

Un vuelo retrasado por la niebla y la historia de *sir* Michael Anthony Epstein (1921-2024) e Yvonne Margaret Barr (1932-2016)

Alejandro Donoso Fuentes¹ , Daniela Arriagada Santis¹ 

RESUMEN

El virus de Epstein-Barr, descubierto en 1964, fue el primer virus oncogénico humano identificado que puede persistir asintómicamente de por vida. Se asocia con un amplio espectro de enfermedades en la población pediátrica, incluidas patologías benignas como la mononucleosis infecciosa o graves como la linfocitosis hemofagocítica, entre otras.

El profesor *sir* Anthony Epstein (1921-2024), patólogo y virólogo inglés, fue su codescubridor junto con la viróloga irlandesa Yvonne Barr (1932-2016). Se revisa la historia y detallan las particularidades de carácter serendípico que finalizaron con la identificación del virus, junto a la biografía de ambos científicos, quienes dieron origen a este célebre epónimo, el cual perdura hasta nuestros días.

Palabras clave: *sir* Anthony Epstein; Yvonne Barr; virus de Epstein-Barr; infectología; historia de la medicina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10694>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10694.eng>

Cómo citar: Donoso Fuentes A, Arriagada Santis D. Un vuelo retrasado por la niebla y la historia de *sir* Michael Anthony Epstein (1921-2024) e Yvonne Margaret Barr (1932-2016). *Arch Argent Pediatr.* 2025;e202510694. Primero en Internet 19-JUN-2025.

¹ Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I, La Florida, Santiago, Chile.

Correspondencia para Alejandro Donoso F: adonosofuentes@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-3-2025

Aceptado: 27-3-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA. ANTECEDENTES HISTÓRICOS EN CHILE Y ARGENTINA

Hace un siglo, el nombre de mononucleosis infecciosa (MI) era uno de los más utilizados, pues era el que mejor reflejaba sus características. No obstante, existían más de una decena de otras denominaciones que los médicos empleaban. En la *Revista Chilena de Pediatría* de 1930 se encuentra la primera referencia bibliográfica de esta enfermedad¹ y, tan solo dos años después, en la misma revista, fue publicado por el pediatra O. Wiederhold el primer caso clínico, quien en aquella oportunidad lo llamó *fiebre ganglionar de Pfeiffer*. Para su tratamiento, los mejores resultados se observaban con el uso de sulfatiazol y suero de convalecientes de MI o escarlatina.¹ El agente causal era atribuido a diversos gérmenes, tanto bacterianos (“estreptococo relacionado con la escarlatina”) como virales (“virus filtrable, que reproducía la enfermedad en monos luego de ser inoculados con sangre de pacientes con MI”).

Cuatro décadas después, en los *Archivos Argentinos de Pediatría* de septiembre de 1972, el Dr. Oscar Turró y cols.,² del Hospital de Pediatría Dr. Pedro de Elizalde, comunicaron las características clínicas y de laboratorio de seis lactantes con MI internados durante 1970, destacando la rareza y el grave pronóstico en el niño de primera infancia. Los autores señalan que “se piensa que es determinada por el virus de Epstein-Barr”. A continuación, se revisa la historia que terminó con la identificación del virus causante.

BREVE HISTORIA DEL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El Dr. Denis Burkitt (1911-1993), cirujano militar irlandés, fue destinado durante la Segunda Guerra Mundial (1943) a Uganda, protectorado británico en África Oriental.³

Luego del fin de la conflagración, optó por quedarse trabajando en un hospital público de Kampala. En el año 1957, evaluó por primera vez a un paciente pediátrico con la mandíbula muy inflamada, pero no pudo establecer un diagnóstico; pocas semanas después vio otro caso similar. Incrédulo de que esto fuera una coincidencia, comenzó a revisar casuísticas de varios hospitales del país y terminó encontrando 38 casos de niños del África ecuatorial con el mismo tipo de “mandíbula hinchada”.^{4,5}

El 22 de marzo de 1961, el Dr. Burkitt visitó Inglaterra y llevó a cabo una conferencia en

el Hospital Middlesex de Londres cuyo tópico fue “El cáncer infantil más común en África tropical: un síndrome hasta ahora no reconocido”. Entre el público se encontraba el Dr. Michael Anthony Epstein (1921-2024), quien investigaba el rol de los virus en el desarrollo del cáncer.^{4,6} El Dr. Epstein se sintió intrigado y, a la vez, entusiasmado de lo que escuchó, como se puede apreciar en el siguiente texto referente a su impresión de la ponencia:

Había estado trabajando en el Hospital Middlesex en el entonces muy poco popular virus causante de cáncer de los pollos (virus del sarcoma de Rous). Cuando Burkitt mencionó la peculiar geografía del tumor determinada por la temperatura y las precipitaciones, inmediatamente consideré la posible participación de un virus causante de cáncer humano propagado por un vector dependiente del clima y decidí, mientras Burkitt hablaba, detener mi trabajo actual y buscar un agente de ese tipo.

Fue así como comenzó la colaboración profesional entre ellos. En un inicio, el Dr. Epstein viajó a Kampala para visitar al Dr. Burkitt y coordinar, en forma más precisa, el trabajo conjunto. El Dr. Epstein le pidió al Dr. Burkitt muestra de tejidos, las cuales envió en forma periódica por avión desde Uganda a su laboratorio en Londres para análisis (más tarde recibió el nombre de “linfoma de Burkitt”). De esta manera, los afamados investigadores médicos iniciaron una rutina que se extendería durante casi 3 años.^{6,7} El Dr. Epstein buscó incansablemente, pero no pudo aislar mediante técnicas de cultivo estándar u obtener mediante microscopía electrónica evidencias del elusivo virus luego de haber inyectado extracto del tejido en huevos de gallina, en ratones y en células humanas.^{7,8}

Por aquella época, mediante una subvención del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de 45 000 dólares, el Dr. Epstein reclutó, a fines de 1963, a la joven Dra. Yvonne Barr (1932-2016) para la preparación del cultivo celular y al Dr. Bert Geoffrey Achong (1928-1996) para que lo ayudara en la búsqueda, gracias a sus conocimientos de microscopía electrónica.^{9,10}

Sin embargo, un evento serendípico ocurriría en el laboratorio londinense del Dr. Epstein.¹¹

El viernes 5 de diciembre de 1963, el vuelo nocturno de la British Overseas Airways Corporation, proveniente desde Kampala, fue desviado hacia la ciudad de Manchester, debido a una densa niebla. Este inconveniente tuvo

como resultado que la muestra número 26 (tejido de mandíbula superior de una niña de 9 años) arribara al laboratorio del Dr. Epstein un día después. Al observar la muestra, notó que el fluido de transporte, que normalmente era transparente, estaba turbio. No obstante, en vez de atribuirlo a una contaminación bacteriana, el Dr. Epstein lo examinó en el microscopio y vio una gran cantidad de células de linfoma viables que flotaban libremente, las cuales, debido a la demora del viaje, se habían desprendido de la muestra.^{7,11} Fue así como decidió entregárselas a su asistente, la Dra. Barr, para que tratara de cultivarlas, tarea que ejecutó de manera exitosa. Luego de seis semanas, logró células linfoides malignas, formando la línea celular inmortal (EB-1), lo que le proporcionó suficiente cultivo para proseguir sus estudios en busca del virus causante.^{4,7}

Esto se puede conocer a través de las propias palabras del Dr. Epstein:

Las células que flotaban libremente de esta muestra retrasada se pusieron en suspensión y la primera línea celular que creció debidamente se denominó EB para distinguirla de las células HeLa, OMK, BHK (HeLa: Henrietta Lacks; OMK: Owl Monkey Kidney; BHK: baby hamster kidney) y otras células en el laboratorio... Esta fue la primera vez que alguna célula de la serie linfocítica humana se había cultivado in vitro... El descubrimiento se envió rápidamente para su publicación con mis asistentes de investigación, Bert Achong, que ayudó con la microscopía electrónica, e Yvonne Barr, que ayudó con el cultivo celular.⁹

Posteriormente, en el mes de febrero de 1964 con la ayuda del Dr. Achong, estas células fueron examinadas en el microscopio electrónico y se pudo apreciar la existencia de unas partículas “como manchas redondas” a las que el Dr. Epstein catalogó inmediatamente, dada su morfología típica, como perteneciente al grupo herpes (*Figura 1*).

Notablemente, el virus fue identificado exactamente tres años y una semana después del primer encuentro de Epstein y Burkitt. El día 28 de marzo de 1964, se comunicó en solo dos escuetas páginas en *The Lancet*¹² este trascendental hallazgo.

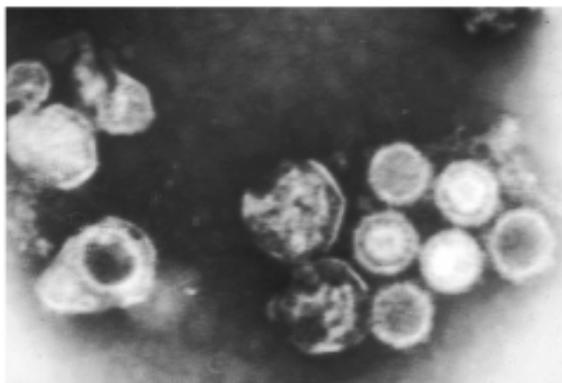
Prontamente, el Dr. Epstein decidió contactarse con los virólogos Werner y Gertrude Hendel, los cuales trabajaban en el Hospital Infantil de Filadelfia, quienes pudieron demostrar que el virus se encontraba presente en la totalidad de los niños enfermos y, sorprendentemente, una gran mayoría de los sanos eran portadores.¹³

El vínculo con la MI fue descubierto por ambos virólogos en el Hospital de Niños de Filadelfia en 1967.¹⁴

Michael Anthony Epstein (1921-2024)

Michael Anthony Epstein (*Figura 2*) nació el 18 de mayo de 1921 en Londres; fue uno de los tres hijos del escritor Mortimer Epstein (1880-1946) y de la trabajadora de beneficencia Olga Oppenheimer. Estudió medicina en el Trinity College de Cambridge y en la Escuela de Medicina del Hospital Middlesex en Londres.¹¹ Se especializó en patología y virología, centrandose

FIGURA 1. Microscopía electrónica del virus de Epstein-Barr (1980)



National Cancer Institute. Fotografía liberada a dominio público por su autora, Linda Bartlett (Photographer). En https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Epstein-barr_virus.jpg.

sus intereses en cómo los virus pueden causar enfermedades. Tras obtener el título de médico, trabajó en la India como parte del Cuerpo Médico del Ejército Real (1945-1947) y luego como patólogo adjunto en el Hospital de Middlesex, en el cual llegó a ser jefe del Departamento de Patología Experimental en 1965.¹¹ Durante sus primeros años de carrera como asistente de investigación, su trabajo científico no se focalizó en el cáncer en humanos, sino que trabajó con el virus del sarcoma de Rous.⁷

Tras su descubrimiento del virus de Epstein-Barr, este se apoderó rápidamente de su vida laboral. El Dr. Epstein pasó el resto de su carrera tratando de entender su mecanismo oncogénico y en la creación de una vacuna mientras se desempeñaba como profesor de Patología (1968-1985) y jefe de departamento de Patología (1968-1983) en la Universidad de Bristol en el Reino Unido.⁷ Desde 1986 al 2001 fue miembro del célebre Wolfson College en Oxford.¹⁵

Entre sus distinciones, en 1979 fue elegido miembro de la Royal Society, de la que fue vicepresidente entre 1986 y 1991, y en 1992 recibió la Medalla Real de la Sociedad. En 1982 recibió el Premio por Logros Distinguidos en Investigación del Cáncer. En 1985 fue nombrado Comandante de la Orden del Imperio Británico y en 1991 por sus servicios a la medicina fue nombrado caballero por la reina Isabel II y finalmente miembro fundador de la Academia de Ciencias Médicas en 1998.

El Dr. Epstein sentía pasión por la enseñanza de la ciencia en las escuelas; era un enérgico activista a favor de la educación científica y,

en marzo de 2002, fue uno de los científicos y filósofos que enviaron una carta al primer ministro Tony Blair para protestar contra la enseñanza del creacionismo (creencia filosófica según la cual el universo y la vida se originaron de actos particulares de creación divina) en las escuelas. El 2009 se unió a un llamado para que se realizaran cambios en el currículo científico de las escuelas y apoyó la idea de instaurar un día festivo para el cumpleaños del naturalista Charles Darwin (1809-1882).

En 1950 se casó con Lisbeth Knight con quien tuvo tres hijos, y se separó en 1965. Al momento de su deceso, lo sobrevivía su pareja de muchos años, la viróloga Kate N. Ward.¹¹

Su última conferencia fue en el año 2014 a la edad de 92 años en el Wolfson College en Oxford. El Dr. Epstein falleció recientemente, a pocos meses de cumplir 103 años, el día 6 de febrero de 2024.¹¹

Yvonne Margaret (de soltera Barr) Balding (1932-2016)

La viróloga irlandesa Yvonne Barr (*Figura 2*) nació el 11 de marzo de 1932 en la ciudad de Carlow, ubicada el sureste de la isla. Estudió Zoología en la prestigiosa Universidad Trinity College de Dublin. Tras graduarse, ocupó varios puestos en laboratorios de investigación veterinaria y médica en el Reino Unido y Canadá, donde estudió la lepra humana y el virus del moquillo canino o *distemper*, entre otros.^{5,16}

A la edad de 31 años, se incorporó como asistente de laboratorio del Dr. Epstein en el Bland-Sutton Institute of Pathology, Middlesex

FIGURA 2. A. Anthony Epstein (1921-2024). B. Yvonne Barr (1932-2016)



Hospital, de Londres.

Se casó en 1965 con el australiano Stuart F. Balding (1932-2019) e, inmediatamente después de completar su doctorado en la Universidad de Londres en 1966, emigró a Melbourne, Australia, donde crio a sus dos hijos.¹⁶ Fue en ese país donde abandonaría, definitivamente, la investigación científica, en parte, se cree que debido a la discriminación sexista que había sufrido hasta entonces. Se decidió a enfocar toda su pujanza en la docencia de los niños, para lo cual obtuvo el Diplomado en Educación. Esto quedó registrado según lo referido por su hija Kristen Balding: “Me dijo que era un club de hombres. Me dio la impresión de que había tenido problemas para conseguir una plaza fija, así que se pasó a la enseñanza”.^{5,16}

La ahora Sra. Balding enseñó Biología (además de Física, Química y Matemáticas) en diversas escuelas secundarias privadas durante dos décadas, permaneciendo casi en el anonimato, pues nadie sabía que aquella profesora de ciencias había sido una de las codescubridoras del virus de Epstein-Barr.

La profesora Balding murió, sin mayor trascendencia pública, en la ciudad de Melbourne el 13 de febrero de 2016 a la edad de 83 años. En la lápida su familia evocó su contribución a la sociedad.¹⁶

Una de las últimas imágenes públicas de la doctora está disponible en un video (<https://youtu.be/8MXFUHBRQjo>) con oportunidad de la conmemoración del medio siglo del descubrimiento del virus (2014) y el cual se inicia con el saludo: “Hola, mi nombre es Yvonne Balding y soy la B del virus de Epstein-Barr”. ■

REFERENCIAS

1. Ureta RE. Mononucleosis infecciosa. *Rev Chil Pediatr.* 1944;15(2): 81-119.
2. Turró O, Biagioli E, Torales R, Jaureguiberri JC, Ruiz A. Mononucleosis infecciosa en el lactante. *Arch Argent Pediatr.* 1972;70(7):222-8.
3. Sugden B. Epstein-Barr virus: the path from association to causality for a ubiquitous human pathogen. *PLoS Biol.* 2014;12(9):e1001939.
4. Magrath I. Denis Burkitt and the African lymphoma. *Ecancermedicalscience.* 2009;3:159.
5. ¿Por qué sabemos tan poco sobre Yvonne Barr, la codescubridora del virus de Epstein-Barr? AMIF Innovación por la vida, 7 de noviembre de 2022. [Consulta: 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://amiif.org/por-que-sabemos-tan-poco-sobre-yvonne-barr-la-codescubridora-del-virus-de-epstein-barr/>
6. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(12):789-802.
7. Watts G. Sir Michael Anthony Epstein. *Lancet.* 2024;403(10431):1018.
8. Epstein A. On the discovery of Epstein-Barr virus: a memoir. *Epstein-Barr Virus Rep.* 1999;6:58-63.
9. Chasty B, Cadogan M. Yvonne Barr. Life in the Fastlane, 13 de abril de 2022. [Consulta: 2 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://litfl.com/yvonne-barr/>
10. Epstein A. Why and How Epstein-Barr Virus Was Discovered 50 Years Ago. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390(Pt 1):3-15.
11. Bagchi S. Sir Michael Anthony Epstein. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(5):455.
12. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964;1(7335):702-3.
13. Ansele M. Who was the woman who discovered a virus that exists in 95% of humans? El País, 21 de octubre de 2022. [Consulta: 6 de marzo de 2025]. Disponible en <https://english.elpais.com/science-tech/2022-10-21/who-was-the-woman-who-discovered-a-virus-that-exists-in-95-of-humans.html>
14. Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1968;59(1):94-101.
15. Ambinder RF, Xian RR. Sir Michael Anthony Epstein (1921-2024). *Science.* 2024;384(6693):274.
16. Gaston Estraga E. Yvonne Barr, codescubridora del virus que infecta a casi toda la población mundial. Mujeres con ciencia, 2023. [Consulta: 11 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://mujeresconciencia.com/2023/03/23/yvonne-barr-codescubridora-del-virus-que-infecta-a-casi-toda-la-poblacion-mundial/>