



## Bibliografía

### Tema del Mes

**Tema del mes: Abril 2005**

**Historias de la vacunología: El infatigable vacunólogo Maurice Hilleman (1919-2005)**

**Autores:** Dr. José Tuells ( [tuells@ua.es](mailto:tuells@ua.es) )

Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad de Alicante.

**Palabra clave:** Otros aspectos

### EL INFATIGABLE VACUNÓLOGO: MAURICE HILLEMAN (1919-2005)



Después de alcanzar la edad de jubilación, Maurice Ralph Hilleman permaneció activo durante veinte años publicando más de medio centenar de artículos que constituyen excelentes revisiones. En alguno de ellos ofreció su visión global de la vacunología desde una perspectiva histórica y en otros fue desgranando, de forma singularizada, su opinión sobre diversos sujetos vacunales.

Se raramente, el pasado 11 de abril, ha llevado su nombre a las secciones necrológicas de los diarios de todo el mundo, con titulares que le señalaban como "el vacunólogo del siglo XX", "creador de vacunas", "el hombre que más vidas ha salvado", "pionnier de la recherche sur les vaccins", "top vaccine researcher", "master in creating vaccines", "el descubridor de mas de 40 vacunas". Con la sorna que le caracterizaba probablemente habría exclamado "¡por fin tengo una portada en el *New York Times*!". Porque Hilleman ha sido reflejado a veces como el gran desconocido, "misconociuto", "unsung", incluso entre sus propios colegas.

Un reciente artículo de la revista *Nature* (1), recoge el comentario de Anthony Fauci, director del *US National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, que dice: "poca gente, incluso entre la comunidad científica, están enterados del alcance de las contribuciones de Hilleman. Pregunté recientemente a mis alumnos post-doctorales si sabían quién había desarrollado las vacunas de sarampión, parotiditis, rubéola, hepatitis B y varicela. No tenían ni idea. Cuando les dije que era Maurice Hilleman, me contestaron: Ah ¿te refieres al tipo ese gruñón que viene a todas las reuniones sobre el SIDA?".

### Pares y Arrowsmith

Un frecuente comentario abunda en la idea de que Hilleman no gozó del reconocimiento público de Salk, Sabin o Pasteur. Desde luego, su proyección mediática no ha alcanzado la de estos investigadores, pero, sin duda, sus contribuciones son bien conocidas, tanto por los vacunólogos como por las distintas instituciones científicas, académicas o gubernamentales que a lo largo de su vida han premiado repetidamente su labor.

¿Porqué el perfil de Hilleman parece controvertido? La respuesta tiene varios enfoques y alguna de las claves nos la proporciona él mismo en sus escritos. En primer término podemos analizar sus referentes históricos. Hilleman encabeza varios de sus artículos (2-5) con una frase contundente: "la ciencia de las vacunas y la inmunología fue creada por Jenner". A continuación señala a los que, para él, son los cuatro gigantes de la vacunología: Pasteur, Koch, von Behring y Ehrlich (3,4) . Excepto a éste último, a los otros tres les pone algún condicionamiento, en el sentido de que sus trabajos recibieron inspiración o complemento de los de otros investigadores. Asocia a Pasteur con Auzias-Turenne, a Koch con Metchnikoff y a von Behring con Roux y Yersin (4) . Después de esa etapa, comienza para él la era moderna de la vacunología, en la que se sitúa a sí mismo como actor principal.

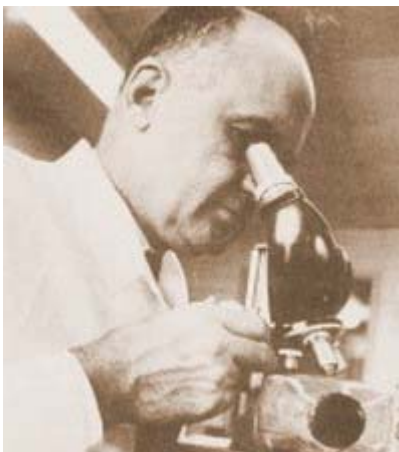
En la redacción de estos cuatro significativos artículos (2-5) nos muestra su deseo de ocupar un lugar en la historia de la vacunología. Hilleman narra el desarrollo, evolución y descubrimientos de vacunas a través de sus seis décadas como investigador. Su historia personal se convierte en el eje central, en la crónica de todo lo acontecido. Es evidente que en palabras de Fauci (1) "la calidad y cantidad científica de lo que hizo era increíble" pero reconozcamos que también lo es la magnitud de su ego.

Hilleman no reconoce a maestros, cita a investigadores con los que estudió, colaboró o con los que se asoció en algún trabajo, pero nunca dice "tuve alguien del que aprendí y me orientó". Su actitud contrasta con la de Stanley Plotkin, otro de los grandes vacunólogos contemporáneos, de talla equivalente al propio Hilleman y con el que quizá pudiera trazarse una suerte de vidas paralelas. En su artículo " *The late sequelae of Arrowsmith* " (6) , Plotkin evoca lo que ha sido su vida como investigador y reconoce expresamente a Hilary Koprowski como mentor. Resulta particularmente interesante esta referencia a la novela "El doctor Arrowsmith" de Sinclair Lewis (7) . Plotkin señala la influencia que le produjo su lectura para determinarle su vocación y asemeja a Koprowski con Gottlieb, el inmunólogo que aconsejará al joven Arrowsmith.

En este juego de vidas cruzadas, el premonitorio artículo de Nature (1) sobre Maurice Hilleman, refiere que "durante una larga entrevista, discutía a la vez sobre la novela "Arrowsmith" de Sinclair Lewis y sobre la última investigación en HIV o tuberculosis, revelándose como un voraz lector".

Hilleman era capaz de reconocer a sus iguales, aunque le costara citarlos en sus artículos. Con motivo de su último homenaje (1) , dijo en señal de agradecimiento: "no hay mayor tributo que se pueda hacer a un científico que el reconocimiento de sus pares. Ustedes son mis pares en el mundo de la ciencia". El redactor del artículo añade que los pares de Hilleman cabrían en una cabina telefónica.

Hilleman no tuvo la misma relevancia a nivel popular o mediático que Jonas Salk (1914-1995) o Albert Sabin (1906-1993). Otra coincidencia ha querido que fallezca el mismo año que se celebra el 50<sup>a</sup> aniversario del descubrimiento de la vacuna contra la polio de Salk (1955). Este hallazgo conmovió a la opinión pública. Existía un miedo terrible a esta enfermedad que afectaba sobre todo a países desarrollados y que en Estados Unidos produjo notables epidemias. La vacuna Salk era una esperanza tangible para combatirla y convirtió a su descubridor en héroe popular. Las paperas o el sarampión, sin embargo, no han producido el mismo terror entre la población, ni dejan una secuela tan visible y recordatoria como la parálisis de la polio. Quizá por eso la fama no llegó a Hilleman y "a pesar de transformar la naturaleza de la salud pública, parece como desvanecido en la oscuridad" o tal vez sea que "solo el miedo crea héroes".



Otro aspecto de la vida de Hilleman es su fuerte vinculación laboral con la industria farmacéutica. Trabajó sobre todo en laboratorios de investigación , desdeñando un poco la vida académica, aunque tardíamente fuera profesor adjunto de Pediatría en la Universidad de Pennsylvania. Sostenía, no obstante, que para progresar es necesaria una sinergia entre la Universidad, el Gobierno y la Industria, por lo que procuró mantener lazos con las tres instituciones (1,3) .

Cabría efectuar una comparación con el perfil profesional de Plotkin, su "alter ego". Pediatra de formación y mas escorado hacia la docencia y la

práctica hospitalaria, aunque también ha trabajado en la industria, Plotkin añade a su producción científica en revistas, un libro de texto. Su célebre "Vaccines" (1988) va por la cuarta edición y constituye una referencia obligada. Hilleman, por el contrario, no llegó a redactar un texto de envergadura similar, otra posible razón que explica su menor popularidad (8).

No cabe duda, por otra parte, que la labor de revisión, cada vez más valorada en la literatura científica, fue ejercida por Hilleman con notable acierto a lo largo de su carrera y especialmente, como señalábamos al principio, durante los últimos veinte años. La colección en un libro de sus artículos de revisión (9-42) junto a los repasos históricos ya citados, probablemente constituirían un texto docente muy útil.

Ciertos comentarios resumen su forma de pensar sobre estos aspectos: "si miras para atrás en la historia, la industria es como un leproso". "Cuando acabé mi tesis doctoral en la Universidad de Chicago", añade, "me comentaron que no entrenaban gente para trabajar en la industria y yo dije ¡qué demonios! Ahí es exactamente dónde voy a ir" (1).

## De la granja y los pollos a chico de almacén

La vida no era fácil en una granja de una zona pobre del lejano Oeste durante la Gran Depresión (3) . Maurice Ralph Hilleman nació el 30 de agosto de 1919 en Miles City, un pueblo fronterizo de las llanuras del sudeste de Montana que debe su nombre a un general que combatió contra los indios. Allí se habían asentado sus antepasados, inmigrantes alemanes, durante el siglo XIX. Su madre y su hermana gemela fallecieron durante el parto. Maurice, junto con sus siete hermanos mayores, tuvo que trasladarse a vivir con unos parientes en una granja alejada cien millas de su ciudad natal, no lejos del lugar donde libró el célebre general Custer la batalla de Little Bighorn contra los Sioux (43) .

Rodeado de animales, Hilleman se interesa por la biología, pero su esfuerzo por aumentar sus conocimientos era mal visto por la ultraconservadora Iglesia Luterana a la que pertenecía su familia y que sus antepasados habían ayudado a fundar. A pesar de su rebeldía contra unas enseñanzas religiosas demasiado rigurosas, "cuando tenía cuatro años decidí que todo aquello eran mitologías", le quedó para siempre una firme creencia sobre la importancia de ayudar a sus semejantes (43) .

Una mañana de domingo, el pastor luterano le sorprendió leyendo "El origen de las especies" de Darwin e intentó quitárselo. Hilleman le dijo que era un libro de la biblioteca pública y que lo denunciaría a las autoridades si se lo confiscaba.

En la época que Hilleman vivía en Montana las guerras con los indios se habían acabado, el tren Northern Pacific ya se había construido y apenas quedaban búfalos. Sus mejores amigos eran los pollos y jugaba a hipnotizar gallos haciendo una raya en el suelo. Además de los libros su contacto con el mundo era a través de la radio. Los días con buenas condiciones meteorológicas podía conectar las ondas de la KFYZ, así escuchaba programas como "Encuentro de Científicos", los de la *Metropolitan Opera* o del *Chicago Theater* .

Después de acabar el bachillerato en la *Custer County High* aquel chico cultivado carecía de planes para ir a la Universidad. Ni la familia veía la necesidad, ni disponía de dinero para la matrícula. Entonces encontró trabajo como mozo de almacén en la tienda local de la cadena Penney. A las pocas semanas fue rescatado de aquel trabajo. Su hermano mayor, que estudiaba en un seminario, volvió al pueblo a pasar el verano y convenció a la familia para que el benjamín tuviera la oportunidad de seguir estudiando.

Ese otoño Hilleman se matriculó en la Universidad Estatal de Montana. Después de graduarse, obtuvo una beca para ir a la de Chicago donde se doctoró con una tesis (45) sobre las "chlamydias" que fue premiada. Poco se sabía entonces sobre este grupo de gérmenes que producían enfermedades venéreas. Hilleman supo desarrollar un sistema de anticuerpos para distinguir los diferentes subtipos del microorganismo. En su experimento tomó un tipo de chlamydia encontrada en loros y la inyectó repetidas veces a los pollos observando que se producían anticuerpos de chlamydia. "Viniendo de una granja, siempre tendré en el pollo a un buen amigo", decía (43) .

## Cuestión de carácter

Mucho se ha escrito sobre el carácter de Maurice Hilleman. Quizás por su origen tenía una firmeza rocosa y bastante seguridad en sí mismo. Solía decir que “en Montana las cosas se hacían. Tú construías un granero, levantabas una valla o ponías una puerta. Eran cosas reales. Luego todo el mundo salía afuera, cogíamos un balde de agua fresca y sentados encima de un tronco pasábamos una taza para celebrarlo. Es la misma sensación que uno tiene cuando consigue la licencia de una vacuna” (43) . Alto y de firme apretón de manos, tenía un hablar suave pero sin rodeos y en ocasiones irreverente. Siempre mantuvo su reputación de quisquilloso, malhablado y con un particular sentido del humor. Tenía un especial don para las bromas, decía que “podía disfrutar de una buena carcajada a costa de un rival que, supongamos, produjera una vacuna que pusiera enferma a la gente” (44) . Las bromas podían dar la impresión que se trataba de alguien duro e insensible, pero su trabajo era cualquier cosa menos eso.

Contando la historia de cómo encontró a Lorraine, su mujer, describía sus experiencias en 1962: “tuve un par de citas. ¡Cristo! Encontrar mujer es una suerte tan aleatoria como el movimiento Browniano. Nunca sabes si serán borrachas, si gastarán todo tu dinero o si tendrán enfermedades venéreas” (1) . Tiempo después decidió buscar esposa entre el personal que había mandado su currículo para trabajar en la empresa Merck. Entonces le dijo a su ayudante que hiciera una preselección a su gusto y que le pasase la lista, él se encargaría de la decisión final. Lorraine resultó elegida. Sea o no cierta la historia, revela el estilo burlón y provocador de Hilleman.

Adicto al trabajo, pensaba que la jornada laboral de un científico es de siete días a la semana. A diferencia de otros investigadores, Hilleman controlaba cada paso del desarrollo de sus vacunas, “caracterizaba los antígenos y los aislaba, hacía la investigación básica, supervisaba todo el proceso de ensayos clínicos. Después frecuentaba también el centro de fabricación para asegurarse que la vacuna se estaba produciendo correctamente” comenta un antiguo jefe de Merck (1) . Sobre esta meticulosidad y el efecto que producía, el propio Hilleman contaba que “solía entrar en conflicto con todo el mundo, creo que tengo un estilo inusual para dirigir, a pesar de eso sobreviví en Merck” y añadía, cuando le preguntaban si esa forma no delegada de mandar tendría sentido hoy en día: “hace falta ser un bastardo y no creo que haya actualmente tipos que quieran tener esa dedicación” (1) .

## Tiempos de guerra, gripes y adenovirus

Corre el año de 1944, Hilleman deja Chicago tras obtener un empleo como investigador en el Laboratorio de Virus de la compañía farmacéutica Squibb & Sons, ubicado en New Brunswick, estado de Nueva Jersey.

Este laboratorio produjo en forma masiva vacunas contra el tifus por Rickettsias, que causaba estragos en la salud del personal militar durante la Segunda Guerra Mundial. Hilleman colaboró con Clara Nigg y Wendell Stanley en el desarrollo de un método para mejorar una vacuna contra la gripe. También continuó sus trabajos con las chlamydias (46) . Aprovechando un informe de Sabin, produjo y desarrolló junto a sus compañeros una segura vacuna para uso comercial contra una fatal enfermedad cerebral, la encefalitis Japonesa B. Fue utilizada en 1944 y 1945 para proteger a las tropas durante la ofensiva del Pacífico de la Segunda Guerra Mundial (2,3,4) .

Acabada la guerra, Hilleman se traslada en 1948 al Instituto de Investigación Militar Walter Reed de Washington. Permanecerá allí diez años. Su trabajo se centró en las enfermedades respiratorias con trascendencia epidemiológica para los militares. Para estudiarlas se creó un nuevo departamento de investigación del que fue nombrado jefe. La pandemia de gripe española de 1918-1919, que había matado entre 20 y 40 millones de personas en el mundo, causaba preocupación por el riesgo de que pudiera reproducirse. “Mi primera tarea fue idear los medios para detectar y prevenir un posible “nueva pandemia” de gripe. Observando los resultados de estudios seroepidemiológicos prospectivos y retrospectivos (47-49) , descubrí que se producían cambios a lo largo del tiempo, a veces progresivos y otras abruptos, en la especificidad antigénica del virus de la gripe que ahora son llamados drift y shift” (2-4). Las pequeñas mutaciones en su proteína de superficie (drift) permiten adquirir inmunidad natural a la población, pero cuando el virus sufre un cambio genético mayor (shift) se convierte “de facto” en un “virus nuevo” para el que no hay creadas resistencias y que puede disparar una pandemia.

## HONG KONG BATTLING INFLUENZA EPIDEMIC

Special to The New York Times

**HONG KONG, April 16—** Thousands of cases of influenza have been reported here during the last few days in the "worst epidemic outbreak in years" according to health authorities.

Because this colony does not require reports to be made on virus infections, an accurate estimate of the number of victims was not available. The vernacular press estimated there were about 250,000 residents receiving treatment. The population of the colony is about 2,500,000.

The influx of an estimated total of 700,000 refugees from Communist China has created a constant danger because of over crowded conditions. Fires and epidemics are the worst fears of the Government authorities.

Throughout each day, thousands of sick persons have stood in long lines awaiting treatment in clinics. Many women carried glassy-eyed children tied to their backs.

Noticia del New York Times del 17 de Abril de 1957 que alertó a Hilleman sobre la pandemia de gripe

de los adenovirus. Posteriormente desarrollaron una vacuna de adenovirus epidémico en cultivos celulares de riñón de macaco que demostró una eficacia de 98% en un ensayo clínico realizado en el Fuerte Dix (1956). Esto ocurrió sólo 4 años después del descubrimiento del virus. La vacuna muerta de adenovirus fue autorizada para su distribución comercial en 1958 como aplicación pediátrica.

## Las famosas paperas de una niña

Tras recibir una oferta de trabajo, Hilleman se traslada a la compañía Merck, donde es nombrado Director de un departamento de investigación en Virus y Biología Celular recién creado. Permanecerá allí desde su llegada, en Nochevieja de 1957, hasta su jubilación en 1984. Se dedicará al desarrollo de vacunas pediátricas. Como él señala: "las vacunas a base de virus vivos atenuados, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y sus combinaciones fueron concebidas por nosotros como posibilidades de futuro en 1957, aunque en aquel tiempo eran en teoría, sólo sueños. La importancia del asunto radicaba en proporcionar una solución simple a una gran parte de los problemas originados por las enfermedades víricas infantiles".

Cada una de las vacunas presentó problemas individuales que se fueron solucionando con los años. Así, la vacuna de sarampión original con la cepa Edmonston B de Enders (1963) que resultó muy reactogénica, fue sustituida por una más atenuada, eficaz y segura modificación en la cepa Moraten. La vacuna del sarampión comercializada a partir de 1968 salvó millones de vidas.

Hilleman tuvo un golpe de intuición cuando lee una noticia y pide al ejército que le traiga cultivos de víctimas de una gripe en Hong Kong: "Más tarde, el 17 de abril de 1957, aparece un artículo en el *New York Times* dando una primera alerta de gripe en Hong Kong. Los estudios realizados nos permitieron predecir la aparición de la pandemia de gripe Asiática de 1957 que no llegaría a Estados Unidos hasta el otoño, con la vuelta a la escuela. En colaboración con instituciones (CDC, OMS) y distintas empresas fue posible alcanzar la producción de 40 millones de dosis de vacuna antes del Día de Acción de Gracias, momento en que la pandemia alcanzó su pico y que seguidamente disminuyó de manera rápida" (2-4) .

Estudios retrospectivos indicaron que la gripe asiática por Influenza A (subtipo H2) fue la segunda verdadera pandemia del siglo XX, el virus de Hong Kong (subtipo H3) de 1968 fue responsable de la tercera (2) .

A principios de los años cincuenta Hilleman lleva a cabo un trabajo de campo sobre la gripe tomando muestras a reclutas del Fuerte Leonard Wood en Missouri. Tras varias pruebas de laboratorio con material obtenido de tejido traqueal consiguieron aislar tres cepas de un nuevo virus que se propagaba en series. Este fue el descubrimiento

En mitad de una noche de marzo de 1963, una niña de cinco años se levanta y acude al dormitorio de sus padres, febril y quejosa por su fuerte dolor de garganta. Su padre, microbiólogo, la examina y comprueba que padece unas paperas. La niña se llama Jeryl Lynn, es la hija mayor de Hilleman, que corre a su laboratorio y trae medios para tomarle una muestra de la garganta. Al día siguiente tenía que salir de viaje y para su vuelta





**Figura 3.** Jeryl Lynn convence a su hermana pequeña Kirsten para que participe como voluntaria en los experimentos con la vacuna de parotiditis. (Nat Med, 1998)

quizás Jeryl Lynn estuviera curada. Aquel virus de parotiditis fue atenuado semanas después por su equipo. En los ensayos clínicos también participó Kirsten, su otra hija, como control. Finalmente obtuvieron en 1967 una no neurovirulenta vacuna con alta capacidad de inmunización. "Jeryl Lynn se recuperó de sus paperas, pero el virus de las paperas nunca se recobró después de haber infectado a Jeryl Lynn" (1).

A estos éxitos siguieron los hallazgos de vacuna contra la rubéola (1969) y posteriormente las asociaciones bivalentes entre las tres vacunas (SP, SR, RP) que culminaron con la obtención de la vacuna triple vírica (SRP) en 1971.

Hilleman investigó también la vacuna contra la varicela (cepa KMcC, que no alcanzó una potencia aceptable, sí la obtuvo por el contrario la cepa japonesa OKA con la que se fabricó a partir de 1995 la vacuna).

Una vacuna animal, la obtenida contra la enfermedad de Marek, una infección por herpesvirus que afecta a los pollos y les produce cáncer, fue desarrollada en 1975 y además de revolucionar la industria comercial de los pollos, representó la primera vacuna en el mundo contra un cáncer vírico.

Al infatigable vacunólogo se deben contribuciones al desarrollo de vacunas de virus muertos como la de polio (el hallazgo del SV40), vacuna de hepatitis B derivada del plasma (1968-1981) y la recombinante (1986) o vacuna de hepatitis A (1996).

Las vacunas bacterianas de meningococo A (1974) y B (1975), A y C (1975), A, C, Y, W135 (1982), la de neumococo 14 (1977) y 23 (1983) o la conjugada de Haemophilus influenzae b (1989) también fueron desarrolladas por el grupo de Hilleman, que se interesó, además, por las del virus sincitial respiratorio o del rinovirus.

"Todo lo que toca este tipo se convierte en una vacuna, tenemos una deuda impagable con él" (1).

## Algunas de sus opiniones sobre sujetos de la vacunología



**Figura 4.** Hilleman recibiendo una vacuna experimental (Nat Med, 1998)

El interés de Hilleman por todo lo concerniente a la vacunología se muestra claramente en toda su producción científica. A las actualizaciones sobre las vacunas que había investigado personalmente (9-42), podemos añadir sus consideraciones sobre aspectos éticos en la experimentación (50), la cooperación inter-agencial (51), las armas biológicas y el bioterrorismo (52), la investigación aplicada en inmunología (53), el papel de la industria farmacéutica (54), las vacunas futuras (9,10,11,15,16,19,22). Mostró su preocupación por la cadena de frío vacunal "mantener el producto a bajas temperaturas desde el momento de su preparación hasta el momento en que es administrado al paciente" (56), siendo un pionero en la búsqueda de vacunas termoestables (55,56) y señalando "parece crítico para la OMS y el EPI sopesar el coste que supone mejorar algunas vacunas frente a los costes para establecer una efectiva cadena de frío. Ahora lo que importa es asegurar un efectivo transporte de vacunas" (56).

Aún trabajando para la industria supo manifestar su opinión en temas "calientes" como el memorando que entregó a su propia compañía sobre su preocupación acerca del

excesivo contenido de mercurio (timerosal) en algunas vacunas (meningitis, hepatitis B). El informe interno fue aireado por la prensa y utilizado en las querellas originadas durante la polémica sobre mercurio y autismo. Como dijo un periodista “podemos dar gracias a Hilleman por elegir una profesión donde la protección de los niños es más importante que la reputación de los que trabajan en ella”.

Un antiguo empleado de Merck aseguraba haberle oído que: “¡conseguir licencias para productos vacunales no tiene que ver con la ciencia, es la política, no la ciencia la que consigue las licencias para los productos!”.

Hilleman fue un gran defensor de la palabra “**vacunología**” . Desde que Salk acuña el término en dos artículos (1977 y 1984), Hilleman lo incorpora a su vocabulario. Lo utiliza por primera vez en 1986 (41,57) y aparecerá posteriormente en una veintena de sus textos. Para él la vacunología era “la ciencia de las vacunas” (2) , “una ciencia compleja y multidisciplinar en parte racional y en parte empírica” (4) , “una ciencia quimérica que incluye a las ciencias de la inmunología y la microbiología, ambas relacionadas con la biología molecular” (19) , “virología y vacunología no pueden ir solas sin la ayuda de la inmunología” (10) , “el vacunólogo puede considerarse un reduccionista que persigue lo simple y lo práctico en un universo de teoría y complejidad. La vacunología es un compromiso de la microbiología, virología, biología molecular e inmunología en la búsqueda de una solución práctica para la prevención de la enfermedad por inmunoprofilaxis” (22) .

Cuando cita por primera vez el término (57) , Hilleman, ya retirado, está iniciando su etapa como gran revisor. En aquel artículo refería las motivaciones y dificultades que tienen la industria, los países ricos y los pobres para fabricar vacunas. También señalaba tres “eras” en la vacunología e inventa el vocablo “polytopic vaccines” para la tercera época o vacunología moderna. Su intento de llamarla era del “polytopism” no tuvo éxito. Ahora, hay quien ha dicho que a esa etapa habría que llamarla “era Hilleman”.

Su adherencia a la “vacunología” fue total. Se hace muy patente, sin embargo, que era un inventor de vacunas. En sus distintas definiciones siempre enfoca hacia el aspecto de investigación básica y la fabricación, olvidando otros escenarios de la vacunología.

Hilleman, a pesar de su fuerte carácter, supo dirigir equipos “los colegas hacen que las cosas ocurran, el equipo es el que lo hace”. “Cuando se ponía a pensar, hundía su cara entre las manos y permanecía largo rato en silencio, una especie de trance. Luego te soltaba el sujeto de sus reflexiones que siempre solía comenzar con una imprecación. ¡Maldita sea! Dijo una vez, la ciencia debe producir algo útil. Es lo que hay que devolverle a la sociedad por el apoyo que nos presta”.

Hilleman que conoció de cerca a Salk, Sabin o Koprowski estaba entusiasmado con la posibilidad de erradicación de la polio, tal como había pasado antes con la viruela. “el camino al futuro es hacer que las enfermedades desaparezcan, ese es el poder de las vacunas”. Las vacunas sintéticas y el seguimiento de los esfuerzos por encontrar una vacuna frente al SIDA fueron sus últimas preocupaciones.

## Reconocimiento y honores



Tras su jubilación oficial Hilleman siguió vinculado a Merck como Director del Instituto de Vacunología. Durante años fue cosechando una larga lista de premios y distinciones académicas en reconocimiento a su carrera profesional. Miembro de numerosos comités y diferentes sociedades científicas (U.S. National Academy of Sciences, Institute of Medicine of the National Academy of Sciences, American Academy of Arts and Sciences, American Philosophical Society), a excepción quizá del Premio Nobel, recibió los mayores honores: "The Lasker Medical Research Award", "Award of the National Medal of Science", "The Robert Koch Gold Medal", "The Prince Mahidol Award 2002", "Special Lifetime Achievement Award" por la OMS, "Sabin Heroes of Science Award", Premio Especial por "Achievement and Legacy" del CDC, "The San Marino Prize", "Albert Sabin Gold Medal" y el "Lifetime Achievement" de la Sabin Foundation.

Sus compañeros también le han hecho homenajes, multiplicados gracias a su longevidad ya que los recibió cada vez que cumplía años (75, 80, 85) y le dedicaron congresos científicos (58). A sus cuatro nietos, sus dos hijas y Lorraine les llega ahora el tiempo del recuerdo hacia el que afirmaba: "siempre quise hacer algo útil".

## NOTAS Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Dove A. Maurice Hilleman. Nat Med. 2005 Apr; 11(4 Suppl): S2.

El artículo recoge testimonios sobre la figura de Hilleman con ocasión de un homenaje que le dieron sus colegas el 26 de enero en Filadelfia. Curiosamente, aparece en la revista el mismo mes de su óbito y la reseña del volumen y el suplemento coinciden con la fecha exacta del mismo, otra casualidad que hubiera hecho las delicias del humor negro de Hilleman.

2.- Hilleman MR. Six decades of vaccine development-a personal history. Nat Med. 1998 May; 4(5 Suppl): 507-14

3.- Hilleman MR. Personal historical chronicle of six decades of basic and applied research in virology, immunology, and vaccinology. Immunol Rev. 1999 Aug; 170: 7-27.

4.- Hilleman MR. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. Vaccine. 2000 Feb 14; 18(15):1436-47.

5.- Hilleman MR. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. J Hum Virol. 2000 Mar-Apr; 3(2):63-76.

6.- Plotkin SA. The late sequelae of Arrowsmith. Pediatr Infect Dis J. 2002 Sep; 21(9):807-9. Es un resumen de su discurso de aceptación de la *Albert Sabin Gold Medal* de 2002, otorgada por la Sabin Foundation, honor que también recibió Hilleman en 1997.



7.- Sinclair Lewis, Premio Nobel de Literatura en 1930, obtuvo por esta novela el Pulitzer de 1925. El protagonista Martin Arrowsmith es un joven que tras estudiar medicina encontrará en Max Gottlieb, un huraño investigador, al mentor que le encaminará al estudio de la inmunología como campo de investigación. La novela se adentra en las dudas de Martin sobre el ejercicio de la medicina como clínico, que le reportará fama y dinero o la soledad del laboratorio. También muestra la feroz competitividad entre laboratorios de la industria por conseguir resultados y patentes. Lewis fue asesorado para escribirla por su amigo Paul De Kruif, un bacteriólogo autor de "Cazadores de microbios" (1926), excelente perspectiva novelada de las vidas de Pasteur, Roux, Bruce, Reed, Koch, Ehrlich y un largo etcétera de investigadores. Ambas lecturas de innegable interés para los vacunólogos.

8.- Los libros editados por Hilleman son: "The induction of interferon", ed. W.H. Freeman (1971), "Immunological studies on the psittacosis-lymphogranuloma group of viral agents" , "DNA Vaccines: A New Era in Vaccinology" con Liu M y Kurth R como coeditores, ed. New York Academy of Sciences (1995) y "Assessment and Management of Risks Associated With Hepatitis B: Effectiveness of Intervention", con Douglas RG como coeditor, ed. Hanley & Belfus (1991). Ha participado escribiendo capítulos en otros como "Vaccinia, vaccination, vaccinology" de Plotkin y Fantini, ed. Elsevier, 1996, donde se encarga de dos revisiones, la dedicada a las vacunas frente a hepatitis y la de parotiditis.

9.- Sela M, Hilleman MR. Therapeutic vaccines: realities of today and hopes for tomorrow. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Oct 5;101 Suppl 2:14559. Epub 2004 Sep 21. Su último artículo referenciado en Medline.

10.- Hilleman MR. Critical overview and outlook: pathogenesis, prevention, and treatment of hepatitis and hepatocarcinoma caused by hepatitis B virus. Vaccine. 2003 Dec 1;21(32):4626-49

11.- Hilleman MR. Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infections. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Oct 5;101 Suppl 2:14560-6. Epub 2004 Aug 5

12.- Hilleman MR. Personal reflections on twentieth century vaccinology. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003 Jun;34(2):244-8

13.- Hilleman MR. Overview of the needs and realities for developing new and improved vaccines in the 21st century. Intervirology. 2002; 45(4-6):199-211.

14.- Hilleman MR. Overview: past and future of immunologic intervention in the pathogenesis, prophylaxis and therapeusis of hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Dec;17 Suppl:S449-51

15.- Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. Vaccine. 2002 Aug 19;20(25-26):3068-87

16.- Hilleman MR. DNA vectors. Precedents and safety. Ann N Y Acad Sci. 1995 Nov 27;772:1-14

17.- Hilleman MR. Current overview of the pathogenesis and prophylaxis of measles with focus on practical implications. Vaccine. 2001 Dec 12;20(5-6):651-65

18.- Hilleman MR. Overview of the pathogenesis, prophylaxis and therapeusis of viral hepatitis B, with focus on reduction to practical applications. Vaccine. 2001 Feb 28;19(15-16):1837-48

19.- Hilleman MR. Overview of vaccinology with special reference to papillomavirus vaccines. J Clin Virol. 2000 Oct;19(1-2):79-90

20.- Hilleman MR. Overview of viruses, cancer, and vaccines in concept and in reality. Recent Results Cancer Res. 1998;154:345-62

21.- Hilleman MR. Discovery of simian virus 40 (SV40) and its relationship to poliomyelitis virus vaccines. Dev Biol Stand. 1998;94:183-90

- 22.- Hilleman MR. A simplified vaccinologists' vaccinology and the pursuit of a vaccine against AIDS. *Vaccine*. 1998 May; 16(8):778-93
- 23.- Hilleman MR. Strategies for the achievement of prophylactic vaccination against HIV. *Antibiot Chemother*. 1996; 48:161-72
- 24.- Hilleman MR. Overview: practical insights from comparative immunology and pathogenesis of AIDS, hepatitis B, and measles for developing an HIV vaccine. *Vaccine*. 1995 Dec; 13(18):1733-40
- 25.- Hilleman MR. Whether and when an AIDS vaccine? *Nat Med*. 1995 Nov; 1(11):1126-9
- 26.- Hilleman MR. Viral vaccines in historical perspective. *Dev Biol Stand*. 1995; 84:107-16
- 27.- Hilleman MR. Comparative biology and pathogenesis of AIDS and hepatitis B viruses: related but different. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994 Nov; 10(11):1409-19
- 28.- Hilleman MR. Vaccinology, immunology, and comparative pathogenesis of measles in the quest for a preventative against AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994 Jan; 10(1):3-12
- 29.- Hilleman MR. Recombinant vector vaccines in vaccinology. *Dev Biol Stand*. 1994; 82:3-20
- 30.- Hilleman MR. The promise and the reality of viral vaccines against cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Aug 12; 690:6-18
- 31.- Hilleman MR. Hepatitis and hepatitis A vaccine: a glimpse of history. *J Hepatol*. 1993; 18 Suppl 2:S5-10
- 32.- Hilleman MR. The dilemma of AIDS vaccine and therapy. Possible clues from comparative pathogenesis with measles. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992 Oct; 8(10):1743-7.
- 33.- Hilleman MR. Past, present, and future of measles, mumps, and rubella virus vaccines. *Pediatrics*. 1992 Jul; 90(1 Pt 2):149-53.
- 34.- Hilleman MR. Historical and contemporary perspectives in vaccine developments: from the vantage of cancer. *Prog Med Virol*. 1992; 39:1-18.
- 35.- Hilleman MR. Impediments, imponderables and alternatives in the attempt to develop an effective vaccine against AIDS. *Vaccine*. 1992; 10(14):1053-8.
- 36.- Hilleman MR. History, precedent, and progress in the development of mammalian cell culture systems for preparing vaccines: safety considerations revisited. *J Med Virol*. 1990 May; 31(1):5-12
- 37.- Hilleman MR. Conclusions: in pursuit of an AIDS virus vaccine. *Immunol Ser*. 1989; 44:605-20.
- 38.- Hilleman MR. Present status of recombinant hepatitis B vaccine. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1988 Dec; 29 Suppl B:8B-15B.
- 39.- Hilleman MR. Hepatitis B and AIDS and the promise for their control by vaccines. *Vaccine*. 1988 Apr; 6(2):175-9.
- 40.- Hilleman MR. Yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Infection*. 1987 Jan-Feb; 15(1):3-7.
- 41.- Hilleman MR. The science of vaccines in present and future perspective. *Med J Aust*. 1986 Mar 31; 144(7): 360-4.

- 42.- Hilleman MR. Recombinant yeast hepatitis B vaccine. *Dev Biol Stand.* 1986;63:57-62.
- 43.- Collins H. The man who saved your life- Maurice Hilleman- Developer of vaccines for Mumps and Pandemic Flu. *Philadelphia Enquirer*, August 30, 1999. Artículo de prensa publicado el día que cumplió ochenta años.
- 44.- Allen A. The Unsung Vaccinologist. Maurice Hilleman deserves the praise being lavished on Jonas Salk. *Slate Magazine*, Abril 13, 2005.
- 45.- Hilleman MR, Gordon FB. Immunologic relations of the psittacosis-lymphogranuloma group of viral agents. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 1944, 56, 159-161
- 46.- Hilleman MR. Immunological studies on the psittacosis-lymphogranuloma group of viral agents. *J. Infect. Dis.* 1945, 76, 96-114
- 47.- Hilleman MR, Mason RP, Rogers NG. Laboratory studies on the 1950 outbreak of influenza. *Public Health Rep.* 1950 Jun 16;65(24):771-7
- 48.- Hilleman MR, Mason RP, Buescher EL. Antigenic pattern of strains of influenza A and B. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1950 Dec; 75(3):829-35
- 49.- Hilleman MR. System for measuring and designating antigenic components of influenza viruses with analyses of recently isolated strains. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1951 Oct; 78(1):208-15
- 50.- Hilleman MR. Vaccines, human experimentation, and ethics in evolutionary perspective. *Dev Biol Stand.* 1998;95:13-7
- 51.- Hilleman MR. Cooperation between government and industry in combating a perceived emerging pandemic. The 1976 swine influenza vaccination program. *JAMA.* 1996 Jan 17;275(3):241-3
- 52.- Hilleman MR. Overview: cause and prevention in biowarfare and bioterrorism. *Vaccine.* 2002 Aug 19;20(25-26):3055-67
- 53.- Hilleman MR. International biological standardization in historic and contemporary perspective. *Dev Biol Stand.* 1999;100:19-30
- 54.- Hilleman MR. The business of science and the science of business in the quest for an AIDS vaccine. *Vaccine.* 1999 Mar 5;17(9-10):1211-22
- 55.- McAleer WJ, Markus HZ, McLean AA, Buynak EB, Hilleman MR. Stability on storage at various temperatures of live measles, mumps and rubella virus vaccines in new stabilizer. *J Biol Stand.* 1980;8(4):281-7
- 56.- Hilleman MR. Improving the heat stability of vaccines: problems, needs, and approaches. *Rev Infect Dis.* 1989 May-Jun;11 Suppl 3: S613-6
- 57.- Hilleman MR. Vaccinology in practical perspective. *Dev Biol Stand.* 1986; 63:5-13
- 58.- Proceedings of the Dr. Maurice Hilleman Symposium, August 30, 1999 , in honor of his 80th birthday. *J Hum Virol.* 2000 Mar-Apr; 3(2):59-112