papel en la regulación de la inmunidad específica con David Katz, Dorf Martin, Judith Kapp, Carl Pierce, Ronald Germain y Mark Greene. También se determinó el papel de los genes de respuesta inmune en el control de los fenómenos de la supresión inmune, con la ayuda de Patrice Debré, Kapp Judith, y Carl Waltenbaugh, se analizó la especificidad de los linfocitos T citolíticos en relación con la función de genes Ir con Steven Burakoff y Robert Finberg y se demostró cómo surge alorreactividad, como consecuencia del compromiso de los linfocitos T a reconocer antígenos en el contexto de los productos de genes MHC autólogos.

Mientras trabajé en la consecución de estos objetivos científicos, fui elegido presidente de la Asociación Americana de inmunólogos en 1973, presidente de la Sociedad Americana de Biología Experimental y Medicina en 1974 y presidente de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología en el año 1980. Fui elegido Miembro de la Academia Americana de Artes y Ciencias en 1972, la Academia Nacional de Ciencias, de los EE.UU. en 1973 y nombrado Presidente de la Sidney Farber Cancer Institute en 1980

Mi trabajo ha sido generosa y constante apoyo desde el año 1957 por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas y en la última década también por el Instituto Nacional del Cáncer. Estoy muy agradecido por su apoyo iluminada para mí y mis socios, lo que hizo posible nuestro trabajo. También estoy particularmente en deuda con mis estudiantes y colegas que han contribuido mucho a nuestro objetivo común y al que considero muy importante para mis logros.

### **Addendum. Mayo 2005**

1. Presidente del Instituto Oncológico Dana-Farber 1980 - 1992.
2. Doctor Honoris Causa en Ciencias, Universidad de Virginia Commonwealth 1981
3. Doctor Honoris Causa en Ciencias, Universidad de Nueva York 1981
4. Doctor Honoris Causa de las Ciencias, Universidad Yeshiva 1982
5. Doctor Honoris Causa en Ciencias, Universidad de Columbia 1985
6. Premio Rous-Whipple de la Asociación Americana de Patólogos 1985
7. Doctor Honoris Causa en Ciencias, Universidad de Adelphi 1988
8. Doctor Honoris Causa en Filosofía, Instituto Weizmann de Ciencias 1989
9. Medalla Nacional de Ciencias 1990
10. Doctor Honoris Causa en Ciencias, Universidad Adolfo Gustav 1992
11. Doctor Honoris Causa en Ciencias, Universidad de Harvard 1992
12. Doctor Honoris Causa en Ciencias, Universidad de Burdeos 1993
13. Doctor Honoris Causa en Medicina Universidad de Viena 1995
14. Medalla de Oro de la Asociación Americana para la Investigación en Patología 1996
15. Premio Charles Dana de logros pioneros en Salud y Educación 1996