



ARTÍCULO ESPECIAL

Los premios Nobel y el conocimiento pancreático

Nobel prizes and the pancreatic knowledge

Salvador Navarro Colás



Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 19 de agosto de 2016; aceptado el 23 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 13 de enero de 2017

Introducción

Alfred Bernhard Nobel (Estocolmo [Suecia], 1833-San Remo [Italia], 1896), químico, ingeniero e inventor, el 27 de noviembre de 1895, en el Club Sueco-Noruego de París, firmó su testamento, en el que instituía los premios que llevan su nombre. Hizo una importante aportación de dinero gracias a la enorme fortuna que había acumulado por los 355 inventos que había ejecutado, entre ellos la dinamita. Estos premios iban dirigidos a las personas que se hubieran distinguido, a lo largo del ejercicio de su profesión, por su aportación excepcional en los campos de la Fisiología o Medicina, Física, Química, Literatura y Paz. Posteriormente se sumó a estos el premio Nobel de Economía en 1968, creado por el Banco Central Sueco. Los premios se otorgan anualmente cada 10 de diciembre, aniversario del fallecimiento de Nobel. El de la Paz lo concede el Comité Noruego del Nobel y se entrega en Oslo, mientras que el resto se entregan en Estocolmo. Los galardonados reciben una medalla, un diploma y una aportación económica. El responsable de adjudicar el premio de Medicina o Fisiología es la Asamblea del Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo, y del premio de Química, la Real Academia de las Ciencias de Suecia.

Hasta 2015 se han otorgado premios a 23 organizaciones y 870 personas, de las cuales 208 corresponden al premio de Medicina o Fisiología y 170 al premio de Química. Los primeros premios se entregaron el año 1901, recayendo el de Medicina o Fisiología en el bacteriólogo alemán Emil Adolf

von Behring (Hansdorf [Prusia Oriental], 1854-Marburgo [Alemania], 1917) por «su trabajo en la terapia con suero, especialmente en su aplicación contra la difteria»¹, y el de Química en Jacobus Henricus van 't Hoff (Rotterdam [Países Bajos], 1852-Berlín [Alemania], 1911) por «establecer los principios de estereoquímica y cinética química»². Los años 1915 a 1918 y 1921 y 1925 fueron declarados desiertos en Fisiología o Medicina y los años 1916, 1917, 1919, 1924 y 1933 no se adjudicaron en Química. Entre 1940 y 1942 no se concedió ningún premio debido a la ocupación de Noruega por la Alemania Nazi.

En este artículo se hace referencia a algunos aspectos importantes en la vida de 11 personajes que recibieron el premio Nobel de Medicina o Fisiología y 3 que fueron honrados con el de Química por diferentes motivos pero que tienen en común el haber llevado a cabo, en cierto momento de su vida, algún tipo de investigación relacionada con el páncreas y que fueron de gran trascendencia para mejorar el conocimiento sobre esta «misteriosa» glándula. Los diferentes protagonistas son descritos por orden cronológico de la fecha de entrega del premio.

Premios nobel y páncreas

Ivan Petrovich Pavloff

Riazan [Rusia], 1849-Leningrado (URSS), 1936

Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1904 «en reconocimiento a su trabajo sobre fisiología de la digestión a través del cual han sido transformados y aumentados los conocimientos sobre aspectos vitales del individuo»³.

Correo electrónico: 6119snc@comb.cat

Respecto al páncreas, describió su inervación a través del nervio vago y estudios sobre la secreción pancreática y la activación a nivel intestinal de algunas de sus proenzimas, identificando la enterocinasa.

Pavloff era hijo de un sacerdote ortodoxo de la ciudad de Riazan, donde empezó sus estudios. Su vocación religiosa lo llevó al seminario, pero pronto se dio cuenta de que su interés radicaba en la ciencia. En 1870 inició estudios de física y matemáticas pero rápidamente se apasionó por la fisiología. Siendo estudiante de primer curso de medicina y química en la Universidad de San Petersburgo desarrolló, junto con otro estudiante llamado Afanasyev, un trabajo sobre la fisiología de los nervios pancreáticos que fue premiado con una medalla de oro. En 1875 completó su formación y pasó a estudiar en la Academia de Cirugía Médica, estudios que terminó en 1879, obteniendo un nuevo premio y ganando una beca de la Academia que le permitió trabajar en el laboratorio de Fisiología del que era director el famoso médico Sergey Petrovich Botkin (Moscú [Rusia], 1832-Menton [Francia], 1889). En 1883 leyó su tesis doctoral, titulada «Los nervios centrifugos del corazón». Entre 1884 y 1886 se desplazó a Breslau (Polonia) y a Leipzig (Alemania) para ampliar estudios, especializándose en fisiología intestinal y del sistema circulatorio. Años más tarde, en 1890, fue invitado a organizar y dirigir el Departamento de Fisiología en el Instituto de Medicina Experimental de San Petersburgo, cargo que desempeñó durante 45 años, hasta el final de su vida. Este mismo año también fue nombrado profesor de Farmacología de la Academia Médica Imperial, y 5 años más tarde, catedrático de Fisiología, que desempeñó hasta 1925.

En su laboratorio desarrolló las técnicas quirúrgicas para la formación de fístulas digestivas, especialmente en perros, que le permitieron conocer las funciones de diversas glándulas bajo condiciones relativamente fisiológicas. Con este método demostró la participación del sistema nervioso en la regulación del proceso digestivo. En 1897 publicó un compendio de sus hallazgos bajo el título *Lektsii o Rabote glavnykh pishchevaritelnyteh zhelez* [Conferencias sobre la función de las principales glándulas digestivas], en donde describía el «reflejo condicionado» sobre la secreción salival, gástrica y pancreática mediadas por el nervio vago y diferentes estudios sobre la secreción pancreática. Identificó, también, la enterocinasa, que permite el paso de la proenzima tripsinógeno a su forma activa, tripsina^{3,4}.

En 1901 fue elegido miembro de la Academia Rusa de Ciencias. En 1903 realizó una exposición detallada de los resultados de sus experimentos en el 14.º Congreso Médico Internacional desarrollado en Madrid, donde leyó su trabajo «*The Experimental Psychology and Psychopathology of Animals*».

Como reconocimiento a todos sus trabajos recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1904. En 1912 fue nombrado Doctor Honoris Causa por la Universidad de Cambridge y en 1915, por recomendación de la Academia Médica de París, se le otorgaba la Orden de la Legión de Honor.

Después de la Revolución de Octubre de 1917 el partido comunista y el gobierno soviético reconocieron la brillante trayectoria científica de Pavloff y favorecieron la formación de un centro para el estudio de la fisiología. Fue nombrado director del laboratorio de Fisiología del Instituto de Medicina Experimental de la Academia de Ciencias de la URSS (fig. 1).

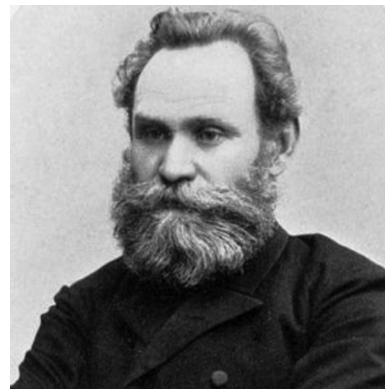


Figura 1 Ivan Petrovich Pavloff (1849-1936). Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1904.

Pavloff murió en Leningrado (URSS) el 27 de febrero de 1936.

En reconocimiento a su labor se dio su nombre a un cráter lunar y al asteroide Pawlowia, descubierto por Vladimir Aleksandrovitx Albitski en 1923.

Emile Theodor Kocher

Burgdorf [Berna, Suiza], 1841-Berna, 1917

Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1909 por «su trabajo sobre la fisiología, patología y cirugía de la glándula tiroidea»⁵.

En 1903 describió la técnica quirúrgica que lleva su nombre, también llamada «maniobra de movilización del duodeno», utilizada para el abordaje del páncreas en la cirugía de este órgano.

Kocher nació en el cantón suizo de Berna en 1841. Su padre era ingeniero. Se doctoró en la Universidad de Berna en 1865. Estudió con Bernard von Langenbeck en Berlín, con Theodor Billroth en Viena y con Georg Lücke en Berna, a quien sucedió en la cátedra y en la dirección de la Clínica Universitaria a ella asociada. Kocher ocupó este puesto desde 1872 hasta 1911, creando una amplia escuela a lo largo de los 39 años de su labor en esta ciudad. De ella salieron profesionales de la talla de Cesar Roux o Harvey Cushing. Desde 1866 publicó diversos trabajos experimentales sobre hemostasia y describió un nuevo método que permitía la reducción de la luxación de hombro. Presentó varios trabajos referentes al tratamiento antiséptico de las heridas con solución de cloro, la preparación de catgut antiséptico y la obtención de la curación de heridas aplicando tubos de drenaje o vendajes de Lister. Su interés por la asepsia le llevó a publicar, junto con el bacteriólogo E. Travel (1858-1912), dos ediciones (1892 en Basilea [Suiza] y 1900 en Jena [Alemania]) de un libro titulado *Conferencias sobre enfermedades infecciosas en cirugía*. Pero también se interesó por variados aspectos quirúrgicos, como el abordaje de las lesiones del recto (1874), tratamiento radical de la hernia estrangulada (1877), osteomielitis aguda (1878), tratamiento de heridas causadas por proyectiles (1895), resección radical en casos de cáncer gástrico (1909), entre otros. Realizó su primera extirpación de bocio en 1878. A lo largo de su vida llegó a practicar más de 5.000 operaciones de este tipo. Debe considerarse que Berna está situada en una de las zonas con mayor

índice de bocio del mundo. Consiguió rebajar la mortalidad posquirúrgica de esta intervención del 18 al 0,5%⁶. También publicó con Hermann Matti (1879-1941) el trabajo «Un centenar de operaciones sobre los conductos biliares», en el que simplificaban la técnica de la colecistectomía realizada hasta entonces⁷. En su libro *Enfermedades de la glándula tiroides* describió la etiología, sintomatología y tratamiento del bocio. Creó una gran controversia con sus ideas innovadoras sobre fisiología y patología del tiroides. También realizó estudios sobre cretinismo. Por estos méritos se le otorgó el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1909, siendo el primer cirujano galardonado con esta distinción. Tres años más tarde hizo donación de 200.000 francos suizos a su Universidad para la creación de un Instituto de Investigación en Biología, llamado actualmente Theodor Kocher Institut.

Un hecho sobre el que debe llamarse la atención dado el objetivo de este artículo es que en 1903 describió en el libro *Mobilisierung des Duodenum* [Movilización del duodeno] la maniobra quirúrgica que lleva su nombre, ampliamente conocida por los cirujanos y que está de total actualidad⁸. Esta maniobra fue considerada el mayor avance de todas las operaciones que afectan al duodeno y permite, mediante la movilización de este, una excelente visualización de la cabeza del páncreas, facilitando así la cirugía sobre esta glándula.

Kocher también diseñó diverso instrumental quirúrgico, como el fórceps de Kocher (grapa hemostática), entre otros.

Fue miembro de honor de numerosas sociedades médicas de Alemania, Suecia, Gran Bretaña, Italia, Estados Unidos, Turquía, Austria, etc.

Falleció de coma urémico el 27 de julio de 1907 en Berna (Suiza)⁹.

Frederich Grant Banting y John James Richard Macleod

Alliston (Ontario [Canadá] 1891-Newfoundland [Terranova, Canadá], 1941; Clunie [Escocia], 1876-Aberdeen [Escocia], 1935

Compartieron el premio Nobel de Medicina o Fisiología de 1923 por «el descubrimiento de la insulina»¹⁰.

Banting fue el más joven de cinco hermanos. Estudió en el colegio público de Alliston y posteriormente cursó los estudios de medicina en la Universidad de Toronto, donde se licenció en 1916. Participó en la I Guerra Mundial, en la que fue herido; condecorado en 1919 con la Cruz Militar.

Después de la guerra regresó a su país, estudió ortopedia y fue residente de cirugía en el Sick Children Hospital de Toronto. Pasó después al hospital Western Ontario (Canadá), fue profesor de Farmacología en la Universidad de Toronto y obtuvo el premio extraordinario de doctorado en 1922. Antes de esto se había interesado por el problema de la diabetes, que por trabajos anteriores se sabía que era provocada por la pérdida de la acción de una proteína segregada por los islotes de Langerhans. En un artículo publicado por Moses Baron leyó que al ligar el conducto de Wirsung en animales de experimentación se destruían las células del páncreas exocrino pero se conservaban intactas las células de los islotes¹¹. Esto le llevó a especular que si se destruían las células que segregaban tripsina podía evitar la destrucción de los islotes y extraer de ellas la insulina.

Banting planteó su teoría a varios colegas, entre ellos al profesor de Fisiología de la Universidad de Toronto John James Richard Macleod, quien le ofreció como ayudante al estudiante Charles Herbert Best (West Pembroke [Maine, EE. UU.], 1899-Toronto [Canadá], 1978) para desarrollar su hipótesis. En 1921 iniciaron la ligadura de los conductos pancreáticos en una serie de perros y en febrero de 1922 aislaron una hormona que denominaron inicialmente isletina, y que vino a llamarse posteriormente insulina. También pancreatectomizaron a otra serie de perros provocándoles diabetes que resolvieron al administrarles el extracto obtenido del páncreas de los primeros. Finalmente la ensayaron en el paciente Leonard Thompson con diabetes tipo 1 desde los 13 años y que gracias a este tratamiento sobrevivió 14 años (falleció de neumonía, complicación surgida después de un accidente de moto, a los 27 años)¹².

Por este motivo *Banting* recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1923 junto con John James Richard Macleod. Best, el estudiante que le había ayudado, fue ignorado. Se sintió incómodo por este motivo, por lo que compartió con su joven colega el dinero que le correspondió por el premio^{12,13}. *Banting* fue miembro honorífico de varias sociedades médicas y recibió el título de Sir en 1934. También participó en una expedición al círculo polar ártico patrocinada por su gobierno.

Banting falleció el 20 de febrero de 1941 en un accidente aéreo en la isla de Newfoundland (Terranova) al inicio de la II Guerra Mundial cuando se dirigía a Londres como enlace de los servicios médicos entre Norteamérica y Gran Bretaña.

En su honor se dio su nombre a un cráter lunar y a un asteroide descubierto el año 2000 por el astrónomo John Broughton.

Macleod era hijo de un reverendo. Nació en Clunie, Escocia, pero pronto su familia se trasladó a Aberdeen, donde cursó estudios primarios y posteriormente entró en el Marischal College de la Universidad de Aberdeen para estudiar medicina; se graduó en 1898. Obtuvo una beca de un año para estudiar en el Instituto de Fisiología de la Universidad de Leipzig. En 1899 fue ayudante del fisiólogo Leonard Hill en el London Hospital Medical School y 3 años más tarde pasó a ser profesor en esta misma institución. En 1902 obtuvo una beca de la *Royal Society* que le permitió viajar a Estados Unidos, donde fue nombrado profesor de Fisiología de la Western Reserve University de Cleveland en Ohio.

En 1918 fue elegido profesor y director del laboratorio de Fisiología de la Universidad de Toronto y decano asociado de la Facultad de Medicina. En 1928 fue nombrado *Regius Professor* de Fisiología de la Universidad de Aberdeen, cargo que mantuvo casi hasta su fallecimiento.

Desde 1905 ya se mostró interesado en el metabolismo de los hidratos de carbono, lo que fue motivo de numerosas publicaciones. Había trabajado previamente con Von Mering y Minkowski, que observaron que la extirpación del páncreas en animales de experimentación provocaba diabetes e intuieron que podía restablecerse la función perdida mediante la administración de extractos procedentes de esta glándula.

En 1921, ante la hipótesis que le planteó *Banting* sobre la posibilidad de obtener un extracto pancreático capaz de tratar la diabetes, le propuso como ayudante al estudiante Best, pero en diciembre de este mismo año, ante las dificultades con que se encontraban para aislar un extracto

pancreático suficientemente purificado, Macleod liberó de sus ocupaciones a James Bertram Collip (Belleville [Ontario, Canadá], 1892-1965) para así obtener extractos pancreáticos más puros y poder realizar ensayos clínicos.

Gracias a las investigaciones llevadas a cabo por Banting, Best y Collip, junto con Macleod, en febrero de 1922 anunciaron el descubrimiento de la insulina¹⁴. Posteriormente se patentó la manufacturación de los extractos pancreáticos para que pudieran ser usados en el tratamiento de los pacientes diabéticos. Los descubridores renunciaron a los *royalties* derivados de la patente.

En 1923 compartió el premio Nobel de Fisiología o Medicina con Frederick Grant Banting. Macleod donó la mitad del importe económico del premio (igual que había hecho Banting con Best) a Collip, que no había sido considerado en el momento de la adjudicación del galardón.

Fue miembro electo de la *Royal Society* de Canadá en 1919, de la *Royal Society* de Londres en 1923, del Royal College of Physicians de Londres en 1930 y de la *Royal Society* de Edimburgo en 1932. También recibió el título de Doctor Honoris Causa por las Universidades de Toronto, Cambridge, Aberdeen, Pensilvania y el Jefferson Medical College.

Macleod murió el 16 de marzo de 1935¹⁰.

John Howard Northrop

Yonker [New York, EE.UU.], 1891-Wickenburg [Arizona, EE.UU.], 1987

Premio Nobel de Química en 1946 por «la preparación de enzimas y proteínas virales en forma pura»¹⁵.

Referente al páncreas, cristalizó la tripsina, la quimotripsina y la carboxipeptidasa, además de la pepsina y el pepsinógeno.

Northrop era hijo póstumo de John I. Northrop, zoólogo de la Universidad de Columbia que falleció 2 meses antes de su nacimiento por una explosión en su laboratorio. Su madre, Alice B. Rich Northrop, era profesora de botánica en el Hunter College de la Universidad de Nueva York.

En 1908 inició estudios de zoología y química en la Universidad de Columbia, siendo uno de sus profesores Thomas H. Morgan, que sería premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1933. Se graduó en Ciencias 4 años más tarde y en 1915 se doctoró en Química. Al año siguiente empezó a trabajar en el Rockefeller Institute en el laboratorio de Jacques Loeb (fisiólogo alemán nacionalizado americano experto en partenogénesis artificial). Durante la I Guerra Mundial Northrop sirvió como capitán en el Servicio Químico Militar (1917-1918). Una vez desmovilizado estudió la cinética de las enzimas asociadas al proceso de la vida. Así, en 1929 aisló la pepsina en estado puro a partir de extracto de jugo gástrico de cerdo¹⁶, y 2 años más tarde consiguió cristalizar la tripsina, la quimotripsina, la carboxipeptidasa y el pepsinógeno, demostrando la naturaleza proteica de estas sustancias. También trabajó en proteínas virales y anticuerpos. Utilizó la misma metodología que había usado James B. Sumner en 1926 para obtener la cristalización de la ureasa (primera enzima cristalizada) y que le valió el Nobel. A partir de 1925, y durante varios años, al fallecer Jacques Loeb lo sustituyó como editor del *Journal of General Physiology*, revista del Rockefeller Institute.

En 1939 ganó la Medalla Daniel Giraud Elliot de la *National Academy of Sciences* por sus investigaciones publicadas en el libro *Crystalline enzymes: The chemistry of pepsin, tripsin and bacteriophage*¹⁷.

Durante la II Guerra Mundial fue consultor del *National Defense Research Committee* estudiando la acción de los gases de guerra y métodos para su detección. El año siguiente del fin de la contienda, en 1946, recibió el premio Nobel de Química junto con James B. Sumner y Wendell H. Stanley.

En 1949 fue nombrado profesor de Bacteriología de la Universidad de Columbia y, posteriormente, profesor en Biofísica.

Durante su vida activa recibió numerosas distinciones, además de ser nombrado Doctor Honoris Causa de diversas Universidades (Harvard, Columbia, Yale, Princeton y Rutgers)¹⁵.

Se quitó la vida el 27 de mayo de 1987 en Wickenburg (Arizona), donde hacía tiempo se había jubilado.

Frederick Sanger

Rendcombe [Gran Bretaña], 1918-Cambridge [Gran Bretaña], 2013

Premio Nobel de Química en 1958 por «su trabajo sobre la estructura de las proteínas, especialmente la insulina»¹⁸. En 1980 recibió un segundo premio, compartido con el también bioquímico Walter Gilbert, por «su contribución concerniente a la secuenciación de los ácidos nucleicos»¹⁹.

Sanger cursó estudios de bachillerato de Ciencias Naturales en el St. John's College de Cambridge y de Bioquímica en la Universidad de esta ciudad, doctorándose en 1943 con un trabajo sobre la lisina bajo la dirección de Albert Neuberger (eminente químico alemán nacionalizado británico).

En 1948 trabajó en Uppsala junto al bioquímico sueco y premio Nobel de Química de aquel año, Arne Wilhelm Kaurin Tiselius, experto en electroforesis y análisis de absorción de proteínas séricas.

En 1951 trabajó en el laboratorio de Biología Molecular de Cambridge, donde llegó a desempeñar el cargo de director de la División de Proteínas. Este mismo año recibió la medalla Corday-Morgan, premio creado en 1949 por el químico Gilbert Thomas Morgan para premiar las contribuciones más meritorias de química experimental. Este galardón lo entrega la *Royal Society of Chemistry*. En 1954 fue nombrado miembro de la *Royal Society* y del King's College y, en años posteriores, miembro honorario extranjero de la *American Academy of Arts and Sciences*, de la *American Society of Biological Chemist*, de la Asociación Química Argentina y de la Sociedad Japonesa de Bioquímica.

En 1958 recibió el premio Nobel de Química por haber descubierto en 1955 la estructura de la insulina, concretamente bovina, desarrollando toda la secuencia de aminoácidos. Para esta investigación trabajó junto al australiano E.O.P. Thompson^{20,21} y con el prestigioso bioquímico vienés Hans Tuppy, que estaban haciendo una estancia en el laboratorio de Sanger.

En 1960 se interesó por los ácidos nucleicos, y 15 años más tarde desarrolló la técnica «dideoxy» para la secuenciación del ADN, por lo que recibió su segundo Nobel en 1980. Este método fue posteriormente modernizado y

automatizado, permitiendo una mayor rapidez de análisis para la identificación del genoma humano²².

Sanger es uno de los cuatro premios Nobel galardonados en dos ocasiones con este premio: Marie Curie (Física en 1903 y Química en 1911), Linos Carl Pauling (Química en 1954 y Paz en 1962) y John Bardeen (Física en 1956 y 1972).

Sanger se retiró en 1983 y murió en Cambridge el 19 de noviembre de 2013.

Dorothy Crowfoot Hodgkin

El Cairo [Egipto], 1910–Shipston on Stour [Gran Bretaña], 1994

Premio Nobel de Química de 1964 por «sus determinaciones mediante técnicas de rayos X de estructuras de importantes sustancias bioquímicas»²³.

Determinó la estructura tridimensional de la insulina, de la penicilina y de la vitamina B₁₂, entre otras.

Hodgkin nació en El Cairo, donde estaban trabajando sus padres, arqueólogos ingleses. Posteriormente se trasladaron a Sudán, donde vivieron durante 3 años, hasta 1926, para después desplazarse a Palestina. Al convivir con dos expertos en arqueología pensó dedicarse a la química aplicada a esta ciencia. En 1928 fue a estudiar a la Universidad de Oxford en el Somerville College, donde permaneció hasta 1932. Estudió cristalografía y, por indicación de su tutor F.M. Brewer, investigó la aplicación de los rayos X a esta ciencia. Esta técnica, desarrollada por los físicos ingleses William y Lawrence Bragg (padre e hijo, respectivamente) y que les había valido el premio Nobel de Física de 1915²⁴, es usada para determinar las estructuras tridimensionales de biomoléculas. Hodgkin hizo una estancia de formación en Cambridge, donde investigó sobre esteroides por indicación de John Desmond Bernal, científico irlandés experto en cristalografía. En 1934 regresó a Oxford, en donde dio clases de química en colegios femeninos. Entre sus alumnas del año 1940 se encontraba la que después sería primera ministra, Margaret Thatcher. Este mismo año, con la ayuda de Sir Robert Robinson (profesor de la Universidad de Oxford y que sería premio Nobel de Química en 1947 por sus estudios sobre alcaloides), empezó a buscar financiación para adquirir un aparato de rayos X de última generación. Finalmente recibió una importante ayuda de la *Rockefeller and Nuffield Foundation* que le permitió continuar los estudios que había iniciado en Cambridge sobre los esteroides y se inició en el campo de otras sustancias como la insulina (1934), la penicilina (1942, durante la II Guerra Mundial)²⁵ y la vitamina B₁₂ (1948)²⁶.

Trabajó intensamente en la investigación de las estructuras de diversas sustancias bioquímicas y así, en 1964, fue la tercera mujer en recibir el premio Nobel de Química (Marie Curie lo había recibido en 1911 [por el descubrimiento del radio y polonio] y su hija Irène Joliot-Curie en 1935 [por la síntesis de elementos radiactivos]); posteriormente solo la cristalógrafa israelí Ada Yonath lo recibió en 2009 (por la estructura y función de los ribosomas). La secuenciación de los aminoácidos de la insulina (la primera proteína secuenciada) era conocida desde 1955 por los trabajos de Frederick Sanger, pero en 1969 Dorothy Crowfoot publicó la estructura romboidal de la insulina a una resolución de 2,8 Å²⁷. Descifró así su compleja estructura tridimensional formada por 777 átomos, estudios que había iniciado en 1934.

Fue galardonada con varios títulos honoríficos, entre los que deben destacarse el de Miembro Extranjero Honorario de la *American Academy of Arts and Sciences* (1958), *Order of Merit* (1965), *Copley Medal* de la *Royal Society* de Londres, premio Lenin de la Paz, Canciller de la Universidad de Bristol, condecoración Austriaca para la Ciencia y el Arte (1983), entre otras. Fue una de las 5 mujeres seleccionadas para una colección de sellos editada en agosto de 1996.

Crowfoot sufrió de artritis reumatoide durante muchos años y murió el 29 de julio de 1994 a causa de un accidente doméstico.

Christian René de Duve; George E. Palade; Albert Claude

Thames-Ditton [Gran Bretaña], 1917-Nethen [Bélgica], 2013; Jassy [Iasi, Rumanía], 1912-Del Mar [California, EE.UU.], 2008; Longlier [Bélgica], 1899-Bruselas [Bélgica], 1983.

Recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1974 por «sus descubrimientos sobre la organización estructural y funcional de la célula»²⁸.

De Duve descubrió el mecanismo de acción de la insulina y también ayudó a redescubrir el glucagón. George E. Palade y Albert Claude describieron las distintas estructuras intracelulares fundamentalmente de los acini pancreáticos.

De Duve era hijo de padres belgas que durante la I Guerra Mundial tuvieron que refugiarse en Gran Bretaña, donde nació. En 1920 regresaron a Bélgica e inició sus estudios en un colegio de jesuitas. En 1934 accedió a la Universidad Católica de Lovaina, donde cursó estudios de Medicina. Muy pronto pudo trabajar en el laboratorio de Fisiología del profesor J. P. Bouchaert, investigando el efecto de la insulina sobre el consumo de glucosa, hecho que le influyó muy positivamente en su carrera, pues después de licenciarse en 1941 su objetivo fue investigar sobre el mecanismo de acción de la insulina. Este proyecto se vio ralentizado en los años de la II Guerra, aunque en 1945 presentó su tesis doctoral, titulada «Glucosa, insulina y diabetes», donde desarrolló el mecanismo de acción de la insulina.

En 1946 y 1947 estuvo en el laboratorio de Axel Hugo Theodor Theorell (que sería premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1955) en el *Medical Nobel Institute* de Estocolmo para desplazarse posteriormente a la *Rockefeller Foundation* en la Universidad de Washington bajo la tutela del matrimonio Carl y Gerty Cori (premios Nobel de Fisiología o Medicina en 1947) y después a la Universidad de St. Louis, donde colaboró con Earl W. Sutherland (que recibiría el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1971 por sus descubrimientos sobre los mecanismos de acción de las hormonas).

Con todo este bagaje científico regresó a Lovaina, donde impartió fisiología en la Facultad de Medicina y en 1951 fue nombrado catedrático. Siguió con sus investigaciones, que le llevaron al descubrimiento de una nueva parte de la célula que en 1955 fue denominada lisosoma, y más tarde al de otra organela celular, el peroxisoma.

Siguió interesándose por la secreción endocrina del páncreas, los mecanismos de acción de la insulina y, como consecuencia de ello, se interesó también por el glucagón, el cual ayudó a redescubrir. Esta hormona, segregada por las células α del páncreas, tiene un efecto hiperglucemiante

y glucogenolítico y actúa como mecanismo de defensa de la hipoglucemia. Había sido identificada en la mucosa duodenal y en el páncreas del perro en 1923 por John Raymond Murlin (1874-1960), profesor de Fisiología de la Universidad de Rochester entre 1919 y 1945, y su colaborador Charles P. Kimball²⁹. Fue en 1966 cuando M.H. McGravan observó que una secreción exagerada de glucagón por una lesión tumoral en las células α pancreáticas era la responsable del síndrome del glucagonoma^{30,31}.

A inicios de la década de 1970 De Duve fundó el International Institute of Cellular and Molecular Pathology en Lovaina. A partir de 1980 investigó el origen biológico de la vida, contribuyendo al progresivo consenso de la discutida teoría endosimbiótica.

En 1985 fue nombrado profesor emérito de la Universidad de Lovaina y en 1988 de la Rockefeller University, de la que había sido catedrático desde 1962. Dirigió el *International Institute of Cellular and Molecular Pathology* hasta 1991, que fue rebautizado, en su honor, en 1997 como Instituto de Patología Celular Christian de Duve.

De Duve falleció el 4 de mayo de 2013 al elegir la eutanasia tras advertir el importante deterioro de su salud en los últimos meses³¹.

Palade nació en la antigua capital de Moldavia. Su padre era profesor de Filosofía y su madre, maestra. En 1930 inició los estudios de Medicina en la Universidad de Bucarest. Leyó la tesis doctoral «Anatomía microscópica del *Delphinus delphi*» en 1940. Durante la II Guerra Mundial sirvió en el Cuerpo Médico del Ejército Rumano. Terminada la contienda, en 1946, se trasladó a Estados Unidos y trabajó en el Laboratorio de Biología de Robert Chambers, donde conoció a Albert Claude, que había acudido a impartir un seminario de microscopía electrónica. Este lo invitó a trabajar con él en el Rockefeller Institute for Medical Research. Allí trabajó primero en procedimientos de fraccionamiento celular, desarrollando junto con Hogeboom y Schenider, colaboradores de James Murphy (Jefe del Departamento de Patología), el «método sucrosa» para la homogeneización y fragmentación del tejido hepático. Al poco tiempo empezó a trabajar en microscopía electrónica, obteniendo mejoras en la microtomía y la fijación de tejidos. En 1955 se sumó al laboratorio Philip Sicevitz, y juntos demostraron que los llamados microsomas por Albert Claude en 1948 eran fragmentos del retículo endoplásmico y que los ribosomas eran partículas de ribonucleoproteínas. En este momento empezaron a integrar el análisis morfológico y bioquímico en el proceso secretorio del páncreas del cerdo de Guinea^{32,33}.

En 1960 sus investigaciones lo llevaron a la caracterización de los gránulos de zimógeno y a descubrir la forma de secreción de los productos en el espacio del retículo endoplásmico. En estos años se unieron al equipo Lucien Caro y James Jamieson, obteniendo importantes resultados sobre la síntesis y exocitosis de proteínas de las células exocrinas pancreáticas^{34,35}. Una revisión crítica de todos estos procesos la presentó Palade en la conferencia que dictó en la ceremonia de entrega del Nobel.

En 1973 dejó el Rockefeller Institute y se desplazó a la Universidad de Yale para analizar las interacciones de la patología y medicina clínica con el nuevo campo de la biología celular. Siguió investigando sobre los mecanismos de secreción celular, el retículo endoplásmico, el complejo de Golgi y la membrana celular.

Recibió diversos premios, como *Lasker Award* (1966), *Gairdner Special Award* (1967) y *Hurwitz Prize* (1970), entre otros. En 1974 recibió el Nobel de Fisiología o Medicina por sus descubrimientos sobre la estructura de los acini pancreáticos y la descripción de la síntesis, transporte, almacenaje y secreción de las proteínas celulares del páncreas exocrino en el cerdo de Guinea. En 1990 fue nombrado primer *Dean* de la School of Medicine de la Universidad de California, San Diego. Se jubiló en 2001 y falleció el 7 de octubre de 2008 a causa de complicaciones de la enfermedad de Parkinson que sufría desde hacía años.

Claude nació en Longlier, situado en un valle al pie de los Alpes en las Ardenas belgas. Era el menor de 4 hermanos. Estudió Medicina en la Universidad de Lieja y se licenció en 1928. Durante los años 1928 y 1929 estuvo en Berlín, en el Kaiser Wiehlem Institute, en el laboratorio de cultivos tisulares del profesor Albert Fischer. En 1929 se desplazó a Estados Unidos, al Rockefeller Institute for Medical Research en Nueva York, donde se dedicó al estudio de las estructuras celulares mediante microscopía electrónica. También desarrolló el método de centrifugación diferencial que permite separar los distintos componentes celulares según su densidad. Compartió investigaciones con el microbiólogo barcelonés Francesc Duran-Reynals (1899-1958), que trabajaba en esta institución desde 1928^{36,37}. En una de sus conferencias conoció a George E. Palade y le ofreció trabajar en el Rockefeller Institute uniéndose al equipo que estudiaba las estructuras y funciones celulares. En 1941 obtuvo la nacionalidad americana y en 1949 regresó a Bélgica. Mantuvo su posición en el Rockefeller Institute y fue profesor emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad Libre de Bruselas, de la Universidad Católica de Lovaina, director del Laboratoire de Biologie Cellulaire et Cancerologie de la Universidad de Lovaina y del Jules Bordet Institute. En 1974 fue galardonado con el Nobel de Fisiología o Medicina por su aportación al conocimiento de las estructuras celulares³⁸.

Falleció el 22 de mayo de 1983.

Rosalyn Sussman Yalow, Roger Guillemin y Andrew Viktor Schally

Nueva York [EE.UU.], 1921-2011, Dijon [Francia], 1924, Vilno [Polonia] (ahora Vilnius [Lituania]), 1926

Compartieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1977, la primera por «el desarrollo del radioinmunoanálisis de las hormonas peptídicas»³⁹ y los otros dos por «sus descubrimientos sobre la producción de la hormona peptídica del cerebro»^{40,41}. Yalow utilizó esta técnica para medir, entre otras hormonas, la insulina circulante. Guillemin y Schally descubrieron, por separado, la somatostatina, los lugares de síntesis (cerebro, estómago, intestino y páncreas) y sus mecanismos de acción.

Yalow nació en el seno de una familia humilde. Muy pronto se interesó por la lectura, las matemáticas y la física. Le fascinó la lectura de una biografía de Marie Curie publicada por su hija Eve (concertista de piano, periodista y escritora) y una conferencia impartida en 1939 por el físico italiano Enrico Fermi (premio Nobel de Física 1938) en la Universidad de Columbia que le despertaron el interés por la física. Estudió en el Hunter College para niñas de Nueva

York y posteriormente, en 1941, se desplazó a la Universidad de Illinois, siendo la única mujer entre 400 estudiantes, la primera desde 1917. En 1945 regresó a Nueva York y empezó a trabajar de inmediato en la IT&T (Laboratorio Federal de Telecomunicaciones), siendo la única mujer ingeniero de la empresa. Se doctoró en física nuclear en 1947 e ingresó en el servicio de radioterapia del hospital de Veteranos del Bronx, donde trabajó durante toda su vida laboral, dedicándose de forma muy especial al estudio de los radioisótopos. En 1949 inauguró su propio laboratorio, interesándose especialmente en aquel momento por la función tiroidea. Un año más tarde conoció a Salomon Aaron Berson, con quien trabajó en una estrecha colaboración durante 22 años, hasta el fallecimiento de este en 1972. Pronto ambos se interesaron por la técnica del radioinmunoanálisis, que aplicaron para el estudio del metabolismo de la insulina en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados mediante la administración de insulina de vaca o cerdo. Ellos observaron que estos pacientes desarrollaban con el tiempo anticuerpos contra la insulina administrada, demostrando que una proteína de pequeño tamaño podía provocar una respuesta inmunitaria. El trabajo en el que pretendía publicar su hallazgo fue inicialmente rechazado hasta que retiraron del título la palabra «anticuerpo»^{42,43}.

Al estudiar la reacción de la insulina con anticuerpos se dio cuenta de que habían desarrollado una herramienta con el potencial para medir la insulina circulante. A partir del desarrollo de este método se pudieron determinar paulatinamente la concentración plasmática de diferentes hormonas y otras sustancias que circulan por la sangre en cantidades pequeñísimas.

Ni Yalow ni Berson quisieron nunca patentar su método analítico a pesar del impacto económico que suponía. Gracias a sus hallazgos se considera que la era del radioinmunoanálisis empezó en 1959; su método ha sido usado para medir centenares de sustancias de interés biológico en miles de laboratorios de todo el mundo.

Esta técnica se basa en el principio de inhibición competitiva siguiendo la ley de acción de masas propuesta por Cato Maximillian Gulberg (Oslo [Noruega], 1836-1902) y su cuñado Peter Petersen Waage (Hydra [Noruega], 1833-1900), que establece que la velocidad de una reacción química es directamente proporcional a la concentración de los productos reaccionantes.

Yalow fue premiada por sus descubrimientos con el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1977. También fue nombrada miembro de la *National Academy of Sciences* y en 1976 recibió el premio de Investigación Médica Albert Lasker. Fue Doctora Honoris Causa por las Universidades de Hartford y de Connecticut.

Moría en Nueva York el 11 de mayo de 2011.

Guillemin nació en la pequeña ciudad de Dijon. Inició los estudios de medicina en 1943 en la Francia ocupada por los nazis hasta 1944. Se licenció en 1949 en la Facultad de Medicina de la Universidad de Lion. Tuvo una educación eminentemente clínica y presentó especial interés por la endocrinología, esencialmente después de escuchar una conferencia de Hans Selye pronunciada en París sobre el síndrome de adaptación general. A raíz de este entusiasmo habló con Selye, que le ofreció trabajar con él en el recientemente creado Instituto de Medicina y Cirugía Experimental de la Universidad de Montreal. En este centro pudo

desarrollar un trabajo experimental en ratas nefrectomizadas mantenidas vivas con diálisis peritoneal, lo que le permitió presentar una tesis doctoral en Lion. De regreso al Instituto de Selye en Montreal, obtuvo en 1953 la especialidad en Fisiología y contemporizó su trabajo con el Departamento de Fisiología del Baylor University College of Medicine de Houston (Texas), donde desempeñó el cargo de profesor asistente hasta 1970. Este mismo año se desplazó al Salk Institute de la Jolla (California), donde estableció el Laboratorio de Neuroendocrinología. Consiguió el aislamiento y caracterización del factor de liberación de la tirotropina, el aislamiento del factor de liberación de la hormona luteinizante y en 1972 purificó, aisló y caracterizó la somatostatina. Referente a esta última, observó que su acción consiste en inhibir la hormona del crecimiento, la tirotropina, la secreción de glucagón, insulina, gastrina, secretina y acetilcolina. Además de su localización cerebral, observó que se distribuye ampliamente por el estómago, el intestino y el páncreas⁴⁰. En esta glándula es producida por las células δ . En 1977 (el mismo año que le concedieron el premio Nobel) el endocrinólogo americano de origen hindú Om P. Ganda⁴⁴, del Joslin Diabetes Center de Boston, describió el primer caso de tumor pancreático productor de somatostatina que inhibe las hormonas pancreáticas y gastrointestinales, por lo que se manifiesta por diabetes (inhibición de la insulina), aclorhidria (gastrina), litiasis vesicular (colecistocinina) y esteatorrea (secretina y colecistocinina). Receptores de esta hormona se expresan en el 80% de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, excepto en el insulinoma, que lo expresa solo en el 50% de los casos, lo cual ayuda a la localización de este tipo de neoplasias.

Guillemin recibió numerosos galardones, como la Orden de la Legión de Honor del Gobierno Francés (1973), fue miembro electo de la *National Academy of Sciences* de Estados Unidos (1974), miembro de la *American Academy of Arts and Sciences* (1976) y Doctor Honoris Causa por la Universidad de Rochester y de Chicago (1976 y 1977). En 1977 recibía el premio Nobel de Fisiología o Medicina, que compartía con Andrew Viktor Schally.

Después de su jubilación en 1989, Guillemin se ha convertido en un experto creador de arte abstracto, y a través de su ordenador Macintosh produce imágenes que son transferidas a telas o papel mediante procesos de impresión o litografía. Sus obras han sido expuestas en importantes galerías de arte de Europa y América.

Schally es un endocrinólogo estadounidense de origen polaco que sobrevivió a la ocupación nazi. En 1945 emigró a Gran Bretaña y estudió química en Londres. Su interés por la investigación médica se despertó en 1949 trabajando en el National Institute of Medical Research Mill Hill de Londres bajo las órdenes de diversos científicos, algunos de los cuales serían premios Nobel de Química (Archer J. P. Martin en 1952 y John W. Cornforth en 1975) y de Fisiología o Medicina (Rodney R. Portes en 1972). En 1952 se trasladó a Montreal (Canadá), donde estudió en la McGill University, despertándose su interés por la endocrinología. Inició la investigación sobre la relación entre la función hipotalámica y la actividad endocrina de la mano de M. Saffran en el Allan Memorial Institute of Psychiatry del profesor R.A. Cleghorn. Obtuvo el doctorado en 1957 en esta Universidad, desplazándose entonces al Baylor University College of Medicine

de Houston (Texas), donde conoció a Roger Guillemin, con quien compartiría el Nobel.

En 1961 se trasladó al Instituto de Bioquímica de Uppsala para adquirir experiencia en electroforesis y posteriormente a Estocolmo para experimentar en hormonas gastrointestinales. En 1962 obtenía la ciudadanía estadounidense y era nombrado jefe del Laboratorio de Endocrinología y Polipéptidos del Veterans Administration Hospital de Nueva Orleans y profesor asociado de la Tulane University. En 1969 estableció la secuencia de aminoácidos de la hormona tireotropa porcina y la sintetizó. Este honor lo compartió con el equipo de Roger Guillemin, que había hecho lo mismo con esta misma hormona pero de origen ovino. Investigó además hormonas gonadotróficas purificándolas y determinando su estructura. Sintetizó también la somatostatina del hipotálamo porcino en 1973. En colaboración con los laboratorios de los profesores R. Hall, de la Royal Victoria Infirmary de Newcastle, y G.M. Besser, del St. Bartholomew Hospital de Londres, demostraron que la somatostatina inhibe la hormona del crecimiento, la tireotropa, el glucagón, la insulina, la gastrina, la secretina y la colecistocinina. El estudio inmunológico de su colaborador A. Arimura mostró presencia de somatostatina en el páncreas, el estómago y el intestino, lo que sugirió que esta sustancia no solo influye en el control de la pituitaria sino también en el del páncreas, el estómago y el duodeno. Sus colaboradores D.M. Coy y C. Meyers consiguieron sintetizar con éxito análogos de la somatostatina de acción prolongada con importantes efectos clínicos. Colaboró con R. Hall y G.M. Besser en las primeras evaluaciones clínicas del efecto de esta hormona sobre los tumores neuroendocrinos, que aunque no demostró un verdadero efecto oncológico parece que retarda el crecimiento del tumor. Sin embargo, los análogos marcados son ampliamente usados hoy día para identificar la localización de los tumores neuroendocrinos y sus metástasis, entre ellos los de origen pancreático. También su equipo ha sintetizado varios péptidos antitumorales (antagonistas de gonadotropinas, bombesina y hormona del crecimiento) que han demostrado cierta eficacia en el tratamiento del carcinoma prostático, tumores neuroendocrinos, mamarios, ováricos, etc.

En 1973 fue nombrado *Senior Medical Investigator* de la Administración de Veteranos, un honor reservado a muy pocos. Además, ha sido premiado con numerosas distinciones científicas de diversos países⁴¹.

Günter Blobel

Waltersdorf [Prusia], 1936

Recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1999 por «descubrir que las proteínas tienen señales intrínsecas que gobiernan su transporte y su situación dentro de la célula». Para sus descubrimientos utilizó células acinares pancreáticas. Conocido por lo que se llamó «hipótesis de la señal»⁴⁵.

Blobel nació en la ciudad prusiana de Waltersdorf, actualmente Niegeslawice (Polonia). Su padre era veterinario. En enero de 1945 él y su familia huyeron hacia al oeste, a una localidad cercana a Dresde, ante el avance de las tropas soviéticas. En 1954 escaparon a Frankfurt, en donde inició los estudios de medicina que terminó en Tübingen en 1960.



Figura 2 Edificios de la Rockefeller University en Nueva York, fundada en 1901, donde realizaron sus investigaciones 24 premios Nobel, entre ellos J. Northrop, G. Palade, Ch. de Duve, A. Claude y G. Blobel.

En 1962 obtuvo una beca para trabajar en la Universidad de Wisconsin (Madison) al lado de Har Gobind Khorana (premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1968) y Van R. Potter. En 1967 se unió al laboratorio de Biología Celular de George Palade en la Rockefeller University de Nueva York (fig. 2) incorporándose al proyecto de «análisis molecular de las funciones celulares». En la década de 1970 inició los estudios sobre el proceso por el que las proteínas son transportadas a través de las membranas de las diferentes organelas celulares en el páncreas canino. Sus trabajos revelan la existencia de un sistema de codificación celular mediante el cual cada proteína sintetizada tiene establecida una dirección organela-específica que es reconocida por receptores de la superficie de dicha organela⁴⁶. En 1975 denominó a esta teoría «hipótesis de la señal»^{47,48}. Estos descubrimientos tienen relación con diversas enfermedades, entre ellas la fibrosis quística, la enfermedad de Alzheimer y el sida.

En 1994 creó la Fundación Amigos de Dresde con el fin de reconstruir la catedral y diversos monumentos que había visto destruidos durante su estancia en las cercanías de esta ciudad durante la II Guerra Mundial. Como consecuencia de ello, al recibir el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1999 donó todo el importe para la restauración de la ciudad. También ha recibido otros galardones, como el premio Internacional Canadá Gairdner (1982), el premio Louisa Gross Horwitz (1989), el *Albert Lasker Award* en Investigación Médica Básica (1993) y el *King Faisal Award* (1996). Es miembro de la *National Academy of Sciences*, la *American Philosophical Society* y la Academia Pontificia de las Ciencias. Recibió también la *Warburg Medal*, la más alta distinción de la Sociedad Alemana de Bioquímica.

Epílogo

En este artículo se ha llevado a cabo una revisión de la biografía de 14 científicos que compartieron 9 premios Nobel y tienen en común el haber realizado investigaciones que mejoraron el conocimiento pancreático. Unos recibieron este premio por haber contribuido con innovaciones

directamente relacionadas con esta glándula, como el descubrimiento de la insulina (Banting y Macleod), su secuenciación (Sanger), el estudio de su estructura (Hodgkin), la cuantificación de la insulina circulante (Yalow) y su mecanismo de acción (de Duve). Otros investigaron la fisiología del aparato digestivo, incluida la de la glándula pancreática (Pavloff), demostraron la naturaleza proteica de la tripsina, la quimotripsina y la carboxipeptidasa (Northrop), descubrieron la síntesis, transporte, almacenaje y exocitosis de las proteínas de las células de los acini pancreáticos (Palade), describieron la estructura de diversas organelas intracelulares (Claude), desarrollaron la llamada «hipótesis de la señal» (Blobel), identificaron el glucagón (de Duve) o descubrieron la somatostatina, los lugares donde se segrega y su mecanismo de actuación (Guillemin y Schally), además de la creación de una serie de análogos hormonales con capacidad terapéutica (Schally). A diferencia de estos, Kocher recibió el galardón por sus estudios sobre el tiroides pero ideó la maniobra de movilización del duodeno, también llamada «maniobra de Kocher», imprescindible para actuar quirúrgicamente sobre el páncreas.

Este artículo pretende rendir homenaje a todos estos investigadores que han dedicado su vida a aumentar el conocimiento científico vinculado con el páncreas.

Conflicto de intereses

El autor manifiesta que no tiene conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1901. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. [consultado 20 Ago 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1901/index.html
2. The Nobel Prize in Chemistry 1901. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 27 Feb 2016]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1901/index.html
3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1904. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. [consultado 15 Ago 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1904/index.html
4. Busnardo AC, DiDio LJA, Tidrick RT, Thomford NR. History of the pancreas. *Am J Surg.* 1983;146:539–50.
5. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1909. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. [consultado 15 Ago 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1909/index.html
6. Choong C, Kaye AH. Emil Theodor Kocher (1841-1917). *J Clin Neurosci.* 2009;16:1552–4.
7. Parquet RA. Reseñas históricas. Emil Theodor Kocher. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2011;41:95.
8. Androulakis J, Colborn GL, Skandalakis PN, Skandalakis LJ, Skandalakis JE. Embryologic and anatomic basis of duodenal surgery. *Surg Clin North Am.* 2000;80:171–99.
9. Martinez G, Toledo-Pereyra LH. Emil Theodore Kocher. Cirujano, maestro y Nobel. *Cir Cirug.* 1999;67:226–32.
10. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 15 Ago 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1923/index.html
11. Navarro S. Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37:527–34.
12. Howard JM. History of the pancreas [consultado 10 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.pancreasclub.com/history.html>
13. Martinez-Mier G, Toledo-Pereyra LH. Frederick Grant Banting. Cirujano, caballero y premio Nobel. *Cir Cirug.* 2000;68:124–31.
14. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extract in treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J.* 1922;12:141–6.
15. John H. Northrop — Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 11 May 2016]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1946/northrop-bio.html
16. Northrop JH. Crystalline pepsin. *Science.* 1929;69:580.
17. Northrop JH. Crystalline Enzymes. The Chemistry of Pepsin, Trypsin and Bacteriophage. New York: Columbia University Press; 1939.
18. The Nobel Prize in Chemistry 1958. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 31 Ago 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1958/index.html
19. The Nobel Prize in Chemistry 1980. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 31 Ago 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1980/index.html
20. Sanger F, Thompson EOP. The amino acid sequence in the glycol chain of insulin I. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. *Biochem J.* 1953;53:353–66.
21. Sanger F, Thompson EOP. The amino acid sequence in the glycol chain of insulin II. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates. *Biochem J.* 1953;53:366–74.
22. Slatko BE, Albright LM, Tabor S, Ju J. DNA sequencing by the dideoxy method. *Curr Protoc Mol Biol.* 2001 May, <http://dx.doi.org/10.1002/0471142727.mb0704as47>. Chapter 7:Unit7.4A.
23. Dorothy Crowfoot Hodgkin — Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 3 Sep 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1964/index.html/
24. William Bragg and Lawrence Bragg — Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 17 Sep 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1915/index.html
25. Crowfoot D, Bunn CW, Rogers-Low BW, Turner-Jones A. X-ray crystallographic investigation of the structure of penicillin. En: Clarke HT, Johnson JR, Robinson R, editores. *Chemistry of Penicillin.* Princeton University Press; 1949. p. 310–67.
26. Brink C, Hodgkin DC, Lindsey J, Pickworth J, Robertson JH, White JG. X-ray crystallographic evidence on the structure of vitamin B₁₂. *Nature.* 1954;174:1169–71.
27. Adams MJ, Blundell TL, Dodson EJ, Dodson GG, Vijayan M, Baker EN, et al. Structure of rhombohedral 2-zinc insulin crystals. *Nature.* 1969;224:491–5.
28. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1974. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 15 Ago 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1974/index.html
29. Kimball C, Murlin J. Aqueous extracts of pancreas III. Some precipitation reactions of insulin. *J Biol Chem.* 1923;58:337–48.
30. McGravan MH, Unger RH, Recant L. A glucagon-secreting alfa-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med.* 1966;274:1408–13.
31. El Nobel de Medicina Christian De Duve elige la eutanasia para morir. *El País.* 6 de mayo de 2013 [consultado 1 Sep 2015]. Disponible en: <http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/05/06/actualidad/1367831557.991667.html>

32. George E. Palade — Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 13 May 2016]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1974/palade-bio.html
33. Palade GE. The endoplasmic reticulum. *J Biophys Biochem Cytol.* 1956;2:85–98.
34. Caro LG, Palade GE. Protein synthesis, storage and discharge in the pancreatic exocrine cell. An autoradiographic study. *J Cell Biol.* 1964;20:473–95.
35. Jamieson JD, Palade GE. Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic acinar cell. I. Role of the peripheral elements of the Golgi complex. *J Cell Biol.* 1967;34:577–96.
36. Claude A, Duran-Reynals F. On the existence of a factor increasing tissue permeability in organs other than testicle. *J Exp Med.* 1934;60:457–62.
37. Claude A, Duran-Reynals F. Clinical properties of the purified spreading factor from testicle. *J Exp Med.* 1937;65:661–70.
38. Albert Claude — Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 13 May 2016]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1974/claude-bio.html
39. Rosalyn Yalow — Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 2 Sep 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/index.html
40. Roger Guillemin — Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 2 Sep 2015]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/index.html
41. Andrew V. Schally — Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 19 Feb 2016]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/schally-bio.html
42. Kahn CR, Roth J. Berson, Yalow, and the JCI: The agony and the ecstasy. *J Clin Invest.* 2004;114:1051–4.
43. Berson SA, Yalow RS, Bauman A, Rothschild MA, Newerly K. Insulin-¹³¹I metabolism in human subjects: Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *J Clin Invest.* 1956;35:170–90.
44. Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS, Legg MA, Chick WL, Patel WC, et al. Somatostatinoma. A somatostatin containing tumour of the endocrine pancreas. *N Engl J Med.* 1977;296:963–7.
45. Günter Blobel — Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 17 Jun 2016]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1999/blobel-bio.html
46. Günter Blobel — Nobel Lecture: Protein Targeting. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 17 Jun 2016]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1999/blobel-lecture.html
47. Blobel G, Dobberstein B. Transfer of proteins across membranes. I. Presence of proteolytically processed and unprocessed nascent immunoglobulin light chains on membrane-bound ribosomes of murine myeloma. *J Cell Biol.* 1975;67:835–51.
48. Blobel G, Dobberstein B. Transfer of proteins across membranes. II. Reconstitution of functional rough microsomes from heterologous components. *J Cell Biol.* 1975;67:852–62.