

## LA TUBERCULOSI? NO S'HAVIA ERADICAT? CENT ANYS DEL BACTERI MÉS PERSISTENT

PERE-JOAN CARDONA

*Unitat de Tuberculosi Experimental, Institut Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona i Universitat Oberta de Catalunya*

Adreça per a la correspondència: Pere-Joan Cardona. Unitat de Tuberculosi Experimental, Institut Germans Trias i Pujol, Edifici Escoles. Crta. de Can Ruti, s/n. 08916 Badalona.  
Adreça electrònica: [pjcardona@igtp.cat](mailto:pjcardona@igtp.cat).

### RESUM

Aquest treball pretén donar una visió de l'estat de la lluita contra la tuberculosi fa cent anys a Catalunya, bo i repassant-ne aspectes epidemiològics, de profilaxi i tractament de la malaltia. Igualment s'aprofundeix en les contribucions d'investigadors catalans en l'estudi de l'etiopatogènia: des de la teoria de la mutabilitat del doctor Ferran que porta al disseny de la vacuna antialfa, passant per la matisació que va donar a la teoria Ravetllat-Pla i la comercialització d'una nova teràpia basada en la utilització d'un sèrum específic contra la «forma d'atac» del bacil tuberculós, i a les observacions del doctor Conrad Xalabarder de les formes sense paret celular. Igualment es posen de manifest els reptes que encara romanen: el desconeixement del mecanisme d'infecció latent o d'inducció de la lesió més característica, la cavitat pulmonar. En aquest sentit es presenten les contribucions del nostre grup basades en la «hipòtesi dinàmica», que defensa la infecció com un procés continu de reinfecció endògena, que preveu la impossibilitat de generar vacunes que l'evitin, i que ha permès el disseny d'una vacuna terapèutica (la RUTI) per reduir el temps de la quimioteràpia.

**Paraules clau:** *Mycobacterium tuberculosis*, infecció tuberculosa latent, hipòtesi, dinàmica, vacuna, RUTI.

### TUBERCULOSIS? IT WAS ERADICATED, WASN'T IT? A HUNDRED YEARS OF THE MOST PERSISTENT BACTERIUM

### SUMMARY

This work pretends to offer a view on the fight against tuberculosis in Catalonia 100

years ago, summarizing aspects on its epidemiology, prophylaxis and treatment. It also explains the contribution of catalonian researchers in the study of its etiopathogenesis: The mutability theory of Dr. Ferran and the design of the anti-alpha vaccine. The refinement of this theory that led to the theory Ravetllat-Pla and the introduction of a new therapy based on the administration of specific serum against the attack form of the bacilli. And the studies of Dr. Conrad Xalabarder on the cell wall deficient forms. Furthermore, it is highlighted the challenges that still remain. The lack of knowledge on the mechanisms that led to latent tuberculosis infection or the induction of the most characteristic lesion: the pulmonary cavity. In this regard the contributions of our group in these fields are summarized. Mainly based in the "dynamic hypothesis", that considers the infection as a continuous process of endogenous reinfection. This theory supports that the design of vaccines able to avoid it are impossible, and has been the bases for the design of the therapeutic vaccine RUTI, which will allow the reduction of chemotherapy treatment.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, latent tuberculosis infection, dynamics, hypothesis, vaccine, RUTI.

## LA TUBERCULOSI EL 1912 A CATALUNYA

La tuberculosi era una malaltia innombrable. A la ciutat de Barcelona el 1911 provocava 1.851 casos de mort, és a dir, en una ciutat de 592.500 persones, causava la mort del 0,351 % de la població anualment (la mortalitat global era d'un 2,4 %), precisament en el sector més productiu de la població, entre vint i trenta anys (Recolons, 1976). Per fer-nos càrrec de l'impacte de què parlem, el percentatge de mortalitat que actualment causen les malalties respiratòries (essencialment malalties pulmonars obstructives cròniques, MPOC), és aproximadament un 0,11 % (la mortalitat global és d'un 0,9 %), amb la diferència que aquestes afecten un sector de la població envellida (Borrell *et al.*, 2011). Justament quaranta anys després que el professor Robert Koch en pogués demostrar la causa etiològica, la malaltia ja s'havia després de l'aurèola romàntica que l'acompanyava, i va esdevenir la malaltia dels pobres i desvalguts, i alhora un instrument de transformació social de primer ordre. Identificat el problema de la transmissió per via aèria, associat

a l'amuntegament, la tuberculosi va esdevenir el motor de l'apertura d'amples avingudes (com la via Laietana), juntament amb la necessitat, és clar, de control policial dels moviments obreristes que podien controlar fàcilment amb barricades els estrets carrerons de Ciutat Vella.

És per això que dos anys abans (el 1910) es feia a Barcelona el 1r Congrés Espanyol Internacional de Tuberculosi, on s'exposaren els últims avenços sobre la qüestió (Miret, 2012). En la vessant més bàsica es discutí sobre la naturalesa del bacil mateix i la importància de les formes sense paret cel·lular; o l'existència de diferents bacils per a les tuberculosis humana, bovina o aviar. En la terapèutica, romania certa esperança, ja que s'explicà l'observació de lesions curades (fibrosades) en necròpsies de pacients que havien mort per altres causes, però encara hi havia un gran escepticisme quant a fórmules basades en immunoteràpies o quimioteràpies. El control de la malaltia es basava en el control de la transmissió, és a dir, en l'aïllament dels malalts en habitatges a l'aire lliure, i la confiança que la sobrealimentació i el repòs farien la resta. Però, és clar, això el qui s'ho podia permetre,

ja que encara faltava un any perquè el primer sanatori antituberculós a Catalunya, el de Torrebónica, s'inaugurés (1911) (Bàguena, 1992). Tanmateix, en aquell congrés es proposaren mesures per millorar les condicions de vida dels obrers, habitatges, escoles, fàbriques, tallers... amb sol, ventilació, aigua i desaigues, tenint especial cura de la infància, esterilització de la llet, prohibició del treball infantil, colònies infantils, etc., mesures totes ben acollides però poc operatives, atès que l'Administració no tenia ni estructures ni mitjans. Igualment es féu esment que els grans aliats de la tuberculosi eren l'alcohol, el tabac, la ignorància i la immoralitat de tota classe. A escala terapèutica, en aquell congrés també hi va haver molta participació en relació amb les intervencions quirúrgiques de les formes extrapulmonars. També es féu ressò de la prova de la tuberculina, que feia dos anys que von Piquert, basant-se en les experiències de Koch, havia estandarditzat mitjançant l'aplicació de gotes d'un extracte tuberculínic en escarificacions de la pell, com a una gran eina per diagnosticar els casos de malaltia tuberculosa, fet que posteriorment es va anar matisant en el sentit que no solament s'identificaven malalts sinó que també detectava pacients amb infecció latent. Igualment es va fer esment de la radiografia de tòrax com un mètode diagnòstic i de control del malalt de primer ordre.

Aquell mateix any, el notable doctor Jaume Ferran assenyala a la *Gaceta Médica Catalana* la importància que la població adquireixi una bona immunitat contra la infecció, bo i basant-se en la seva teoria sobre la mutabilitat del *Mycobacterium tuberculosis*: «Una ciutat que elimini el bacil quedarà sense immunitat i si apareix un tuberculós provocarà una epidèmia. Tampoc no podrà prescindir dels microbis inofensius, que un dia originaran un bacil tuberculós». I afegeix: «El bacil acidoresistent en

cultiu pur sempre origina una malaltia crònica amb formació de tubercles, mai una forma aguda mortal. Això és perquè el bacteri clàssic, que tots creïem que era l'agent de la tuberculosi espontània, és només una de les nombroses varietats que conté l'organisme dels tuberculosos, totes derivades d'un saprófit vulgar, no acidoresistent, de cultiu fàcil, desproveït de la característica resistència a l'àcid del bacil de Koch». L'autor finalitza l'article amb un vehement «Jo tinc raó», que exemplifica el seu caràcter i augura els problemes que aquest li va provocar (Miret, 2012). I és que ja el 1897, el doctor Ferran ja havia presentat a l'Acadèmia de Ciències de París la seva teoria sobre l'etiopatogènia de la tuberculosi, basada en l'evolució del bacil per una sèrie de mutacions regressives o ascendents, i identificava un total de cinc d'aquestes varietats bacil·lars. Una d'aquestes, un saprófit vulgar, que va anomenar *bacil alfa*, fou la base de la vacuna que ell mateix va desenvolupar l'any 1897, amb la qual va començar a fer els seus primers assajos clínics vint-i-un anys després a Alzira (Matilla, 1997; Climent i Cid, 1995).

El Congrés de 1910, que es feia entre el 16 i el 22 d'octubre, es dugué a terme en els mesos posteriors a la mort del gran professor Robert Koch (el 27 de maig del mateix any), que acabà mig exiliat i progressivament apartat de la societat després de protagonitzar un dels rebomboris més sonats el 1890, durant el Congrés Mundial de Medicina a Berlín, en deixar entreveure que havia descobert un tractament que podria semblar prou eficaç contra la tuberculosi: la tuberculina, o el que llavors es va anomenar la «limfa de Koch». Posteriorment, i tal com el professor Koch ja havia alertat sense que ningú no el cregués, es va veure que no era tan eficaç, tot i tenir la seva utilitat en formes incipients, i extrapulmonars, i això va fer que s'utilitzés a bastament fins a l'en-

trada dels antibiòtics, cap al 1950 (Vilaplana i Cardona, 2010). En aquest sentit, mirant concretament el primer volum de *TREBALLS DE LA SCB*, de l'any 1913, s'observa que una de les comunicacions fou en relació amb la reactivitat cutània experimentada per la teràpia tuberculínica (Darder, 1913).

I és que només un any després, el 1911, els doctors Jacint Raventós i Lluís Sayé, amb l'ajut del doctor Darder, posaven en marxa el primer dispensari antituberculós a l'Hospital Clínic, on es va començar a practicar la col·lapsoteràpia, mitjançant l'aparell per fer pneumotòrax del doctor Forlanini. No fou fins l'any 1913 que els doctors Raventós i Sayé publicaven el llibre *Tractament de la tuberculosi pulmonar pel pneumotòrax artificial*, i van presentar els primers trenta-quatre casos tractats per aquest procediment, i el doctor Sayé mateix llegia la seva tesi doctoral *El pneumotòrax en el tractament de la tuberculosi*. La primera intervenció per tractar la tuberculosi pulmonar, la toracoplastia, no es va fer a Barcelona fins a l'any 1914, i la va dur a terme el doctor Puig Sureda (Miret, 2012).

Finalment, el 1912 hauria pogut ser transcendental per al control de la tuberculosi, si no fos perquè llavors la capacitat transversal de les ciències, com moltes altres vegades, fallà. Concretament dos estudiants de doctorat txecs, Hans Meyer i Josef Mally, sintetitzaven la molècula més important en el control de la tuberculosi: la isoniazida. Ho feren en un context purament acadèmic, en el pur exercici de la síntesi dels derivats hidrazínics dels acidopiridina-carboxílics. Llàstima que llavors a ningú no se li acudí d'avaluar-ne l'eficàcia contra el *M. tuberculosis*. Van caldre encara quaranta anys més per descobrir-ne la utilitat! (McDermoth, 1969).

## UNA ESCOLA CATALANA CONTRA LA TUBERCULOSI? DE FERRAN A XALABARDER

Si bé és ben coneguda la feina portada a terme pel doctor Lluís Sayé en la introducció de la vacuna BCG a Catalunya i l'Estat espanyol, juntament amb el doctor Pere Domingo, que es van encarregar de produir-la al Laboratori Municipal de Barcelona des del 1924 (Subira, 1998) (producció que el va sobreviure i va durar fins a l'any 1994), es tendeix a menysprear la contribució que podríem qualificar de més genuïnament catalana en la recerca contra la tuberculosi. I probablement això és degut al fet que el seu iniciador, el doctor Jaume Ferran, era el que avui podríem qualificar d'un «mal comunicador», amb una personalitat tirant a irascible. Tal com s'ha assenyalat prèviament, el doctor Ferran va distingir fins a cinc formes del bacil, que va qualificar de sapròfites (de la alfa a la èpsilon, i la forma gamma era el bacil descrit per Koch), i que reflectien una realitat que encara avui no se sap quina importància patogènica pot tenir: la de la pèrdua de la característica resistència a la decoloració àcida d'un percentatge important dels bacils de *M. tuberculosis* que romanen a les lesions tuberculoses. Aquest és un fet confirmat per diversos autors (Miller, 1932; Mattman, 2000; Beran, 2006; Markova *et al.*, 2012), i apareix de manera recurrent en la literatura, atès que podria explicar la manca de resposta als antibiòtics, i per tant la dilatació en l'administració temporal, el problema més important en el control d'aquesta malaltia avui dia.

La presència de formes no-acidoalcohol resistents als teixits infectats també va intrigar un deixeble del doctor Ferran: el doctor Ravetllat, veterinari de Salt (Bague, 1984). El doctor Ravetllat distingia tres formes en el cicle vital del bacil tuberculós: el bacil d'atac, l'intermedi o transitori, i el ba-

cil de Koch. Segons Ravetllat, el bacil d'atac era el responsable del procés infecciós, present als teixits infectats i que havia perdut la seva coloració acidoalcohol resistent.

Avui dia desconeixem si la forma d'atac i el bacil alfa eren els mateixos; en tot cas, en ambdós casos coincidia la característica del seu bon creixement *in vitro*, però en diferia la forma. En el cas de Ferran es caracteritzaven com a bacils colitífics (Matilla, 1977), mentre que en el cas de Ravetllat es descrivien com a formes coccàcies, molt més d'acord, val a dir, amb les descripcions que s'han fet posteriorment del bacil que ha perdut la paret cel·lular, i per tant la seva acidoalcohol resistència (Markova *et al.*, 2012). Fou cap a l'any 1919 que el doctor Pla i Armengol, metge especialitzat en tuberculosi, i de l'Acadèmia i Laboratori de Barcelona, s'interessà per les investigacions de Ravetllat, van confrontar treballs propis, els van repetir junts i separats, i van acabar fundant la «teoria Ravetllat-Pla» (Bagué, 1984; Pla, 1931). Com a resultat d'aquests estudis, comencen a treballar en la investigació per obtenir un sèrum a partir de vint-i-sis cavalls immunitzats amb aquesta forma coccàcia. Malauradament, Ravetllat mor el 1923, com a conseqüència d'un càncer, i deixa inconclusa l'obtenció del sèrum i de l'heмоantitoxina. Els seus hereus van entrar en contacte amb el doctor Pla i van donar peu a crear l'Institut Ravetllat-Pla a Barcelona, que començà amb el trasllat dels vint-i-sis cavalls destinats a l'obtenció del sèrum (Bagué, 1984).

El doctor Ramon Pla i Armengol, a partir de l'any 1924, un any després de la sobtada mort del doctor Ravetllat, i posteriorment la seva filla, la doctora Núria Pla, des del 1940 al 1980 foren els impulsors d'aquesta teràpia, que va tenir un enorme èxit a Amèrica del sud, a l'Estat espanyol i diversos països europeus, especialment Portugal i Bèlgica. Gran part d'aquest èxit fou l'exemplar rela-

ció comercial que van saber teixir amb els metges d'aquests països i el suport que els van proposar per a la realització d'assajos clínics i comunicacions científiques (Lugo, 2012). Mentrestant, el doctor Conrad Xalabarder, responsable de l'obra antituberculosa de La Caixa, els Dispensaris Blancs, va introduir el primer microscopi electrònic a l'Estat espanyol el 1950, i va contribuir a aquesta línia de recerca bo i comprovant que aquestes formes coccàcies no eren sinó bacils tuberculosos que havien perdut la seva paret cel·lular i que per això perdien les seves propietats tincionals. Es tractava d'unes formes *L* ja observades en altres microorganismes sotmesos a ambients estressants, com el que es pot trobar a l'interior d'una lesió tuberculosa (Xalabarder, 1958). El doctor Xalabarder també es va immernir en el terreny de la quimioteràpia, convençut que les sals de sofre tenien una activitat tuberculicida important. D'aquesta manera preparava les seves pròpies teràpies a base de tiosulfat sòdic, o fins i tot produint la combinació ISE, és a dir, incorporant un radical sulfat a les molècules d'isoniazida i etambutol (Miret, comunicació personal).

## RETORN AL FUTUR: QUÈ PENSARIEN ELS NOSTRES PREDECESSORS CIENTÍFICS DE L'ESTAT ACTUAL DE LA TUBERCULOSI?

En primer lloc caldria esperar que demostrarien una gran sorpresa pel caràcter residual, almenys mediàticament, que té la malaltia, en favor del càncer, la sida, o fins i tot la malària! Cal recordar que el 1912 encara hi havia malària a Catalunya, sobretot als aiguamolls de l'Empordà i del delta de l'Ebre. En aquest sentit, una de les grans tasques de la Mancomunitat catalana, que es crearia el 1914, era la de patrocinar la llui-

ta contra l'eradicació de la malària, tasca a bastament més assumible que l'eradicació de la tuberculosi. De fet, la tuberculosi va acabar matant l'honorable Enric Prat de la Riba, president de la Mancomunitat, l'any 1918...

Després mirarien les estadístiques i veurien en primer lloc que aquestes es basen en la incidència de la malaltia, i no en la mortalitat; i fins i tot en aquest cas trobarien que la incidència a Barcelona és terriblement baixa, tan sols 35 de cada 100.000 habitants. Immediatament, però, s'adonarien que tenim una de les taxes més altes d'Europa..., i que en tot cas la malaltia no ha fet sinó augmentar en nombres absoluts a escala mundial. S'adonarien que la gran solució d'aquesta malaltia es basa en una tàctica ben senzilla: el tractament directament observat. Patrocinat per una organització que vetlla per la salut a escala mundial, l'OMS (aquest fet també els interessaria força, atès que l'OMS es va fundar l'any 1948). Aquesta tàctica fa que calguin molts recursos per assegurar-lo, recursos que no existeixen i que fan ja poc creïble l'objectiu de reduir la incidència fins a un 50 % el 2050 (OMS, 2012).

En tercer lloc veurien que no hi ha sanatoris, ni dispensaris, però veurien com els pneumotòrax i les toracoplasties encara s'apliquen, encara que lluny d'aquí, a països com Rússia o l'Índia, on el fenomen de la multiresistència del bacil tuberculós fa estralls.

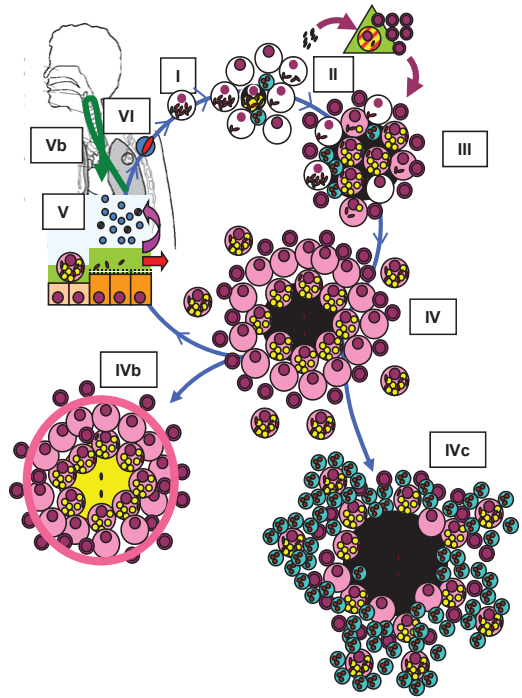
I llavors valorarien l'enorme eficàcia del tractament quimioteràpic: només sis mesos de tractament! I el fet que la gent no malalta positiva per a tuberculina també es tracta, durant 6-9 mesos, això sí, només amb un fàrmac. Però també acabarien entenent l'enorme despesa logística que significa i que constitueix una de les raons del fracàs del control d'aquesta malaltia.

En revisar l'estat de la recerca, veurien astorats com un nou tipus de resposta im-

munitària, la celular, és la responsable del control de la infecció, i com la producció d'anticossos, en la qual tant creien, té un paper molt secundari. Encara que també veurien com la immunitat celular és força limitant, ja que no és capaç d'evitar que els individus ens infectem. De fet, el perquè d'aquest procés ja el podrien haver deduït, ja que hi ha articles del 1916 (Wang, 1916) a partir dels quals ja es pot intuir que això és degut al fet que el bacil infecta els macròfags alveolars, i com que es divideix molt lentament (cada 24 h), ho fa tan discretament que el macròfag infectat és incapaç de generar la resposta inflamatòria suficient per alertar els limfòcits específics que l'activaran per poder destruir el bacil del seu interior. Només quan s'ajunten un grup suficient d'aquests macròfags, i generen un petit granuloma, és quan aquests limfòcits troben el seu objectiu. Però aleshores la infecció ja ha tingut lloc, ja és massa tard! (Cardona i Ivanyi, 2011). O sigui, que restarien doblement astorats; en primer lloc de saber que hi ha una resposta immunitària que controla la població bacillar que és de tipus celular; en segon lloc perquè durant noranta anys s'ha aplicat una vacuna, la BCG, que és capaç de generar aquesta resposta, però igualment no s'evita la infecció. Imagineu les seves cares quan sabessin que a més, quan s'ha volgut millorar aquesta vacuna, no ha estat possible superar-la, i que per tant els investigadors actuals tornen la mirada a mecanismes que ells, els científics del segle passat, ja havien estudiat, concretament a la resposta que ara anomenem *innata*, i que es basa en l'activació inespecífica d'aquests macròfags alveolars.

En aquest sentit, el nostre grup de recerca ha volgut contribuir a aquest coneixement, generant la «hipòtesi dinàmica» de la infecció tuberculosa latent (vegeu la figura 1), contraposada a la hipòtesi clàssica (Cardona, 2009), i donant lloc a la formació d'una

FIGURA 1. Cicle evolutiu de la infecció per *Mycobacterium tuberculosis* basat en la «hipòtesi dinàmica». L'entrada del bacil a l'alvèol pulmonar es caracteritza per la infecció del macròfag alveolar, on creix, i on, en generar una quasi inexistent resposta inflamatòria, quan en causa la necrosi, els bacils simplement infecten els macròfags dels alvèols adjacents, sense haver de generar cap lesió. Aquesta fase, que hem batejat com a fase unicel·lular de la infecció (i) permet al bacil una impunitat quasi total quant a provocar noves infeccions o reinfeccions fins i tot en els hostes amb la millor de les respostes immunitàries. Simplement perquè, en no generar una resposta inflamatòria prou important, és impossible de localitzar per als limfòcits específics. Posteriorment, un cop s'ha generat una resposta inflamatòria prou important, a causa de la proximitat de diferents macròfags infectats, ja hi ha una contigüitat entre el compartiment aeri i intersticial de l'alvèol, i per tant hi ha la possibilitat del drenatge de bacils cap al nòdul limfàtic regional, on tindrà lloc la presentació antigènica i la proliferació de limfòcits específics (ii). Aquests limfòcits passaran als vasos eferents i arribaran al costat dret, des d'on passaran al pulmó. En localitzar les lesions gràcies a la resposta inflamatòria, podran activar els macròfags infectats i destruir la majoria dels bacils (vora un 90 %), i la resta quedarà en un estat no replicatiu (iii). Un cop controlat el creixement, s'esdevé la neteja dels detritus cel·lulars i la transformació consegüent dels macròfags en macròfags alveolars. Aquestes cèl·lules també poden fagocitar bacils no replicatius immersos en el teixit necròtic (iv). D'aquesta manera els drena juntament amb ells mateixos, i formen part del líquid alveolar que és conduït progressivament cap als bronquis superiors, faringe, i posteriorment tracte gastrointestinal, i duen a terme el drenatge definitiu. Ara bé, part d'aquests bacils s'inclouen en els aerosols generats als bronquiolos terminals, fet que els permetrà reinfectar de nou el parènquima i refer el cicle (v). Aquest cicle es pot estroncar gràcies a l'encapsulació i aïllament del granuloma, amb la participació dels septes intralobars, i generaran la calcificació posterior del teixit necròtic, i per tant, dels bacils no replicatius del seu interior (ivb); o bé generar-se un recreixement dins dels macròfags escumosos dins del granuloma, fet que comporta l'arribada desmesurada de neutròfils, base per a la inducció de lesions cavitades (ivc). Extret de Cardona (2009) i Cardona i Ivanyi (2011).



Quina paradoxa, després de tant de temps, tornar de nou a vacunes terapèutiques (com la tuberculina) per millorar el que ha estat l'autèntica revolució en el control de la tuberculosi: la quimioteràpia. Actualment, la vacuna RUTI es troba a punt per iniciar el final del seu desenvolupament clínic, la fase iii. Valorant aquest cas de transferència de tecnologia, els nostres avantpassats es farien creus de les exigències regulatòries i els elevats estàndards de qualitat necessaris per portar un fàrmac al mercat.

Així doncs, quan aprofundíssim una mica més veurien que tampoc no sabem massa bé per on anem, ja que encara no sabem explicar de manera fefaent per què es genera la infecció latent, i per què aquesta es pot transformar en tuberculosi activa!

companyia biotecnològica (Archivel Farma, SL) que té cura del desenvolupament d'una vacuna terapèutica, la vacuna RUTI, destinada a reduir el temps d'administració del tractament antibiòtic (Vilaplana, 2010).

## PERÒ, PER QUÈ PATIM TUBERCULOSI?

Per això, els nostres visitants del passat es posarien nerviosos i ens farien la pregunta clau: però, per què patim tuberculosi? En realitat, si el bacil de Koch és capaç de mantenir-se tant de temps als teixits és un problema relatiu. Hi ha molts virus que ja tenen aquesta propietat. El problema és que un 10 % dels pacients amb infecció latent pateixen la malaltia. I aquest no és el principal interrogant... En realitat hi ha un 50 o 60 % d'aquests casos en què es pot explicar per què s'ha desenvolupat la malaltia. Una immunodepressió ho fa possible, i depèn de la intensitat d'aquesta que hi hagi més o menys probabilitats que hi hagi aquest creixement bacillar i la destrucció de teixits que ocasioni un quadre clínic. Ara bé, hi ha un percentatge important que genera un tipus de lesió típica: la cavitat tuberculosa, paradigma clínic d'aquesta malaltia en l'adult. Paradoxalment, per generar aquesta lesió es requereix una resposta inflamatòria important. En aquest sentit el nostre equip fa anys que intenta entendre aquest procés més enllà del concepte clàssic d'infecció, basat en la presència d'una lesió antiga als lòbuls pulmonars superiors que ressuscita com a conseqüència d'un procés d'immunodepressió local (Cardona, 2009; Cardona i Ivanyi, 2011). El que sembla clar és el tropisme del bacil pels lòbuls superiors, on hi ha menys irrigació capil·lar, i això provoca no tan sols un increment en la concentració d'oxigen (a causa del menor intercanvi de gasos), sinó que a més hi hagi menys vigilància immunitària. D'aquesta manera sembla que, en actuar, el sistema immunitari veuria una concentració bacillar excessiva, fet que provocaria una resposta inflamatòria desmesurada (Cardona, 2011). Però en la pràctica no tot és tan senzill, ja que hi ha un problema mecànic important: com

fer que una lesió de 0,5 mm es converteixi en una de 20 mm (vegeu la figura 2). En aquest sentit som a les beceroles: encara no sabem per què es dona aquest procés. Actualment, el nostre grup també està treballant activament en l'estudi d'aquest enigma, i almenys disposem d'un model experimental que permet reproduir la generació d'aquesta «superlesió» de manera satisfactòria, per la qual cosa en podem dissecar la fisiopatologia (Marzo, 2012). Pels resultats preliminars, tot plegat sembla indicar que hi ha un tipus de resposta de l'hoste (per tant, una característica genètica) que provocaria una entrada de neutròfils més important de l'habitual, fet que ocasionaria a la vegada un increment en la formació de macròfags escumosos, que en ser drenats i permetre el recreixement bacillar interior a la perifèria de la lesió generaria l'engrandiment del granuloma en qüestió de dies (vegeu la figura 1). Ara bé, també és cert que cal que hi hagi una acumulació local de diferents lesions per poder fer una lesió tan grossa (vegeu la figura 2) en qüestió de dies. Aquest aspecte es veuria afavorit als lòbuls superiors a causa de la menor irrigació capil·lar que també ocasionaria menys drenatge de bacils cap als nòduls limfàtics. En tot cas, aquest mecanisme, encara en estudi, s'integra perfectament en el concepte d'«hipòtesi dinàmica» de la infecció latent, basada en la constant reinfecció endògena. Quan aquesta té lloc als espais pulmonars superiors, hi hauria la possibilitat que en donar-se aquestes particularitats (hoste predisposat i acumulació de lesions) es pugui generar aquest tipus de lesió tan gran, i així burlar els mecanismes de fibrosi i encapsulament de les lesions (vegeu la figura 1), que són molt potents a l'hora d'evitar l'engrandiment de les lesions (Cardona i Ivanyi, 2011).



## CONCLUSIÓ: CENT ANYS DE RECERCA EN TUBERCULOSI. ESTEM BÉ, PERÒ NO TANT

Lamentablement, el 2112, la SCB haurà de tornar a demanar un nou article sobre l'estat de la tuberculosi, i un científic que encara no ha nascut farà una valoració prou desapassionada del problema. Segurament es queixarà de la lentitud del bacil. D'aquesta manera no podem anar bé... No es pot ser tan lent, tan sigillós. Seguirem tenint una vacuna basada en la immunitat cel·lular; segurament hi haurà teràpies que en reduiran el temps de tractament basades en la combinació de quimioteràpia, vacunes terapèu-

tiques, i immunomoduladors. Però de nou hi haurà el problema logístic que farà que en algun lloc del món es baixará la guàrdia per qualsevol crisi que impliqui una reducció de l'atenció sanitària..., és a dir, que es considerarà la tuberculosi com una infecció molt difícil d'eradicar, molt persistent, gràcies a la seva discreció, i seguirà causant estranyesa en la gent que es diagnostiqui, que seguirà preguntant:

«Tuberculosi? No s'havia eradicat?»

Tant de bo m'equivocui! Per molts anys, SCB!

## AGRAÏMENTS

A la doctora Cristina Vilaplana per la seva revisió crítica.

## BIBLIOGRAFIA

- ALOMAR, J. (1913). «La fixació del complement en la tuberculosi experimental». *Treb. Soc. Cat. Biol.*, 1: 240-247.
- BAGUÉ, N. (1984). «Aproximació a la vida i l'obra de Joaquim Ravetllat i Estech (1872-1923)». *Llull*, 7: 3-24.
- BAGUENA, M. J. (1992). *La tuberculosi i la seva història*. Barcelona: Fundació Uriach 1838.
- BERAN, V. [et al.] (2006). «Cell wall deficient forms of mycobacteria: a review» *Vet. Med.*, 7: 365-389.
- BORRELL, C. [et al.] (2011). *Natalitat i mortalitat a la ciutat de Barcelona. Informe 2000-2008*. Barcelona: Agència de Salut Pública.
- BROCK, T. D. (1999). *Robert Koch. A life in Medicine and Bacteriology*. Washington, DC: ASM Press.
- CARDONA, P. J. (2009). «A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection». *Infection*, 37: 80-86.
- CARDONA, P. J. (2011). «A spotlight on liquefaction: evidence from clinical settings and experimental models in tuberculosis». *Clin. Dev. Immunol.*, 868246.
- CARDONA, P. J.; IVANYI, J. (2011). «The secret tryps, impelling the pathogenicity of tubercle bacilli». *Enf. Infecc. Microbiol. Clin.*, 29 (supl. 1): 14-19.

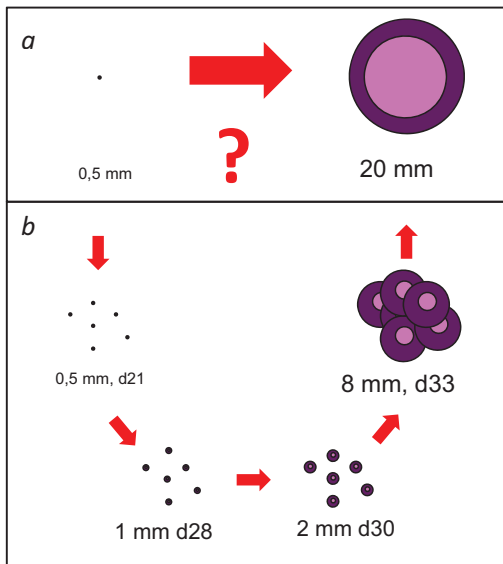


FIGURA 2. Inducció de les lesions cavitades. El gran interrogant de la inducció d'aquest tipus de lesions és com un granuloma de 0,5 mm es pot convertir en una cavitat de 20 mm (a). La resposta es troba en el model del ratolí C3HeB/FeJ. En aquest model en 21 dies s'indueixen les lesions de 0,5 mm; aquestes multipliquen la seva grandària per 2 en 7 dies, per 4 en 10 dies i per 8 en 12 dies. La conjunció de diverses lesions juntes fa que acabin desenvolupant-ne una de grossa de 20 mm (b).

- CLIMENT, F. I.; CID, J. (1995). *Trets biogràfics del Dr. Jaume Ferran i Clua*. Tortosa: Fundació Dr. Ferran.
- DARDER, J. (1913). «Reaccions tuberculíniques cutànies». *Treb. Soc. Cat. Biol.*, 1: 229-239.
- LUGO, S. (2012). *Ciència, indústria e ideologia desde la Catalunya del siglo xx. La heterodoxia incluyente del Instituto Ravellat-Pla (1919-1936)*. Universitat Autònoma de Barcelona. [Tesi doctoral]
- MARKOVA, N. [et al.] (2012). «Unique biological properties of *Mycobacterium tuberculosis* L-form variants: impact for survival under stress». *Intern. Microbiol.*, 15: 61-68.
- MARZO, E. [et al.] (2012). «Characterization of a new model of active TB in mice. Usefulness of anti-inflammatory therapy in the treatment of TB». A: *Tuberculosis 2012*. París: Institut Pasteur.
- MATILLA, V. (1977). *Jaime Ferran y su obra*. Madrid: Instituto de España.
- MATTMAN, L. H. (2000). *Cell wall deficient forms: Stealth pathogens*. Taylor & Francis.
- MCDERMOTT, W. (1969). «The story of INH». *J. Infect. Dis.*, 119: 678-683.
- MILLER, F. R. (1932). «The induced development of non-acid-fast forms of bacillus tuberculosis and other mycobacteria». *J. Exp. Med.*, 56: 411-424.
- MIRET, P. (2012). *La tuberculosi a Catalunya, des del segon terç del segle XIX, a la meitat del segle XX*. Universitat de Barcelona. [Tesi doctoral]
- OMS (2012). *Global Tuberculosis Control 2011*. Ginebra: OMS.
- PLA, R. (1931). «Die verschiedenen Formen des tuberkuloseerregers». *Beitr. Kin. Tuberk.*, 77: 47-55.
- RECOLONS, L. (1976). *La població de Catalunya: Distribució territorial i evolució demogràfica: 1900-1970*. Barcelona: Institut d'Estudis Catalans.
- SUBIRÀ, M. (1998). *Pere Domingo: Semblança biogràfica*. Barcelona: Institut de Estudis Catalans.
- VILAPLANA, C. [et al.] (2010). «Double-blind, randomized, placebo-controlled Phase I Clinical Trial of the therapeutic antituberculous vaccine RUTI». *Vaccine*, 28: 1106-1116.
- VILAPLANA, C.; CARDONA, P. J. (2010). «Tuberculin immunotherapy: its history and lessons to be learned». *Microbes Infect.*, 12: 99-105.
- WANG, C. Y. (1916). «An experimental study of latent tuberculosis». *The Lancet*, 11: 417-419.
- XALABARDER, C. (1958). «Electron microscopy of tubercle bacilli». *Excerpta Med. Sect. XV Chest. Dis.*, 11: 467-473.

## SOBRE L'AUTOR

**Pere-Joan Cardona.** Metge especialista MIR en microbiologia clínica i doctor en medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), és cap de la Unitat de Tuberculosi Experimental de l'Institut Germans Trias i Pujol (IGTP) i professor associat del Departament de Genètica i Microbiologia de la UAB des del 2001. Després de la seva formació a la Colorado State University (1995-1996), es dedica a l'estudi de la tuberculosi en la seva vessant més immunopatològica a través de models experimentals *in vitro*, *in vivo* i *in silico*, i utilitzant teixits d'origen humà. Revisor de diverses revistes especialitzades internacionals, és editor del llibre *Understanding tuberculosis*; autor de cinc capítols de llibre i de setanta articles revisats per experts (índex  $h = 21$ ). Igualment és editor acadèmic de la revista *PLOS One* des de 2009. És autor de set patents d'invenció, quatre de les quals es refereixen a la vacuna RUTI, la primera vacuna terapèutica contra la tuberculosi latent. Per desenvolupar aquesta vacuna, va fundar l'any 2000 una escissió a Badalona, Archivel Farma, i hi va col·laborar com a director científic i mèdic. Actualment la vacuna RUTI està fent tràmits per iniciar la fase III de desenvolupament clínic.