

Los secretos de la cocina del Castillo de Tübingen: Friedrich Miescher y el descubrimiento de la nucleína, piedra angular del ADN

Carlos Ortiz-Hidalgo¹

Departamento de Anatomía Patológica, Fundación Clínica Médica Sur; Departamento de Biología Celular y Tisular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana. Ciudad de México, México

Resumen

En 1869, Friedrich Miescher, nacido en Basilea, Suiza, descubrió una sustancia rica en fósforo, hasta entonces desconocida, en los núcleos de las células del pus. Al realizar su investigación en un laboratorio instalado en la cocina del castillo medieval de Tübingen, en Alemania, y bajo la dirección del profesor Felix Hoppe-Seyler, Miescher se centró principalmente en la composición de los núcleos celulares. Obtuvo material nuclear de las células del pus de vendajes quirúrgicos proporcionados por un hospital cercano. En 1869, Miescher describió una molécula nuclear completamente nueva que, a diferencia de las proteínas, contenía grandes cantidades de fósforo. Llamó a esta sustancia "nucleína", con lo que marcó la primera descripción del ADN. Miescher falleció mucho antes de que Watson, Crick, Wilkins y Franklin anunciaran, en 1953, el papel preciso que desempeñaba el ADN en las células. A través de su descubrimiento, Miescher sentó las bases para todas las investigaciones posteriores sobre el ADN.

PALABRAS CLAVE: ADN. Friedrich Miescher. Nucleína.

The secrets of the Tübingen Castle kitchen: Friedrich Miescher and the discovery of nuclein, the cornerstone of DNA

Abstract

In 1869, Friedrich Miescher, born in Basel, Switzerland, discovered a previously unknown phosphorus-rich substance in the nuclei of pus cells. Conducting his research in a laboratory set up in the kitchen of Tübingen's medieval castle in Germany, and under the guidance by Professor Felix Hoppe-Seyler, Miescher primarily focused on the composition of cell nuclei. He obtained nuclear material by washing pus cells from surgical bandages provided by a nearby hospital. In 1869, Miescher described a completely new nuclear molecule that, unlike proteins, contained large amounts of phosphorus. He named this substance 'nuclein,' marking the first description of DNA. Miescher passed away long before Watson, Crick, Wilkins, and Franklin announced the precise role DNA played in cells in 1953. Through his discovery, Miescher laid the groundwork for all subsequent DNA research.

KEYWORDS: DNA. Friedrich Miescher. Nuclein.

Correspondencia:

Carlos Ortiz-Hidalgo
E-mail: ortzhidalgoCarlos@gmail.com

Fecha de recepción: 22-06-2024

Fecha de aceptación: 29-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000213

Gac Med Mex. 2024;160:465-471

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

“...as men work on the cell in the course of the following centuries, your name (Friedrich Miescher) will be gratefully remembered as the pioneer of this field.”

CARL LUDWIG (1816-1895)

Introducción

El primer paso en la comprensión de la función y composición química del núcleo celular tuvo lugar en Tübingen, una pintoresca ciudad alemana en la región de Baden-Württemberg, ubicada a lo largo del río Neckar, donde se encuentra la prestigiosa Universidad de Tübingen, fundada en 1477 por el conde Eberhard V (1445-1496), en cuyos pasillos han transitado grandes figuras como Johannes Kepler (1571-1630), Georg Wilhelm Friedrich Hegel (1770-1831), Félix Hoppe-Seyler (1825-1895), Franz von Leydig (1821-1908), Alois Alzheimer (1864-1915), Karl Hürthle (1860-1945) y Hugo von Mohl (1805-1872). Además, varios miembros de la facultad y exalumnos han sido galardonados con el Premio Nobel, como Christiane (Janni) Nüsslein-Volhard (1942-), quien recibió el premio en medicina en 1995; Günter Blobel (1936-2018), premio en medicina en 1999; Bert Sakmann (1942-) y Adolf Friedrich Johann Butenandt (1903-1995), premio en química en 1939, entre otros distinguidos académicos.¹

En lo alto de la colina Spitzberg se erige el Castillo de Tübingen (*Schloss Hohentübingen*), lugar donde se estableció el primer laboratorio de bioquímica en Europa, salas donadas por el rey Guillermo I de Wurtemberg (Figura 1).² La cocina del Castillo fue transformada en un laboratorio de química (*Schlosslaboratorium*), dirigido por el renombrado bioquímico alemán Felix Hoppe-Seyler (1825-1895), con la misión de expandir el conocimiento principalmente sobre fisiología celular, comenzando así la etapa más fructífera de su carrera (Figura 2).

En ese entorno, en la primavera de 1868, Johan Friedrich Miescher (1844-1895), un joven médico suizo, comenzó su carrera como investigador bajo la tutela de Hoppe-Seyler.³ En ese laboratorio, Miescher aisló, analizó y reconoció una macromolécula nuclear única, con lo que sentó las bases para que, 82 años después, James D. Watson (1928-), Francis H. C. Crick (1916-2004), Maurice H. F. Wilkins (1916-2004) y Rosalind E. Franklin (1920-1958) realizaran el descubrimiento de la estructura del ADN.^{4,5}

Johan Friedrich Miescher

Johan Friedrich (Fritz) Miescher nació en Basilea, Suiza, el 13 de agosto de 1844, en el seno de una

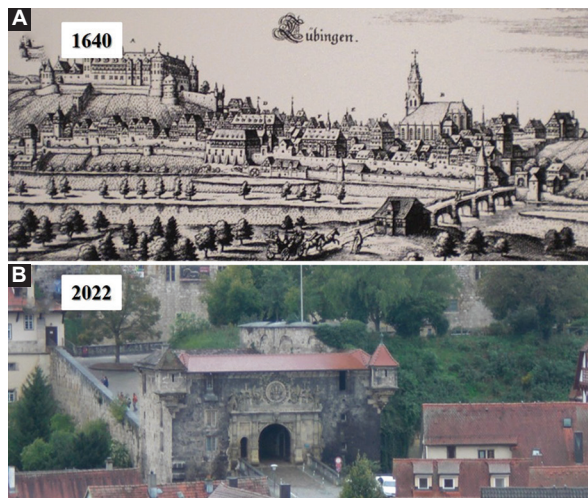


Figura 1. Castillo de Tübingen. **A:** vista del Castillo en 1640 (postal adquirida en tienda de regalos, Tübingen). **B:** entrada actual (2022). Fotografías propiedad del autor.

familia intelectualmente distinguida (Figura 3A).⁶ Su padre, Friedrich Miescher, fue médico y profesor de anatomía patológica y su madre, Antonie His, pertenecía a la aristocracia de Basilea. Dentro del hogar convivió con su tío, Wilhelm His (1831-1904), un destacado profesor de anatomía, fisiología y embriología e inventor del microtomo, cuya influencia resultó vital en la trayectoria profesional de Friedrich. A pesar de su inicial inclinación hacia el sacerdocio y por la resistencia de su padre, en 1862 Miescher optó por ingresar a la escuela de medicina en Basilea, donde asistió a clases tanto de su padre como de su tío. En el verano de 1865, Miescher trabajó en la Universidad de Göttingen, en el laboratorio de química de Friedrich Wöhler (1800-1882), mejor conocido por haber sido el primero en aislar el berilio o el aluminio metálico y haber realizado la síntesis de la urea.

En Göttingen, Miescher contrajo fiebre tifoidea, por lo que no pudo reanudar sus estudios sino hasta 1866 y se graduó dos años después. Al terminar su carrera, descartó especialidades en las que las interacciones de los pacientes eran necesarias, debido a que tenía un problema de audición. Fue entonces que, a sugerencia de su tío Wilhelm His, ingresó a la Universidad de Tübingen para hacer investigación al lado de Felix Hoppe-Seyler (1825-1895), pionero de la química fisiológica en Europa, pues de acuerdo con los consejos de su tío, “la solución definitiva al problema del desarrollo de los tejidos se encontraría en la química”.⁷ Miescher pasó sus primeros meses en Tübingen aprendiendo las técnicas de química orgánica en el laboratorio del

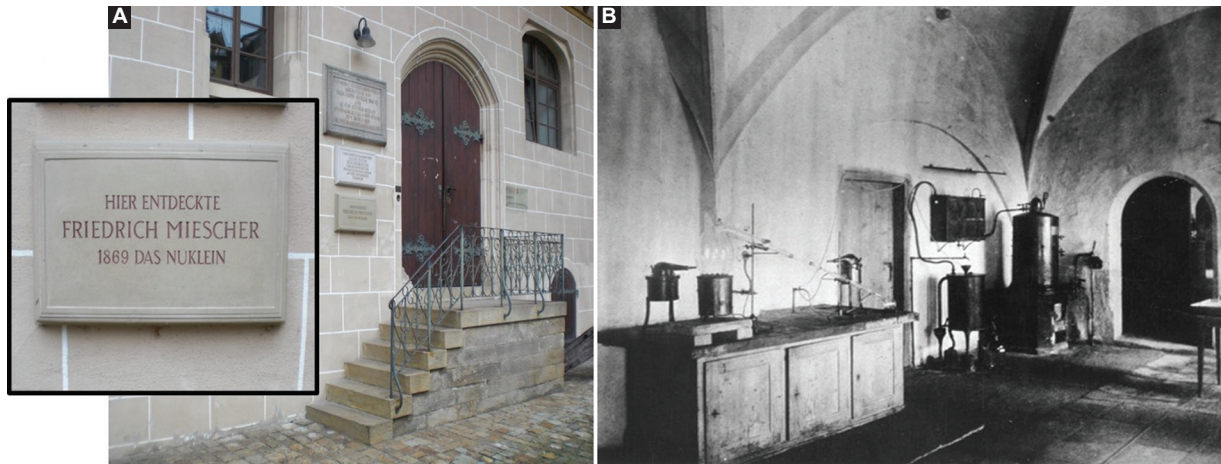


Figura 2. A: entrada al laboratorio (cocina) del castillo de Tübingen. Junto a la entrada, en la escalera, actualmente se encuentra una placa conmemorativa que indica que en ese lugar Friedrich Miescher descubrió la nucleína en 1869 (fotografía tomada por el autor). **B:** laboratorio de la cocina del castillo de Tübingen hacia 1879. Dominio público (<https://www.unimuseum.uni-tuebingen.de/en/exhibitions/visit-the-mut-exhibitions/castle-laboratory/the-castle-laboratory-tuebingen>).

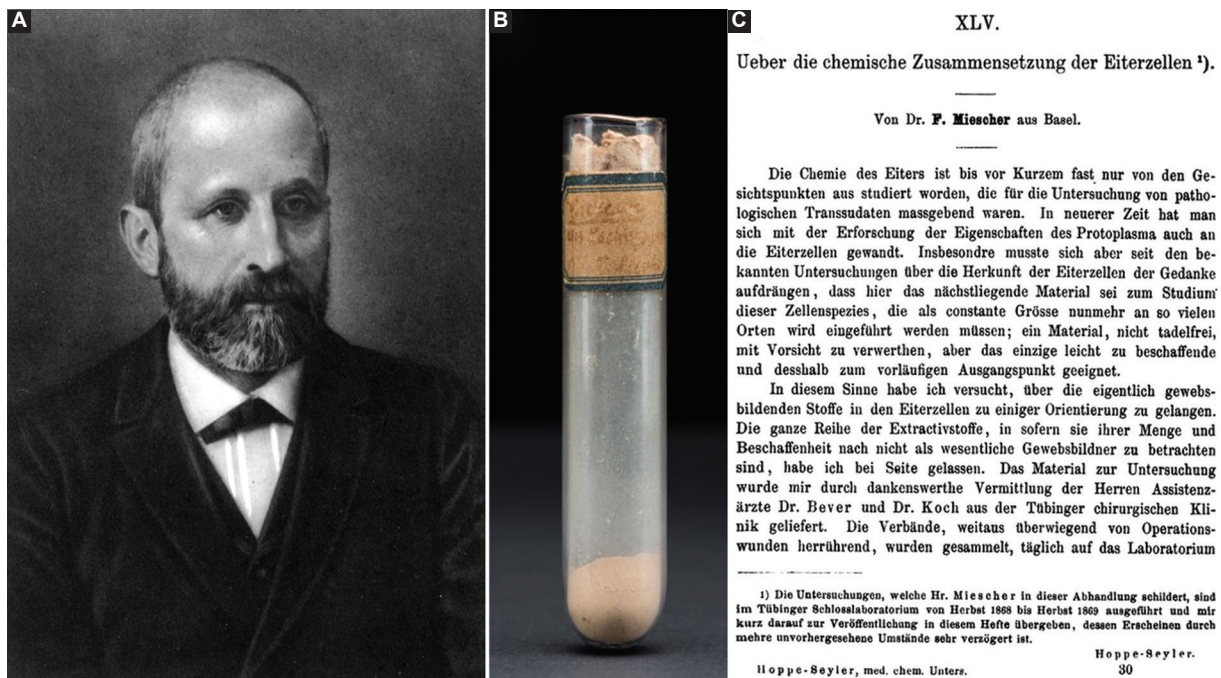


Figura 3. A: Friedrich Miescher (1844-1895). Dominio público (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Friedrich_Miescher.jpg). **B:** tubo donde se conserva la "nucleína" obtenida del esperma de salmón. La etiqueta presenta la escritura a mano de Miescher. Dominio público (<https://www.unimuseum.uni-tuebingen.de/en/exhibitions/visit-the-mut-exhibitions/castle-laboratory/the-discovery-of-nucleic-acid>). **C:** portada de la publicación original de 1871, titulada "Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen" ("Sobre la composición química de las células del pus"), donde se describe la nucleína.

químico Adolf Strecker (1822-1871), antes de incorporarse al laboratorio de Hoppe-Seyler.

En una época en la que los científicos aún debatían el concepto de célula, Hoppe-Seyler se dedicaba a aislar las moléculas celulares, pues consideraba que

todos los procesos de la vida deben ser químicos. Como joven médico, Hoppe-Seyler había ingresado en 1854 al instituto de investigación de Rudolf Virchow (1821-1902), en Berlín, y en 1861 fue nombrado profesor de química aplicada en Tübingen.⁸ Sus logros en

bioquímica marcaron época. Escribió un libro de texto sobre técnicas de química orgánica (*Physiologische Chemie*, 1877), que fue el más influyente sobre análisis químico. Estuvo interesado en la química de diversos fluidos corporales, particularmente de la sangre y fue él, por ejemplo, quien le dio el nombre a la hemoglobina (*Hämoglobin*) y bautizó a la forma oxigenada como *Oxyhämoglobin*.⁹

En 1802, el microscopista austríaco Franz Andreas Bauer (1758-1840), al estudiar las células de orquídeas, observó una estructura central densa. Posteriormente, Jan Evangelista Purkyně (1787-1869) describió esta estructura como la vesícula germinativa en los ovocitos de pollo. Fue en 1831 cuando el botánico escocés Robert Brown (1773-1857), al examinar las hojas de orquídeas, notó que todas las células contenían una mancha oscura en su interior y acuñó el término “núcleo”, sin comprender completamente su naturaleza.¹⁰

Dos años antes de que Miescher llegara a Tübingen, fue publicado el libro del fisiólogo alemán Ernst H. P. A. Haeckel (1834-1919) titulado *Generelle Morphologie der Organismen* (1866), en donde discutía la química y función del núcleo y el citoplasma. Haeckel sugirió que el núcleo era el responsable de la transmisión de las características hereditarias, mientras que el citoplasma se ocupaba de la adaptación de la célula a su entorno. Afirmó que ambos componentes contenían proteínas, pero que el núcleo se distinguía del citoplasma por pequeñas diferencias fisicoquímicas.¹⁰

A fin de analizar la composición nuclear, Hoppe-Seyler instruyó al joven Miescher a investigar los núcleos de los leucocitos de la sangre. Para esta tarea se necesitaba un buen suministro de células y una forma de eliminar la cobertura citoplásmica para estudiar por separado el núcleo. Obtener neutrófilos directamente de la sangre era difícil por el efecto de la dilución, pero Tübingen resultó ser el lugar idóneo, pues en esta región se libraba una guerra con Prusia y en el hospital yacían cientos de soldados con lesiones infectadas, las cuales estaban repletas de pus compuesta por numerosos neutrófilos.

Miescher recolectó las vendas sucias para utilizar el pus y aislar el núcleo de los neutrófilos, pero necesitaba más. Su siguiente parada fue el rastro local para obtener un estómago de cerdo; le interesaba la cubierta mucosa que lo recubría, por la presencia de pepsina que ahí se encontraba y que podía digerir el núcleo, técnica que había sido descubierta en 1868 por el fisiólogo alemán Wilhelm F. Kühne (1837-1901).

Miescher llevó las vendas y el estómago de cerdo al laboratorio del Castillo de Tübingen. Para eliminar las células de los vendajes utilizó una solución de agua y sulfato de sodio, a una proporción de 9:1. En aquel entonces no había centrifugadoras disponibles en el equipo de laboratorio, por lo que tuvo que esperar varios días hasta que las células se sedimentaran. Lavó las células de dos a tres veces y finalmente las recolectó por filtración y comprobó el procedimiento por microscopía.¹¹ A continuación, retiró la pepsina de la superficie del estómago de cerdo y la mezcló con el pus. Después de que la enzima digirió el citoplasma de las células, el núcleo quedó expuesto, lo que permitió el examen del contenido nuclear.

La pregunta que se formuló Miescher fue ¿de qué está hecho el núcleo? Pasó varios meses analizando su composición química y descubrió finalmente que contenía carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Él sabía que estos elementos estaban presentes en todos los seres vivos, pero esa molécula contenía algo más que la hacía diferente: ácido rico en fósforo (P_2O_5). La proporción de fósforo en la sustancia nuclear que identificó era diferente de la de cualquier otra molécula orgánica conocida hasta ese momento y como la encontró en el núcleo, la denominó “nucleína” (Figura 3B).³⁻⁶

En una carta a su tío firmada en 1869, Miescher escribió que las observaciones preliminares le llevaron a sospechar que la nucleína también se encontraba en el hígado, el riñón, los testículos y los eritrocitos nucleados, por lo que sugirió que podría tratarse de un ácido:

En mis experimentos con soluciones débilmente alcalinas, al neutralizar la solución, pude obtener precipitados que tampoco podrían disolverse en agua, ácido acético, ácido clorhídrico muy diluido o en soluciones de cloruro de sodio, y que por lo tanto no podrían pertenecer a cualquiera de las proteínas conocidas hasta ahora... Según estas reacciones [el precipitado] no parece ser una proteína real, sino que corresponde a mucina, aunque no exactamente.

Sin saberlo, Miescher había obtenido por primera vez el componente principal del ADN.¹²

Intrigado por el resultado, repitió el experimento con espermatozoides de rana, de carpa común y de toro; en cada ensayo encontró exactamente la misma molécula. Posteriormente, Miescher experimentó con los espermatozoides de salmón, donde describió que había dos componentes químicos: nucleína ácida y protamina básica.¹²

A principios de la década de 1880, Albrecht Kossel (1853-1927), también alumno de Hoppe-Seyler, purificó la sustancia y descubrió sus propiedades ácidas, por

lo que cambió el nombre de nucleína a ácido nucleico (algunos atribuyen que este nombre fue propuesto por Richard Altman [1852-1900]).¹² Posteriormente, Kossel demostró que el ácido nucleico contenía bases púricas y pirimidínicas, un azúcar y un fosfato. El trabajo de numerosos científicos en la década de 1930 caracterizó aún más los ácidos nucleicos, incluida la identificación de las cuatro bases y la presencia de desoxirribosa.¹³ Por sus contribuciones en el desciframiento de la química de ácidos nucleicos, Kossel recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1910; en su Conferencia Nobel, no mencionó los resultados de Miescher sobre la nucleína y la protamina.¹⁴

Aunque Miescher concluyó su trabajo en agosto de 1869, el artículo sobre la nucleína no se publicó sino hasta dos años después. Como la nucleína era una molécula nueva, Hoppe-Seyler mostró escepticismo sobre su existencia y quiso confirmar los resultados antes de publicarlos. Al verificar el hallazgo de Miescher, encontró propiedades de solubilidad y un análisis elemental idéntico. Finalmente, el artículo de Miescher se publicó en 1871 con el título "*Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen*" ("Sobre la composición química de las células del pus"), que fue incluido como el primer artículo del fascículo de la revista *Medicinischem-Chemische Untersuchungen*, editada y publicada por el mismo Hoppe-Seyler (Figura 3B).^{15,16} A este artículo original le siguieron dos trabajos más sobre la nucleína: uno escrito por Pal Plósz (1844-1902) y otro por Nikolai Nikolaevich Lubavin (1845-1918), ambos alumnos de Hoppe-Seyler, quienes informaron la presencia de nucleína en los eritrocitos nucleados de aves y serpientes, pero no en eritrocitos bovinos que, como los de los humanos, carecen de núcleos.^{16,17} Como Miescher, Hoppe-Seyler excluyó la posibilidad de que la nucleína fuera un producto de degradación del procedimiento de aislamiento y concluyó que era diferente a cualquier otra sustancia antes aislada y, por lo tanto, se trataba de una sustancia propia nueva. El artículo de Miescher no despertó un gran interés inicial en la comunidad científica. La posible causa fue el título, ya que no menciona la estructura, la composición nuclear ni hace referencia a la nucleína.

En el otoño de 1869, Miescher regresó a Basilea por un corto tiempo.^{3,6} Durante ese período escribió diversos trabajos científicos sobre el análisis de la composición bioquímica de los leucocitos, que incluía el descubrimiento y la caracterización de la nucleína. Con la idea de que su formación como investigador aún no estaba completa, buscó un nuevo sitio de instrucción

y nuevos proyectos para ampliar su adiestramiento científico. Fue entonces cuando decidió trasladarse al Neue Physiologische Anstalt en Leipzig, el cual se encontraba bajo la dirección del fisiólogo alemán Carl Ludwig (1816-1895), renombrado y reconocido investigador, quien, al igual que Hoppe-Seyler, resultó ser muy inspirador; Miescher lo veneró durante toda su vida. En este nuevo laboratorio, Miescher investigó, entre otras cosas, los tractos nerviosos que transmiten el dolor en la médula espinal.^{3,12}

Regresó a Basilea y, junto con su tío His, continuó sus estudios sobre los núcleos de diversas células de aves y huevos de salmón; sostenía que el criterio más confiable para distinguir químicamente al núcleo era la presencia de nucleína. En 1872, a los 28 años, Miescher fue nombrado profesor (*Privatdozent*) de fisiología en la Universidad de Basilea, cargo que anteriormente había sido ocupado por su padre y luego por su tío. Este nombramiento le proporcionó más recursos y equipos para su investigación, pero también implicó que debía impartir clases. A pesar de sus esfuerzos, Miescher no era un buen maestro. Su timidez y dedicación a la investigación dificultaban la relación con sus estudiantes, ya que a menudo invertía largas horas en el aislamiento de la nucleína. Tendía a ser introspectivo y prefería trabajar solo. Esta actitud retraída pudo haber sido el resultado de los problemas auditivos que sufrió desde su infancia. A pesar de esto, quienes convivieron con Miescher lo describieron como un dedicado y gran mentor.^{4,12}

En Basilea, Miescher retomó su investigación sobre la nucleína, centrándose en el análisis de espermatozoides de diversas especies, en particular del salmón, debido a la próspera población de este pez en el río Rin. Repitió el análisis de las propiedades elementales de la nucleína y confirmó la presencia de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y una alta proporción de fósforo, cuya proporción en la nucleína del esperma de salmón estimó en 22.5 % de la masa total¹² (cálculo muy cercano a la proporción real de 22.9 %) y estableció que todo el fósforo en la nucleína estaba presente en forma de ácido fosfórico.¹²

El análisis de la nucleína aislada de espermatozoides de salmón confirmó sus propiedades ácidas, y Miescher determinó que debía estar compuesta por "al menos cuatro ácidos básicos" y que probablemente era una molécula de alto peso molecular.¹² Además describió la morfología de los espermatozoides de salmón, en cuya cabeza informó que la nucleína ácida "multibásica" estaba unida en estado salino a una molécula básica, a la cual llamó "protamina". Juntas,

nucleína y protamina, constituyen casi toda la masa de las cabezas del espermatozoide.^{6,8,12} Entre 1872 y 1873, Miescher extendió sus estudios al espermatozoide de carpas, ranas, pollos y toros; encontró nucleína en todos.¹² Tras determinar que la nucleína era ácida, acuñó el término “nucleína-ácido protamina” para describir esta combinación; sin embargo, este término no se popularizó.

Una década después del descubrimiento de Miescher, el citólogo alemán Walther Flemming (1843-1905) utilizó anilina para teñir células y descubrió una estructura en el núcleo que absorbía la tinción basófila, a la que llamó cromatina.^{18,19} En 1888, Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz (1836-1921) introdujo el término cromosoma para describir las estructuras en forma de bucle de la cromatina que había observado.

El 28 de mayo de 1885 se inauguró en Basilea el Vesalianum, un centro dedicado por primera vez a la investigación y enseñanza de anatomía y fisiología. Este lugar fue nombrado en honor a Andreas Vesalius (1515-1564), quien había publicado su obra *De humani corporis fabrica libri septem*, precisamente en Basilea en 1543.²⁰ En el Vesalianum, Miescher se esforzó por crear un entorno científico de excelencia y contrató a varios científicos calificados con quienes desarrolló instrumentos innovadores para la fisiología experimental.¹² Miescher se convirtió en el primer director de ese instituto y organizó el primer congreso de fisiología en Basilea en 1889, al que asistieron 50 científicos.

Miescher fue un investigador laborioso e incansable. Para asegurar su trabajo con la nucleína, laboró largas horas en condiciones adversas, a una temperatura ambiente de 4 °C (39 °F), con las ventanas del laboratorio abiertas para evitar el deterioro del material extraído del espermatozoide de salmón. Uno de sus alumnos, Fritz Suter refirió que su dedicación a la investigación era tal que el mismo día de su boda acudió a su laboratorio a laborar. Su boda tuvo lugar en 1878, con Marie Ann Rusch, con quien concibió tres hijos.^{3,4,6,12}

A principios de la década de 1890, Miescher contrajo tuberculosis y enfermó gravemente, lo que le obligó a dejar de trabajar. Una estancia en un sanatorio en Davos no logró mejorar su salud y murió el 26 de agosto de 1895 a la edad de 51 años.^{3,4,12} Dentro de la Sociedad Max Planck para la Promoción de la Ciencia (*Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften*) existe un laboratorio que lleva el nombre de este ilustre personaje: Laboratorio Friedrich Miescher de la Sociedad Max Planck.

El mérito de Miescher es haber persistido en el estudio de la composición nuclear cuando las técnicas químicas estaban aún en sus inicios, y, además, haber percibido la importancia de su hallazgo.²¹ Unos años después, Walther Flemming (fundador del estudio de la citogenética y el descubridor de la mitosis), no estaba satisfecho de que se supiera lo suficiente sobre la nucleína como para llamarla la sustancia de los cromosomas, por lo que introdujo la palabra “cromatina”. Las investigaciones posteriores justificaron la cautela de Flemming.

Tras la muerte de Miescher, su tío Wilhelm His escribió: “el mérito de Miescher y su obra no disminuirán; por el contrario, crecerán, y sus descubrimientos y pensamientos serán semillas para un futuro fructífero”.²² Y cuán ciertas fueron estas palabras.

Miescher realizó uno de los descubrimientos más importantes en la historia de la ciencia, pero pasarían muchos años antes de que se reconociera que la sustancia que había aislado del núcleo de las células del pus contenía información genética. Tuvieron que transcurrir 75 años antes de que Oswald T. Avery Jr. (1877-1955), Colin MacLeod (1909-1972) y Maclyn McCarthy (1911-2005) demostraran que el ADN era el portador de esa información, y otra década más antes de que Watson, Crick, Wilkins y Franklin desentrañaran su estructura.^{5,23} El descubrimiento de la nucleína por Miescher puede considerarse el nacimiento de la genética molecular.²⁴

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento para este trabajo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no realizó experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, reconoció y siguió las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Wikipedia [Internet]. University of Tübingen. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/University_of_T%C3%BCbingen
2. Frijhoff W. University Town of Tübingen. Report on the application of Tübingen for the UNESCO World Heritage List. Disponible en: https://www.tuebingen.de/Dateien/weltkulturerbe_report_englisch.pdf
3. Dahm R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Dev Biol.* 2005;278(2):274-288. DOI: 10.1016/j.ydbio.2004.11.028
4. Lamm E, Harman O, Veigl SJ. Before Watson and Crick in 1953 came Friedrich Miescher in 1869. *Genetics.* 2020;215(2):291-296. DOI: 10.1534/genetics.120.303195
5. Ortiz-Hidalgo C. Encontramos el secreto de la vida. 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN. *Ann Med Hospital ABC.* 2003;48:177-188.
6. Wolf G. Friedrich Miescher. The man who discovered DNA (2003). Disponible en: http://www.bizgraphic.ch/miescheriana/html/the_man_who_discovered_dna.html
7. Dahm R. From discovering to understanding. Friedrich Miescher's attempts to uncover the function of DNA. *EMBO Rep.* 2010;11:153-160. DOI: 10.1038/embor.2010.14
8. Hall K, Sankaran N. DNA translated: Friedrich Miescher's discovery of nuclein in its original context. *Br J Hist Sci.* 2021;54:99-107. DOI: 10.1017/S000708742000062X
9. Perutz M. Hoppe-Seyler, stokes and haemoglobin. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995;376:449-450. DOI: 10.1515/bchm3.1995.376.8.449
10. Pederson T. The nucleus introduced. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3:a000521. DOI: 10.1101/cshperspect.a000521
11. Thess A, Hoerr I, Panah BY, Jung G, Dahm R. Historic nucleic acids isolated by Friedrich Miescher contain RNA besides DNA. *Biol Chem.* 2021;402(10):1179-1185. DOI: 10.1515/hsz-2021-0226
12. Dahm R. Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. *Hum Genet.* 2008;122:565-581. DOI: 10.1007/s00439-007-0433-0
13. Kossel A, Neumann A. Nucleinsäure und thyminsäure. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift f. physiolog. Chemie* 1896;22:74-81.
14. Ávila-Medrano BA, Ávila-Medrano EK. Ludwig Karl Martin Leonhard Albrecht Kossel. En portada. *Rev Med Clin.* 2020;4(2):65-67.
15. Miescher, F. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen. *Medizinisch-chemische Untersuchungen.* 1871;4:441-460.
16. Plosz, P. Ueber die eiweissartigen Substanzen der Leberzelle. *Pfluger's Archiv d. ges. Physiol.* 1873;7:371-390.
17. Lubavin N. Ueber die kuenstliche Pepsinverauung des Caseinsund die Einwirkung von Wasser auf Eiweisssubstanzen. *Hoppe-Seyler's MedicinischChemische Untersuchungen.* 1871;4:463-485.
18. Paweletz N. Walther Flemming: pioneer of mitosis research. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2:72-75. DOI: 10.1038/35048077
19. Dahm R, Banerjee M. How We Forgot Who Discovered DNA: Why it matters how you communicate your results. *Bioessays.* 2019;41:e1900029. DOI: 10.1002/bies.201900029
20. Kerner D. Andreas Vesalius und das Os Vesalianum [Andreas Vesalius and the os Vesalianum]. *Zentralbl Chir.* 1957;2;82:217-221.
21. Olby R. Cell chemistry in Miescher's day. *Med Hist.* 1969;13(4):377-82. DOI: 10.1017/s0025727300014800
22. His W. Einleitung. En: His W, editor. *Die Histochemischen und Physiologischen Arbeiten von Friedrich Miescher.* F. C. W. Vogel, Leipzig; 1897. p.1:1-4
23. Portin P. The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA. *J Genet.* 2014;93:293-302. DOI: 10.1007/s12041-014-0337-4
24. Bosman FT. From Miescher to molecular DNA technology; a chapter from the medical history of the past century. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1999;143:2009-2014.